PERGOLIDE MESYLATE の体内動態 (第3報) :**ラットおよびサルにおける血漿蛋白結合,
吸収部位, 胎児・乳汁移行性**

江角 凱夫, 高市 松夫, 神 義容, 石川 久子, 白水 直美

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村松2117

河合 睦文

日本イーライリリー株式会社医薬研究開発部 〒651 神戸市中央区御幸通4-2-20

Key words : Pergolide Mesylate, Protein binding, Absorption site,
Placental transfer, Mammary transfer, Rat, Monkey

Metabolic Fate of Pergolide Mesylate (3) :**Protein Binding, Absorption Site, Placental and Mammary Transfer of
¹⁴C-Pergolide Mesylate in Rats and Monkeys**

Yoshio ESUMI, Matsuo TAKAICHI, Yoshitaka JIN,

Hisako ISHIKAWA and Naomi SHIRAMIZU

Tokai Research Laboratories, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.

2117 Muramatsu, Tokai-mura, Naka-gun, Ibaraki-ken 319-11, Japan

Mutsufumi KAWAI

Division of Pharmaceutical Research and Development, Eli Lilly Japan K.K.

2-20, Gokodori 4-chome, Chuo-ku, Kobe 651, Japan

Summary

The plasma protein binding, site of absorption, and placental and mammary transfer of ¹⁴C-PERGOLIDE MESYLATE were investigated after oral administration to rats and monkeys.

1. In pregnant rats receiving orally 2mg/kg of ¹⁴C-PERGOLIDE MESYLATE on the 12th day of gestation, the peak plasma concentrations of radioactivity were found 2 hours after dosing and were two times higher than the levels found in the fetus, indicating a low placental transfer. The radioactivity in the fetal liver, lung and kidney 48 hours after dosing on the 18th day of gestation was 2.0~5.9 times higher than that found in maternal plasma.

2. The concentration of radioactivity in the milk peaked at 2 and 24 hours after dosing and declined with a half-life of 9.0 hours during the observation period of 72 hours. The milk contained 14 times higher radioactivity than that found in the plasma 24 hours after administration.

3. *In vivo* binding to plasma proteins was 70.3~72.4% in male rats and 62.3~69.1% in male monkeys. Plasma protein binding *in vitro* as determined at a concentration of 1000ng/ml of PERGOLIDE to male rats, monkeys and human plasma, ranged from 97.1~97.8%. L-DOPA had no effect on these *in vitro* binding ratios.

4. Six hours after injection of radioactivity into various loops of prepared from the gastrointestinal tract of male rats, the order of residual radioactivity was stomach>ileum, colon, rectum>duodenum>jejunum.

緒 言

PERGOLIDE MESYLATE は, Eli Lilly and Company (U. S. A) で開発された麦角アルカロイドの誘導体で強力なドパミン作動薬である。

前報では^{1,2)}, 8位のチオメチレン炭素¹⁴Cで標識した PERGOLIDE MESYLATE (以下¹⁴C-PERGOLIDE MESYLATE と略す) をラットおよびサルに投与し, 単回および反復投与後の吸収, 分布および排泄について検討した。今回, 雄性ラットおよびサルにおける血漿蛋白結合, ラット *in situ* の吸収部位および妊娠ラットあるいは哺育中ラットにおける胎児, 乳汁移行性について検討したので報告する。

試験材料および方法

1. 標識化合物

¹⁴C-PERGOLIDE MESYLATE は, 第1報¹⁾と同一ロットのものを使用した。放射化学的純度は第1報¹⁾に準じて薄層クロマトグラフィーで測定し, 97%以上であった。

2. 試験動物

Fischer-344系 SPF ラットを日本チャールス・リバーより, アカゲザル (中国産) をチャールス・リバー USA より購入し, 雄性ラットを生後7~8週齢, 体重約190gで, 生後9週齢交配の妊娠ラットを妊娠12日目に体重約200gで, 妊娠18日目に体重約220gで, および分娩後11日目に体重約250gで, 雄性サルを年齢4~5歳, 体重約6kgで使用した。購入後のラットおよびサルは第1報¹⁾に準じて予備飼育したのち, 試験に供した。各試験項目の1群の動物の例数は3匹とした。

3. 投与方法

¹⁴C-PERGOLIDE MESYLATE を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (和光純薬工業) 水溶液に懸濁し, 2mg/2ml/kgで経口投与した。吸収部位に関する検討では, 投与前24時間絶食した動物を用い, 消化管の各部位内に2mg/ml/kgで投与した。

