新規イミノジベンジル誘導体 Y-516 のイヌ における吸収, 代謝および排泄

有馬 徳行, 杉本 健二

吉富製薬株式会社中央研究所 〒871 福岡県築上郡吉富町小祝955

江角 凱夫, 高市 松夫, 横田 喬枝

第一化学薬品株式会社東海研究所 〒319-11 茨城県那珂郡東海村2117

Key words : Y-516, a psychotropic drug, absorption, metabolism, excretion, dogs

Absorption, Metabolism and Excretion of a New Iminodibenzyl Derivative Y-516 in Dogs

Noriyuki ARIMA and Kenji SUGIMOTO

Research Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.,
955, Yoshitomi-Cho, Chikujyo-Gun, Fukuoka-Ken, 871 Japan

Yoshio ESUMI, Matsuo TAKAICHI and Takashi YOKOTA
Tokai Research Laboratories, Daiichi Pure Chemicals. Co., Ltd.,
2117, Tokaimura, Naka-Gun, Ibaraki-Ken, 319-11, Japan

Summary

Absorption, metabolism and excretion of Y-516, a new psychotropic drug, were investigated in male dogs after administration of ^{14}C labeled compound (^{14}C -Y-516).

Y-516 was rapidly absorbed from the gastrointestinal tract, and the absorption extent was estimated to be about 60 % based on AUCs of plasma radioactivity levels after oral and intravenous administration.

The highest plasma level of radioactivity ($1.42 \mu\text{g-eq/mL}$) was observed within 45 min after oral administration of 5 mg/kg.

Approximately 84~91 % of radioactivity in the plasma was bound to the proteins. A small transition of radioactivity to the blood cell was observed.

The major metabolic pathways of Y-516 in dogs are considered to be the hydroxylation at the iminodibenzyl ring, and the dehydrogenation at the terminal spiroamine moiety.

No significant qualitative difference in the metabolism of Y-516 was observed between dogs and rats¹⁾.

When ^{14}C -Y-516 was orally administered to dogs, approximately 4.5 % and 90.3 % of radioactivity was excreted within 5 days in urine and feces, respectively.

緒 言

Y-516 は、三環系抗うつ薬の基本骨格であるイミノジペンジル基とスピロアミン部とが、トリメチレン鎖を介して結合した化合物であり、clocapramine に比べ、中枢ドーパミン受容体遮断作用の強化に対応して、優れた抗うつ、抗妄想作用を有することが示唆されている²⁾。

本化合物のラットにおける吸収、分布、代謝および排泄については、すでに報告した¹⁾。今回、Y-516 のイヌでの体内動態を明らかにする目的で、¹⁴C 標識化合物 (¹⁴C-Y-516) を用いて、イヌにおける吸収、代謝および排泄について検討したので報告する。

実験の部

1. 実験材料

1) 標識化合物

¹⁴C-Y-516 は吉富製薬株式会社中央研究所で合成したものを使用した。比放射能は 281 KBq/mg、放射化学的純度は 97% 以上であった。なお、放射化学的純度の測定は、吸着剤としてシリカゲル 60 F₂₅₄ (ガラスプレート、厚さ 0.25 mm, E. Merck)、展開溶媒としてクロロホルム-メタノール (4:1, v/v)、クロロホルム-メタノール-28% アンモニア水 (9:1:0.5, v/v)、クロロホルム-メタノール-トリエチルアミン (9:1:0.1, v/v) を用いる薄層クロマトグラフィーで行った。

2) 合成標品

本試験に使用した合成標品³⁾を Table I に示した。

3) Amberlite XAD-2 樹脂

市販品をメタノールに懸濁し、ガラスカラムに充填後、約 5 倍容量の精製水で洗浄してクロマトカラムを調製した。

4) β -Glucuronidase

市販品 (Bacterial Type IX, Sigma, 570,000 u/g) を使用した。

2. 実験動物

実験動物として体重 10~12 kg、生後 8 カ月齢の雄性ビーグル犬 (Laboratory Research Enterprises) 3 匹を用いた。動物には水および 1 日 1 回午後 1 時頃に固型飼料 (DS, オリエンタル酵母工業) 約 350 g を与え、室温 23±2°C、湿度 55±10% の条件下で 1 カ月以上飼育したのちに実験に供した。なお、動物は最初に静脈内投与試験を行い、実験終了後も飼育を続け、血液、血漿、尿および糞中に放射能が検出されなくなったことを確認後 (静脈内投与後 24 日目)、経口投与試験に供した。

