

わが国における薬物代謝研究のあゆみ

(第5回 薬物代謝と薬効・毒性)
(シンポジウム 特別講演)

昭和48年11月9日

於 静岡県民会館

国立公衆衛生院

高 畠 英 伍

本日、第5回薬物代謝と薬効・毒性シンポジウムにあたり、同学の皆様方にお話する機会を与えられましたことを光栄と存ずるものでございます。

私に与えられました課題は、「我が国における薬物代謝研究の歩み」であります。今回のシンポジウムでは、明日、「薬物代謝研究への提言」と題しましたパネルディスカッションが開かれることになり、これからの薬物代謝研究のあり方、進むべき方向を探り考える機会が与えられますことは、まことに意義深いものと期待されます。この企画をされた村田教授に是非にとすゝめられ今日のお話をお引受けしましたものの、篤学の皆様方に今さら何を申上げてよいやら大変悩みました。明日のパネルディスカッションのいわば前座としまして、わが国での薬物代謝研究の辿って来た道をふりかえり、私なりに整理をして、皆様がそれぞれにお考えになるきっかけの一つとして頂ければ幸いと存じます。私の不勉強のため、偏った見方になるかと存じますが、何卒御勘弁を頂きたく、予めお断わり申上げておきます。

ところで「薬物代謝研究」と申しますがこれを如何に定義するのか、どのような研究を薬物代謝の研究というのか、考えてみますとなかなか難しい問題で、明確な境界線を見つけることは容易ではありません。

代謝metabolismは同化anabolism異化catabolismに対するもので、正常の体成分の体内における変化を意味するものであって、薬物の代謝ということ自体おかしいことでもあります。まずこれにおいて、ある物質の生体内での変化ということに、すべて代謝という言葉を使うことに致します。さてその代謝の研究そのものにもいくつかの学問とその手法が利用され、さらにその結果はいろいろな方面に応用されて行くものであり、境界が設けられないのがむしろ当然かとも思われます。このことは明日の討論の中でも触れられることがあるのではないかと存じます。

まず薬物の定義からして容易ではありませんが、医薬品としての目的をもって意図的に生体を与えられるものはもとより、食品添加物、工業薬品や農薬その他、生体に対する直接の目的をもたずに使用されたものが、意図しないにもかかわらず、食物、水、空気と混じて生体に取り込まれる場合、さらに生体成分、食品成分であっても生体の外側から通常の経路や量を異にして与えられた場合はすべて薬物という言葉に包含されるものと考えるべきでしょう。異物という方が、より普遍性がありますが、この言葉も正確に定義することは難しいので、漠然と薬物、異物を混同して用いることに致します。そしてこのような物質が生体内に入って、そこで受ける変遷に関する研究は、すべて広義の薬物代謝に関する研究と考えてよろしいでしょう。

この変遷を、物質の側に見た場合、その物質の化学構造上に起る変化を狭義の薬物代謝

といてよろしいかと考えます。英語で metabolic transformation あるいは biotransformation にあたるかと存じます。

これに対し物質を取りこんだ生体の側に立って見ますと、吸収、排泄という移行の問題と、さきの物質の構造を変化させる代謝の機構があります。異物を体外に排出することは生体のもつホメオスタシスの働きの一つといえるもので、drug disposition という表現にあたるかと考えます。

化学物質が生体に作用しておこる生体の応答は、その物質が何であるかという質とそれが体内の作用部位にどれだけの量どれだけの期間存在しているかによって決まりますから、その物質の構造を変え量を変化させる代謝と移行の状態は、生体の反応に反映されます。この応答の変動も薬物代謝の研究となります。

薬物代謝の研究は、まず物質が生体内で受ける質的な化学変化を中心として発展して参りました。そしてその変化が生体への作用活性の低下乃至消失を招くことが多く、解毒という概念のもとで発展したことはよく御承知のとおりであります。わが国での研究の歩みを見る前に、世界の歩みを簡単にふりかえてみたいと存じます。

一昨年も来日され、薬学会会で特別講演されました R. T. Williams の大著 "Detoxication Mechanisms" 第2版 1959年版の第1章は、Introductory and Historical と題して薬物代謝研究の歴史的考察が記されております。そのなかから主なものを拾い出して表(スライド1.)にしたものをお目にかけます。

最初に発見された解毒反応は、安息香酸から馬尿酸を生じるグリシン抱合でありました。馬尿酸そのものの発見は18世紀に遡りますが、これが生体内で安息香酸から生成することを証明したのは1842年Kellerによるというのが確かなところのようであります。当時の化学では安息香酸と馬尿酸の区別も容易ではなく、はっきりした結論が打ち出されるまでに長年月を要したのであります。ついで1867年にはSchultzen と Naunyn によってベンゼンからフェノールへの酸化反応が発見され、さらに生じたフェノールはエーテル硫酸抱合体として排泄されるこれが知られました。この頃から代謝の反応の研究は急速に発展して、1875年から1895年の約20年の間に、現在知られている解毒反応の基本的な形が大部分相次いで発見されたのであります。すなわち1874年から1879年にかけてグルクロン酸抱合、同じ頃オルニチン抱合、さらにシステイン抱合、またメチル化やアセチル化反応が知られるようになりました。代謝産物は元の物質に比べて毒性が弱くなっていることが種々の例で認められ、1895年にNeumeister はその教科書に Entgiftung という言葉をはじめて使っております。グルタミ

ン抱合はやゝ遅れて発見され、比較的最近になってグルコシド抱合なども発見されております。今後新しい反応が発見されないとは限りませんが、今まで取り上げられなかった動物種や非常に変わった構造をもった物質などでの研究は、この意味でも興味がありましよう。

ところで1842年というのは嘉永6年、ペリーが浦賀に入港した年であります。1875年は明治8年、新島襄が京都に同志社を創立した年、1877年明治10年に東京大学の創立が行われました。長井長義博士がエフェドリンを発見されたのは1885年明治18年であり、1900年は明治33年にあたります。

では日本での薬物代謝研究は何時頃誰によって始められたのでしょうか。(スライド2)同じくWilliamsの書に引用されている日本人の文献を探してみますと、1896年明治29年のJ.Chem.Soc.にImperial University, JapanからOsscar Loewの名での報告のなかに、農学部の木下、鈴木両氏によってAmidosulphonic Acidの製法が研究され、医学部の高橋教授により毒性が弱いことが試験されたと記されております。これは直接的な代謝の研究ではありませんが、日本国内でもこの頃からこの種の研究が行われたものと思われます。

1898年のBerichteには岡山のK.Katsunuma, S.Hata両氏によるジクロルチモールグルクロナイド単離の報告があります。1905年から14~5年にかけて京都大学医化学教室から代謝物の単離と同定の報告がHoppe-Seyler誌上にいくつも見られますし、Biochem.Z.誌上にはベルリン留学中の研究として佐々木隆興氏の仕事なども見受けられます。このようにわが国の初期の薬物代謝研究は、医化学の研究者によって発展させられたものと考えられるのであります。

