薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (3) 241-248 (1980)

医薬品の生物薬剤学的研究 (第 1 報) 経口投与時における Pentazocine の
血清中濃度におよぼす Salicylamide の併用効果¹⁾

気賀沢和雄, 清水弘明, 斎藤守弘, 林 俊宏, 田中 洵
グレラン製薬株式会社研究所²⁾

Biopharmaceutical Studies of Drugs. I. Effect of Salicylamide on Serum
Concentration of Pentazocine after Oral Administration¹⁾

KAZUO KIGASAWA, HIROAKI SHIMIZU, MORIHIRO SAITO,
TOSHIHIRO HAYASHI, and MAKOTO TANAKA
*Research Laboratories, Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.*²⁾

(Received January 16, 1979)

The serum concentration of unchanged pentazocine (PA) was investigated in rabbits when PA was administered concurrently with acetaminophen, salicylamide (SAM), salicylic acid, acetylsalicylic acid, or *p*-aminosalicylic acid.

The serum concentration of unchanged PA increased when 20 mg/kg PA was administered concurrently with 80 mg/kg SAM as compared with the administration of 20 mg/kg PA alone, but no similar results were obtained with the other drugs. The co-administration of PA and SAM also decreased serum and urinary PA glucuronide.

On the other hand, when 80 mg/kg SAM and 375.6 mg/kg PA were administered together, the serum and urinary concentration of unchanged SAM was increased, while SAM glucuronide was decreased.

We posit that the effect noted in the simultaneous 20 mg/kg PA and 80 mg/kg SAM administration experiments is due to competitive inhibition of glucuronidation.

Keywords—pentazocine; salicylamide; bioavailability; serum concentration; urinary excretion; drug interaction; the formation of glucuronide; inhibition of drug metabolism

Pentazocine (PA) は非麻薬性強力鎮痛剤として知られ, 日本では現在 15—30 mg 含有の注射剤としてのみ使用されている.

PA を経口投与して注射剤 (筋注) と同等の鎮痛効果を得るためには 2—3 倍量の PA 投与を必要とすると Beaver³⁾ らは報告している.

一方, PA の鎮痛効果について Berkowitz⁴⁾ らは PA 未変化体の血中濃度と鎮痛効果とは比例関係があるとのべており, Paalzow⁵⁾ らはマウスに PA を静注したとき脳内で高い PA 未変化体濃度を示す動物には強い鎮痛効果が認められること, 代謝産物である N-dimethylallyl 側鎖の末端メチルの酸化された *trans*-アルコール体は脳内にはほとんど認められなかったことから PA の鎮痛活性は PA 未変化体にあると報告している.

そこで著者らは経口投与時における PA 未変化体の血清中濃度を高め, PA の経口投与量を減少させることを目的として検討を行った.

化学的修飾を行わないで bioavailability を良くするためには一般に生体内への吸収率を高める方法がある. しかし, PA は経口投与でその塩酸塩を用いた場合, 溶解度, 溶出速度および吸収率ともに良好でなんらの製剤的

1) 日本薬学会第 97 年会で発表, 東京, 1977 年 4 月.

2) Location: *Sakura Shinmachi, Setagaya-ku, Tokyo.*

3) W.T. Beaver, S.L. Waallenstein, R.W. Houde, A. Rogers, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **9**, 582 (1968).

4) B.A. Berkowitz, J.H. Asling, S.M. Shnider, E.L. Way, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **10**, 320 (1969).

5) L. Paalzow, A. Arbin, *J. Pharm. Pharmacol.*, **24**, 552 (1972).

工夫をする余地がない。一方、PA は吸収後速やかに代謝され、主にグルクロン酸抱合体が生成する。⁶⁻⁸⁾ したがって PA を経口投与時のグルクロン酸抱合速度を減少させれば、PA 未変化体の血清中濃度が増加することが予想され、薬用量の減少につながるものと考えられる。

PA のグルクロン酸抱合は化学構造上 PA のフェノール性水酸基に結合されることから、現在医薬品として用いられている化合物の中で、フェノール性水酸基を有し、生体内でグルクロン酸抱合を受ける数種の併用薬を主として選び PA との併用によって、併用効果が認められるか否か検討を行った。

併用薬としては、大部分がグルクロン酸抱合体として排泄されることが知られている acetaminophen,⁹⁾ 併用した場合両薬物のグルクロン酸抱合体が減少すると報告されている salicylic acid および salicylamide (SAM),¹⁰⁾ salicylic acid と同様の代謝を受ける acetylsalicylic acid,¹¹⁾ およびグルクロン酸抱合体の排泄は少量であるがサリチル酸誘導体である *p*-aminosalicylic acid を用い、¹²⁾ 家兎に PA と併用して経口投与し PA 未変化体の血清中濃度を検討したところ、SAM では PA 未変化体の増加が認められたが、他の併用薬ではその併用効果は見られなかった。そこで PA と SAM の併用投与についてさらに検討を加えたところ、家兎の血清あるいは尿において PA 未変化体は増加し、PA グルクロン酸抱合体は減少する効果を認めたので報告する。

