健康成人における Malotilate の体内動態 ——単回および反復経口投与について——

安 原 一^{*1} 沼 波 良 太^{*1}

伯 水 英 夫^{*2} 坂 本 浩 二^{*1}

(受付: 1982 年 6 月 10 日)

Pharmacokinetics of Malotilate in Healthy Volunteers after Oral Administration of Single and Multiple Doses

Hajime YASUHARA^{*1} Ryota NONAMI^{*1}

Hideo HAKUSUI^{*2} and Koji SAKAMOTO^{*1}

^{*1} Department of Pharmacology, School of Medicine, Showa University

^{*2} Daiichi Seiyaku Co., Ltd. Research Institute

Blood and urine levels of malotilate (NKK-105) (unchanged) and its metabolites after single oral administration of malotilate 100 mg, 200 mg and 400 mg or repeated administration in a single dose of 200 mg three times daily for seven days were determined for the purpose of elucidating the in vivo behavior of malotilate in normal adults.

After administration, malotilate was absorbed rapidly and well, but its in vivo metabolism was rapid and the blood malotilate level was very low. In blood, malotilate was mostly present as hydrolyzed metabolites (isopropyl hydrogen 1,3-dithiol-2-ylidenemalonate: M-1) but it cleared up rapidly. In urine, it was excreted as glucuronic acid conjugate of M-1 (M-3).

The blood levels of unchanged malotilate and M-1 was increased along with the doses from 100 mg to 400 mg.

---

^{*1} 昭和大学医学部薬理学教室
東京都品川区旗の台 1-5-8

^{*2} 第一製薬株式会社中央研究所

The rate of excretion of M-3 and isopropyl hydrogen malonate (M-6) into urine remained almost constant irrespective of the doses.

With the two metabolites put together, the rate of urinary excretion was between 37% and 48%.

As to the influence of meal on absorption, the maximum blood level of malotilate and M-1 was slightly higher and the half-life was shorter on postprandial administration than fasting administration, but there was no significant difference in the area under the curve of blood concentration (AUC).

Where malotilate was administered repeatedly three times daily for seven days, changes in the levels showed the same pattern daily, there being no chronological accumulation of blood concentrations of malotilate and M-1.

Chronological changes in the urinary excretion of M-3 and M-6 were hardly observed in both cases.

That is, there is no difference in vivo behavior of malotilate between single administration and repeated administrations. These results suggest that malotilate is almost devoid of the tendency to accumulate in the body.

Key words : malotilate, pharmacokinetics, healthy volunteers, food effect, metabolism

緒 言

Malotilate (NKK-105); diisopropyl 1,3-dithiol-2-ylidenemalonate は我が国で合成された新しい肝臓疾患治療薬である。Malotilate は四塩化炭素あるいはエチオニンによる肝障害を抑制し、病態改善に有効に作用する¹⁾²⁾³⁾。

実際、硬変肝、再生肝、遊離肝細胞に対し肝細胞再生促進ならびに蛋白合成促進作用、肝細胞機能の賦活作用を示した⁴⁾⁵⁾。また肝薬物代謝⁶⁾、特に電子伝達系を特異的に誘導し⁷⁾⁸⁾、肝細胞における蛋白合成を促進する作用は、薬効発現の機序に関連していると考えられている。ラットでの体内動態は詳細に研究されているが⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、ヒトでの malotilate の体内動態は報告されていない。そこで我々は健康成人に malotilate の単回および反復経口投与後の血中、尿中の未変化体およびその代謝物の測定を行い、ヒトでの malotilate の体内動態を検討したので報告する。なお malotilate

Malotilate
: Diisopropyl 1,3-dithiole-2-ylidenemalonate

Fig. 1 Chemical structure of malotilate.

