アズレチル ナトリウム (KT1-32) の生体内動態 (第5報) : *in vitro* および *in vivo* での蛋白結合性ならびに血球移行性

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, Protein binding, Metabolite, Erythrocyte.

Studies on the Metabolic Fate of Azuletil Sodium (V) : Protein Binding and Uptake by Erythrocytes

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 binding to various proteins and the uptake by erythrocytes of ^{14}C -KT1-32 and its major metabolites (^{14}C -M1, ^{14}C -M2) were studied. The binding of ^{14}C -KT1-32, ^{14}C -M1 and ^{14}C -M2 to total plasma, albumin, α_1 -acid glycoprotein (AAG) and γ -globulins were determined in humans and various animals *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo*. The uptakes by erythrocytes were determined in humans, rats and dogs *in vitro* or *in vivo*.

1. The binding of ^{14}C -KT1-32, ^{14}C -M1 and ^{14}C -M2 to plasma and albumin were greater than 97%. AAG and γ -globulins bindings of ^{14}C -KT1-32, ^{14}C -M1 and ^{14}C -M2 were less than 15%.

2. Protein binding of ^{14}C -KT1-32 to rat, dog and human plasma was characterized as reversible.

3. Protein binding of ^{14}C -KT1-32 to human plasma was not affected by the additions of cimetidine, ranitidine, famotidine and bromazepam. Protein binding of ^3H -cimetidine, ranitidine, famotidine and bromazepam to human plasma was also not affected by the addition of KT1-32.

4. The uptakes of ^{14}C -KT1-32 by erythrocytes of humans and various animals were less than 41% *in vivo* or *in vitro*.

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、当研究所で合成した¹⁾ 抗潰瘍作用を有する新規化合物である²⁻⁴⁾。すでに前報でマウス、ラットおよびイヌにおける生体内動態については報告したが⁵⁻⁸⁾、今回 *in vitro*, *ex vivo* および *in vivo* での KT1-32ならびに代謝物の蛋白結合性および血球移行性について報告する。

実験材料および実験方法

1. 化合物

Fig. 1 に示したように、¹⁴C-KT1-32は第1報で使用した比放射能261MBq (7.06mCi)/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。¹⁴C-M1および¹⁴C-M2は、第2報で使いたいずれも比放射能は258MBq (6.83mCi)/mmol (844KBq (22.8μCi)/mg), 放射化学的純度はほぼ99.9%のものを用いた。

³H-シメチジン(Amersham 社)は比放射能821GBq (22.2Ci)/mmol (3.25GBq (87.7mCi)/mg), 放射化学的純度(HPLC)ほぼ99.9%のものを用いた。実験に際し、非標識化合物で適宜希釈して使用した。KT1-32, M1およびM2は第1報で使用したものを用いた。ラット、ウシおよびヒト血清アルブミン、ヒト血清α₁-酸性糖蛋白(AAG)およびγ-グロブリンは Sigma Chemical 社から購入した。

2. 使用動物

in vivo の蛋白結合性および血球移行性試験では、第2報から第4報で報告したラットおよびイヌの血液ならびに血漿を用いた。また、*in vitro* での試験は、Wistar 系雄性および雌性ラット(日本ラット株式会社)、雄性ビーグル犬(Lab-

oratory Research Enterprises, Inc.) および健康な成人男子より採血した血液、または血漿を用いた。ラットの場合は通常雄性ラットの血漿を用いた。

3. 分析方法

1) 放射能の測定

放射能の測定は第2報に従い測定用試料を調製し、液体シンチレーションカウンター(LSC900または1000形, Aloka 社)で放射能を測定し、外部標準線源によるチャンネル比法で計数効率補正をした。

2) HPLC

ラニチジン、ファモチジンおよびプロマゼパムの定量は HPLC により行った。分析条件を下記に示した。

装置: Hitachi 655A-11型(日立製作所)

カラム: TSK-gel 80T_M(東ソー)

i.d. 4.6×150mm

検出器: Hitachi 655A-21型(日立製作所)

移動相:

ラニチジン: 50mM リン酸緩衝液(pH7.0)/メタノール/アセトニトリル(10/12/3)

ファモチジン: 10mM 1-Hexanesulfonic acid sodium salt (pH3.0)/メタノール/アセトニトリル(25/1/6)

プロマゼパム: 20mM リン酸緩衝液(pH6.0)/アセトニトリル(2/1)

流速・検出波長・内部標準物質(IS)

