

Title	薬物の吸収ならびに排泄に関する研究：サルファ剤の尿排泄に関する速度論的研究
Sub Title	Studies on absorption and excretion of drugs. : pharmacokinetical studies on urinary excretion of sulfonamides
Author	今岡, キク子(Imaoka, Kikuko)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1968
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.13 (1968.) ,p.26- 34
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000013-0026

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

薬物の吸収ならびに排泄に関する研究
サルファ剤の尿排泄に関する速度論的研究*

今岡キク子

Studies on Absorption and Excretion of Drugs. Pharmacokinetical
Studies on Urinary Excretion of Sulfonamides
Kikuko IMAOKA

The urinary excretion of nine sulfonamides were investigated in rats to compare the kinetic properties with human. The similarity of urinary excretion rates and metabolic fates between human and rat were observed through those sulfonamides. The dissociation constants of amino group of sulfonamide (pK_{a1} , N^4 position) were correlated to the rate constants of acetylation in body and also the final ratio between urinary excreted acetylsulfonamides and the total sulfonamides. The rate constants of original sulfonamides excreted in urine, however, did not correlate with the dissociation constants of amide group of sulfonamide (pK_a , N^1 -position) in a statistically significant. The kinetic study on urinary excretion of six N^4 -acetylsulfonamides was also carried out in rats. The excretion rate of these acetylsulfonamides was larger than the corresponding sulfonamides. Neither the dissociation constants of acetylsulfonamides nor the excretion rate of the corresponding sulfonamides correlated to the excretion rate constants of the acetylated one. From these results, it is suggested that the excretory mechanism of acetylsulfonamides is different from that of sulfonamides.

薬物の開発、改良ならびに評価を行なうときにはラットなどの小動物が使用されることが多い。これは例数のとりやすさ、諸条件の調整の容易さなどによるが、これらの動物実験値は人体の結果との相関関係が知られていない場合には価値が少ない。本研究は薬物の吸収ならびに排泄に関する速度論的諸性質について、人とラットとの比較を行なうことを目的として、各種のサルファ剤の代謝および排泄速度を人とラットについて比較した。さらにサルファ剤の物理化学的性質とラットにおける代謝排泄速度との関係を知る目的で、サルファ剤およびそのアセチル体の解離定数とそれらの代謝排泄速度との相関関係を研究した。尿中代謝物についてはアセチル体とグルクロナイド体の分離を行なって検討した。

尿排泄に関する速度論的計算は Eino Nelson の方法によった。E. Nelson はサルファ剤の体内変化および尿中排泄の速度論的研究を行ない、つぎ

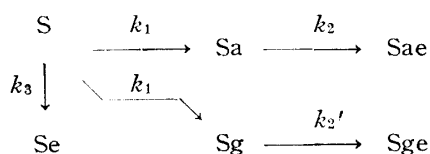


Chart 1

の理論式を提出した。^{1,2)} その経路は後述のとおりである (Chart 1)。

ここに S は非代謝のまま体内に存在するサルファ剤の量、Sa はアセチル体となって体内に存在するサ

* 野上, 長谷川, 花野, 今岡: 薬学雑誌, **88**, 893~899 (1968) に発表。

1) Eino Nelson: *J. of Pharmaceutical Sciences*, **50**, 181 (1961).

2) Eiuo Nelson: *J. Pharmacol. Expl. Therap.*, **129**, 368 (1960).

ルファ剤の量, S_g はグルクロナイド体となって体内に存在するサルファ剤の量, S_{ae} はアセチル体となって体外に排泄されたサルファ剤の量, S_{ge} はグルクロナイド体となって体外に排泄されたサルファ剤の量, S_e は代謝されないで排泄されるサルファ剤の量, k_1 はアセチル体およびグルクロナイド体となる代謝速度定数の和, k_2 はアセチル体として体外に排泄される速度定数, k_2' はグルクロナイド体として体外に排泄される速度定数, k_3 は代謝されないで排泄される速度定数である.

消失定数 (K), 非代謝率 (f) を (1), (2) 式で定義すれば,

$$k_1 + k_3 = K \quad (1)$$

$$f = \frac{k_3}{k_1 + k_2} = \frac{k_3}{K} \quad (2)$$

f は (3) 式により算出される.

$$f = \frac{S_{e\infty}}{S_{e\infty} + S_{ae\infty} + S_{ge\infty}} \quad (3)$$

$S_{e\infty}$, $S_{ae\infty}$, $S_{ge\infty}$ はそれぞれ S_e , S_{ae} , S_{ge} の各最終累積値である³⁾.