の化学構造 (Fig. 1) および現在までに予試験で推定されている代謝経路を Fig. 2 に示した。

方 法

1. 被験者

健康成人男子 20 名を対象とした。すなわち、試験前に血液一般、生化学検査、尿検査、血圧、眼圧、心電図および理学的検査を行い異常のないことを確認した。年齢は 21~26 歳 (平均 22.7 歳)、体重は 56~75 kg (平均 65.1 kg) であった。被験者には試験の目的、注意事項等を十分に説明し、試験参加に関する同意書を得た。

Fig. 2 Proposed metabolic pathway of malotilate in man.

Fig. 3 Time schedule for the study.

2. 薬剤および投与方法

薬剤はカンテック錠 100 (第一製薬株式会社) を使用した。1 錠中に malotilate 100 mg を含有するフィルムコート錠で、表示成分含量は 99.0 ~ 101.5 % であった。単回投与では 100 mg/日, 200 mg/日および 400 mg/日を朝食後 1 hr に、あるいは朝食不摂取の空腹時に、水 180 ml とともに内服投与し、投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48 hr にそれぞれ採血した。また、投与後 0~3, 3~6, 6~12, 12~24, 24~48 hr にそれぞれの区間排泄の全尿を採取し、その一部を測定試料とした。200 mg/日投与時における投与後 24 hr までの糞を採取し測定試料とした。Malotilate 投与 24 hr 後に血液、尿の臨床検査、血圧、心電図、理学的検査を行った。

反復投与では 1 回 200 mg, 1 日 3 回を 7 日間服用させ、Fig. 3 に示すようなスケジュールで投与、採血、採尿および諸検査を行った。

3. Malotilate およびその主代謝物の定量法

Malotilate (未変化体), M-1 (isopropyl hydrogen 1,3-dithiol-2-ylidenemalonate), および M-3 (M-1-glucuronide) の血液、尿および糞中の定量は、ガスクロマトグラフィー/マススペクトロメトリー (GC/MS) を用い、SIM (selected ion monitoring) 法で行った。装置は日本電子 JMSD-300 型質量分析計を用いた。尿中 M-6 (isopropyl hydrogen malonate) の定量は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用い行った。装置は日立 635A に UV wave length tunable effluent monitor を接続して用いた。

a) Malotilate (未変化体) の測定 (Fig. 4)

血漿あるいは尿 2 ml に内部標準物質 (I.S.) として malotilate- d_{12} 500 ng を添加し、除蛋白操作として acetonitril 2.5 ml を加えて 5 min 間振とう後、2000 rpm で 5 min 間遠心分離した。分離した上層の acetonitrile 層を分取し、残渣には再

び acetonitrile 2.5 ml を加え、同様に攪拌抽出操作を行った。両 acetonitrile 抽出層を合わせ、8 % 食塩水 10 ml を加えた後、iso-octane 3 ml を加えて、5 min 間振とう後、3000 rpm で 5 min 間遠心分離した。分離した上層の iso-octane 層を分取後、残った水層には再び iso-octane 3 ml を加

Fig. 4 Preparation of the analysis for malotilate in plasma.

え同様に操作した。両 iso-octane 抽出層を合わせ減圧下に濃縮乾固した。残留物を iso-octane 100 μ l で溶解したものを GC/MS での測定試料とした。糞中 malotilate (未変化体) の定量は、採取した糞に蒸留水 650~1150 ml を加え、激しく振とう後、その 20 g を分取し、I.S. を添加して、均一にした後、凍結乾燥したものを benzene 40 ml で抽出して測定試料とした。

b) 代謝物 M-1 および M-3 (M-1-glucuronide) の測定 (Fig. 5)

血漿 0.5 ml または 尿 1 ml に、I.S. として BHDM (secondary butyl hydrogen 1,3-dithiol-2-ylidenemalonate) 1.0 μ g を加え、水 1.5 ml で希釈し、1 M-酢酸緩衝液 (pH 5.0) 1 ml を加えたのち、chloroform 5 ml を加え、5 min 間振とうし、3000 rpm で 5 min 間遠心分離した。分離した下層の chloroform 層を分注針を用いて分取した。上層の水層は M-3 測定用試料とした。

Chloroform 層を減圧留去した後、残渣を methanol 0.2 ml に溶解し、diazomethane の ether 溶液 2 ml を加えて、10 min 間、室温で放置してメチル化を行った。反応液を N_2 気流で蒸発させて乾固し、残留物を isopropyl ether 0.2 ml に溶解して GC/MS での測定試料とした。

Fig. 5 Preparation of the analysis for M-1 and M-3 in plasma.