1928年昭和3年には、朝比奈、石館両先生によるカンファーの代謝研究が行われております。樟脳の「薬理的研究と相俟って生体内に於ける樟脳の変化生成物の中に其の強心作用を現わす本態を探究し来った」研究は、今なお生々とした脈動を感じるものであります。

戦中戦後の荒廃期からも、やがて新しく而も力強い息吹きが躍動して参ります。1954~5年 昭和29~30年になりますとわが国の研究室も少しは整って来て報告の数も急速に増加して参ります。(スライド3)この頃は世界的にも薬物代謝研究の上で極めて大きな発展の時期にありました。すなわち米国NIHでの早石博士による酵素添加酵素の発見、同じくNIHのBrodieらによる肝臓ミクロソームでのTPNHとO₂を利用する薬物代謝酵素の発見とその薬理学的意義についての考察、Millerらによる薬物代謝酵素の誘導現象の発見と重要な知見が次々と報告された華かな時代でありました。

わが国でもこの時期に、現在まで続いて発展している薬物代謝研究の始まりを見出すことがで

きます。塚元教授らの薬物代謝研究の第1報(1954)をはじめとして、岩本多喜男教授のINH、一番ヶ瀬教授のクマリン-3-カルボン酸誘導体、有田教授のチオアセタゾンなどのそれぞれ生体内変化についての研究報告があり、さらに石館、扇谷、宇野教授らのスルファミン剤のN-グルクロナイドや赤木教授の食品添加物の研究などが見られます。一方、薬物の吸収、排泄に関する研究として掛見教授、野上教授のグループによるお仕事も活発に動き出しております。また海外にあった加藤隆一博士による極めて広範かつ精力的なお仕事もこの時期に始まっているのであります。

この情勢をChem. Pharm. Bull. と薬誌に発表された報告数からみますと、スライド4に見られるように1960年以降その数を飛躍的に増しております。

また薬学会年会で発表された薬物代謝に関係ある報告数を拾ってみますと、次のスライド5の通りであります。薬剤学、生物化学、薬理学、衛生化学の各部会で発表されておりますが、それらの部会での全報告数の10%以上最近は20%近くが薬物代謝に関連した研究といえます。

さらに薬物代謝に関する単行本(スライド6)総説(スライド7)もこのスライドに示すように多く世に問われております。本シンポジウムの講演内容も毎年まとめられ出版されております。

はじめにも申し述べましたが、薬物代謝の研究をどの範囲にとるかは、なかなか決め難い問題であります。1969年 昭和44年に第1回の本シンポジウムが千葉大学北川教授の御世話で開かれ、ついで翌年京都で掛見教授のもとで開催されました折、演題募集に際して示された討論内容は(スライド8)の如くであります。

これらの項目をさらに整理しまして、1の1と2、2の5、6を一つのグループ、1の5と6、2の1、2、3を第2のグループ、1の7と2の7を第3グループ、1の3と4、2の4を第4のグループとして簡約化したのが次のスライドであり、私は一応この分類の中での歩みをふりかえてみたいと存じます。(スライド9)

Iは生体内変化と分析の方法であります。メタボライトの単離と化学構造の決定が主体になります。これを遂行するための分析法そのものとその応用の研究、あるいはメタボライトの合成研究もここに分類できます。

IIは吸収、分布、排泄という移行の問題であります。その生体内挙動を動的な観察、薬力学的考察、さらに剤型レベルでの検討などであります。吸収や排泄の機構の研究も含まれましょう。薬の運命を総合的に検索して行く、薬の薬効・安全性を考えるための基礎研究も入ります。

IIIは代謝機構の研究で生化学を主体とするものであります。

Ⅳは生化学薬理学的研究で、毒性学や臨床の問題にもつながるものであります。

はじめに、この約10年間のChem. Pharm. Bull., 薬学雑誌, 薬剤学, 衛生化学, 日本薬理学雑誌, 応用薬理, 生化学, J. Biochem. それに二三の外国雑誌Biochem. Pharmacol., Xenobiotica に収載された日本人による研究報告を整理してみますと次の(スライド10)のようになります。

この報告を拾い出しましたのは、専ら標題によったものであり、内容を充分検討する余裕をもちませんでしたので、中間集計程度にお考え頂きたいと存じます。

総数は443となっていますが見落としもあると思いますので450以上おそらく500近くにはなっていると考えています。

年代別にみますと70年以降の数は非常に大きな勢で増加しております。Ⅰの生体内変化を主なテーマとするものが多く、Ⅱには吸収分布、代謝、排泄という標題あるいは生体内運命という標題のものを含んでおりますから、ⅡからⅠの方へ移す方が適当なものもあるかと考えています。ⅠとⅡを合わせると全体の約3/4になります。ⅠやⅡの中にも薬効・毒性にふれたものもいくつか見受けられます。発表研究機関をみますと大学が多いのは当然ですがⅠとⅡでは会社の研究機関の占める割合が大きく、今後その傾向は益々強くなるのではないかとと思われます。()内の数は共同研究として他機関の併記されている数を示します。

これらの領域の研究が、どんな経過をたどって発展して来たのかを考えてみたいと存じます。多くの方のお仕事を充分理解してお話するだけの余裕がございませんでしたので、狭い視野からの展望になるかと思いますが御了承頂きたいと存じます。

I 薬物の生体内変化

薬物代謝の研究を進めておられる方が、その研究に取り組まれた意図や動機はそれぞれに違っております。ある薬物が生体に与えられるとどう変化するのだろうかという素朴な疑問から出る場合もありましょうし、他の研究の成果から代謝の問題の解明を迫られる場合もありましょう。

私が薬物代謝の研究に入りましたのは昭和27年に九州大学の塚元教授の門に入った時からであります。それまでは東大の伊藤教授のもとでホルモンの仕事をさせて頂いておりました。従って私としては、この両者を如何につなぐかということが一つの考えでありました。

さて、塚元教授はかねてから裁判化学的鑑定を多数行っておられましたが、その御経験のなかから、毒物を生体から証明する際、その毒物の生体内運命を知ることの重要なことを感じて

おられ、昭和25年新設の九大へ赴任されて以来、この研究に着手されたのであります。その頃はまだ戦後の混乱が納っていない頃であります。最初にとり上げられて研究されましたのは当時の公定名でエチルヘキサピタル、現在のシクロバルピタルで、アドルムの名で販売されている催眠剤であります、流行的に自殺に使われていたのです。

アドルム自殺死体からアドルム自体を検出することは胃の内に残存している場合のほかは困難で、生体内で何らかの変化を起こすと考えられ、代謝物を正確におさえないと鑑定が成功しないという問題があったのです。

ところで最初に申しましたように、世界の薬物代謝研究は代謝物の構造研究という形で発展して来たのであります。シクロバルピタルについても、この薬が世の中に出ました頃1932年にFretwurstらが検討しておりまして、ヒトで投与量の12~19%に相当する代謝物を単離し、元素分析値からのみであります。ケトン体であろうと推定しておりました。他のバルピツレートについてもいくつかの報告がありましたが、詳細に検討してみるといわばアナだけという状態でありました。たとえばケトン体といってもその位置は定かでなく、また投与量のせいぜい20%位の運命しか分かっておらず、他にもどんな代謝物が排泄されるのか知られておりませんでした。それまでの研究は、Aという薬物を与えたらBという物質がとれたというに止まり、Aの行方を全面的にとらえ、その変化のもつ生体への意義ということは解毒という漠然とした形でしか考えられていなかったものであります。

