アズレチル ナトリウム (KT1-32) の生体内動態 (第4報): イヌにおける単回および反復投与時の吸収, 代謝および排泄

佐藤 正雄, 須坂 浩章, 富山 格

寿製薬株式会社総合研究所 〒389-06 長野県埴科郡坂城町6351

宮崎 浩

昭和大学医学部第二内科 〒142 東京都品川区旗の台1-5-8

Key words: Azuletil sodium, KT1-32, Dog, Absorption, Excretion, Metabolism.

Studies on the Metabolic Fate of Azuletil Sodium (N): Absorption, Metabolism and Excretion after a Single and Repeated Administration to Dogs.

Masao SATO, Hiroaki SUZAKA and Akira TOMIYAMA
Research Laboratories, KOTOBUKI SEIYAKU Co., Ltd.
Sakaki 6351, Nagano 389-06, Japan

Hiroshi MIYAZAKI
The Second Department of Internal Medicine,
Showa University, School of Medicine
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, 142, Japan

Summary

The absorption, metabolism and excretion of ^{14}C -KT1-32 were studied in dogs after a single oral, intravenous and repeated oral administrations of 1 mg/kg.

1. The radioactivity in the plasma reached a maximum level ($3.46\mu\text{g eq. / ml}$) at 1.93hr after a single oral administration to male dogs.

2. The radioactivities in the plasma declined biexponentially with half-life times of 1.98hr and 39.6hr after a single intravenous administration to male dogs.

3. Within 96hr after a single oral administration, the excretions of radioactivity into urine and feces amounted to 74% and 25% of the administered dose, respectively.

4. In the study with repeated oral administration, the radioactivity in the blood reached the steady state within 24hr after the 3rd administration. The ratios of cumulative excretion into urine and feces were practically constant during the repeated administration. The ratios of the cumulative excretion were 59% in urine and 40% in feces, respectively.

5. The intact drug was found as the major component in plasma, urine and feces after a single oral or intravenous and repeated oral administrations.

緒言

アズレチル ナトリウム (AZE, KT1-32, sodium 3-ethyl-7-isopropyl-1-azulenesulfonate 1/3 hydrate) は、当研究所で新規に合成した¹⁾ 抗潰瘍作用を有する化合物である²⁻⁴⁾。ラットおよびマウスで生体内動態については報告しているが⁵⁻⁷⁾、今回さらにその生体内動態を明らかにするため、イヌで¹⁴C-KT1-32用い実験を行った。

実験材料および実験方法

1. 標識化合物

¹⁴C-KT1-32は Fig. 1 に示す構造式を有し、第1報で使用した比放射能261MBq (7.06mCi)/

Fig. 1 Chemical structure of KT1-32 sodium 3-ethyl-7-isopropyl-1-azulenesulfonate 1/3 hydrate

* : the position labeled with ¹⁴C

mmol (870KBq (23.5μCi)/mg), 放射化学的純度 (高速液体クロマトグラフィー (HPLC)) 98%以上のものを用いた。実験に際しては、適宜非標識 KT1-32で希釈して用いた。

2. 使用動物

単回経口投与では、生後約6カ月齢の雄性ビーグル犬 (Laboratory Research Enterprises, Inc.), 体重9.7~11.5kg を実験に用いた。約3週間の休薬期間を置いた後反復経口投与試験を行った。さらに3週間の休薬期間を置いた後単回静脈内投与試験を行った。

イヌは、温度23±2℃、湿度55±10%の室内個別ケージで、固形飼料 (LAB DIET4360, ピュリナ大洋ペットフード株式会社) 約250~350gを1日1回与え、水は自由に摂取させ、約3週間予備飼育した。各実験は1群3匹とし、反復投与試験以外は投与前約16時間絶食させた。投与後8時間から飼料は与え、水は実験中自由に摂取させた。

3. 投与および投与量

単回経口投与では、¹⁴C-KT1-32に乳糖を加え均一にして2号カプセルに充填し、1mg/833KBq/kg 投与した。反復投与では、非標識 KT1-32で希釈し1mg/129KBq/kg 投与した。静脈内投与では、¹⁴C-KT1-32を非標識 KT1-32で希釈し、生理食塩水に溶解し1mg/147KBq/kg 前腕静脈より投与した。