タテ軸に $\ln\left(1 - \frac{S_e}{fS_0}\right)$ を, ヨコ軸に時間をとれば直線が得られる. この勾配から消失定数 (K) が求められる. タテ軸の S_e はあらかじめ定めた時間間隔時の各 S_e 量, S_0 は各試料剤投与直後における体内総量であるが, サルファ剤が投与後体内に分配されるのに要する時間を考えて, E. Nelson は経口投与後 4 時間を 0 時 (new zero time) とし, いわゆる zero time shift 法により理論式を修正している. 本実験においては筋肉注射投与のため, 所要時間が短いものと予想し, 投与時, 1 時間後, 2 時間後のおのおのを 0 時と仮定し, 各 K 値を求めて比較し, 両者が誤差内で一致したときには短時間の方をそのサルファ剤の new zero time と決めた. 9 種試料のうち sulfadiazine だけが注射後 2 時間, 他の 8 種は注射後 1 時間が $t=0$ であった. その結果, 前述の S_a と S_0 はつぎのように修正した.

$$S_a = \left(\frac{S_{ae\infty}}{S_{e\infty}} \times S_{e1}\right) - S_{ae1} \quad (4)$$

$$A = [(S_{e\infty} - S_{e1}) + (S_{ae\infty} - S_{ae1})] - S_a \quad (5)$$

ここに, S_{e1} は投与 1 時間後に非代謝のまま排泄されたサルファ剤の量, S_{ae1} は投与 1 時間後に排泄されたアセチル化サルファ剤の量, A は new zero time すなわち投与 1 時間における体内サルファ剤の量である. ここで $\ln\left(1 - \frac{S_e - S_{e1}}{fA}\right)$ をタテ軸, 時間をヨコ軸とし, time shift 法後の K を求めた. k_3 および k_1 はつぎの式によって算出した.

$$k_3 = fK \quad (6)$$

$$k_1 = K(1-f) \quad (7)$$

k_2 はアセチル化されたサルファ剤の尿中排泄量の経時変化をもとにして推定すると, アセチル体の体外排泄速度は相当速いものと推論できる. そこで実際にアセチルサルファ剤を投与し, それらが体外に排泄されるとき的一次速度定数を k_2 とした. この場合, k_2 測定と k_1 および k_3 測定のとときのラットはおのおの異なるが, いずれも 5—6 匹の平均値であり, 動物間の個体差は

3) この実験では sulfamonomethoxin, sulfadimethoxin, sulfapyridine を除いたサルファ剤の S_g は少なかった. E. Nelson は, グルクロナイド体は極僅かであるとして S_{ge} を無視している.

相当小さく，最高排泄量の時間もほとんど一致している。

サルファ剤の代謝および排泄に関する速度論的諸性質の人とラット間の比較を行なうため，掛見等⁴⁾による人体実験値と本実験によるラットの値との対照結果から，各速度定数および代謝率の相関関係の解析を行ない，相関関係値を認めることができた。

さらにラットの本実験値により，サルファ剤の物性とその代謝および排泄の関係を調べるため，速度論的諸定数と N^1 および N^4 位の酸解離定数との関係を検討した。

薬物の生体膜通過に関しては **lipid theory** があり，これによると薬物の非解離型のみが膜を通過し，その速度には薬物の分配率が関係し，排泄においても再吸収機構などの膜透過が関係しているため，薬物の pK_a および有機溶媒との分配率が吸収率と同様に排泄とも何らかの関係をもつかと予想し，アセチルサルファ剤についてこれらの物理化学的性質と k_2 との相関関係を検討した。

実 験 の 部

実験試料 使用した9種のサルファ剤を Table I に示す。

TABLE I. List of Investigated Sulfonamides

Number of material	Sulfonamides	Product.	mp (°C)	$PK_a^{7)}$	$PK_{a1}^{6)}$
1	xyloylsulfamine	Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.	214	4.37	
2	sulfisoxazole	Sankyo Co.	192—196	4.79	1.55
3	sulfisomezole	Shionogi Co.	168—172	5.81	
4	sulfamonomethoxine	Daiichi Seiyaku Co.	204—206	5.90	2.00
5	sulfadimethoxine	Daiichi Seiyaku Co.	200—202	6.06	2.02
6	sulfadiazine	Daiichi Seiyaku Co.	252—256	6.43	2.00
7	sulfisomidine	Daiichi Seiyaku Co.	244—247	7.52	2.36
8	sulfapyridine	Tanabe Seiyaku Co. Ltd.	227	8.56	2.58
9	sulfanilamide	Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.	165—167	10.43	2.36

