

(6) フルミオキサジンのラットにおける組織分布

(資料 I - 6)

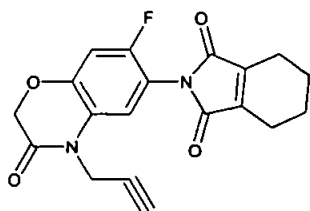
試験機関 : 住友化学工業株式会社

報告書作成年 : 1997 年

標識化合物

化学名 : N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-キノ-4-プロポ-2-ニル-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)シロヘキソ-1-イル-1,2-ジカルボキシル

化学構造 :



放射化学的純度 :

比放射能 :

試験動物 : SD系ラット1群雌雄各3匹、4群/用量。

雄 : 7週齢、体重 ; 215~239g

雌 : 8週齢、体重 ; 180~224g

試験方法 :

《組織分布》

tetrahydrophthaloyl 基を ^{14}C で標識したフルミオキサジンのコーンオイル懸濁液を SD (Sprague-Dawley) 系雌雄ラット (7~8 週齢) に、1.0mg/kg (低用量群) あるいは 100mg/kg (高用量群) の割合で1回経口投与し、投与後 168 時間目までの 4 時点で解剖し、25~26 種類の組織について放射能測定し、試料中の総放射能残留 (Total radioactive residue; TRR) 濃度を定量した。

解剖時点は、以前に実施したフルミオキサジンの「ラットにおける薬物動態試験」(資料 I - 5 参照) の結果から、薬物動態パラメータの T_{max} (最高血中濃度時点)、 $1/2T_{\text{max}}$ 、 $1/4T_{\text{max}}$ 、投与後 168 時間とした。すなわち、低用量群の雄は投与後 4、16、30 および 168 時間後、低用量群の雌は投与後 4、16、44 および 168 時間後、高用量群の雄は投与後 16、44、99 および 168 時間後、高用量群の雌は投与後 8、54、90 および 168 時間後に解剖した。

《血液、腎臓および肝臓中の代謝物の同定》

両投与群の各試料は性別毎かつ解剖時点毎に同一群 3 匹分をプールし、抽出を行ってから HPLC による標品とのコ・クロマトグラフィー分析に供した。

【投与量設定根拠】

試験結果：

《動物観察》

本試験期間中、いずれの投与動物においても、明らかな毒性症状は認められなかった。

《組織分布》

低用量群では、Tmax における組織残留濃度は雌雄ともに同様であった。残留濃度は排泄器官において最も高く、肝臓および腎臓ではそれぞれ 0.761 および 0.483ppm の最高値を示した。その他の組織の Tmax における残留濃度はだいたい血液中のレベル（～0.2ppm）であり、0.026～0.349ppm であった。投与後 168 時間では低用量群の全組織残留濃度は<0.025ppm に減少していた（表 1、表 2）。

高用量群においても、Tmax における組織残留濃度は雌雄ともに同様であった。低用量群の所見と同様に残留濃度は排泄器官において最も高く、肝臓および腎臓ではそれぞれ 11.01 および 5.88ppm の最高値を示した。その他の組織の Tmax における残留濃度はだいたい血液中のレベル（3.32～3.50ppm）であり、0.44～5.69ppm であった。投与後 168 時間では高用量群の全組織残留濃度は<0.88ppm に減少していた（表 3、表 4）。

両投与群ともに、組織残留濃度は概して全血における残留濃度に近かった。高用量群の投与量は低用量群よりも 100 倍高かったが、高用量群の組織残留濃度は、低用量群のおよそ 20 倍に過ぎなかった。これらの所見は、フルミオキサジン関連の組織残留濃度が間接的に用量に比例することを示しており、投与量が高くなるとラットにおけるフルミオキサジンの相対的バイオアベイラビリティーが低下することを示唆している。

両投与群とも、雌雄の組織残留濃度は Tmax 時点で最も高かったことから、組織残留濃度のピークは、血中残留濃度のピークと相関していることが示唆された。その後の試料採取時点では、組織残留濃度は終わりまで一定に減少したことから、組織からの残留物のクリアランスは比較的速やかであることが示された。総組織残留濃度は、概して肝臓>腎臓>血液であった（表 5）。

《血液、腎臓および肝臓中の代謝物の同定》

HPLC での分析結果から、血液、肝臓および腎臓中の代謝プロファイルはよく似ていることがわかった。フルミオキサジンはほとんどすべての群の肝臓および腎臓中に存在したが、血液中ではほとんどあるいはまったく検出されなかった（表 6、表 7）。

HPLC による標準物質とのコ・クロマトグラフィーでの分析結果から、親化合物であるフルミオキサジン以外の代謝物として、THPA、3-OH-S-53482-SA、4-OH-S-53482-SA、4-OH-SAT-482、TPA、3-OH-SAT-482、SAT-482-HA、SAT-482-HA-2 および SAT-482 が同定された。

血液中では亜硫酸の付加体およびその水酸化体が多く存在していた（抽出物の 12~21%）。SAT-482 はほとんどすべての群の肝臓および腎臓中に検出されたが、血液中ではほとんどあるいはまったく検出されなかった。水酸化された SAT-482 代謝物は肝臓に最も多く（7~20%）腎臓および血液中ではほとんどあるいはまったく検出されなかった。

したがって、ラットにおけるフルミオキサジンの代謝は水酸化、加水分解および H-SO₃H（亜硫酸）の 1, 2 位への付加を伴うあるいは伴わないテトラヒドロフタルイミドの二重結合の還元であることがわかった。

表1 [tetrahydrophthaloyl-1, 2-¹⁴C] フルミオキサジンをラットに 1.0mg/kg (低用量) の割合で1回経口投与したときの主要臓器における経時的 ¹⁴C 組織残留濃度

組織	組織残留濃度 (ppm) ^{a)}							
	雄				雌			
	Tmax	1/2 Tmax	1/4 Tmax	168 (hr)	Tmax	1/2 Tmax	1/4 Tmax	168 (hr)
	4 (hr)	16 (hr)	30 (hr)		4 (hr)	16 (hr)	44 (hr)	
副腎	0.208	0.033	0.017	0.006	0.291	0.037	0.020	0.004
血液	0.186	0.054	0.044	0.025	0.179	0.059	0.048	0.016
骨	0.056	0.012	0.009	0.003	0.056	0.010	0.006	0.003
骨髄	0.136	0.029	0.012	0.004	0.149	0.039	0.012	0.005
脳	0.026	0.008	0.006	0.004	0.032	0.015	0.009	0.003
屍体	0.104	0.029	0.024	0.009	0.133	0.100	0.027	0.012
眼	0.040	0.010	0.006	0.002	0.044	0.012	0.006	0.002
脂肪	0.230	0.015	0.006	0.002	0.331	0.018	0.005	0.002
消化管	3.698	1.229	0.506	0.018	3.398	1.337	0.425	0.044
心臓	0.133	0.048	0.034	0.014	0.167	0.056	0.030	0.013
腎臓	0.340	0.100	0.045	0.017	0.483	0.107	0.055	0.017
肝臓	0.612	0.131	0.082	0.013	0.761	0.110	0.048	0.012
肺	0.171	0.037	0.025	0.010	0.210	0.041	0.025	0.009
筋肉	0.069	0.019	0.012	0.005	0.092	0.020	0.011	0.005
卵巣	---	---	---	---	0.245	0.030	0.012	0.005
脾臓	0.235	0.020	0.014	<0.007	0.349	0.022	0.010	0.008
下垂体	0.103	0.021	0.015	<0.009	0.131	0.040	0.011	<0.009
血漿	0.246	0.099	0.035	0.006	0.204	0.059	0.035	0.007
唾液腺	0.109	0.021	0.015	0.004	0.149	0.027	0.014	0.004
皮膚	0.125	0.030	0.024	0.010	0.171	0.042	0.036	0.012
脊髄	0.037	0.009	0.006	0.003	0.041	0.010	0.008	0.003
脾臓	0.102	0.030	0.020	0.008	0.113	0.040	0.021	0.009
胃	5.976	1.096	0.011	0.005	7.848	0.434	0.411	0.015
精巣	0.056	0.015	0.010	0.004	---	---	---	---
胸腺	0.067	0.013	0.007	0.002	0.090	0.016	0.009	0.002
甲状腺	0.206	0.058	0.025	0.011	0.214	0.076	0.029	0.010
子宮	---	---	---	---	0.136	0.036	0.017	0.004

数字は3匹の平均値を示す。

a) : $\mu\text{g } [^{14}\text{C}] \text{フルミオキサジン/g-組織}$ として計算した。

--- : 測定せず

表2 [tetrahydrophthaloyl-1, 2-¹⁴C] フルミオキサジンをラットに 1.0mg/kg (低用量) の割合で 1 回経口投与したときの主要臓器における経時的 ¹⁴C 組織残留率

組織	投与量に対する割合 (%)							
	雄				雌			
	Tmax	1/2 Tmax	1/4 Tmax	168 (hr)	Tmax	1/2 Tmax	1/4 Tmax	168 (hr)
	4 (hr)	16 (hr)	30 (hr)		4 (hr)	16 (hr)	44 (hr)	
副腎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
血液	0.1	0.1	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
骨	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
骨髓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
脳	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
屍体	10.5	2.6	2.3	0.9	13.3	9.6	2.4	1.2
眼	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
脂肪	0.2	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0
消化管	41.0	16.1	5.2	0.2	32.5	15.0	4.4	0.5
心臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.4	0.1	0.1	0.0	0.5	0.1	0.1	0.0
肝臓	3.6	0.8	0.4	0.1	3.1	0.5	0.2	0.1
肺	0.1	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
筋肉	0.3	0.0	0.1	0.0	0.3	0.1	0.0	0.0
卵巣	---	---	---	---	0.0	0.0	0.0	0.0
膵臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
下垂体	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
血漿	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
唾液腺	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
皮膚	0.2	0.0	0.0	0.0	0.3	0.1	0.1	0.0
脊髄	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
胃	10.7	4.6	0.0	0.0	18.4	1.5	1.0	0.0
精巣	0.1	0.0	0.0	0.0	---	---	---	---
胸腺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
甲状腺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
子宮	---	---	---	---	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	67.5	24.3	8.1	1.2	69.4	26.9	8.1	1.8

数字は 3 匹の平均値を示す。

--- : 測定せず

表3 [tetrahydrophthaloyl-1, 2-¹⁴C] フルミオキサジンをラットに 100mg/kg (高用量) の割合で1回経口投与したときの主要臓器における経時的 ¹⁴C 組織残留濃度

組織	組織残留濃度 (ppm) ^{a)}							
	雄				雌			
	Tmax	1/2 Tmax	1/4 Tmax	168	Tmax	1/2 Tmax	1/4 Tmax	168
	16 (hr)	44 (hr)	99 (hr)	(hr)	8 (hr)	54 (hr)	90 (hr)	(hr)
副腎	1. 899	1. 082	0. 512	<0. 397	5. 057	0. 569	0. 470	<0. 397
血液	3. 500	2. 281	1. 666	0. 805	3. 320	2. 273	2. 132	0. 748
骨	0. 609	0. 403	0. 254	0. 169	1. 532	0. 438	0. 246	0. 147
骨髓	1. 250	0. 574	0. 354	<0. 347	1. 943	0. 572	0. 366	<0. 347
脳	0. 436	0. 221	0. 178	0. 101	0. 546	0. 174	0. 162	0. 105
屍体	3. 894	1. 281	1. 093	0. 545	4. 090	1. 239	0. 675	0. 517
眼	0. 892	0. 288	0. 182	0. 137	1. 067	0. 315	0. 188	0. 094
脂肪	2. 294	0. 672	0. 194	<0. 155	5. 529	0. 479	0. 311	<0. 155
消化管	227. 028	40. 752	15. 645	7. 533	607. 253	35. 244	5. 631	3. 021
心臓	1. 652	0. 972	0. 672	0. 493	2. 504	0. 946	0. 682	0. 352
腎臓	4. 622	2. 694	1. 435	0. 881	5. 881	2. 174	1. 264	0. 656
肝臓	7. 265	3. 297	1. 486	0. 816	11. 010	1. 992	1. 170	0. 493
肺	2. 020	1. 163	0. 672	0. 494	3. 254	1. 002	0. 664	0. 357
筋肉	1. 022	0. 606	0. 337	0. 229	1. 777	0. 578	0. 335	0. 189
卵巣	---	---	---	---	4. 002	1. 725	0. 323	0. 156
脾臓	1. 467	0. 997	<0. 695	<0. 695	5. 685	0. 699	<0. 695	<0. 695
下垂体	0. 929	<0. 794	<0. 794	<0. 794	0. 845	<0. 794	<0. 794	<0. 794
血漿	3. 393	1. 829	0. 889	0. 429	3. 981	1. 772	0. 998	0. 297
唾液腺	1. 327	0. 709	0. 363	0. 240	2. 364	0. 616	0. 361	0. 157
皮膚	3. 250	2. 592	1. 805	0. 673	3. 432	2. 071	1. 278	0. 359
脊髄	0. 440	0. 280	0. 305	0. 140	0. 773	0. 303	0. 249	0. 128
脾臓	1. 562	0. 931	0. 590	0. 439	2. 057	1. 165	0. 594	0. 406
胃	25. 787	164. 457	2. 223	15. 044	1198. 58	1. 867	5. 121	1. 041
精巣	0. 961	0. 522	0. 336	0. 200	---	---	---	---
胸腺	0. 860	0. 442	0. 234	0. 107	1. 400	0. 274	0. 186	0. 083
甲状腺	4. 532	1. 213	<0. 714	<0. 714	3. 462	1. 428	0. 741	<0. 714
子宮	---	---	---	---	3. 968	0. 440	0. 335	0. 170

数字は3匹の平均値を示す。

a) : μg [¹⁴C] フルミオキサジン/g-組織として計算した。

--- : 測定せず

表4 [tetrahydrophthaloyl-1,2-¹⁴C] フルミオキサジンをラットに 100mg/kg (高用量) の割合で1回経口投与したときの主要臓器における経時的 ¹⁴C 組織残留率

組織	投与量に対する割合 (%)							
	雄				雌			
	Tmax	1/2 Tmax	1/4 Tmax	168 (hr)	Tmax	1/2 Tmax	1/4 Tmax	168 (hr)
	16 (hr)	44 (hr)	99 (hr)		8 (hr)	54 (hr)	90 (hr)	
副腎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
血液	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
骨	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
骨髄	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
脳	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
屍体	3.1	1.0	1.0	0.5	3.0	0.9	0.5	0.5
眼	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
脂肪	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
消化管	27.8	4.9	1.7	0.9	58.0	3.6	0.6	0.3
心臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.4	0.2	0.1	0.1	0.5	0.1	0.1	0.0
肺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
筋肉	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
卵巣	---	---	---	---	0.0	0.0	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
下垂体	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
血漿	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
唾液腺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
皮膚	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
脊髄	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
胃	1.0	6.1	0.1	0.3	25.5	0.0	0.1	0.0
精巣	0.0	0.0	0.0	0.0	---	---	---	---
胸腺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
甲状腺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
子宮	---	---	---	---	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	32.3	12.2	2.8	1.7	87.2	4.6	1.3	0.8

数字は3匹の平均値を示す。

--- : 測定せず

表5 [tetrahydrophthaloyl-1, 2-¹⁴C] フルミオキサジンをラットに1回経口投与したときの肝臓、腎臓および血液における経時的¹⁴C組織残留(同一群プール分)

	総放射能残留濃度(%) ^{a)}			
	雄		雌	
低用量群	Tmax	1/2Tmax	Tmax	1/2Tmax
肝臓	0.692	0.095	0.880	0.110
腎臓	0.387	0.103	0.532	0.114
血液	0.190	0.051	0.181	0.056
高用量群	Tmax	1/2Tmax	Tmax	1/2Tmax
肝臓	6.950	3.679	10.874	1.147
腎臓	4.423	2.943	5.433	3.567
血液	3.609	2.562	3.428	2.494

a) : 各試料を雌雄別に同一群3匹分をプールした。

表 6 [tetrahydrophthaloyl-1,2-¹⁴C] フルミオキサジンをラットに 1.0mg/kg (低用量) の割合で 1 回経口投与後の肝臓、腎臓および血液における代謝物の経時的分布濃度^{a)}

代謝物 ^{b)}		総放射能濃度 (ppm)											
		雄						雌					
		肝臓		腎臓		血液		肝臓		腎臓		血液	
	投与後の時間 ^{c)}	Tmax	1/2 Tmax	Tmax	1/2 Tmax	Tmax	1/2 Tmax	Tmax	1/2 Tmax	Tmax	1/2 Tmax	Tmax	1/2 Tmax
		1	NA	0.011	0.002	0.122	0.008	ND	0.001	0.010	0.003	0.044	0.006
2	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	NA	ND	ND	ND	ND	0.021	<	0.014	ND	ND	ND	0.012	0.001
4	THPA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.018	ND	ND	ND	ND	ND
5	NA	0.039	ND	ND	0.006	ND	ND	0.025	ND	ND	ND	ND	ND
6	3-OH-S-53482-SA 4-OH-S-53482-SA	0.047	0.005	ND	ND	0.035	0.002	0.073	0.005	0.032	0.004	0.027	0.002
7	NA	ND	0.002	ND	ND	0.020	0.001	ND	0.002	0.022	ND	0.016	0.001
8	NA	0.072	0.004	ND	0.005	0.041	0.002	0.065	0.006	0.021	0.007	0.031	0.003
9	NA	0.009	ND	ND	0.003	ND	ND	ND	ND	ND	0.005	ND	ND
10	NA	ND	ND	ND	ND	0.007	ND	0.030	0.003	ND	ND	0.003	ND
11	4-OH-SAT-482	0.046	0.008	ND	0.002	0.009	ND	0.051	0.006	ND	0.002	0.007	ND
12	TPA	ND	ND	0.029	ND	0.004	0.001	ND	ND	ND	ND	0.004	ND
12a	NA	ND	ND	ND	ND	0.008	0.002	ND	ND	ND	ND	0.004	0.001
13	3-OH-SAT-482	0.044	0.008	ND	0.008	ND	<	0.071	0.008	0.039	0.008	ND	ND
14	NA	0.080	0.005	0.050	0.001	0.014	<	0.087	0.004	0.051	0.003	0.009	ND
15	SAT-482-HA-2	ND	0.002	ND	0.002	ND	0.001	0.023	ND	0.013	0.006	ND	0.001
15a	SAT-482-HA	ND	0.005	ND	0.005	ND	ND	ND	0.004	ND	ND	ND	ND
15b	NA	0.012	0.004	ND	0.001	ND	ND	0.009	0.001	ND	ND	ND	ND
15c	NA	0.040	0.003	ND	0.001	ND	ND	0.037	0.003	ND	ND	ND	ND
	SAT-482	0.027	0.021	0.019	0.015	ND	<	0.028	0.016	0.020	0.024	ND	0.001
16	フルミオキサジン	0.066	0.002	0.038	0.002	0.002	ND	0.113	0.002	0.093	0.004	0.001	ND
小計		0.493	0.071	0.258	0.059	0.161	0.010	0.654	0.063	0.335	0.069	0.114	0.010
その他の成分 (未抽出 ¹⁴ Cも含む)		0.199	0.024	0.129	0.044	0.029	0.041	0.226	0.047	0.197	0.045	0.067	0.046
合計		0.692	0.095	0.387	0.103	0.190	0.051	0.880	0.110	0.532	0.114	0.181	0.056

a) : 各試料を雌雄別に同一群 3 匹分をプールした。

b) : HPLC を用いた標準物質とのコクロマトグラフィーにて帰属した。

c) : 低用量群における投与後の時間。雄 : Tmax=4 時間後、1/2Tmax=16 時間後、
雌 : Tmax=4 時間後、1/2Tmax=16 時間後。

