薬物併用時の代謝に関する研究 (第2報) Chlormezanone のマウス体内動態
および Aspirin との相互作用

立沢晴男

第一製薬株式会社研究所¹⁾Studies on Metabolism in Drug Combination. II. Drug Disposition of
Chlormezanone and Its Interactions with Aspirin in Mice

HARUO TACHIZAWA

Research Institute, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.¹⁾

(Received July 25, 1977)

Drug disposition of chlormezanone-¹⁴C and its interaction with aspirin were studied in mice.

Chlormezanone-¹⁴C was well and rapidly absorbed from the gastrointestinal tract after oral administration of 24 mg/kg. Blood levels of radioactivity reached a peak 60 min later. Tissue concentration became lower in the order of the adrenal gland, kidney, liver, pituitary, lung, brain and muscle. The high affinity of chlormezanone-¹⁴C for the tissues was deduced from the fact that the concentration ratio of tissue to blood was larger than 1.0. Urinary excretion of radioactivity was approximately 21% of the administered dose within 120 min. Examination of metabolites in the plasma, liver, kidneys and brain indicated that chlormezanone-¹⁴C was mainly found in the tissues in an unchanged form but its metabolites such as *p*-chlorobenzoic acid, *p*-chlorohippuric acid, N-methyl-*p*-chlorobenzamide, 2-[N-methyl-N-(*p*-chlorobenzoyl)]carbamoyl ethylsulfonic acid and *p*-chlorobenzoic acid glucuronides showed a low concentration.

Aspirin administered concomitantly had no effect on the absorption, distribution and metabolism of chlormezanone-¹⁴C, but significantly inhibited urinary excretion of chlormezanone-¹⁴C and its metabolites. These results suggest that chlormezanone-¹⁴C is well and rapidly absorbed and is distributed highly into tissues without the effect of combination of aspirin and exerts its pharmacological effect in an unchanged form.

Keywords—drug combination; drug interaction; drug metabolism; aspirin; chlormezanone; muscle relaxant; mice

Chlormezanone は, Surrey らにより合成され,²⁾ 強力な中枢性の静穏筋弛緩作用を有し,³⁾ 現在, 臨床で広く用いられている. 著者らは, chlormezanone と aspirin との併用によりマウスにおいて鎮痛作用が相乗的に増強されることを報告した.⁴⁾ さらに, 前報⁵⁾ においては, この鎮痛作用における相乗効果と関連する chlormezanone による aspirin の吸収促進に伴う体内分布量の増加を明らかにした. 一方, chlormezanone の体内動態に関しては, McChesney ら⁶⁾ が, 比色定量法を用いたラットおよびイヌにおける断片的成績を報告しているのにすぎず, マウスにおける体内動態は明らかにされていない. なお著者らは, マウスおよびラットにおける代謝産物の構造を確認し, その成績を既に報告した.⁷⁾

本研究においては, 鎮痛作用において認められた併用効果⁴⁾ の発現の機作を代謝面から明らかにするために, 鎮痛試験法の測定時間に焦点を合せて, chlormezanone-¹⁴C のマウス体内動態とそれに対する aspirin 併用の

1) Location: Edogawa-ku, Tokyo 132, Japan.

2) A.R. Surrey, W.G. Webb, R.M. Gesler, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3469 (1958).3) 中谷 進, 小川道雄, 井奥匡彦, 総合臨牀, **16**, 637 (1967).4) 立沢晴男, 塚田 恒, 秋元 健, 薬誌, **97**, 736 (1977).5) 立沢晴男, 薬誌, **98**, 100 (1978).6) E.W. McChesney, W.F. Banks Jr., G.A. Portmann, A.V.R. Crain, *Biochem. Pharmacol.*, **16**, 813 (1967).7) H. Hakusui, H. Tachizawa, M. Sano, *Xenobiotica*, **8**, (1978) "in press."