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ー (LSC-903, Aloka) で計数した。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った。

5. 胎盤通過性に関する検討

¹⁴C-PERGOLIDE MESYLATE を妊娠12日目あるいは妊娠18日目ラットに経口投与したのち, 全身オートラジオグラムの作製および組織内放射能濃度の測定を行った。

1) 全身オートラジオグラフィー

妊娠12日目ラットでは投与後2および24時間, 妊娠18日目ラットでは投与後2, 8および24時間に, 全身オートラジオグラムを第1報¹⁾に準じて作製した。

2) 組織内放射能濃度の測定

妊娠12日目ラットでは投与後2, 24および48時間, 妊娠18日目ラットでは投与後2, 8, 24, 48および72時間に組織内放射能濃度を第1報¹⁾に準じて測定した。測定組織は血漿, 血液, 大脳, 心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 副腎, 子宮, 卵巣, 胎盤, 羊水, 胎児全身とし, さらに妊娠18日目の胎児については胎児の血液, 脳, 心臓, 肺, 肝臓, 腎臓も分画測定した。

6. 乳汁中放射能濃度の測定

¹⁴C-PERGOLIDE MESYLATE を分娩後11日目の哺育中ラットに経口投与し, 所定時間にエーテル麻酔下, 乳汁は母獣の胸部および腹部の乳頭から搾乳し, 血液は尾静脈より採取し, その一部より血漿を採取した。なお, 乳児は乳汁採取1時間前に母獣から離し, 乳汁採取後再び同居させた。乳汁, 血液および血漿は組織溶解剤 SO-LUENE-350 (Packard) 2mlを加えて溶解し, 血液については第1報¹⁾に準じて脱色したのち, シンチレーター ECONOFLUOR (Du Pont NEN Research Products) 13mlを加えて放射能を測定した。

7. 血漿蛋白結合率の測定

1) *In vivo*

¹⁴C-PERGOLIDE MESYLATE を経口投与

し、ラットでは投与後30分, 2, 8および24時間の血漿を, サルでは投与後30分, 2, 4および8時間の血漿を各0.5ml ずつ遠心型蛋白結合試験管(MPS-3, Amicon)に入れ, 遠心分離(1800×g, 4℃, 20min)した。遠心分離して得られた滲液を採取し, 前述の血漿に準じて放射能を測定し, 血漿蛋白結合率を求めた。

また, 投与後2時間のラット血漿および投与後4時間のサル血漿を用いて蛋白結合の可逆性に関する検討を, Sogami ら³⁾の方法を一部改良して行った。すなわち, 血漿に1/15M phosphate buffer (pH7.4)を加えて2倍あるいは4倍に希釈し, 塩酸でpH 2~2.5としたのち, 血漿の1/10量の活性炭(Norit A, ナカライスク)を加えて4℃で4~5時間攪拌した。次いで遠心分離(15000×g, 4℃, 30min)し, 得られた上清をメンブランフィルター(DISMIC-25CS, 0.20μm, アドバンテック東洋)で滲過して活性炭を除去した。活性炭処理前と活性炭処理後の血漿中放射能濃度を測定した。

2) *In vitro*

雄性ラット, 雄性サルおよび成人男子の新鮮血漿に, ¹⁴C-PERGOLIDE (free 体)が最終濃度で30, 100, 300および1000ng/ml となるように溶解し, 37℃で20分間インキュベートし, 以後 *in vivo* に準じて, 血漿蛋白結合率を求めた。また, ¹⁴C-PERGOLIDE 濃度が1000ng/ml のラット, サルおよびヒト血漿を用い, *in vivo* に準じて結合の可逆性に関する検討を行った。

3) 併用薬との競合

成人男子の新鮮血漿に¹⁴C-PERGOLIDE が最終濃度で100および1000ng/ml, 同時に L-DOPA が2μg/ml となるように溶解し, 37℃で20分間インキュベートし, 以後 *in vivo* と同様に測定して, 血漿蛋白結合率を求めた。

8. 吸収部位に関する検討

雄性ラットをエーテル麻酔したのち, 開腹し, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸および結・直腸の所定部位の両端をそれぞれ糸で結紮し, ループを作製した。各消化管ループには¹⁴C-PERGOLIDE MESYLATE を注入し, 消化管を体内に戻して筋層および皮膚を縫合した。注入後1, 2, 4およ

