[Jpn. J. Hosp. Pharm.
— 一般論文 —
15(3) 194—201 (1989)]

ラットにおけるアテノロールの腸管吸収

田部和久*¹, 宮地紀子*², 多々良紀子*², 伊藤壮一*², 山崎 勝*²

大阪大学医学部附属病院薬剤部*¹

大阪大学薬学部薬剤学教室*²

Intestinal Absorption of Atenolol in Rat

KAZUHISA TANABE*¹, NORIKO MIYAJI*², NORIKO TATARA*²,

SOICHI ITOH*², and MASARU YAMAZAKI*²

Department of Pharmacy, Osaka University Hospital*¹

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University*²

(Received January 5, 1989)

Intestinal absorption characteristics of atenolol (AT) were measured by the plasma concentrations after oral and small intestinal administrations and monitoring its disappearance from *in situ* intestinal loops in anesthetized rat. Relative AUC of AT after oral administration in rat was 24% as compared to AUC value of intravenous administration. However, relative AUC for small intestinal administration in the anesthetized rat was 76%. Following administration of AT into duodenal, jejunal and ileal loops, AUC calculated from blood levels was 705, 613, and 838 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$, respectively, and the order was consistent with the absorption rate.

Disappearance rate constants were 0.3—0.5 h^{-1} . The result shows that there is no difference in absorption from each segment of intestine. Rat intestinal AT transport showed concentration dependency, especially up to 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the mucosal medium, in an experiment using *in vitro* everted rat intestinal sac prepared from duodenum, jejunum and ileum.

Keywords—atenolol; intestinal absorption; *in situ* loop method; bioavailability; *in vitro* everted sac method; rat

はじめに

アテノロール (以下, AT) は心臓の交感神経 β 受容体に対する選択的遮断薬であり, 本態性高血圧, 狭心症, 頻脈性不整脈に対して有効性が認められ^{1,2)}, 临床上汎用されている。AT はプロプラノロールやオキシプレノロールなどの β ブロッカー剤と同じように, 消化管内の pH 域ではほとんどイオン型として存在するが, 油水分配率は小さく親水性である。

一般に, 薬物の消化管吸収はその物理化学的性質に支

配されることが多く, さらに溶液中ではイオン化率にも大きな影響を受ける。しかし水溶性のサリチル酸誘導体³⁾ や β ラクタム系抗生物質⁴⁾ などの消化管吸収は必ずしも pH 分配説や単純拡散のみでは説明できないことが報告されている。水溶性の AT は, 犬における腸管ループ法において, solvent drag または能動輸送機構で吸収されている可能性があると報告されている⁵⁾。そこで今回は AT の消化管吸収における生体内利用率, および吸収部位について検討し, 吸収機構についても考察を行ったので報告する。

実験の部

1. 試料

AT はアイ・シー・アイファーマ (株) より提供をうけ

*¹ 大阪市福島区福島 1-1-50; 1-1-50, Fukushima, Fukushima-ku, Osaka-shi, 553 Japan

*² 吹田市山田丘 1-6; 1-6, Yamadaoka, Suita-shi, Osaka, 565 Japan

た。フェノバルビタールは局方品を用い、その他実験に使用した試薬はすべて特級試薬を供した。

2. ラットにおける吸収実験

Wistar 系雄性ラット (体重 215~250 g) を用い、実験前24時間絶食した。

1) 静脈内投与

ペントバルビタール麻酔下 (40mg/kg, i.p.) 頸静脈と大腿動脈内にポリエチレン製カニューレ (0.6mm, o.d.) を挿入した。AT 生理食塩液 (10mg/ml) を調製し、頸静脈内カニューレを介して1分間かけて注入した。採血は大腿動脈カニューレから経時的に5時間まで行った。血液はただちに 3000rpm で5分間遠心分離して血漿をえた。投与量は 20mg/kg で行った。

2) 経口投与

エーテル麻酔下、大腿動脈内にカニューレを施し、ボールマンケージに移して最低2時間放置した。麻酔から完全に覚醒したのを確認したのち、胃ゾンデを用いて AT 水溶液 (1 mg/ml) を投与した。採血は静脈投与時と同様に行った。

