

|                  |   |
|------------------|---|
| Title            | ラットにおけるアミノピリンの吸収, 代謝および排泄の速度論的研究  |
| Sub Title        | A pharmacokinetic study on the absorption, metabolism and excretion of aminopyrine in rats  |
| Author           | 金子, 明子(Kaneko, Akiko)<br>川上, 悦子( Kawakami, Etsuko)<br>高橋, 真弓( Takahashi, Mayumi)<br>今岡, キク子( Imaoka, Kikuko)  |
| Publisher        | 共立薬科大学  |
| Publication year | 1977  |
| Jtitle           | 共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.22 (1977. ) ,p.78- 88  |
| JaLC DOI         |   |
| Abstract         |   |
| Notes            | 原報  |
| Genre            | Technical Report  |
| URL              | <a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000022-0078">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000022-0078</a> |

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.

## ラットにおけるアミノピリンの吸収、代謝および排泄の速度論的研究

金子明子, 川上悦子, 高橋真弓, 今岡キク子

### A Pharmacokinetic Study on the Absorption, Metabolism and Excretion of Aminopyrine in Rats

AKIKO KANEKO, ETSUKO KAWAKAMI, MAYUMI TAKAHASHI  
and KIKUKO IMAOKA

(Received September 30, 1977)

In the previous report, the pharmacokinetic analyses were carried out in rats for absorption, metabolism and excretion of sulpyrin (S), a watersoluble derivative of aminopyrine (Am), and the effects of differences of dose and administration routes were reported. On this study, Am was analyzed under the same methods as S was investigated, and the results were compared with those of S.

After the administration of Am (40 or 100  $\mu$ mole/head) to rats through various routes (i.v., i.m., p.o.), successive determinations of unchanged Am and its metabolites, 4-monomethylaminoantipyrine, 4-aminoantipyrine, 4-acetylaminoantipyrine, 4-hydroxyantipyrine and its conjugates excreted in urine or bile were carried out.

The total recovery rate of unchanged Am and each metabolites excreted in urine after the intravenous injection of Am (40  $\mu$ mole) was 63%, and the rate of those excreted in bile was only 2.7%. The fact that the urinary excretion rate of unchanged Am and its metabolites after the intravenous injection of Am was lower than that of unchanged S and its metabolites after the intravenous injection of S, which reached 95%, suggested the probability of unknown routes of metabolism and excretion. The increase of the intravenous injection dose of Am to 100  $\mu$ mole resulted in the further increase of unknown process.

The urinary recovery rate after intramuscular or oral administration of Am (40  $\mu$ mole) was under 40%. The supposition that the pharmacokinetic behaviors of Am might be complicated made the pharmacokinetic study difficult.

The large difference between the elimination rate constant of unchanged Am ( $0.405 \text{ hr}^{-1}$ ) and that of unchanged S ( $4.129 \text{ hr}^{-1}$ ) was considered to suggest the relatively long duration of plasma concentration of Am.

#### 1. 緒言

著者らは前報<sup>1-3)</sup>で, aminopyrine (Am) の化学的修飾物質である水溶性の sulpyrin (S) につ

- 1) 野上 寿, 花野 学, 栗津莊司, 今岡キク子, 薬誌, **93**, 1585 (1973).
- 2) 野上 寿, 花野 学, 栗津莊司, 今岡キク子, 薬誌, **93**, 1593 (1973).
- 3) 野上 寿, 花野 学, 栗津莊司, 今岡キク子, 薬誌, **93**, 1603 (1973).

いて、ラットにおける吸収、代謝、排泄の速度論を検討し<sup>1)</sup>、さらにS投与量<sup>2)</sup>、投与経路<sup>3)</sup>の相違がおよぼす影響について報告した。今回は Am について同じ条件下で検討し、さらにS投与時の結果と比較考察を行った。

Am の代謝については多くの研究があり、4位の dimethylamino 基における脱メチル化が主代謝経路であることが明らかにされている<sup>4~6)</sup> Brodie ら<sup>4,5)</sup>は Am 経口投与後のヒト尿中には 4-aminoantipyrine (AA), 4-acetylaminoantipyrine (AcAA) が主として排泄されることを確認し、さらに非代謝 Am, 4-monomethylaminoantipyrine (MAA), 4-hydroxyantipyrine (HOA) およびその抱合体 (ROA) をも検出し、Am の代謝、排泄経路を Chart 1 のように発表した。その後、Schüppel ら<sup>6)</sup>や Pechtold<sup>7)</sup>は rubazonic acid および methylrubazonic acid を、吉村ら<sup>8)</sup>は3位のメチル基の酸化成績体である3-hydroxymethyl-2-methyl-4-dimethylamino-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one を尿中から検出し、また五郎丸ら<sup>9)</sup>や野田ら<sup>10)</sup>はヒトに Am を経口投与すると、その一部は MAA を経て 4-formylaminoantipyrine (FAA) に代謝され、尿中に排泄されると報告している。しかし、本研究では経時的に採取したラット試料尿中の rubazonic acid, 3位のメチル基の酸化成績体および FAA の微量定量は困難なことおよびS投与の場合と比較する目的から、Chart 1 に示す範囲に限定して検討した。前報<sup>11)</sup>の方法に準じて経時的にラット尿中の非代謝 Am とその代謝物である MAA, AA, AcAA, HOA およびROA を分離定量した。Am 投与後のラット尿中に排泄された非代謝 Am と各代謝物の総量は投与量の約60~40%であったため、速度論的な検討は困難な結果になったが、若干の知見が得られたので報告する。