実 験 の 部

実験動物および投与方法 白色雄性家兎 (2.5—3.1 kg)、雄性ビーグル犬 (8—12 kg) を 24 hr 絶食後使用した。投与方法は経口とし、PA は常にカプセル充てんして用いた。家兎の場合、PA 単独投与では蒸留水 30 ml を同時に投与し、併用投与では併用薬を蒸留水 30 ml に懸濁あるいは溶解して同時に投与した。ビーグル犬においても、家兎の場合と単独、併用投与ともほぼ同様に行ったが、蒸留水の量を 25 ml とした。PA は 100 mesh 篩過したものをカプセル充てんし、SAM, acetylsalicylic acid, salicylic acid および *p*-aminosalicylic acid は 100 mesh 篩過したものを蒸留水に懸濁し、acetaminophen は蒸留水に溶解して使用した。

薬物および試薬 PA (塩酸塩)、SAM (岩城製薬)、 β -glucuronidase (Sigma Chem. Company; G 0501, G 0258) また salicylic acid, acetaminophen, acetylsalicylic acid, *p*-aminosalicylic acid は局方品を用い、その他の試薬はすべて試薬特級品を使用した。

炭酸ナトリウム-炭酸水素ナトリウム溶液は炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムの各 5 g ずつとり蒸留水を 90 ml 加えて調製した。

1/5 M リン酸緩衝液は 1/15 M リン酸二ナトリウム溶液に 1/15 M リン酸一ナトリウム溶液を滴下し pH 6.70 に調製した。

1/2 M 酢酸緩衝液は 1/2 M 酢酸溶液に 1/2 M 酢酸ナトリウム溶液を滴下し pH 5.0 に調製した。

ホウ酸-無水酢酸溶液¹³⁻¹⁵⁾ はホウ酸 2 g に無水酢酸 100 ml を加え、塩化カルシウムを充てんした U 字管をつけふりまぜながら水浴上で加熱すると白濁する。放冷後澄明となってから密栓して冷暗所に貯えた。

採血および採尿 採血——薬物投与後家兎の場合経時的に耳静脈より約 3 ml ずつ採血し、ビーグル犬の場合経時的に前肢静脈より約 4 ml ずつ採血し、凝固後 3000 rpm で 20 分間遠心分離を行い血清を得た。

採尿——家兎のみ採尿を行ったが、薬物投与 6 hr まではカテーテルを用いて膀胱より採尿し、24 hr, 48 hr の採尿は代謝ケージを用いて行った。

血清中の PA 未変化体および PA グルクロン酸抱合体の定量 PA 未変化体——Berkowitz^{4,16)} らの方法に準じ、10 ml の遠心分離管に血清 1 ml, 蒸留水 1 ml, 炭酸ナトリウム-炭酸水素ナトリウム溶液 0.5 ml およびベンゼン 5 ml を加え、15 分間振盪後 3000 rpm で 5 分間遠心分離する。ベンゼン層 4.5 ml を他の遠心分離管に移し、1/15 M リン酸緩衝液 3 ml を加え 5 分間振盪後 3000 rpm で 5 分間遠心分離する。再びベンゼン層 4.0 ml を他の遠心分離管に移し、0.1 M 硫酸溶液 1 ml を加え 15 分間振盪後 3000 rpm で 5 分間遠心分離したのち、ベンゼン層を除いた 0.1 M 硫酸層を分光蛍光光度計 (HITACHI: 203 型) を用い励起波長 278

6) K.A. Pittman, D.R.R. Cherniak, A.J. Merola, W.D. Conway, *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 1673 (1969).

7) S.P. James, G.C. Pugh, R.H. Waring, *Xenobiotica*, **4**, 521 (1974).

8) A.M. EL-Mazati, E.L. Way, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **177**, 332 (1971).

9) D.A. Cornely, J.A. Ritter, *J. Am. Med. Assoc.*, **160**, 14 (1956).

10) G. Levy, J.A. Procknal, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1330 (1968).

11) E. Nelson, M. Hanano, G. Levy, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **153**, 159 (1966).

12) T. Tsukamoto, A. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **3**, 426 (1955).

13) 柴崎利雄, 分析化学, **12**, 385 (1963).

14) 柴崎利雄, 薬誌, **88**, 601 (1968).

15) 柴崎利雄, 薬誌, **88**, 1393 (1968).