3) 小腸内投与

麻酔した場合 (ペントバルビタール麻酔) は、腹部正中線にそって開腹し、幽門部から AT 水溶液 (10mg/ml) をシリンジで注入したのち、注入部位のすぐ下部を結紮した。採血は大腿動脈内カニューレより行った。一方、非麻酔においては、エーテル麻酔下シリコン製カニューレ (1 mm, o.d.) を胃壁を介して十二指腸内に留置し、腹壁を縫合したのちボールマンケージに移し、以下経口投与時と同様に行った。

3. 家兎における吸収実験

白色雄性家兎 (体重 2.6~3.3 kg) を使用し、実験前一晩絶食し、水は自由に与えた。経口投与の場合、糞食による胃内容物の残留を防止するため、頸かせを施して絶食を行った。投与量は 30mg/body とした。採血は耳介静脈から経時的に5時間まで行い、3000rpm で5分間遠心分離して血漿をえた。

1) 静脈内投与

AT 生理食塩液 2 ml を家兎の左耳介静脈から投与した。投与後右耳介静脈から血液を採取した。

2) 経口投与

AT 水溶液 4 ml を、経口用ゾンデを用いて投与した。

4. in situ ループ法

Wistar 系雄性ラット (体重 160~250 g) を一晩絶食後、ペントバルビタール麻酔下腹部正中線にそって開腹した。十二指腸としては胃幽門部の下向 2 cm から 10 cm、空腸としては幽門部の下向 20 cm から 10 cm、回腸とし

ては回盲部の上向 5 cm から 10 cm をそれぞれ用い、各部位に 5 cm のループを作った。なお胆管は実験中結紮した。濃度が 0.05% と 0.5% の AT 生理食塩液 0.5 ml を各ループの上端から注入した。10, 30, 60 分後にループを切出し、ループ内液を 0.01N HCl 5 ml で洗い出し、回収液は 10 ml とした。またループの組織は約 100 mg を切り取り、精製水 2 ml を加えてホモジナイズした。この組織抽出液および回収液中の AT を HPLC 法により定量し、それぞれに残存している薬物量を算出した。

吸収率の計算は式(1)から求めた。

$$\text{吸収率} = (C_i - C_L - C_T) / C_i \dots \dots \dots (1)$$

なお C_i は注入薬物量、 C_L はループ内残存量、 C_T は組織蓄積量である。

ループ内投与後の血中濃度の測定は、ペントバルビタール麻酔下で大腿動脈にカニューレを施したのち、いずれかの部位に一つのループを作り、0.5% AT 生理食塩液 0.5 ml を注入した。経時的にカニューレから採血し、遠心分離によりえた血漿について HPLC 法により AT を測定し、その濃度を算出した。

5. in vitro 摘出反転腸管法

Wistar 系雄性ラット (体重 185~250 g) を一晩絶食し、ペントバルビタール麻酔下腹部正中線にそって開腹した。幽門部から回盲部までの腸管を切出し、Barr⁶⁾の方法で行った。反転腸管内には Krebs-Ringer 炭酸緩衝液 (pH 7.4) 0.5 ml を注入した。AT を含む同一緩衝液 50 ml の入った三角フラスコを $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ または $4 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保ち、95% O_2 と 5% CO_2 を含むガスを吹込みつつ、この中に反転腸管を入れて緩やかに振とうした。なお AT 濃度は 2~500 $\mu\text{g/ml}$ とした。実験開始30分後に反転腸管を取出し、切開いて内容液 (漿膜側) を取り、0.01N HCl で洗浄して 5 ml とした。また粘膜側の溶液をも採取した。漿膜側および粘膜側の溶液から AT を抽出し、HPLC 法により AT 量を測定した。重量から漿膜側への移行量 (Clearance, CL) を次式に従って補正した。

$$\text{CL} (\text{ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{tissue}) = \frac{\text{漿膜側の AT 量}}{\text{AT 初濃度} \cdot \text{時間} \cdot \text{組織重量}}$$

6. AT の定量

AT の定量は HPLC 法により行った。血液の場合、血漿 0.2 ml に 1N NaOH 0.2 ml とクロロホルム 7 ml を加えて10分間振とうした。2000rpm で5分間遠心分離後、クロロホルム層 6 ml を別の試験管に取り、減圧乾固した。これに内標準としてフェノバルビタール 4 $\mu\text{g/ml}$ を含む移動相 80 μl を加えて溶解し、その 60 μl を HPLC に注入した。血液以外の試料も希釈後 0.2 ml を取り、同