影響を検討した。その結果、若干の知見が得られたので報告する。

実 験 の 部

検体 chlormezanone- ^{14}C (CM- ^{14}C と略, 比放射能 5.8 mCi/mmol, 第一化学), chlormezanone (CM と略, 第一製薬) および aspirin (AS と略, Rhône-Poulanc Co., Ltd.) を使用した。

使用動物 体重約 20 g の ddYS 系雄性マウス (静岡実験動物) を 1 群 6 匹として使用した。

検体溶液の調製ならびに投与法 検体としては, CM- ^{14}C 単独 (CM- ^{14}C 群と略) および CM- ^{14}C と AS の配合比が 1:4 である配合薬 (CM- ^{14}C +AS 群と略) を使用した。⁴⁾ CM- ^{14}C および配合薬は, いずれも 0.5% (W/V) sodium carboxymethylcellulose (第一化学) 溶液に懸濁し, 配合薬 120 mg/kg (CM- ^{14}C 24 mg/296 $\mu\text{Ci/kg}$ +AS 96mg/kg 含有) あるいは, CM- ^{14}C 24mg/311 $\mu\text{Ci/kg}$ をマウスに経口投与した。

放射能 (^{14}C) の測定 試料を toluene 系シンチレーターまたは dioxane 系シンチレーターに溶解し,⁴⁾ 液体シンチレーションカウンター (Aloka, LSC-652) で測定した。試料のクエンチングは, 外部線源 (^{137}Cs) チャンネル比法により補正した。

薄層クロマトグラフィー (TLC) すでに報告した方法⁷⁾ により実施した。すなわち, 試料を標準品 [*p*-chlorobenzoic acid, *N*-methyl-*p*-chlorobenzamide, CM, *p*-chlorohippuric acid] と共にシリカゲルプレート (Kieselgel 60F₂₅₄, Merck) にスポットし, クロロホルム-エーテル-アセトン-ギ酸 (20:10:10:1) およびベンゼン-エタノール-酢酸 (20:1:0.2) で展開した。クロマトグラム上の放射性物質は, 前報⁵⁾ と同様の方法により検出した。

血液, 組織および尿中 ^{14}C の測定 マウスに検体を経口投与後 5, 15, 30, 60 120 min に軽度のエーテル麻酔下で放血致死させて, 血液, 各組織および胃腸管内容物を採取した。尿は, 検体の投与前にマウスの陰茎を結さし, 解剖時に膀胱より直接採取した。これらの試料中 ^{14}C は, 前報⁵⁾ と同様の方法で測定した。

代謝産物の定量 血漿 0.2 ml に 0.2 M 酒石酸緩衝液 (pH 4.5) 4.8 ml を加えて全量を 5 ml とした。組織については, 肝 (約 800 mg), 腎 (約 100 mg) および脳 (約 300 mg) を精秤し, 0.2 M 酒石酸緩衝液を加えて全量 5 ml のホモジネートにした。つぎに, これらの試料に酢酸エチル 20 ml, ついでイソアミルアルコール 20 ml を加えて抽出遠心分離し, 酢酸エチル層およびイソアミルアルコール層を別々に濃縮後合せて抽出物を得た。この抽出物を TLC に付して代謝産物を分離後, 標準品に相当する各放射性分画をプレート上からシンチレーションバイアル中へかき取り, 1 ml の MeOH を加えて溶出し, toluene 系シンチレーター 15 ml を加えて放射能を測定した。得られた各分画の放射能より存在比を算出し, 代謝産物を定量した。

実 験 結 果

吸収

i) 血中濃度 (Table I) CM- ^{14}C 群の血漿および全血中濃度は, 投与後 5 min で最高濃度の約 1/3 に上昇し, 投与後 60 min に最高濃度 (67.2 nmol/ml) に達し, 120 min 後まで持続した。CM- ^{14}C +AS 群における血

TABLE I. Blood Concentrations and Red Cell Binding of Radioactivity in Mice Administered Orally with Chlormezanone- ^{14}C (CM- ^{14}C) Alone and in Combination with Aspirin (AS)

Time (min)	Groups	Concentrations (nmol/ml)		Red cell binding ^{a)} (%)
		Plasma	Whole blood	
5	CM- ^{14}C	22.1 $\pm$ 4.52 ^{b)}	19.5 $\pm$ 4.04	28.5 $\pm$ 4.30
	CM- ^{14}C +AS	19.4 $\pm$ 3.84	19.5 $\pm$ 4.22	36.4 $\pm$ 1.70
15	CM- ^{14}C	54.4 $\pm$ 6.48	54.8 $\pm$ 6.05	37.8 $\pm$ 1.94
	CM- ^{14}C +AS	42.9 $\pm$ 4.00	41.1 $\pm$ 4.50	35.0 $\pm$ 1.38
30	CM- ^{14}C	59.8 $\pm$ 6.16	60.5 $\pm$ 6.35	38.0 $\pm$ 1.55
	CM- ^{14}C +AS	52.0 $\pm$ 2.92	52.9 $\pm$ 2.97	39.9 $\pm$ 1.78
60	CM- ^{14}C	67.2 $\pm$ 3.20	67.5 $\pm$ 3.98	35.7 $\pm$ 2.90
	CM- ^{14}C +AS	61.7 $\pm$ 1.70	58.5 $\pm$ 2.45	30.7 $\pm$ 2.15
120	CM- ^{14}C	62.9 $\pm$ 3.38	64.3 $\pm$ 3.00	35.0 $\pm$ 2.18
	CM- ^{14}C +AS	57.4 $\pm$ 3.29	54.6 $\pm$ 3.24	32.3 $\pm$ 1.42