## 2. 実験方法

- 2.1. 試料ならびに試液： Am は日局九のものをうい、MAA, AA, AcAA, HOA ならびにろ紙クロマトグラフィー用の展開液、定量用各試液、ろ紙は前報<sup>2,11)</sup>に準じた。
- 2.2. 使用動物：成育雄性ラット (Donryu 均一系、生後100~120日、体重300~350g) を用いた。
- 2.3. 採尿法：前報<sup>1)</sup>に準じ、膀胱内にカニューレを挿入し、結紮したのち、カニューレより採尿した。
- 2.4. 胆汁採取法：エーテル麻酔下、ラットの胆管にポリエチレン製カニューレを挿入し、ボルマン型抱束ケージに入れ、液状飼料<sup>1)</sup>を与えながら約16時間養生させた後、ブランク用胆汁を採取して、Am を投与し、経時的に胆汁を採取した。
- 2.5. 試料投与方法： Am 投与量は体重換算による成人常用量の4倍量 (9.252mg=40 $\mu$ mole/head) および10倍量 (23.13mg=100 $\mu$ mole/head) の2種類を用いた。Am は微温注射用蒸留水0.

4) B.B. Brodie, J. Axelrod, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **99**, 171 (1950).

5) B.B. Brodie, J. Axelrod, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **98**, 97 (1950).

6) V.R. Schüppel, Kl. Soehring, *Pharm. Acta Helv.*, **40**, 105 (1965).

7) V.F. Pechtold, *Arzneim-Forsch.*, **14**, 972 (1964).

8) 吉村英敏, 古野廣司, 塚元久雄, *薬誌*, **90**, 1406 (1970).

9) T. Goromaru, A. Noda, K. Matsuyama, S. Iguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1376 (1976).

10) A. Noda, T. Goromaru, N. Tsubone, K. Matsuyama, S. Iguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1502 (1976).

11) 野上 寿, 花野 学, 粟津莊司, 今岡キク子, *薬誌*, **90**, 376 (1970).

2または0.5mlに溶かし、静注は下肢大腿部静脈に、筋注は下肢大腿部筋肉内に投与した。経口投与は Am を微温精製水3mlに溶かし、ラット用胃ゾンデで投与した。

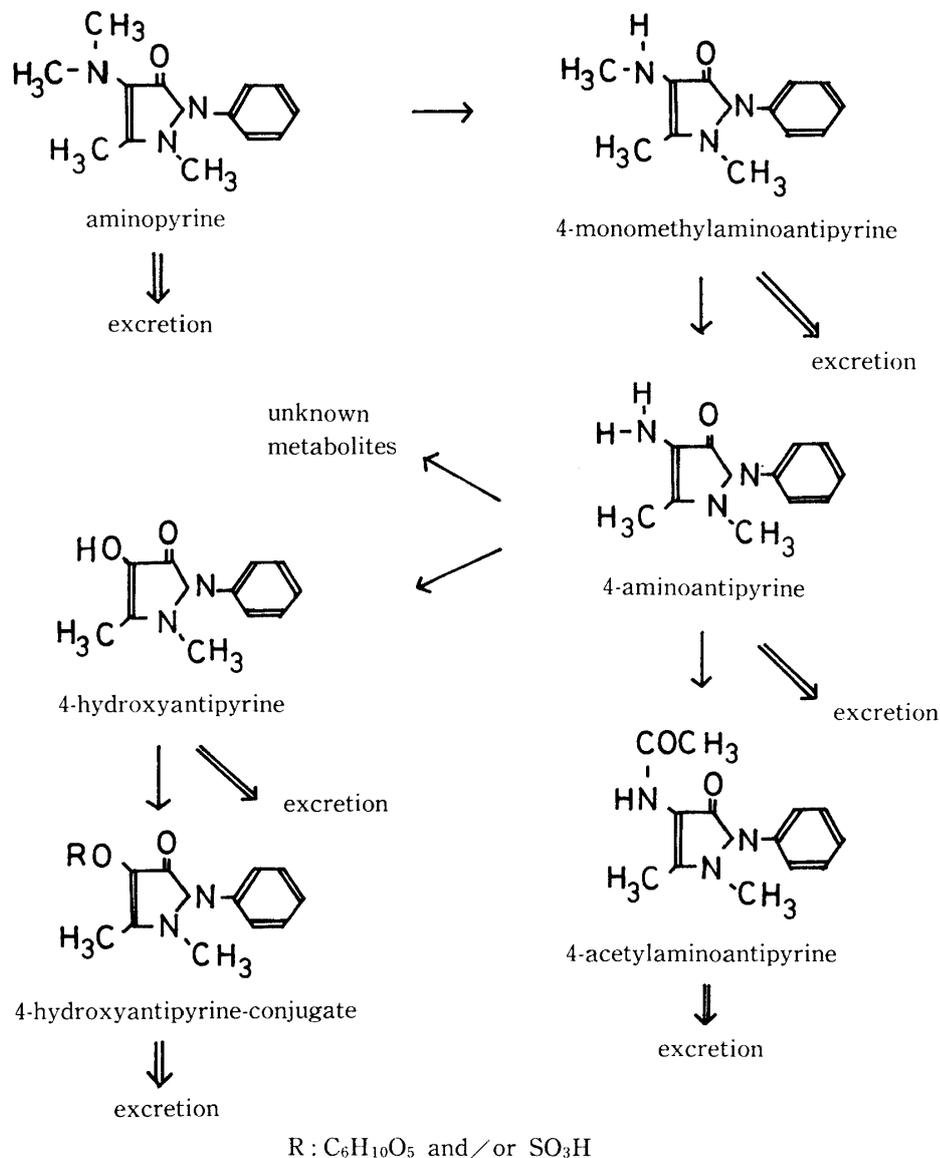


Chart 1 The Pathway of the Metabolism and Excretion after the Administration of Aminopyrine