なお投与量は、ヒトへの外挿をする場合、単位体表面積あたり一定にして投与することの有用性が報告⁸⁾ されていることより、本化合物の臨床推定用量から体表面積換算で1mg/kg と設定した。

4. 血漿、血液中放射能濃度の測定

経口投与では、¹⁴C-KT1-32を投与した後代謝ケージに収め、投与後30分、1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72および96時間に、前腕静脈よりヘパリン処理した注射筒で採血した。静脈内投与では投与後5, 10, 15, 30, 45分、1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24, 48, 72および96時間に採血した。50μl の血漿および血液に NCS (Amersham 社) 1ml を加えて50℃で20分加温し溶解後、過酸化ベンゾイル飽和のトルエン溶液0.2ml を加え、50℃で30分加温し脱色した。シンチレーター ACS II (Amersham 社) 5ml を加えて放射能を測定した。未変化体の測定は第2報に準じ行った。

5. 尿、糞中放射能排泄率の測定

血漿、血液中放射能濃度の測定と同時に、投与後12, 24, 48, 72および96時間に自然排尿を遮光、ドライアイス冷却した受器で採取した。また、24, 48, 72および96時間に糞を採取した。

尿は蒸留水を加え500ml とした後その0.2ml を分取し、上記の方法により処理し、放射能を測定した。糞は蒸留水を加え一夜冷暗所に放置後、乳鉢で均一にした。その一部を分取し、蒸留水を加えて500ml とし、さらに攪拌均一化後、その0.2ml を分取し、上記の方法により処理し、放射能を測定した。

6. 反復投与試験

雄性イヌに¹⁴C-KT1-32を1日1回所定時刻に

7日間経口投与し、1回投与後30分、1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12および24時間ならびに2~6回投与後3, 6および24時間にヘパリン処理した注射筒で採血した。また、7回投与後30分、1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12および24時間に採血した。同時に尿、糞は毎回投与後24時間および、7回投与後24, 48, 72, 96, および120時間に採取した。血漿、血液、尿および糞は上記の方法により処理し、放射能を測定した。

7. 放射能測定

各試料の放射能は、液体シンチレーションカウンタ (LSC-1000, Aloka 社) で測定した。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。

8. 代謝物定量

上述の各試料を用い、第2報に準じ HPLCにより代謝物の定量をした。

9. 統計処理

統計処理は第2報に従って行った。

結果

1. 血中濃度

(1) 経口投与後の血漿、血液中放射能濃度

雄性イヌに ^{14}C -KT1-32を1 mg/kg 経口投与後の血漿、血液中放射能濃度の推移を Fig. 2 に示した。赤池の情報量基準 (AIC)⁹⁾ による評価は、前報⁶⁾ に示したラットの場合と異なり、2-コンパートメントモデルが最適であった。したがって、単回投与時の場合はこのモデルを適用した。なお重みは (血漿中放射能濃度の測定値)⁻²とした。最高濃度到達時間 ($T_{\max}$), 最高濃度 ($C_{\max}$) および他のファーマコキネティクス・パラメーターは、モーメント解析より求めた血中平均滞留時間 (MRT)¹⁰⁾ とともに、Table I に示した。血漿中濃度は、投与後1.93時間に $C_{\max}$ 3.46 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (KT1-32換算) に達した後、二相性の消失を示し、第一相の半減期 ($T_{1/2\alpha}$) は3.37時間、第二相の半減期 ($T_{1/2\beta}$) は32.1時間であった。血液中濃度は24時間までは血漿中濃度の48.1~60.3%を示し、血漿と類似した推移を示した。

(2) 経口投与後の血漿中未変化体濃度

雄性イヌに ^{14}C -KT1-32を1 mg/kg 経口投与

Fig. 2 Plasma and blood concentrations of radioactivity after oral administration of ^{14}C -KT1-32 to male dogs (dose: 1 mg/kg).

The data represent the mean $\pm$ S.E. (n=3).