NA : 帰属せず

ND : 検出されず (数値としては 0.0 扱いとした)

< : 0.001ppm 以下

表7 [tetrahydrophthaloyl-1, 2-¹⁴C] フルミオキサジンをラットに 100mg/kg (高用量) の割合で 1 回経口投与後の肝臓、腎臓および血液における代謝物の経時的分布濃度^{a)}

代謝物 ^{b)}		総放射能濃度 (ppm)											
		雄						雌					
		肝臓		腎臓		血液		肝臓		腎臓		血液	
投与後の時間 ^{c)}	Tmax	1/2 Tmax	Tmax	1/2 Tmax	Tmax	1/2 Tmax	Tmax	1/2 Tmax	Tmax	1/2 Tmax	Tmax	1/2 Tmax	
1	NA	0.085	0.076	0.607	0.432	0.044	ND	0.413	0.099	0.281	0.845	ND	0.010
2	NA	ND	ND	ND	0.051	ND	ND	ND	ND	ND	0.102	ND	ND
3	NA	ND	ND	ND	ND	0.035	0.034	ND	0.015	ND	ND	ND	0.008
4	THPA	ND	ND	ND	0.079	ND	ND	0.393	0.028	0.282	0.018	ND	ND
5	NA	ND	ND	ND	ND	ND	0.037	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	3-OH-S-53482-SA 4-OH-S-53482-SA	0.415	0.191	0.424	0.210	0.204	0.099	1.194	0.055	0.415	0.056	0.303	0.038
7	NA	0.226	0.136	ND	0.089	0.085	0.045	0.605	0.050	0.516	ND	0.320	0.033
8	NA	0.641	0.234	0.245	0.213	0.274	0.111	1.096	0.083	0.947	0.078	0.642	0.075
9	NA	0.121	ND	ND	ND	ND	ND	0.333	ND	ND	ND	ND	ND
10	NA	0.237	0.069	0.112	0.063	0.058	0.013	0.298	0.080	0.186	ND	0.075	0.005
11	4-OH-SAT-482	0.522	0.217	0.097	0.057	0.054	0.019	0.977	0.023	0.202	ND	0.083	0.022
12	TPA	0.329	0.089	0.070	ND	0.050	0.015	0.337	0.053	0.076	ND	0.092	ND
12a	NA	ND	ND	ND	ND	0.088	0.020	ND	ND	ND	ND	0.044	0.009
13	3-OH-SAT-482	0.208	0.069	0.092	0.036	0.023	0.006	0.251	0.037	0.157	0.009	0.021	ND
14	NA	0.361	0.169	0.139	0.065	0.031	0.015	1.202	0.052	0.394	0.022	0.128	0.006
15	SAT-482-HA-2	0.244	0.063	0.112	0.033	ND	ND	0.304	0.021	0.119	ND	ND	ND
15a	SAT-482-HA	0.148	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
15b	NA	0.162	0.104	ND	ND	ND	ND	ND	0.039	ND	ND	ND	ND
15c	NA	ND	ND	0.073	ND	ND	ND	ND	ND	0.082	ND	ND	ND
	SAT-482	0.135	0.079	0.167	0.059	ND	ND	0.106	0.073	0.108	0.069	ND	ND
16	フルミオキサジン	0.097	0.073	0.097	0.019	0.009	ND	0.473	0.013	0.378	ND	0.021	ND
小計		3.931	1.569	2.235	1.406	0.955	0.414	7.982	0.721	4.143	1.199	1.729	0.206
その他の成分 (未抽出 ¹⁴ C も含む)		3.019	2.110	2.188	1.537	2.654	2.148	2.892	0.426	1.280	2.368	1.699	2.288
合計		6.950	3.679	4.423	2.943	3.609	2.562	10.874	1.147	5.423	3.567	3.428	2.494

a) : 各試料を雌雄別に同一群 3 匹分をプールした。

b) : HPLC を用いた標準物質とのコクロマトグラフィーにて帰属した。

c) : 高用量群における投与後の時間。雄 : Tmax=16 時間後、1/2Tmax=44 時間後、

雌 : Tmax=8 時間後、1/2Tmax=54 時間後。

NA : 帰属せず ND : 検出されず (数値としては 0.0 扱いとした)

3-OH-S-53482A-SA :

482-HA :

THPA :

3-OH-S-53482-SA :

4-OH-S-53482-SA :

TPA :

4-OH-SAT-482 :

3-OH-SAT-482 :

SAT-482-HA-2 :

フルミオキサジン : N-(7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-prop-2-ynyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)cyclohex-1-ene-1,2-dicarboximide

SAT-482 :

SAT-482-HA :

(7) フルミオキサジンの雌ラットにおける経皮吸収および経皮投与時と経口投与時の血液中 ^{14}C 濃度の比較

(資料 I-7)

試験機関 : 住友化学工業株式会社
報告書作成年 : 1990 年

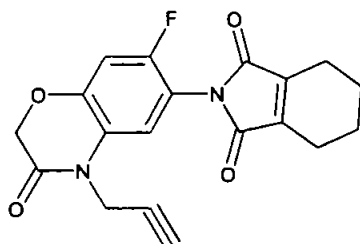
試験目的 :

ラットの催奇形性試験で経口投与では 30mg/kg、経皮投与では 300mg/kg で胎児に影響がみられ、毒性の発現用量に差が認められた。この差を明らかにするために、雌ラットにおけるフルミオキサジンの経皮吸収を調べるとともに、血中 ^{14}C 濃度について経皮投与時と経口投与時で比較する。(申請者注)

標識化合物 :

化学名 : N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-キノリン-4-プロポノ-2-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)シロキサ-1-イル-1,2-ジメチルキミド

化学構造 :



放射化学的純度 : 比放射能 :

試験動物 : SD 系ラット (雌)、1 群 3 匹

経皮吸収試験 : 7 週齢、体重 ; 159~197 g (5 群/用量)

経口投与試験 : 7 週齢、体重 ; 173~203 g (4 群/用量)

試験方法 :

《経皮吸収試験》

phenyl 基を ^{14}C で標識したフルミオキサジンを雌ラットに 200mg/kg あるいは 800mg/kg の割合で 6 時間経皮投与し、投与後 48 時間目までの血液、各組織、排泄物、組織摘出後の屍体、投与部位および洗浄液の ^{14}C 量を測定した。

《経口投与試験》

phenyl 基を ^{14}C で標識したフルミオキサジンを雌ラットに 1mg/kg あるいは 30mg/kg の割合で 1 回経口投与し、投与後 48 時間目までの血液、肝臓および腎臓の ^{14}C 量を測定した。

【投与溶媒】

「経皮投与での催奇形性試験 (資料 8-2)」と「経口投与での催奇形性試験 (資料 8-4)」との相関をみることを当初の目的とし、催奇形性試験に準じて投与溶媒を選択した。そのため、経口投与ではコーンオイルを使用し、経皮投与については、0.5%メチルセルロース水溶液を使用した。

【投与量設定根拠】

試験結果：

[^{14}C の経皮吸収]

投与 ^{14}C に対する総回収率は 200mg/kg 投与群で 94.5%~102.9%、800mg/kg 投与群で 95.4%~98.5%であった。 ^{14}C 回収率の割合が最大の試料は各時点ともサージカルテープ (200mg/kg 投与群 : 75.2~85.3%、800mg/kg 投与群 : 63.9%~77.6%) であった。皮膚の投与部位からの ^{14}C 回収率は時間とともに減少し、投与後 48 時間の投与 ^{14}C に対する割合は 200mg/kg 投与群で 0.4%、800mg/kg 投与群で 0.7%であった。投与後 48 時間において、尿、糞および屍体の ^{14}C 回収率はそれぞれ 200mg/kg 投与群で 0.7、3.1 および 0.1%、800mg/kg 投与群で 1.2、6.5 および 0.3%であった (表 1)。

^{14}C 回収率の補正データ (^{14}C の総回収率を投与量 100%とした場合) を算出したところ、両投与群においてほとんど被験化合物は吸収されないことがわかった。ラットにおける ^{14}C の全身の吸収は、200mg/kg 投与群で投与後 0、2 および 6 時間後に 2.5%以下、48 時間後に 4.0%であり、800mg/kg 投与群で投与後 0、2 および 6 時間後に 0.4%以下、48 時間後に 8.3%であった (表 2)。

体内への ^{14}C 吸収 (排泄物中とラット体内の ^{14}C の合計) は、補正 ^{14}C 回収率から両投与群とも 4.0~8.3%と考えられた (表 3)。

[経皮投与時と経口投与時の血液中 ^{14}C 濃度の比較]

経皮投与時において、血液中 ^{14}C 濃度は投与後 2 時間までは検出されず、最高値は 200mg/kg 投与群で 6 時間後 0.48 μg フルミオキサジン相当量/g-血液、800mg/kg 投与群で 24 時間後 1.96 μg フルミオキサジン相当量/g-血液を示し、その後ゆっくりと減少した。

経口投与時において、血液中 ^{14}C 濃度は投与後 2 時間で最高値 (1mg/kg 投与群 : 0.24 μg フルミオキサジン相当量/g-血液、30mg/kg 投与群 : 1.87 μg フルミオキサジン相当量/g-血液) を示し、その後速やかに減少した。2~48 時間における血液中 ^{14}C 濃度の生物学的半減期は 1 および 30mg/kg 投与群でそれぞれ 17.3 および 23.1 時間であった (表 4)。

[経口投与時の腎臓および肝臓中 ^{14}C 濃度]

[phenyl- ^{14}C] フルミオキサジンを 1 および 30mg/kg で 1 回経口投与したとき、ラットの腎臓および肝臓中の ^{14}C 濃度は投与後 2~6 時間に最高値 (1mg/kg 投与群 : 腎臓 ; 0.74 μg フルミオキサジン相当量/g-組織、肝臓 ; 1.26 μg フルミオキサジン相当量/g-組織、30mg/kg 投与群 : 腎臓 ; 4.95 μg フルミオキサジン相当量/g-組織、肝臓 ; 7.85 μg フルミオキサジン相当量/g-組織) を示し、その後速やかに減少した。2~48 時間における ^{14}C 濃度の生物学的半減期は両投与群とも腎臓では 11.6、肝臓では 9.9 時間であった (表 4)。

表1 [phenyl-¹⁴C]フルミオキサジンを雌ラットに経皮投与したときの
尿、糞、皮膚、屍体、血液、サージカルテープおよび綿の¹⁴C回収率

投与量		投与量に対する ¹⁴ Cの割合(%)							合計
		尿	糞	皮膚	屍体	血液	サージカルテープ	綿	
200mg/kg									
0	0	N. E.	N. E.	4.7	0.4	N. D.	81.6	14.4	101.1
2	2	N. E.	N. E.	3.8	0.4	N. D.	85.3	13.5	102.9
6	6	N. E.	N. E.	4.9	2.4	0.0 ^{a)}	75.2	12.0	94.5
24	6	0.5	2.1	1.0	0.5	0.0 ^{a)}	79.5	13.9	97.4
48	6	0.7	3.1	0.4	0.1	0.0	81.6	14.1	100.0
800mg/kg									
0	0	N. E.	N. E.	11.3	0.1 ^{a)}	N. D.	63.9	22.6	97.9
2	2	N. E.	N. E.	9.2	0.3 ^{a)}	N. D.	77.6	11.5	98.5
6	6	N. E.	N. E.	9.2	0.4	0.0 ^{a)}	73.9	14.2	97.7
24	6	0.9	4.9	1.7	1.8	0.0	65.7	20.4	95.4
48	6	1.2	6.5	0.7	0.3	0.0	74.8	14.0	97.6

数字は3匹の平均値を示す。

a) は2匹の平均値を示す。

N. E. : 測定せず

N. D. : 検出されず

表2 [phenyl-¹⁴C]フルミオキサジンを経皮投与したときの
尿、糞、皮膚、屍体、血液、サージカルテープおよび綿の補正¹⁴C回収率^{a)}

投与量 投与後の 屠殺時間/暴露時間	補正 ¹⁴ C回収率(%)						
	尿	糞	皮膚	屍体	血液	サージカル テープ	綿
200mg/kg							
0 0	N. E.	N. E.	4.7	0.4	N. D.	80.7	14.2
2 2	N. E.	N. E.	3.7	0.4	N. D.	83.0	12.9
6 6	N. E.	N. E.	5.2	2.5	0.0 ^{b)}	79.6	12.7
24 6	0.5	2.2	1.0	0.5	0.0 ^{b)}	81.0	14.3
48 6	0.7	3.1	0.3	0.1	0.0	81.7	14.0
800mg/kg							
0 0	N. E.	N. E.	11.6	0.1 ^{b)}	N. D.	65.3	23.0
2 2	N. E.	N. E.	9.3	0.3 ^{b)}	N. D.	78.8	11.7
6 6	N. E.	N. E.	9.4	0.4	0.0 ^{b)}	75.7	14.5
24 6	0.9	5.2	1.8	1.9	0.0	68.6	21.6
48 6	1.3	6.7	0.7	0.3	0.0	76.7	14.3

数字は3匹の平均値を示す。

a) 補正¹⁴C回収率とは¹⁴Cの総回収率を投与量100%とした場合の回収率

b) は2匹の平均値を示す。

N. E. : 測定せず

N. D. : 検出されず

表3 [phenyl-¹⁴C]フルミオキサジンを経皮投与したときの
皮膚表面、皮膚内、全身の吸収の補正¹⁴C回収率

投与量 投与後の 屠殺時間/暴露時間	補正 ¹⁴ C回収率(%)		
	皮膚表面 (綿 + サージカルテープ)	皮膚内 (皮膚)	全身の吸収 (尿+糞+屍体+血液)
200mg/kg			
0 0	94.9	4.7	0.4
2 2	95.9	3.7	0.4
6 6	92.3	5.2	2.5
24 6	95.9	1.0	3.1
48 6	95.7	0.3	4.0
800mg/kg			
0 0	88.3	11.6	0.1
2 2	90.4	9.3	0.2
6 6	90.2	9.4	0.4
24 6	90.2	1.8	8.0
48 6	91.0	0.7	8.3

数字は3匹の平均値を示す。

表4 [phenyl-¹⁴C]フルミオキサジンを雌ラットに200mg/kgまたは800mg/kgの割合で経皮投与したときの血液中¹⁴C濃度および1mg/kgまたは30mg/kgの割合で1回経口投与したときの血液中¹⁴C濃度、腎臓と肝臓中¹⁴C濃度、¹⁴Cの生物学的半減期

投与経路 投与量 (mg/kg)	μgフルミオキサジン相当量/g-血液 またはμgフルミオキサジン相当量/g-組織					生物学的半減期 (hr) (2-48hr)
	投与後の時間 (hr)					
	0	2	6	24	48	
経皮投与						
200:血液	N. D.	N. D.	0.48 ^{a)}	0.24 ^{a)}	0.16	
800:血液	N. D.	N. D.	1.53 ^{a)}	1.96	1.34	
経口投与						
1:血液	N. E.	0.24	0.15	0.05	0.04	17.3
30:血液	N. E.	1.87	1.59	0.50	0.48	23.1
1:腎臓	N. E.	0.74	0.55	0.09	0.05	11.6
肝臓	N. E.	1.26	0.99	0.09	0.06	9.9
30:腎臓	N. E.	4.95	4.59	0.62	0.34	11.6
肝臓	N. E.	7.77	7.85	0.75	0.45	9.9

血液中および組織中の濃度の数字は3匹の平均値を示す。

ただし、a)は検出限界以下のデータを除いた2匹の平均値を示す。

N. E. : 測定せず

N. D. : 検出されず

(8) フルミオキサジンの妊娠ラットにおける経皮吸収

(資料 I - 8)

試験機関 : 住友化学工業株式会社

報告書作成年 : 1991 年

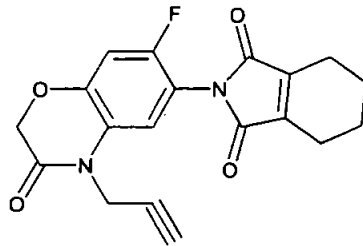
試験目的 :

妊娠ラットを用い、ラット経皮催奇形性試験(資料 8-4) 条件下での経皮吸収を明らかにする。(申請者注)

標識化合物

化学名 : N-(7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-4-プロパノ-2-イル-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)シクロヘキサ-1-エン-1, 2-ジカルボキミド

化学構造 :



放射化学的純度 :

比放射能 :

試験動物 : SD 系ラット (雌)、1 群 3 匹 (4 群)、11 週齢、妊娠 13 日目、

体重 : 224~278 g

試験方法 :

phenyl 基を ^{14}C で標識したフルミオキサジンのコーンオイル懸濁液を妊娠ラット(11 週齢、妊娠 13 日目)に、100mg/kg の割合で 2 または 6 時間経皮投与し、投与後 48 時間目までの血液、各組織、排泄物、組織摘出後の屍体、投与部位および洗浄液の ^{14}C 量を測定した。

【投与量設定根拠】

試験結果 :

[^{14}C の経皮吸収]

投与 ^{14}C に対する総回収率は 95.1%~99.6%であった。 ^{14}C 回収率の割合が最大の試料は各時点ともサージカルテープで、84.5~88.5%であった。皮膚の投与部位からの ^{14}C 回収率は時間とともに減少し、投与後 48 時間の投与 ^{14}C に対する割合は 1.1%であった(表 1)。

^{14}C 回収率の補正データ (^{14}C の総回収率を投与量 100%とした場合)を算出したとこ

ろ、ほとんど被験化合物は吸収されないことがわかった。回収率が最大の試料は「皮膚表面」（サージカルテープおよび洗浄に使用した綿）であり、93.1から96.3%に相当した（表2）。

「皮膚内」（皮膚投与部位）の¹⁴C残留量は、経皮投与後2、6、24および48時間でそれぞれ3.5、4.3、2.0および1.1%であった。このことから「皮膚内」の¹⁴C残留量は、最初の6時間において時間とともに増加し、その後減少していくことが明らかとなった。¹⁴Cの「全身の吸収」（尿+糞+ケージ洗浄液+組織+屍体）は投与後2および6時間後は1%以下であったが、24および48時間後は4~6%に到達していた。この結果から、¹⁴Cは皮膚の投与部位から徐々に体内へ吸収されていくと考えられる。体内への¹⁴C吸収（「皮膚内」および「全身の吸収」の割合（%）の合計）とし、その合計は¹⁴C回収率にして7%以下であった（表3）。

[組織中¹⁴C濃度]

胎児中の¹⁴C濃度は投与開始後2および6時間には検出されず、24および48時間には最高でも0.06μgフルミオキサジン相当量/g-組織(ppm)の濃度であった(表4)。胎児中の¹⁴Cの割合は非常に低く、投与¹⁴Cの0.001%以下であった。他の組織においても¹⁴C濃度はわずかしか検出されず、投与量の0.037%以下であった。組織摘出後の屍体からの回収率は投与¹⁴Cの1.26%以下であった（表5）。

表 1 [phenyl-¹⁴C]フルミオキサジンを経皮投与した妊娠ラットに 100mg/kg の割合で経皮投与したときの尿、糞、皮膚、組織と屍体、綿およびサージカルテープの ¹⁴C 回収率