Fig. 7 Mean plasma levels of malotilate and M-1 after a single oral administration of malotilate (100, 200 and 400 mg/man) under non-fasting condition.

Tab. 1 Comparison of Pharmacokinetic Parameters on Each Doses

Dose	Parameters	C max μg/ml	T max hr	T ½ hr	AUC 0→∞ μg·hr/ml
	Metabolites				
100mg	Malotilate	0.028 ±0.008	2.200 ±0.970	—	0.044 ±0.009
	M-1	2.924 ±0.262	3.000 ±0.949	2.899 ±0.739	13.648 ±2.645
200mg	Malotilate	0.035 ±0.011	1.400 ±0.316	1.069 ±0.453	0.052 ±0.018
	M-1	10.134 ±1.568	2.200 ±0.470	2.359 ±0.347	47.785 ±6.720
400mg	Malotilate	0.058 ±0.008	0.900 ±0.100	0.910 ±0.045	0.100 ±0.013
	M-1	14.074 ±0.818	1.400 ±0.245	2.011 ±0.096	55.556 ±6.176

れ各5人の健康成人、計15名に朝食1hr後に単回経口投与し、各投与量別の血中malotilateおよび代謝物(M-1)濃度の時間的推移をFig. 7に示した。最高血中濃度(Cmax)および最高血中濃度到達時間(Tmax)に各個人間でかなりの個人差が認められた。Malotilate(未変化体)の血中濃度は低く、検出限界以下の例があったが、投与量の増加にともない血中濃度は増加した。未変化体は投与後6~8hrで血中から消失した。M-1の血中濃度は未変化体濃度に比較して、100~300倍も高かった。

M-1の血中濃度も投与量の増加にともない増加した。代謝物M-1-glucuronide(M-3)の血中濃度は100mgおよび200mg投与で測定したが、未変化体に比較すると高いが、M-1よりは低い濃度であった。最高血中濃度到達時間は未変化体、M-1、M-3の順に遅くなった。その他、代謝物M-2は血中には検出されなかった。代謝物M-6は血中での存在が確認されているが今回は測定しなかった。Malotilateおよびその主代謝物の薬物動態値をTab. 1に示した。Cmaxは投与量が増加するに従い、未変化体およびM-1と

Fig. 8 Mean cumulative urinary excretion of M-3 and M-6 after a single oral administration of malotilate.

もに増加が認められた。未変化体の T_{max} は、100 mg 投与で 2.2 hr, 200 mg 投与で 1.4 hr, 400 mg 投与で 0.9 hr と投与量の増加に反して短縮した。M-1 の場合も同様で 100 mg 投与で 3.0 hr, 200 mg 投与で 2.2 hr, 400 mg 投与で 1.4 hr と T_{max} が減少した。未変化体の血中半減期は約 1 hr に対して、M-1 のそれは 2~3 hr とやや長かった。血中濃度下面積 (AUC) は、未変化体および M-1 とともに投与量が増加するに従い増加した。但し、これら C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ および AUC の dose による変化には有意な差はなかった。

b) 尿中 malotilate およびその代謝物濃度

予試験で尿中には malotilate (未変化体), M-1, および M-2 はほとんど排泄されず、主代謝物としては M-1-glucuronide (M-3) および M-6 であった。Malotilate 100 mg, 200 mg, 400 mg を朝食 1 hr 後に経口投与した後の累積尿中排泄率を Fig. 8 に示した。M-3 の尿中への排泄は速くて多く、投与後 12 hr までに 100 mg 投与で平均 33.1%, 200 mg 投与で 37.0%, 400 mg 投与で 27.1% であった。M-6 の尿中排泄率は投与後 12 hr までに 100 mg 投与で平均 7.1%, 200 mg 投与