3. 投与量および投与方法

静脈内投与の場合には、¹⁴C-Y-516 に所定量の非標識 Y-516 (Lot No. K 1) を加えて注射用蒸留水 (大塚製薬) に溶解し、5 mg/ml/kg を外側伏在静脈内に投与した。経口投与の場合には、¹⁴C-Y-516 に非標識 Y-516 を加えて所定の比放射能にしたのち、0.5% メチルセルロース (50 cP, 和光純薬) 水溶液に懸濁し、5 mg/2 ml/kg をカテーテル (Nelaton Catheter No. 9, 出雲ゴム工業) を用いて経口投与した。投与放射能は 1.11 MBq/kg とした。動物は両投与群とも投与前一晚絶食し、投与後 4 時間の試料採取後に給餌を行った。

4. 放射能の測定

各試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンタ (LSC-903, Aloka または Tri-Carb 460 C, Packard) を用いて測定した。計数効率の補正は外部標準線源によるチャンネル比法により行った。

5. 高速液体クロマトグラフィー

代謝物は既法の方法¹⁾に従って定量した。

6. 血漿中放射能濃度

¹⁴C-Y-516 を経口または静脈内投与したのち、代謝ケージ (第一化学薬品型, トキワ科学器械製) に収め、所定時間に橈側皮静脈より真空採血管 (テルモ) を用いて血液を採取した。採取時間は、経口投与群では投与後 15, 30, 45 分および 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間、以後 24 時間毎に 120 時

Table I. Chemical structures and names of reference compounds

codes	chemical structures	codes	chemical structures
Y-516 (free base)		dehydro Y-516 (M1)	
11-hydroxy-Y-516 (M2)		11-hydroxy-dehydro Y-516 (M6)	
10-hydroxy-Y-516 (M3)		10-hydroxy-dehydro Y-516 (M7)	
2-hydroxy-Y-516 (M4)		2-hydroxy-dehydro Y-516 (M8)	
8-hydroxy-Y-516 (M5)		8-hydroxy-dehydro Y-516 (M9)	

R : -CH₂CH₂CH₂N

R' : -CH₂CH₂CH₂N

間までとした。静脈内投与群では投与後5, 10, 20, 40分および1時間、以後は経口投与群と同時間とした。

採取した血液は4℃で遠心分離(1,800×g, 15 min)して血漿を得たのち、その100 μlにSoluene-350 (Packard) 2 mlを加えて溶解し、シンチレーター Econofluor (Du Pont NEN Research Products) 13 mlを加えて放射能を測定し、得られた値より血漿中放射能濃度の推移を求めた。

7. 藥物動態解析

最高血漿中放射能濃度 ($C_{\max}$) およびその到達時間 ($t_{\max}$) は実測値より求めた。消失半減期 ($t_{1/2}$) は、血漿中濃度の対数-時間曲線の最終相の直線部分を、最小二乗法により直線回帰して消失速度定数 (λ_z) を求め、 $0.693/\lambda_z$ として算出した。時間 0 から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、台形法により算出した最終測定時間 (t) までの面積 (AUC_{0-t}) と C_t/λ_z (C_t : t の血漿中濃度) より算出した t から無

限大までの面積 ($AUC_{t-\infty}$) とを合計して算出した。

8. 尿，糞中排泄率の測定

^{14}C -Y-516 を経口または静脈内投与したのち、代謝ケージに収め、自然排泄された尿および糞を採取した。採取時間は尿では 6, 12, 24 時間以後 24 時間毎に 120 時間までとした。糞では投与後 12, 24 時間以後 24 時間毎に 120 時間までとした。採取した尿は水を加えて 500 ml に希釈し、その 1 ml にエマルジョン系シンチレーター (トルエン 1 l, POP 4 g, POPOP 0.1 g, ノニオン NS-210 500 ml) 10 ml を加えて放射能を測定し、得られた値より尿中排泄率を求めた。糞は水を加えて 1,500 ml にしたのち、攪拌均質化し、その 100 ml を取り、水を加えて 500 ml に希釈したのち、攪拌均質化し、その 0.5 ml に組織溶解剤 Soluene-350 2 ml を加えて加温溶解し、過酸化ベンゾイル飽和のトルエン溶液 0.4 ml を加え、50°C で一夜振盪して脱色したのち、エマルジョン系シンチレーター 10 ml を加えて放射能を測定し、得ら