投与後の 屠殺時間/暴露時間 (hr) (hr)		投与量に対する ¹⁴ C の割合 (%)						合計
		尿	糞	皮膚	組織 ^{a)} と 屍体	綿 ^{b)}	サージ カル テープ ^{c)}	
2	2	N. D.	N. D.	3.4	0.2	5.0	88.5	97.1
6	6	0.0	N. D.	4.1	0.2	6.3	84.5	95.1
24	6	0.6	2.4	2.0	1.3	6.7	86.7	99.6
48	6	0.8	4.4	1.1	0.6	6.9	85.7	99.4

数字は 3 匹の平均値を示す。

- a) は血液、腎臓、肝臓、および胎児。
 - b) 皮膚の洗浄に用いたもの。
 - c) 皮膚の投与部位を覆っていたガーゼを含む。
- N. D. : 検出されず

表 2 [phenyl-¹⁴C]フルミオキサジンを経皮投与した妊娠ラットに 100mg/kg の割合で経皮投与したときの尿、糞、皮膚、組織と屍体、綿およびサージカルテープの補正 ¹⁴C 回収率

投与後の 屠殺時間/暴露時間 (hr) (hr)		補正 ¹⁴ C 回収率 (%)						合計
		尿	糞	皮膚	組織 ^{a)} と 屍体	綿 ^{b)}	サージ カル テープ ^{c)}	
2	2	N. D.	N. D.	3.5	0.3	5.2	91.1	100.0
6	6	0.0	N. D.	4.3	0.2	6.7	88.8	100.0
24	6	0.6	2.3	2.0	1.3	6.7	87.1	100.0
48	6	0.8	4.4	1.1	0.6	6.9	86.2	100.0

数字は 3 匹の平均値を示す。

- a) は血液、腎臓、肝臓、および胎児。
 - b) 皮膚の洗浄に用いたもの。
 - c) 皮膚の投与部位を覆っていたガーゼを含む。
- N. D. : 検出されず

表3 [phenyl-¹⁴C]フルミオキサジンを経皮投与したときの皮膚表面、皮膚内、全身の吸収の補正 ¹⁴C 回収率

投与後の 屠殺時間/暴露時間 (hr) (hr)	補正 ¹⁴ C 回収率 (%)			
	皮膚表面 (綿 + サージカパー)	皮膚内 (投与部位の皮膚)	全身の吸収 (尿 + 糞 + 組織 + 屍体)	
2	2	96.3	3.5	0.3
6	6	95.5	4.3	0.2
24	6	93.8	2.0	4.2
48	6	93.1	1.1	5.8

数字は3匹の平均値を示す。

表4 [phenyl-¹⁴C]フルミオキサジンを経皮投与したときの組織中 ¹⁴C 濃度

組織	¹⁴ C (μgフルミオキサジン相当量/g-組織)			
	投与後の時間 (hr)			
	2	6	24	48
血液	0.14 ^{a)}	<0.12	0.28	0.31
胎児	<0.06	<0.05	0.06	0.04
腎臓	0.18 ^{b)}	0.18	0.62	0.39
肝臓	<0.13	0.18 ^{b)}	0.75	0.44
屍体	0.42*	0.19*	5.37**	1.35**

血液中および組織中の濃度の数字は3匹の平均値を示す。

ただし、a) は1匹の数値、b) は2匹の平均値を示す。

* : 卵巣の放射能を含む。

** : 卵巣、羊水および胎盤の放射能を含む。

表 5 [phenyl-¹⁴C]フルミオキサジンを妊娠ラットに 100mg/kg の割合で経皮投与したときの組織中 ¹⁴C の回収率

投与量に対する ¹⁴ C の割合 (%)				
組織	投与後の時間 (hr)			
	2	6	24	48
血液	0.005	<0.005	0.011	0.012
胎児	<0.001	<0.001	<0.001	0.001
腎臓	0.001	0.001	0.004	0.003
肝臓	<0.006	0.007	0.037	0.024
屍体	0.246*	0.173*	1.26**	0.543**

* : 卵巣の放射能を含む。

** : 卵巣、羊水および胎盤の放射能を含む。

(9) フルミオキサジンの雄ラットにおける経皮吸収

(資料 I - 9)

試験機関 : 住友化学工業株式会社

報告書作成年 : 1992 年

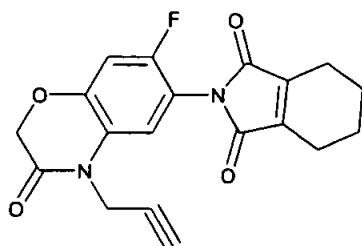
試験目的 :

フルミオキサジン製剤の実施用濃度領域での経皮吸収を明らかにする。(申請者注)

標識化合物 :

化学名 : N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-プロピ-2-ニル-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)シロヘキサ-1-エン-1,2-ジカルボキシミド

化学構造 :



放射化学的純度 :

比放射能 :

試験動物 : SD系雄ラット、1群4匹、6群/用量、7週齢、体重 ; 225~250 g

試験方法 : 投与液は phenyl 基を ^{14}C で標識したフルミオキサジンの 50%WDG 溶液 (野外で用いる本試験化合物製剤と同じ溶液) とし、予備試験として、均一性、安定性および粒子の分布状態を調べた。

phenyl 基を ^{14}C で標識したフルミオキサジンの 50%WDG 溶液を雄ラットの毛刈した背中に、0.02 (第1群)、0.2 (第2群) あるいは 1 (第3群) mg-フルミオキサジン/50 μL /10 cm^2 /ラットの割合で経皮投与し、密閉しないようなプロテクターでラット皮膚の投与部位を保護した。投与したラットは、0.5、1、2、4、10 または 24 時間後の尿糞を採取し、各投与暴露時間後、ラット皮膚の投与部位を石鹼水および水で洗浄した。その後、ラットを屠殺し、血液、腎臓および肝臓を採取した。尿、糞、組織、皮膚の投与部位、屍体、投与部位の洗浄液、および投与部位保護材の洗浄液とケージ洗浄液の ^{14}C 量を測定した。

【投与量設定根拠】

試験結果：

[投与液の均一性、安定性および粒子の分布状態]

調製後4時間目までの投与液の ^{14}C 濃度(表1)において、標準偏差の相対値(変動計数)(標準偏差/平均値)は、剤型1では2~8%、剤型2では1~14%および剤型3では1~4%であることから、各投与量とも投与液は均一化されており、均一性および濃度は調製後少なくとも4時間は一定に保たれていることがわかった。

投与液中の ^{14}C フルミオキサジンの放射化学的純度(表2)は、調製後0時間では剤型1で98%、剤型2で98%および剤型3で99%であり、調製後4時間ではそれぞれ98%、99%、99%であることから、 ^{14}C フルミオキサジンはすべての投与液で調製後少なくとも4時間は安定であることがわかった。

粒子の分布状態(表3)について、投与液中の粒子の大きさ(Median)は10.1~11.3 μm であり、野外で使用する場合の製剤中(5.4 μm)の約2倍であった。粒子の大きさに差異が認められたものの、我々が本試験でフルミオキサジン粒子の粉碎調製法として用いた凍結乾燥法は極少量の ^{14}C フルミオキサジンを扱う場合の最良の方法と考えられた。

[投与 ^{14}C の回収率]

投与 ^{14}C の総回収率は第1群においては90.7~96.6%、第2群においては94.2~96.6%、第3群においては94.3~96.9%であった(表4)。糞および尿からの ^{14}C 回収率は時間とともに増加し、第1群では投与後24時間の回収率はそれぞれ2.06%および1.30%、第2群では0.231%および0.153%、第3群ではほとんど検出限界以下であった。全投与群において、血液、腎臓および肝臓からの ^{14}C 回収率は投与後24時間を通して非常に低い(投与 ^{14}C の0.3%以下)か、検出限界以下であった。屍体の ^{14}C 量は、第1群において投与後10および24時間でそれぞれ投与量の1.67%および1.75%であった。他の投与群においてはほとんど検出できなかった。本試験を通して、投与 ^{14}C のほとんどは投与部位

洗浄液（75.9%～96.4%）から回収された。

投与部位保護材の洗浄液からの¹⁴C回収率は本試験を通して非常に低く（投与¹⁴Cの0.2%以下）、このことから、投与量の99.8%以上は、計画した投与暴露時間中は皮膚の投与部位に接触していたことになる。

[¹⁴Cの経皮吸収率]

「直接的な」経皮吸収は、尿、糞、血液、腎臓、肝臓、屍体およびケージ洗浄からの投与¹⁴Cに対する回収率の合計とし、「間接的な」経皮吸収は、100%から皮膚投与部位、投与部位洗浄液および投与部位保護材洗浄液の¹⁴Cの割合を除いたものとした（表5）。

「直接的な」経皮吸収では、雄ラットへ経皮投与したときの皮膚からの吸収率は時間に依存していた。最高用量の群である第3群における吸収の割合が各時点とも最も低かった。経皮投与後24時間目の吸収率は第1、2、および3群においてそれぞれ5.46%、0.743%および0.145%であることから、投与量が増加するにしたがってフルミオキサジンの経皮吸収率は減少した。

「間接的な」経皮吸収では、吸収率と、時間または投与量間で明らかな依存性はなかった。しかし、投与後24時間以内の「間接的な」経皮吸収は第1、2、および3群においてそれぞれ8.91%、4.14%および4.99%であることから、「間接的な」評価法でも雄ラットにおけるフルミオキサジンの経皮吸収率は低いことが示された。

上で述べた¹⁴Cフルミオキサジンの経皮吸収の2つの評価方法のうち、次の考察に基づけば、「直接」法がより適当な評価方法であると考えられる。¹⁴Cの総回収率は常に完全に100%というわけではなく、複雑な実験操作のために通常は変動してしまう。低経皮吸収の化合物の場合は、¹⁴Cの総回収率が変動したために、「間接」評価法では実際の吸収を見誤ることになる。「直接」法から、経皮投与したフルミオキサジンは生体内への移行が低いことがわかるので、低経皮吸収の化合物の例はフルミオキサジンにも当てはまる。また、このことについては、「直接」法では、投与量や暴露時間に依存した吸収量が認められるのに対し、「間接」法では、吸収量が投与量や暴露時間とは無関係であることから裏付けられる。

表1 調製後4時間の投与液の均一性 (予備試験)

調製後の 時間 (hr)	濃度 ($\times 10^6$ dpm/g)					
	目標投与量 (mg/ラット)					
	0.02		0.2		1	
0	2.52 \pm 0.198	0.079	4.11 \pm 0.346	0.084	3.86 \pm 0.145	0.037
1	2.56 \pm 0.050	0.020	4.33 \pm 0.129	0.030	3.84 \pm 0.138	0.036
2	2.31 \pm 0.045	0.020	4.30 \pm 0.182	0.042	3.93 \pm 0.151	0.039
3	2.10 \pm 0.064	0.031	4.63 \pm 0.077	0.017	4.00 \pm 0.044	0.011
4	2.04 \pm 0.135	0.066	4.15 \pm 0.593	0.143	4.17 \pm 0.097	0.023

数字は各試料3個ずつの「平均値 \pm 標準偏差」および「C.V.値 (標準偏差/平均値)」を示す。

表2 調製後4時間の投与液の安定性 (予備試験)

調製後の 時間 (hr)	投与液中の ^{14}C フルミオキサジンの放射化学的純度の 総量に対する割合 (%)								
	目標投与量 (mg/ラット)								
	0.02			0.2			0.1		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
0	99.0	98.9	99.1	98.9	99.2	99.2	99.3	99.3	99.4
4	99.0	98.6	99.1	99.1	99.1	99.4	99.6	99.4	99.5

数字は各試料2個ずつの平均値を示す。

TLC分析での溶媒系は、A) ジエチルエーテル、B) ベンゼン/酢酸エチル=4/1、
C) トルエン/アセトニトリル/メタノール=20/4/1

表3 投与製剤、野外で使用する場合の製剤およびブランク製剤の粒子の
分布状態 (予備試験)

剤型	Lot No.	粒子の大きさ
		粒子径 (Median) (μm)
投与液	91071501	11.3
	91071502	10.8
	91071503	10.1
ブランク	T1	8.0
野外	UA05L11	5.4

数字は各試料3個ずつの平均値を示す。

投与液：調製した投与製剤 (目標投与量 0.02mg/ラット)

ブランク：フルミオキサジンを含まないブランクフルミオキサジン 50WDG 製剤

野外：野外で使用する場合のフルミオキサジン 50WDG 製剤

表4 ^{14}C フルミオキサジンを雄ラットに経皮投与し、0.5、1、2、4、10 および 24 時間
暴露後の ^{14}C 回収率

分面	投与 ^{14}C 量に対する割合 (%)					
	暴露時間 (hr)					
	0.5	1	2	4	10	24
第1群 (0.02mg/ラット)						
糞	0.001 ⁽³⁾	0.001 ⁽¹⁾	0.001	<0.000 DL	0.169	2.06
尿	<0.000 DL	0.002 ⁽³⁾	0.047	0.081	0.301	1.30
血液	<0.02 DL	0.027 ⁽³⁾	0.025 ⁽¹⁾	0.023	0.028	0.032
肝臓	0.081	0.081	0.164	0.214	0.217	0.232
腎臓	0.040	0.084	0.051	0.068	0.047	0.048
皮膚投与部位	15.3	6.07	8.39	4.72	5.93	13.0
屍体	0.481 ⁽³⁾	0.827	0.802	1.12	1.67	1.75
投与部位洗浄液	75.9	87.5	81.2	87.1	86.9	78.1
保護剤洗浄液	<0.04 DL	0.065 ⁽¹⁾	0.107 ⁽¹⁾	0.053 ⁽¹⁾	0.080 ⁽²⁾	0.081 ⁽³⁾
ケージ洗浄液	<0.04 DL	<0.04 DL	<0.04 DL	<0.04 DL	0.095 ⁽¹⁾	<0.04 DL
合計	91.7	94.6	90.7	93.3	95.3	96.6
第2群 (0.2mg/ラット)						
糞	<0.000 DL	0.000 ⁽³⁾	0.003 ⁽³⁾	<0.000 DL	0.090 ⁽¹⁾	0.231
尿	0.002 ⁽¹⁾	0.003 ⁽¹⁾	0.035 ⁽²⁾	0.011 ⁽³⁾	0.051	0.153
血液	<0.02 DL	<0.02 DL	<0.02 DL	<0.02 DL	<0.02 DL	<0.02 DL
肝臓	<0.02 DL	<0.02 DL	0.032 ⁽²⁾	0.026 ⁽³⁾	0.026	0.024
腎臓	0.007	0.005	0.008	0.007	0.007	0.007
皮膚投与部位	1.28	1.85	1.50	0.945	5.77	1.60
屍体	<0.4 DL	<0.4 DL	0.454 ⁽¹⁾	<0.3 DL	0.575 ⁽²⁾	0.438 ⁽³⁾
投与部位洗浄液	94.6	93.1	92.5	94.7	89.5	94.2
保護剤洗浄液	<0.04 DL	0.046 ⁽¹⁾	0.041 ⁽¹⁾	<0.04 DL	0.047 ⁽¹⁾	0.114 ⁽²⁾
ケージ洗浄液	<0.04 DL	<0.04 DL	<0.04 DL	<0.04 DL	<0.04 DL	<0.04 DL
合計	95.9	95.0	94.2	95.7	95.6	96.6
第3群 (1mg/ラット)						
糞	0.002 ⁽²⁾	0.000 ⁽¹⁾	0.001 ⁽¹⁾	<0.000 DL	0.050 ⁽¹⁾	<0.000 DL
尿	<0.000 DL	0.001 ⁽¹⁾	0.002 ⁽¹⁾	0.008 ⁽²⁾	0.024	0.037
血液	<0.02 DL	<0.02 DL	<0.02 DL	<0.02 DL	<0.02 DL	<0.02 DL
肝臓	<0.02 DL	<0.02 DL	<0.02 DL	<0.02 DL	<0.02 DL	<0.02 DL
腎臓	0.006 ⁽²⁾	0.006 ⁽¹⁾	<0.003 DL	<0.003 DL	0.004 ⁽¹⁾	<0.003 DL
皮膚投与部位	1.09	0.942	0.472	1.39	1.06	2.21
屍体	<0.4 DL	<0.4 DL	<0.4 DL	<0.4 DL	0.458 ⁽³⁾	0.432 ⁽¹⁾
投与部位洗浄液	95.8	95.9	96.4	95.1	92.8	92.8
保護剤洗浄液	<0.04 DL	0.080	0.152 ⁽²⁾	0.078 ⁽²⁾	0.125 ⁽¹⁾	<0.04 DL
ケージ洗浄液	<0.04 DL	<0.04 DL	<0.04 DL	<0.04 DL	<0.04 DL	<0.04 DL
合計	96.9	96.8	96.9	96.5	94.3	95.2

数字は4匹のラットの平均値を示す。

DL: 検出限界 (Detection Limit) 以下。

(1): 1匹の値 (他の3匹は検出限界以下)。

(2): 2匹の平均値 (他の2匹は検出限界以下)。

(3): 3匹の平均値 (他の1匹は検出限界以下)。

表5 ^{14}C フルミオキサジンを雄ラットに経皮投与し、0.5、1、2、4、10および24時間暴露後の ^{14}C 吸収率

投与暴露 時間 (hr)	投与 ^{14}C に対する%					
	第1群		第2群		第3群	
	直接	間接	直接	間接	直接	間接
0.5	0.483 ± 0.2726	8.81 ± 1.756	0.007 ± 0.0035	4.16 ± 0.428	0.004 ± 0.0049	3.08 ± 1.108
1	1.01 ± 0.155	6.44 ± 2.589	0.006 ± 0.0032	5.03 ± 1.791	0.002 ± 0.0026	3.15 ± 0.540
2	1.07 ± 0.201	10.4 ± 3.03	0.157 ± 0.2807	6.00 ± 0.923	0.001 ± 0.0007	3.06 ± 0.864
4	1.51 ± 0.189	8.20 ± 1.591	0.034 ± 0.0162	4.32 ± 0.332	0.004 ± 0.0049	3.46 ± 2.017
10	2.46 ± 0.159	7.14 ± 0.739	0.393 ± 0.3023	4.76 ± 0.766	0.381 ± 0.2515	6.07 ± 4.594
24	5.46 ± 0.592	8.91 ± 1.345	0.743 ± 0.2784	4.14 ± 0.429	0.145 ± 0.2145	4.99 ± 3.474

数字は4匹の平均値 \pm 標準偏差を示す。

直接：尿、糞、血液、肝臓、腎臓、屍体およびケージ洗浄液からの投与 ^{14}C に対する回収率の合計。

間接：100%から皮膚投与部位、投与部位洗浄液および投与部位保護材洗浄液の ^{14}C の割合を除いた値。

(10) フルミオキサジンのラットおよびウサギにおける胎盤透過性

(資料 I - 10)

試験機関 : 住友化学工業株式会社

報告書作成年 : 1993 年

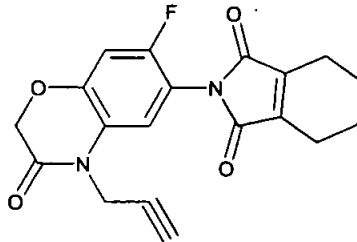
試験目的 :

フルミオキサジンの経口催奇形性試験においてラットでは 30 mg/kg/day で胎児に影響がみとめられたが (資料 8-2)、ウサギにおいては 3000 mg/kg/day でも胎児に対する影響はみとめられなかった (資料 8-3)。当該毒性の種差が胎児への移行性の差に起因するかどうかを明らかにするために本試験を実施した。(申請者注)

標識化合物 :

化学名 : N-(7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-プロポ-2-ニル-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)シロヘキサ-1-エン-1, 2-ジカルボキシル

化学構造 :



放射化学的純度 :

比放射能 :