で 8.5%, 400 mg 投与で 7.5% であった。M-3 と M-6 を合計した 48 hr までの累積尿中排泄率は 100 mg, 200 mg および 400 mg でそれぞれ 46.8%, 48.3%, 37.0% であった。

c) 摂食後投与と空腹時投与の血中および尿中 malotilate, 代謝物濃度の比較

Malotilate 200 mg を 4 名の健康成人に摂食後投与および空腹時投与し、血中では未変化体および M-1, 尿中では M-3 および M-6 濃度を測定した。Fig. 9 に摂食後および空腹時投与における血中濃度の推移を示した。未変化体および M-1 とともに、空腹時投与の方が摂食後投与よりも血中濃度の上昇は早かった。

しかし最高血中濃度は摂食後投与の方が空腹時投与よりもやや高く、M-1 では投与後 4 hr において摂食後投与で空腹時投与に比べ有意に高い値を示した。しかし C_{max} , T_{max} , AUC には有意差を認めなかった。摂食後投与における未変化体の血中半減期は 1.07 hr に対し、空腹時投与では 4.10 hr と摂食後投与でより血中半減期は短かったが有意な差は認められなかった。M-1 においても同様の傾向が認められた。

摂食後および空腹時投与における M-3 および

Fig. 9 Comparison of plasma level of malotilate and M-1 between non-fasting and fasting condition after single oral administration of maltilate (200 mg/man). * $p < 0.05$.

Fig. 10 Comparison of urinary excretion of M-3 and M-6 between non fasting and fasting condition after sigle oral administration of malotilate (200 mg/man).

M-6 の累積尿中排泄率を Fig. 10 に示した. 24 hr を通じ, 空腹時投与に比べ摂食後投与で尿中 M-3 排泄率が高く, M-6 では逆に低かった. 特に 12~24 hr の区間尿中 M-6 排泄率は摂食により有意に低下した. しかし M-3 と M-6 を合計した 48 hr までの累積尿中排泄率には有意な差はなかった. すなわち, 空腹時投与では M-3 の尿中への排泄が若干おくれ, M-6 の尿中排泄率が増

加する傾向が認められた.

d) 糞中排泄

Malotilate 200 mg を朝食後および空腹時に投与した時の, 投与後 24 hr までの糞中 malotilate 排泄量を測定した.

測定結果を投与量に対する排泄率で現して Tab. 2 に示した.

Malotilate の糞中排泄率は食後に投与した場合

Tab. 2 Fecal Excretion of Malotilate after a Single Oral Administration of Malotilate at the Dose of 200 mg/man

Volunteer \ Condition	Non-fasting *	Fasting *
T.O.	0.000 (ND) %	4.900 %
M.T.	0.056	1.940
H.T.	0.080	1.430
I.Y.	0.043	3.990
A.M.	0.005	—
Y.S.	—	—
Mean	0.037	3.238
± S.E.	±0.015	±0.662

* Each value was expressed as % of dose

Fig. 11 Mean plasma level of malotilate and M-1 during multiple oral administration of malotilate (200 mg/man. t. i. d.) for 7 days.

で0～0.08% (平均 $0.037 \pm 0.015\%$)、空腹時に投与した場合で1.43～4.90% (平均 $3.238 \pm 0.662\%$)であり、いずれも極めて低い排泄率であった。

2. Malotilate反復7日間投与での成績

a) 血中malotilateおよびM-1濃度

Malotilate 200 mgを5名の健康成人に1日3

回、7日間反復投与し、投与1日目と7日目の各初回投与後(朝食後投与)の血中濃度の推移および反復投与中間日である2日目、3日目、5日目の各初回投与直前および投与後2 hr、5 hr目の血中濃度の推移をFig. 11に示した。血中malotilate(未変化体)濃度は初日に比べて2日目以降でやや高い値を示したが、各日の初回投与直前の

Tab. 3 Comparison of Pharmacokinetic Parameters Between the First Day and the Seventh Day