び6時間にエーテル麻酔死させ, 各消化管ループ内の内容物を採取し, 第1報¹⁾に準じて放射能を測定し, 注入放射能に対するループ内残存放射能の割合を求めた。

9. 試験成績の表示

試験成績は3例の平均値と標準誤差(S.E.)で表示した。また, 放射能の検出限界はバックグラウンド値(dpm)の2倍とした。動物例数の半数以上が検出限界以下の場合にはN.D. (not detected)と表示し, 半数未満が検出限界以下の場合には検出限界以下を示したのもも含めて平均値およびS.E.を算出した。放射能濃度はいずれもPERGOLIDE に換算して表示した。

試験結果

1. 胎盤通過性

1) 全身オートラジオグラム

妊娠12日目ラットに¹⁴C-PERGOLIDE MESYLATE を2mg/kg 経口投与した際の全身オートラジオグラムをFig. 1に示した。投与後2時間では, 陰核腺, 子宮および乳腺に母体血液よりも高い放射能が認められた。母体血液, 胎盤, 胎児および羊水の放射能は低かった。投与後24時間では, 陰核腺に母体血液よりも高い放射能が認められたが, 乳腺, 母体血液, 子宮, 卵巣, 胎盤, 胎児および羊水の放射能は低かった。

妊娠18日目ラットに¹⁴C-PERGOLIDE MESYLATE を2mg/kg 経口投与した際の全身オートラジオグラムをFig. 2に示した。投与後2時間では, 胎膜, 乳腺および子宮に母体血液よりも高い放射能が認められた。胎盤, 胎児には母体血液と同程度の低い放射能が認められた。羊水の放射能は最も低かった。投与後8および24時間では, 陰核腺, 胎膜および乳腺に母体血液よりも高い放射能が認められた。子宮, 卵巣, 胎盤および胎児には母体血液と同程度の低い放射能が認められた。羊水の放射能は最も低かった。

2) 組織内放射能濃度

妊娠12日目ラットに¹⁴C-PERGOLIDE MESYLATE を2mg/kg 経口投与した際の組織内放射能濃度をTable Iに示した。投与後2時間では, 卵巣に高い濃度が認められ, 母体血漿中濃

度50ng/ml の3.3倍を示した。次いで胎盤および子宮に高く、それぞれ母体血漿中濃度の2.6倍、1.8倍を示した。胎児および羊水はそれぞれ母体血漿中濃度の50%、14%であった。投与後24時間では、卵巣、胎盤および子宮に高い濃度が認められ、母体血漿中濃度19ng/ml の1.9~2.9倍を示した。胎児は母体血漿中濃度の32%、羊水は検出限界以下であった。投与後48時間では胎盤、子宮および卵巣は投与後2時間の濃度の14~23%に減少した。羊水および胎児は検出限界以下であった。胎児1匹当たりの分布率はいずれの時間においても0.01%未満であった。

妊娠18日目ラットに ^{14}C -PERGOLIDE MESYLATE を2mg/kg 経口投与した際の組織内放射能濃度を Table II に示した。いずれの組織も投与後8時間あるいは48時間に最高濃度に達した。投与後2時間から48時間まで卵巣、子宮および胎盤に高い濃度が認められ、母体血漿中濃度の2.8~5.6倍を示した。羊水は投与後2時間では、母体血漿中濃度の20%であったが、経時的に増加

し、48時間では母体血漿と同程度の濃度が認められた。胎児組織は投与後8時間では肝臓が最も高く、母体血漿中濃度の3.8倍であった。胎児全身、脳、肺、腎臓、心臓および血液には母体血漿と同程度の濃度が認められた。投与後48時間では、肝臓が母体血漿中濃度の5.9倍、肺、腎臓および胎児全身は1.9~2.3倍、脳、心臓および血液は母体血漿と同程度の濃度であった。投与後72時間では、胎盤、母体血液、子宮および卵巣に投与後48時間の濃度の28~49%が認められた。母体血漿は投与後48時間の濃度の14%に減少し、羊水は検出限界以下であった。胎児組織では腎臓、肝臓および胎児全身は投与後48時間の濃度の52~59%、肺は26%に減少した。血液、脳および心臓は検出限界以下であった。胎児1匹当たりの分布率は、投与後24時間まではいずれも0.01%、48時間では0.04%、72時間では0.02%であった。

2. 乳汁中放射能濃度

分娩後11日目の哺育中ラットに ^{14}C -PERGOL-

Fig. 1 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after single oral administration of ^{14}C -PERGOLIDE MESYLATE to female rats on 12th day of gestation (dose: 2mg/kg).