試験動物 : SD 系妊娠ラット : 10~12 週齢、妊娠 12 日目、

《組織中 ^{14}C 濃度》 1 群 4 匹 (4 群)、体重 : 265~318g

《代謝物分析》 1 群 15 匹 (2 群)、体重 245~368g

: JW/NIBS 系妊娠ウサギ : 6 ヶ月齢、妊娠 12 日目、

《組織中 ^{14}C 濃度》 1 群 2 匹 (4 群)、体重 : 2.94~3.12kg

《代謝物分析》 1 群 7 匹 (2 群)、体重 2.85~3.44kg

試験方法 :

《組織中 ^{14}C 濃度》

phenyl 基を ^{14}C で標識したフルミオキサジンのコーンオイル懸濁液を SD (Sprague-Dawley) 系妊娠ラットおよび JW/NIBS 系妊娠ウサギに、30mg/kg の割合で 1 回経口投与し、投与後 1、2、4、24 時間目に屠殺し、糞、尿、血液および各種組織について放射能測定した。

《血球、血漿、肝臓および胎児中の代謝物の分析》

phenyl 基を ^{14}C で標識したフルミオキサジンのコーンオイル懸濁液を SD (Sprague-Dawley) 系妊娠ラットおよび JW/NIBS 系妊娠ウサギに、30mg/kg の割合で 1 回経口投与し、ラットは投与後 1 および 24 時間目、ウサギは投与後 2 および

24 時間目に屠殺した。血球、血漿、肝臓および胎児を各投与群ごとにまとめ、抽出後、TLC 分析に供した。

【投与量設定根拠】

試験結果：

《¹⁴C 排泄》

投与された ¹⁴C は、投与後 24 時間目までにラットで 76.6% (糞：54.9%、尿：21.7%)、ウサギで 30.2% (糞：18.3%、尿：12.0%) が排泄された (表 1)。

《組織中 ¹⁴C 濃度》

ラットにおける胎児および母獣中の ¹⁴C 濃度は投与後 2~4 時間目を最高値 (血液：2.73、血球：2.46、血漿：3.14、羊水：1.46、胎児：0.782、胎盤：2.03；単位 ppm) を示し、その後速やかに減少した。母獣組織中の ¹⁴C 濃度は、胎児、羊水中の ¹⁴C 濃度より高値を示した (表 2)。

ウサギにおける胎児および母獣中の ¹⁴C 濃度は投与後 4 時間目に最高値 (血液：1.2、血球：0.65、血漿：1.7、羊水：0.30、胎児：0.2、胎盤：0.42；単位 ppm) を示した。母獣組織中の ¹⁴C 濃度は、胎児、羊水中の ¹⁴C 濃度より高値を示した (表 2)。

ラットにおける投与 ¹⁴C 量に対する ¹⁴C 分布率は試験中を通して、血液、血球および血漿へは 0.6% 以下、羊水、胎児および胎盤へは 0.03% 以下であった (表 2)。

ウサギにおける投与 ¹⁴C 量に対する ¹⁴C 分布率は試験中を通して、血液、血球および血漿へは 0.2% 以下、羊水、胎児および胎盤へは 0.001% 以下であった (表 2)。

¹⁴C 透過率 (TR = 組織中 ¹⁴C 濃度 / 母獣血漿中 ¹⁴C 濃度) は、ラット、ウサギともに、羊水、胎児、卵巣、胎盤および子宮で投与後 24 時間目までに経時的に若干増加した。投与後 24 時間目までの胎児の TR 値はラットで 0.21~0.26、ウサギで 0.09~0.14 であった (表 3)。

《排泄物中の代謝物の分析》

両動物種から検出された代謝物はラット一般代謝試験 (資料 I-1) で検出された代謝物とほぼ同等であった。

ラットにおいて、糞中の主要代謝物は親化合物 (投与量の 38.4%) であり、その他、3-OH-S-53482、4-OH-S-53482、3-OH-S-53482-SA および 4-OH-S-53482-SA がそれぞれ投与量の 0.6%、0.5%、3.1% および 1.5% 検出された。尿中においては、親化合物は非主要代謝物 (投与量の 0.2%) であり、主要代謝物として、APF、3-OH-S-53482、

4-OH-S-53482、AcAPFA および 3-OH-S-53482-SA がそれぞれ投与量の 3.4%、2.4%、1.1%、2.1% および 2.0% 検出された (表 4)。

ウサギにおいて、糞中の主要代謝物は親化合物 (投与量の 12.3%) であり、その他、4-OH-S-53482 および AcAPFA がそれぞれ投与量の 0.5% および 0.2% 検出された。尿中においては、親化合物は検出されず、主要代謝物として APF および AcAPFA がそれぞれ投与量の 0.7% および 2.3% 検出された (表 4)。

《血球、血漿、肝臓および胎児中の代謝物の分析》

TLC オートラジオグラムにより定性的に同等な代謝物が両動物種の間に認められた。

ラットにおいて、投与後 24 時間以内の肝臓中の主要代謝物は親化合物であり、投与後 2 時間で最高値 (2.8ppm) を示し、その後、速やかに減少した。他の組織では試験を通して、親化合物は 0.09ppm 以下であった。血球および肝臓中の主要代謝物は 3-OH-S-53482 および 4-OH-S-53482 であり、最高濃度は血球ではそれぞれ 0.20ppm および 0.30ppm、肝臓ではそれぞれ 0.87ppm および 1.09ppm であった。血漿中の主要代謝物は APF および 4-OH-S-53482 であり、投与後 1 時間目においてそれぞれ 0.51ppm および 0.35ppm の最高値を示した。また、胎児中の主要代謝物は親化合物および 4-OH-S-53482 であり、投与後 1 時間目においてそれぞれ 0.06ppm および 0.07ppm の最高値を示した (表 5)。

ウサギにおいては、AcAPFA および 4-OH-S-53482 が、血球、血漿および肝臓中の主要代謝物であり、最高値はそれぞれ、血球で 0.05ppm および 0.01ppm、血漿で 0.22ppm および 0.07ppm、肝臓で 0.23ppm および 0.32ppm であった。胎児中においては、親化合物と 3-OH-S-53482 が検出され、最高値はそれぞれ 0.02ppm および 0.01ppm であった (表 6)。

本試験で妊娠ラットおよび妊娠ウサギに検出されたフルミオキサジンの主要代謝物は非妊娠ラット (資料 I-1、2) で認められた代謝物と一致していたことから、ラットおよびウサギにおいて、フルミオキサジンは同様の代謝反応を受けると推定された。本化合物の主要代謝反応は 1) 3, 4, 5, 6-tetrahydrophthalimido 側の cyclohexene 環の水酸化、2) imide 結合の開裂、3) benzoxazinone 環の amide 結合の開裂、4) aniline 誘導体の amino 基におけるアセチル化、5) 3, 4, 5, 6-tetrahydrophthalimido 側の 1-C の位置へのスルホン酸基の導入であった。

表1 [phenyl-¹⁴C] フェニチンを妊娠ラットまたは妊娠ウサギに 30mg/kg の割合で
1 回経口投与したときの投与後 24 時間目までの累積 ¹⁴C 排泄率

動物種	分画	投与量に対する割合 (%)
ラット	糞	54.9
	尿	21.7
	合計	76.6
ウサギ	糞	18.3
	尿	12.0
	合計	30.2

数字は、ラットでは 4 匹の、ウサギでは 2 匹の平均値を示す。

表2 [phenyl-¹⁴C] フルミオキサジンを経口投与したときの投与後1、2、4、24時間目の胎児、羊水および母体組織における組織中¹⁴C濃度と組織分布率

動物種 組織	組織中 ¹⁴ C濃度 μg-フルミオキサジン相当量/g-組織 (ppm)				投与量に対する割合 (%)			
	投与後の時間 (hr)				投与後の時間 (hr)			
	1	2	4	24	1	2	4	24
ラット								
羊水	0.84	1.14	1.46	0.33	0.007	0.007	0.010	0.006
血液	1.80	2.59	2.73	1.26	0.344	0.484	0.537	0.234
血球	1.10	2.05	2.46	2.45	0.094	0.171	0.217	0.203
血漿	2.18	3.14	2.96	0.50	0.223	0.314	0.311	0.049
骨髄	1.15	1.54	1.48	0.39				
脂肪	3.11	2.25	2.54	0.704	0.508	0.360	0.432	0.112
胎児	0.562	0.672	0.782	0.12	0.002	0.002	0.002	0.001
腎臓	4.96	8.69	8.28	2.05	0.103	0.156	0.158	0.033
肝臓	9.63	12.4	13.2	2.42	1.25	1.51	1.60	0.239
卵巣	2.16	2.78	2.85	0.46	0.002	0.003	0.003	0.001
胎盤	1.32	1.79	2.03	0.52	0.012	0.015	0.017	0.027
脾臓	1.12	1.52	1.58	0.58	0.008	0.010	0.011	0.005
子宮	1.59	2.42	2.29	0.54	0.036	0.044	0.040	0.012
ウサギ								
羊水	<0.1 ^{a)}	0.2	0.2	0.3	N. D. ^{a)}	0.001	0.001	0.001
血液	0.5 ^{b)}	1.0	1.2	0.6	0.082 ^{b)}	0.177	0.198	0.098
血球	0.3 ^{b)}	0.6	0.6	0.3	0.015 ^{b)}	0.030	0.036	0.020
血漿	0.6 ^{b)}	1.5	1.7	0.8	0.076 ^{b)}	0.173	0.193	0.096
骨髄	<0.2 ^{a)}	0.3	0.4	0.2				
脂肪	<0.2 ^{a)}	<0.2 ^{a)}	0.3 ^{b)}	<0.2 ^{a)}	N. D. ^{a)}	N. D. ^{a)}	0.036 ^{b)}	N. D. ^{a)}
胎児	<0.1 ^{a)}	0.1	0.2 ^{b)}	0.1	N. D. ^{a)}	0.000	0.000 ^{b)}	0.000
腎臓	2.5	10.8	14.4	5.6	0.039	0.159	0.205	0.093
肝臓	3.9 ^{b)}	5.3	7.1	7.0	0.389 ^{b)}	0.406	0.545	0.683
卵巣	0.7 ^{b)}	0.6	0.7	0.3	0.001 ^{b)}	0.000	0.000	0.000
胎盤	0.1 ^{b)}	0.4	0.4	0.3	0.000 ^{b)}	0.001	0.000	0.001
脾臓	0.3 ^{b)}	0.6	0.6	0.3	0.000 ^{b)}	0.001	0.001	0.000
子宮	<0.2 ^{a)}	0.8	1.0	0.9	N. D. ^{a)}	0.017	0.013	0.014

数字は、ラットでは4匹の、ウサギでは2匹の平均値を示す。

a) 検出限界以下

b) 1匹の数値を示す (他の1匹が検出限界以下のため)

表3 [phenyl-¹⁴C] カルピタジン を妊娠ラットまたは妊娠ウサギに 30mg/kg の割合で 1 回経口投与したときの投与後 1、2、4、24 時間目の胎児、羊水および 母獣組織における ¹⁴C 透過率 (組織中 ¹⁴C 濃度 / 母獣血漿中 ¹⁴C 濃度)

動物種 組織	¹⁴ C 透過率			
	投与後の時間 (hr)			
	1	2	4	24
ラット				
羊水	0.38	0.36	0.49	0.67
胎児	0.25	0.21	0.26	0.24
卵巣	0.99	0.87	0.96	0.93
胎盤	0.60	0.57	0.69	1.04
子宮	0.72	0.79	0.78	1.09
ウサギ				
羊水	N. D. ^{a)}	0.11	0.15	0.38
胎児	N. D. ^{a)}	0.09	0.10 ^{b)}	0.14
卵巣	0.12 ^{b)}	0.42	0.42	0.47
胎盤	0.21 ^{b)}	0.28	0.25	0.35
子宮	N. D. ^{a)}	0.55	0.61	1.11

数字は、ラットでは 4 匹の、ウサギでは 2 匹の平均値を示す。

a) 検出限界以下

b) 1 匹の数値を示す (他の 1 匹が検出限界以下のため)

表4 [phenyl-¹⁴C] フルミオキサジンを妊娠ラットまたは妊娠ウサギに 30mg/kg の割合で
1 回経口投与したときの投与後 24 時間目までの糞および尿中代謝物

代謝物	投与量に対する (%)	
	尿	糞
ラット		
フルミオキサジン	0.2	38.4
APF	3.4	0.3
3-OH-S-53482	2.4	0.6
4-OH-S-53482	1.1	0.5
AcAPFA	2.1	0.3
3-OH-S-53482-SA	2.0	3.1
4-OH-S-53482-SA	0.8	1.5
3-OH-S-53482A-SA	0.9	0.3
未同定	9.3	7.1
未抽出 ¹⁴ C		2.8
合計	21.7	54.9
ウサギ		
フルミオキサジン	N. D.	12.3
APF	0.7	0.0
3-OH-S-53482	0.2	0.1
4-OH-S-53482	N. D.	0.5
AcAPFA	2.3	0.2
3-OH-S-53482-SA	N. D.	0.1
4-OH-S-53482-SA	N. D.	0.0
3-OH-S-53482A-SA	0.6	N. D.
未同定	8.2	4.2
未抽出 ¹⁴ C		0.8
合計	11.9	18.3

数字は、ラットでは 4 匹の、ウサギでは 2 匹の平均値を示す。

「未同定」は、未同定代謝物と TLC 上で明らかな代謝物が検出されなかった領域の合計とした。

N. D. : TLC 分析において検出されず

表5 [phenyl-¹⁴C] フルミオキサジンを妊娠ラットに 30mg/kg の割合で 1 回経口投与したときの
投与後 1、2、4、24 時間後の血球、血漿、肝臓および胎児中代謝物の経時的分布

代謝物	μg-フルミオキサジン相当量/g-組織							
	投与後の時間 (hr)							
	1	2	4	24	1	2	4	24
	血球				血漿			
フルミオキサジン	0.03	0.04	0.03	0.01	0.08	0.12	0.06	0.02
APF	0.01	0.02	0.05	0.00	0.51	0.45	0.17	0.00
3-OH-S-53482	0.11	0.20	0.18	0.03	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
4-OH-S-53482	0.19	0.30	0.28	0.04	0.35	0.42	0.42	0.05
AcAPFA	0.01	0.02	0.03	0.01	0.01	0.04	0.09	0.00
3-OH-S-53482-SA	0.03	0.08	0.05	N. D.	0.08	0.21	0.21	0.00
4-OH-S-53482-SA	0.01	0.03	0.02	0.00	0.03	0.10	0.10	0.00
未同定	0.31	0.70	0.76	0.14	0.81	1.32	1.43	0.21
未抽出 ¹⁴ C	0.41	0.65	1.05	2.21	0.30	0.49	0.49	0.22
合計	1.10	2.05	2.45	2.45	2.18	3.14	2.96	0.50
	肝臓				胎児			
フルミオキサジン	2.50	2.80	1.83	0.14	0.06	N. E.	N. E.	0.00
APF	0.14	0.28	0.27	0.03	0.00	N. E.	N. E.	N. D.
3-OH-S-53482	0.59	0.87	0.88	0.07	0.03	N. E.	N. E.	0.00
4-OH-S-53482	0.88	1.09	1.39	0.17	0.07	N. E.	N. E.	0.01
AcAPFA	0.09	0.10	0.11	0.02	0.02	N. E.	N. E.	0.01
3-OH-S-53482-SA	0.29	0.53	0.84	0.01	0.00	N. E.	N. E.	0.00
4-OH-S-53482-SA	0.09	0.13	0.19	0.01	0.00	N. E.	N. E.	0.00
未同定	2.40	3.23	3.69	0.62	0.30	N. E.	N. E.	0.07
未抽出 ¹⁴ C	2.65	3.42	3.95	1.35	0.07	N. E.	N. E.	0.02
合計	9.63	12.44	13.15	2.42	0.56	N. E.	N. E.	0.12

数字は、15 匹 (胎児) または 4 匹 (その他の組織) のラットから得た試料をプールして分析した結果を示す。

「未同定」は、未同定代謝物と TLC 上で明らかな代謝物が検出されなかった領域の合計とした。

N. D. : TLC 分析において検出されず

N. E. : 試験せず

表6 [phenyl-¹⁴C] フルミオキサジンを妊娠ウサギに 30mg/kg の割合で1回経口投与したときの
投与後1、2、4、24時間後の血球、血漿、肝臓および胎児中代謝物の経時的分布

代謝物	μg-フルミオキサジン相当量/g-組織							
	投与後の時間 (hr)							
	1	2	4	24	1	2	4	24
	血球				血漿			
フルミオキサジン	0.00	0.15	0.01	N. D.	0.00	0.01	0.02	N. D.
3-OH-S-53482	N. D.	0.01	0.02	N. D.	0.01	0.05	0.09	N. D.
4-OH-S-53482	0.00	0.01	0.01	N. D.	0.01	0.07	0.05	0.02
AcAPFA	0.00	0.01	0.05	0.03	0.03	0.13	0.22	0.02
3-OH-S-53482-SA	0.00	0.00	0.00	0.00	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
未同定	0.06	0.03	0.19	0.16	0.22	0.87	0.99	0.42
未抽出 ¹⁴ C	0.20	0.37	0.36	0.15	0.34	0.34	0.33	0.31
合計	0.27	0.57	0.65	0.33	0.61	1.46	1.69	0.78
	肝臓				胎児			
フルミオキサジン	0.12	0.15	0.11	0.08	N. E.	0.02	N. E.	0.01
APF	0.05	0.07	0.08	0.05	N. E.	N. D.	N. E.	N. D.
3-OH-S-53482	0.06	0.09	0.10	0.17	N. E.	0.01	N. E.	0.00
4-OH-S-53482	0.23	0.16	0.32	0.20	N. E.	N. D.	N. E.	N. D.
AcAPFA	0.11	0.14	0.20	0.23	N. E.	N. D.	N. E.	N. D.
未同定	1.81	2.95	3.54	3.13	N. E.	0.09	N. E.	0.07
未抽出 ¹⁴ C	1.52	1.70	2.74	3.10	N. E.	0.02	N. E.	0.03
合計	3.90	5.26	7.08	6.97	N. E.	0.14	N. E.	0.11

数字は、7匹(胎児)または2匹(その他の組織)のウサギから得た試料をプールして分析した結果を示す。

「未同定」は、未同定代謝物とTLC上で明らかな代謝物が検出されなかった領域の合計とした。

N. D. : TLC分析において検出されず

N. E. : 試験せず

3-OH-S-53482A-SA :

APF :

3-OH-S-53482 :

4-OH-S-53482 :

AcAPFA :

3-OH-S-53482-SA :

4-OH-S-53482-SA :

フルミキサジン : 7-fluoro-6-[(3, 4, 5, 6-tetrahydro) phthalimido]-4-(2-propynyl)-1, 4-benzoxazin-3(2H)-one

(11) フルミオキサジンのラットおよびマウスにおける胎盤移行性

(資料 I-11)

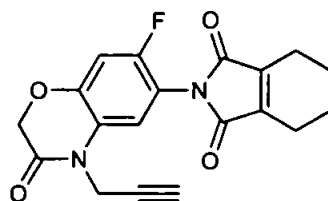
試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

供試化合物： [Ph-¹⁴C] フルミオキサジン

構造式：



化学名： *N*-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-プロパ-2-ニル-2H-1,4-ベンゾキザジン-6-イル)シクロヘキサ-1-エン-1,2-ジカルボキシミド

放射化学的純度：

比放射能：

供試動物：Sprague-Dawley ラット (雌)、妊娠 12 日目 (11~13 週齢)、体重：218~314 g
ICR マウス (雌)、妊娠 10 日目 (10~11 週齢)、体重：32~47 g