Day	Parameter	C max $\mu\text{g}/\text{ml}$	T max hr	T $\frac{1}{2}$ (2~5hr) hr	AUC $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$
	Metabolites				
1st day	Malotilate	0.015 ± 0.010	0.900 ± 0.292	—	0.020 ± 0.013
	M-1	6.234 ± 0.773	1.800 ± 0.200	1.997	17.606 ± 1.707
7th day	Malotilate	0.024 ± 0.009	1.400 ± 0.245	—	0.035 ± 0.011
	M-1	7.024 ± 0.837	1.800 ± 0.374	1.605	20.079 ± 2.527

血中濃度は全ての測定例において検出感度以下であった。投与1日目と7日目の各 malotilate 服用後 5 hr および 24 hr の血中未変化体濃度も全て検出感度以下であった。個人別に見ると未変化体濃度推移に個人差が見られ、7日間にわたって毎日の Cmax が $0.017 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $0.052 \mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的高い濃度で推移する例、Cmax が $0.006 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $0.013 \mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的低い濃度で推移する例があった。しかし上記したいずれの個体例においても投与1日目と7日目の血中濃度推移はよく類似していた。

一方、M-1 の血中濃度は未変化体に比較して高い濃度であった。各日の初回投与後の Cmax は1日目で $5.73 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、2日目で $4.18 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、3日目で $4.60 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、5日目で $5.28 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、7日目で $6.50 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。1日目以後の各日の初回投与直前での M-1 血中濃度は2日目で $0.38 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、3日目で $0.43 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、5日目で $0.17 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、7日目で $0.23 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。いずれの濃度推移を見ても反復投与による経日的な血中濃度の増加は7日目でやや高い程度でほとんど見られなかった。7日目最終投与後 14 hr 後の M-1 の血中濃度は、 $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ でその 24 hr 後には測定限界以下の濃度であった。服薬1日目と7日目の M-1 血中濃度推移を個体別に比較すると濃度レベルに個体差は認められるが、その

Tmax, Cmax を含む推移は同一個体ではよく類似していた。

投与1日目と7日目の初回投与後 5 hr までの malotilate および M-1 の薬物動態値を Tab 3 に示した。投与1日目に比較して投与7日目の malotilate の Tmax, Cmax, AUC がやや高値を示すが有意差は認められなかった。一方投与後 2 hr での M-1 血中濃度は投与1日目に比較して服薬7日目に有意に高値を認めたが、Tmax, Cmax, AUC には有意差を認めなかった。

b) 尿中代謝物 M-3 および M-6 排泄量

尿中に主代謝物として排泄される M-3 (M-1-glucuronide)、M-6 および、M-1 と M-2 の尿中排泄量を測定した。

各投与区間あたりの M-3 および M-6 尿中排泄量の推移を Fig. 12 に示した。

各測定日の初回投与後 5 hr までの M-3 および M-6 の区間尿中排泄量はほぼ同じレベルの量であったが、わずかに数%ずつ、経日的に増加していく傾向が認められた。

服薬1日目と7日目の区間尿中排泄量を比較すると、M-3 については7日目の各区間排泄量に増加傾向が見られたが、有意差は認められなかった。M-6 については、5 hr から 24 hr の区間尿中排泄量は7日目でむしろ減少している傾向が見られたが、7日目初回服用後 5 hr までの尿中排泄

Fig. 12 Urinary excretion of M-3 and M-6 during multiple oral administration of malotilate (200 mg/man, t. i. d.).