CM- ^{14}C , 24 mg/kg alone, or in combination with AS (96 mg/kg).

a) Red cell binding was calculated by the following equation.

$$\text{Binding (\%)} = \frac{100(B-P)+PH}{B}$$
 B: Whole blood concentration (nmol/ml)
 P: Plasma concentration (nmol/ml)
 H: Hematocrit value (%)

b) Each value represents the mean $\pm$ standard error of six mice.

TABLE II. Gastrointestinal Contents of Radioactivity in Mice Administered Orally with Chlormezanone- ^{14}C (CM- ^{14}C) Alone and in Combination with Aspirin (AS)

Time (min)	Groups	Gastrointestinal contents (% of dose)	
		Stomach	Intestine
5	CM- ^{14}C	63.1 $\pm$ 4.74 ^{a)}	7.60 $\pm$ 1.50
	CM- ^{14}C +AS	61.2 $\pm$ 5.21	5.30 $\pm$ 1.59
15	CM- ^{14}C	31.1 $\pm$ 6.50	10.4 $\pm$ 0.76
	CM- ^{14}C +AS	40.3 $\pm$ 3.54	7.50 $\pm$ 0.92
30	CM- ^{14}C	27.7 $\pm$ 6.81	11.4 $\pm$ 1.16
	CM- ^{14}C +AS	31.7 $\pm$ 4.83	10.3 $\pm$ 0.53
60	CM- ^{14}C	17.3 $\pm$ 4.32	14.9 $\pm$ 0.72
	CM- ^{14}C +AS	26.0 $\pm$ 5.59	12.8 $\pm$ 0.77
120	CM- ^{14}C	21.7 $\pm$ 5.20	17.3 $\pm$ 1.68
	CM- ^{14}C +AS	13.8 $\pm$ 3.74	15.6 $\pm$ 0.42

CM- ^{14}C , 24 mg/kg alone, or in combination with AS (96 mg/kg).

a) Each value represents the mean $\pm$ standard error of six mice.

TABLE III. Tissue Concentrations of Radioactivity in Mice Administered Orally with Chlormezanone- ^{14}C (CM- ^{14}C) Alone and in Combination with Aspirin (AS)