方法：

投与方法：¹⁴C-フルミオキサジンに非標識フルミオキサジンを加えて同位体希釈を行い、比放射能を 1.04 kBq/mmol とした後、コーンオイルに懸濁させて、30 mg/5 mL の投与液を調製した。ラットおよびマウスに ¹⁴C-フルミオキサジン投与液を、30 mg/kg の用量で強制単回経口投与した。各投与群の動物数、屠殺時点および検討項目を表 1 に示す。

用量設定根拠：

表1 各投与群における動物数、屠殺時点および検討項目

動物種	動物数	屠殺時点	検討項目
ラット	4匹/屠殺時点	投与後1、2、4、8、 24および72時間目	排泄物の分析、組織中 ¹⁴ C濃度、 血球、血漿および肝臓中代謝物の分析
マウス	4匹/屠殺時点	投与後1、2、4、8、 24および72時間目	排泄物の分析、組織中 ¹⁴ C濃度、 肝臓中代謝物の分析
マウス	15匹/屠殺時点	投与後1および 24時間目	血球、血漿および胎仔中代謝物の分析

試料の採取：¹⁴C-フルミオキサジンを投与後、1~24時間目に屠殺予定のラットはアルミニウム製ケージに、72時間目に屠殺予定のラット、およびマウスはガラス製代謝ケージに收容した。表1に示した時点でラットおよびマウスを放血致死させ、骨髄、脂肪、胎仔、腎臓、肝臓、卵巣、胎盤、脾臓および子宮を摘出した。また、ラットについては投与後3日間(1回/日)、マウスについては投与後1日間の尿および糞を分別採取した。採取後、代謝ケージを水洗し、洗浄液を採取した。

分析方法：尿およびケージ洗浄液中の放射能はLSCにより測定した。ケージ洗浄液中の放射能は尿排泄に含めた。投与後1および2日目の糞はアセトニトリル、次いで水でそれぞれ3回抽出し、3日目の糞は水を加えてホモジナイズした。糞抽出液の放射能はLSCにより測定し、抽出残渣および糞ホモジネートは燃焼させた後、LSCにより放射能を測定した。投与後1および2日目の尿試料および糞抽出液を分析した。採取した血液は、一部を遠心分離により血球と血漿に分離し、各組織試料は、燃焼後、LSCにより放射能を測定した。血球、血漿、肝臓および胎仔試料の抽出および分析方法を図1に示す。各抽出液は、別試験にて採取された、含まれる代謝物の組成が明らかとなっている尿および糞抽出液を標品として、TLCコクロマトグラフィーにより代謝物を分析した。

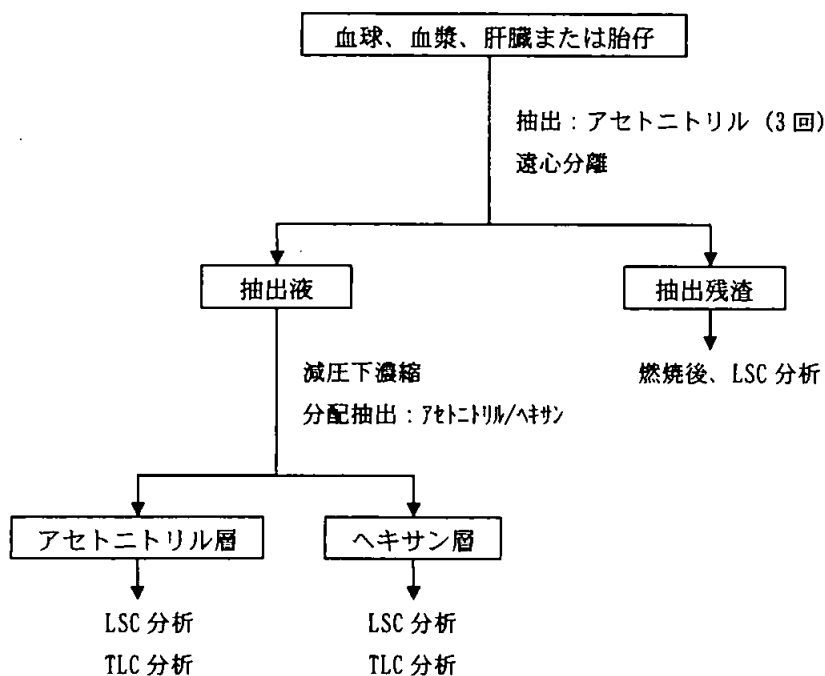


図1 血球、血漿、肝臓および胎仔の抽出および分析スキーム

結果：

排泄：¹⁴C-フルミオキサジン を 30 mg/kg の用量で妊娠ラットおよび妊娠マウスに単回経口投与後の放射能の排泄を表2に示す。ラットでは、投与後3日目までに投与量の95.7%が体外へと排泄され、マウスでは、投与後1日目までに95.8%が排泄された。ラットおよびマウスのいずれも主要な排泄経路は糞であった（それぞれ投与¹⁴C量の74.7%および72.9%）。

表2 ¹⁴C-フルミオキサジン を 30 mg/kg の用量で妊娠ラットおよび妊娠マウスに単回経口投与後の放射能の排泄

動物種	試料	投与量に対する割合 (%) ^a		
		1日目	2日目	3日目
ラット	糞	60.9	74.0	74.7
	尿	18.8	20.7	21.0
	合計	79.7	94.7	95.7
マウス	糞	72.9	N. E. ^b	N. E.
	尿	22.9	N. E.	N. E.
	合計	95.8	N. E.	N. E.

a：ラットの数値は、4匹の平均値を示し、マウスの数値は、4匹のマウスの糞および尿を合わせて分析した。

b：測定せず。

組織分布： ^{14}C -フルミオキサジン 30 mg/kg の用量で妊娠ラットおよび妊娠マウスに投与後、1、2、4、8、24 および 72 時間目の胎仔、羊水および母獣の組織中放射能濃度を、表 3 および 4 に示し、消失相における組織中放射能濃度の生物学的半減期を、表 5 に示す。母獣の血液、血球および血漿中放射能濃度は、ラットでは、投与後 4~8 時間目に最高値 $2.80\sim 4.10\text{ ppm}$ を示し、マウスでは投与後 1 時間目に最高値 $5.36\sim 9.07\text{ ppm}$ を示した後、速やかに減少した。胎仔における放射能濃度は、ラットおよびマウスともに、試験期間を通じて母獣の組織中濃度と比較してやや低く推移し、投与後 1 時間目に最高値（ラット： 1.05 ppm 、マウス： 1.72 ppm ）に達した後、速やかに減少し、生物学的半減期は、ラットおよびマウスでそれぞれ 14 時間および 5 時間であった。母獣の組織中放射能濃度は、ラットでは投与後 1~8 時間目に最高値に達し、マウスでは脂肪を除き、投与後 1 時間目に最高値に達した後、速やかに減少した。組織中放射能濃度の生物学的半減期は、ラットおよびマウスでそれぞれ 9~69 時間および 4~12 時間であった。組織中放射能の最高濃度への到達、および最高濃度以降の減少速度のいずれもラットよりマウスの方が速い傾向を示した。

^{14}C -フルミオキサジン 30 mg/kg の用量で妊娠ラットおよび妊娠マウスに投与した後の放射能移行比（組織中放射能濃度/母獣血漿中放射能濃度）を表 6 に示す。羊水、胎仔、卵巣、胎盤および子宮への放射能移行比は、ラットおよびマウスのいずれにおいても経時的にやや増加する傾向を示した。胎仔への放射能移行比は、ラットでは 0.46 以下、マウスでは 0.71 以下であり、卵巣、胎盤および子宮より小さかった。

表3 ¹⁴C-フルミオキサジンを30 mg/kgの用量で妊娠ラットに投与後、1、2、4、8、24
および72時間目の胎仔、羊水および母獣の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (μg フルミオキサジン相当/g 組織) ^a					
	1時間目	2時間目	4時間目	8時間目	24時間目	72時間目
羊水	0.93 (0.003) ^b	0.99 (0.007)	1.19 (0.010)	0.88 (0.013)	0.94 (0.019)	0.06 (0.002)
血液	2.34 (0.432) ^c	2.59 (0.446)	3.07 (0.556)	3.30 (0.651)	2.04 (0.541)	1.03 (0.296)
血球	2.19 (0.180)	2.57 (0.199)	3.48 (0.282)	4.10 (0.364)	3.40 (0.405)	1.98 (0.251)
血漿	2.54 (0.250)	2.70 (0.249)	2.80 (0.271)	2.36 (0.248)	1.34 (0.192)	0.06 (0.010)
骨髓	1.83 (-)	1.75 (-)	1.94 (-)	1.90 (-)	0.64 (-)	0.14 (-)
脂肪	1.07 (0.171)	2.40 (0.360)	2.45 (0.379)	3.58 (0.620)	1.77 (0.402)	<0.03 ^d (N. D.) ^d
胎仔	1.05 (0.004)	0.74 (0.002)	0.88 (0.004)	0.78 (0.002)	0.24 (0.003)	0.03 (0.002)
腎臓	6.32 (0.116)	6.50 (0.116)	6.22 (0.109)	6.11 (0.052)	2.81 (0.077)	0.47 (0.015)
肝臓	15.0 (1.80)	14.4 (1.59)	14.9 (1.45)	13.9 (0.484)	4.21 (0.717)	0.58 (0.121)
卵巣	2.30 (0.002)	2.15 (0.002)	1.98 (0.002)	2.10 (0.001)	0.72 (0.001)	0.13 (0.000)
胎盤	1.70 (0.006)	1.70 (0.013)	2.34 (0.015)	1.90 (0.013)	1.12 (0.018)	0.14 (0.004)
脾臓	1.56 (0.013)	1.66 (0.014)	1.84 (0.014)	1.83 (0.007)	0.92 (0.011)	0.35 (0.004)
子宮	1.45 (0.016)	1.63 (0.011)	2.08 (0.019)	1.71 (0.007)	0.70 (0.010)	0.08 (0.003)

a: データは4匹のラットの平均値を示す。

b: ()内の数値は、投与量に対する割合 (%) を示す。(-)は算出せず。

c: 血液、血球、血漿および脂肪の重量を、それぞれ体重の5.8%、2.6%、3.1%および5%として、投与量に対する割合を算出した。

d: 検出限界以下。

表4 ¹⁴C-フルミオキサジン を 30 mg/kg の用量で妊娠マウスに投与後、1、2、4、8、24 および 72 時間目の胎仔、羊水および母獣の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (μg フルミオキサジン相当/g 組織) ^a					
	1 時間目	2 時間目	4 時間目	8 時間目	24 時間目	72 時間目
羊水	4.80 (0.083) ^b	3.03 (0.052)	3.60 (0.168)	2.89 (0.093)	0.52 (0.019)	0.07 (0.006)
血液	8.24 (2.15) ^c	3.43 (0.935)	2.52 (0.656)	2.34 (0.591)	0.52 (0.133)	0.94 (0.290)
血球	5.36 (0.524)	2.81 (0.285)	1.20 (0.116)	2.68 (0.251)	0.85 (0.080)	1.81 (0.207)
血漿	9.07 (1.48)	4.13 (0.706)	3.76 (0.616)	2.11 (0.331)	0.11 (0.019)	0.04 (0.008)
骨髄	2.96 (-)	1.27 (-)	2.19 (-)	0.86 (-)	0.13 (-)	0.09 ^d (-)
脂肪	1.61 (0.270)	0.63 (0.110)	2.31 (0.395)	0.48 (0.077)	0.14 (0.024)	0.06 (0.013)
胎仔	1.72 (0.018)	1.23 (0.014)	1.27 (0.021)	0.77 (0.015)	0.08 (0.002)	0.01 ^e (0.001) ^e
腎臓	9.07 (0.304)	3.93 (0.162)	3.93 (0.148)	2.62 (0.093)	0.35 (0.013)	0.23 (0.011)
肝臓	11.8 (2.25)	5.87 (1.17)	6.71 (1.35)	4.35 (0.771)	1.08 (0.219)	0.54 (0.139)
卵巣	3.55 (0.007)	2.02 (0.003)	2.33 ^e (0.005)	1.29 (0.002)	0.19 (0.000)	0.11 ^e (0.000) ^e
胎盤	3.17 (0.114)	2.34 (0.108)	2.95 (0.122)	2.14 (0.101)	0.36 (0.009)	0.10 (0.009)
脾臓	2.52 (0.045)	1.20 (0.028)	1.47 (0.038)	0.83 (0.019)	0.15 (0.003)	0.12 (0.003)
子宮	3.73 (0.124)	1.75 (0.071)	2.70 (0.125)	1.95 (0.078)	0.31 (0.011)	0.12 (0.008)

a: データは 4 匹のマウスの平均値を示す。

b: () 内の数値は、投与量に対する割合 (%) を示す。(-) は算出せず。

c: 血液、血球、血漿および脂肪の重量を、それぞれ体重の 7.8%、2.9%、4.9% および 5% とし、投与量に対する割合を算出した。

d: 2 匹のマウスの平均値を示す。(他の 2 匹の値は検出限界以下であった。)

e: 3 匹のマウスの平均値を示す。(他の 1 匹の値は検出限界以下であった。)

表5 ^{14}C -フルミオキサジンを 30 mg/kg の用量で妊娠ラットおよび妊娠マウスに投与後の組織中放射能濃度の生物学的半減期

組織	生物学的半減期 (hr) ^a	
	ラット	マウス
羊水	17 (4~72 時間) ^b	12 (1~72 時間)
血液	35 (8~72 時間)	7 (1~24 時間)
血球	69 (8~72 時間)	10 (1~24 時間)
血漿	12 (4~72 時間)	4 (1~24 時間)
骨髄	17 (4~72 時間)	6 (1~24 時間)
脂肪	9 (8~72 時間)	6 (4~24 時間)
胎仔	14 (1~72 時間)	5 (1~24 時間)
腎臓	17 (2~72 時間)	5 (1~24 時間)
肝臓	14 (1~72 時間)	8 (1~24 時間)
卵巣	17 (1~72 時間)	6 (1~24 時間)
胎盤	17 (4~72 時間)	8 (1~24 時間)
脾臓	35 (4~72 時間)	6 (1~24 時間)
子宮	14 (4~72 時間)	7 (1~24 時間)

a: 相関係数は、ラットおよびマウスについて、それぞれ 0.95 および 0.92 以上であった。

b: () 内の数値は投与後時間を示す。

表6 ^{14}C -フルミオキサジンを 30 mg/kg の用量で妊娠ラットおよび妊娠マウスに投与後 1、2、4、8、24 および 72 時間目の羊水、胎仔、卵巣、胎盤および子宮における放射能移行比 (組織中放射能濃度/母獣血漿中放射能濃度)

動物種	組織	放射能移行比 ^a					
		1 時間目	2 時間目	4 時間目	8 時間目	24 時間目	72 時間目
ラット	羊水	0.37	0.37	0.45	0.39	1.15	1.14
	胎仔	0.41	0.28	0.32	0.33	0.28	0.46
	卵巣	0.89	0.79	0.72	0.90	0.87	2.63
	胎盤	0.67	0.63	0.85	0.82	1.36	2.81
	子宮	0.57	0.60	0.77	0.73	0.84	1.70
マウス	羊水	0.54	0.73	0.94	1.49	4.83	1.43
	胎仔	0.20	0.29	0.33	0.36	0.71	0.31
	卵巣	0.40	0.49	0.62	0.64	1.78	3.56
	胎盤	0.36	0.58	0.79	1.04	3.24	2.51
	子宮	0.42	0.43	0.72	0.96	2.80	3.12

a: データは 4 匹の動物の平均値を示す。

代謝： ^{14}C -フルミオキサジン を 30 mg/kg の用量で妊娠ラットおよび妊娠マウスに投与し、それぞれ投与後2日目または1日目までの尿および糞中代謝物を分析した。表7に示すように、ラットおよびマウスの糞中の主要成分は未変化体であり、投与量の約40%に達した。尿および糞中には、ラットおよびマウスでほぼ同様の代謝物が認められ、APF、Ac-APFA、3-OH-S-53482、4-OH-S-53482、4-OH-S-53482-SA、3-OH-A-SA および、ラットでのみ3-OH-S-53482-SAが認められた。

^{14}C -フルミオキサジンを投与後の、妊娠ラットおよび妊娠マウスの血球、血漿、肝臓および胎仔（マウスのみ）における代謝物分析の結果を表8および9に示す。ラットおよびマウスの組織中には、尿および糞中代謝物と同様の代謝物が認められた。ラットの肝臓において、未変化体が主要成分であり、投与後1時間目に最高濃度（3.78 ppm）を示した後、速やかに減少した。血球および血漿中にも未変化体が認められたが、0.06 ppm以下であった。ラットの血球、血漿および肝臓中には、3-OH-S-53482 および 4-OH-S-53482 が主要代謝物として認められ、投与後1~4時間目に最高濃度を示した後、減少した。マウスの血球および血漿中の主要代謝物はAPF および 4-OH-S-53482 であり、肝臓中には未変化体、4-OH-S-53482 および 4-OH-S-53482-SA が主として検出された。マウスの胎仔中の主要代謝物は4-OH-S-53482であった。

表7 ^{14}C -フルミオキサジン を 30 mg/kg の用量で妊娠ラットおよび妊娠マウスに投与後、それぞれ2日目または1日目までの尿および糞中代謝物の割合

代謝物	投与量に対する割合 (%) ^a			
	ラット		マウス	
	尿	糞	尿	糞
抽出画分				
フルミオキサジン	0.1	40.3	N. D. ^b	36.9
APF	3.8	0.5	3.4	0.9
3-OH-S-53482	1.1	1.1	2.8	0.3
4-OH-S-53482	1.1	0.6	1.1	1.2
Ac-APFA	2.1	0.6	1.6	0.9
3-OH-S-53482-SA	0.7	4.5	N. D.	N. D.
4-OH-S-53482-SA	0.4	2.6	1.2	9.7
3-OH-A-SA	0.8	0.4	0.5	1.0
その他	10.9	19.2	12.3	16.6
抽出残渣	-	4.2	-	5.5
合計	20.7	74.0	22.9	72.9

a: ラットのデータは4匹の平均値を示し、マウスのデータは4匹の試料を合わせて分析した結果を示す。

b: TLC分析で検出されず。

表 8 ¹⁴C-フルミオキサジン を 30 mg/kg の用量で妊娠ラットに投与後、1、2、4、8、24 および 72 時間目の血球、血漿および肝臓における代謝物量