16) B.A. Berkowitz, E.L. Way, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **10**, 681 (1968).

nm, 測定波長 310 nm (uncorrected) で蛍光強度を測定した。

PA グルクロン酸抱合体——EL-Mazati⁸⁾ らの方法に準じ、血清 0.2 ml に β -glucuronidase (Sigma Chem. Company: G 0501) を 1500 Fishman unit, 蒸留水 1 ml, 1/2 M 酢酸緩衝液 0.5 ml を加えて pH 5.0 とし 37° で 48 hr 加水分解したのち、PA 未変化体の定量法と同様にして行い定量値から PA 未変化体をさし引く方法により求めた。

尿中の PA 未変化体および PA グルクロン酸抱合体の定量 PA 未変化体——Berkowitz¹⁶⁾ らにより PA を服用した患者の尿のベンゼン抽出液をリン酸緩衝液 (pH 6.70) で 2 回洗浄した場合、共存する PA 代謝物が除去できたと報告されているところから、PA 抽出後のベンゼン層を 1/15 M リン酸緩衝液で 2 回洗浄したのち、血清中の PA 未変化体の定量法と同様にして行った。

PA グルクロン酸抱合体——EL-Mazati⁸⁾ らの方法に準じ、尿 0.5 ml に対して β -glucuronidase (Sigma Chem. Company: G 0501) 3000 Fishman unit, 蒸留水 1 ml, 1/2 M 酢酸緩衝液 1 ml を加え、血清中の PA グルクロン酸抱合体の定量法と同様にして行ったが、ベンゼン層を 1/15 M リン酸緩衝液で 2 回洗浄した。

以上の PA の定量法において、併用した医薬品が PA の蛍光強度に影響しないことを確かめるため、各併用薬を 400 mg/kg 家兎に単独投与後 1 hr および 4 hr 血清あるいは 24 hr 尿に、既知量の PA を添加して測定を行い、PA の蛍光強度に各併用薬が影響しないことを確認した。

血清中の SAM 未変化体, SAM グルクロン酸抱合体および SAM 硫酸抱合体の定量 SAM 未変化体——PA 未変化体の定量操作を行った際の PA 抽出後の水層に 1 M 硫酸 1 ml を加え pH 1—2 としたのち、1,2-ジクロロエタン 5 ml を加え 15 分間振盪後 5 分間遠心分離する。ジクロロエタン層 4.0 ml を他の遠心分離管に移し濃縮乾固後、柴崎¹³⁻¹⁵⁾ の方法に準じホウ酸—無水酢酸溶液 0.5 ml, 無水酢酸 1.1 ml, 酢酸 0.4 ml を加え 30 分間振盪後蛍光光度計を用い励起波長 313 nm, 測定波長 388 nm (uncorrected) で蛍光強度を測定した。

SAM グルクロン酸抱合体——Levy¹⁷⁾ らの方法に準じ β -glucuronidase (Sigma Chem. Company: G 0501) 1500 Fishman unit で加水分解後測定した。すなわち血清中の PA グルクロン酸抱合体の定量操作を行った際の PA 抽出後の水層を用いて、血清中の SAM 未変化体の定量と同様にして行った。

SAM 硫酸抱合体——Levy¹⁷⁾ らの方法に準じ、血清 0.2 ml に対して β -glucuronidase 1500 Fishman Unit, aryl sulfatase 60 U (Sigma Chem. Company: G 0258, aryl sulfatase 含有) を添加して加水分解後、定量法は血清中の SAM 未変化体の定量と同様にして行い定量値から SAM 未変化体, SAM グルクロン酸抱合体をさし引く方法により求めた。

尿中の SAM 未変化体, SAM グルクロン酸抱合体および SAM 硫酸抱合体の定量 SAM 未変化体——尿中の PA 未変化体の定量操作を行った際の PA 抽出後の水層を用いて、血清中の SAM 未変化体の定量法と同様にして測定した。

SAM グルクロン酸抱合体——Levy¹⁷⁾ らの方法に準じ β -glucuronidase (Sigma Chem. Company: G 0501) 3000 Fishman unit で加水分解後定量した。すなわち尿中の PA グルクロン酸抱合体の定量操作を行った際の PA 抽出後の水層を用いて、血清中の SAM 未変化体の定量法と同様に行った。

SAM 硫酸抱合体——Levy¹⁷⁾ らの方法に準じ、尿 0.5 ml に対し β -glucuronidase 3000 Fishman unit, aryl sulfatase 140 U (Sigma Chem. Company: G 0258, aryl sulfatase 含有) を添加し加水分解後、血清中の SAM 未変化体の定量と同様にして測定した。

以上の SAM の定量法において、併用した PA が SAM の蛍光強度に影響しないことを確かめるため、PA 400 mg/kg を家兎に単独投与後 1 hr および 2 hr の血清あるいは 24 hr 尿に、既知量の SAM を添加して SAM の蛍光強度を測定した結果、PA 添加による影響は認められなかった。