Tissues	Groups	Tissue concentrations of radioactivity (nmol/g)				
		Time(min)				
		5	15	30	60	120
Liver	CM- ^{14}C	57 $\pm$ 14.0	123 $\pm$ 11.2	123 $\pm$ 12.5	110 $\pm$ 10.9	96 $\pm$ 4.4 ^{a)}
	CM- ^{14}C +AS	70 $\pm$ 14.5	101 $\pm$ 11.5	122 $\pm$ 7.3	105 $\pm$ 9.6	108 $\pm$ 10.3
Kidney	CM- ^{14}C	44 $\pm$ 11.2	123 $\pm$ 12.7	136 $\pm$ 16.2	145 $\pm$ 9.3	161 $\pm$ 24.8
	CM- ^{14}C +AS	44 $\pm$ 10.2	89 $\pm$ 11.6	115 $\pm$ 6.3	125 $\pm$ 22.8	135 $\pm$ 30.3
Heart	CM- ^{14}C	28 $\pm$ 6.8	89 $\pm$ 8.5	76 $\pm$ 8.9	76 $\pm$ 4.8	54 $\pm$ 2.2
	CM- ^{14}C +AS	31 $\pm$ 7.6	64 $\pm$ 7.1	73 $\pm$ 8.4	68 $\pm$ 4.2	53 $\pm$ 3.7
Lung	CM- ^{14}C	28 $\pm$ 6.7	83 $\pm$ 7.9	77 $\pm$ 9.5	75 $\pm$ 5.0	58 $\pm$ 2.7
	CM- ^{14}C +AS	38 $\pm$ 9.7	62 $\pm$ 7.3	85 $\pm$ 4.0	73 $\pm$ 4.9	61 $\pm$ 3.4
Brain	CM- ^{14}C	28 $\pm$ 8.7	74 $\pm$ 8.2	67 $\pm$ 7.0	58 $\pm$ 4.4	36 $\pm$ 2.4
	CM- ^{14}C +AS	22 $\pm$ 6.0	52 $\pm$ 5.9	65 $\pm$ 4.1	52 $\pm$ 4.0	36 $\pm$ 2.4
Pituitary	CM- ^{14}C	50 $\pm$ 11.3	106 $\pm$ 14.6	103 $\pm$ 10.9	105 $\pm$ 9.9	96 $\pm$ 21.7
	CM- ^{14}C +AS	56 $\pm$ 16.7	75 $\pm$ 10.5	100 $\pm$ 12.8	85 $\pm$ 13.9	75 $\pm$ 10.3
Adrenal	CM- ^{14}C	72 $\pm$ 19.4	145 $\pm$ 12.3	155 $\pm$ 17.3	140 $\pm$ 20.6	111 $\pm$ 10.1
	CM- ^{14}C +AS	71 $\pm$ 27.0	109 $\pm$ 11.4	141 $\pm$ 13.5	124 $\pm$ 12.4	124 $\pm$ 16.4
Muscle	CM- ^{14}C	15 $\pm$ 4.4	86 $\pm$ 22.8	58 $\pm$ 8.8	58 $\pm$ 2.9	41 $\pm$ 6.1
	CM- ^{14}C +AS	15 $\pm$ 4.8	49 $\pm$ 5.8	59 $\pm$ 4.0	60 $\pm$ 2.5	40 $\pm$ 4.3

CM- ^{14}C , 24 mg/kg alone, or in combination with AS (96 mg/kg).

a) Each value represents the mean $\pm$ standard error of six mice.

漿および全血液中濃度は、CM- ^{14}C 群の濃度推移と同様の傾向を示した。すなわち、いずれの群においても CM- ^{14}C の経口吸収は良好であり、両群の血中濃度の間には有意な差異は認められず、CM- ^{14}C の血中濃度に及ぼす AS の併用効果は認められなかった。

CM- ^{14}C の血球結合率を測定することにより CM- ^{14}C の血液内分布を検討した。その結果、いずれの群においても、血球結合率は、約 30—40% であり、両群間で有意差は認められなかった。

ii) 胃腸管内 ^{14}C 含量 (Table II) CM- ^{14}C 群においては、胃内 ^{14}C 含量は、投与後 5 min で投与量の 63.1% であり、経時的に急速な減少を示し、投与後 120 min には投与量の 21.7% に減少した。一方、腸内 ^{14}C 含量は、投与後 5 min で投与量の約 8% 存在し、経時的に若干増加して 120 min 後には投与量の 15.6% に達した。CM- ^{14}C +AS 群においては、胃および腸内 ^{14}C 含量は、いずれも CM- ^{14}C 群の含量とほとんど同様の推移を

TABLE IV. Urinary Excretion of Radioactivity in Mice Administered Orally with Chlormezanone- ^{14}C (CM- ^{14}C) Alone and in Combination with Aspirin (AS)

Time (min)	Groups	Urinary excretion (% of dose)
15	CM- ^{14}C	$2.10 \pm 0.19^b)$
	CM- ^{14}C + AS	1.06 ± 0.19
30	CM- ^{14}C	$6.90 \pm 1.06^a)$
	CM- ^{14}C + AS	3.66 ± 0.72
60	CM- ^{14}C	$14.3 \pm 1.64^a)$
	CM- ^{14}C + AS	9.13 ± 1.02
120	CM- ^{14}C	$20.9 \pm 1.81^a)$
	CM- ^{14}C + AS	14.0 ± 2.21

CM- ^{14}C , 24 mg/kg alone, or in combination with AS (96mg/kg). Each value represents the mean $\pm$ standard error of six mice.

a) Significantly different from CM- ^{14}C + AS at $p < 0.05$.

b) Significantly different from CM- ^{14}C + AS at $p < 0.01$.