シクロバルピタルを家兎に与え、尿をエーテル抽出しますと容易に代謝物が結晶として得られます。一方、シクロバルピタルをクロム酸々化しますと代謝物と同一物質がとれて参ります。こうして至極順調なふみ出しをしているところへ私も参加させて頂いたのであります。しかしながらケトンがどこについているかを決めることは意外と難しい問題でありました。シクロヘキセニール環の3か所、おそらく3位であろうとはいろいろなデータから推測されるのですが、ケトン一つ入っただけで化学的な性質が非常に違ってしまいます。合成的に決めようとしても容易には反応が進行しません。吉村教授の苦心惨胆の結果、かなりの回り道を余儀なくさせられながらも、漸く決定をみるまでにかなりの期間を要したのであります。

代謝物の単離や構造決定は、有機化学そのものであります。従って薬学出身者は比較の取り組み易く、また実力をよく発揮できた分野であります。しかし全く未知の物質を探求するのではなく、元の構造が分っているのですから突拍子もない物質に変化しているとも思えず、フェイトをかき立たせるには程遠いものであったかも知れません。しかし実際にやってみると、この例にみるように極めて困難な労多い仕事なのであります。しかもその結果明らかにされるこ

とは、どこにOHがどこにケトンがと言った比較的簡単な結論にすぎないのであります。従ってそれを評価する目は必ずしも暖いものではなかったのであります。しかしながら、これがはっきりしなければあとの研究は足もとのあやふやな、何時崩れ去るかも知れないものだということをはっきり認識しなければなりません。こんなことを身をもって体験しながら始ったのが私共の研究であり、わが国の薬物代謝研究であります。

さて、シクロバルビタールと類似の構造をもつヘキソバルビタールについても吉村、土岐両氏のこれまた粘り強い緻密な研究により、それまでBrodie, Butlerなどの大家の研究の不十分な点を明らかにして、ヒドロキシ体が主代謝物であることを証明し、シクロバルビタールの場合もヒドロキシ体が第一に生成される代謝物であることが認められました。ヘキソバルビタールのヒドロキシ体は丁度その頃、田中正三教授、棚野博士によっても単離されました。さらにシクロヘキセニル環をもつヒダントインやグルタルイミドの代謝、セコバルビタールやチアミラールなどのバルビツレート代謝なども検討されました。その後、昭和34年に塚元教授の「シクロヘキセニル環を有する薬物の代謝」に対して日本薬学会賞が授与され、代謝研究の意義が認められたのは大変嬉しいことであります。

解毒反応としてグルクロン酸抱合が一般的な反応であることは、前に出しましたスライドにもありましたように古くから知られておりましたが、昭和20年代の後半は抱合のメカニズムやグルクロン酸前駆体をめぐる議論が活発になりかけていた頃であります。グルクロン酸の製造はわが国では未だ行われておらず、苦勞して輸入品を手にしていたのであります。そこでグルクロナイドの研究のためには、グルクロナイドの合成法の開発から始められたのであります。これがサリチル酸、p-アミノサリチル酸(PAS)の代謝研究に役立ち、さらにp-ヒドロキシ安息香酸の代謝研究へと進んで参りました。加藤、山本両博士などによってこれらの研究が進められました。

p-アミノ安息香酸グルクロナイドの環状構造がフラノース構造かピラノース構造の論争が起り、明確な結論が導かれたのもこの頃であります。

グルクロナイドはOを介するエーテル型、エステル型が最も普通ですが、Nを介するグルクロナイドもあることが知られ、それはおもに芳香族第1級アミノ基につくものであります。

一方、山本博士はメプロバメートの代謝を研究しプロピル基の $\omega-1$ 位に水酸基の導入されたメタボライトを主代謝物として単離すると共に、それに匹敵する程度の量の新メタボライトを取り、これがカルバメート基のNにグルクロン酸の結合した新しい型のNグルクロナイドであることを発見しました。これと相前後して、赤木教授らによるズルチンN-グルクロナイド、

宇野教授らによるスルファチアゾールその他スルホンアミド剤のN・グルクロナイドなどが発見され、この方面の研究が大きく発展したのであります。

代謝様式の研究は次第に諸々の研究所でも行なわれるようになり、それぞれに医薬品、食品添加物などが対象とされてきました。有機化学技術ことにクロマトグラフィーの進歩と機器分析法の発達、代謝研究に著しい恩恵をもたらしました。

昭和30年前後と申しますと、分光光度計ベックマンが九大でも医学部に1台、予算をやりくりして2年がかりで島津のをやっとなし薬学に1台購入したというところでした。クロマトといえばペーパークロマトがかなり普及して来て、ヘキソバルビタール代謝産物の分離には土岐教授の考案した緩衝液で処理した沓紙を用いる方法が偉力を発揮したのであります。近年のようにガスクロマトグラフィーをはじめとする分離分析用機器に加え、NMR、MASSの普及は代謝の研究を著るしく迅速に而も微量で行えるようにしました。従ってこれらの方法をとくに代謝物の研究に適切にように応用する研究も最近ではなされております。ラジオアイソトープによるトレーサーテクニックは薬物代謝の研究に打ってつけの方法であり、その応用についてもすぐれた研究がなされております。

さらに最近にはGC-MASSの発達と共に、 ^2H や ^{13}C などの安定同位元素の薬物代謝研究への応用は目覚ましいものがあり、昨日も、これに関する講演会が開かれ、本シンポジウムでも報告が行われております。この方法は今後益々広く利用されるものと考えられます。

代謝様式の研究対象として取り上げられた物質も種々ありますが、ステロイド代謝についてもいくつかの研究が進められていますが、そのなかで、本日座長をして頂いております南原教授のデオキシエストロンなどデオキシステロイドに関する研究も巾広く深いものであります。

II 薬物の吸収、分布、排泄

1951年昭和26年に京大薬学科に薬剤学、東大薬学科に製剤学の講座が夫々設置され、掛見、野上両教授が担当されました。かつて有機化学一辺倒であった薬学科もはじめて「くすり」により直結した研究の展開を始めることとなり、製剤技術や品質の問題について多くの業績が現われることとなります。

製剤の品質については、病人に投与される以前の物としての製剤の安定性やそれを作る技術も勿論大切であります。薬剤がくすりとして人に投与されてから、有効にそして安全に作用することが保証されてこそ、真の意味での品質が確保されるものでありますから、薬が生体内で如何に運搬され作用部位に到達し、不要なものは排泄されるかがはっきりと認識されなけれ

