ラットにおける perindopril erbumine の体内動態 (第2報): 反復経口投与時の血液中濃度推移, 組織内濃度, 代謝および排泄

中岡 稔・伯水 英夫・神 義容*・堤 修一郎*
広中 晃子*・平野 広美*・野口 智行*・魚浜 克己*
高崎 典佳*・関 奈美子*・江角 凱夫*

Studies on the Pharmacokinetics of Perindopril Erbumine in Rats (2): Blood Level Profile, Distribution, Metabolism and Excretion after Repeated Oral Administration

Minoru NAKAOKA, Hideo HAKUSUI, Yoshitaka JIN*, Syuichirou TUTUMI*
Akiko HIRONAKA*, Hiromi HIRANO*, Tomoyuki NOGUCHI*, Katsumi UOHAMA*
Michika TAKASAKI*, Namiko SEKI*, Yoshio ESUMI*

Developmental Research Laboratories, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo;

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

Summary

Pharmacokinetic studies on blood level, tissue distribution, metabolism and excretion of perindopril erbumine, an ACE inhibitor, were performed in rats during and after repeated oral administration of ^{14}C -perindopril erbumine (^{14}C -DW-7950) at a daily dose of 0.5 mg/kg for 14 days.

1. The blood levels of radioactivity reached the steady state during 5 days and the C_{ss} (C_{min}) on day 5 was 7.09 ng eq./ml at the accumulation factor of 1.1.

2. After repeated oral administration, the radioactivity was mainly distributed in lung, kidney, liver and intestinal tract. The radioactivity in the lung, in which higher ACE activity distributed, was the highest and reached the steady state during 14 days. Elimination of radioactivity from most of tissues was rapid. It is assumed that the accumulation of radioactivity in plexus chorioideus arose from high localization of ACE.

3. Excretion rate in urine and feces during repeated oral administration was almost constant. At 168 hr after the last dosing, the extent of excretion of radioactivity from the body was 33.1% and 69.6%, respectively.

4. After repeated oral administration, an active metabolite, perindoprilat, was found and accounted for most of radioactivity present in the plasma, lung, liver and kidney, and also in urine and feces.

Key words : Perindopril erbumine (DW-7950), Perindoprilat, Rat, Radioactivity, Pharmacokinetics, Repeated administration

第一製薬株式会社 開発研究所 〒134 東京都江戸川区北葛西 1-16-13

* 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

緒 言

Perindopril erbumine, (–)-(2S,3aS,7aS)-tert-butylammonium 1-[(S)-2-[[[(S)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]-1-oxopropyl]octahydroindole-2-carboxylate (DW-7950; **Fig. 1**) は経口投与で有効なアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤¹⁾で、経口投与後に生体内においてエステル基が加水分解されて薬理的に活性な代謝物 perindoprilat へ変換されるプロドラッグ型薬物²⁾である。前報³⁾において著者らは、¹⁴C-標識した perindopril erbumine (以下、¹⁴C-DW-7950) のラット単回投与時の薬物動態を報告した。その結果、本薬は速やかに吸収されて全身に分布し、特に ACE 活性が高い肺で高濃度の分布が認められた。各組織からの消失は ACE 活性が高い組織を除き速やかであった。尿および糞中排泄はそれぞれ投与量の約40%および約59%を占めた。また、投与量の約30%が胆汁中へ排泄された。

今回著者らは、¹⁴C-DW-7950をラットに14日間にわたり反復投与し、本薬の薬物動態を検討したので報告する。

実験材料および方法

1. 化合物

非標識の DW-7950ならびに ¹⁴C-DW-7950は前報³⁾と同じ化合物を用いた。

2. 実験動物

実験には7~8週齢の Wistar 系, SPF 雄性ラ

ット (日本エスエルシー) を用い、飼育条件は前報³⁾に準じた。各実験には1群3匹の動物を用いた。ただし、全身オートラジオグラフィでは1群1匹とした。

3. 投与方法

投与に際して、¹⁴C-DW-7950は非標識化合物で適宜希釈して用いた。生理食塩水に溶解し、0.5 mg/3 ml/kg (erbumine 塩換算) の用量でゾルデを用い1日1回14日間経口投与した。動物は非絶食として用いた。