Fig. 2 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after single oral administration of ^{14}C -PERGOLIDE MESYLATE to female rats on 18th day of gestation (dose : 2mg/kg).

Table I Tissue concentrations of radioactivity after single oral administration of ^{14}C -PERGOLIDE MESYLATE to female rats on 12th day of gestation (dose : 2 mg/kg).

Tissue	Concentration of radioactivity (ng equiv. of PERGOLIDE/g or ml)		
	2 hr	24 hr	48 hr
Plasma	50 ± 10	19 ± 2	N.D.
Blood	41 ± 7	21 ± 1	18 ± 1
Cerebrum	42 ± 2	10 ± 3	N.D.
Heart	90 ± 10	35 ± 5	24 ± 0
Lung	394 ± 25	139 ± 20	86 ± 9
Liver	1425 ± 231	916 ± 89	1013 ± 91
Kidney	544 ± 60	418 ± 35	506 ± 19
Adrenal	254 ± 18	106 ± 16	58 ± 3
Uterus	91 ± 7	36 ± 5	19 ± 4
Ovary	163 ± 19	55 ± 10	23 ± 3
Placenta	128 ± 8	48 ± 6	29 ± 3
Amniotic fluid	7 ± 0	N.D.	N.D.
Fetus	25 ± 6	6 ± 1	N.D.

Data are expressed as the mean values ± S.E. for three animals.

N.D. : Not detected

Table II Tissue concentrations of radioactivity after single oral administration of ^{14}C -PERGOLIDE MESYLATE to female rats on 18th day of gestation (dose : 2 mg/kg).

Tissue	Concentration of radioactivity (ng equiv. of PERGOLIDE/g or ml)				
	2 hr	8 hr	24 hr	48 hr	72 hr
Plasma	15± 4	20± 2	11± 3	22± 4	3± 1
Blood	12± 4	22± 2	14± 3	34± 3	15± 3
Cerebrum	21± 5	27± 3	9± 2	20± 7	N.D.
Heart	43± 12	51± 9	24± 4	59±11	32± 6
Lung	205± 60	312± 45	116± 21	258±46	106±26
Liver	636±187	928±175	598±157	1442±85	960±88
Kidney	302± 88	497± 87	400± 90	897±34	1028±75
Adrenal	133± 31	179± 26	71± 16	168±40	75± 7
Uterus	52± 18	60± 13	31± 8	70±10	23± 6
Ovary	84± 18	108± 17	41± 11	101±23	28± 6
Placenta	50± 14	82± 16	37± 9	73±17	36± 6
Amniotic fluid	3± 1	5± 1	5± 2	25± 2	N.D.
Fetus	17± 5	26± 5	12± 3	42± 3	22± 4
Fetal blood	9± 4	14± 4	N.D.	14± 1	N.D.
Fetal brain	17± 5	26± 5	8± 3	17± 6	N.D.
Fetal heart	N.D.	18± 4	N.D.	16± 5	N.D.
Fetal lung	17± 6	24± 5	12± 4	50±14	13± 3
Fetal liver	38± 11	75± 14	47± 11	129± 7	69±15
Fetal kidney	14± 6	22± 5	N.D.	44± 2	26± 6

Data are expressed as the mean values $\pm$ S.E. for three animals.

N.D. : Not detected

Fig. 3 Milk, blood and plasma concentrations of radioactivity after single oral administration of ^{14}C -PERGOLIDE MESYLATE to lactating rats (dose : 2mg/kg).

Data are expressed as the mean values $\pm$ S.E. for three animals.

Table III Binding of radioactive substances to plasma proteins after single oral administration of ^{14}C -PERGOLIDE MESYLATE to male rats or monkeys (dose : 2 mg/kg).

Time	Ratio of binding (%)	
	Rat	Monkey
30min	70.3 $\pm$ 3.4	65.2 $\pm$ 5.1
2hr	72.4 $\pm$ 2.5	66.1 $\pm$ 5.1
4	—	62.3 $\pm$ 3.5
8	N.C.	69.1 $\pm$ 3.0
24	N.C.	—

Data are expressed as the mean values $\pm$ S.E. for three animals.