また SAM 200 mg/kg を家兎に経口投与後の 4—8 hr 尿について、SAM 未変化体を pH 1—2 または pH 7.0 で抽出し測定したところ、いずれの pH においても同一の定量値が得られたことから、SAM 未変化体の定量操作時においては SAM 硫酸抱合体および SAM グルクロン酸抱合体の加水分解は行われないものと思われる。

SAM をホウ素キレート化する混液 (ホウ酸—無水酢酸溶液, 無水酢酸, 酢酸の混液) 中の SAM 濃度が 50 ng/ml—20 μ g/ml まで検量線は直線性を示した。

実 験 結 果

PA と各種医薬品の併用投与による家兎の PA 未変化体の血清中濃度

PA 単独の経口投与と比較し、各種医薬品 (acetaminophen, SAM, salicylic acid, acetylsalicylic acid および *p*-aminosalicylic acid) と PA を併用投与した場合、家兎の PA 未変化体血清中濃度の上昇効果が期待出来るかどうか検討を行った。

PA の投与量を一定 (PA 20 mg/kg) にして、各医薬品は PA の 4 倍量の 80 mg/kg を併用投与し家兎の PA 未変化体血清中濃度を経時的に測定した。

17) G. Levy, T. Matsuzawa, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **156**, 285 (1966).

Fig. 1. Mean Serum Concentration of Unchanged PA after Oral Administration in Rabbit with and without Several Drugs ($n=3$)

PA 20 mg/kg (—○—), PA 20+SAM 80 mg/kg (—●—),
PA 20+acetylsalicylic acid 80 mg/kg (—△—),
PA 20+acetaminophen 80 mg/kg (—▲—),
PA 20+p-aminosalicylic acid 80 mg/kg (—□—),
PA 20+salicylic acid 80 mg/kg (—■—).

Fig. 2. Mean Serum Concentration of Unchanged PA after Oral Administration in Rabbit with and without SAM ($n=9$)

PA 20 mg/kg (—○—), PA 20+SAM 80 mg/kg (—●—)
(Mean $\pm$ Standard error).
a) Significantly different from PA alone ($p<0.05$).
b) Significantly different from PA alone ($p<0.01$).

Fig. 3. Mean Serum Concentration of PA Glucuronide after Oral Administration in Rabbit with and without SAM ($n=9$)

PA 20 mg/kg (—○—), PA 20+SAM 80 mg/kg (—●—).
(Mean $\pm$ Standard error).
a) Significantly different from PA alone ($p<0.05$).
b) Significantly different from PA alone ($p<0.01$).

Fig. 4. Mean Serum Concentration of Unchanged SAM after Oral Administration in Rabbit ($n=3$)

SAM 80 mg/kg (—○—), SAM 200 mg/kg (—●—),
SAM 400 mg/kg (—△—), SAM 800 mg/kg (—▲—).

家兎 3 羽を用いた PA 未変化体の血清中濃度は Fig. 1 に示すように、PA 単独投与と比較して acetaminophen, salicylic acid, acetylsalicylic acid および p-aminosalicylic acid のそれぞれを併用投与した場合には大きな変化は見られず、SAM を併用投与した場合、血清中濃度下面積 (AUC, 0—6 hr 値) は 2.5 倍に増加した結果が得られ、PA と SAM の併用は目的とする PA 未変化体の血清中濃度の上昇効果が期待された。

PA と SAM の併用投与による家兎の PA 未変化体および PA グルクロン酸抱合体血清中濃度

PA に対する SAM の併用効果を確認するため Fig. 1 の実験とは別に家兎 9 羽を用いて、PA 20 mg/kg 単独投与と PA 20 mg/kg と SAM 80 mg/kg を併用投与した場合の PA 未変化体 (Fig. 2), ならびに PA グルクロン酸抱合体血清中濃度の経時的測定 (Fig. 3) を行った。その結果 PA 単独投与と比較して SAM を併用投与した場合は、PA 未変化体の血清中濃度は投与後 15 分から 6 時間までの各測定点で有意差が認められ、PA 未変化体の最高血清中濃度を約 2 倍、AUC を約 2.5 倍高めることが明らかになった。また同時に PA グルクロン酸抱合体の血清中濃度を測定した結果、SAM を併用投与後 15 分および 30 分までは PA 単独投与と比較して有意に抑制され、また 0—2 hr の AUC も有意 ($p<0.05$) に減少することが認められた。なお有意差は t -検定により求めた。

SAM 単独投与による家兎の SAM 未変化体および SAM グルクロン酸抱合体の血清中濃度

家兎に SAM 80, 200, 400, 800 mg/kg を単独投与して, SAM 未変化体および SAM グルクロン酸抱合体の血清中濃度を測定した. その結果は Fig. 4, Fig. 5 に示すように, SAM 800 mg/kg 投与で SAM 未変化体の血清中濃度が急激に増加する傾向を示し, 一方, SAM グルクロン酸抱合体の血清中濃度は投与量に比例した増加が見られず, SAM 400 mg/kg 以上の投与ではグルクロン酸抱合能の飽和現象があり得ることが示唆された.