4. 放射能の測定

放射能の測定は前報と同様³⁾に行った。

5. 血液中濃度の測定

血液中濃度の測定時間は、1回投与後30分、1, 2, 4, 6, 8, 24, 48時間、2~13回投与後24時間、14回投与後30分、1, 2, 4, 6, 8, 24, 48時間とした。前報³⁾に準じて測定試料を調製したのちに、放射能を測定した。

6. 全身オートラジオグラフィ

¹⁴C-DW-7950をラットに0.5 mg/3 ml/kg の用量で1日1回投与し、14回投与後2, 24および168時間にそれぞれエーテル麻酔死させ、約-70°Cのドライアイス・アセトンで凍結した。以下、常法に従い、クライオミクロトーム (PMV 450 MP, LKB) で厚さ約35 μm の凍結切片を作製した。切片をX線フィルム (MARG

Fig. 1 Structures of DW-7950 and its metabolite perindoprilat
*: ¹⁴C labelled position (uniform)

^3H タイプ, コニカ) と密着させ, 4°C で21日間露出したのち, X線フィルムを現像し, 全身オートラジオグラムを作製した。

7. 組織内放射能の測定

組織内濃度は1回, 7回投与後の24時間, および14回投与後2, 24, 72, 168, 360, 720時間に, 前報³⁾に準じて測定した。

8. 尿・糞中排泄率と体内残存率の測定

尿および糞ともに測定時間は, ^{14}C -DW-7950 の1~14回投与期間中においては24時間ごとに, および最終の14回投与後でも24時間ごとに168時間までとした。

また, 14回投与後168時間に, 尿糞試料を採取したのち, 前報³⁾に準じて体内残存率を測定した。

9. 代謝物の定量

^{14}C -DW-7950 0.5 mg/kg を1日1回14回反復投与したラットの血漿, 尿, 糞, 肺, 肝臓および腎臓を用いて, 代謝物組成の検討を行った。各生体試料の調製, TLC 条件および代謝物の評価方法は前報³⁾に準じたが, TLC 分析後の定量化はかきとり法により実施した。すなわち, TLC 展開後, TLC プレートにX線フィルムと密着させてオートラジオグラムを作製し, 各々の放射性スポットの位置を確認した。次いでこれらのスポットに対応するシリカゲルを削り取り, 70%メタノール1 ml で溶出し放射能を測定した。得られた値よりそれぞれの代謝物の割合を算出した。

10. 薬物動態学的解析

結果は, 同時に測定した3匹の平均 $\pm$ S.D. で表示した。放射能濃度は perindopril (遊離酸) 換算とした。

最高血液中濃度 ($C_{\max}$) は実測値より求めた。半減期 ($T_{1/2}$) は, 所定時間域の実測値を最小二乗法により計算し求めた。血液中放射能濃度-時間曲線下面積 (AUC) は台形公式により求めた。

結 果

1. 血液中濃度

ラットに ^{14}C -DW-7950 0.5 mg/kg を1日1回14日間反復経口投与したときの1回および14回投与後の血液中放射能濃度推移を Fig. 2 に, その際の薬物速度論的パラメーターを Table 1 に示す。また各回投与後24時間の血液中放射能濃度を Fig. 3 に示す。

Fig. 2 Radioactivity concentration in blood after a single or 14 day period of daily oral administration of ^{14}C -DW-7950 to non-fasted male rats (dose: 0.5 mg/kg/day) Data are expressed as the mean values $\pm$ S.D. of three animals.

Fig. 3 Radioactivity concentration in blood 24 hr after daily oral administration of ^{14}C -DW-7950 to non-fasted male rats (dose: 0.5 mg/kg/day) Data are expressed as the mean values $\pm$ S.D. of three animals.