## 2.6. 尿または胆汁中の非代謝 Am およびその代謝物の分離定量法

2.6.1. 非代謝 Am および MAA, AA, AcAA のろ紙クロマトグラフィー：前報<sup>11)</sup>に準じてろ紙クロマトグラフィーにより分離した。

Am の定量法：Am はろ紙の R<sub>f</sub> 値0.71の部分に分離され、この部分を細切し、0.1N塩酸20mlで抽出し、抽出液10mlに1.6%リンモリブデン酸2mlおよび10N硫酸1mlを加え、正確に15分間沸騰水浴中で加熱したのち、ただちに冷却し、20~60分間に800nmで吸光度を測定

した。検量線はラット尿に溶かして作成した。

MAA, AA, AcAA の定量法：前報<sup>1)</sup>と同様に行った。

2.6.2. HOA および ROA の定量法：前報<sup>2)</sup>と同様に行った。

### 3 結果と考察

#### 3.1. ラット尿中の非代謝 Am とその各代謝物の排泄量と排泄率

3.1.1. Am 40 $\mu$ mole 静注の場合：ラット体重換算による Am 成人常用量 (2.313mg = 10 $\mu$ mole/head) をラットに静注し、尿中に排泄された非代謝 Am とその各代謝物の定量を経時的に試みたが、非代謝 Am, MAA, HOA および ROA の排泄量が非常に少なく、定量が困難なため、その4倍量 (9.252mg = 40  $\mu$ mole/head) の Am を投与し、それぞれの定量結果を得た。Am 静注後の尿中にすべての排泄物が認められなくなるまで経時的に定量し、各排泄物の累積量 (14例の平均値) ならびにそれらの投与量に対する比率 (%) を TABLE 1 に示した。比較の意味で S 40  $\mu$ mole 静注後の各排泄物の累積量 (10例の平均値) およびその比率<sup>2)</sup>をも掲載した。

Table 1 The Total Amount of Each Urinary Excreted and the Ratios to Dose after the Intravenous Injection of Aminopyrine and Sulpyrin in Rats

| Substance \ Drug              | Aminopyrine 40 $\mu$ mole <sup>a)</sup> |        | Sulpyrin 40 $\mu$ mole <sup>b)</sup> |         |
|-------------------------------|---|--------|--------------------------------------|---------|
|                               | $\mu$ mole                              | (%)    | $\mu$ mole                           | (%)     |
| Aminopyrine                   | 1.665                                   | ( 4.2) |                                      |         |
| Sulpyrin                      |   |        | 21.137                               | (52.90) |
| 4-Monomethylamino-antipyrene  | 2.444                                   | ( 6.1) | 2.504                                | ( 6.27) |
| 4-Aminoantipyrene             | 4.098                                   | (10.3) | 2.495                                | ( 6.24) |
| 4-Acetylamino-antipyrene      | 13.392                                  | (33.5) | 7.334                                | (18.35) |
| 4-Hydroxyantipyrene           | 0.431                                   | ( 1.1) | 0.127                                | ( 0.32) |
| 4-Hydroxyantipyrene-conjugate | 3.064                                   | ( 7.7) | 4.292                                | (10.74) |
| Total                         | 25.094                                  | (62.7) | 37.889                               | (94.82) |

a): Each value is expressed as the mean of fourteen rats.

b): These values were reported in the previous report.<sup>2)</sup>

Each value is expressed as the mean of ten rats.

非代謝 Am の排泄率は非常に小さく、投与量の4.2%であり、非代謝 S の排泄率53%の1/10以下となり、この相違は Am の脂溶性により、原尿中の非代謝 Am が尿細管部で再吸収され、尿中への排泄量が減少したものと考えられる。AA および AcAA の排泄率はそれぞれ10.3%、33.5%であり、S 静注後の両者の値に比較して、それぞれ65%、83%増を示した。Am の尿中総排泄率は投与量の63%に過ぎず、S の95%に比べて不明の部分が非常に大きいことが分り、Am 静注後の Am の分布、代謝、排泄の経路は、S の場合より複雑不明な点が多いことを示唆し、速度論的考察を行わなかった。