SAM の併用投与量と家兎の PA 未変化体血清中濃度

PA に併用する SAM の投与量が PA 未変化体血清中濃度におよぼす影響を見るために, PA 20 mg/kg に対して SAM 40, 80, 160, 400, 800 mg/kg をそれぞれ併用投与して, PA 未変化体の血清中濃度を測定した (Table I). SAM の併用投与量が 40 mg/kg から 80 mg/kg で PA 未変化体の血清中濃度および AUC が高まった. SAM の単独投与時において SAM の投与量が 400 mg/kg 以上でグルクロン酸抱合能の飽和現象が認められたことから, PA に対する SAM の併用効果は, SAM の併用投与量が 40, 80 mg/kg においては, 主として SA のグルクロン酸抱合を SAM が抑制するため惹起されたものと推察される. しかし, SAM の併用投与量が 80—400 mg/kg の間では, SAM の投与量の増加に応じた併用効果の増強が認められなかったが, このような現象が如何なる機序に基づくものか, 今回は明らかとするに至らなかった. また PA に SAM を 800 mg/kg 併用投与した場合, PA 未変化体の血清中濃度および AUC がさらに増加する傾向が見られたが, PA のグルクロン酸抱合を SAM が抑制する現象の他, グルクロン酸抱合能の飽和現象などもその要因として大きく関与しているものと推測される.

PA と SAM の併用投与によるビーグル犬の PA 未変化体の血清中濃度

家兎において観察された PA と SAM の併用効果が, 種差によって変化することも考えられたので, ビーグル犬 4 頭を用いて検討を行った (Table II). PA 200 mg/body 単独投与にくらべて, SAM 800, 1600 および 3200 mg/body を併用投与した場合, PA 未変化体の血清中濃度はいずれも約 2 倍程度上昇し, AUC においては約 2—2.4 倍の増加が有意に見られ, ビーグル犬でも PA と SAM の併用効果が現われることを確認した. SAM の併用投与量が 800—3200 mg/body の間では, SAM の投与量の増加に応じた併用効果の増強が見られなかったが, 今回の検討ではその原因を明らかとするに至らなかった.

Fig. 5. Mean Serum Concentration of SAM Glucuronide after Oral Administration in Rabbit ($n=3$)

SAM 80 mg/kg (—○—), SAM 200 mg/kg (—●—),
SAM 400 mg/kg (—△—), SAM 800 mg/kg (—▲—).

TABLE I. Mean Serum Concentration of Unchanged PA after Oral Administration in Rabbit with and without SAM

Dose	Time after administration (hr)						AUC ^{c)} (ng · min · ml ⁻¹ × 10 ³)
	0.25	0.5	1	2	4	6	
PA 20 mg/kg	19 ± 3	49 ± 4	35 ± 3	30 ± 3	21 ± 5	10 ± 2	9.3 ± 1.2
PA 20 + SAM 40 mg/kg	23 ± 13	65 ± 10	72 ± 7 ^{a)}	54 ± 5 ^{a)}	29 ± 4	18 ± 3	15.7 ± 1.7
PA 20 + SAM 80 mg/kg	72 ± 18	129 ± 16	100 ± 22	78 ± 12 ^{a)}	43 ± 4	23 ± 4	23.3 ± 2.6 ^{a)}
PA 20 + SAM 160 mg/kg	36 ± 3 ^{a)}	154 ± 61	110 ± 23	83 ± 10 ^{a)}	50 ± 5 ^{a)}	28 ± 6	25.2 ± 4.1 ^{a)}
PA 20 + SAM 400 mg/kg	50 ± 10	125 ± 23	128 ± 4 ^{b)}	64 ± 7 ^{a)}	40 ± 9	22 ± 8	22.6 ± 3.2 ^{a)}
PA 20 + SAM 800 mg/kg	15 ± 12	100 ± 14 ^{a)}	210 ± 52	119 ± 32	61 ± 26	10 ± 5	31.3 ± 6.5 ^{a)}

Results are given as mean serum concentration (ng/ml) ± standard error of unchanged PA obtained from three rabbits.

a) Significantly different from PA alone ($p < 0.05$).

b) Significantly different from PA alone ($p < 0.01$).

c) Area under the serum concentration-time curve (0—6 hr).