ではありません。この問題を剤型レベルから検討して行こうとするのが生物薬剤学 biopharmaceutics, biopharmacy であります。この研究のためには薬物の血中濃度、尿中排泄量を確実に測定せねばならず薬物が生体内で受ける代謝をも当然考慮しなければなりません。従ってこの方面から薬物代謝と関連した研究が活発になり、今では吸収、排泄の問題を含めたものを広義の代謝と言ってもよいかと存じます。

この分野の仕事は50年代の前半、昭和20年の後半から現われております。掛見、宇野、有田教授らのグループによる多くの研究はよく皆様御承知のところであります。ピラジンアミド、チオアセタゾンなどについて原物質と代謝物の血中、尿中濃度を正確に分離定量することからはじまり、胃内、人工腸液・肝灌流などによる代謝、さらに腸内細菌その他の細菌による分解、剤型と分解の関係などについても検討されております。

医薬品の吸収と排泄に関する研究のシリーズとして、瀬崎、小泉、小西、堀各博士ら多くの方が参加しておられます。吸収と排泄の機構とその動力学的な解析 pharmacokinetic な研究は柴崎教授らによっても遂行されております。

一方、野上教授のグループでも粟津、花野博士らによってデジタルコンピューターを利用しての解析など先駆的なお仕事が続けられております。

わが国のこの方面の研究では米国の T. Higuchi 教授の力を見逃してはなりません。

1962年にはアメリカ薬学会の薬物吸収・代謝・排泄シンポジウムに掛見教授が招待講演をされ、1964年昭和39年には日本薬学会でも吸収と排泄のシンポジウムが開かれております。

吸収の研究は剤型による影響の問題などにも及び、全身作用を目的とした坐剤と題するシンポジウムも昭和41年の薬学大会の際に開かれ、直腸吸収の問題などもとり上げられております。生物薬剤学の研究は製剤技術面から臨床面にも重要な知見を与えております。排泄機構についても腎でのことにサルファ剤の排泄と再吸収機構について有田、堀両教授の研究は、サルファ剤の作用持続性の長短が腎での再吸収率の大小とよく相関していることを示しています。

胆汁の役割については野上教授グループの研究があり、麻生博士はリンパ吸収、十二指腸吸収について、幽門静脈カニューレ法など基礎的な方法論から応用面まで研究を進められております。

ところでもっと広く、何々薬の吸収、分布代謝、排泄という標題の研究報告が数多くあります。昭和40年前後から薬物代謝が薬効毒性を規制する重要な因子であることが次第に認識され、42年10月からは医薬品の製造承認の申請に際して、すでに医薬品として製造承認され

ている配合剤の用法、用量、効能または効果を変更する場合以外は、吸収、分布代謝および排泄に関する試験資料の提出が要求されるようになってからは、それに応えるための研究の数が増加したのは当然であり、この種の研究をⅡの項に分類しましたので、さきほどのスライドでごらんのような数も御納得頂けることと存じます。このなかには代謝物の構造に関するもの、薬効毒性との関連を論じたものもあり、ⅠまたはⅣとオーバーラップしているものもございます。

分布についてはラジオアイソトープを用いるオートラジオグラフが利用され、その技術の開発についてもいくつかの報告があります。

Ⅲ 代謝機構の研究：生化学的研究

これには代謝の化学反応の機構を中心とした有機化学的なものと、酵素を主体とした生化学的なものとあります。いずれも生化学であり勿論厳密な差とは申せません。

薬物代謝の主体は肝ミクロゾームの薬物代謝酵素であります。これは1955年にBrodieらにより報告されたものでありますが、TPNH(NADPH)を要求し、 O_2 を直接基質に導入する酸素添加酵素 oxygenase は早石教授の発見されたものでありますし、この酵素系の主体であるチトクロムP-450は佐藤、大村教授によって初めてチトクロムの一種であることが明らかにされたものであります。従って、この系については世界をリードする優れた業績が多いのであります。佐藤教授らは全く生化学の見地から研究を進められ、これが薬物代謝とつながり、Biochemical Pharmacology の重要テーマとして大きな発展を示してきたことは、境界領域科学の発展の典型的な好例といえましょう。

薬物代謝に関連する酵素系の検討は、私も *in vivo* でのシクロバルビタールの代謝研究が始められた当座から少しづつとりかへておりました。しかしその頃は超遠心機は勿論、高速冷却遠心機もなく、切片をつかって始めたものであり、今から考えると幼稚なものでありましたが、現在のような研究の展開への小さなきっかけではあったと考えております。ヘキソバルビタールの代謝の酵素学的検討は、代謝物であるヒドロキシ体とケトン体の相互変換をめぐる、土岐教授の3-hydroxyhexobarbital dehydrogenaseの研究となり、テストステロンの代謝との関連という興味深い発展をみせました。これについては明日の御発表を楽しみにしております。渡部博士のオレフィンの酸化機作 epoxide hydrolase についての御研究にも刮目すべきものがあります。

チトクロムp-450そのものについては生化学の方によってよく研究されておりますが、

薬物代謝の研究から必然的にP-450の研究に手がけられた方も多数おられます。

熊岡、吉田博士は酵母からもチトクロムP-450を得られ、またP-450基質差スペクトルの問題など基礎的研究を続けられています。北川教授のグループもミクロソームによる脂質過酸化機構と関連しての研究を展開されています。

グルクロノイド生成機構の研究は加藤教授らによって行われましたが、合成したp-ニトロフェニルグルクロナイドが β -グルクロニダーゼの力価検定に極めてよい基質であることが証明され、この方法は広く応用されるようになっていきます。この研究は β -グルクロニダーゼによるグルクロン酸転移反応、グルクロニダーゼの基質環状構造に対する特異性、グルクロナイド産生薬物の臓器グルクロニダーゼ活性化、 β -グルクロニダーゼを含むリソソーム顆粒の合成など細胞生物化学へと展開されています。

IV 薬物代謝と薬効・毒性

薬物の生体内運命が薬効・毒性を規制する大きな因子であることは、NIHのBrodieが指摘して以来、わが国でも次第に注目されるようになりました。私共も先にお話しましたシクロバルビタールの代謝研究にあたり、薬物代謝のホルモンによる規制に興味を覚え、代謝と睡眠時間との関連性について、種差、性差、反覆投与、アンドロゲン、エストロゲン、の効果などについて検討しました。その頃海外ではinductionの概念が次第に確立され、加藤博士の多くの業績はこの考えの発展に大きな推進力となったのであります。

1962年に私もBrodieの研究室へ留学しましたが、加藤博士もイタリアから移られ、塩野義の羽野博士、さらに北川教授も加わりことに加藤博士と北川教授はDr. Gilletteと共に研究を進められました。Brodieの部屋は御承知のように薬物代謝研究に携った多くの人が世界各国からその門を訪れています。先年来日されこのシンポジウムで講演された三苦博士もその一人であります。

この時期からやゝあとにかけて、ボストンのDr. Fishman、ボルチモアのちにシカゴのDr. Maynert、ノースカロライナのDr. ButlerまたドイツチュービンゲンのDr. Remmer、彼は今年の薬学会の折特別講演されました、などの研究室へ多くの日本人研究者が留学し、互いに交流がはじまったのであります。