ラニチジン

0.8ml/min, 314nm, β-ナフトール

ファモチジン

0.8ml/min, 267nm, ラニチジン

プロマゼパム

1.0ml/min, 236nm, 水溶性アズレン

これらの条件による保持時間、定量限界および変動係数は、ラニチジンでは4.57分(IS: 6.74分), 40ng (S/N=6), 3.09%, ファモチジンでは6.25分(IS: 7.13分), 6.25ng (S/N=2), 3.09%, およびプロマゼパムでは5.38分(IS: 7.46分), 2.5ng (S/N=2), 3.40%であった。

4. 蛋白との結合性

平衡透析法で測定した。In vitro では蛋白試料(血漿等) 1.0ml に ^{14}C -KT1-32, ^{14}C -M1および ^{14}C -M2の各濃度の等張リン酸緩衝液(pH 7.4, PBS)を10 μl 加え, 37°Cで60分間インキュベート後, セルロースチューブ(直径6.4mm, Visking 社)に封入し, PBS 4 ml に浸し, 4°Cで48時間透析し, さらに37°Cで8時間透析した。

Ex vivo では, ヒトに空腹時KT1-32を15mg服用させ, 4および8時間後に採血し, 血漿を分離した。その血漿1 ml (KT1-32 0.79~1.47 $\mu\text{g/ml}$) に ^{14}C -KT1-32の PBS 10 μl (0.5 μg) を加え, in vitro の場合と同様にして透析した。

In vivo では, 雌雄ラットに ^{14}C -KT1-32を経口投与し, また, 雄性イヌに経口および静脈内投与し, 所定時間に採血を行い, 血漿を分離した。その血漿1 ml を用い, in vitro の場合と同様にして透析した。

内液および外液中の放射能濃度を測定し, 下の式より蛋白結合率を求めた。

蛋白結合率 (%) =

$$(1 - \text{外液中放射能濃度} / \text{内液中放射能濃度}) \times 100$$

5. 血漿蛋白との結合の可逆性

血漿0.5ml に ^{14}C -KT1-32を0.5 μg (435Bq) 添加し, 37°Cで10分間インキュベートした。メタノール6 ml を加えタンパクを沈澱させた後, メタノール6 ml で2回洗浄した。さらに Brodieらの方法⁹⁾により, 沈澱物を1N水酸化ナトリウム2 ml に溶解させ, 3Mトリクロロ酢酸(TCA) 1.5ml を加え沈澱させた後, 沈澱物を80%メタノールで3回洗浄した。この沈澱物中の放射能を測定した。

In vivo の実験は, ラットに ^{14}C -KT1-32を20 mg/kg 経口投与し, 30分後に血漿を採取し, in vitro と同様処理した。

6. 蛋白結合における併用薬物の影響

(1) KT1-32の蛋白結合に対する併用薬物の影響

^{14}C -KT1-32 1 μg を含む1 ml のヒト血漿にシ

メチジン 2 μg および20 μg , ラニチジン0.4 μg および4 μg , ファモチジン0.06 μg および0.6 μg , ならびにプロマゼパム0.09 μg および0.9 μg を添加し, 平衡透析法により ^{14}C -KT1-32の結合同型および非結合同型を分離し, 各放射能濃度を測定した。

(2) 併用薬物の蛋白結合に対する KT1-32の影響

^3H -シメチジン 2 μg を含む1 ml のヒト血漿に KT1-32を1 μg および10 μg 添加し, 平衡透析法により ^3H -シメチジンの非結合同型薬物を分離し, その放射能濃度を測定した。また, ラニチジン0.4 μg , ファモチジン0.06 μg およびプロマゼパム0.09 μg を含む1 ml のヒト血漿に KT1-32を1 μg および10 μg 添加し, 平衡透析法により併用薬物の非結合同型薬物を分離し, Sep-Pak C₁₈ カートリッジ(Waters 社)により濃縮後 HPLC で測定した。

なお ^{14}C -KT1-32は PBS に, 併用薬物はメタノールまたはエタノールに溶解させ添加した。また, 各添加量は臨床濃度および定量限界より設定した。

7. 血球蛋白との結合性

血液のヘマトクリット値(Ht), 血液(Cb)および血漿中(Cp)の放射能濃度より, 下の式から血球移行率を求めた。

血球移行率 (%) =

$$(1 - (\text{Cp/Cb}) \times (100 - \text{Ht}) / 100) \times 100$$

8. 統計処理

統計処理は第2報に従い行った。

結果および考察

1. 蛋白との結合性

(1) 未変化体 (in vitro)

^{14}C -KT1-32はラット, イヌおよびヒト血漿蛋白と in vitro で高い結合率を示し, Table I に示したように, 0.3~10.0 $\mu\text{g/ml}$ の範囲でいずれも98%以上であった。 ^{14}C -KT1-32は血清アルブミン(ラット, ウシおよびヒト)と Table V に示したように98%以上の高い結合率を示したが, ヒト AAG および γ -グロブリンとはそれぞれ15

Table I *In vitro* plasma protein binding of ^{14}C -KT1-32 in rat, dog and human.