様の操作で抽出した。ポンプは JASCO TRI ROTAR-II (日本分光), 検出器は JASCO UVITEC 100-III (日本分光) を用い, 波長は 224nm とした。カラム (150×4 i.d.mm) はワコーゲル ODS-5K (和光純薬) を充填したものを使用した。移動相は 10mM リン酸緩衝液 (pH 5.0, 2mM オクタンスルホン酸ナトリウム含有): アセトニトリル=80:20(v/v%) を用い, 流速は 1.2ml/min とした。定量限界は 100ng/ml であった。

結果および考察

1. ラットにおける生体内利用率

水溶性薬物は一般に消化管からは吸収され難く, パイオアベイラビリティも低いことが多い。AT の pKa は 9.75 であり⁷⁾, 消化管の pH 域ではほとんどイオン化した状態で, 親水性を示す。そこで, AT を経口および小腸内に直接投与し, 吸収量について検討した。Fig.1 は 5 時間までの血漿中濃度曲線を示す。

AT 水溶液を経口投与した場合, 血漿中濃度の上昇は緩やかで, 2 時間後に最高値 2.0 μ g/ml を示した。麻酔下の小腸内に投与した場合には, 投与 1.5 時間後に最高血漿中濃度は 5.9 μ g/ml となった。その後の消失も遅く, 5 時間後でも 2.4 μ g/ml と高く, 吸収が持続していることが示唆された。この小腸内投与のピーク値は経口投与時の値に比べて約 3 倍になり, 1 時間以後 5 時間までの血漿中濃度は有意に高い値を示した ($p<0.05$)。経

Fig. 1. Plasma Concentrations of Atenolol after Oral and Small Intestinal Administrations in Rats

□: Oral, ○: small intestine (anesthetized), △: small intestine (conscious).

Each point represents the mean $\pm$ S. E. of five rats.

口投与は非麻酔下であったので, 同じ条件で小腸内に直接投与した。このときのピークは投与 10 分後に 1.8 μ g/ml となり, 2 時間まで緩やかに消失するが, 3 時間後には再び血漿中濃度は上昇し, 吸収は持続していることがわかった。このように経口投与と類似したパターンを示すことから, 麻酔下の小腸投与における吸収量の増大は, 麻酔により小腸の固有運動が影響を受け, 腸管内の薬物移行速度が減少したことが要因になっていると考えられる。

次に AT 水溶液を静脈内に投与し, 経口投与したときの生体内利用率について比較を行った。Fig. 2 は静脈内投与したときの 5 時間までの血漿中濃度曲線を示す。

健康人の静脈内投与では血漿中濃度の変化は 3-コンパートメントモデルに従う⁸⁾と報告されている。そこで Fig. 2 の血漿中濃度の減少を 3 相と仮定し, 3-コンパートメントモデルに基づき, 山岡⁹⁾の MULTI で解析した。各相の半減期は, α 相が 1.3 分, β 相が 11 分, γ 相が 116 分であった。

経口および小腸内投与したときの血漿中濃度から, T_{max} , C_{max} , および 5 時間までの AUC を算出し, 静脈内投与による AUC を 100% としたときの相対利用率を求めた。結果を Table 1 に示す。 T_{max} では非麻酔下の小腸投与以外はいずれも 1 時間以上で, 経口投与では 2 時間以上であった。経口投与の C_{max} は, 非麻酔下の小腸投与の値に比べてやや高く, AUC においても大きい値を示したが, いずれも有意差は認められなかつ

Fig. 2. Plasma Concentration of Atenolol after Intravenous Administration in Rats

Each point represents the mean $\pm$ S. E. of five rats.

Table 1. Pharmacokinetic Parameters of Atenolol after Intravenous, Oral, and Small Intestinal Administrations in Rats

Route	Tmax (min)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$)	Relative AUC(%)
Intravenous			1501.2 $\pm$ 242.6	100
Oral	138.0 $\pm$ 26.2	2.2 $\pm$ 0.2	366.1 $\pm$ 29.3	24
Small intestine (anesthetized)	96.0 $\pm$ 6.0	6.1 $\pm$ 1.2	1141.9 $\pm$ 210.3	76
Small intestine (conscious)	18.0 $\pm$ 4.9	1.8 $\pm$ 0.2	274.7 $\pm$ 21.4	18

Results represent the mean $\pm$ S.E. of five rats.