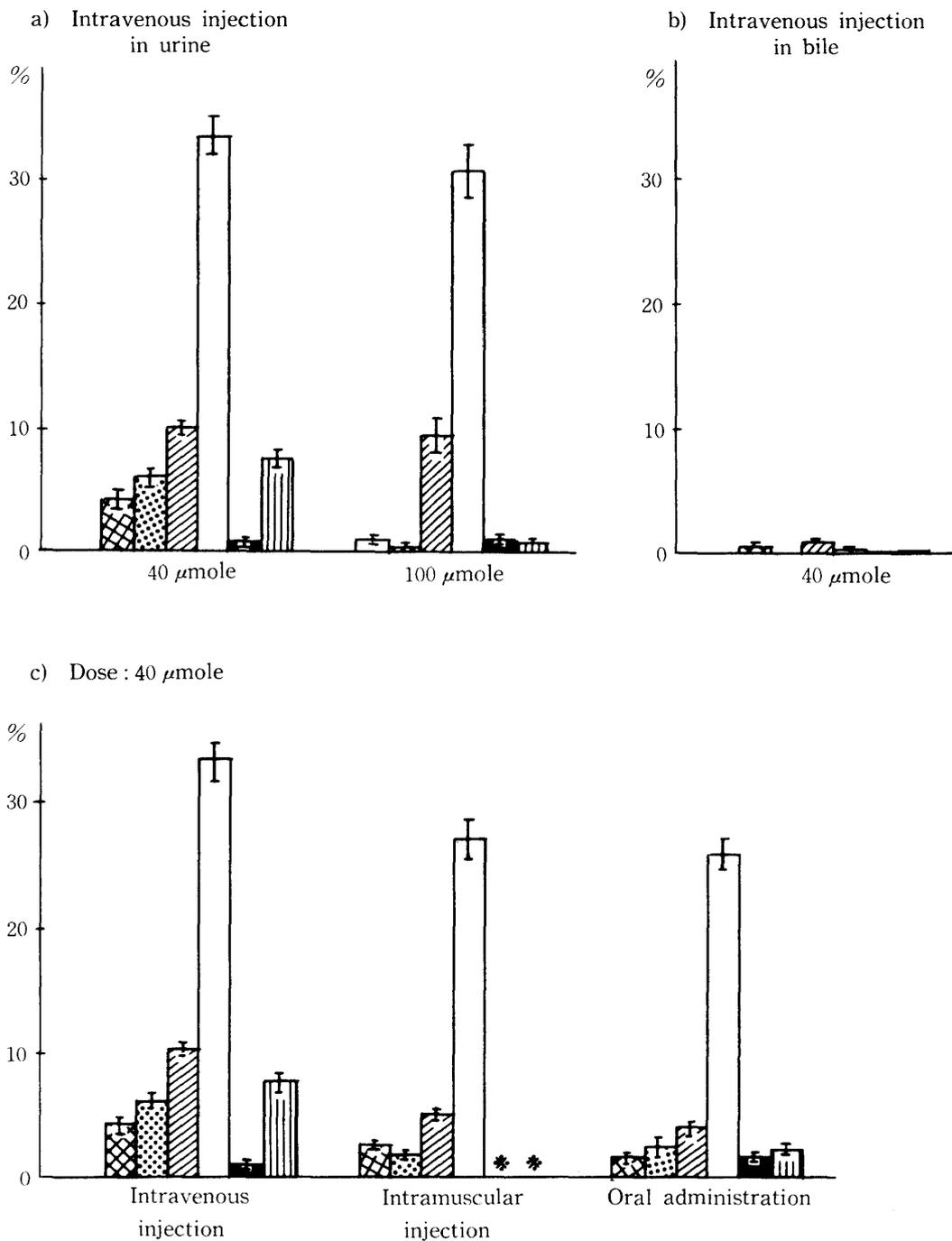


Fig. 1 Percentage of Cumulative Excretates to Dose of Aminopyrine

|   |   |
|---|---|
|  : aminopyrine                 |  : 4-acetylaminoantipyrene       |
|  : 4-monomethylaminoantipyrene |  : 4-hydroxyantipyrene           |
|  : 4-aminoantipyrene           |  : 4-hydroxyantipyrene-conjugate |

Vertical bars represent SE.

\* : not determined

3.1.2. 投与量の相違による影響： 40  $\mu\text{mole}/\text{head}$  : 9.252 mg または 100  $\mu\text{mole}/\text{head}$  : 23.13 mg 静注後，尿中の非代謝 Am と各代謝物を経時的に測定し，26時間までの各総排泄量ならびに各投与量に対する比率を Table II および Fig. 1-a) に示した。また，それぞれの尿中累積排泄量曲線を Fig. 2-a) と同 b) に示した。

Table II The Total Amount of Each Urinary Excretates and the Ratios to Dose after the Intravenous Injection of Aminopyrine in Rats

| Substance                     | Dose                           |                  |                                 |                   |
|-------------------------------|--------------------------------|------------------|---------------------------------|-------------------|
|                               | 40 $\mu\text{mole}^{\text{a)}$ |                  | 100 $\mu\text{mole}^{\text{b)}$ |                   |
|                               | $\mu\text{mole}$               | (%)              | $\mu\text{mole}$                | (%)               |
| Aminopyrine                   | 1.665 $\pm$ 0.198              | ( 4.2 $\pm$ 0.5) | 1.161 $\pm$ 0.462               | ( 1.2 $\pm$ 0.4)  |
| 4-Monomethylamino-antipyrene  | 2.444 $\pm$ 0.222              | ( 6.1 $\pm$ 0.6) | 0.585 $\pm$ 0.087               | ( 0.6 $\pm$ 0.1)* |
| 4-Aminoantipyrene             | 4.098 $\pm$ 0.172              | (10.3 $\pm$ 0.4) | 9.477 $\pm$ 1.442               | ( 9.5 $\pm$ 1.4)  |
| 4-Acetylamino-antipyrene      | 13.392 $\pm$ 0.588             | (33.5 $\pm$ 1.5) | 30.711 $\pm$ 2.050              | (30.7 $\pm$ 2.1)  |
| 4-Hydroxy-antipyrene          | 0.431 $\pm$ 0.092              | ( 1.1 $\pm$ 0.2) | 1.317 $\pm$ 0.331               | ( 1.3 $\pm$ 0.3)  |
| 4-Hydroxyantipyrene-conjugate | 3.064 $\pm$ 0.290              | ( 7.7 $\pm$ 0.7) | 0.985 $\pm$ 0.179               | ( 1.0 $\pm$ 0.2)* |
| Total                         | 25.094                         | (62.7)           | 44.236                          | (44.2)            |

a): Each value is expressed as the mean  $\pm$  SE of fourteen rats.

b): Each value is expressed as the mean  $\pm$  SE of five rats.