れた値より糞中排泄率を求めた。

また、投与後 120 時間の尿、糞採取後に水 8 l で代謝ケージを洗浄し、その洗浄液 1 ml にエマルジョン系シンチレーター 10 ml を加えて放射能を測定し、得られた値よりケージ洗浄液中の放射能の割合を求めた。

9. 血漿蛋白結合率の測定

血漿中濃度の測定の際に得られた経口投与後 30 分および 1, 6, 24 時間の血漿を用いて平衡透析法により血漿蛋白結合率を求めた。すなわち、採取した血漿 1 ml をチューブ状の透析膜 (Seamless Cellulose Tubing : 24/32, Visking Company) に入れ、温血動物等張緩衝液 (pH 7.4) 4 ml に浸し、4℃で 48 時間放置した。48 時間後、透析膜の内液についてはその 0.1 ml をとり、組織溶解剤 Soluene-350 2 ml を加えて溶解し、シンチレーター Econofluor 13 ml を加えて放射能を測定した。透析膜の外液については、その 0.2 ml に直接エマルジョン系シンチレーター 10 ml を加えて放射能を測定した。内液および外液の放射能濃度から、既報¹⁾の計算式に従って血漿蛋白結合率を算出した。

10. 血球中放射能濃度

経口投与後 30 分および 1, 6, 24 時間の血液についてヘマトクリット値を測定し、既報¹⁾の計算式により血漿中放射能濃度に対する血球中放射能濃度の比を算出した。

なお、血液中放射能はその 100 μ l に組織溶解剤 Soluene-350 2 ml を加えて溶解し、過酸化ベンゾイル飽和のトルエン溶液 0.4 ml を加え、50℃で一晩振盪して脱色したのち、シンチレーター Econofluor 13 ml を加えて測定した。

11. 代謝物の加水分解

試料を少量の 0.075 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.8) に溶解し、 β -glucuronidase を加え、37℃で一晩インキュベートした。

12. 代謝物の定量

5 項に記載した HPLC 条件で、各代謝物を同時定量した。各代謝物は、HPLC での合成標品の保持時間 (t_R) と比較して確認した。

尿はそのまま、血漿は精製水で 2 倍に希釈し、1/5 容量の 0.4N 過塩素酸を加えたのち、それぞれ個別に試料の 2～3 倍容量の Amberlite XAD-

2 樹脂カラムに通し、吸着した放射能をメタノールで溶出し、代謝物の定量に使用した。糞についてはメタノール抽出液を使用した。

これら各メタノール液中の代謝物について、それぞれ radio-HPLC でのオン・ラインにより放射能を測定し、IBM コンピューターシステムを用いて試料中の含有率を自動算出した。尿中代謝物は排泄率および Amberlite XAD-2 樹脂における回収率に、糞中代謝物は排泄率およびメタノールでの回収率に、それぞれ上記試料中含有率を乗じて投与量に対する百分率を算出した。血漿中代謝物については血漿中放射能に対する割合として表示した。

結 果

1. 血漿中放射能濃度

イヌに ^{14}C -Y-516 を 5 mg/kg 静脈内投与した際、血漿中放射能濃度は最初の測定時間である投与後 5 分に最高濃度 3.23 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{ml}$ (Y-516 換算) を示したのち、投与後 1 時間には 5 分の濃度の 50%、4 時間には 17%、24 時間には 1% に減少した。投与後 48 時間以後は検出限界以下となった。AUC_{0- ∞} は 8.04 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$ であった。

5 mg/kg を経口投与した際、血漿中放射能濃度は投与後 45 分に最高濃度 1.42 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{ml}$ (Y-516 換算) を示したのち、投与後 4 時間には最高濃度の 23%、12 時間には 4% に減少した。投与 24 時間以降は検出限界以下となった。AUC_{0- ∞} は 4.72 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$ であった。

消失半減期は、血漿中の放射能濃度推移が十分とれなかったため、正確には算出できなかったが、8 時間以降の測定点の直線回帰により求めた terminal phase (λ_z) での $t_{1/2}$ は経口投与で 6.58 時間、静脈内投与で 7.95 時間であった。

2. 尿、糞中排泄率

イヌに ^{14}C -Y-516 を 5 mg/kg 静脈内投与した際、尿中には投与後 6 時間までに投与量の 1.7%、24 時間までに 2.6%、120 時間までに 2.9% が排泄された。糞中には投与後 24 時間までに投与量の 76.4%、48 時間までに 91.4%、120 時間までに 93.5% が排泄された。投与後 120 時間までの尿および糞中総排泄率は投与量の 96.4% であった。この時点のケージ洗浄液中には投与量の 0.2% が認

Fig. 1. Plasma level of radioactivity after oral (○—○) and intravenous (●—●) administration of ^{14}C -Y-516 to dogs (5 mg/kg)

The data represent the mean $\pm$ S.D. of three animals.