使用した6種のアセチルサルファ剤を Table II に示す。

TABLE II List of Investigated N^4 -Acetyl-sulfonamides

Number of material	N^4 -Acetyl-sulfonamides	Product.	Recovery (%)	Solvent water = Partition coefficients	PK_n
2	N^4 -acetyl-sulfisoxazole	Shionogi Co.	99.4	0.134	4.96
3	N^4 -acetyl-sulfisomezole	Shionogi Co.	100.0	0.482	5.60
4	N^4 -acetyl-sulfamonomethoxine	Daiichi Seiyaku Co.	96.3	0.407	6.00
5	N^4 -acetyl-sulfadimethoxine	Daiichi Seiyaku Co.	99.6	0.607	6.09
6	N^4 -acetyl-sulfadiazine	Daiichi Seiyaku Co.	92.6	0.071	6.06
7	N^4 -acetyl-sulfisomidine	Daiichi Seiyaku Co.	92.4	0.055	7.08

Recovery method of N^4 -acetyl-sulfonamides : after N^4 -acetyl-sulfonamides were hydrolyzed by 4N HCl, formated sulfonamides were colormetrically determined by diazo-reaction method at 544 $m\mu$.

4) 掛見喜一郎，有田隆一，小泉 保，薬剂学，25，22 (1965)。

試料溶液 サルファ剤およびアセチルサルファ剤はいずれも 1mm/50ml 等張緩衝液 (pH 8.5) とした。用いた等張緩衝液は 35% HCl, 28ml; sodium borat, 13.4g; NaCl, 2.5g に精製水を加えて全量 1000ml としたものである。

定量法⁵⁾ 採集尿中のサルファ剤量は津田試薬によりジアゾ化法で呈色し, 544m μ で吸光度を測定した。また採集尿中の代謝サルファ剤量は総サルファ剤量より非代謝サルファ剤量を減じて求める。その総サルファ剤量は採集尿に 4N HCl 1ml を加えたのち, 100° で 1hr 煮沸して加水分解し, 以下は前述の方法により定量する。なおグルクロナイド体はペーパークロマト法によりアセチル体と分別し, 脱グルクロナイド化し, その量を測定する。使用した展開液は精製水—iso-PrOH—BuOH (1:1:2) であり, ペーパークロマト像は Fig. 1 に示す。

ラットからの採尿方法 成育雄ラット (Donryu 種, 約 320g) を用い, 1.25% ベントバルビタールナトリウムにて麻酔し, 尿道先端および膀胱を結紮し, 漏尿を防ぎ, 膀胱内へ挿入してあるポリエチレン製カニューレを通して採尿する。

尿中排泄物量測定法 前述の処置終了後のラットから 24hr 採尿し, その一部は対照とする。つぎにサルファ剤注射液の 0.2ml をラット後肢の大腿部筋肉へ注射し, あらかじめ定めた時間間隔をおいて, 非代謝物, アセチル体ならびにグルクロナイド体が検出されなくなるまで採尿する。これらを定量測定し, おのおのの量を求める。

結果と考察

実験結果から求めた f , K , k_3 , k_1 , k_2 の平均値を Table III に示す。

TABLE III. Experiment Data on Sulfonamides

Number of material	Sulfonamides	f	K	k_1	k_2	k_3
1	xyloylsulfamine	0.4672	0.1893	0.1009		0.0884
2	sulfisoxazole	0.9118	0.2172	0.0192	0.5388	0.1980
3	sulfisomezole	0.5239	0.0880	0.0419	1.3614	0.0461
4	sulfamonomethoxine	0.5624	0.0415	0.0182	0.9699	0.0233
5	sulfadimethoxine	0.7333	0.0198	0.0053	0.1714	0.0145
6	sulfadiazine	0.6867	0.0997	0.0312	1.0271	0.0685
7	sulfisomidine	0.4667	0.2041	0.1088	0.3054	0.0953
8	sulfapyridine	0.4956	0.1389	0.0701		0.0688
9	sulfanilamide	0.2351	0.0638	0.0488		0.0150

Each value is expressed as the mean of five animals.