1 回投与後の血液中放射能濃度は、投与後 1 時間に $C_{\max}$ 32.47 ng eq./ml を示したのち、 $t_{1/2}$ 3.5 時間 (2~8 hr) で消失した。14 回投与では投与後 1 時間に $C_{\max}$ 42.96 ng eq./ml を示したのち、 $t_{1/2}$ 4.0 時間 (2~8 hr) で消失した。AUC_{0-24 hr} は、1 回投与後では 255 ng eq.·hr/ml, 14 回投与後では 313 ng eq.·hr/ml であった。

反復投与時のトラフ ($C_{\min}$) 濃度として各回投与後 24 時間の血液中濃度を測定したところ、5 回投与後の濃度は 7.09 ng eq./ml (平均値、以下同様) で、1 回投与後の 6.35 ng eq./ml の 1.1 倍に収まり、それ以降はほぼ同一濃度レベルで推移した。

2. 全身オートラジオグラム

ラットに ^{14}C -DW-7950 0.5 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与後の全身オートラジオグラムを Fig. 4 に示す。

14 回投与後 2 時間では、胃腸管内容物、膀胱内尿および脈絡叢に最も高い放射能が認められ、次いで肺、肝臓、腎臓が高かった。その他の組織は血液と同等かそれより低い放射能であった。中枢神経系の放射能が最も低かった。

投与後 24 時間では、胃腸管内容物、脈絡叢に高い放射能が認められ、次いで肺、腎臓が続く、その他の組織では痕跡程度であり全体的に放射能の低下が認められた。投与後 168 時間ではさらに放射能は低下し、脈絡叢、肺、腎臓、精巣上体に

放射能が認められたが、その他の組織では痕跡程度であった。

3. 組織内放射能濃度

ラットに ^{14}C -DW-7950 0.5 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の組織内放射能濃度を Tables 2, 3 に示す。

1 回投与後 24 時間では、肺が最も高い放射能濃度 (血漿中濃度の約 70 倍) を示し、次いで下垂体、盲腸、動脈、腎臓が高濃度 (約 5~8 倍) であった。また甲状腺、副腎、骨髄では検出限界以下であった。7 回および 14 回投与後 24 時間の組織内放射能濃度は、測定組織の半数以上で、1 回投与時の濃度に比較して増加しており、大脳、小脳および精巣上体では 1 回投与時の約 5~7 倍高かったが、他の組織では 3 倍以下であった。また肺を含む多くの組織で 7 回投与と 14 回投与で濃度レベルは類似していた。

14 回の最終投与後 2 時間には放射能は速やかに各組織へ分布し、最高値を示した小腸では血漿中濃度の約 12 倍高かった。次いで肺、膀胱、肝臓、腎臓が続く、血漿中濃度の約 7~11 倍であった。その他の組織では血漿中濃度と同等かそれ以下であった。最終投与後 24 時間では小脳、精巣上体、肺、大脳および顎下腺は最終投与後 2 時間値の 51~91% に減少した。他の組織ではさらに減少し特に肝臓において大幅な減衰が認められた。最終投与後 72 時間には大脳、小脳、脊髄お

Table 1 Pharmacokinetic parameters of radioactivity in blood after 1st and 14th doses of a 14 day period of daily oral administration with 0.5 mg/kg/day of ^{14}C -DW-7950 to non-fasted male rats

	Pharmacokinetic parameter			
	$T_{\max}$	$C_{\max}^*$	$t_{1/2}^{**}$	AUC _{0-24 hr} ^{***}
1st dose	1 hr	32.47±4.19	3.5±0.4 hr	255±8
14th dose	1 hr	42.96±5.99	4.0±0.6 hr	313±6

The corresponding pharmacokinetic parameters are calculated from blood concentration-time curve of radioactivity in each animal and are summarized in terms of each group.

Data are expressed as the mean values±S.D. of three animals.

*: ng eq. of free acid of DW-7950/ml

** : (2-8 hr)

*** : ng eq. free acid of DW-7950·hr/ml

よび精巣上体は最終投与後2時間値の53~78%に低下し、その他の組織では34%以下であった。最終投与後720時間には小脳、肺、顎下腺、精巣上体および腎臓は最終投与後2時間値の9%以下に減衰し、他の組織ではいずれも検出限界以下であった。

4. 尿・糞中排泄率

ラットに ^{14}C -DW-7950 0.5 mg/kg を1日1回14日間反復経口投与したときの累積投与量に対する尿・糞中放射能排泄率を Fig. 5 に示す。

毎回投与後24時間における尿および糞中への累積投与量に対する排泄率については投与期間中

Table 2 Radioactivity concentration in tissue 24 hr after daily oral administration of ^{14}C -DW-7950 to non-fasted male rats (dose: 0.5 mg/kg/day)