Table I Pharmacokinetic parameters obtained from the plasma levels after a single oral administration of ^{14}C -KT1-32 to male dogs (dose : 1mg/kg).

parameter	mean $\pm$ S.E. (n=3)
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (μg^{a} $\cdot$ hr/l plasma)	26.4 ± 1.9
T_{max} (hr)	1.93 ± 0.27
C_{max} (μg^{a} /ml)	3.46 ± 0.49
$T_{1/2}$ (hr)	3.82 ± 0.49
$T_{1/2\alpha}$ (hr)	3.37 ± 0.48
$T_{1/2\beta}$ (hr)	32.1 ± 12.7
V_c (l/kg)	0.211 ± 0.019
CL_{tot} (ml/hr/kg)	39.0 ± 3.2
K_a (hr^{-1})	1.51 ± 0.45
K_e (hr^{-1})	0.188 ± 0.025
K_{12} (hr^{-1})	0.021 ± 0.006
K_{21} (hr^{-1})	0.034 ± 0.013
MRT (hr)	10.31 ± 1.06

a) μg equivalent of KT1-32.

後の血漿中未変化体濃度の推移を Fig. 3 に示した。血漿中未変化体濃度は、血漿中放射能濃度の推移とほとんど同じであった。

Fig. 3 Plasma concentration of KT1-32 after oral administration of ^{14}C -KT1-32 to male dogs (dose : 1mg/kg).

The data represent the mean $\pm$ S.E. (n=3).

(3) 静脈内投与後の血漿、血液中放射能濃度

雄性イヌに ^{14}C -KT1-32を1 mg/kg 静脈内投与後の血漿および血液中放射能濃度の推移を Fig. 4 に示した。また、経口投与と同一の重みで2-コンパートメントモデルにあてはめたときのファーマコキネティックス・パラメーターの結果を Table II に示した。

血漿中濃度は、二相性の消失を示し、 $T_{1/2\alpha}$ は1.98時間および $T_{1/2\beta}$ は39.6時間であった。

血液中濃度は24時間までは血漿中濃度の49.9～65.7%を示し、血漿と類似した推移を示した。

2. 尿、糞中放射能排泄率

雄性イヌに ^{14}C -KT1-32を1 mg/kg 経口および静脈内投与後の尿、糞中放射能排泄率をTable III に示した。

経口投与では、尿中に投与後24時間までに投与量の69.5%、96時間までに74.2%が排泄された。糞中には投与後24時間までに投与量の19.7%、96時間までに24.8%が排泄された。投与後96時間までの総排泄率は投与量の99.0%であった。

静脈内投与では、尿中に投与後24時間までに投

Fig. 4 Plasma and blood concentrations of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -KT1-32 to male dogs (dose: 1mg/kg).
The data represent the mean $\pm$ S.E. (n=3).

Table II Pharmacokinetic parameters obtained from the plasma levels after a single intravenous administration of ^{14}C -KT 1-32 to male dogs (dose: 1mg/kg).

parameter	mean $\pm$ S.E. (n=3)
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (μg^{a} $\cdot$ hr/l plasma)	41.2 $\pm$ 1.8
$T_{1/2}$ (hr)	3.98 $\pm$ 0.28
$T_{1/2\alpha}$ (hr)	1.98 $\pm$ 0.26
$T_{1/2\beta}$ (hr)	39.61 $\pm$ 6.29
Vc (l/kg)	0.088 $\pm$ 0.002
CL_{tot} (ml/hr/kg)	15.5 $\pm$ 1.2
Ke (hr^{-1})	0.176 $\pm$ 0.012
K_{12} (hr^{-1})	0.169 $\pm$ 0.054
K_{21} (hr^{-1})	0.038 $\pm$ 0.005

a) μg equivalent of KT1-32

与量の73.4%, 96時間までに78.5%が排泄された。糞中には投与後24時間までに投与量の9.2%, 96時間までに17.0%が排泄された。投与後96時間までの総排泄率は投与量の95.5%であった。