この時期はチトクロムP-450が薬物代謝に関連していることが知られ始めた頃でありまして、多くの生化学薬理学的な仕事が続出しています。

薬物代謝を規制する因子として種々のものがあります。遺伝的因子として、まず種差がとり

あげられます。種により薬物代謝が異なることが薬効と毒性の現われ方の差となり、動物実験のデータをもとに人にひきうつすことのできない根本的要因の一つとなっています。薬物の生体内変化の研究も、かつては一種の動物でしか行われなかったのですが、最近はいくつかの動物種で検討されるようになって参りました。

最も知りたい、また知らなければならない人での代謝は、最も困難であります、事故死者の肝臓を用いて基礎的検討も実施されております。

生理的因子としての、性、年齢、栄養などについての検討もなされてきました。

病態動物での代謝も解決しなければならない問題であります(高血圧症ラットなどを用いて)、少しずつ進められております。実験的脂肪肝での代謝やミクロゾーム脂質、ことにリン脂質の脂肪酸構成の変化との関連性が追究されております。

代謝を規制する因子として最も広範で且つ重要なのは、他の医薬品や環境汚染物質などによる誘導や阻害の問題であります。この方面につきましてもいくつかの研究が進められております。薬物の併用、連用にかからんでも重要な問題であります。新薬の開発にあたって、その物質の吸収、代謝、排泄のみでなく、誘導や阻害の効果まで探究することが必要であり、その線に沿った研究もみられます。

食品添加物、農薬、家庭用化学物質などによるいわゆる公害問題がきびしく追求されるなかで、これらの物質の代謝吸収、排泄と代謝酵素に対する作用は大きい問題であります。

いわゆるチクロが体内でシクロヘキシルアミンにかえられて排泄されることはチクロの毒性を考える上に非常に重要な知見となったものです。その代謝と、腸内細菌を介し、また肝を介しての代謝動態の変動はチクロなどの食品添加物の長期連用による生体への作用を考えるのに、血清蛋白の結合能とともにきわめて重要な問題であります。デヒドロ酢酸、BHTなどの代謝誘導、さらにPCBの強い誘導作用は注目すべきものでありますが、これらの作用を毒性と結びつけるには、なお検討し解決されなければならない幾多の問題があるように考えられます。

PCBは油症原因物質として知られ、その後ひろく環境汚染物質として喧しい問題であります。その環境規準設定にこの代謝誘導作用も一つの指標として考えられております。

PCBの代謝と毒性については、純粋な物質を用いて興味ある結果が得られつつあります。塩化エタン・エチレンは慢性中毒の可能性の高いものでありますが、その代謝の乱れと中毒症状発現の関連性についても公衆衛生の立場から池田博士らにより研究が進められております。

環境汚染はいわゆる食物連鎖を通して食品を汚染し、人体でも母乳から乳児への汚染物質の移行という社会的にも大きな関心の寄せられる問題となっています。この間の物質の動きとそ

の作用についての正しい評価は代謝の解明なくしてはなし得ないものであり、その線に沿った研究も環境衛生、食品衛生関係者によって遂行されています。

モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬は非常に優れた薬理作用をもつ反面、麻薬として裁判化学の対象となることも多いものであります。被疑者の尿中からモルヒネを確実に検出、同定するためには、その抱合体を含めて代謝の様相を把握しておかねばなりません。こんな目的と要請から行われたモルヒネの代謝研究では主代謝物である3-グルクロナイド即ちフェノールOHとのグルクロナイドの他、6-のアルコールOHとのグルクロナイドの排泄を認めております。しかもこの6-グルクロナイドは強い鎮痛作用を示し、生体内で形成された抱合体が解毒産物でないのみならず、必ずしも排泄型代謝物でない可能性を示すなど興味ある問題を投げかけております。

アミノピリンやアンチピリンも過去の研究を再検討することから、知られていなかった代謝経路があることを見出し、代謝物の一つであるアルデヒド体が蛋白と結合することがピリン疹の発症原因として考えられるようになりました。

このように代謝の研究は毒性学とも深く結びついて発展を見せております。

さらに臨床面では、薬物の併用、連用による薬物間の代謝連度を変えることによる薬効の変化が大きな問題であり、臨床家との積極的連繫が望まれます。また病院薬剤師の方の積極的な医療への参加の動向も大いに進展させて頂きたいものの一つであります。

スライド14、15は72年のChem. Pharm. Bull誌上の研究を分類して配列したものであります。

以上、私の狭い視野の中からはありますが、わが国での薬物代謝研究の歩みをたどってみました。

代謝物の単離同定、これは代謝研究の原点ではありますが、それはやがて一つの事実としてより広範な研究の中に発展的にとけ込んでしまうものであります。現在では代謝を知らずして薬効・毒性を論ずることができないのは周知のことです。これは、代謝の研究という特定の研究領域をなおはっきりと存在させるべきなのか、あるいは各方面の研究のなかに昇華させるべきかという時代にさしかかっていると申せましょう。

本シンポジウムの標題は薬物代謝と薬効毒性であり、重点はむしろ薬効毒性にあるべきと考えています。薬効毒性を規制する因子としての代謝、それはより広く吸収排泄の問題を含めてありますが、目標は適確な作用をもつ安全な薬とするために理解しなければならない代謝であろうかと考えます。その基本としての物の変化、動きをとらえることであって、変化や動き

そのものが究極の目的ではないことを認識すべきでございましょう。

今までこの第一段階の研究が多くの人によって進められ、漸く本当の目的にアプローチしてきているのが現状でありましょう。今後ともやはりこの線を崩すことなしに発展させるように努力したいと存じますが、明日のパネルディスカッションのなかで、さらに有益な示唆がえられることを期待して、私の話を終らせて頂きます。御静聴を感謝致します。

スライド 1

HISTORY OF DRUG METABOLISM STUDIES

1842	Keller	Glycine conjugation: Hippuric acid from benzoic acid
1867	Schultzer & Naunyn	Oxidation: Phenol from benzene, Benzoic acid from toluene, etc.
1874	Jaffe	Glucuronide formation: Uronitrotoluolsäure from o-Nitrotoluol
1875	Mering & Musculus	Urochlorallic acid from chloral hydrate
1876	Baumann	Etheral sulfate synthesis: from phenol, catechol, etc.
1877	Jaffe	Ornithine conjugation: Ornithuric acid from benzoic acid
1879	Schmiedeberg & Meyer	Glycuron säure
1879	Baumann & Preusse	Cysteine conjugation: p-Bromophenylmercapturic acid from bromobenzene
1887	His	Methylation: Methylpyridinium hydroxide from pyridine
1893	Cohn	Acetylation: Aromatic amino compounds
1894	Lang	Thiocyanate mechanism: Thiocyanate from hydrocyanic acid
1895	Neumeister	"Entgiftung", Lehrbuch der physiologische Chemie
1914	Thierfelder & Scherwin	Glutamine conjugation: from phenylacetic acid
1954	Myers & Smith	Glycoside conjugation: Phenols
1954-1955	Brodie et al.	Hepatic microsomal drug metabolizing enzyme
	Hayaishi	Oxygenase: Pyrocatechase
	Miller et al.	Induction of drug metabolism
1962	Sato & Omura	Cytochrome P-450