\*: significantly different from aminopyrine 40  $\mu\text{mole}$  i. v. ( $P < 0.05$ )

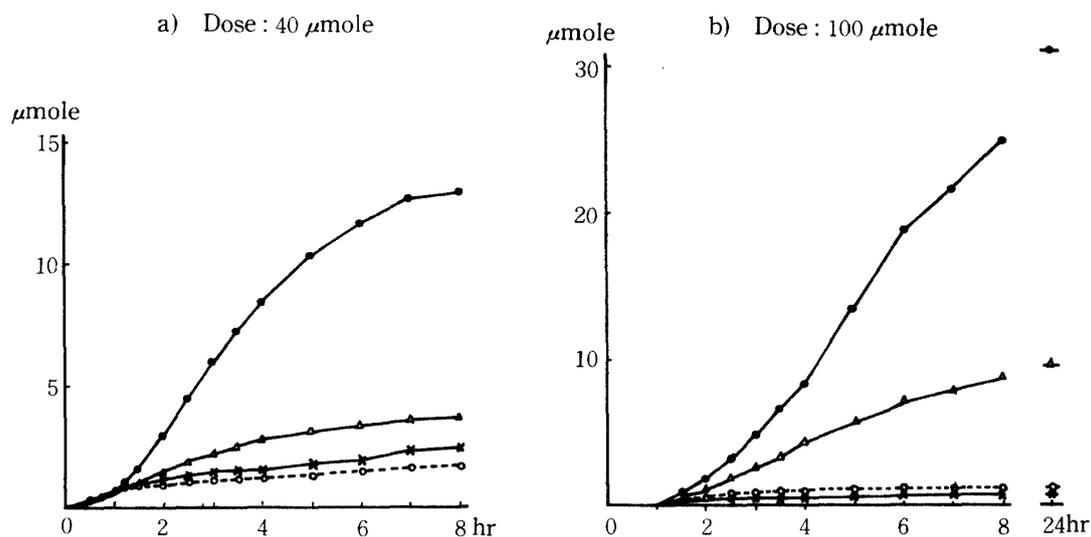


Fig. 2 Time Course of Cumulative Urinary Excretates after the Intravenous Injection of Aminopyrine

- : aminopyrine
- \* : 4-monomethylaminoantipyrene
- △ : 4-aminoantipyrene
- : 4-acetylaminoantipyrene

Am 静注量を100  $\mu$ mole に増加したとき、非代謝Amの総排泄量は増量を示さないで、MAA および ROA は逆に減少し、AA, AcAA および HOA の排泄率は40  $\mu$ mole 投与時の値とそれぞれ近似していて、AA は約10%、AcAA は約32%、HO-A は約1%であった。

尿中の非代謝Am と各代謝物の総排泄率は、Am 40  $\mu$ mole 投与時は約63%、100  $\mu$ mole では約44%となり、投与量の増加にもかかわらず減少し、不明の部分がさらに増大していた。

**3.1.3. 投与経路の相違による影響：** Am 40  $\mu$ mole/head を静注、筋注および経口投与の異なる経路よりラットに投与し、尿中の非代謝 Am および各代謝物の量を経時的に定量し、その値を Table III に示した。また、投与量に対する比率を Fig. 1-c) に、投与経路別の尿中各累積排泄量曲線を Fig. 3 に示した。筋注後の各排泄物の総排泄量は静注に比べて少なく、Am は約2/3、MAA および AA は1/2以下であった。

Table III Percentage of the Cumulative Urinary Excretes to Dose of Aminopyrine (40  $\mu$ mole/head) Administered through Various Routes in Rats

| Substance                     | Routes              |                  |                     |                   |                     |                   |
|-------------------------------|---------------------|------------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
|                               | i. v. <sup>a)</sup> |                  | i. m. <sup>b)</sup> |                   | P. O. <sup>c)</sup> |                   |
|                               | $\mu$ mole          | (%)              | $\mu$ mole          | (%)               | $\mu$ mole          | (%)               |
| Aminopyrine                   | 1.665 $\pm$ 0.198   | (4.2 $\pm$ 0.5)  | 1.059 $\pm$ 0.064   | (2.7 $\pm$ 0.2)*  | 0.639 $\pm$ 0.184   | (1.6 $\pm$ 0.5)*  |
| 4-Monomethylamino-antipyrene  | 2.444 $\pm$ 0.222   | (6.1 $\pm$ 0.6)  | 0.774 $\pm$ 0.085   | (1.9 $\pm$ 0.2)*  | 0.985 $\pm$ 0.328   | (2.5 $\pm$ 0.8)*  |
| 4-Aminoantipyrene             | 4.098 $\pm$ 0.172   | (10.3 $\pm$ 0.4) | 1.994 $\pm$ 0.166   | (5.0 $\pm$ 0.4)*  | 1.589 $\pm$ 0.203   | (4.0 $\pm$ 0.5)*  |
| 4-Acetylamino-antipyrene      | 13.392 $\pm$ 0.588  | (33.5 $\pm$ 1.5) | 10.893 $\pm$ 0.651  | (27.2 $\pm$ 1.6)* | 10.401 $\pm$ 0.505  | (26.0 $\pm$ 1.2)* |
| 4-Hydroxyantipyrene           | 0.431 $\pm$ 0.092   | (1.1 $\pm$ 0.2)  | not determined      |                   | 0.632 $\pm$ 0.115   | (1.6 $\pm$ 0.3)*  |
| 4-Hydroxyantipyrene-conjugate | 3.064 $\pm$ 0.290   | (7.7 $\pm$ 0.7)  | not determined      |                   | 0.970 $\pm$ 0.162   | (2.4 $\pm$ 0.4)*  |
| Total                         | 25.094              | (62.7)           | 14.720              | (36.8)            | 15.216              | (38.0)            |