量は、11.60 mg で 1 日目初回服用後 5 hr までの排泄量 9.42 mg に比較して少量ではあるが有意に増加していた。7 日目初回投与後 24 hr から 48 hr の区間尿中の M-3 および M-6 の平均排泄量はそれぞれ、18.81 mg および 14.32 mg であった。M-3 および M-6 とともに、7 日間反復投与しても、各投与直後の区間排泄尿には特に著しい排泄量の増加は見られなかった。M-1 および M-2 の尿中排泄量は単回投与時と同様に微量で、全区間を通じて、反復投与による増加は見られなかった。

3. 一般症状および臨床検査

Malotilate による副作用は単回経口投与によって認められなかったが、反復経口投与により、5 例中 1 例に上腹部膨満感が投与 1 日目に、5 例中 2 例に尿のイオウ臭が投与 2 日目に自覚された他は特に自、他覚所見の変化は認められなかった。反復経口投与において血清 GOT, GPT, γ -GTP, 総蛋白, アルブミン, 総コレステロールが正常範囲内で軽度の上昇傾向を示した。その他尿, 血液, 血圧, 脈拍数, 心電図には特記すべき変化を認めなかった。

考 察

肝疾患治療薬として開発された malotilate は第一相臨床試験においてその安全性、第二相臨床試験においてその慢性肝疾患への有効性が認められている。今回我々は、malotilate の体内動態を単回投与、および反復投与で検討した。

Malotilate (未変化体) およびその主代謝物である M-1 の T_{max} は経口投与後 1 hr から 3 hr と、比較的早かった。また未変化体の C_{max} は、低い濃度であったが M-1 の C_{max} は未変化体に比較し、かなり高い濃度であった。尿中の主代謝物である M-3 (M-1-glucuronide) および M-6 は投与後、12 hr までにその大部分が排泄され、両代謝物を合計した尿中排泄率は 37.0~48.3% であった。未変化体の糞中への排泄率は 1% 以下の微量であった。 ^{14}C -Malotilate を経口投与したラットの代謝実験では、投与後 96 hr までの放射能排泄率は尿中に約 60%, 糞中に約 30% そして呼気中に約 10% であった。また、同じ経口投与後の胆汁への放射能排泄率は約 36% であり、未変化体の尿および糞中の排泄は見られていない⁹⁾。

ヒトにおいて、M-3, M-6 の 2 個の尿中主代

謝物を合わせた排泄率は投与量の 50% に満たないものであったが、ラットにおいても M-3、M-6 の尿中主代謝物の排泄率は 40% に満たないものであり、今回測定対象としなかった他の微量代謝物の尿中排泄率が約 20% 程度あることが確認されている^{10) 11)}。以上のことからラット同様に、経口投与後、malotilate はヒトにおいても比較的速やかにかつ良好に吸収されるものと思われる。

摂食の影響を食後 1 hr 投与と空腹時投与と比較すると、血中未変化体および M-1 とともに摂食後投与で吸収に遅延が認められるが、それらの最高血中濃度は空腹時投与に比べ高く、その後の消失が速く、消失半減期は短かった。このように摂食により吸収速度へ若干の影響が認められたが、AUC には有意差を認めなかった。摂食による消化管の働きおよび消化管血流量の増大に伴って、吸収速度が若干増加するためと推定される¹³⁾。また空腹時投与では M-3 の尿中への排泄が若干おくれ、M-6 の尿中排泄率が増加する傾向が認められ、食事によって経由する代謝経路に若干の違いが出ることを示唆された。

未変化体の血中濃度は極めて低く、また尿中にはほとんど排泄されなかった。血中には M-1 が主代謝物として存在し、未変化体の 100 倍以上の高い濃度であった。また M-1 は尿中にはほとんど排泄されず、M-1-glucuronide (M-3) が主代謝物として排泄された。また、未変化体、M-1、M-3 の順に T_{max} は有意に遅かった。このことは吸収された malotilate が速やかに代謝され M-1 が血中の主代謝物として存在し、さらに M-1 も速やかに M-3 に代謝され、M-3 は腎を経由して速やかに尿に排泄される主代謝経路が推定された。一方 M-6 の尿中排泄が 8% 程度あり、イヌおよびラット同様に malotilate が酸化的に代謝されて、ジチオラン環が開裂し、代謝物 M-6 に至る代謝経路がヒトにおいても存在することが推定された。また、尿中代謝物パターンに若干の個人差が見られ、M-3 の排泄量が多い被験者では M-6 の排泄量が少なく、M-3 の排泄量