TABLE II. Mean Serum Concentration of Unchanged PA after Oral Administration in Dog with and without SAM

Dose	Time after administration (hr)					AUC ^{c)} (ng·min· ml ⁻¹ ×10 ³)
	0.5	1	2	4	6	
PA 200 mg/body	12±6	47±13	58±5	28±5	11±2	12.6±0.6
PA 200+SAM 800 mg/body	1±1	70±37	109±13 ^{a)}	54±10	37±4 ^{b)}	24.2±3.9 ^{a)}
PA 200+SAM 1600 mg/body	27±8	104±9 ^{a)}	118±13 ^{b)}	72±8 ^{b)}	30±3 ^{b)}	28.1±2.2 ^{b)}
PA 200+SAM 3200 mg/body	6±4	117±17 ^{a)}	113±19 ^{a)}	89±23	33±8	31.1±4.8 ^{a)}

Results are given as mean serum concentration (ng/ml) ± standard error of unchanged PA obtained from four dogs.

a) Significantly different from PA alone ($p < 0.05$).

b) Significantly different from PA alone ($p < 0.01$).

c) Area under the serum concentration-time curve (0—6 hr).

TABLE III. Mean Urinary Excretion Rate of Unchanged PA after Oral Administration in Rabbit with and without SAM

Dose	Time after administration (hr)					
	0—1	1—2	2—4	4—6	6—24	24—4
PA 20 mg/kg	14.6±2.9	21.8±9.4	21.6±7.5	9.9±3.1	5.8±0.8	2.7±1.3
PA 20+SAM 80 mg/kg	126.6±2.4 ^{b)}	78.7±11.6 ^{a)}	51.7±4.6 ^{a)}	31.7±8.9	4.1±0.7	2.5±0.7

Results are given as mean urinary excretion rate (μg/hr) ± standard error of unchanged PA obtained from three rabbits.

a) Significantly different from PA alone ($p < 0.05$).

b) Significantly different from PA alone ($p < 0.01$).

TABLE IV. Mean Urinary Excretion Rate of PA Glucuronide after Oral Administration in Rabbit with and without SAM

Dose	Time after administration (hr)					
	0—1	1—2	2—4	4—6	6—24	24—48
PA 20 mg/kg	1.87±0.51	6.11±0.39	4.12±0.17	2.71±0.61	0.46±0.04	0.16±0.02
PA 20+SAM 80 mg/kg	0.28±0.19	2.09±0.42 ^{a)}	2.28±0.74	1.93±0.22	0.77±0.12	0.26±0.07

Results are given as mean urinary excretion rate (mg PA equivalent/hr) ± standard error of PA glucuronide obtained from three rabbits.

a) Significantly different from PA alone ($p < 0.01$).

PA と SAM の併用投与による家兎の PA 未変化体および PA グルクロン酸抱合体の尿中排泄速度

PA 20 mg/kg 単独投与と SAM 80 mg/kg を併用投与した場合の PA 未変化体および PA グルクロン酸抱合体の尿中排泄速度を検討した。PA 単独投与に比較して SAM を併用投与した場合、PA 未変化体の尿中排泄速度は 4 hr まで有意な増加が見られ (Table III), PA グルクロン酸抱合体の尿中排泄速度は逆に初期に抑制される傾向を示し (Table IV), 血清中の各濃度推移と相関性が認められた。

SAM と PA の併用投与による家兎の SAM 未変化体, SAM グルクロン酸抱合体および SAM 硫酸抱合体の血清中濃度

PA のグルクロン酸抱合を SAM が一方的に抑制するのか, あるいは SAM のグルクロン酸抱合をも PA が抑制するのかどうかを確認するため, 家兎に SAM 80 mg/kg とモル比で SAM の 2 倍量の PA 375.6 mg/kg を併用投与し, SAM 未変化体, SAM グルクロン酸抱合体および SAM 硫酸抱合体の血清中濃度を測定した (Table V). その結果, SAM 単独投与に比較して PA を併用投与した場合, SAM 未変化体の血清中濃度は上昇し, SAM グルクロン酸抱合体は減少を示し, SAM 硫酸抱合体にはほとんど変化が認められなかった。したがって, PA を SAM と併用投与した場合, SAM のグルクロン酸抱合を PA も抑制することが確認された。

TABLE V. Mean Serum Concentration of Unchanged SAM, SAM Glucuronide and SAM Sulfate after Oral Administration in Rabbit with and without PA