Fig. 3. Plasma Concentrations of Atenolol after Intravenous and Oral Administrations in Rabbits
Each point represents the mean $\pm$ S.E. of five rabbits.

た。しかし経口投与と麻酔下投与との $C_{\max}$ や AUC の間には、ともに有意差 ($p < 0.01$) が認められた。ラットの経口投与では相対利用率が24%であった。今回のように麻酔による生理的条件の変化が、小腸内投与のバイオアベイラビリティに大きな影響を及ぼすことは、今後の吸収実験を行ううえで十分に注意する必要があるといえる。

2. 家兎における生体内利用率

ラットにおける経口投与では、麻酔の有無により生体内利用率は大きく変化した。そこで非麻酔の条件下で投与できる家兎に、静脈内および経口投与したときの血中

濃度について検討を行った。Fig. 3 は静脈内および経口に投与したときの AT の5時間までの血漿中濃度曲線を示す。

静脈内投与の場合は、ラットと同様に3-コンパートメントモデルにより MULTI[®] で解析した。各相の半減期は、 α 相が1.9分、 β 相が21分、 γ 相が171分となり、ラットよりやや長くなったが、類似した消失パターンを示した。経口投与では、血漿中濃度のピークは投与2時間後に 3.1 $\mu\text{g/ml}$ となり、5時間後でも 1.7 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を維持していた。この値は静脈内投与とはほぼ同じで、消失が遅いことから、吸収は長時間持続しているこ

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Atenolol after Intravenous and Oral Administrations in Rabbits

Route	T _{max} (min)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$)	Relative AUC(%)
Intravenous			1370.8 $\pm$ 215.8	100
Oral	138.0 $\pm$ 18.0	3.3 $\pm$ 0.5	635.4 $\pm$ 54.7	46

Results represent the mean $\pm$ S.E. of five rabbits.

とが示唆された。

次に経口投与における吸収パラメータを算出し、静脈内投与による AUC から相対利用率を求めた。結果を Table 2 に示す。

経口投与における T_{max} はラットの場合と同じように 2 時間以上であった。相対利用率は約 46% であり、ラットの場合の約 1.9 倍に増大した。

以上の結果から、経口投与による AT の生体内利用率はラットおよび家兎とも 50% 以下であるが、吸収はかなり持続していることが明らかとなった。

3. AT の消化管吸収部位

ラットの十二指腸、空腸、および回腸部位にループを形成し、0.5% AT 生理食塩液を注入し、吸収におよぼす部位の影響について血漿中濃度から検討を行った。Fig. 4 は各部位に投与後、5 時間までの血漿中濃度の推移を示す。

十二指腸、空腸、回腸のいずれの部位においても血漿中濃度のピークは 2 時間後に認められ、その濃度はそれぞれ 3.6, 2.8, 4.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。十二指腸と空腸の血漿中濃度は非常に類似した推移を示した。しかし回腸の場合には、他の部位に比べてかなり吸収速度が速く、特に投与 30 分後と 1 時間後の血漿中濃度は高い値となった。これは回腸部位の pH が他の部位に比べて高く、AT の pKa が 9.75 であることから、注入した初期では非イオン型の薬物量が多く、一時的に吸収が増大したことが考えられる。十二指腸、空腸、回腸投与の血漿中濃度から求めた 5 時間までの AUC は、それぞれ 705, 613, 838 $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$ であった。

次に 5 時間後のループ内の AT 残存量と組織内取込み量から、吸収率を式(1)から求めた。各部位の吸収率は十二指腸が 86%, 空腸が 75%, 回腸が 97% であり、Fig. 4 の血漿中濃度から求めた AUC の順序と一致した。

十二指腸、空腸、回腸における吸収率が異なったの

Fig. 4. Plasma Concentrations of Atenolol after Administration into Each Loop of Rat Small Intestine
○: Duodenum, □: jejunum, △: ileum.
Each point represents the mean $\pm$ S.E. of five rats.