a): Each value is expressed as the mean  $\pm$  SE of fourteen rats.

b): Each value is expressed as the mean  $\pm$  SE of seven rats.

c): Each value is expressed as the mean  $\pm$  SE of seven rats.

\*: significantly different from aminopyrine 40  $\mu$ mole i. v. ( $P < 0.05$ )

経口投与後のものを静注後に比較すると、経口投与による吸収の遅れが非代謝 Am および MAA の尿中累積排泄量曲線 (Fig. 3) から、Am の吸収不完全または消化管内での分解によると考えられる回収率の低下 (Table III) が明らかになった。さらに経口投与を筋注に比較すると、経口投与後の非代謝 Am の排泄率は若干低下しているが、MAA, AA および AcAA の排泄率はほぼ近似している (Fig. 1), これは消化管内で分解により生成した MAA および AA が吸収された結果と考えられる。なお、AA および AcAA の各累積排泄量曲線は投与後4時間までは筋注後のそれぞれと近似していた。また、非代謝 Am と各代謝物の総排泄率がほぼ一致する (Table III) のことから、両投与経路間の生体内挙動の差はあまり大きくないと思われる。

**3.2. 非代謝 Am およびその各代謝物の胆汁中排泄：** 非代謝 Am および各代謝物の尿中総回収率は、40  $\mu$ mole 静注後の約63%、100  $\mu$ mole では約44%に過ぎなかったため、腎臓以外の経路による排泄、特に胆汁を介して消化管内へ排泄される可能性が考えられたので、胆汁中へ

の排泄を検討した。Am 40  $\mu$ mole/head 静注後の胆汁中に検出された非代謝 Am と各代謝物の総排泄量および投与量に対する比率を Table IV および Fig. 1-b) に示した。しかし、Am 40  $\mu$ mole 静注後の胆汁中の非代謝 Am および各代謝物の総排泄率は投与量の2.7%に過ぎない結果となり、胆汁を介して糞中へ排泄される量は極めて少ないと推察できる。Williams ら<sup>12)</sup>は分子量300以下の物質は胆汁中に排泄され難いと報告しており、本研究の各排泄物はいずれも分子量300以下のため、胆汁中に排泄される量が少なかったとも考えられる。HOA はグルクロン酸