^{14}C -KT1-32 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Protein binding (%)		
	Rat	Dog	Human
0.3	>99.9	98.2 $\pm$ 0.0	98.3 $\pm$ 0.1
1.0	>99.9	98.0 $\pm$ 0.0	98.3 $\pm$ 0.0
3.0	>99.9	97.7 $\pm$ 0.0	98.3 $\pm$ 0.0
10.0	99.4 $\pm$ 0.1	97.9 $\pm$ 0.0	98.2 $\pm$ 0.0

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

Table II *Ex vivo* plasma protein binding of KT1-32 in human after a single oral administration of KT1-32 (dose : 15 mg/head).

Time after administration (hr)	KT1-32 in plasma ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	protein binding (%)
4	1.18 $\pm$ 0.18 ^{a)}	99.8 $\pm$ 0.0
8	1.00 $\pm$ 0.12 ^{a)}	99.8 $\pm$ 0.0

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

a) ^{14}C -KT1-32 0.5 μg /435Bq added to the plasma samples.

Table III Percent binding of radioactivity to plasma protein of rats after oral administration of ^{14}C -KT1-32 (dose : 20mg/kg).

Time after administration (hr)	Male		Female	
	Radioactivity in plasma (μg eq. KT1-32/ml)	Protein binding (%)	Radioactivity in plasma (μg eq. KT1-32/ml)	Protein binding (%)
1	20.4 $\pm$ 6.2	>99.9	18.2 $\pm$ 3.3	>99.9
3	54.4 $\pm$ 9.6	99.9 $\pm$ 0.1	26.0 $\pm$ 6.7	>99.9
12	22.3 $\pm$ 4.2	99.8 $\pm$ 0.2	8.5 $\pm$ 0.6	>99.9
24	4.6 $\pm$ 1.9	>99.9	0.2 $\pm$ 0.1	99.6 $\pm$ 0.7
72	0.9 $\pm$ 0.4	99.9 $\pm$ 0.1	<0.1	>99.9

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

Table IV Percent binding of radioactivity to plasma protein of male dogs after administration of ^{14}C -KT1-32 (dose : 1mg/kg).

Time after administration (hr)	p.o.		i.v.	
	Radioactivity in plasma (μg eq. KT1-32/ml)	Protein binding (%)	Radioactivity in plasma (μg eq. KT1-32/ml)	Protein binding (%)
1	2.84 $\pm$ 0.51	99.1 $\pm$ 0.13	6.69 $\pm$ 0.23	99.1 $\pm$ 0.1
4	2.72 $\pm$ 0.35	99.4 $\pm$ 0.15	2.80 $\pm$ 0.35	98.8 $\pm$ 0.4
12	0.52 $\pm$ 0.11	99.2 $\pm$ 0.63	0.74 $\pm$ 0.03	99.8 $\pm$ 0.6
24	0.16 $\pm$ 0.05	99.0 $\pm$ 1.2	—	—

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

— : Not assayed.

%および10%の結合率であった。

(2) 代謝物 (*in vitro*)

代謝物 ^{14}C -M1および ^{14}C -M2は、 ^{14}C -KT1-32と同様の結合性を示し、血漿（イヌおよびヒト）および血清アルブミン（ラット、ウシおよびヒト）と Table VI に示したように、いずれも96%以上の結合率を示したが、ヒト AAG および γ

グロブリンとはいずれも7%以下の結合率であった。

(3) *Ex vivo* および *in vivo*

^{14}C -KT1-32はヒト血漿蛋白と *ex vivo* でも高い結合率を示し、Table II に示したように99%以上であった。

^{14}C -KT1-32は *in vivo* 血漿でも雌雄ラットお

Table V *In vitro* protein binding of ^{14}C -KT1-32 in rat, bovine and human.

Plasma proteins	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Protein binding (%)		
		Rat	Bovine	Human
Albumin	1.0	97.8 $\pm$ 0.1 ^{a)}	98.2 $\pm$ 0.0 ^{b)}	97.8 $\pm$ 0.1 ^{c)}
AAG	1.0	—	—	15.1 $\pm$ 2.6 ^{d)}
γ -globulins	1.0	—	—	9.8 $\pm$ 1.4 ^{e)}

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

Protein concentration % (w/v) : a) 3.10, b) 4.00, c) 4.32, d) 0.08, e) 0.70.