Table II. Pharmacokinetic analysis of plasma radioactivity curves after oral and intravenous administration of ^{14}C -Y-516 to dogs (5 mg/kg)

kinetic parameter	oral	intravenous
$t_{\max}$ (h)	0.58 ± 0.14	—
$C_{\max}$ ($\mu\text{g-eq}/\text{ml}$)*	1.42 ± 0.24	—
$t_{1/2}$ (h)	6.58 ± 3.87	7.95 ± 1.98
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g-eq}\cdot\text{h}/\text{ml}$)*	4.72 ± 0.84	8.04 ± 0.72

* : $\mu\text{g-equiv.}$ of ^{14}C -Y-516/ml

— : not observed

The data represent the mean $\pm$ S.D. of three animals.

められた。

一方、 ^{14}C -Y-516 を 5 mg/kg 経口投与した際、尿中には投与後 6 時間までに投与量の 2.8%、24

時間までに 4.2%、120 時間までに 4.5% が排泄された。糞中には投与後 24 時間までに投与量の 75.4%、48 時間までに 89.3%、120 時間までに 90.3% が排泄された。投与後 120 時間までの尿および糞中総排泄率は投与量の 94.8% であった。この時点のケージ洗浄液中には投与量の 0.1% が認められた。

3. 血漿蛋白結合率

イヌに ^{14}C -Y-516 を 5 mg/kg 経口投与した際、放射能の血漿蛋白結合率は投与後 0.5、1 および 6 時間でそれぞれ 90.7、84.2 および 85.1% であった。

4. 血球中放射能濃度

イヌに ^{14}C -Y-516 を 5 mg/kg 経口投与した際の血球中放射能濃度と血漿中放射能濃度の比

Table III. Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces after oral and intravenous administration of ^{14}C -Y-516 to dogs (5 mg/kg)

time (h)	radioactivity excreted (% of dose)					
	intravenous			oral		
	urine	feces	total	urine	feces	total
0— 6	1.7±0.2	—	—	2.8±0.5	—	—
0— 12	2.1±0.3	0.0± 0.0	2.1± 0.3	3.7±0.7	19.0±33.0	22.7±33.3
0— 24	2.6±0.4	76.4±15.9	79.0±16.1	4.2±0.7	75.4±21.7	79.6±21.6
0— 48	2.8±0.5	91.4± 1.3	94.2± 1.4	4.4±0.8	89.3± 1.2	93.7± 1.3
0— 72	2.9±0.5	92.8± 1.0	95.7± 1.3	4.5±0.8	90.0± 1.4	94.5± 1.6
0— 96	2.9±0.5	93.2± 1.1	96.1± 1.5	4.5±0.8	90.2± 1.4	94.7± 1.5
0—120	2.9±0.5	93.5± 1.1	96.4± 1.5	4.5±0.8	90.3± 1.4	94.8± 1.6
cage washing (at 120 h)		0.2± 0.3			0.1± 0.1	

The data represent the mean±S.D. of three animals.

—: Feces was not excreted.

Table IV. Binding of radioactive substances to plasma protein and ratio of radioactivity (blood cell/plasma) after oral administration of ^{14}C -Y-516 to dogs (5 mg/kg)

time (h)	plasma protein binding	ratio (blood cell/plasma)
0.5	90.7± 1.5	0.19±0.08(44.3±3.5)
1	84.2± 1.7	0.21±0.12(44.3±4.0)
6	85.1±10.3	0.26±0.05(46.7±5.9)
24	—	— (43.3±4.5)

—: The plasma radioactivity was under the determination limit.