TABLE V. Concentrations of Plasma Metabolites in Mice Administered Orally with Chlormezanone- ^{14}C (CM- ^{14}C) Alone and in Combination with Aspirin (AS)

Time (min)	Groups	Concentrations of plasma metabolites (nmol/ml)				
		PM	CHA	CM	MCB	CBA
5	CM- ^{14}C	0.65 ± 0.19	1.05 ± 0.21	16.4 ± 3.40	0.44 ± 0.12	0.22 ± 0.12
	CM- ^{14}C + AS	0.28 ± 0.04	0.99 ± 0.16	14.4 ± 3.27	0.29 ± 0.10	0.37 ± 0.12
15	CM- ^{14}C	0.57 ± 0.17	1.69 ± 0.33	41.5 ± 5.00	0.92 ± 0.15	0.30 ± 0.08
	CM- ^{14}C + AS	0.47 ± 0.06	1.29 ± 0.19	32.2 ± 2.92	0.55 ± 0.15	0.55 ± 0.13
30	CM- ^{14}C	0.59 ± 0.14	2.08 ± 0.27	42.2 ± 4.15	1.29 ± 0.20	0.51 ± 0.19
	CM- ^{14}C + AS	0.66 ± 0.06	1.27 ± 0.14	38.4 ± 1.93	$0.45 \pm 0.07^a)$	0.80 ± 0.13
60	CM- ^{14}C	1.34 ± 0.10	1.86 ± 0.19	49.2 ± 2.38	1.42 ± 0.12	0.46 ± 0.03
	CM- ^{14}C + AS	1.07 ± 0.08	1.93 ± 0.10	45.1 ± 1.47	$0.45 \pm 0.06^a)$	$1.47 \pm 0.13^a)$
120	CM- ^{14}C	1.80 ± 0.38	2.52 ± 0.29	43.1 ± 2.79	1.87 ± 0.23	0.45 ± 0.03
	CM- ^{14}C + AS	1.63 ± 0.16	2.12 ± 0.63	40.3 ± 2.37	1.34 ± 0.21	$1.03 \pm 0.11^a)$

CM- ^{14}C , 24 mg/kg alone, or in combination with AS (96 mg/kg). Each value represents the mean $\pm$ standard error of six mice. PM: polar metabolites containing 2-[N-methyl-N-(*p*-chlorobenzoyl)]carbamoylthiethylsulfonic acid and *p*-chlorobenzoic acid glucuronide, CHA: *p*-chlorohippuric acid, MCB: N-methyl-*p*-chlorobenzamide, CBA: *p*-chlorobenzoic acid. a) Significantly different from CM- ^{14}C at $p < 0.05$.

Fig. 1. Radioscan of Thin-Layer Chromatogram of Metabolites in the Kidney of Mice at 2 Hours after Oral Administration of Chlormezanone- ^{14}C (24 mg/kg)

Developing solvent—chloroform: ether: acetone: formic acid (20: 10: 10: 1) s-1: *p*-chlorobenzoic acid, s-2: N-methyl-*p*-chlorobenzamide, s-3: chlormezanone, s-4: *p*-chlorohippuric acid. ARG means autoradiogram.

示し、両群間で比較しても全く有意差は認められなかった。すなわち、CM- ^{14}C の胃腸管吸収に与える AS の併用効果は認められなかった。

体内分布 (Table III)

CM- ^{14}C 群における組織内濃度は、副腎、腎、肝 > 下垂体 > 心、肺 > 脳 > 骨格筋の順で低下し、腎以外の組織では 15—30 min にピークに達した。腎内濃度は、投与後 120 min においても漸増傾向を示した。これらの組織における組織/全血液濃度比は、CM- ^{14}C の標的器官である脳を初め、検索したいずれの組織においても 1 以上であり、CM- ^{14}C の組織親和性が高いことが判明した。CM- ^{14}C + AS 群における組織内濃度推移は、CM- ^{14}C 群の推移に極めて類似しており、両群の体内分布傾向の間には有意差は認められなかった。すなわち、CM- ^{14}C の体内分

布に及ぼす AS の併用効果は、認められなかった。

尿中排泄 (Table IV)

CM-¹⁴C 群においては、尿中排泄は速やかに起こり、投与後 15 min で投与量の 2.1% が尿中へ排泄され、経時的に増大して投与後 120 min の排泄率は、投与量の 20.9 % に達した。一方、CM-¹⁴C+AS 群の尿中排泄率は、投与後 5 min で投与量の 1.1% に、120 min 後では投与量の 14% に達した。両群間で比較すると、CM-¹⁴C+AS 群の尿中排泄率は、CM-¹⁴C 群より全時間を通じて有意に減少しており、尿中排泄は AS の併用により有意に抑制されることが明らかとなった。