人とラットとの非代謝率 (f) の相関関係 f の相関関係を求めるプロットを Fig. 2 に示す。相関係数 (0.3000) となり, これは有意でない。サルファ剤の非代謝率は人とラットとの間に類似性がない。人について非代謝の少ないサルファ剤を screening するため, ラットの全代

5) 津田恭介: 薬誌, 62, 362 (1942).

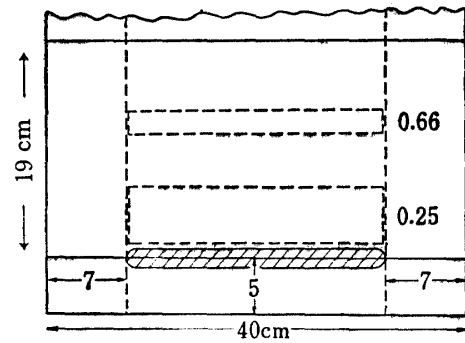


Fig. 1. Paper Chromatography on the Metabolite of Sulfadimethoxine

0.66 : Sulfadimethoxine and acetyl-sulfadimethoxine have the same R_f value.
0.25 : sulfadimethoxine-glucuronide R_f value

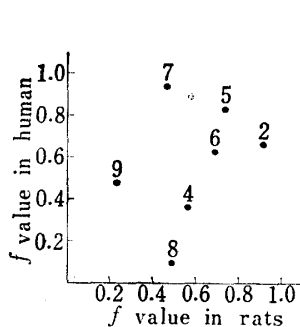


Fig. 2. Lack of a Relationship between Proportion of Urinary Excreted Nonmetabolite (f) in Human and in Rats

$r=0.3000$
number as in Table I

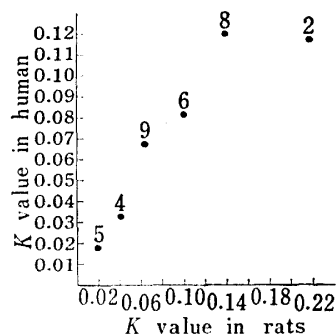


Fig. 3. Relationship between the Elimination Constants (K) of Sulfonamides in Human and in Rats

$r=0.9113$ $Pr=0.01$
number as in Table I

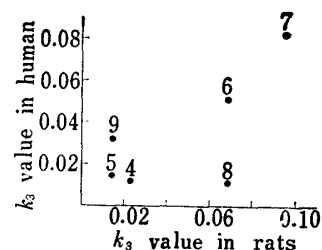


Fig. 4. Relationship between the Rate Constants for Excretion of Nonmetabolite (k_3) in Human and in Rats

$r=0.7064$ $Pr=0.10$
number as in Table I

謝率 ($1-f$) を使用することは好ましくない。

人とラットとの消失定数 (K) の相関関係 各 K を同様にプロットしたとき, Fig. 3 に示すとおりとなり, その相関係数は (0.9113) であり, ($Pr=0.01$) で有意であった. すなわちサルファ剤の全排泄は人とラットとの間に類似性のあることが認められる. しかし一般にラットの方が高く, K は k_1 と k_3 の和であるため, そのおのおのについてつぎのように検討した.

人とラットとの非代謝体排泄速度定数 (k_3) の相関関係 人とラットとの各 k_3 を同様にプロットしたとき, Fig. 4 に示すとおりとなり, その相関係数は (0.7064) であり, ($Pr=0.10$) であった. すなわち k_3 の場合も人とラットとの間に類似性が認められる. しかし排泄速度は一般にラットの方が速く, ラットの K の方が高かったことと一致する.

人とラットとの代謝速度定数 (k_1) の相関関係 人とラットの各 k_1 を同様にプロットしたとき, Fig. 5 に示すとおりとなり, その相関係数は (0.8885) であり, ($Pr=0.02$) で有意であった. ラットの k_1 の方がいくらか速い.

以上のように人とラットの相関関係解析から, K , k_3 および k_1 の3者とも有意の相関関係をもつことがわかった. しかし f の相関は有意でなかったことから, ラットによるサルファ剤の screening には全代謝率 ($1-f$) よりも, k_3 , k_1 のような速度論的諸性質を使用した方が, 人との間に類似性をもつというきわめて興味ある結果が得られ, この種の問題に対する速度論的研究の重要性を示すものと思われる.