(): hematocrit value

は、0.5、1 および 6 時間でそれぞれ 0.19、0.21 および 0.26 であった。

5. 代謝物の定量

経口投与後 24 時間以内の尿および投与後 1 および 6 時間の血漿中放射能は、いずれも約 76～88% が Amberlite XAD-2 樹脂に吸着されたのち、メタノールにより溶出された。また、経口投与後 48 時間以内の糞中放射能の約 88% がメタノールにより抽出された。

各メタノール溶液について、radio-HPLC により代謝物の検索を行い、その代表例を Fig. 2, 3 に示した。また、尿、糞および血漿中の未変化体と代謝物の定量値を Table V に示した。

1) 尿中代謝物

尿中には、未変化体および M1～M9 の代謝物は検出されず、 t_R 52 分に極性の大きい代謝物のみが検出された。さらに、尿中代謝物を β -glucuronidase で処理しても未変化体や M1～M9 は検出されなかった。

2) 糞中代謝物

糞中には M9 が最も多く排泄され、ついで M5、M6、未変化体、M8、M7、M2、M4 の順であった。また、未変化体および M1～M9 の総和は糞中放射能の 74.7% であり、投与量の 66.7% であった。

そのほかにも極性の大きな未同定代謝物が数種存在したが、合成標品と t_R が一致する化合物は検出されず、含量も少なかったため、これらを単離精製し、構造を明らかにすることができなかった。

3) 血漿中代謝物

投与 1 および 6 時間後の血漿中にはいずれも M1 が最も多く、ついで未変化体が多く検出された。

考 察

Y-516 の体内動態を明らかにするため、 ^{14}C -Y-516 を雌性イヌに 5 mg/kg 経口あるいは静脈内投与して吸収、代謝および排泄について検討し

Fig. 2. HPLC radiochromatograms obtained from the 0-24 h urine (A) and the 0-48 h feces (B) after oral administration of ^{14}C -Y-516 to dogs (5 mg/kg)

Fig. 3. HPLC radiochromatograms obtained from the plasma at 1 h (A) and 6 h (B) after oral administration of ^{14}C -Y-516 to dogs (5 mg/kg)

Table V. Quantitative metabolite pattern in urine, feces and plasma after oral administration of ^{14}C -Y-516 of dogs (5 mg/kg)

	urine (0-24 h)	feces (0-48 h)	plasma*	
			1 h	6 h
Y-516 base	N. D.	4.7	26.2	26.5
M1	N. D.	1.1	33.6	42.6
M2	N. D.	1.8	3.4	N. D.
M3	N. D.	0.9	2.2	N. D.
M4	N. D.	1.5	N. D.	N. D.
M5	N. D.	16.5	N. D.	N. D.
M6	N. D.	5.1	4.1	N. D.
M7	N. D.	2.1	5.9	N. D.
M8	N. D.	3.4	3.0	N. D.
M9	N. D.	29.6	2.0	N. D.
unknown	3.2	11.6	19.4	30.9
total	3.2	78.3	100	100

% of dose (* % of ^{14}C in plasma)

た。

イヌに ^{14}C -Y-516 を経口投与した際、血漿中放射能濃度は投与後45分に最高濃度を示し、ラット¹⁾と同様に消化管からの吸収は速やかであった。また、消化管からの吸収率は、経口投与群と静脈内投与群における血漿中放射能濃度の AUC 比から約60%と算出された。

経口投与後の血球中放射能濃度と血漿中放射能濃度の比は、0.5時間から6時間まで0.19~0.26であり、Y-516 またはその代謝物の血球との親和性は低いものと考えられる。

経口投与後の血漿蛋白結合率は、30分から6時間で84~94%を示し、経時的な変化は認められなかった。このことから、蛋白結合率が著しく異なる代謝物の生成は少ないものと思われる。

イヌに経口投与した際の尿中には、未変化体や代謝物 M1~M9 はほとんど認められず、 t_R が52分の極性の大きい代謝物のみが検出された。この極性の大きい代謝物は、 β -glucuronidase で加水分解しても t_R が全く変化しなかったことから、イヌの尿中には未変化体や M1~M9 のグルクロン酸抱合体は、ほとんど排泄されないものと考えられる。しかし、投与後24時間以内の尿中には、投与した放射能の4.2%が排泄されるに過ぎないことから、尿中代謝物の構造を明らかにするに至

らなかった。一方、投与後48時間以内の糞中には、M9 (8-hydroxy-dehydro Y-516) が投与量の29.6%と最も多く、続いて M5 (8-hydroxy-Y-516) が16.5%排泄された。未変化体、M1 (dehydro Y-516), M2 (11-hydroxy-Y-516), M3 (10-hydroxy-Y-516), M4 (2-hydroxy-Y-516), M6 (11-hydroxy-dehydro Y-516), M7 (10-hydroxy-dehydro Y-516), M8 (2-hydroxy-dehydro Y-516) も排泄されたが、いずれも1~5%であった。このことから、Y-516 のイヌでの主代謝経路は、イミノジベンジル基8位の水酸化反応および末端スピロアミン部の脱水素化反応であった。この他 minor な経路として、2,10および11位の水酸化反応と、これらの脱水素化反応も認められた。