で、各部位の消失速度定数を求めた。各ループ内に 0.5% AT 生理食塩液を注入し、ループ内の AT 残存量の対数と時間との関係求めた (Fig. 5)。

良好な直線関係がえられ、ループ内からの AT の消失は一次速度式に従うことが明らかとなった。この直線の傾きから求めた各部位の消失速度定数は、十二指腸が 0.42h^{-1} 、空腸が 0.30h^{-1} 、回腸が 0.53h^{-1} で、吸収率と相関した結果がえられた。Taylor ら¹⁰⁾ は β ブロッカー剤の吸収部位の影響を *in situ* ループ法で検討している。0.5mg/ml の AT 投与では、空腸と回腸の消失速度定数はいずれも $0.3\sim 0.4\text{h}^{-1}$ であり、今回の結果はほぼ同じ値であった。

Fig. 1 の経口投与の血漿中濃度曲線から求めた吸収速度定数は 0.45h^{-1} であり、ループ法での速度定数に

近い値であった。したがって、*in situ* ループ法による各部位からの吸収率は、経口投与したときの吸収傾向を反映しているものと思われる。また 0.05% AT 生理食塩液を注入したときも一次式に従って消失し、速度定数は十二指腸が $0.35h^{-1}$ 、空腸が $0.57h^{-1}$ 、回腸が $0.80h^{-1}$ となり、0.5% 液を投与のときと同じ傾向が得られた。

以上の結果から、消化管からの吸収部位は回腸部位が最も良好であるが、十二指腸や空腸に比べても大きな差とはならず、小腸全体から吸収されているといえる。また AT の投与量が 0.05% と 0.5% とでは、各部位の消失速度定数にあまり差がなかったことから、この濃度範囲では受動拡散で吸収されていると推察することができ

4. AT の消化管吸収の輸送機構

In vitro 反転腸管法において、AT の取込み量に及ぼす温度の影響を検討した。十二指腸、空腸、および回腸部位の粘膜側の AT 濃度を $5\mu g/ml$ とし、漿膜側と粘膜側との薬物濃度比 (S/M 比) を $37^{\circ}C$ と $4^{\circ}C$ で求めた。

Fig. 5. Disappearance Time Courses for Atenolol from Each Loop of Rat Small Intestine

Key: see Fig. 4.

Each point represents the mean $\pm$ S.E. of three rats.

Table 3. Effect of Temperature on Serosal to Mucosal Concentration Ratio of Atenolol across the Everted Rat Intestinal Sacs

	S/M ratio ^{a)}	
	$37^{\circ}C$	$4^{\circ}C$
Duodenum	0.86 ± 0.02	0.48 ± 0.01
Jejunum	0.66 ± 0.07	0.57 ± 0.10
Ileum	0.80 ± 0.16	0.63 ± 0.03

a) Serosal to mucosal concentration ratio of atenolol.

The initial concentration in mucosal fluid was $5\mu g/ml$.

Results represent the mean $\pm$ S.E. ($n \geq 3$).

結果を Table 3 に示す。

いずれの部位とも S/M 比は 1 以下であり、 $37^{\circ}C$ から $4^{\circ}C$ にすることにより S/M 比は小さくなった。この濃度では AT は単純な受動輸送ではなく、何らかの carrier により輸送されていることを示唆する結果であった。

次に $37^{\circ}C$ において AT 濃度を $2 \sim 500\mu g/ml$ ($7.5 \sim 1880\mu M$) まで変化させて、S/M 比および CL への影響を検討した。AT 濃度による S/M 比の変化を Table 4 に、CL の変化を Fig. 6 に示す。

十二指腸、空腸、回腸における S/M 比は、いずれの濃度においても 1 以下であったことから、少なくともこれらの濃度では AT の吸収に能動輸送が関与している可能性は薄いと考えられる。Fig. 6 において CL-AT 濃度曲線は 2 相性の関係を示した。すなわち、CL は AT の濃度が増加するに連れて減少し、 $25\mu g/ml$ ($94\mu M$) 以上で AT 濃度に関係なくほぼ一定の値を示した。

以上の事実から、 $25\mu g/ml$ 以下の低濃度域における飽和可能な吸収過程と、それ以上の濃度域における不飽和

Table 4. Effect of Initial Concentration in Mucosal Fluids on Serosal to Mucosal Concentration Ratio of Atenolol across the Everted Rat Intestinal Sacs