スライド 2

1896	O.Loew (Kinoshita, Suzuki Takahashi)	Imperial University Japan	J.Chem.Soc., 69; 1664	Physiological Action of Amidosulphonic Acid
1898	K.Katsuyama & S.Hata	Physiologische Lab. 3 Hochschule zu Okayama	Ber., 31; 2583	Ueber die Dichlorthymolglykuronsäure
1905	Y.Kotake	Medizinisch-chemisch. Institut der Univ. zu Kyoto	Hoppe-Seyler's 45; 320	Ueber das Schicksal des Vanillins im Tierkörper
1909	Zin-nosuke Hoshiai	"	ibid., 62; 118	Ueber das Verhalten des Pyridins im Organismus des Huhns
1910	G.Totani	"	ibid., 68; 75	Ueber das Verhalten der Phenyllessigsäure im Organismus des Huhns
	J.Yoshikawa	"	ibid., 68; 79	Ueber das Verhalten der Benzoesäure im Organismus des Huhns bei gleichzeitiger Zufuhr des Glykokolls
	G.Totani & Z.Hoshiai	"	ibid., 68; 83	Ueber das Verhalten des Pyridins im Organismus der Ziege und des Schweins
	T.Sasaki (Tokio)	Laboratorium der I med. Universität- klinik zu Berlin	Biochem.Z., 25; 272	Ueber das Verhalten der Furfurpropion- im Tierkörper
1911	Sumio Saneyoshi	Chemische Abteilung der Tierphysiologi- schen Instituts der Kgl. Landwirtschaft- lichen Hochschule zu Berlin	ibid., 36; 22	Ueber 2-Butanolglucuronsäure

スライド 3

B.B.Brodie, A.Axelrod, J.R.Cooper, L.Gaudette, B.N.LaDu, C.Mitoma, S.Udenfriend:

"Detoxication of Drugs and Other Foreign Compounds by Liver Microsomes"

Science, 121: 603 (1955)

R.R.Brown, J.A.Miller & E.C.Miller:

"The Metabolism of Methylated Aminoazo Dyes. IV. Dietary Factors Enhancing Demethylation in vitro."

J.Biol.Chem., 209: 211 (1954)

H.Tsukamoto, E.Takabatake, & H.Yoshimura:

"Metabolism of Drugs. I. The Metabolic Fate of Ethylhexabital (5-Cyclohexenyl-5-ethylbarbituric Acid. (1))"

Pharm.Bull., 2: 201 (1954)

T.Arita:

"Studies on the Change of Thioacetazone in vivo"

Yakuzai-bucho Nempo, 13: 98 (1954), Yakugaku-zasshi, 76: 984 (1956)

K.Kakemi, T.Arita, & T.Koizumi:

"Absorption and Excretion of Drugs. I. Prolongation of N¹-(5-Ethyl-1,3,4-thiazol-2-yl)sulfanilamide Granule and Estimating Equation for its Blood Concentration"

Yakugaku-zasshi, 81: 172 (1961)

H.Nogami & T.Matsuzawa:

"Studies on Absorption and Excretion of Drugs. I. Kinetics of Penetration of Acidic Drug, Salicylic Acid, through the Intestinal Barrier in vitro"

Chem.Pharm.Bull., 9: 532 (1961)

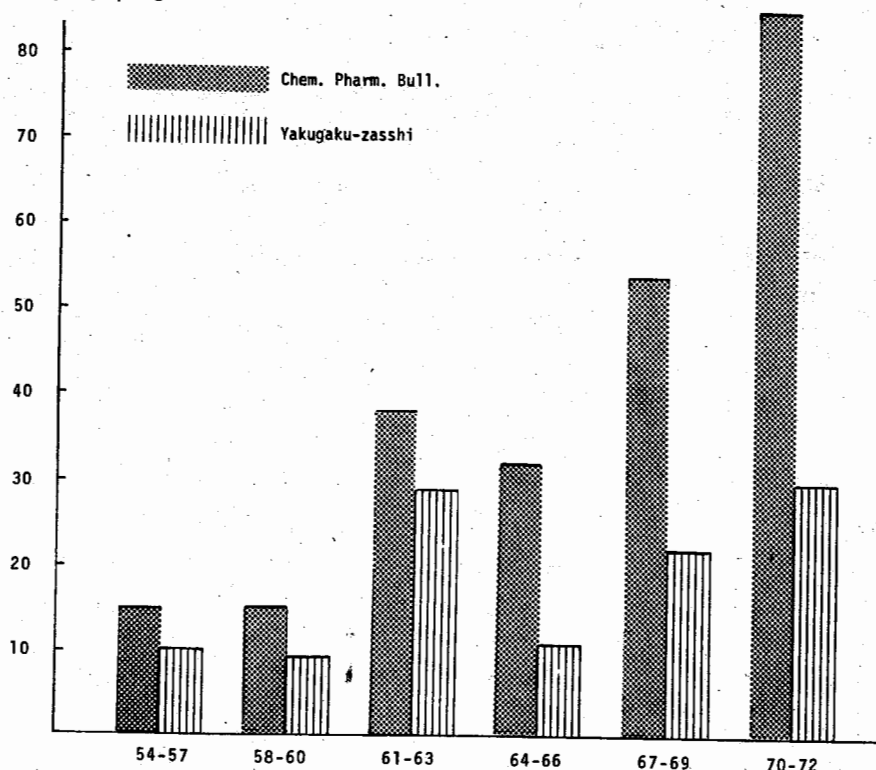
スライド 4

日本薬学会年会で発表された薬物代謝に関する研究の報告数

年度	薬理学部会	生物化学部会	薬理化学部会	生化学部会	計
昭和 42 年	20 (16.9)	7 (6.9)	9 (12.5)	6 (6.7)	42/381 (11.0)
43	20 (14.4)	1 (0.8)	10 (11.9)	7 (7.7)	38/437 (8.7)
44	28 (19.2)	3 (2.0)	22 (22.9)	10 (8.2)	63/516 (12.1)
45	29 (21.2)	17 (9.9)	15 (9.7)	4 (3.2)	65/587 (11.1)
46	31 (22.8)	12 (10.3)	18 (12.0)	10 (9.9)	66/552 (12.0)
47	29 (19.2)	18 (15.7)	32 (22.7)	12 (9.3)	91/536 (17.0)
48	40 (23.5)	5 (2.6)	35 (29.2)	15 (13.6)	115/593 (19.4)

Number and (%)