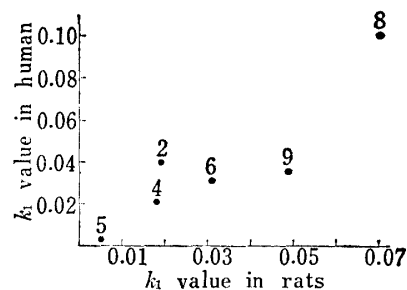


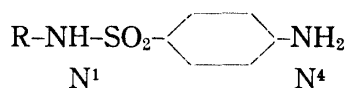
Fig. 5. Relationship between the Rate Constants for Excretion on Metabolite (k_1) in Human and in Rats

$r=0.8885$ $Pr=0.02$
number as in Table I

ラットにおける代謝率と N^4 位の解離定数 (pK_{a1})⁶⁾ との相関関係 タテ軸に ($1-f$) を, ヨコ軸を pK_{a1} としてプロットしたとき, Fig. 6 に示すとおりとなり, 相関係数は (0.8221)

6) T.Koizumi, T.Arita, K.Kakemi: *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **12**, 413 (1964).

であり, ($Pr=0.02$) で有意であった.



これは (1-f) という代謝の割合と体内で conjugation の行なわれるアミノ基すなわち N^4 位の解離とが関係のあることを示している. この相関関係は体内におけるサルファ剤の抱合機構の研究上興味あることと思われる. この N^4 位の解離と代謝の関係はすでに Koizumi 等⁶⁾ によりだされているが, 本実験結果の場合もそれによく一致した.

ラットにおける k_3 と N^1 位の解離定数 (pK_a)⁷⁾ との相関関係 この各定数をプロットしたとき, Fig. 7 に示すとおりとなり, 相関係数は (-0.2532) であり, 相関関係が認められなかった. これは非代謝サルファ剤の排泄がその解離のみから説明できないことを示している.

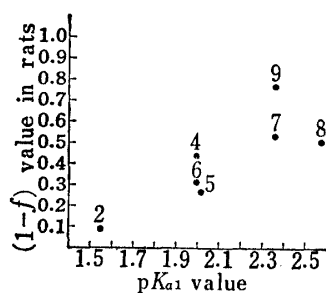


Fig. 6. Relationship between f (in Fig. 2) and Dissociation Constants of N^4 -Position (pK_{a1}) in Rats

$r=0.8221$ $Pr=0.02$
number as in Table I

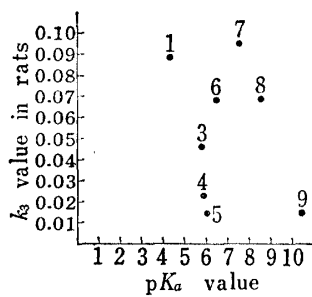


Fig. 7. Lack of a Relationship between k_3 (in Fig. 4) and Dissociation Constants of N^1 -Position (pK_a) in Rats

$r=-0.2532$
number as in Table I and in Table III

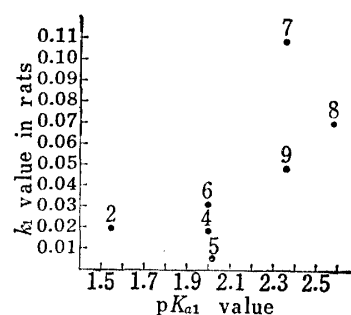


Fig. 8. Relationship between k_1 (in Fig. 5) and pK_{a1} (in Fig. 6) in Rats

$r=0.6983$ $Pr=0.08$
number as in Table I and in Table III

ラットにおける k_1 と pK_{a1} との相関関係 この各定数をプロットしたとき, Fig. 8 に示すとおりとなり, 相関係数は (0.6983) であり, ($Pr=0.08$) であった. これは体内での代謝速度と抱合位置の解離との相関関係を示し, 全代謝率 (1-f) が解離定数と相関関係のあったことより予想されるとおりである.

ラットにおける k_1 と pK_a との相関関係 この各定数をプロットしたとき, Fig. 9 に示すとおりとなり, 相関係数は (0.1560) であり, 予想どおり相関関係は認められなかった.

アセチルサルファ剤の pK_a および分配率 pK_a は 37° でラジオメーター社の自動滴定器を用い, 半中和点から見かけの pK_a を測定した. また水と酢酸アミルにおける分配率を測定し, その各値を Table II に示した.