代謝物	組織中放射能濃度 (μg フルミオキサジン換算/g 組織) ^a					
	1 時間目	2 時間目	4 時間目	8 時間目	24 時間目	72 時間目
血球						
抽出画分						
フルミオキサジン	0.05	0.05	0.06	0.01	N. D. ^b	N. D.
3-OH-S-53482	0.16	0.20	0.22	0.04	N. D.	N. D.
4-OH-S-53482	0.24	0.22	0.30	0.18	N. D.	N. D.
Ac-APFA	N. D.	N. D.	0.06	0.01	N. D.	N. D.
その他	1.02	1.06	0.97	1.23	0.35	0.03
抽出残渣	0.72	1.04	1.87	2.64	3.05	1.95
合計	2.19	2.57	3.48	4.10	3.40	1.98
血漿						
抽出画分						
フルミオキサジン	0.06	0.06	0.02	0.05	N. D.	N. D.
APF	0.07	0.24	0.17	N. D.	N. D.	N. D.
3-OH-S-53482	0.53	0.37	0.64	0.32	0.78	0.01
4-OH-S-53482	0.53	0.49	0.44	0.55	0.24	0.00
Ac-APFA	0.03	0.04	0.04	0.06	0.01	N. D.
3-OH-S-53482-SA	0.02	0.04	N. D.	0.01	0.04	N. D.
4-OH-S-53482-SA	0.03	0.04	0.04	0.03	0.15	0.00
その他	0.97	1.07	0.95	0.92	0.00	0.02
抽出残渣	0.30	0.36	0.49	0.44	0.17	0.03
合計	2.54	2.70	2.80	2.36	1.34	0.06
肝臓						
抽出画分						
フルミオキサジン	3.78	2.49	1.77	1.42	0.23	0.00
APF	0.50	0.50	0.38	0.37	0.07	0.00
3-OH-S-53482	0.54	0.77	0.82	0.73	0.15	0.00
4-OH-S-53482	1.44	1.22	1.23	1.30	0.27	0.00
Ac-APFA	0.25	0.27	0.23	0.29	0.07	N. D.
3-OH-S-53482-SA	0.29	0.41	0.53	0.51	0.09	0.00
4-OH-S-53482-SA	0.12	0.15	0.19	0.16	0.01	N. D.
3-OH-A-SA	N. D.	0.01	0.02	0.03	N. D.	0.00
その他	3.97	4.66	4.81	4.47	1.16	0.01
抽出残渣	4.08	3.88	4.90	4.62	2.15	0.56
合計	14.96	14.35	14.88	13.90	4.21	0.58

a: データは 4 匹のラットの試料を合わせて分析した結果を示す。

b: TLC 分析で検出されず。

表9 ¹⁴C-フルミオキサジン を 30 mg/kg の用量で妊娠マウスに投与後、1、2、4、8、24 および 72 時間目の血球、血漿、肝臓および胎子における代謝物量

代謝物	組織中放射能濃度 (μg フルミオキサジン換算/g 組織) ^a					
	1時間目	2時間目	4時間目	8時間目	24時間目	72時間目
血球						
抽出画分						
フルミオキサジン	0.06	N.E. ^b	N.E.	N.E.	0.01	N.E.
APF	0.15	N.E.	N.E.	N.E.	0.01	N.E.
3-OH-S-53482	0.08	N.E.	N.E.	N.E.	N.D. ^c	N.E.
4-OH-S-53482	1.71	N.E.	N.E.	N.E.	0.02	N.E.
Ac-APFA	0.07	N.E.	N.E.	N.E.	N.D.	N.E.
4-OH-S-53482-SA	0.07	N.E.	N.E.	N.E.	N.D.	N.E.
その他	1.61	N.E.	N.E.	N.E.	0.05	N.E.
抽出残渣	1.61	N.E.	N.E.	N.E.	0.76	N.E.
合計	5.35	N.E.	N.E.	N.E.	0.85	N.E.
血漿						
抽出画分						
APF	2.92	N.E.	N.E.	N.E.	0.02	N.E.
3-OH-S-53482	0.48	N.E.	N.E.	N.E.	N.D.	N.E.
4-OH-S-53482	1.65	N.E.	N.E.	N.E.	0.01	N.E.
4-OH-S-53482-SA	0.36	N.E.	N.E.	N.E.	N.D.	N.E.
その他	2.87	N.E.	N.E.	N.E.	0.05	N.E.
抽出残渣	0.80	N.E.	N.E.	N.E.	0.04	N.E.
合計	9.07	N.E.	N.E.	N.E.	0.11	N.E.
肝臓						
抽出画分						
フルミオキサジン	0.62	0.37	0.28	0.18	0.02	0.06
APF	0.01	0.03	0.11	0.08	0.01	0.00
3-OH-S-53482	0.23	0.08	0.08	0.08	N.D.	N.D.
4-OH-S-53482	3.23	1.47	1.75	0.94	0.01	0.00
Ac-APFA	0.09	0.03	0.08	0.03	N.D.	N.D.
4-OH-S-53482-SA	0.29	0.13	0.26	0.09	0.01	0.00
その他	2.08	1.03	2.20	1.29	0.08	0.00
抽出残渣	5.20	2.74	1.96	1.66	0.96	0.48
合計	11.76	5.87	6.71	4.35	1.08	0.54
胎子						
抽出画分						
フルミオキサジン	0.02	N.E.	N.E.	N.E.	0.00	N.E.
APF	0.01	N.E.	N.E.	N.E.	0.00	N.E.
3-OH-S-53482	0.04	N.E.	N.E.	N.E.	0.00	N.E.
4-OH-S-53482	0.78	N.E.	N.E.	N.E.	0.01	N.E.
Ac-APFA	0.05	N.E.	N.E.	N.E.	0.00	N.E.
その他	0.66	N.E.	N.E.	N.E.	0.03	N.E.
抽出残渣	0.14	N.E.	N.E.	N.E.	0.04	N.E.
合計	1.72	N.E.	N.E.	N.E.	0.08	N.E.

a: データは 4 匹 (肝臓) または 15 匹 (血球、血漿および胎子) のマウスの試料を合わせて分析した結果を示す。

b: 測定せず。

c: TLC 分析で検出されず。

予想代謝経路：フルミオキサジンのラットおよびマウスにおける主要な代謝経路（図2）は、3, 4, 5, 6-tetrahydrophthalimide 部分の cyclohexene 環の水酸化、イミド結合の開裂、benzoxazinone 環のアミド結合の開裂、アニリン誘導体のアミノ基のアセチル化、および3, 4, 5, 6-tetrahydrophthalimide 部分の1, 2位二重結合への亜硫酸の付加であった。

(12) フルミオキサジンを反復経口投与した妊娠ラットおよび妊娠ウサギにおける薬物動態試験

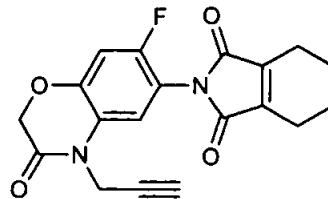
(資料 I-12)

試験機関：(株) ネモト・サイエンス

報告書作成年：2009 年

供試標識化合物：[フェニル-¹⁴C]フルミオキサジン

構造式：



化学名：N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-6-イル)シロヘキサ-1-エン-1,2-ジメチルカボキサミド

放射化学的純度：

比放射能：

供試動物：ラット；Wister Hannover系ラット、入荷時10週齢、初回投与時妊娠6日目、雌36匹

ウサギ：Kb1: NZW、入荷時6~7ヵ月齢、初回投与時妊娠6日目、雌24匹

方法：

投与液の調製：

ラット；[フェニル-¹⁴C]フルミオキサジンのトルエン溶液を非標識フルミオキサジン（純度：99.4%）と乳鉢上で混合して同位体希釈を行い、溶媒を留去させた後、コーンオイルを加えて6 mg/2.25 MBq/mL および6 mg/2.26 MBq/mLの投与液を調製した。

ウサギ；[フェニル-¹⁴C]フルミオキサジンのトルエン溶液を非標識フルミオキサジン（純度：99.4%）と乳鉢上で混合して同位体希釈を行い、溶媒を留去させた後、コーンオイルを加えて60 mg/2.25 MBq/mL および60 mg/2.23 MBq/mLの投与液を調製した。

投与方法：ラットおよびウサギに [フェニル-¹⁴C] フルミオキサジン投与液を 1 日 1 回 7 日間、経口ゾンデ（ラット）あるいはカテーテル（ウサギ）を用いて、30 mg/11.3 MBq/5 mL/kg/日（ラット）あるいは 30 mg/1.12 MBq/0.5 mL/kg/日（ウサギ）の用量で胃内に強制投与した。各試験群における投与量および投与回数・経路、動物種および数、ならびに検討項目を表 1 に示す。

表 1 各試験群における投与量および投与回数・経路、動物種および数ならびに検討項目

試験群	投与量	投与回数・経路	種	動物数	検討項目
1-1*	30 mg/kg/日	反復経口投与	ラット	3 匹	血液および血漿中放射能濃度推移 試料採取時点： 各回投与後 2、24 時間 最終投与後 2、4、6、8、24 時間
1-2	30 mg/kg/日	反復経口投与	ラット	1 匹	血液および血漿中放射能濃度推移 (予備動物、分析に使用せず)
2-1*	30 mg/kg/日	反復経口投与	ウサギ	3 匹	血液および血漿中放射能濃度推移 試料採取時点： 各回投与後 2、24 時間 最終投与後 2、4、6、8、24 時間
2-2	30 mg/kg/日	反復経口投与	ウサギ	1 匹	血液および血漿中放射能濃度推移 (予備動物、分析に使用せず)
1-3*	30 mg/kg/日	反復経口投与	ラット	3 匹	尿および糞中排泄 試料採取時点：各回投与後 24 時間
1-4	30 mg/kg/日	反復経口投与	ラット	1 匹	尿および糞中排泄 (予備動物、分析に使用せず)
2-3*	30 mg/kg/日	反復経口投与	ウサギ	3 匹	尿および糞中排泄 試料採取時点：各回投与後 24 時間
2-4	30 mg/kg/日	反復経口投与	ウサギ	1 匹	尿および糞中排泄 (予備動物、分析に使用せず)
1-5	30 mg/kg/日	反復経口投与	ラット	3 匹	組織中放射能濃度 試料採取時点：7 回投与後 7 時間
1-6	30 mg/kg/日	反復経口投与	ラット	3 匹	組織中放射能濃度 試料採取時点：7 回投与後 24 時間
1-7	30 mg/kg/日	反復経口投与	ラット	2 匹	組織中放射能濃度 (予備動物、分析に使用せず)
2-5	30 mg/kg/日	反復経口投与	ウサギ	3 匹	組織中放射能濃度 試料採取時点：7 回投与後 3 時間
2-6	30 mg/kg/日	反復経口投与	ウサギ	2 匹	組織中放射能濃度 試料採取時点：7 回投与後 24 時間 (この群の 1 匹は胎児がいなかったため、試験から除外)

試験群	投与量	投与回数・経路	種	動物数	検討項目
2-7	30 mg/kg/日	反復経口投与	ウサギ	1匹	組織中放射能濃度 試料採取時点：7回投与後24時間
2-7	30 mg/kg/日	反復経口投与	ウサギ	1匹	組織中放射能濃度 (予備動物、分析に使用せず)
1-8	30 mg/kg/日	反復経口投与	ラット	12匹	尿、糞および組織中の代謝物分析 試料採取時点：7回投与後7時間
1-9 ^b	30 mg/kg/日	反復経口投与	ラット	12匹	尿、糞および組織中の代謝物分析 試料採取時点：7回投与後24時間
1-10	30 mg/kg/日	反復経口投与	ラット	2匹	尿、糞および組織中の代謝物分析 (予備動物、分析に使用せず)
2-8	30 mg/kg/日	反復経口投与	ウサギ	6匹	尿、糞および組織中の代謝物分析 試料採取時点：7回投与後3時間
2-9 ^c	30 mg/kg/日	反復経口投与	ウサギ	6匹	尿、糞および組織中の代謝物分析 試料採取時点：7回投与後24時間
2-10	30 mg/kg/日	反復経口投与	ウサギ	2匹	尿、糞および組織中の代謝物分析 (予備動物、分析に使用せず)

a: 血液試料採取後、1-9 および 2-9 群の動物として引き続き試料採取を行った。

b: 1-1 および 1-3 群における動物 6 匹を試料採取終了後、使用した。

c: 2-1 および 2-3 群における動物 6 匹を試料採取終了後、使用した。

試料の採取：

血液および血漿中放射能濃度推移試験；表 1 に示した試料採取時点で、ラットは尾静脈より、ウサギは耳介静脈より、血液を採取した。血液の一部は遠心分離し、血漿を得た。

尿および糞中排泄試験；表 1 に示した試料採取時点で、代謝ケージに収容したラットおよびウサギの尿および糞を採取した。尿試料採取直後にケージを蒸留水で洗浄し、洗浄液を採取した（ケージ洗浄液）。

組織中放射能濃度試験；表 1 に示した試料採取時点で、ラットは軽エーテル麻酔下で、ウサギは塩酸ケタミン麻酔下で、それぞれ腹部大動脈から脱血安楽死させた後、以下の組織を摘出した。血液の一部は遠心分離し、血漿と血球を得た。羊水を除く組織は生理食塩水で洗浄し、羊水は摘出した胎児のすべてから採取し、母獣毎に混合した。

採取組織：血液、血漿、血球、腎臓、肝臓、脾臓、脂肪（腹腔内）、卵巣、胎盤、子宮、羊水および胎児。

代謝物分析試験；表 1 に示した試料採取時点で、ラットは軽エーテル麻酔下で、ウサギ

は塩酸ケタミン麻酔下で、それぞれ腹部大動脈から脱血安楽死させた後、胎児を摘出し、すべての胎児より羊水を採取し、母獣毎に混合した。また、尿および糞（ホモジネート）については、1回、3回および7回投与後24時間の試料について動物種および採取時点毎に混合し、代謝物分析用試料とした。また、組織中放射能分布試験で得られた血漿、血球および肝臓（ホモジネート）も動物種毎、試料毎、および採取時点毎に混合し、分析に使用した。

分析方法：

放射能の定量；血漿、尿およびケージ洗浄液はLSCにより放射能を定量した。血液、血球および羊水は燃焼させた後、LSCにより放射能を定量した。ラットでは糞、胎児、腎臓、肝臓、胎盤および子宮、ウサギでは糞、胎児、腎臓、肝臓、胎盤、脾臓および子宮にそれぞれ蒸留水を加え、ホモジネートを調製後、燃焼させ、LSCにより放射能を定量した。また、ラットでは脂肪、脾臓および卵巣、ウサギでは脂肪および卵巣については採取した組織全量を燃焼させ、LSCにより放射能を定量した。

代謝物の分析；代謝物分析試験用に採取した羊水および胎児ホモジネート、排泄試験で得られた尿および糞ホモジネート、組織中放射能濃度試験で得られた血漿、血球、肝臓ホモジネートおよび胎児ホモジネートを代謝物分析用に用いた。各試料の抽出および分析スキームを図1~4に示す。代謝物の同定・定量は、標品とのTLCコクロマトグラフィーにより行った。

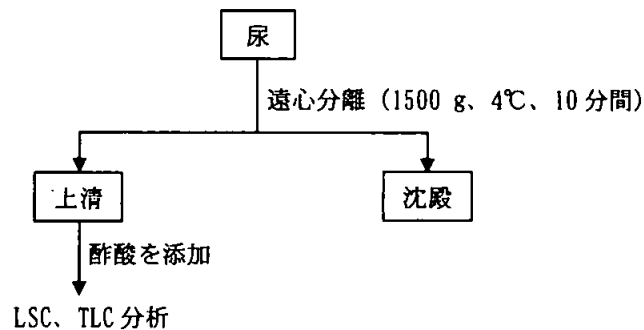


図1 ラットおよびウサギの尿中代謝物の分析スキーム



図2 ラットの羊水中代謝物の分析スキーム

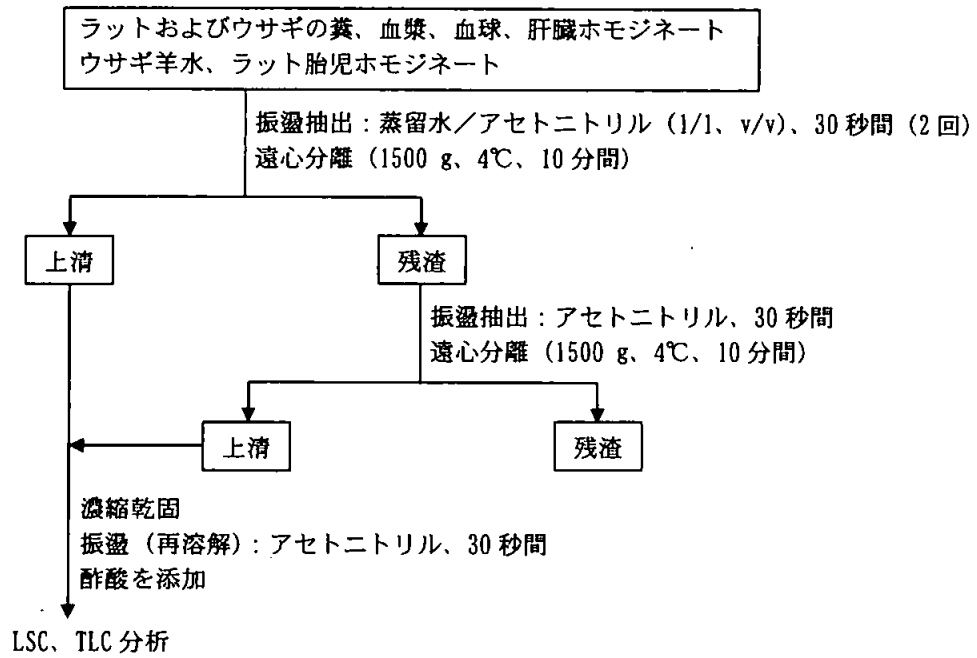


図3 ラットおよびウサギの糞、血漿、血球、肝臓、ならびにウサギの羊水およびラットの胎児中代謝物の分析スキーム

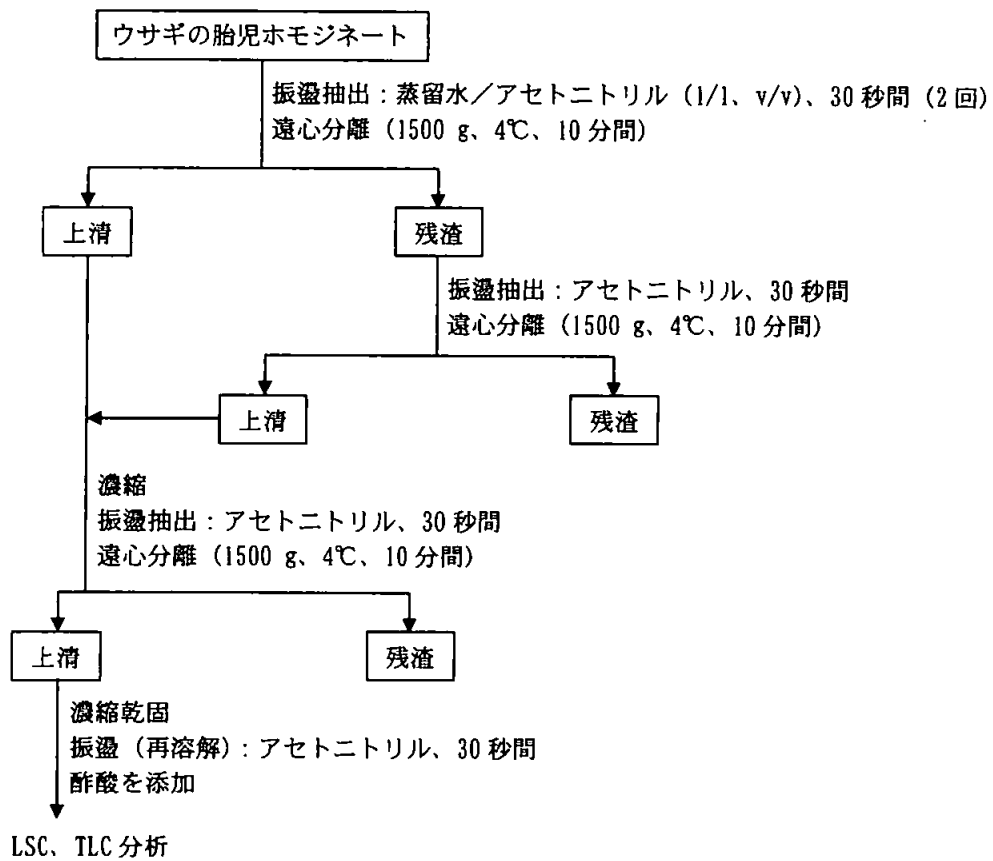


図4 ウサギの胎児中代謝物の分析スキーム

結果：

血液および血漿中放射能濃度推移：[フェニル-¹⁴C]フルミオキサジンを経口投与した妊娠ラットおよび妊娠ウサギに7日間反復経口投与した場合の血液および血漿中の放射能濃度を表2に示す。