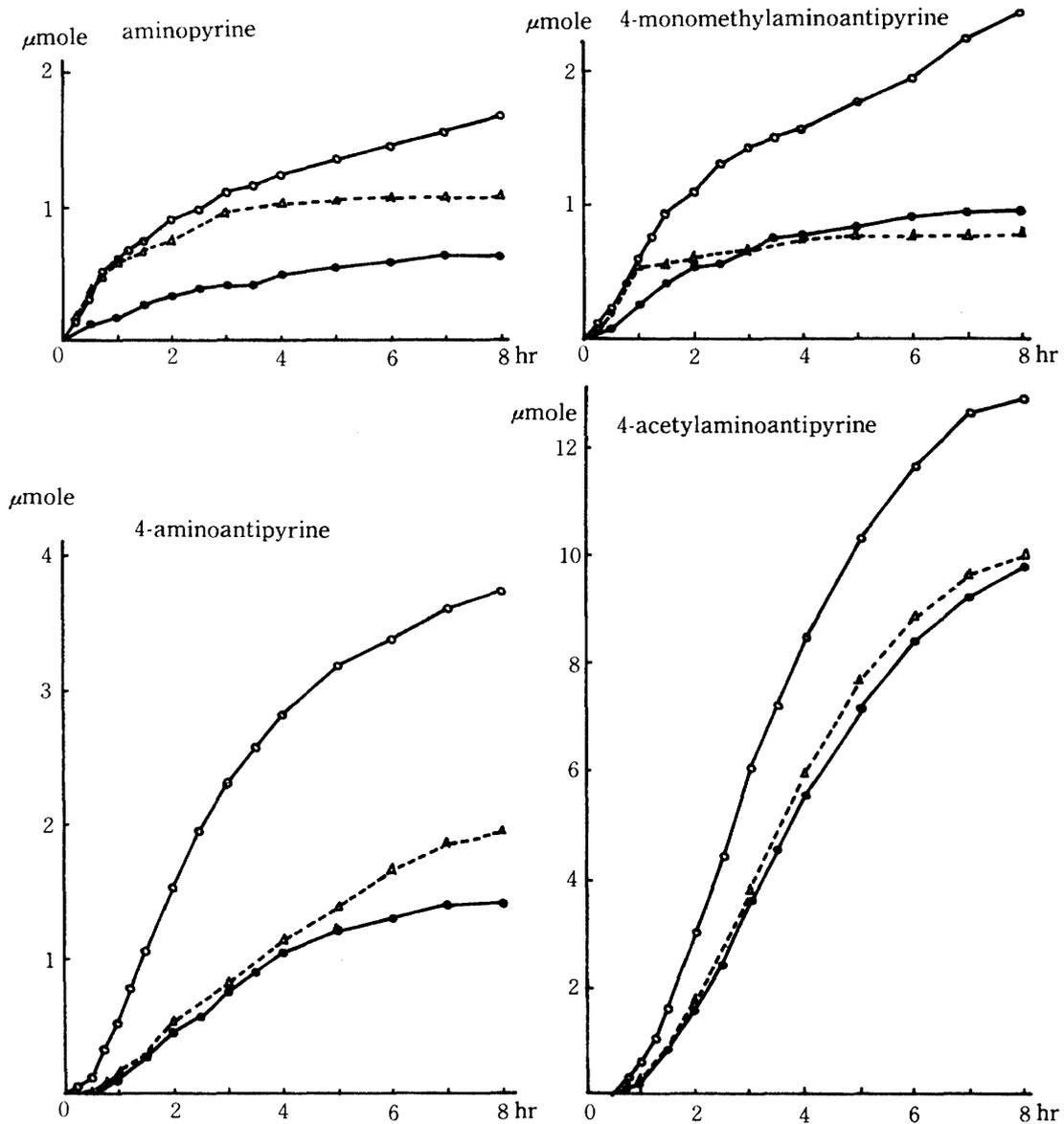


Fig. 3 Time Course of Cumulative Urinary Excretates after the Administration of Aminopyrine (dose: 40  $\mu$ mole/head)

○: intravenous injection, --△--: intramuscular injection, ●: oral administration

12) R.T. Williams, P. Millburn, R.L. Smith, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **123**, 110(1965).

抱合により分子量は400以上となるが、胆汁排泄物中 ROA の占める割合は11%で、尿中排泄物中の割合12%と同程度であり、特に胆汁中に多量排泄されるとはいえなかった。

Table IV The Total Amount of Each Biliary Excretes and the Ratios to Dose after the Intravenous Injection of Aminopyrine (dose : 40  $\mu$ mole/head)

| Substance                     | $\mu$ mole<br>mean $\pm$ SE | %<br>mean $\pm$ SE |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Aminopyrine                   | 0.269 $\pm$ 0.137           | 0.7 $\pm$ 0.3      |
| 4-Monomethylaminoantipyrene   | 0                           | 0                  |
| 4-Aminoantipyrene             | 0.430 $\pm$ 0.054           | 1.1 $\pm$ 0.1      |
| 4-Acetylaminoantipyrene       | 0.192 $\pm$ 0.030           | 0.5 $\pm$ 0.1      |
| 4-Hydroxyantipyrene           | 0.080 $\pm$ 0.039           | 0.2 $\pm$ 0.1      |
| 4-Hydroxyantipyrene conjugate | 0.118 $\pm$ 0.096           | 0.3 $\pm$ 0.2      |
| Total                         | 1.089                       | 2.7                |

Each value is expressed as mean  $\pm$  SE of nine rats.

**3.3. 非代謝 Am の消失速度定数：** Am 40  $\mu$ mole/head 静注後の非代謝 Am 総排泄量から各時間ごとの Am 排泄累積量を引いた値の対数を時間に対してプロットし、Fig. 4-a) に示す直線を得た。この直線の勾配より求めた非代謝 Am の消失速度定数は0.405hr<sup>-1</sup> となり、これは S 40 $\mu$ mole 静注後の S の消失速度定数4.129hr<sup>-1</sup> の<sup>2)</sup> 約1/10にあたるので、S 静注後の血中非代謝 S 濃度は急速に減少し、薬効の持続性が短いことを示すのに対し、Am の血中濃度は比較的長い持続性を示すことになる。

Am 100  $\mu$ mole 投与時の前記同様な各プロット (Fig. 4-b) ) は一直線上にのらないので、Am の消失過程は一つの一次速度過程では説明できなくなり、2 個の速度定数0.691および2.718 hr<sup>-1</sup> を示した。しかし、非代謝 Am の排泄量のピーク点からみて、その消失速度定数は0.691hr<sup>-1</sup> のように考えられるが、投与量の増加分に対してかなり小さい値であり、Am の不明な体内部分が大いことになる。

Am 40  $\mu$ mole を筋注または経口投与した場合は、非代謝 Am の消失過程は一次速度式に従い、その消失速度定数はそれぞれ0.755, 0.343hr<sup>-1</sup> となった。筋注後の Am 消失速度定数は静注後の値の約2倍であるのに、非代謝 Am の尿中排泄率は逆に減少したので、尿中排泄以外の消失過程として、Am の脂溶性による組織への貯留または蛋白質との結合<sup>4, 13, 14)</sup>などが考えられる。経口投与後の Am の消失速度定数は静注後の値0.405hr<sup>-1</sup>より若干低下したが、これは消化管からの吸収過程の遅れを反映するためかも知れない。

Am 投与後の Am 消失速度定数は S 投与後の S 消失速度定数より非常に小さいので、Am の薬効は S より持続性であることが肯定できる。

13) N.C. Banerjee, G.E. Miller, C.M. Stowe, *Indian J. Exp. Biol.*, **7**, 102(1969) [C.A., **71**, 27443z(1969)] .