3. 反復投与

雄性イヌに ^{14}C -KT1-32を1日1回, 7日間1

mg/kg 経口投与し, 吸収および排泄を測定した。

(1) 血漿, 血液中濃度

反復期間中の血漿, 血液中放射能濃度を Fig. 5 に示した。

毎回投与後3, 6および24時間における血漿中放射能濃度を測定した。1回投与後の対応する3測定値はそれぞれ2.87, 1.51および0.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。以後, 投与回数が増加しても有意な濃度変化は認められず, 速やかに定常状態に達した ($p > 0.05$)。

血液中放射能濃度は, 各回投与後3および6時間では血漿中濃度の46.0~59.8%を示し, 血漿と類似した推移を示した。各回投与後24時間では, 投与回数の増加に伴う上昇が3回投与後まで認められ ($p < 0.05$), 1回投与後の約3倍を示したが, その後定常状態に達した。

反復投与1および7回後24時間までの血漿, 血液中放射能濃度を Fig. 6 に示した。また, 1-コンパートメントモデルにあてはめたときのファーマコネティクス・パラメーターの結果およびモデル解析の結果を Table IV に示した。

1回投与後の血漿中放射能濃度は T_{max} 1.77時

Table III Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces after oral and intravenous administration of ^{14}C -KT1-32 to male dogs (dose : 1mg/kg).

Time (hr)	oral administration			intravenous administration		
	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
0-12	59.2 $\pm$ 2.8	—	59.2 $\pm$ 2.8	63.4 $\pm$ 3.4	—	63.4 $\pm$ 3.4
0-24	69.5 $\pm$ 0.6	19.7 $\pm$ 0.5	89.2 $\pm$ 0.8	73.4 $\pm$ 3.1	9.2 $\pm$ 0.9	82.6 $\pm$ 4.0
0-48	73.3 $\pm$ 0.8	23.9 $\pm$ 1.1	97.2 $\pm$ 1.9	77.2 $\pm$ 3.5	14.5 $\pm$ 1.1	91.7 $\pm$ 4.3
0-72	73.9 $\pm$ 0.9	24.6 $\pm$ 1.1	98.5 $\pm$ 2.0	78.0 $\pm$ 3.5	16.0 $\pm$ 1.4	94.0 $\pm$ 4.2
0-96	74.2 $\pm$ 0.8	24.8 $\pm$ 1.1	99.0 $\pm$ 1.9	78.5 $\pm$ 3.4	17.0 $\pm$ 1.4	95.5 $\pm$ 4.2

The data represent the mean $\pm$ S.E. (n=3).

— : Not assayed.

Fig. 5 Plasma and blood concentrations of radioactivity at 3, 6 and 24 hr after daily oral administration of ^{14}C -KT1-32 for 7 days to male dogs (dose : 1mg/kg/day).

The data represent the mean $\pm$ S.E. (n=3).

間で $C_{\max}$ 3.87 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した後, $T_{1/2}$ 3.34時間 で消失した. MRT は7.58時間であった.

7回投与後の血漿中放射能濃度は $T_{\max}$ は2.43時間で $C_{\max}$ 3.64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した後, $T_{1/2}$ 2.33時間で消失した. 反復投与後の MRT は7.72時間であった.

1回投与後および7回投与後を比較して, MRT を含む各パラメーター間には有意な差は認められなかった ($p > 0.05$).

血液中放射能濃度は, 1回投与後24時間までは血漿中放射能濃度の28.1~57.3%を示した. 7回

投与後30分から12時間までは, 血漿中放射能濃度の50.5~59.8%を示し, 血漿と類似した推移を示したが, その後の消失は血漿に比較して遅かった.

1回投与後および7回投与後24時間までの血漿中未変化体濃度を Fig. 7 に示した. 血漿中未変化体濃度は, 血漿中放射能濃度の推移といずれもほとんど同じであった.

(2) 尿, 糞中放射能排泄率

反復投与期間中および投与終了後の尿, 糞中の累積排泄率を Fig. 8 に示した.

Fig. 6 Plasma and blood concentrations of radioactivity after 1st and 7th oral administration of ^{14}C -KT1-32 for 7 days to male dogs (dose: 1 mg/kg).

The data represent the mean $\pm$ S.E. ($n=3$).