アセチル体に関するラットの k_2 と pK_a との相関関係 各定数をプロットしたとき, Fig. 10 に示すとおりとなり, 相関関係が認められなかった.

アセチル体に関するラットの k_2 と分配率との相関関係 各定数をプロットしたとき, Fig. 11 に示すとおりとなり, 相関関係が認められなかった.

7) 吉岡美鶴等: 第14回日本化学会年会 (1961).

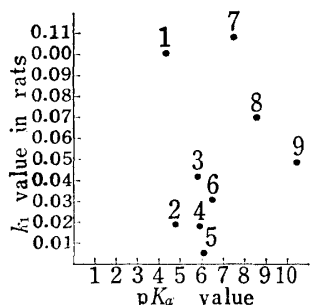


Fig. 9. Lack of a Relationship between k_1 (in Fig. 5) and pK_a (in Fig. 7) in Rats

$r=0.1560$
number as in Table I and in Table III

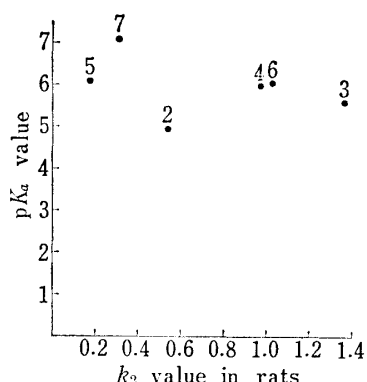


Fig. 10. Lack of Relationship between the Values of Rate Constants for Excretion (k_2) and pK_a of Acetyl-sulfonamides

$r=-0.3387$
number as in Table II

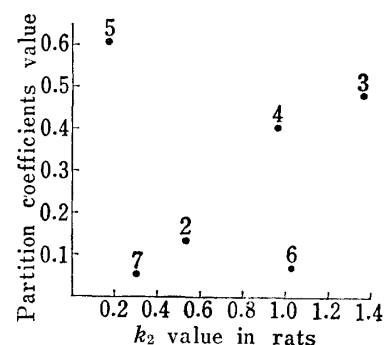


Fig. 11. Lack of Relationship between the Value of Rate Constants for Excretion (k_2) and Partition Coefficients of Acetyl-sulfonamides

$r=0.0673$
number as in Table II

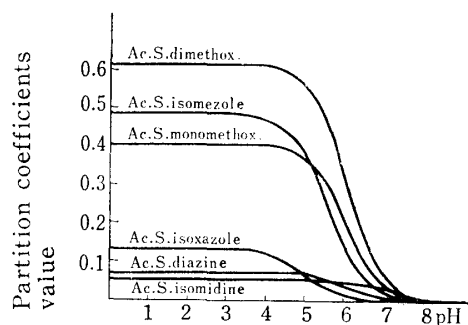


Fig. 12. The Calculated Partition Coefficients on Every pH of Acetyl-sulfonamides

は全く分配しないとして、計算上のアセチルサルファ剤の各 pH における分配率を検討した。計算の結果は Fig. 12 に示すように分配率は変化した。pH 1 から pH 8 の間で計算した分配率と k_2 との相関係数を Table IV に示した。これにより明らかなように両者の間には有意な相関関係はなかった。

アセチルサルファ剤の各 pH における分配率

アセチルサルファ剤の水、有機溶媒間の分配率と排泄速度との関係では排泄の行なわれている腎臓における尿の pH を考慮しなければならない。なんとすればアセチルサルファ剤は弱酸のため、水溶液の pH が変化すると、当然溶媒との分配関係が変化してくる。尿の排泄あるいは再吸収の行なわれている生体内部分の尿の pH は測定できないが、アセチル体に会合がなく、アセチル体の水と酢酸アミルとの分配が非解離型であり、アセチル体イオン

TABLE IV. Lack of Relationship between the Calculated Partition Coefficients and the Value of Rate Constants for Excretion (k_2 in Rats) on Every pH of Acetyl-sulfonamides

pH	Correlation coefficients	pH	Correlation coefficients
1	0.067	6	-0.221
4	0.061	6.5	-0.115
4.5	0.031	7	-0.503
5	0.007	7.5	-0.514
5.5	-0.087	8	-0.597

アセチル体に関するラットの k_2 と k_3 との相関関係 アセチル体の排泄が pK_a , 分配率のような分子全体の性質によるものではなく, 化学構造に関係があるという考え方から, 各定数をプロットしたが, 何らの相関関係も認められなかった.