Tissue	Radioactivity concentration (ng eq. of free acid of DW-7950/g or ml)		
	1st dose	7th dose	14th dose
Plasma	3.76±0.48	8.38±0.32	9.67±0.60
Blood	2.08±0.45	4.42±0.18	4.98±0.11
Cerebrum	1.18±0.39	5.23±0.97	8.34±0.93
Cerebellum	3.17±0.60	10.72±7.42	21.09±11.94
Spinal cord	0.84±0.28	1.56±0.38	1.95±0.40
Pituitary gland	30.67±13.40	N.D.	N.D.
Eyeball	3.96±0.44	6.02±0.44	5.97±0.26
Harderian gland	7.06±0.88	11.93±2.93	10.58±1.88
Thyroid gland	N.D.	N.D.	N.D.
Mandibular gland	13.43±1.00	25.35±2.04	27.51±2.92
Thymus	1.35±0.38	2.99±0.97	3.17±0.28
Heart	1.82±0.27	2.72±0.28	2.71±0.49
Lung	260.95±21.14	465.99±51.88	518.34±66.36
Liver	3.13±0.36	4.64±0.41	5.72±1.15
Kidney	20.24±1.29	45.02±4.80	51.43±4.30
Adrenal gland	N.D.	N.D.	N.D.
Spleen	8.15±0.75	12.50±1.32	14.55±2.42
Pancreas	4.91±0.82	6.37±0.43	8.05±0.65
Fat	1.34±0.42	N.D.	N.D.
Brown fat	5.29±1.10	8.14±0.55	8.49±0.94
Skeletal muscle	4.60±1.01	5.34±0.91	4.47±0.62
Skin	5.84±0.55	13.48±1.39	14.07±0.86
Bone marrow	N.D.	N.D.	N.D.
Aorta	22.44±5.37	37.27±13.11	36.06±10.50
Sciatic nerve	12.98±2.79	20.72±2.71	20.25±4.53
Testis	2.74±0.61	5.69±0.36	7.54±0.28
Epididymis	10.72±0.93	39.34±2.30	49.77±5.53
Prostate gland	5.45±0.34	6.50±0.29	7.49±1.88
Urinary bladder	8.41±1.10	11.66±1.88	11.20±2.41
Stomach	9.19±0.61	14.96±1.82	15.38±2.02
Small intestine	9.71±1.13	22.58±12.83	16.44±8.60
Cecum	26.80±8.08	27.16±9.03	29.36±4.74
Large intestine	20.19±15.16	45.59±32.41	22.42±12.88

Data are expressed as the mean values±S.D. of three animals.

N.D.: Not detected.

14 day - 2 hr

14 day - 24 hr

Fig. 4 Whole body autoradiograms after a 14 day period of daily oral administration of ^{14}C -DW-7950 to non-fasted male rats (dose: 0.5 mg/kg/day)

1. Adrenal gland	10. Gastric contents	19. Pancreas
2. Aorta	11. Harderian gland	20. Pituitary gland
3. Blood	12. Heart	21. Plexus chorioideus
4. Bone marrow	13. Intestinal contents	22. Skin
5. Brain	14. Kidney	23. Spleen
6. Brown fat	15. Ligament	24. Testis
7. Epididymis	16. Liver	25. Thymus
8. Eyeball	17. Lung	26. Urine in bladder
9. Fat	18. Mandibular gland	

に顕著な変化は認められず、糞では8回投与以降はば一定値を示し、14回投与後の尿、糞中排泄率はそれぞれ $33.0 \pm 0.5\%$ および $68.9 \pm 0.8\%$ であった（平均値 $\pm$ S.D.）。

14回投与後48時間では尿中には累積投与量の $33.0 \pm 0.5\%$ 、糞中には $69.5 \pm 1.0\%$ が、また168

時間までの尿中には $33.1 \pm 0.5\%$ 、糞中には $69.6 \pm 1.0\%$ が排泄された。またこの最終時点の体内には放射能は認められず、累積投与量の0.0%であった。

Table 3 Radioactivity concentration in tissue after a 14 day period of daily oral administration of ^{14}C -DW-7950 to non-fasted male rats (dose: 0.5 mg/kg/day)