妊娠ラットの血液中放射能濃度は、1回投与後2時間に3.00 μg フルミオキサジン相当量/mL (以後、μg フルミオキサジン相当量/mL あるいは g を ppm と略す) となった後、投与後24時間まで緩やかに低下した(2.39 ppm)。2回投与以降4回投与後24時間における血液中放射能濃度は投与回数に伴い上昇し、4回投与後24時間に5.00 ppmを示した後、以降はほぼ一定の濃度を示した。最終投与後の血液中放射能濃度は、投与後6時間まで徐々に上昇し、最高濃度となった(8.27 ppm)。その後、投与後24時間まで緩やかに低下した(5.23 ppm)。一方、血漿中放射能濃度は1回投与後2時間に3.40 ppmとなった後、投与後

24 時間まで緩やかに低下した (0.70 ppm)。2 回投与後 24 時間に 1.15 ppm を示した後、以降はほぼ一定の濃度を示した。最終投与後の血漿中放射能濃度は、投与後 8 時間まで徐々に上昇し、最高濃度となった (4.49 ppm)。その後、投与後 24 時間まで低下した (1.71 ppm)。

妊娠ウサギの血液中放射能濃度は、1 回投与後 2 時間に 1.97 ppm となった後、投与後 24 時間まで緩やかに低下した (0.85 ppm)。2 回投与以降 6 回投与後 24 時間における血液中放射能濃度は投与回数に伴い上昇し、6 回投与後 2 時間に最高濃度である 3.30 ppm に達し、24 時間に 1.81 ppm となった。最終投与後の血液中放射能濃度は、投与後 2 時間に 3.12 ppm に達した後、投与後 24 時間まで緩やかに低下した (2.31 ppm)。一方、血漿中放射能濃度は 1 回投与後 2 時間に 2.54 ppm となった後、投与後 24 時間まで緩やかに低下した (1.02 ppm)。2 回投与以降 6 回投与後 24 時間における血漿中放射能濃度は投与回数に伴い上昇し、6 回投与後 24 時間に 2.10 ppm を示した。最終投与後の血漿中放射能濃度は、投与後 4 時間まで徐々に上昇し、最高濃度となった (4.14 ppm)。その後、投与後 24 時間まで緩やかに低下した (2.44 ppm)。

以上の結果から血液および血漿中放射能濃度は、妊娠ラットにおいてはそれぞれ 4 日目および 2 日目には概ね定常状態に達することが、妊娠ウサギにおいては 7 日目までに定常状態に達しないことが示唆された。また、ラットにおいては血球への放射能の移行が認められた。

表2 [フェニル-¹⁴C]フルミオキサジンを7日間反復投与した妊娠ラットおよび妊娠ウサギにおける血液および血漿中の放射能濃度

投与回数	投与後時間	濃度 (μg フルミオキサジン相当量/mL)			
		ラット		ウサギ	
		血液	血漿	血液	血漿
1	2	3.00	3.40	1.97	2.54
	24	2.39	0.70	0.85	1.02
2	2	5.11	3.99	2.27	2.84
	24	3.86	1.15	1.13	1.30
3	2	5.64	3.00	2.18	2.74
	24	4.76	1.15	1.38	1.55
4	2	7.14	3.87	3.14	3.90
	24	5.00	1.17	1.46	1.70
5	2	6.47	2.97	2.40	3.08
	24	5.33	1.48	1.64	1.90
6	2	6.97	3.34	3.30	4.06
	24	5.76	1.27	1.81	2.10
7	2	7.21	3.04	3.12	3.67
	4	7.71	3.67	3.09	4.14
	6	8.27	4.36	2.99	3.54
	8	8.20	4.49	2.87	3.35
	24	5.23	1.71	2.31	2.44

数値は3匹の平均値。

排泄： [フェニル-¹⁴C]フルミオキサジンを7日間反復経口投与した場合の妊娠ラットおよび妊娠ウサギにおける放射能の累積排泄量を、それぞれ表3および4に示す。

妊娠ラットの尿および糞中への放射能の投与量に対する排泄率は、1回投与後24時間までにそれぞれ投与量の4.5および5.1%TAR（以後、投与量に対する割合を%TARと略す）であった。各回投与後24時間における尿および糞への放射能の排泄率は投与回数に伴い上昇した。7回投与後24時間までの累積排泄率は、それぞれ31.9および65.6%TARであり、ケージ洗浄液も合わせた総排泄率は98.6%TARであった。

妊娠ウサギの尿および糞中への放射能の投与量に対する排泄率は、1回投与後24時間までにそれぞれ6.0および3.1%TARであった。各回投与後24時間における尿および糞への放射能の排泄率は投与回数に伴い上昇した。7回投与後24

時間までの累積排泄率は、それぞれ47.3および47.8%TARであり、ケージ洗浄液も合わせた総排泄率は96.4%TARであった。

以上の結果から、妊娠ラットおよび妊娠ウサギに投与された放射能は、速やかに尿および糞中へ排泄され、ラットは主として糞中へ、ウサギは尿および糞中へ同程度排泄されることが明らかとなった。

表3 [フェニル-¹⁴C]フルミオキサジンを7日間反復投与した妊娠ラットにおける尿および糞への累積排泄量

投与回数	投与後時間	投与した放射能の累積排泄率 (%TAR)			
		尿	糞	ケージ洗浄液	合計
1	24	4.5	5.1	0.1	9.7
2	24	8.7	16.7	0.2	25.6
3	24	13.4	24.8	0.4	38.6
4	24	18.1	35.0	0.5	53.7
5	24	22.5	45.6	0.7	68.9
6	24	27.1	54.8	0.9	82.9
7	24	31.9	65.6	1.1	98.6

数値は3匹の平均値。

表4 [フェニル-¹⁴C]フルミオキサジンを7日間反復投与した妊娠ウサギにおける尿および糞への累積排泄量

投与回数	投与後時間	投与した放射能の累積排泄率 (%TAR)			
		尿	糞	ケージ洗浄液	合計
1	24	6.0	3.1	0.1	9.3
2	24	11.2	9.5	0.7	21.4
3	24	19.2	15.4	0.8	35.4
4	24	26.7	24.6	0.9	52.2
5	24	33.6	31.8	1.0	66.4
6	24	40.3	40.4	1.1	81.8
7	24	47.3	47.8	1.3	96.4

数値は3匹の平均値。

組織中放射能濃度：[フェニル-¹⁴C]フルミオキサジンを7日間反復経口投与した場合の妊娠ラットおよび妊娠ウサギにおける組織中放射能濃度を、それぞれ表5および6に示す。

妊娠ラットの組織中放射能濃度は、7回投与後7時間に、血球において最高値を示し(22.21 ppm)、次いで肝臓、腎臓、血液、脂肪、胎盤、脾臓、卵巣の順であり(21.73~3.57 ppm)、血漿(3.34 ppm)より高い値を示した。子宮、胎児および羊水はいずれも血漿より低い値を示した。放射能の組織内分布率は肝臓(0.384%TAR)において最も高く、その他の組織は0.041%TAR以下であった。放射能の雌性生殖組織への透過率は、胎盤が最も高く(169.46%)、次いで卵巣、子宮、胎児、羊水の順に高い値(106.89~29.34%)を示した。7回投与後24時間における組織中放射能濃度は、すべての組織において、7回投与後7時間に比べ低下した。この時点においても血球中の放射能濃度が最も高く(13.56 ppm)、次いで肝臓、血液、腎臓、胎盤、脾臓、脂肪、卵巣の順であり(6.68~1.13 ppm)、血漿(1.07 ppm)より高い値を示した。子宮、胎児および羊水はいずれも血漿より低い値を示した。この時点においても放射能の組織内分布率は肝臓(0.155%TAR)において最も高く、その他の組織は0.018%TAR以下であった。放射能の雌性生殖組織への透過率は、胎盤が最も高く(218.69%)、次いで卵巣、子宮、胎児、羊水の順に高い値(105.61~33.64%)を示した。

妊娠ウサギの組織中放射能濃度は、7回投与後3時間に、腎臓において最高値を示し(24.37 ppm)、次いで肝臓(15.77 ppm)が血漿(3.91 ppm)より高い値を示した。血液、血球、脾臓、脂肪、卵巣、子宮、胎盤、胎児および羊水はいずれも血漿より低い値を示した。放射能の組織内分布率は肝臓(0.167%TAR)において最も高く、その他の組織は0.044%TAR以下であった。放射能の雌性生殖組織への透過率は、子宮が最も高く(44.25%)、次いで卵巣、胎盤、羊水、胎児の順に高い値(35.29~8.18%)を示した。7回投与後24時間における組織中放射能濃度は、脂肪、卵巣、子宮および羊水を除くすべての組織において、7回投与後3時間に比べ低下した。この時点においても腎臓中の放射能濃度が最も高く(14.56 ppm)、次いで肝臓(13.91 ppm)が血漿(2.69 ppm)より高い値を示した。血液、血球、脾臓、脂肪、卵巣、子宮、胎盤、胎児および羊水はいずれも血漿より低い値を示した。この時点においても放射能の組織内分布率は肝臓(0.109%TAR)において最も高く、その他の組織は0.023%TAR以下であった。放射能の雌性生殖組織への透過率は、卵巣が最も高く(95.17%)、次いで子宮、羊水、胎盤、胎児の順に高い値(93.31~7.43%)を示した。

以上の結果から、妊娠ラットおよび妊娠ウサギに放射能が投与された後の組織内分布は、ラットにおいて7回投与後7時間に、子宮、羊水および胎児を除いたすべての組織が血漿より高い放射能濃度を示し、7回投与後24時間までに投与放射能の大部分が体外に排泄されていることが示唆された。血球については、放射能の消失は緩やかであることが示唆され、血液中放射能濃度の結果と一致

した。また、雌性生殖組織からの放射能の消失は、血漿に比べ緩やかであり、胎児への放射能の移行は僅かであることが明らかとなった。一方、ウサギにおいては7回投与後3時間に、肝臓および腎臓を除いたすべての組織が血漿より低い放射能濃度を示し、7回投与後24時間までに投与放射能のほとんどが体外に排泄されていることが示唆された。また、雌性生殖組織からの放射能の消失は血漿に比べ緩やかであり、胎児への放射能の移行は僅かであることが明らかとなった。

表5 [フェニル-¹⁴C]フルミオキサジンを7日間反復投与後の妊娠ラットにおける組織中放射能濃度

組織	7回投与後7時間			7回投与後24時間		
	濃度 ^a	%TAR ^b	透過率(%) ^c	濃度	%TAR	透過率(%)
血液	11.23	-	-	6.41	-	-
血漿	3.34	-	-	1.07	-	-
血球	22.21	-	-	13.56	-	-
腎臓	12.03	0.041	-	4.81	0.018	-
肝臓	21.73	0.384	-	6.68	0.155	-
脾臓	4.21	0.006	-	2.01	0.003	-
内臓脂肪	6.90	-	-	1.60	-	-
卵巣	3.57	0.001	106.89	1.13	0.000	105.61
子宮	2.96	0.008	88.62	1.03	0.003	96.26
胎盤	5.66	0.002	169.46	2.34	0.002	218.69
胎児	1.14	-	34.13	0.73	-	68.22
羊水	0.98	-	29.34	0.36	-	33.64

数値は3匹の平均値。-:算出せず。

a:放射能濃度(μgフルミオキサジン相当量/gあるいはmL)

b:投与量に対する割合

c:放射能の雌性生殖組織への透過率(%)

$$= \text{組織中放射能濃度} / \text{血漿中放射能濃度} \times 100$$

表6 [フェニル-¹⁴C]フルミオキサジンを7日間反復投与後の妊娠ウサギにおける組織中放射能濃度

組織	7回投与後3時間			7回投与後24時間		
	濃度 ^a	%TAR ^b	透過率(%) ^c	濃度	%TAR	透過率(%)
血液	3.02	-	-	2.22	-	-
血漿	3.91	-	-	2.69	-	-
血球	1.88	-	-	1.63	-	-
腎臓	24.37	0.044	-	14.56	0.023	-
肝臓	15.77	0.167	-	13.91	0.109	-
脾臓	2.28	0.000	-	1.30	0.000	-
内臓脂肪	0.44 ^d	-	-	1.14	-	-
卵巣	1.38	0.000	35.29	2.56	0.000	95.17
子宮	1.73	0.005	44.25	2.51	0.008	93.31
胎盤	1.26	0.000	32.23	1.02	0.000	37.92
胎児	0.32	-	8.18	0.20	-	7.43
羊水	0.69	-	17.65	1.04	-	38.66

数値は3匹の平均値。-:算出せず。

a:放射能濃度(μgフルミオキサジン相当量/gあるいはmL)

b:投与量に対する割合

c:放射能の雌性生殖組織への透過率(%)

= 組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度 × 100

d:2匹の平均

代謝: [フェニル-¹⁴C]フルミオキサジンを7日間反復経口投与した場合の妊娠ラットおよびウサギにおける、尿および糞中代謝物の割合をそれぞれ表7および10に、血漿、血球、肝臓、胎児および羊水中の代謝物の割合をそれぞれ表8および11に示す。また、各試料からの放射能の抽出率を妊娠ラットおよびウサギについてそれぞれ表9および12に示す。

妊娠ラットおよびウサギの1回・3回・7回投与後24時間以内の尿および糞においては、未変化のフルミオキサジン、APF、3-OH-S-53482、4-OH-S-53482、3-OH-S-53482-SA、4-OH-S-53482-SAおよびAc-APFAが検出されたが、いずれも2.5%TAR以下であった。血漿、血球、肝臓、胎児および羊水においてもフルミオキサジンと尿および糞と同様の代謝物が検出されたが、いずれも2.97ppm以下であった。また、妊娠ラットおよびウサギにおける各試料からの抽出率は、糞が49.0~83.6%、血漿が27.4~55.7%、血球が1.4~27.8%、肝臓が6.9~46.7%、胎児が26.2~66.7%および羊水(ウサギ)が28.1~37.9%であった。

表7 [フェニル-¹⁴C]フルミオキサジンを7日間反復投与した妊娠ラットの尿および糞中代謝物の割合

代謝物	投与量に対する割合 (%TAR)					
	尿			糞		
	1回投与後 24時間	3回投与後 24時間	7回投与後 24時間	1回投与後 24時間	3回投与後 24時間	7回投与後 24時間
フルミオキサジン	0.1	0.1	0.1	1.2	1.9	2.2
APF	1.0	1.2	1.2	0.2	0.3	0.5
3-OH-S-53482	0.5	0.5	0.5	0.1	0.1	0.1
4-OH-S-53482	0.5	0.5	0.4	0.0	0.1	0.1
3-OH-S-53482-SA	0.3	0.3	0.3	0.3	0.5	0.6
4-OH-S-53482-SA	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3	0.4
Ac-APFA	0.4	0.3	0.3	0.1	0.2	0.4
その他 ^a	1.6	1.7	1.8	3.0	4.7	6.4
総放射能	4.5	4.7	4.7	5.1	8.1	10.7

a: 非抽出性成分を含む。

表8 [フェニル-¹⁴C]フルミオキサジンを7日間反復投与した妊娠ラットの血漿、血球、肝臓、胎児および羊水中の代謝物濃度

代謝物	濃度 (μg フルミオキサジン相当量/g あるいは mL)									
	血漿		血球		肝臓		胎児		羊水	
	7回 投与後 7時間	7回 投与後 24時間	7回 投与後 7時間	7回 投与後 24時間	7回 投与後 7時間	7回 投与後 24時間	7回 投与後 7時間	7回 投与後 24時間	7回 投与後 7時間	7回 投与後 24時間
フルミオキサジン	0.02	0.00	0.01	0.00	1.74	0.21	0.02	0.01	0.02	0.01
APF	0.94	0.17	0.43	0.08	2.97	0.45	0.48	0.29	0.41	0.14
3-OH-S-53482	0.08	0.03	0.02	0.01	0.54	0.13	0.01	0.01	0.07	0.03
4-OH-S-53482	0.02	0.00	0.02	0.00	1.11	0.14	0.01	0.00	0.08	0.02
3-OH-S-53482-SA	0.03	0.01	0.01	0.01	0.37	0.05	0.01	0.01	0.01	0.00
4-OH-S-53482-SA	0.02	0.01	0.01	0.00	0.08	0.02	0.01	0.01	0.01	0.00
Ac-APFA	0.13	0.02	0.09	0.01	0.18	0.02	0.02	0.02	0.07	0.03
その他 ^a	2.10	0.83	21.62	13.45	14.74	5.66	0.58	0.38	0.31	0.13
総放射能	3.34	1.07	22.21	13.56	21.73	6.68	1.14	0.73	0.98	0.36

a: 非抽出性成分を含む。

表9 妊娠ラットの糞、血漿、血球、肝臓および胎児における放射能の抽出率

試料	投与後時間	抽出率 (%)
糞	1回投与後 24時間	63.6
	3回投与後 24時間	60.9
	7回投与後 24時間	61.6
血漿	7回投与後 7時間	55.7
	7回投与後 24時間	40.0
血球	7回投与後 7時間	4.6
	7回投与後 24時間	1.4
肝臓	7回投与後 7時間	46.7
	7回投与後 24時間	22.2
胎児	7回投与後 7時間	66.7
	7回投与後 24時間	65.9

表10 [フェニル-¹⁴C]フルミオキサジン^aを7日間反復投与した妊娠ウサギの尿および糞中代謝物の割合

代謝物	投与量に対する割合 (%TAR)					
	尿			糞		
	1回投与後 24時間	3回投与後 24時間	7回投与後 24時間	1回投与後 24時間	3回投与後 24時間	7回投与後 24時間
フルミオキサジン	0.0	0.0	0.0	0.8	2.5	2.0
APF	0.5	0.7	0.6	0.2	0.5	0.3
3-OH-S-53482	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0
4-OH-S-53482	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0
3-OH-S-53482-SA	0.1	0.3	0.3	0.0	0.1	0.1
4-OH-S-53482-SA	0.1	0.2	0.2	0.0	0.1	0.1
Ac-APFA	0.5	0.7	0.5	0.1	0.1	0.1
その他 ^a	4.7	5.9	5.4	1.8	2.6	4.8
総放射能	6.0	8.0	7.1	3.1	5.9	7.4

a: 非抽出性成分を含む。

表 11 [フェニル-¹⁴C]フルミオキサジンを7日間反復投与した妊娠ウサギの血漿、血球、肝臓、胎児および羊水中の代謝物濃度

代謝物	濃度 (μg フルミオキサジン相当量/g あるいは mL)									
	血漿		血球		肝臓		胎児		羊水	
	7回 投与後 3時間	7回 投与後 24時間	7回 投与後 3時間	7回 投与後 24時間	7回 投与後 3時間	7回 投与後 24時間	7回 投与後 3時間	7回 投与後 24時間	7回 投与後 3時間	7回 投与後 24時間
フルミオキサジン	0.00	0.01	0.02	0.01	0.03	0.13	0.01	0.00	0.00	0.00
APF	0.18	0.10	0.06	0.03	0.16	0.17	0.02	0.01	0.03	0.04
3-OH-S-53482	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00
4-OH-S-53482	0.01	0.01	0.02	0.01	0.18	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00
3-OH-S-53482-SA	0.03	0.03	0.01	0.01	0.06	0.03	NE	NE	0.00	0.01
4-OH-S-53482-SA	0.02	0.02	0.01	0.01	0.03	0.02	NE	NE	0.00	0.00
Ac-APFA	0.13	0.07	0.05	0.02	0.17	0.06	0.03	0.00	0.06	0.06
その他*	3.51	2.43	1.70	1.53	15.13	13.43	0.26	0.19	0.60	0.93
総放射能量	3.91	2.69	1.88	1.63	15.77	13.91	0.32	0.20	0.69	1.04