スライド 5



スライド 6

薬物代謝研究に関する総説

著 者	題 名	掲 載 誌
塚 元 久雄	薬物代謝と毒性	衛生化学 11 1 (昭40)
高 島 英伍	医薬品生体内代謝研究の意義	薬局の領域 9 (昭40)
加 藤 隆一	薬物の効力と毒性を決定するもの 肝ミクロソームの薬物代謝活性	ファルマシア 1 141-167 (昭40)
加 藤 隆一	肝ミクロソームにおける薬物代謝 酵素の誘導形式	蛋白質核酸酵素 10 848-858 (昭40)
桶 谷 米四郎	酵素レベルにおける薬物代謝	薬局 17 1037, 1167, 1299, 1445, 1585 (昭41) 18 57, 201, 337, 493 (昭42)
掛 見 喜一郎	医薬品の吸収と排泄	ファルマシア 3 800-801 (昭42)
塚 元 久雄	解毒の生化学的機構	代謝 4 36 (昭42)
吉 村 英敏	薬剤の生化学的研究, 薬物 代謝をめぐって	月刊薬事 10 357, 531, 867, 1008, 1393, 1607 (昭43)
北 川 晴雄	薬物代謝と薬効・毒性	科学 42 73-78 (昭47)
高 島 英伍	異物代謝	医薬品開発基礎講座 III (昭47) 医薬品と生化学 (2) 366-429

スライド 7

我が国で発行された薬物代謝研究に関する単行本

書 名	著 者	版	頁数	発行所	発刊日
薬物代謝の生化学	赤木満洲雄	A5	368	南山堂	40.10.5
薬の代謝と薬効	加藤 隆一	A6	296	中外医学社	43.1.25
薬物の生体内移行	中垣 正幸 編	A5	390	南江堂	44.1.30
薬の吸収・排泄 — 基礎と臨床 —	織田敏次・大森義仁 編	B5	408	広川書店	44.11.15
アイソトープによる薬物代謝実験 (化学の領域増刊 95号)	野口昭久・長谷川賢・ 北川晴雄 編	B5	202	南江堂	46.7.1
製剤設計法(1) Biopharmacy	野上 寿 編	A5	547	地人書館	46.9.10
薬の代謝 — 基礎と臨床 —	麻生芳郎・大森義仁・ 高橋 忠雄 編	B5	373	広川書店	46.9.20
くすりの代謝	北川晴雄・野口昭久・ 伊藤隆太 編	A5	385	南江堂	46.12.15
薬物代謝 シンポジウム記録	佐藤 了 編			講談社	
オ1回: First Symposium on Drug Metabolism and Action	北川晴雄 編	B5	155	日本薬学会	46.2.1
オ2回: 薬物の吸収・代謝・排泄	掛見喜一郎 編	A5	394	広川書店	46.4.1
オ3回: 薬物代謝と薬効・毒性 シンポジウム	塚元久雄 編	A5	333	南山堂	47.8.15
オ4回:					

スライド 8

薬物代謝と薬効・毒性シンポジウム討論内容

オ 1 回

1. 薬物の新しい生体内変化の様式
2. 薬物の生体内変化検索の新しい方法
3. 薬物併用時における薬物代謝速度の変化と薬効・毒性の変化
4. 薬物連続投与による薬効・毒性の変化
5. 薬効を規制する薬物の吸収、代謝、排泄速度
6. 毒性を規制する薬物の吸収、代謝、排泄速度
7. 薬物代謝のメカニズム

オ 2 回

1. 薬物の吸収、分布、代謝、排泄に影響をおよぼす製剤的要因
2. 薬物の吸収、分布、代謝、排泄に影響をおよぼす生理的要因
3. 薬物の吸収、分布、代謝の動力学
4. 薬物の併用ならびに連続投与
5. 薬物の吸収、分布、代謝、排泄に関する実験法
6. 薬物の新しい生体内変化様式
7. 薬物の吸収、分布、代謝、排泄機構

スライド 9

STUDIES ON DRUG METABOLISM

I. METABOLIC TRANSFORMATION AND ANALYTICAL METHOD

Metabolite: Isolation and Identification

Analytical Method: Thin-layer chromatography, Gas chromatography

UV, IR, NMR, MASS, GC-MASS

Radioactive and stable isotopes

II. ABSORPTION, DISTRIBUTION, AND EXCRETION

Dynamic Aspects: Biopharmacy, Pharmacokinetics

Mechanism of Absorption and Excretion (Physiological Disposition)

General Observation on the Fate of Drug

III. MECHANISM OF DRUG METABOLISM

Enzymological Studies: Hepatic microsomal drug metabolizing enzyme system,
Cytochrome P-450, Other Enzymes

Chemical Research on Reaction Mechanism

IV. DRUG METABOLISM AND DRUG ACTION

Factors Affecting the Metabolism: Genetic factors

Physiological factors

Environmental factors

Induction and Inhibition

Clinical Problems

スライド 10

主題	発表年度			発表機関		
	35-39	40-44	45-47	大学	公的研究所	会社
I	54	42	92	137 (6)	17 (7)	41 (1)
II	22	53	65	100 (21)	5 (3)	58 (22)
III	3	18	31	48 (1)	3 (1)	2 (0)
IV	12	26	25	51 (1)	11 (1)	0 (0)
	91	139	213	336 (29)	36 (12)	101 (23)

主題	Bull.	発表誌					合計
		薬談	薬科学	日薬理 応用薬理	J.B.生化学	その他	
I	111	54	2	9	0	12	188
II	72	29	8	30	0	1	140
III	11	3	0	0	32	6	52
IV	28	12	0	7	10	6	63
	222	98	10	46	42	25	443

スライド 11

I. METABOLIC TRANSFORMATION (and ANALYTICAL METHOD)

Barbiturates (Cyclobarbitol, Hexobarbitol Thiamylal, Secobarbitol)	1954-63	H.Tsukamoto, E.Takabatake, H.Yoshimura, S.Toki, H.Ide, S.Kuroiwa, T.Ariyoshi, et al.
INAH	1954	T.Iwamoto
Pyrazinamide	1956-58	K.Kakemi, T.Uno, H.Sezaki
Thioacetazone	1956	T.Arita
PAS, Salicylic Acid, p-Hydroxybenzoic Acid	1955-64	H.Tsukamoto, K.Kato, A.Yamamoto, S.Terada, K.Yoshida
Sulfonamides	1958-	M.Ishidate, S.Ogiya, et al.; T.Uno, et al.; M.Ueda, et al.
Ethinamate	1960-61	T.Murata
Cyclohexenyl Compounds	1961-62	M.Yoshimura
BHT	1962	M.Akagi, et al.
Meprobamate	1962-63	H.Tsukamoto, H.Yoshimura, A.Yamamoto
Quinazolinone deriv. (MTQ)	1963	M.Akagi, Y.Oketani, et al.; T.Murata, I.Yamamoto
Strychnine, Burcine	1964-67	H.Tsukamoto, H.Yoshimura, T.Watabe
Steroids	1967-	T.Nambara, et al.
Phenacetylurea	1967	H.Tsukamoto, K.Tatsumi, et al.
Cyclamate	1967-	H.Ichibagase, S.Kojima
Morphine	1968-	H.Tsukamoto, H.Yoshimura, K.Oguri
Benzydamine, Mepirizole	1970-72	E.Takabatake, et al.; R.Domori, et al.
Radioactive Isotopes	1966-	Y.Nagase, S.Baba, et al.
Autoradiography	1968-	H.Shindo, et al.
MASS	1970-	A.Tatematsu, et al.