Tissue	Radioactivity concentration (ng eq. of free acid of DW-7950/g or ml)					
	2 hr	24 hr	72 hr	168 hr	360 hr	720 hr
Plasma	80.94 ± 9.85	9.67 ± 0.60	3.52 ± 0.39	1.13 ± 0.20	N.D.	N.D.
Blood	44.55 ± 6.26	4.98 ± 0.11	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Cerebrum	15.25 ± 2.21	8.34 ± 0.93	11.96 ± 5.09	8.80 ± 2.09	3.55 ± 1.63	N.D.
Cerebellum	23.06 ± 9.72	21.09 ± 11.94	15.29 ± 8.00	8.17 ± 5.13	5.04 ± 4.91	2.15 ± 0.12
Spinal cord	4.59 ± 0.88	1.95 ± 0.40	3.00 ± 2.46	N.D.	N.D.	N.D.
Pituitary gland	93.71 ± 22.56	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Eyeball	18.82 ± 2.29	5.97 ± 0.26	4.87 ± 0.15	5.89 ± 6.46	1.03 ± 0.26	N.D.
Harderian gland	29.98 ± 5.14	10.58 ± 1.88	9.30 ± 1.47	4.65 ± 1.54	N.D.	N.D.
Thyroid gland	51.95 ± 4.08	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Mandibular gland	53.93 ± 5.58	27.51 ± 2.92	16.10 ± 2.76	8.96 ± 1.26	3.87 ± 0.74	1.77 ± 0.18
Thymus	13.28 ± 0.58	3.17 ± 0.28	2.11 ± 0.21	N.D.	N.D.	N.D.
Heart	17.00 ± 3.38	2.71 ± 0.49	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Lung	899.01 ± 84.68	518.34 ± 66.36	303.98 ± 12.02	175.58 ± 16.39	74.60 ± 5.29	33.40 ± 4.95
Liver	628.52 ± 109.57	5.72 ± 1.15	1.57 ± 0.06	N.D.	N.D.	N.D.
Kidney	528.32 ± 101.92	51.43 ± 4.30	32.74 ± 2.40	16.47 ± 1.67	10.31 ± 1.33	6.78 ± 0.30
Adrenal gland	18.18 ± 2.73	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Spleen	39.95 ± 8.13	14.55 ± 2.42	8.22 ± 0.87	4.96 ± 0.88	N.D.	N.D.
Pancreas	27.11 ± 3.74	8.05 ± 0.65	4.45 ± 0.50	6.46 ± 7.10	N.D.	N.D.
Fat	7.75 ± 3.32	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Brown fat	23.63 ± 3.26	8.49 ± 0.94	4.88 ± 0.63	2.64 ± 0.33	N.D.	N.D.
Skeletal muscle	13.40 ± 2.72	4.47 ± 0.62	3.56 ± 0.47	1.64 ± 0.17	N.D.	N.D.
Skin	45.43 ± 7.74	14.07 ± 0.86	10.02 ± 1.10	3.40 ± 0.62	N.D.	N.D.
Bone marrow	12.81 ± 1.08	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Aorta	88.20 ± 11.06	36.06 ± 10.50	20.58 ± 2.66	13.58 ± 3.76	N.D.	N.D.
Sciatic nerve	43.16 ± 8.76	20.25 ± 4.53	14.76 ± 2.56	N.D.	N.D.	N.D.
Testis	17.20 ± 0.49	7.54 ± 0.28	5.28 ± 0.88	3.41 ± 0.16	N.D.	N.D.
Epididymis	67.02 ± 8.43	49.77 ± 5.53	35.44 ± 2.51	20.42 ± 1.19	5.90 ± 0.78	1.63 ± 0.15
Prostate gland	134.70 ± 98.95	7.49 ± 1.88	4.90 ± 1.39	1.97 ± 0.04	N.D.	N.D.
Urinary bladder	746.88 ± 150.45	11.20 ± 2.41	7.53 ± 1.21	4.58 ± 0.66	N.D.	N.D.
Stomach	102.84 ± 19.43	15.38 ± 2.02	7.14 ± 0.33	4.04 ± 0.80	1.76 ± 0.19	N.D.
Small intestine	1006.49 ± 601.12	16.44 ± 8.60	6.56 ± 1.03	2.59 ± 0.24	N.D.	N.D.
Cecum	132.57 ± 116.93	29.36 ± 4.74	7.84 ± 0.46	3.55 ± 0.15	N.D.	N.D.
Large intestine	81.73 ± 58.37	22.42 ± 12.88	5.07 ± 0.99	3.06 ± 1.38	N.D.	N.D.

