



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 血管拡張性の降圧作用を有する化合物 Pinacidil の体内動態に関する研究                                                                                                                                                                                                                              |
| Author(s)    | 坂元, 清志                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Citation     | 大阪大学, 1994, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/39383">https://hdl.handle.net/11094/39383</a>                                                                                                                                                                                  |
| rights       |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|               |                                                                      |
|---------------|----------------------------------------------------------------------|
| 氏 名           | 坂 元 清 志                                                              |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 ( 薬 学 )                                                          |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 1 5 3 0 号                                                        |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 6 年 9 月 8 日                                                      |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第2項該当                                                         |
| 学 位 論 文 名     | 血管拡張性の降圧作用を有する化合物<br>Pinacidil の体内動態に関する研究                           |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 三 村 務<br>(副査)<br>教 授 眞 弓 忠 範    教 授 田 中 慶 一    教 授 西 原 力 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

一般に、薬物の代謝には大きな動物種差が存在し、ヒトに於ける薬物の薬理効果、毒性及び体内動態を予想するためには、薬物の代謝がヒトに似ている動物種を明らかにし、その動物を用いて検討することが望ましい。一方、生体に光学活性な薬物が投与された場合、生体内の反応は立体選択性を有するため、各エナンチオマー間で薬理効果、毒性及び体内動態が大きく異なることが多い。従って、ラセミ体で開発する場合、各エナンチオマーの体内動態を明かにすることも必要である。

Pinacidil, (±)-2-cyano-1-(4-pyridyl)-3-(1,2,2-trimethyl-propyl) guanidine monohydrate は、血管拡張性の降圧作用を有し、ラセミ体として既に外国で市販されている抗高血圧薬である。また、pinacidil は1個の光学活性中心を有しており、ラットに於ける pinacidil のエナンチオマーの薬理活性は(-)体が(+)体の約4倍の降圧活性を示すと報告されているが、pinacidil の代謝についてはほとんど解明されていないのが現状である。

そこで、本研究は pinacidil の代謝を解明することを目的とし、まず、代表的な実験動物である、ラット、イヌ、サル及びマウスに於ける pinacidil の体内動態を検討した。次に、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びマウスに於ける pinacidil の尿中代謝物の構造を決定して、各動物種に於ける pinacidil の代謝経路を解明すると共に、pinacidil の代謝の動物種差について検討した。さらに、ヒト尿中代謝物を5種の動物と比較した。また、ラットに於ける pinacidil の立体選択的な体内動態及び代謝について詳細に検討し、マウスに於ける pinacidil の立体選択的な代謝及びヒトに於ける pinacidil の立体選択的な体内動態についても若干の検討を加えた。

その結果、ラット、イヌ、サル及びマウスのいずれの動物に於いても、経口投与後の吸収は速やかであること、pinacidil の主要排泄経路は尿中であり、その大部分が投与後24時間迄に排泄されることが明かとなった。

また、ラットに pinacidil を大量投与 (100 mg/kg) した時、pinacidil はピリジンのNが酸化 (N酸化) されM-1に、ω-水酸化されM-2に、脱アルキル化されM-3に、ニトリル基が水和されてM-7になると考えられた。また、M-5、M-6はM-2、M-7がそれぞれN酸化されて生成すると共に、一部はM-1からも生成すると考えられた。そして、M-2はさらに酸化された後、閉環しM-4となると考えられた。なお、ラットではN酸化が pinacidil

の主要な代謝反応であった。

一方、ウサギ、イヌ、サル及びマウスに pinacidil を大量投与 (10 or 150 mg/kg) した時、pinacidil はN酸化、 $\omega$ -水酸化、脱アルキル化及び水和される以外に、グルクロン酸抱合されM-10に、ピリジン環が水酸化された後にグルクロン酸抱合されM-11になると考えられた。さらに、M-8はM-2が、M-9はM-1が、それぞれグルクロン酸抱合され生成すると考えられた。また、pinacidil の代謝には大きな動物種差が認められ、ヒト、ラット、イヌ及びマウスではN酸化が主要な代謝反応であったが、サルでは $\omega$ -水酸化が主要な代謝反応であると考えられた。一方、ウサギではN酸化が主要な代謝反応であるがグルクロン酸抱合活性が高いため、M-1の大部分はM-9となって排泄された。このように、pinacidil の代謝では、ウサギ、サルはヒトに似ておらず、ラットやイヌあるいはマウスの方が似ていた。

さらに、ラット、イヌ、サル及びマウスに臨床用量に近い0.5 mg/kgの用量の pinacidil を投与した場合の代謝は大量投与時とほぼ同様の結果であった。また、いずれの動物種に於いても、pinacidil 及びM-1~M-8で尿中代謝物の大部分を説明できた。

なお、ラットに於ける pinacidil の体内動態には立体選択性が認められ、血漿及び尿中の pinacidil の (+) / (-) 比は1より大きく、M-1の (+) / (-) 比は1より小さかった。また、ラットに於ける pinacidil の代謝にも立体選択性が認められ、肝臓に於いて (-) 体の方がN酸化を受けやすかった。従って、ラットに於ける pinacidil の体内動態の立体選択性には肝臓に於けるN酸化の立体選択性が大きく寄与していることが明かとなった。

これに対し、マウスの肝臓に於けるN酸化の立体選択性はほとんど認められず、肝臓に於けるN酸化の立体選択性にも種差が存在した。

さらに、ヒト尿及び血漿中のM-1や pinacidil の (+) / (-) 比は極めて1に近かったことから、ヒトに於ける pinacidil の体内動態には立体選択性はほとんどないと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は pinacidil (+) - 2 - cyano - 1 - (4 - pyridyl) - 3 - (1, 2, 2 - trimethyl - propyl) guanidine monohydrate の代謝を解明することを目的とし、まず、代表的な実験動物であるラット、イヌ、サル、ウサギおよびマウスに標識あるいは非標識の pinacidil を投与してその体内動態を検討し、いずれの動物でもその大部分が24時間以内に速やかに尿中に排泄されることを明らかにした。そして尿中に排泄される代謝産物を単離、精製し、それらの構造決定をして、各種動物種に於ける代謝経路を解明すると共に、代謝の動物種差についても比較検討を加え、興味ある新知見を得ている。さらに phase I 試験でのヒト尿を分析して上記5種の動物と比較しヒトの立体選択的な体内動態についても検討を加え、新知見を得、またラセミ体と各エナンチオマーの活性と体内動態についての違いも解明するなど、本論文は今後のエナンチオマーを用いる体内動態の研究の指標として新医薬品開発に大きく寄与するものであり博士論文として価値あるものと認める。