スライド 12

II. ABSORPTION, DISTRIBUTION, and EXCRETION

Studies on Absorption and Excretion of Drugs	1961-	H.Nogami, M.Hanano, S.Awazu, et al.
Pharmacokinetic Aspects of Biliary Excretion	1970-	
Absorption and Excretion of Drugs	1961-	K.Kakemi, H.Sezaki, T.Arita, T.Koizumi, et al.
Drug Absorption, Metabolism and Excretion	1968-	J.Shibasaki, T.Koizumi, R.Konishi, et al.
Thoracic Duct Transport of Drugs	1969-	Y.Aso, et al.
Gastrointestinal Absorption	1968-	S.Iguchi, et al.

III. MECHANISM OF DRUG METABOLISM

Oxygenase	1955	O.Hayaishi
Cytochrome P-450	1962-	R.Sato, T.Omura
Biochemical Studies on Microsomes	1963-	R.Kato, et al.; H.Kitagawa, et al.; H.Kumaoka, Y.Yoshida
β -Glucuronidase	1960-	H.Tsukamoto, K.Kato, et al.
3-Hydroxyhexobarbital Dehydrogenase	1964-	S.Toki, et al.
Epoxide Hydrolase	1968-	T.Watabe, et al.

IV. DRUG METABOLISM AND DRUG ACTION

Factors Affecting Drug Metabolism (Biochemical Pharmacology)	1957-	R.Kato, et al.; E.Takabatake, T.Ariyoshi, et al.; H.Kitagawa, et al.; M.Uchiyama, et al.
Aminopyrine, Antipyrine - Allergy	1968-	H.Yoshimura, et al.
PCBs - Toxicology	1969-	H.Yoshimura, et al.
Chlorinated Ethane, Ethylene - Toxicology	1968-	M.Ikeda, et al.
Cancer	1970-	K.Miyaki, et al.; M.Okada, et al.

I. Metabolic Transformation

- Studies on Absorption, Biotransformation and Excretion of Drug. (1) Metabolites of Clofexamide in Rat
- Studies on Absorption, Biotransformation and Excretion of Drug. (2) Metabolism of 2-Indanamine
- 2-Methoxyestrone 3-Glucuronide: A New Biliary Metabolite in the Rat
- The Metabolism of Saccharin and the Related Compounds in Rats and Guinea Pigs
- Metabolic Fate of 6,6,9-Trimethyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3 β -yl α,α -Di(2-thienyl)glycolate Hydrochloride Monohydrate (PG-501)
- Studies on Metabolism of Drugs. XII. Quantitative Separation of Metabolites in Human and Rabbit Urine after Oral Administration of Sulfamonomethoxine and Sulfamethomidine
- Studies on Metabolism of Drugs. XIII. Quantitative Separation of Metabolites in Human Urine after Oral Administration of Sulfisomezole and Sulfaphenazole
- Studies on the Metabolites in Urine and Feces of Rat after Oral Administration of Radioactive Pantethine
- Metabolism of Drugs. LXXXVI. The Metabolic Fate of Prolintane in Rabbits
- Studies on Sulfamethoxazole/Trimethoprim. Absorption, Distribution, Excretion and Metabolism of Trimethoprim in Rat
- Isolation and Structure of Two Metabolites of Macrolide Antibiotic, SF-837 Substance
- Studies on the New Metabolic Pathway of Anthranilic Acid in the Rat. I. Isolation and Urinary Excretion of Anthranilamide as a New Metabolite of Anthranilic Acid

Absorption, Distribution, and Excretion

- Conversion of Cyclamate to Cyclohexylamine in Guinea Pig
- Pharmacokinetic Studies of Biliary Excretion. V. The Relationship between the Biliary Excretion Behavior and the Elimination from Plasma of Xanthene Dyes and Bromsulphthalein in Rat
- Transformation and Excretion of Drugs in Biological Systems. VII. Effect of Biotransformation on Renal Excretion of Sulfonamides
- Studies on the Metabolism and Excretion of L-3,4-Dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) in Human Beings by Gas Chromatography
- Studies on the Metabolism of D- and L-Isomers of 3,4-Dihydroxyphenylalanine (DOPA). II. Autoradiographic Study on the Distribution of ^{14}C -Labeled D- and L-DOPA after Oral Administration in Rats
- Effect of Bile Salts on the Gastrointestinal Absorption of Drugs. IV. Site of Intestinal Absorption of Sodium Taurocholate and its Consequence on Drug Absorption in the Rat
- Studies on Percutaneous Absorption of Drugs. II. Time-Course of Cutaneous Reservoir of Drugs
- Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of Insect-Metamorphosing Hormone Ecdysterone in Mice. II
- Metabolism of ^{57}Co -Methylcobalamin in Rat and Guinea Pig
- Drug Absorption and Metabolism Studies by Use of Portal Vein Infusion in the Rat. I. Pyloric Vein Cannulation and its Application to Study of First-Pass Effect on Bioavailability of Propranolol

スライド 15.

III. Mechanism of Drug Metabolism

Studies on Drug Metabolism. XIII. Possible Role of Liver Microsomal Cytochrome P-450 in the Oxidative N-Demethylation of p-Substituted Dimethylaniline, N-Methyl-N-alkylaniline and N-Methyl-N-acylaniline Derivatives

Studies on Steroid Conjugates. X. Significance of Conjugation Involved in Biosynthesis of 2-Methoxyestrogen

Studies on Steroid Conjugates. XI. Biosynthesis of 16-Epiestriol Glucosiduronate

IV. Drug Metabolism and Drug Action

Effect of Phenobarbital, Ethanol and Ethionine on the Content and Fatty Acid Composition of Hepatic Microsomal Phospholipids

Effect of Diphenylhydantoin on the Drug Metabolism and the Fatty Acid Composition of Phospholipids in Hepatic Microsomes

Studies on Synthetic Sweetening Agents. XV. Metabolism of Sodium Cyclamate (4). Influences of Phenylbutazone, Phenobarbital, and Tolbutamide on Metabolism of Sodium Cyclamate in Rabbits

Effects of Simultaneous Administration of Drugs on Absorption and Excretion. I. Effect of Phenylbutazone on Absorption and Excretion of Sodium Cyclamate in Rabbits

Studies on Metabolism of 3-Deoxysteroids. X. Increased Activity of 3-Deoxyestrone Hydroxylases in Liver Microsomes of Rats Pretreated with Phenobarbital and 3-Methylcholanthrene

Studies on Synthetic Sweetening Agents. XVI. Metabolism of Sodium Cyclamate (5). The Metabolism of Sodium Cyclamate in Rabbits and Rats after Prolonged Administration of Sodium Cyclamate

Studies on Synthetic Sweetening Agents. XVII. Metabolism of Sodium Cyclamate (6). Influences of Neomycin and Sulfaguanidine on Metabolism of Sodium Cyclamate