が少ない被験者では M-6 の排泄量が多くなる傾向が認められた。さらに M-1 の血中濃度が低い例に M-6 の尿中排泄量が多かった。

未変化体の AUC は投与量の増加と共に増大した。Malotilate は吸収された後、肝臓で速やかに代謝されることがラットにおける代謝実験⁹⁾で示されており、いわゆる初回通過効果の大きい薬物ではあるが、ヒトにおける 100 mg から 400 mg の投与量では malotilate の肝臓における代謝能は飽和に達していないと思われる。しかし、400 mg 投与における M-1 の AUC 増加量が 200 mg 投与に比べ若干少ないことや、400 mg 投与における M-3 尿中排泄率が、200 mg 投与に比べ低下していることは、さらに投与量を増加させると代謝能に飽和が起こる可能性が示唆される。

400 mg の高い投与量ではそれより低い投与量に比較して、未変化体および M-1 の血中濃度の消失がやや速い傾向が認められた。Malotilate には肝血流の軽度の増加作用があることから、投与量の増加とともに肝クリアランスが増加し malotilate の代謝消失と関連している可能性もあると考えられる。しかし同一個体での比較でないので、dose によるこれらの変化が意味を持つかどうかは更に検討が必要と思われる。

ラットおよびイヌにおける代謝研究^{10) 11)}で尿中には他に minor な代謝物が数多く存在することが知られており、またヒト尿中においても M-3、M-6 以外にもいくつかの代謝物が検出されている。従って M-3 および M-6 以外の代謝物の尿中排泄の寄与を考え合わせると、経口投与後の malotilate はそのかなりの部分が吸収された後代謝を受け、腎を経由して尿中に速やかに排泄されるものと思われる。

結果には示さなかったが朝、昼、夕と各食後 1 hr に、5 hr 間隔で 1 日 3 回 malotilate を反復投与した場合、血中未変化体には反復投与による濃度の増加は全く見られなかったが、M-1 および M-3 には、1 日内では前回投与した分の寄与があり 3 回目投与後（夕食後）に最も高い濃度に達した。しかし、未変化体をはじめ、M-1 および

M-3 とともに血中からの消失が速く、翌日朝の血中にはほとんど存在しなかった。従って、1日3回で7日間反復投与しても未変化体、M-1 および M-3 の血中濃度に、経日的な濃度の増加がみられず、その日に服用した分はその日の内に血中から消失してしまうパターンではほぼ同一の血中濃度推移をくり返した。従って malotilate から M-1, M-3 とヒトでの主代謝ルートの1つで生成するこれら代謝物には蓄積する傾向はないと思われる。一方 M-6 の尿中排泄推移を見ると経日的に微量の排泄量の増加が見られ、7日目初回投与後 5 hr までの尿中排泄量は1日目初回投与後 5 hr までの排泄量に比較して有意に増加していた。従って、M-6 の尿中排泄推移は上記 M-3 とは異なり、反復投与により若干の経日的な濃度の増加があるものと思われる。

反復投与しても未変化体および M-1 の血中濃度推移に変わりなく、M3 および M-6 の尿中排泄量に著変を認めなかったことは malotilate が肝臓における電子伝達系の誘導作用を有しており特に、チトクローム b_5 との誘導が特徴的であるが、phenobarbital や 3-methylcholanthrene のようにチトクローム P-450 を強く誘導しないことを合わせ考えると、malotilate は反復投与しても自己誘導作用は起こらないものと思われる。

なお、一般症状および臨床検査成績から見て、malotilate は安全性の面からも何ら問題はないと思われた。

結 語

健康成人に malotilate 100 mg, 200 mg および 400 mg 単回経口投与および1回 200 mg, 1日3回, 7日間反復投与した後の血中および尿中の malotilate と代謝物の濃度測定を行い、以下の結論を得た。

1) 内服後 malotilate の吸収はよいが体内での代謝が速く、血中 malotilate 濃度は非常に低く大部分が加水分解された代謝物 (M-1) として存在するが、尿中には M-1 のグルクロン酸抱合体 (M-3) として排泄された。