Table IV Pharmacokinetic parameters obtained from the plasma levels after repeated oral administration of ^{14}C -KT1-32 to male dogs (dose: 1 mg/kg/day).

parameter	Day of dosing	
	1	7
AUC ₀₋₂₄ (μg^{a} ·hr/ml plasma)	24.8 $\pm$ 1.0	24.8 $\pm$ 2.2
T _{max} (hr)	1.77 $\pm$ 0.18	2.43 $\pm$ 0.72
C _{max} (μg^{a} /ml)	3.87 $\pm$ 0.74	3.64 $\pm$ 0.82
T _{1/2} (hr)	3.34 $\pm$ 1.20	2.33 $\pm$ 0.21
V _d (l/kg)	0.203 $\pm$ 0.055	0.135 $\pm$ 0.003
CL _{tot} (ml/hr/kg)	45.1 $\pm$ 4.1	39.6 $\pm$ 2.4
K _a (hr ⁻¹)	1.81 $\pm$ 0.38	1.74 $\pm$ 1.27
K _e (hr ⁻¹)	0.268 $\pm$ 0.089	0.294 $\pm$ 0.025
MRT (hr)	7.58 $\pm$ 1.03	7.72 $\pm$ 0.14

The data represent the mean $\pm$ S.E. ($n=3$).

a) μg equivalent of KT1-32.

毎回投与後24時間までの尿中への排泄率は、投与回数の増加に伴う有意な変化を認めなかった ($p > 0.05$)。糞中への排泄率も投与回数の増加に伴う有意な変化は示さなかった ($p > 0.05$)。7回投与後24時間までの尿および糞中排泄率はそれぞれ57.0%, 39.2%であった。7回投与後120

時間までの尿および糞中排泄率はそれぞれ58.5%, 39.8%であり、総排泄率は98.3%であった。

4. 代謝物

^{14}C -KT1-32を1 mg/kg イヌに単回経口投与し、3時間後の血漿中、0~24時間の尿および糞

Fig. 7 Plasma concentrations of KT1-32 after 1st and 7th oral administration of ^{14}C -KT1-32 for 7 days to male dogs (dose: 1mg/kg). The data represent the mean $\pm$ S.E. (n=3).

Fig. 8 Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces during and after daily oral administration of ^{14}C -KT1-32 for 7 days to male dogs (dose: 1mg/kg/day).

The data represent the mean $\pm$ S.E. (n=3).

All samples were collected for 24 hr after daily administration.

Table V Composition of KT1-32 and its metabolites in plasma, urine and feces after a single oral administration of ^{14}C -KT1-32 to male dogs (dose: 1mg/kg).

Metabolite	Composition of radioactivity in male dogs		
	% of metabolite		% of dose
	Plasma 3 hr	Urine 0-24 hr	
M5, 6	N. D.	N. D.	N. D.
M3	N. D.	N. D.	N. D.
M1	N. D.	N. D.	0.6 $\pm$ 0.2
M2	N. D.	N. D.	N. D.
M4	1.5 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.3	0.8 $\pm$ 0.1
KT1-32	98.5 $\pm$ 0.1	67.9 $\pm$ 0.6	18.9 $\pm$ 0.7
Total	—	69.5 $\pm$ 0.6	19.7 $\pm$ 0.5

The data represent the mean $\pm$ S.E. (n=3).

N.D.: Not detected.

中代謝物の定量値を Table V に示した。いずれも大部分が未変化体であり、わずかにM4が血漿中に1.5%、尿中に1.6%、また糞中に0.8%、M1が糞中に0.6%検出された。

7回投与後における生体各試料中未変化および体代謝物の量は58.0%および1.2%であり、単回投与時と有意な差は認められなかった($p>0.05$)。

考 察

1. 単回投与

^{14}C -KT1-32を経口および静脈内投与し、血漿中放射能濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ より求めた吸収率は74.0%と比較的良好であった。

静脈内投与後の血漿中放射能濃度から求めたファーマコキネティクス・パラメーターの中で、総クリアランス (CL_{tot}) および体循環コンパートメント (Vc) は、対応する経口投与後のパラメーターより低い値を示した。この理由は、静脈内投与時ではKT1-32が経口投与時よりもはるかに高濃度となるため、おそらく血管壁に速やかに吸着され、その後徐々に排泄されるものと考えられた。同一の現象がラットの場合⁶⁾にも認められていた。