— : Not assayed.

Table VI *In vitro* protein binding of ^{14}C -M1 and ^{14}C -M2 in rat, bovine, dog and human.

Plasma proteins	Protein binding (%)				
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Rat	Bovine	Dog	Human
Plasma	^{14}C -M1 1.0	—	—	97.4 $\pm$ 0.1	98.1 $\pm$ 0.1
	^{14}C -M2 1.0	—	—	98.2 $\pm$ 0.0	98.6 $\pm$ 0.0
Albumin	^{14}C -M1 1.0	99.3 $\pm$ 0.1 ^{a)}	98.7 $\pm$ 0.1 ^{b)}	—	96.1 $\pm$ 0.1 ^{c)}
	^{14}C -M2 1.0	99.3 $\pm$ 0.1 ^{a)}	98.8 $\pm$ 0.0 ^{b)}	—	97.2 $\pm$ 0.1 ^{c)}
AAG	^{14}C -M1 1.0	—	—	—	3.6 $\pm$ 1.6 ^{d)}
	^{14}C -M2 1.0	—	—	—	6.6 $\pm$ 0.5 ^{d)}
γ -globulins	^{14}C -M1 1.0	—	—	—	5.6 $\pm$ 0.6 ^{e)}
	^{14}C -M2 1.0	—	—	—	5.2 $\pm$ 0.7 ^{e)}

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

Protein concentration % (w/v) : a) 3.10, b) 4.00, c) 4.32, d) 0.08, e) 0.70.

Table VII Methanol extraction of ^{14}C -KT1-32 bound to the plasma protein of the rat, dog and human.

Species	Experimental condition	Plasma concentration ($\mu\text{g eq. KT1-32/ml}$)	Recovery of ^{14}C into methanol extract (%)
Rat	<i>in vitro</i>	1.0	100.0 $\pm$ 0.0
	<i>in vivo</i>	32.1 ^{a)}	99.9 $\pm$ 0.0
Dog	<i>in vitro</i>	1.0	99.9 $\pm$ 0.0
Human	<i>in vitro</i>	1.0	99.9 $\pm$ 0.1

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

a) The plasma concentration represents at 3 hr after oral administration of ^{14}C -KT1-32 to male rat (dose : 20mg/kg).

よび雄性イヌで高い結合率を示し、Table IIIおよび Table IV に示したように98%以上であった。

(4) 結合定数

血清アルブミン (ウシ, 4 %, pH7.4 PBS) を用いた場合の ^{14}C -KT1-32の蛋白結合を Scatchard プロットから解析した。結合定数および最大結合分子数は、強い結合部位ではそれぞれ

$3.5 \times 10^4 \text{M}^{-1}$, 2.7, 弱い結合部位では $2.0 \times 10^3 \text{M}^{-1}$, 9.5であった。

2. 血漿蛋白との結合の可逆性

血漿蛋白と ^{14}C -KT1-32との結合の可逆性を *in vitro* では ^{14}C -KT1-32をラット、イヌおよびヒト血漿に添加し、また、*in vivo* ではラットに経

TableⅦ Influence of cimetidine, ranitidine, famotidine and bromazepam on binding of ^{14}C -KT1-32 to human plasma protein.

	Concentration of competing drug (ng/ml plasma)	Concentration of free ^{14}C -KT1-32 ^{a)} (ng/ml plasma)
Control	0	15.2 ± 0.1
Cimetidine	2000	15.6 ± 0.1
	20000	16.3 ± 0.2
Ranitidine	400	15.2 ± 0.1
	4000	15.7 ± 0.1
Famotidine	60	15.6 ± 0.2
	600	15.1 ± 0.1
Bromazepam	90	15.2 ± 0.1
	900	15.1 ± 0.2

The data represent the mean ± S.E. (n=3).

a) Initial concentration : 1000ng/ml plasma.

TableⅧ Influence of KT1-32 on ^3H -cimetidine, ranitidine, famotidine and bromazepam binding to human plasma protein.