代謝産物 (Fig. 1, Tables V, VI, VII, VIII)

代謝産物を TLC より分離したクロマトグラムの一例を Fig. 1 に示した。血漿および組織内には、*p*-chlorobenzoic acid, N-methyl-*p*-chlorobenzamide, 未変化体の CM, *p*-chlorohippuric acid および polar metabolites が認められた。

血漿、肝、腎および脳内代謝産物濃度に関する定量的成績を、それぞれ、Tables V, VI, VII および VIII に示した。CM-¹⁴C 群および CM-¹⁴C+AS 群のいずれにおいても、血漿、肝、腎および脳内には投与後 120 min ま

TABLE VI. Concentrations of Liver Metabolites in Mice Administered Orally with Chlormezanone-¹⁴C (CM-¹⁴C) Alone and in Combination with Aspirin (AS)

Time (min)	Groups	Concentrations of liver metabolites(nmol/g)				
		PM	CHA	CM	MCB	CBA
5	CM- ¹⁴ C	0.62±0.13	4.69±0.79	41.4±9.67	1.37±0.32	0.20±0.07
	CM- ¹⁴ C+AS	1.01±0.16	5.73±1.07	40.7±9.18	0.62±0.21	1.64±0.52
15	CM- ¹⁴ C	1.54±0.26	6.49±0.97	83.5±8.52	3.25±0.36	0.23±0.03
	CM- ¹⁴ C+AS	1.70±0.21	5.18±0.88	66.7±7.06	1.76±0.63	2.08±0.67
30	CM- ¹⁴ C	1.79±0.18	7.27±0.82	75.7±4.21	3.88±0.45	0.44±0.20
	CM- ¹⁴ C+AS	2.24±0.23	4.83±0.63	77.3±3.12	1.04±0.20	2.96±0.45 ^{a)}
60	CM- ¹⁴ C	1.89±0.09	4.53±0.63	64.3±5.43	3.15±0.28	0.33±0.07
	CM- ¹⁴ C+AS	2.50±0.17	4.80±0.28	62.0±3.87	0.77±0.07 ^{a)}	3.74±0.32 ^{a)}
120	CM- ¹⁴ C	2.82±0.23	5.20±0.43	42.3±3.28	3.69±0.25	0.31±0.05
	CM- ¹⁴ C+AS	3.41±0.27	4.81±0.96	45.2±2.67	2.31±0.48	2.25±0.31 ^{a)}

CM-¹⁴C, 24 mg/kg alone, or in combination with AS (96 mg/kg). Each value represents the mean±standard error of six mice. PM: polar metabolites containing 2-[N-methyl-N-(*p*-chlorobenzoyl)]carbamoyl ethylsulfonic acid and *p*-chlorobenzoic acid glucuronide, CHA: *p*-chlorohippuric acid, MCB: N-methyl-*p*-chlorobenzamide, CBA: *p*-chlorobenzoic acid.

^{a)} Significantly different from CM-¹⁴C at *p*<0.05.

TABLE VII. Concentrations of Kidney Metabolites in Mice Administered Orally with Chlormezanone-¹⁴C (CM-¹⁴C) Alone and in Combination with Aspirin (AS)

Time (min)	Groups	Concentrations of Kidney metabolites(nmol/g)				
		PM	CHA	CM	MCB	CBA
5	CM- ¹⁴ C	1.33±0.40	10.7±2.19	28.0±7.76	0.24±0.08	0.90±0.20
	CM- ¹⁴ C+AS	1.45±0.33	7.90±1.39	28.1±7.66	0.38±0.09	0.92±0.30
15	CM- ¹⁴ C	4.86±0.76	13.6±1.74	76.3±8.37	1.10±0.14	2.21±0.33
	CM- ¹⁴ C+AS	3.78±0.83	10.7±1.80	56.5±7.22	1.05±0.17	1.84±0.24
30	CM- ¹⁴ C	9.03±1.49	17.8±2.94	71.0±6.94	2.13±0.37	3.19±0.51
	CM- ¹⁴ C+AS	5.95±1.08	11.8±1.08	67.0±2.90	1.36±0.19	1.80±0.57
60	CM- ¹⁴ C	11.3±1.10	17.4±2.59	65.1±4.61	2.35±0.15	4.14±0.21
	CM- ¹⁴ C+AS	12.6±1.90	27.9±4.53	57.0±3.91	3.07±0.57	4.19±0.29
120	CM- ¹⁴ C	14.0±3.03	26.6±6.41	41.9±3.38	3.00±0.69	4.22±0.78
	CM- ¹⁴ C+AS	11.7±2.66	30.1±14.3	37.2±3.05	2.62±0.63	3.51±0.80