イヌの糞中には、スピロアミン部が脱水素化された代謝物 M6, M7, M8 および M9 が、対応する脱水素化されていない代謝物 M2, M3, M4 および M5 より多く検出されることから、イヌではスピロアミン部での脱水素化反応が起こりやすいものと考えられる。先に報告したように¹⁾、ラット糞中にも未変化体と代謝物 M1~M9 が検出され、ラットとイヌの代謝の本質的な違いはないが、ラットでは脱水素化されていない代謝物の方が脱水素化された代謝物より多いことから、スピロアミン部での脱水素化反応は、ラットに比べイヌの方が起こりやすく、この点で種差が認められた。

また、イヌの血漿中には未変化体の dehydro 体である M1 が最も多く検出されたことから、イヌではスピロアミン部の脱水素化反応は主要代謝経路の一つと考えられる。なお、この脱水素化反応は肝臓において起こるが、一部は消化管内でも起こることが推定されている⁴⁾。

経口投与後の尿、糞中への排泄は48時間までにほぼ終了し、120時間までの尿中に、投与した放射能の4.5%、糞中に90.3%が排泄された。静脈内投与群においても、経口投与群と同様に、主として糞中に排泄されたことから、ラットと同様、胆汁を介しての糞中排泄が主排泄経路と考えられる。

なお、イヌの糞中にはグルクロン酸抱合体がほとんど検出されなかったが、前報のラットの試

験¹⁾において、胆汁中には大部分がグルクロン酸抱合体として排泄されるのに対し、糞中には aglycone のみが回収されたことから、イヌにおいても、ラットと同様に、大部分がグルクロン酸抱合体として胆汁中に排泄されるが、消化管内で加水分解され、aglycone として糞中に排泄された可能性が考えられる。

要 約

雄イヌに ¹⁴C-Y-516 を経口投与した際の吸収、代謝、排泄について検討し、以下の成績を得た。

1. 本品のイヌ消化管からの吸収は速やかであり、その吸収率は経口投与群と静脈内投与群における血漿中放射能の AUC の比から約 60% と算出された。

2. 5 mg/kg を経口投与すると、血漿中放射能は投与後45分で最高濃度 1.42 μ g-eq/ml に達し、

terminal phase (λ_z) での $t_{1/2}$ は 6.58 時間であった。

3. 5 mg/kg を経口投与後0.5, 1 および 6 時間における血漿中放射能の蛋白との結合率は、それぞれ90.7, 84.2および85.1%であった。また、放射能の血球への移行は少なかった。

4. 主代謝経路はイミノジベンジル基の水酸化反応と末端スピロアミン部での脱水素化反応であった。イヌとラット¹⁾の代謝様式に本質的な違いはみられなかったが、スピロアミン部での脱水素化反応は、ラットに比べイヌの方が起こりやすく、この点で種差が認められた。

5. 5 mg/kg を経口投与すると、投与後5日以内の尿中に投与した放射能の 4.5%, 糞中に 90.3% が排泄された。一方、5 mg/kg を静脈内投与したときにも同様の成績が得られた。

文 献

- 1) 有馬徳行, 杉本健二, 衛藤公洋, 廣津京一: 新規イミノジベンジル誘導体 Y-516 のラットにおける吸収, 分布, 代謝, 排泄 薬物動態, **4**(1): 3~19 (1989).
- 2) 福田武美, 瀬戸口通英, 森本保人, 正路英典, 津曲立身, 丸山 裕: Iminodibenzyl 系化合物, Y-516 の行動薬理学的研究 日薬理誌, **86**: 197-208 (1985).
- 3) 田代千秋, 湯浅修二: 日本薬学会第107年会, 講演要旨集 p.468 (1987).
- 4) Ishigooka, J., Murasaki, M., Wakatabe, H., Miura, S., Hikida, K., Shibata, M., and Nobunaga, H.: Pharmacokinetic study of iminodibenzyl antipsychotic drugs, clocapramine and Y-516 in dog and man, *Psychopharmacology*, **97**: 303-308 (1989).