尿、糞中放射能排泄率は、経口投与後24時間までの尿中には投与量の69.5%、糞中には19.7%が排泄され、投与後96時間までに尿中には投与量の74.2%、糞中には24.8%が排泄され、総排泄率は

99.0%であった。

静脈内投与では、投与後24時間までの尿中には投与量の73.4%、糞中には9.2%が排泄され、投与後96時間までに尿中には投与量の78.5%、糞中には17.0%が排泄され、総排泄率は95.5%であった。

したがって、本化合物の主排泄経路は腎を経て尿中であり、その排泄は比較的速やかで、残留性の少ない化合物であることが示唆された。また、経口および静脈内投与後の尿、糞中排泄率は類似しており、一部胆汁を介して排泄されることが明らかにになった。

2. 反復投与

^{14}C -KT1-32を7日間経口投与した際の蓄積性および体内動態の変化を調べた。

毎回投与後3, 6および24時間における血漿中放射能濃度は、投与回数の増加に伴う濃度変化は認められず、血液中放射能濃度も3回目投与以降定常状態に達しており、蓄積性は低いものと考えられた。

1回および7回投与後の血漿中放射能濃度の推移およびファーマコキネティクス・パラメーターの間には有意な変化が認められず、反復投与による吸収および代謝への影響はないことが示唆された。

また、毎回投与後24時間の尿、糞中放射能排泄

率は、3回投与後からは定常状態に達しており、反復投与による吸収および排泄への影響はないことが示唆された。また、7回投与後24時間および120時間の累積投与量に対する総放射能排泄率はそれぞれ96.2%、98.3%であり、排泄は速やかで、蓄積性のないことが示された。

3. 代謝物

第2報で報告した雄ラットの血漿中、尿中および糞中代謝物と比較し、雄性イヌではM1およびM4が1.6%以下検出された以外は代謝物は検出されず、KT1-32の代謝に種差のあることが示された。

文 献

- 1) Yanagisawa, T., Wakabayashi, S., Tomiyama, T., Yasunami, M., Takase, K.: Synthesis and anti-ulcer activities of sodium alkylazulene sulfonates, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**(2): 641-647 (1988).
- 2) 岡部 進, 竹内孝治, 森 吉美, 古川 修, 山田義治: Azulene 誘導体, KT1-32 のラットの各種胃・十二指腸潰瘍に対する効果, *日薬理誌*, **88**: 467-476 (1986).
- 3) Rogers, C., Brown, A., Szabo, S.: Gastric mucosal protection by new arylsulfhydryl drugs. *Digestive diseases and sciences*, **133**(3): 324-329(1988).
- 4) 森 吉美, 竹内孝治, 岡部 進: KT1-32のラットの急性実験潰瘍に対する効果. 実験潰瘍, **13**: 37-39 (1986).
- 5) 須坂浩章, 竹下通廣, 佐藤正雄, 富山 剛, 宮崎 浩: アズレチル ナトリウム(KT 1-32)の生体内動態(第1報): ラット尿中代謝物の同定. 薬物動態, **5**(2): 217-228 (1990).
- 6) 佐藤正雄, 須坂浩章, 富山 格, 宮崎 浩: アズレチル ナトリウム(KT1-32)の生体内動態(第2報): マウスおよびラットにおける単回投与時の吸収, 分布, 代謝, 排泄. 薬物動態, **5**(2): 229-247 (1990).
- 7) 佐藤正雄, 須坂浩章, 富山 格, 宮崎 浩: アズレチル ナトリウム(KT1-32)の生体内動態(第3報): ラットにおける反復投与時の吸収, 分布, 代謝, 排泄および胎仔移行, 乳汁移行ならびに薬物代謝酵素について. 薬物動態, **5**(2): 249-271 (1990).
- 8) 加藤隆一: 実験医学のめざす, 外挿, 実験動物からヒトへ p. 67 (1984) 清至書院.
- 9) 山岡 清, 谷川原祐介: マイコンによる薬物速度論入門 p. 55 (1983) 南江堂.
- 10) 同上 p. 113.