CM-¹⁴C, 24 mg/kg alone, or in combination with AS (96 mg/kg). Each value represents the mean±standard error of six mice. PM: polar metabolites containing 2-[N-methyl-N-(*p*-chlorobenzoyl)]carbamoyl ethylsulfonic acid and *p*-chlorobenzoic acid glucuronide, CHA: *p*-chlorohippuric acid, MCB: N-methyl-*p*-chlorobenzamide, CBA: *p*-chlorobenzoic acid.

TABLE VIII. Concentrations of Brain Metabolites in Mice Administered Orally with Chlormezanone- ^{14}C (CM- ^{14}C) Alone and in Combination with Aspirin (AS)

Time (min)	Groups	Concentrations of brain metabolites(nmol/g)				
		PM	CHA	CM	MCB	CBA
5	CM- ^{14}C	1.19 $\pm$ 0.56	0.17 $\pm$ 0.05	20.7 $\pm$ 6.03	0.47 $\pm$ 0.24	0.80 $\pm$ 0.56
	CM- ^{14}C +AS	0.22 $\pm$ 0.02	0.12 $\pm$ 0.01	13.2 $\pm$ 3.83	0.26 $\pm$ 0.05	0.19 $\pm$ 0.10
15	CM- ^{14}C	0.53 $\pm$ 0.31	0.27 $\pm$ 0.05	58.8 $\pm$ 6.56	0.37 $\pm$ 0.06	0.65 $\pm$ 0.17
	CM- ^{14}C +AS	0.22 $\pm$ 0.06	0.29 $\pm$ 0.03	41.5 $\pm$ 4.77	0.38 $\pm$ 0.05	0.18 $\pm$ 0.06
30	CM- ^{14}C	0.61 $\pm$ 0.15	0.39 $\pm$ 0.07	49.8 $\pm$ 4.86	0.57 $\pm$ 0.10	0.91 $\pm$ 0.35
	CM- ^{14}C +AS	0.33 $\pm$ 0.10	0.32 $\pm$ 0.03	51.1 $\pm$ 3.20	0.51 $\pm$ 0.09	0.23 $\pm$ 0.04
60	CM- ^{14}C	1.09 $\pm$ 0.14	0.37 $\pm$ 0.04	44.1 $\pm$ 3.47	0.32 $\pm$ 0.05	0.55 $\pm$ 0.06
	CM- ^{14}C +AS	0.31 $\pm$ 0.02 ^{a)}	0.33 $\pm$ 0.05	41.7 $\pm$ 3.45	0.31 $\pm$ 0.08	0.16 $\pm$ 0.01 ^{a)}
120	CM- ^{14}C	0.68 $\pm$ 0.05	0.11 $\pm$ 0.03	26.9 $\pm$ 1.93	0.14 $\pm$ 0.02	0.38 $\pm$ 0.05
	CM- ^{14}C +AS	0.32 $\pm$ 0.07 ^{a)}	0.21 $\pm$ 0.03	27.8 $\pm$ 2.13	0.23 $\pm$ 0.02	0.19 $\pm$ 0.04 ^{a)}

CM- ^{14}C , 24 mg/kg alone, or in combination with AS (96 mg/kg). Each value represents the mean $\pm$ standard error of six mice. PM: polar metabolites containing 2-[N-methyl-N-(*p*-chlorobenzoyl)]carbamoylthylsulfonic acid and *p*-chlorobenzoic acid glucuronide, CHA: *p*-chlorohippuric acid, MCB: N-methyl-*p*-chlorobenzamide, CBA: *p*-chlorobenzoic acid.

a) Significantly different from CM- ^{14}C at $p < 0.05$.