2) 投与量の増大と共に未変化体および M-1 の血中濃度の増加が見られ、代謝物の尿中排泄率は 37.0% から 48.3% であった。

3) 吸収に及ぼす食事の影響では空腹時に比べ食後服用で malotilate および M-1 の最高血中濃度はやや高く、消失半減期は短い、AUC では有意な差はなかった。

4) 7 日間の反復投与では malotilate および M-1 の経日的な血中濃度の蓄積は見られず、血中濃度の推移から1日3回投与が適当と思われる。

文 献

- 1) 中山貞男, 岡崎雅子, 酒井節代ほか: Diisopropyl 1,3-dithiol-2-ylidenemalonate(NKK-105) の薬理学的研究 (第IV報) 四塩酸化炭素脂肪肝に及ぼす影響. 昭医誌, 39: 19-28 (1979).
- 2) 中山貞男, 酒井節代, 栗本忠ほか: Diisopropyl 1,3-dithiol-2-ylidenemalonate(NKK-105) の薬理学的研究 (第V報) Ethionine 脂肪肝に及ぼす影響. 昭医誌, 39: 613-620 (1979).
- 3) Imaizumi, Y. Sugimoto, T. and Kasai, T.: Effect of diisopropyl 1,3-dithiol-2-ylidenemalonate (NKK-105) on fatty liver induced by carbon tetrachloride. Japan. J. Pharmacol., 31: 15-31 (1981).
- 4) 五十嵐省吾, 簀原照昌, 織田敏次: Diisopropyl 1,3-dithiol-2-ylidenemalonate(NKK-105) と肝の蛋白代謝 I - 再生硬変肝を用いての検討. 肝臓, 21: 494 (1980).
- 5) 五十嵐省吾, 簀原照昌, 織田敏次: Diisopropyl 1,3-dithiol-2-ylidenemalonate(NKK-105) と肝の蛋白代謝 II - 遊離肝細胞培養法による検討. 肝臓, 21: 494- (1980).
- 6) 中山貞男: 肝の薬物代謝酵素ならびに微細構造に及ぼす Diisopropyl 1,3-dithiol-2-ylidenemalonate (NKK-105) の影響. 日薬理誌, 75: 571-584 (1979).
- 7) Katoh, M., Kitada, M., Satoh, T. et al.: Effect of diisopropyl 1,3-dithiol-2-ylidenemalonate on microsomal electron transport system in rat liver. J. Pharm. Dyn., 3: 261-263 (1980).
- 8) Katoh, M., Kitada, M., Satoh, T. et al.: Further studies on the in vivo effect of diisopropyl 1,3-dithiol-2-ylidenemalonate (NKK-105) on the liver microsomal drug oxidation system in rats. Biochem. Pharmacol., 30: 2759-

- 2765 (1981).
- 9) 村上信義, 船山俊二, 北川晴雄ほか: Malotilate (NKK-105) の生体内動態に関する研究 (第1報) ^{14}C malotilate のラットにおける吸収, 分布および排泄. 第102回日本薬学会講演要旨集 p. 635(1982).
  - 10) 船山俊二, 南原利夫, 鈴木真言ほか: Malotilate (NKK-105) の生体内動態に関する研究 (第2報) Malotilate のラットにおける代謝. 第102回日本薬学会講演要旨集, p 635(1982).
  - 11) 伯水英夫, 船山俊二, 安原一ほか: Malotilate (NKK-105) の生体内動態に関する研究 (第3報) Malotilate のヒトおよびイヌにおける代謝. 第102回日本薬学会講演要旨集, p 635(1982).
  - 12) Lowenthal, W. and Vitsky, B. L.: Computer program for a double exponential equation to determine biological constants. J. Pharm. Sci., 56: 169-173(1967).
  - 13) Melander, A., Danielson, K., Scherstein, B. et al.: Enhancement of the bioavailability of propranolol and metoprolol by food. Clin. Pharmacol. and Therap., 22: 108(1977).