Data are expressed as the mean values $\pm$ S.D. of three animals.

N.D.: Not detected.

Table 4 Composition of DW-7950 and its metabolites in plasma, lung, liver, kidney, urine and feces after a 14 day period of daily oral administration of ^{14}C -DW-7950 to non-fasted male rats (dose: 0.5 mg/kg/day)

Metabolite	% of radioactivity in sample					
	Plasma 2 hr	Lung 2 hr	Liver 2 hr	Kidney 2 hr	Urine 0-24 hr	Feces 0-48 hr
Perindopril (DW-7950)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	7.2±1.7
Perindoprilat	90.7±0.9	92.3±2.2	85.9±1.6	88.0±1.8	90.6±2.1	77.1±3.6
BMD-4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
BMD-5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.8±0.3	1.2±0.8
BMD-6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
RM1	4.2±1.0	3.5±0.7	9.2±1.4	7.5±0.4	3.8±1.0	5.0±0.4
RM2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.8±0.6
RM3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.5±0.3
Others	5.1±0.9	4.1±2.0	4.9±2.4	4.4±1.4	4.7±1.1	5.1±0.7
Total conc.*	80.94±9.85	899.01±84.68	628.52±109.57	528.32±101.92	—	—
Excretion (%)	—	—	—	—	33.0±0.5	69.5±1.0

Data are expressed as the mean values±S.D. of three animals.

N.D.: Not detected.

* : Total radioactivity concentration (ng eq. of free acid of DW-7950/ml or g)

Fig. 5 Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces during and after a 14 day period of daily oral administration of ^{14}C -DW-7950 to non-fasted male rats (dose: 0.5 mg/kg/day)

Data are expressed as the mean values±S.D. of three animals.

5. 代謝物

^{14}C -DW-7950 0.5 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の血漿、尿、糞および組織の放射能測定による代謝物パターンを **Table 4** に示す。

14 回投与後 2 時間の血漿中には未変化体 (perindopril) は認められず、活性代謝物の perindoprilat が主代謝物として認められ、血漿中代謝物の 90.7% を占めた。それ以外に perindoprilat のグルクロナイドに対応する RM1 が 4.2% 認められた。また同時点における肺、肝臓および腎臓中にも未変化体は認められず、perindoprilat が主代謝物として検出され、それぞれ組織中放射能の 92.3%, 85.9% および 88.0% を占めた。Perindopril の閉環体 BMD-4、および perindoprilat の閉環体 BMD-5 と BMD-6 はいずれの組織でも検出されなかった。

14 回投与後 0~24 時間の尿中にも未変化体は検出されず、perindoprilat が主代謝物であり、尿中放射能の 90.6% を占めた。

14 回投与後 0~48 時間の糞中には未変化体が試料中放射能の 7.2% 認められ、また主代謝物は perindoprilat であり、77.1% を占めた。

考 察

^{14}C で標識した DW-7950 を用い、雄性ラットに 1 日 1 回最高 14 日間反復経口投与したときの体内動態について検討した。

反復投与時の経日的な血液中放射能濃度推移について各回投与後 24 時間のトラフ ($C_{\min}$) 濃度を測定し調べた。その結果、放射能濃度は 5 日以降ほぼ同一レベルで推移し、定常状態は 5 日までに達成されたものと考えられた。

^{14}C -DW-7950 0.5 mg/kg の 14 回反復投与後の血液中濃度の $C_{\max}$ は投与後 1 時間に認められ、単回経口投与時と同様³⁾に、速やかな吸収が示唆された。このときの濃度 (42.96 ng eq./ml) は 1 回投与時のそれ (32.47 ng eq./ml) の約 1.3 倍であった。AUC_{0-24 hr} については、14 回投与時の値が 1 回投与時の約 1.2 倍であった。また $t_{1/2}$ で