スルフィソミジンの尿中排泄物とアナログ計算値

との関係 アセチル体の排泄速度を考慮にいたした場合のスルフィソミジン投与後の尿中排泄物の経時変化量をアナログ計算機により解析した. スルフィソミジンは k_1 および k_2 の両速度が近接し, なお代謝物の大部分がアセチル体であるため試料として用いた. その各速度定数値すなわち k_1 , k_2 , k_3 をアナログ計算機に与え, 実験値と比較した計算結果は Fig. 13 に示すとおりであり, 実験値と比較的よく一致している. しかし計算結果を詳しくみると 8 時間までの実測値と 24 時間の実測値とが別の傾向を示しているようであり, これは動物の生理的実験

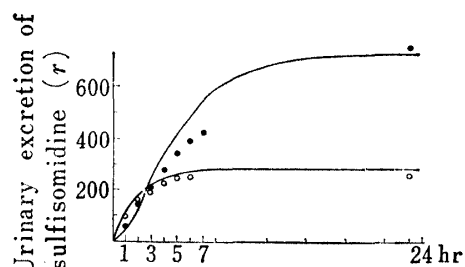


Fig. 13. Cumulative Urinary Excretion of Sulfisomidine: Solid Line were drawn by an Analog Computer: Closed Circle shows Observed Metabolite in Urine and Open Circle shows Observed Nonmetabolite

状態を長時間一定に維持できないためと思われる. いずれにしても全排泄量の代謝物比を必要としない, 短時間の実験による速度式の解析法を開発する必要があると思われる.

グルクロナイド抱合体 9種のサルファ剤尿排泄物はペーパークロマトグラフィによってグルクロナイド抱合体の検出を行なった. その結果は Table V に示すとおりとなり, 本実験においては sulfamonomethoxine, sulfadimethoxine, sulfapyridine 以外のサルファ剤は僅少量であった. したがって大部分のサルファ剤の代謝率および代謝速度はアセチル化に関したものである. 本研究ではサルファ剤の該当例数が少なく, サルファ剤の物理化学的性質とグルクロナイド代謝との関係を知ることはできなかったが, 代謝速度および非代謝体排泄速度の小さなものにグルクロナイド体生成が大きい傾向をもつように思われる.

TABLE V. Urinary Excretion of Metabolite on Sulfonamides

Sulfonamides	Doses (r)	Urinary collection time (hr)	Total elimination amount (r)	Non metabolite (%)	Acetyl sulfonamides (%)	Glucuronide conjugated sulfonamides (%)
Xyloylsulfamine	9760	8	5604	59	34	8
Sulfisoxazole	4280	8	2568	81	16	3
Sulfisomezole	4040	8	1779	29	65	7
Sulfamonomethoxine	8960	8	1321	44	39	17
sulfadimethoxine	9920	56	2337	36	42	23
Sulfadiazine	8000	8	3367	74	20	6
Sulfisomidine	4440	8	2158	39	58	3
Sulfapyridine	3984	8	926	25	32	43
Sulfanilamide	1376	8	459	14	83	3

サルファ剤の Pharmacokinetics 以上の実験結果を総合してみると, サルファ剤の代謝排泄過程は人およびラットのいずれも Chart 1 に示したような過程図で現わすことができる.

その代謝速度および代謝されないで排泄される速度定数において、多少の差はあっても人とラットとの間に有意な相関関係が成立している。これは実験動物としてラットの優秀性を示している。サルファ剤の代謝速度は人およびラットとも N^4 位の酸解離定数 pK_{a1} と密接に関係しているが、排泄には N^1 位の解離定数 pK_a が分配率および蛋白結合に関係していると知られているにもかかわらずこのような関係がない。サルファ剤の主代謝物であるアセチル体においても、ラットに関してはこのような相関関係が発見できない。本実験の範囲では、sulfapyridine を除いた 8 種のサルファ剤は主にアセチル体として代謝されるが、sulfapyridine は主にグルクロナイド体として代謝される。

謝辞 終わりに臨み、速度論ならびにアナログ計算機について有益な御助言をいただいた東大附属病院薬剤部の鈴木徳治博士、また実験に協力していただいた共立薬科大学の金子明子、近藤敏子、太田民子の諸嬢に深謝いたします。