

[Chem. Pharm. Bull., 27, 1510 (1979)]

**Drug Interactions. I. Effects of Repeated Administration of
Combined Analgesic on Its Pharmacological Activity and on
Hepatic Drug-metabolizing Enzyme Activities in Mice**

TARO OGISO*, MASAYA SEKO, MASATOSHI OHSHIMA,
MAMORU SUGIURA

薬物相互作用 I, 配合鎮痛薬の Maus への反復投与による薬理作用および
薬物代謝酵素活性への影響

小木曾太郎*, 世古雅也, 大島正敏, 杉浦 衛

アミノピリン (28.9mg) - フェナセチン (57.8mg) - フェノバルビタール (13.3mg) から成る配合鎮痛薬の Maus への反復投与における相互作用を明らかにする目的で, 7日間反復投与 Maus の鎮痛作用, 肝薬物代謝酵素活性, フェノバルビタール, フェナセチン, アセトアミノフェンの血漿中濃度を 1 回投与群と比較検討した。鎮痛作用の低下および肝薬物代謝活性の上昇は反復投与群において 1 回投与群に比較して著しいことが判明した。反復投与群の腹腔内投与後 45 および 90 分後の血漿フェナセチン値は非常に低く, また投与後 45 分のアセトアミノフェンおよびそのグルクロナイドの血漿中濃度は 1 回投与群と比較し高値を示した。配合薬剤とフェノバルビタール単独による肝薬物代謝酵素活性の誘導率とを比較したところ, 非常に良い相関性が認められた (Table I)。これらの結果より配合鎮痛薬中のフェノバルビタールはそれ自身の代謝は変化させずに, 他の配合薬物 (アミノピリン, フェナセチン) の代謝酵素の誘導を引き起こすことが強く示唆された。

TABLE I. Effect of Single and Repeated Administrations of Each Component of the Analgesic on Drug-metabolizing Enzyme Activities and Relative Liver Weights

| Enzymes | Treatment | Phenobarbital | | Aminopyrine | | Phenacetin | |
|--|-----------|---------------|-----|---------------|-----|---------------|-----|
| | | Activities | % | Activities | % | Activities | % |
| Aniline <i>p</i> -hydroxylase | Control | 1.09 ± 0.10 | 100 | 0.75 ± 0.02 | 100 | 1.05 ± 0.10 | 100 |
| | Single | 1.39 ± 0.03 | 128 | 0.97 ± 0.05 | 129 | 0.97 ± 0.09 | 92 |
| | Repeated | 1.83 ± 0.11 | 168 | 0.84 ± 0.03 | 112 | 0.97 ± 0.03 | 92 |
| Aminopyrine N-demethylase | Control | 1.52 ± 0.07 | 100 | 1.52 ± 0.01 | 100 | 1.52 ± 0.07 | 100 |
| | Single | 2.72 ± 0.14 | 179 | 1.86 ± 0.06 | 122 | 1.27 ± 0.13 | 84 |
| | Repeated | 3.67 ± 0.20 | 241 | 1.65 ± 0.03 | 109 | 1.42 ± 0.04 | 93 |
| Cytochrome P-450 | Control | 0.096 ± 0.003 | 100 | 0.094 ± 0.009 | 100 | 0.124 ± 0.006 | 100 |
| | Single | 0.140 ± 0.004 | 146 | 0.136 ± 0.009 | 145 | 0.107 ± 0.010 | 86 |
| | Repeated | 0.196 ± 0.001 | 204 | 0.116 ± 0.004 | 123 | 0.122 ± 0.005 | 98 |
| Relative liver weights (g/100 g body weight) | Control | 5.24 ± 0.05 | 100 | 4.96 ± 0.05 | 100 | 4.77 ± 0.07 | 100 |
| | Single | 5.75 ± 0.09 | 110 | 4.81 ± 0.08 | 99 | 4.49 ± 0.07 | 94 |
| | Repeated | 5.81 ± 0.05 | 111 | 4.95 ± 0.07 | 100 | 4.84 ± 0.10 | 101 |

* 近畿大学薬学部