Dose	Time after administration (hr)						AUC ^{c)}
	0.25	0.5	1	2	4	6	
Unchanged SAM (μg/ml)							
SAM 80 mg/kg	1.9±1.1	3.5±0.9	1.1±0.3	0.2±0.1	0.1±0.1	0	0.19±0.07
SAM 80+ PA 375.6 mg/kg	9.2±3.6	5.7±0.4	4.1±0.8 ^{a)}	2.0±0.4 ^{a)}	0.4±0.1 ^{a)}	0.3±0.1	0.71±0.02 ^{a)}
SAM glucuronide (μg SAM equivalent/ml)							
SAM 80 mg/kg	29.4±1.0	49.7±1.7	36.6±1.3	13.4±1.2	4.6±0.4	2.0±0.3	5.43±0.37
SAM 80+ PA 375.6 mg/kg	26.4±7.1	31.6±2.3 ^{b)}	21.0±1.4 ^{a)}	15.0±1.7	6.6±1.5	3.3±0.8	4.58±0.39
SAM sulfate (μg SAM equivalent/ml)							
SAM 80 mg/kg	18.7±4.7	19.1±2.6	18.7±4.7	9.9±2.4	4.4±0.9	2.2±0.7	3.16±0.62
SAM 80+ PA 375.6 mg/kg	18.3±2.0	20.1±3.3	25.6±9.6	12.6±3.7	4.3±0.8	3.9±0.8	3.89±0.97

Results are given as mean serum concentration $\pm$ standard error obtained from three rabbits.a) Significantly different from SAM alone ($p < 0.05$).b) Significantly different from SAM alone ($p < 0.01$).c) Area under the serum concentration-time curve. ($\mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1} \times 10^3$, 0—6 hr)

TABLE VI. Mean Urinary Excretion Rate of Unchanged SAM, SAM Glucuronide and SAM Sulfate after Oral Administration in Rabbit with and without PA

Dose	Time after administration (hr)					
	0—1	1—2	2—4	4—6	6—24	24—48
Unchanged SAM ($\mu\text{g/hr}$)						
SAM 80 mg/kg	140 $\pm$ 21	264 $\pm$ 44	59 $\pm$ 9	34 $\pm$ 2	57 $\pm$ 11	55 $\pm$ 18
SAM 80+PA 375.6 mg/kg	436 $\pm$ 128	614 $\pm$ 86 ^{a)}	274 $\pm$ 21 ^{b)}	248 $\pm$ 30 ^{b)}	67 $\pm$ 2	63 $\pm$ 11
SAM glucuronide (mg SAM equivalent/hr)						
SAM 80 mg/kg	20.8 $\pm$ 3.0	42.9 $\pm$ 6.9	12.0 $\pm$ 1.6	3.7 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 0.3	0.2 $\pm$ 0.1
SAM 80+PA 375.6 mg/kg	17.2 $\pm$ 4.7	21.9 $\pm$ 2.0	13.2 $\pm$ 0.3	6.7 $\pm$ 0.9	1.2 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1
SAM sulfate (mg SAM equivalent/hr)						
SAM 80 mg/kg	21.3 $\pm$ 9.1	38.7 $\pm$ 6.4	12.8 $\pm$ 1.2	5.6 $\pm$ 0.5	1.0 $\pm$ 0.3	0.1 $\pm$ 0.1
SAM 80+PA 375.6 mg/kg	14.6 $\pm$ 2.8	35.3 $\pm$ 1.2	14.2 $\pm$ 0.5	10.2 $\pm$ 2.4	2.1 $\pm$ 0.3	0.1 $\pm$ 0.1

Results are given as mean urinary excretion rate $\pm$ standard error obtained from three rabbits.a) Significantly different from SAM alone ($p < 0.05$).b) Significantly different from SAM alone ($p < 0.01$).

SAM と PA の併用投与による家兎の SAM 未変化体, SAM グルクロン酸抱合体および SAM 硫酸抱合体の尿中排泄速度

SAM 80 mg/kg と PA 375.6 mg/kg の併用投与時における SAM 未変化体, SAM グルクロン酸抱合体および SAM 硫酸抱合体の尿中排泄速度を測定した (Table VI). その結果, SAM 単独投与に比較して PA を併用投与した場合, SAM 未変化体の尿中排泄速度の上昇と, SAM グルクロン酸抱合体の減少が認められ, SAM 硫酸抱合体はほとんど変化が見られず, 血清中の各濃度推移を支持することが判明した.