で未変化の CM- ^{14}C が最も高濃度に認められ、これについて *p*-chlorohippuric acid, polar metabolites, N-methyl-*p*-chlorobenzamide および *p*-chlorobenzoic acid の順に濃度は低下した。特に、脳においては、未変化体が全体の 90 % 以上を占めることが注目された。また、代謝産物の排泄器官である腎においては、polar metabolites および *p*-chlorohippuric acid が他の組織と比較して高濃度に認められた。血漿および組織内代謝産物を両群間で比較すると、いずれにおいても、最も高濃度に存在する未変化体には有意差は認められず、低濃度に存在する代謝産物に若干の有意差が認められた。しかしながら、両群間で有意差が認められた代謝産物濃度の増減には、一般的傾向は認められなかった。

考 察

AS と他の薬物との併用時の体内動態に関する薬物相互作用については、これまでに多くの成績が報告されている⁸⁾ が、AS と CM との併用時の体内動態に関しては、著者の成績⁵⁾ 以外には報告されていない。

本研究においては、AS と CM の併用時に認められる鎮痛作用における相乗的増強効果⁴⁾ との関連性を知る目的で、鎮痛試験を行っている 2 hr 以内に焦点を合せて CM- ^{14}C のマウスにおける体内動態とそれに及ぼす AS 併用の影響を検討した。

CM- ^{14}C は、経口投与後消化管から速やかに吸収され、血中濃度は投与後 5 min で最高濃度の約 1/3 に上昇し、60 min 後にはピークに達した。血液から組織への分布も急速に起こり、組織内濃度はいずれも血中濃度より高濃度を示し、CM- ^{14}C の組織親和性が高いことが判明した。尿中排泄も良好であり、投与後 15 および 120 min で、それぞれ投与量の約 2 および 21 % の尿中排泄を認めた。血漿および組織内の代謝産物を定量的に検討した結果、CM はマウスの体内で比較的代謝を受けず、血漿、肝、腎および脳内では 120 min 後まで未変化体が最も高濃度に存在し、polar metabolites, *p*-chlorohippuric acid, N-methyl-*p*-chlorobenzamide, *p*-chlorobenzoic acid といった代謝産物は低濃度を示した。標的器官である脳においては、未変化体が 120 min 後まで全体の約 90 % 以上を占めることが明らかとなった。この成績から、CM の薬効発現の本体が、imipramine⁹⁾ や tilidine¹⁰⁾ で認められているような活性代謝産物ではなく、未変化体であることが示唆された。

CM- ^{14}C の体内動態に与える AS の併用効果を検討した結果、CM- ^{14}C の吸収は、AS の併用により変化せず、

8) a) C.L. Huang, K. Hirano, *Biochem. Pharmacol.*, **16**, 2023 (1967); b) L.T. Wong, G. Solomonraj, B.H. Thomas, *Xenobiotica*, **6**, 575 (1976).

9) K. Modigh, *J. Int. Med. Res.*, **1**, 274 (1973); 村上博子, 田中昭吉, 瀬川富朗, 日本薬学会第 96 年会, 名古屋, 1976 年 4 月; 中井健五, “薬物代謝と作用点,” 中外医学社, 東京, 1974, p. 234.

10) B. Dubinsky, M.C. Crew, M.D. Melgar, J.K. Karpowicz, F.J. DiCarlo, *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 277 (1975).

AS と paracetamol との併用時に認められる paracetamol の吸収遅延^{8b)}などの AS による併用効果は認められなかった。さらに、CM-¹⁴C 投与後の組織内濃度においても、CM-¹⁴C 単独投与時と AS 併用時で有意な変化が認められないことから、CM-¹⁴C の体内分布に与える AS の併用効果は無いと判断された。一方、CM-¹⁴C 投与後の尿中排泄は、AS の併用により有意に抑制された。この点に関して、AS を初めとする salicylates が、腎尿細管における輸送機構をめぐる併用薬との競合を誘起し、併用薬の尿中排泄を抑制することが報告されている。¹¹⁾ AS は、併用薬の抱合体の生成を抑制することが報告されている⁸⁾ が、本研究においては、CM-¹⁴C が生体内で比較的安定なためか、CM-¹⁴C の代謝に及ぼす AS の影響は認められなかった。このように、CM-¹⁴C の尿中排泄は AS の併用により有意に抑制されたが、この尿中排泄の抑制を反映した CM-¹⁴C の体内分布の変化は認められなかった。したがって、AS と CM の併用により惹起される鎮痛作用の相乗的増強効果⁴⁾ と関連した CM の体内動態における AS の併用効果は起こっていないと考えられる。

すなわち、CM-¹⁴C と AS との併用時においては、CM-¹⁴C は、AS の影響をあまり受けずに、消化管から十分に吸収され、高濃度に体内組織へ分布して、未変化体として薬効を発現すると考えられる。

謝辞 終わりに、本研究に御協力戴いた第一製薬株式会社 研究所代謝分析研究センター 橋本文男氏に感謝する。

11) 松沢 兌, 武田薬報, 1973, 166.