14) 野田敦子, 都築修三, 局 伸男, 五郎丸毅, 金尾義治, 甲斐明美, 井口定男, 薬誌, **97**, 623 (1977).

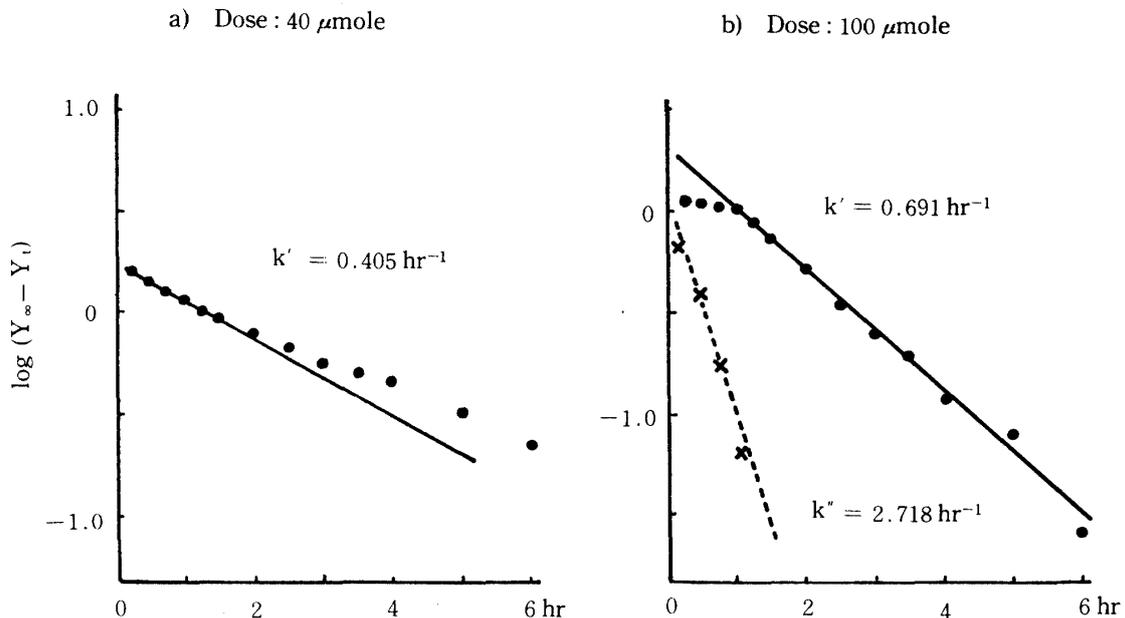


Fig. 4 Semilogarithmic Plots of Aminopyrine in the Body to be Excreted in Urine after Intravenous Injection of Aminopyrine

$Y_{\infty}$ : total amount of aminopyrine excreted

$Y_t$ : cumulative amount of aminopyrine excreted until time  $t$

●: observed value

×: secondary plots for two exponents equation

Each value is expressed as the mean of tested rats.

**3.4. AA の消失速度定数:** Am  $40 \mu\text{mole}$  を静注, 筋注または経口投与後, 排泄された AA 量を Am の場合と同様にプロットし, 得られた曲線より 2 個の速度定数を算出した。いずれにおいても, 遅い過程の速度定数は約  $0.340\text{hr}^{-1}$  前後で, 速い過程の速度定数は, 静注時は  $2.948\text{hr}^{-1}$ , 筋注時は  $1.059\text{hr}^{-1}$  経口投与時は  $3.408\text{hr}^{-1}$  となり, 投与経路の相違によってその値は全く異なるため, AA そのものを  $10 \mu\text{mole}$  静注し, AA の消失速度定数を求めて  $0.567\text{hr}^{-1}$  の値を得た。そこで  $40 \mu\text{mole}$  静注後の AA 消失速度定数は  $0.424\text{hr}^{-1}$  であった<sup>1)</sup> ことから, AA の消失速度定数は遅い方の約  $0.340\text{hr}^{-1}$  のように考えられる。また, Am  $100 \mu\text{mole}$  静注後の遅い方の AA 消失速度定数は  $0.227\text{hr}^{-1}$  であり, 投与量の増加による不明部分の増大がここでも認められた。

AA の消失速度定数は投与経路を変えても同じ値であったが, AA と AcAA の排泄比は静注後の  $1:3.3$  に対し, 筋注後は  $1:5.4$ , 経口投与後は  $1:6.5$  となり, 筋注または経口投与の場合は AA のアセチル化速度定数が大きく, AA の尿中排泄速度定数または AcAA 以外への代謝速度定数が小さいと考えられる。

**3.5. AcAA の消失速度定数:** 各種経路から Am  $40 \mu\text{mole}$  を投与し, 排泄された AcAA を Am の場合と同様にプロットし, それぞれ 2 個の速度定数を得た。速い方の速度定数は投与経路の相違により異なる値となり, いずれも AcAA そのものを静注して得た AcAA の消失速度定数  $0.787\text{hr}^{-1}$  よりも<sup>1)</sup> かなり大きな値を示したので, AcAA の消失速度定数ではないと考え,

No. 22 (1977)

遅い方の速度定数は Am 投与後の AA 排泄量から得た遅い方の速度定数と近以した値であることから、これは AA の消失速度定数であると考えた。AcAA の消失速度定数は Am 投与後の AcAA 排泄量から求められなかった。