考 察

PA の代謝について Pittman,⁶⁾ James,⁷⁾ EL-Mazati⁸⁾ らはマウス, ラットでは大部分は PA グルクロン酸抱合体として排泄され, PA 硫酸抱合体はほとんど排泄されず, PA 未変化体の排泄は少なく, その他に N-dimethylallyl 側鎖の末端メチルの酸化された *cis*-アルコール体, *trans*-アルコール体, *trans*-アルコール体のさらに酸化された *trans*-カルボン酸体が排泄されることを報告している. 著者らの実験に用いた家兎, ビーグル犬においても PA 投与直後から PA グルクロン酸抱合体が PA 未変化体に比較して高濃度に血清中および尿中に存在す

ることを確認した。

また SAM を経口投与すると大部分グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体として排泄され SAM 未変化体, gentisic acid およびその抱合体の排泄は少ないことが Levy^{10,17,18)} らにより報告されており, 家兎における著者らの実験でも同様な結果が得られた。

一方, Levy らはヒトに SAM と salicylic acid を経口投与することにより二種の薬物間にグルクロン酸抱合の競合的抑制がおこることを尿中排泄実験で観察しており,¹⁰⁾ SAM は acetaminophen のグルクロン酸抱合体を抑制することも報告している。¹⁸⁾ また SAM と salicylic acid の併用で見られたグルクロン酸抱合の競合的抑制は, acetaminophen と salicylic acid では認められなかったと報告している。¹⁹⁾

また, Barr らにより家兎における実験で SAM は腸管でもグルクロン酸抱合を受け門脈血中にすでにグルクロン酸抱合体が存在し, 腸管でのグルクロン酸抱合能には飽和現象があるとされており,²⁰⁾ ヒトにおいては 1 g から 2 g に投与量を増やすと急激に SAM 未変化体の上昇することが報告されている。²¹⁾

本報では PA と併用投与することによって, PA 未変化体の血清中濃度を増加させる目的で, はん用されている医薬品の中から, 主として化学構造上フェノール性水酸基を有するものを選び, 期待する併用効果が発現するか否か検討を行った。その結果, PA 20 mg/kg に対して SAM 80 mg/kg を併用投与した場合, PA 単独投与に比較して血清中および尿中における PA 未変化体は増加し, PA グルクロン酸抱合体は減少することが明らかとなった。

PA 20 mg/kg に対して SAM 40, 80, 160, 400 および 800 mg/kg を併用投与した場合, SAM の併用投与量が 40—80 mg/kg で PA 未変化体濃度が高まり, 80—400 mg/kg 間では SAM の併用投与量に応じた PA 未変化体の上昇傾向が見られず, 800 mg/kg の併用投与では PA 未変化体濃度の増加が観察された。

一方, SAM を 80, 200, 400 および 800 mg/kg 家兎に単独投与して, 血清中の SAM 未変化体および SAM グルクロン酸抱合体を測定した結果, SAM 400 mg/kg 以上の投与ではグルクロン酸抱合能の飽和現象が認められたことから, PA に対する SAM の併用効果の要因としては, SAM の併用投与量が 400 mg/kg 以上の場合, PA のグルクロン酸抱合を SAM が抑制する現象の他, グルクロン酸抱合能の飽和現象などが推察される。しかし, 今回主として検討した PA 20 mg/kg と SAM 80 mg/kg の薬物相互作用のように, SAM の併用投与量が少ない場合の PA に対する SAM の併用効果は, 主として PA のグルクロン酸抱合を SAM が抑制することにより惹起されるものと推測される。

一方, ビーグル犬においても, PA に対する SAM の併用効果が認められた。

しかし, 家兎においては PA に対する SAM の併用投与量が 80—400 mg/kg の間, ビーグル犬においては SAM の併用投与量が 800—3200 mg/body の間では, SAM の投与量の増加に応じた併用効果の増強が認められなかったが, この現象についてはさらに詳細な検討が必要である。

次に SAM のグルクロン酸抱合も PA によって抑制されるかどうかを検討するため, SAM 80 mg/kg に PA 375.6 mg/kg を併用投与して, 家兎の血清および尿中の SAM 未変化体, SAM グルクロン酸抱合体および SAM 硫酸抱合体の測定を行った。その結果, PA 併用投与によって血清および尿中の SAM 未変化体は増加し, SAM グルクロン酸抱合体は投与初期に減少傾向が見られたが, SAM 硫酸抱合体にはほとんど変化は認められなかった。

以上の実験結果から, PA と SAM の併用投与は互いにグルクロン酸抱合を抑制し, その結果として PA 未変化体あるいは SAM 未変化体が増加するものと推察される。なお, SAM のグルクロン酸抱合能には飽和現象が認められたことから, PA に対する SAM の併用効果の要因として, SAM の併用投与量が多い場合には, グルクロン酸抱合能の飽和現象も考慮する必要があると思われる。また PA と SAM のグルクロン酸抱合は腸管あるいは肝臓で起こると考えられるところから, これらについて *in vitro* で検討を加える予定である。

謝辞 終りに御助言を戴いた武田薬品工業株式会社中央研究所 松澤兌博士に謹謝致します。

18) G. Levy, H. Yamada, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 215 (1971).

19) G. Levy, S. Regardh, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 608 (1971).

20) W.H. Barr, S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 154 (1970).

21) W.H. Barr, *Drug. Inform. Bull.*, Jan/Jun, 27 (1969).