Concn. (μ M)	S/M ratio ^{a)}		
	Duodenum	Jejunum	Ileum
7.5	0.57 $\pm$ 0.04	0.81 $\pm$ 0.09	0.88 $\pm$ 0.08
19	0.86 $\pm$ 0.02	0.66 $\pm$ 0.07	0.80 $\pm$ 0.16
94	0.38 $\pm$ 0.09	0.50 $\pm$ 0.10	0.28 $\pm$ 0.07
188	0.62 $\pm$ 0.18	0.36 $\pm$ 0.10	0.27 $\pm$ 0.07
750	0.21 $\pm$ 0.01	0.39 $\pm$ 0.02	0.24 $\pm$ 0.01
1880	0.17 $\pm$ 0.02	0.30 $\pm$ 0.02	0.23 $\pm$ 0.01

a) Serosal to mucosal concentration ratio of atenolol.

Results represent the mean $\pm$ S.E. ($n \geq 3$).

Fig. 6. Effect of Concentrations of Atenolol on Clearance of Drug Transport from the Mucosal Side to the Serosal Side in *in vitro* Everted Rat Intestinal Sacs Prepared from Segments of Duodenum, Jejunum, and Ileum
○: Duodenum, ●: jejunum, △: ileum.
Each point represents the mean $\pm$ S.E. ($n > 3$).

吸収過程の、少なくとも2種類の吸収過程が存在することが推測された。したがって高濃度域においては受動拡散により吸収され、低濃度域においては何らかのcarrier-mediateな吸収過程が存在するものと考えられる。低濃度域における過程はTable 3において顕著な差が得られていないこと、Table 4においてS/M比が1以下であったことより、エネルギー依存性の能動的輸送ではなく、膜蛋白と結合することによる促進拡散と推測している。しかし、今回の実験においてはその存在を確認するにただけの確証をえていないので、今後さらにその吸収機構について検討する予定である。

現在のところ、ATの吸収における消化管内薬物濃度と吸収率との関係にふれた報告はなされていない。Wanら¹¹⁾はヒトにATを100, 50, 25mg投与したのち、72時間にわたって尿中排泄率を測定した結果、その吸収率は36.6, 40.7, 48.0%であり、投与量の増加とともに吸収率が減少する傾向を認めたと報告している。したがって、ヒトにおいてもFig. 6においてえられたものと同様の現象が存在する可能性がある。しかし、Masonら¹²⁾は100, 50, 25mg投与において、投与量に関係なく50%の吸収率を示したと報告しており、ヒトにおける投与量依存性の存在は明らかではない。今後、この点についても検討を行う必要がある。

謝辞 アテノロール原末を提供していただいたアイ・シー・アイファーマ株式会社に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) 大島研三, 池田正男, 金子好宏, 増山善明, 武田忠直, 梶原長雄, 医学のあゆみ, **118**, 52 (1981).
- 2) 池田正男, 下村克朗, 戸山靖一, 加藤和三, 早川弘一, 佐久間昭, 医学のあゆみ, **137**, 1031 (1986).
- 3) 掛見喜一郎, 有田隆一, 山科 肇, 小西良士, 薬剤学, **21**, 103 (1961).
- 4) K. Umeniwa, O. Ogino, K. Miyazaki, T. Arita, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2177 (1979).
- 5) D. C. Taylor, R. Grundy, B. Loveday, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 516 (1981).
- 6) W. H. Barr, S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 154 (1970).
- 7) アイ・シー・アイファーマ, テノミン®・インタビューフォーム.
- 8) J. D. Fitzgerald, R. Ruffin, K. G. Smedstad, R. Roberts, J. McAinsh, *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, **13**, 81 (1978).
- 9) 山岡 清, “薬物体内動態解析法”, 南江堂, 東京, 1984, pp.90-123.
- 10) D. C. Taylor, R. E. Pownall, W. Burke, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 280 (1985).
- 11) S. H. Wan, R. Z. Koda, R. F. Maronde, *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **7**, 569 (1979).
- 12) W. D. Mason, N. Winer, G. Kochak, I. Cohen, R. Vell, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **25**, 408 (1979).