も 14 回投与時の 4.0 時間は、1 回投与時の 3.5 時間と近似した値であった。これらの結果により、反復投与による体内動態への影響は小さいものと考えられた。

1 回投与後 24 時間の組織内濃度では、肺中濃度 (261 ng eq./g) が最も高かった。前報³⁾で述べたように、肺には ACE が内在性酵素として豊富に分布することから、肺の ACE と ACE 阻害剤である本薬とが強く結合したために肺の放射能濃度が高値を示したのと考えられた。また肺の高濃度分布には代謝物パターンの成績より活性代謝物の perindoprilat が主として関与していた。これらの傾向は、他のエステル型プロドラッグでも同様に認められている^{4,5)}。肺以外にも ACE 活性が高い腎臓、下垂体、動脈および精巣上体⁶⁾で高い放射能濃度が認められた。脳中分布については脳の放射能濃度レベル自体は低かったが、放射能はオートラジオグラフィの所見から脳全体に分布せず、ACE 活性が高い脈絡叢に局在していた⁷⁾。

組織内濃度の経時的变化として、1 回目、7 回目および 14 回目投与後 24 時間の濃度推移について比較した。その結果、肺を含む大部分の組織で 7 回反復投与以降はプラトーとなり、多くの組織では 7 回目までに定常状態に達したのと考えられた。

反復投与終了後、ACE 活性が高い⁶⁾とされている肺、腎臓、脈絡叢、生殖器、小腸等では放射能の消失が他の組織に比し緩慢に推移したが、最も濃度が高い肺においても投与終了後 720 時間には最高値の 4% 以下にまで低下しており、残留性は小さいと考えられた。

14 回投与期間中の尿および糞中への放射能排泄では、尿中に約 33%、糞中には約 69% が排泄され、投与期間中には有意な変化はなく、反復投与による影響は認められなかった。投与終了後 48 時間では排泄がほぼ完了し、速やかな排泄が示唆された。

反復投与終了後の血漿、組織、尿および糞中の代謝物パターンを検討した。反復投与時の最終投与後 2 時間の血漿、肺、腎臓および肝臓中には、

単回投与時³⁾と同様に、未変化体は認められず、活性代謝物である perindoprilat が主として認められ、活性代謝物への速やかな変換が示唆された。また尿および糞中の代謝物パターンについても、単回投与時³⁾と類似したパターンであった。したがって、本薬の代謝過程において反復投与による影響は事実上ないものと考えられた。

文 献

- 1) Laubie, M., Schiavi, P., Vincent, M., Schmitt, H.: Inhibition of angiotensin-I converting enzyme with S 9490: Biochemical effects, interspecies differences, and role of sodium diet in hemodynamic effects. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **6**: 1076-1082 (1984).
- 2) Macfadyen, R. J., Lees, K. R., Reid, J. L.: Perindopril; A review of its pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Drugs.*, **39**: 49-63 (1990).
- 3) 鈴木 亘, 加藤絹代, 中岡 稔, 伯水英夫, 神 義容, 片見好春, 野上貴祐, 椎名道子, 大津裕子, 江角凱夫: ラットにおける perindopril erbumine の体内動態 (第1報): 単回経口投与時の血漿中濃度推移, 組織内濃度, 代謝および排泄. (薬物動態誌投稿中)
- 4) 宇野和夫, 山上 悟, 重藤寛加, 江角凱夫, 高市松夫, 高尾厚志, 岡田雄二, 関 英昌. ラットにおける塩酸ベナゼプリルの体内動態 (第2報): 反復経口投与後の血漿中濃度推移, 組織内濃度, 代謝および排泄. *薬物動態*, **7**(3): 353-361 (1992).
- 5) Yamada Y., Endo, M., Kohno M., Otsuka, M., Takaiti O.: Metabolic fate of the new angiotensin-converting enzyme inhibitor imidapril in animals., *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* **42**(I): 466-482 (1992).
- 6) Ondetti, M. A., Cushman, D. W.: Enzymes of the renin-angiotensin system and their inhibitors., *Ann. Rev. Biochem.*, **51**: 283-308 (1982).
- 7) Chai, S. Y., Mendelsohn, F. A. O.: Localization of components of the renin-angiotensin system and site of action of inhibitors., *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* **43**(I): 214-221 (1993).