N.C. : Not calculated (because radioactivity in the ultrafiltered plasma was not detected)

IDE MESYLATE を 2 mg/kg 経口投与した際の乳汁、血液および血漿中放射能濃度を Fig. 3 に示した。乳汁中濃度は投与後 2 時間にピーク 130ng/ml を示したのち、投与後 8 時間まで半

減期 8.2hr で消失した。その後再び上昇し、投与後 24 時間に最高濃度 404ng/ml を示したのち、72 時間まで半減期 9.0hr で消失した。同時に測定した血漿中濃度と比較すると、乳汁中濃度は投与後 30 分では同程度の濃度であったが、2 時間から 8 時間まで 3.7~4.8 倍、24 時間では 14 倍を示した。投与後 48 時間では、同時に測定した血液中濃度の 3.3 倍、72 時間では同程度の濃度が認められた。

3. 血漿蛋白結合率

1) *In vivo*

雄性ラットおよびサルに ^{14}C -PERGOLIDE MESYLATE を 2 mg/kg 経口投与した際の *in vivo* での血漿蛋白結合率は Table III に示すように、雄性ラットに投与後 30 分では 70.3%，2 時間では 72.4%，雄性サルに投与後 30 分から 8 時間まで 62.3~69.1% であった。また、血漿を活性炭処理したところ、血漿中放射能は検出限界以下となり、結合は可逆的であった。

Table IV Binding of ^{14}C -PERGOLIDE to male rat, monkey and human plasma proteins *in vitro*.

Concentration (ng/ml)	Ratio of binding (%)		
	Rat plasma	Monkey plasma	Human plasma
30	N.C.	N.C.	N.C.
100	N.C.	N.C.	N.C.
300	N.C.	N.C.	N.C.
1000	97.3 $\pm$ 0.1	97.8 $\pm$ 0.1	97.1 $\pm$ 0.0

Data are expressed as the mean values $\pm$ S.E. for three experiments.

N.C. : Not calculated (because radioactivity in the ultrafiltered plasma was not detected)

Table V Residual amount of radioactivity in gastro-intestinal contents after injection of ^{14}C -PERGOLIDE MESYLATE into the loops of digestive tract in male rats (dose : 2 mg/kg).

Time (hr)	Residual amount of radioactivity (% of dose)				
	Stomach	Duodenum	Jejunum	Ileum	Colon-rectum
1	89.3 $\pm$ 1.2	68.0 $\pm$ 3.3	70.3 $\pm$ 2.1	79.8 $\pm$ 1.1	80.1 $\pm$ 1.7
2	90.0 $\pm$ 1.7	56.7 $\pm$ 3.7	56.8 $\pm$ 3.4	77.0 $\pm$ 3.3	76.7 $\pm$ 5.0
4	86.0 $\pm$ 1.1	40.2 $\pm$ 4.7	40.3 $\pm$ 4.6	66.1 $\pm$ 5.1	67.6 $\pm$ 4.4
6	91.1 $\pm$ 2.4	37.4 $\pm$ 7.2	18.2 $\pm$ 7.1	67.2 $\pm$ 1.1	70.9 $\pm$ 2.1

Data are expressed as the mean values $\pm$ S.E. for three animals.

2) *In vitro*

雄性ラット、サルおよびヒト血漿を用いた *in vitro* での血漿蛋白結合率を Table M に示した。 ^{14}C -PERGOLIDE の最終濃度を30, 100および300ng/ml としたとき、限外濾過後の血漿中には放射能が検出されなかったため、結合率は算出できなかった。1000ng/ml としたとき、結合率は雄性ラットでは97.3%, 雄性サルでは97.8%, 成人男子では97.1%であった。1000ng/ml の血漿を活性炭処理したところ、血漿中放射能は検出限界以下となり、結合は可逆的であった。

3) 併用薬との競合

^{14}C -PERGOLIDE の最終薬物濃度を1000ng/ml とし、L-DOPA (2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) と併用した際のヒト血漿蛋白結合率は98.6%であり、L-DOPA による蛋白結合率の変化は認められなかった。

4. 吸収部位

雄性ラットの消化管ループに ^{14}C -PERGOLIDE MESYLATE を注入した際の *in situ* における残存率を Table V に示した。胃内の残存率は、注入後1時間では注入量の89.3%であり、注入後6時間までその割合はほとんど変わらなかった。十二指腸、空腸、回腸、結・直腸内の残存率は、注入後1時間ではそれぞれ68.0%, 70.3%, 79.8%, 80.1%であったが、以後、経時的にその割合は減少し、注入後6時間ではそれぞれ37.4%, 18.2%, 67.2%, 70.9%となった。