	Concentration of competing drug (ng/ml plasma)	Concentration of KT1-32 (ng/ml plasma)	Concentration of free competing drug (ng/ml plasma)
Cimetidine	2000	0	371 ± 4
	2000	1000	372 ± 2
	2000	10000	368 ± 2
Ranitidine	400	0	52.7 ± 1.0
	400	1000	56.0 ± 0.1
	400	10000	56.9 ± 1.9
Famotidine	60	0	8.02 ± 0.18
	60	1000	7.68 ± 0.45
	60	10000	8.25 ± 0.63
Bromazepam	90	0	13.0 ± 0.3
	90	1000	12.4 ± 0.2
	90	10000	13.0 ± 0.2

The data represent the mean ± S.E. (n=3).

口投与後所定時間に得た血漿を用い調べた。TableⅦに示したように、それぞれメタノール処理などによる抽出ではいずれも99%以上であり、 ^{14}C -KT1-32の血漿蛋白への結合は可逆的であることが示唆された。

3. 蛋白結合における併用薬物の影響

KT1-32は抗潰瘍薬として汎用されている H_2 -

ブロッカーおよび抗不安薬との併用が予測されるため、数種のそれら薬物について、蛋白結合における影響を調べた。

KT1-32の蛋白結合に対する H_2 -ブロッカーのシメチジン、ラニチジン、ファモチジンおよび抗不安薬のプロマゼパムの影響はTableⅦに示したように、 ^{14}C -KT1-32非結合型濃度に変化が認められなかったことよりほとんどないことが示唆

Table X Uptake of ^{14}C -KT1-32 by rat, dog and human erythrocyte.

Species	Experimental condition	Dose ^{a)} (mg/kg)	Sex	Route	Time (hr)	Radioactivity (μg eq. of KT1-32/ml)		Percent of uptake
						Blood	Plasma	
Rat	<i>in vivo</i>	20	male	p.o.	1	14.4 $\pm$ 2.8	20.4 $\pm$ 6.2	25.0 $\pm$ 7.8
	<i>in vivo</i>	20	male	p.o.	24	3.8 $\pm$ 1.4	4.6 $\pm$ 1.9	39.4 $\pm$ 2.8
	<i>in vivo</i>	20	female	p.o.	1	14.6 $\pm$ 2.4	18.2 $\pm$ 3.3	41.1 $\pm$ 3.3
	<i>in vivo</i>	20	female	p.o.	24	0.2 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.1	31.7 $\pm$ 11.9
	<i>in vivo</i> ^{b)}	20	male	p.o.	24	4.1 $\pm$ 0.6	7.5 $\pm$ 0.4	15.9 $\pm$ 9.4
Dog	<i>in vivo</i>	1	male	p.o.	1	1.7 $\pm$ 0.3	2.8 $\pm$ 0.5	5.0 $\pm$ 2.6
	<i>in vivo</i>	1	male	p.o.	6	0.8 $\pm$ 0.1	1.5 $\pm$ 0.2	2.3 $\pm$ 1.1
	<i>in vivo</i>	1	male	p.o.	24	0.1 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.1	3.1 $\pm$ 3.1
	<i>in vivo</i> ^{c)}	1	male	p.o.	6	1.0 $\pm$ 0.1	1.7 $\pm$ 0.0	1.6 $\pm$ 1.2
Human	<i>in vitro</i>	—	male	—	1	1.0	—	14.1 $\pm$ 0.3
	<i>in vitro</i>	—	male	—	1	10.0	—	12.8 $\pm$ 1.4

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

a) Administrated of ^{14}C -KT1-32.

b) Samples were collected after 21 consecutive daily dosings.

c) Samples were collected after 7 consecutive daily dosings.

された。

シメチジン、ラニチジン、ファモチジンおよびプロマゼパムの蛋白結合に対する KT1-32の影響は Table X に示したように、各併用薬物の非結合型濃度に変化が見られなかったことよりほとんどないことが示唆された。

雄性イヌに経口投与し所定時間に得た血液を用い測定した。Table X に示したように、ラットおよびイヌの放射能血球移行率はそれぞれ41%以下および5%以下であり、いずれも血球への移行が比較的少ないことが示唆された。

ヒト血液を用いた *in vitro* での試験では、ラットおよびイヌの *in vivo* での結果と同様移行率は14%以下であり、血球への移行が比較的少ないことが示唆された。

4. 血球蛋白との結合性

^{14}C -KT1-32を雄性および雌性ラットならびに

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 aryl sulfhydryl 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) 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4報) イヌにおける単回および反復投与時の吸収, 代謝, 排泄. 薬物動態, 5(3): 365-374 (1990).
- 9) Jollow, D.J., Mitchell, J.R., Potter, W.Z., Davis, D.C., Gillette, J.R. and Brodie, B.B: Acetaminophen-induced hepatic necrosis. II. Role of covalent binding in vivo, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 187(1): 195-202 (1973).