考 察

妊娠ラットに ^{14}C -PERGOLIDE MESYLATE を2mg/kg 経口投与し、胎児移行性を検討した。妊娠12日目では投与後2, 24時間とも胎児濃度は母体血漿中濃度の50%以下と低く、48時間では検出限界以下となり、器官形成期での胎児移行性は低かった。妊娠18日目では、胎児濃度は24時間まで母体血漿中濃度とほぼ同濃度であり、胎児移行性は周産期が器官形成期より高かった。胎児組織においては、母体と同様、肝臓に高い分布が認められた。母体血液中濃度の推移に伴い、48時間以降胎児組織から放射能は消失し、胎児全体として72時間には48時間の52%の濃度に低下した。胎児の肺、肝臓、腎臓は72時間においても検出限界以

下とならなかったが、母体組織に比べると消失はやや速く、胎児組織に残留する傾向は認められなかった。

乳汁中への移行について調べるため、哺育中ラットに ^{14}C -PERGOLIDE MESYLATE を2mg/kg 経口投与した。乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度と同様2峰性を示したが、第2のピークに相当する24時間での濃度上昇が著しく、その時の血漿中濃度の14倍を示し、乳汁中移行性は高かった。しかし、24時間以降は半減期9.0hr で消失し、乳汁中からの消失は速やかであった。

雄性ラット、サルおよびヒトの血液を用いて *in vitro* における PERGOLIDE の血漿蛋白結合率を検討したところ、1000ng/ml の薬物濃度で、いずれも97%以上の高い結合率を示し、種による結合率の変化は認められなかった。また、併用薬として用いた L-DOPA による結合率の変化も認められなかった。なお、本薬の結合蛋白は、主として Albumin および Glycoprotein Fraction IV であるが、 β -Lipoprotein とも結合することが報告されている⁴⁾。 *In vivo* での血漿蛋白結合率は、ラットではいずれの測定時点でも約70%, サルでは約65%であり、大差なかったが、ヒトで報告されている90%以上という値⁴⁾ より低かった。また、ラット、サルとも *in vivo* での結合率は、*in vitro* に比べて低く、PERGOLIDE の結合率は高いが、代謝物の結合率は低いものと考えられた。なお、*in vivo* および *in vitro* とも蛋白との結合は可逆的であった。

吸収部位を調べた結果、本薬は十二指腸および空腸の小腸上部から良く吸収されることがわかった。

要 約

^{14}C -PERGOLIDE MESYLATE をラットおよびサルに経口投与し、その血漿蛋白結合、吸収部位および胎児・乳汁移行性について検討し、以下の結果を得た。

1. 妊娠12日目のラットでは、胎児は母体血漿中濃度の50%であり、胎児移行性は低かった。妊娠18日目のラットでは、投与後48時間に胎児の肝臓、肺および腎臓は母体血漿中濃度の2.0~5.9倍であった。

2. 乳汁中放射能濃度は投与後2時間および24時間にピークを示したのち、72時間まで半減期9.0hrで消失した。投与後24時間における乳汁中濃度は、同時に測定した血漿中放射能濃度の14倍を示した。

3. 血漿蛋白結合率 (*in vivo*) は、雄性ラットでは70.3~72.4%、雄性サルでは62.3~69.1%であった。 ^{14}C -PERGOLIDE 1000ng/ml とし

た際の血漿蛋白結合率 (*in vitro*) は、雄性ラット、サルおよびヒトで97.1~97.8%であった。血漿蛋白結合率は L-DOPA を併用しても変化しなかった。

4. 雄性ラットの結紮した消化管ループ内に注入した際、注入後6時間における放射能の残存率は胃>回腸、結腸、直腸>十二指腸>空腸の順であった。

文 献

- 1) 江角凱夫, 高市松夫, 神 義容, 石川久子, 白水直美, 河合睦文: Pergolide Mesylate の体内動態 (第1報): ラットおよびサルにおける単回投与後の吸収, 分布, 排泄. 薬物動態, 7(1): 37-51 (1992).
- 2) 江角凱夫, 高市松夫, 神 義容, 石川久子, 白水直美, 河合睦文: Pergolide Mesylate の体内動態 (第2報): ラットにおける反復投与後の吸収, 分布, 排泄. 薬物動態, 7(1): 53-60 (1992).
- 3) Sogami, M. and Foster, J.J.: Isomerization Reactions of Charcoal-Defatted Bovine Plasma Albumin. The N-F Transition and Acid Expansion. *Biochemistry*, 7: 230-240 (1968).
- 4) Rubin, A., Lemberger, L. and Dhahir, P.: Physiologic Disposition of PERGOLIDE. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 30: 258-265 (1981).