NE: 算出せず。

a: 非抽出性成分を含む。

表 12 妊娠ウサギの糞、血漿、血球、肝臓、胎児および羊水における放射能の抽出率

	投与後時間	抽出率 (%)
	糞	1回投与後 24時間
3回投与後 24時間		67.6
7回投与後 24時間		49.0
血漿	7回投与後 3時間	34.3
	7回投与後 24時間	27.4
血球	7回投与後 3時間	27.8
	7回投与後 24時間	17.0
肝臓	7回投与後 3時間	10.6
	7回投与後 24時間	6.9
胎児	7回投与後 3時間	52.8
	7回投与後 24時間	26.2
羊水	7回投与後 3時間	37.9
	7回投与後 24時間	28.1

(13) フルミオキサジンのラットおよびヒトにおける生理学的薬物動態 (PBPK) モデルの
開発

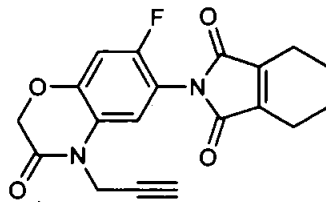
(資料 I-13)

試験機関：住友化学株式会社

報告書作成年：2012年

供試標識化合物：[フェニル-¹⁴C]フルミオキサジン

構造式：



化学名：N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)
ピロリジン-1-カルボキシミド

放射化学的純度：

比放射能：

供試動物組織：CD (SD) 系雌ラット (7週齢) 3匹の肝臓から調製したマイクロゾーム
ヒト (男性8名および女性7名) の肝マイクロゾーム (Serial No. HHM-0323)
(KAC Co., Ltd. より購入)

方法：

ラット肝臓マイクロゾーム画分の調製：ラットの肝臓からマイクロゾーム画分を、図1に示す方法で調製した。得られた画分の一部を用い蛋白質濃度を測定した。

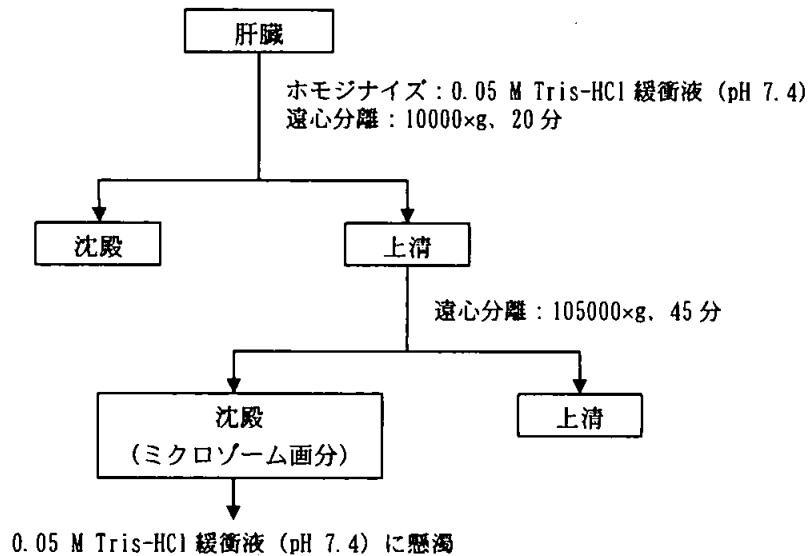


図1 ラット肝臓ミクロソーム画分の調製方法

ラットおよびヒト肝ミクロソーム画分を用いた *in vitro* 代謝実験: 以下に示す反応混合液により、 ^{14}C -フルミオキサジンの *in vitro* における代謝実験を実施した。

^{14}C -フルミオキサジン (5, 6, 20, 50 および 100 μM)
(非標識フルミオキサジンを用い同位体希釈して使用)
ラットまたはヒト肝ミクロソーム画分 (1 mg/mL)
3 mM NADPH
100 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4)

反応混合液を 37°C で 20 分間インキュベートした後、アセトニトリルを添加して反応を終了させた。10 分間氷冷後、遠心分離 (10000×g, 5 分間) して得られた上清と酢酸 (9:1) を混合し、TLC を用いた非標識フルミオキサジンとのクロマトグラフィーにより、同定および定量を行った。
対照区として、肝ミクロソーム画分を添加しない反応混合液を用いて、同様にインキュベーションおよび分析を実施した。

生理学的薬物動態 (PBPK) モデル: 今回用いた PBPK モデルの構成を図 2 に示す。モデルは、血液、肝臓、胎盤、胎仔および体の他の部分の 5 個のコンパートメントで構成された。

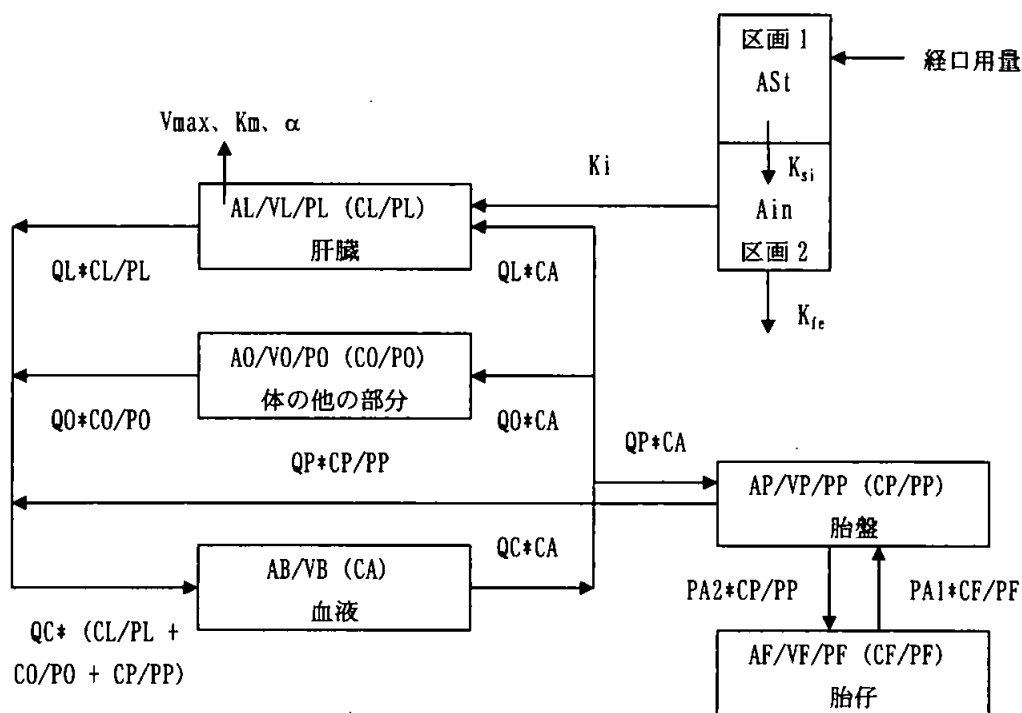


図2 PBPKモデルの構成

(略号の説明)

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| QL: 肝臓への血流量 (L/h) | VP: 胎盤の容量 (L) |
| CL: 肝臓中濃度 (mg/L) = AL/VL | QC: 心拍出量 (L/h) |
| PL: 肝臓の分配係数 | AB: 血液中の量 (mg) |
| AL: 肝臓中の量 (mg) | VB: 血液の容量 (L) |
| VL: 肝臓の容量 (L) | CA: 血中濃度 (mg/L) |
| QO: 体他の部分への血流量 (L/h) | AF: 胎仔中の量 (mg) |
| CO: 体他の部分中濃度 (mg/L) = AO/VO | VF: 胎仔の容量 (L) |
| PO: 体他の部分の分配係数 | PF: 胎仔の分配係数 |
| AO: 体他の部分中の量 (mg) | CF: 胎仔中濃度 (mg/L) = AF/VF |
| VO: 体他の部分の容量 (L) | PA1: 胎仔から胎盤への拡散係数 |
| QP: 胎盤への血流量 (L/h) | PA2: 胎盤から胎仔への拡散係数 |
| CP: 胎盤中濃度 (mg/L) = AP/VP | ASt: 胃内の量 (mg) |
| PP: 胎盤の分配係数 | Ain: 腸管内の量 (mg) |
| AP: 胎盤中の量 (mg) | |

結果:

In vitro 代謝実験: 肝ミクロゾームを用いた in vitro 代謝実験において、雌ラットおよびヒトで同様の代謝物の生成が認められ、 ^{14}C -フルミオキサジンの in vitro での代謝に種差は認められなかった。肝ミクロゾーム無添加の対照区において

も代謝物の生成が認められ、エステル結合が開裂した代謝物と推定された。
雌ラットおよびヒト肝ミクロソーム画分による ¹⁴C-フルミオキサジン代謝における代謝速度パラメーターを表1に示す。Km 値および Vmax 値は、ラットよりヒトの方が大きかった。得られた Km 値および Vmax 値は、妊娠ラットおよび妊娠ヒトについての PBPK モデルの開発に用いた。

表1 雌ラットおよびヒト肝ミクロソーム画分による ¹⁴C-フルミオキサジン代謝における代謝速度パラメーター

代謝速度パラメーター	雌ラット	ヒト
Km (mg/L)	34.79	202.40
Vmax (mg/h/bw kg)	84.75	207.77

PBPK モデルの開発：妊娠ラットに 30 mg/kg の用量で経口投与後のフルミオキサジン濃度のデータを用い、また、文献から得られた生理学的パラメーターおよび実験結果から得られたパラメーターを用いて、PBPK モデルを開発した。

表2 フルミオキサジンの PBPK モデルにおけるパラメーター

パラメーター	パラメーター	ラット ^b (妊娠 12 日)	ヒト ^b (妊娠 2 ヶ月)
体重		0.32	60.55
投与量 (mg/kg)		30	1000
心拍出量 ^a	総量 (QCC) (L/h/kg ^{0.75})	15.26	16.44
	肝臓への血流の割合 (QLC) (%QCC)	0.18	0.27
	他の組織への血流の割合 (QOC) (%QCC)	1-QLC-QPC	1-QLC-QPC
	胎盤への血流の割合 (QPC) (%QCC)	9.00×10^{-2}	1.23×10^{-4}
組織容量 ^a	血液 (VBC)	7.00×10^{-2}	7.30×10^{-2}
	肝臓 (VLC)	3.00×10^{-2}	2.30×10^{-2}
	他の組織 (VOC)	1-VBC-VLC-VPC-VFC	1-VBC-VLC-VPC-VFC
	胎盤 (VPC)	1.59×10^{-3}	1.66×10^{-4}
	胎仔 (VFC)	6.86×10^{-4}	9.09×10^{-5}
分配係数 P _i ^{c,1}	肝臓 (PL)	35.0	35.0
	他の組織 (PO)	1.00	1.00
	胎盤 (PP)	1.00	1.00
	胎仔 (PF)	1.20	1.20

パラメーター	パラメーター	ラット ^b (妊娠 12 日)	ヒト ^b (妊娠 2 ヶ月)
胃-腸輸送速度定数 (1/h) ^{d, i}	Ksi	3.14	3.14
腸取り込み速度定数 (1/h) ^e	Ki	3.56×10^{-2}	3.56×10^{-3}
糞排泄速度定数 (1/h) ^{d, i}	Kfe	3.56×10^{-2}	3.56×10^{-2}
肝代謝速度定数 ^f	Vmax (mg/h/kg)	84.75	207.77
	Km (mg/L)	34.79	202.40
倍率 ^{g, i}	α	5	5
拡散係数 (L/h) ^{h, i}	胎仔から胎盤	1.50×10^{-2}	1.50×10^{-2}
	胎盤から胎仔	1.00×10^{-2}	1.00×10^{-2}

- a: 妊娠ラットおよび妊娠ヒトの PBPK モデルの生理学的パラメーターは文献値を引用した。
- b: PBPK モデルの開発には、以前に実施した妊娠ラットの試験に従い、ラットでは妊娠 12 日を選択し、ヒトではラットの妊娠 12 日 (器官形成期) に相当する妊娠 2 ヶ月を選択した。
- c: 各組織の分配係数 (Pt) は最初に、コンピューター解析により得た。
Pt の計算に必要な log P および血漿非結合率の値はコンピューター解析により推定し、以下の値を得た。 log P = 1.353 血漿非結合率 = 0.151
肝臓および筋肉 (体の他の部分、胎盤および胎仔と仮定) の Pt はコンピューター解析により算出し、以下の値を得た。肝臓の Pt = 0.72 筋肉の Pt = 0.57
- d: 胃-腸輸送速度定数 (Ksi) および糞排泄速度定数 (Kfe) の初期値を文献値から得た。
- e: 腸取り込み速度定数 (Ki) は、30 mg/kg 経口投与後の吸収率 (Fa) が 50% であることから、Kfe と等しいとした。
- f: 肝代謝における Km および Vmax は、in vitro 代謝実験で得られた値を用いた (表 1 参照)。
- g: in vitro 代謝定数から in vivo への倍率 (α) は最初に 1.0 とした。
- h: 胎仔から胎盤 (PA1) および胎盤から胎仔 (PA2) への拡散係数の初期値を文献値から得た。
- i: その後、Pt, Ksi, Kfe, α , PA1 および PA2 の値を、妊娠ラットに 30 mg/kg の用量で経口投与後のデータ (血液、肝臓および胎仔中フルミオキサジン濃度) に手作業で最適化した。胎盤中フルミオキサジン濃度のデータはなかったため、胎盤の Pt は体の他の部分と同じと仮定した。
妊娠ヒトにおける Pt, Ksi, Kfe, α , PA1 および PA2 の値は、妊娠ラットにおける値と同じと考えた。Ki の値は、1000 mg/kg の経口用量における吸収率に従った。

血中、肝臓中および胎仔中フルミオキサジン濃度のシミュレーション: 妊娠ラットにフルミオキサジンを 30 mg/kg の用量で経口投与後の血中、肝臓中および胎仔中フルミオキサジン濃度の実測値および予測値を、それぞれ図 3、図 4 および図 5 に示す。モデルが血中、肝臓中および胎仔中濃度を正確にシミュレートしていることが示された。

最高血中濃度は 0.09 ppm であり、血中濃度は比較的良かった。吸収率は比較的高く (Fa = 50%)、またフルミオキサジンの分布容積は比較的低い (体の他の部分の Pt = 1.0) と考えられたことから、フルミオキサジンの低い血中濃度は、肝臓の高いクリアランスによることが示唆された。

肝臓中フルミオキサジン濃度は血中濃度よりかなり高かった。肝臓の Pt は 35

と決定され、フルミオキサジンが体の他の部分よりも肝臓により容易に分布することが示唆された。

胎仔中フルミオキサジン濃度は血中濃度とほぼ同様であると考えられた。

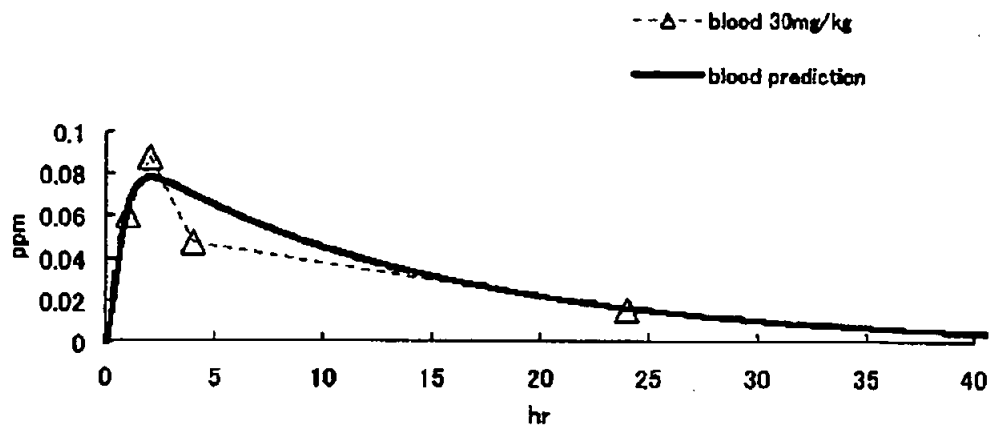


図3 妊娠ラットにフルミオキサジンを30 mg/kgの用量で経口投与後の血中フルミオキサジン濃度(実測値および予測値)

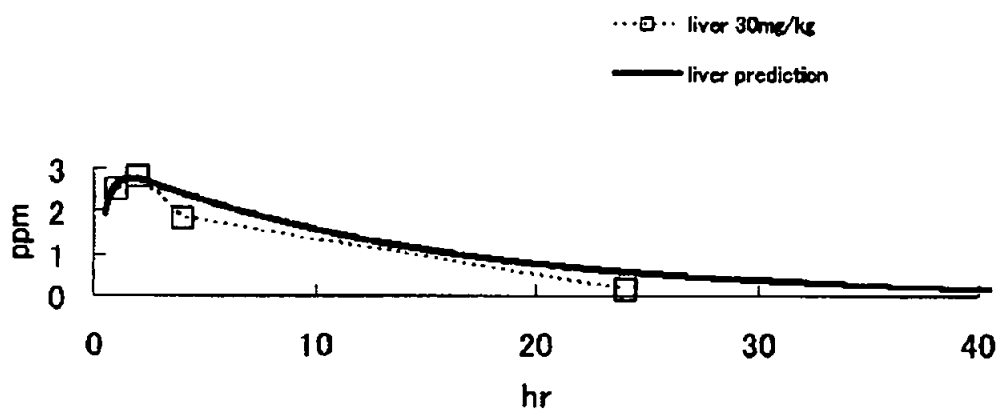


図4 妊娠ラットにフルミオキサジンを30 mg/kgの用量で経口投与後の肝臓中フルミオキサジン濃度(実測値および予測値)

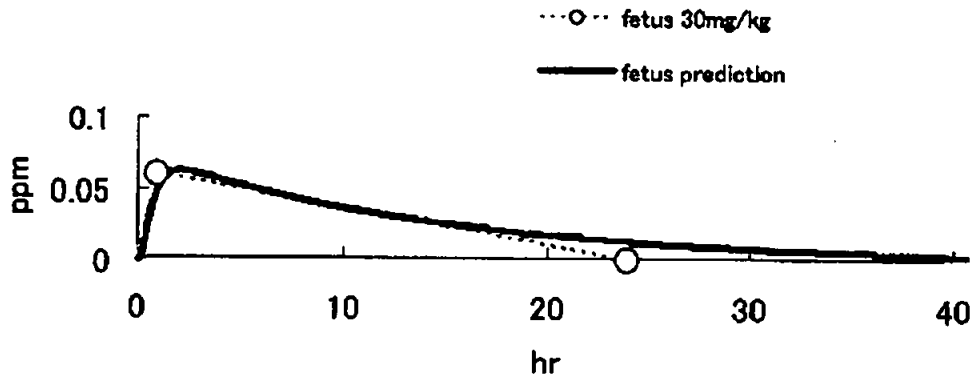


図5 妊娠ラットにフルミオキサジンを 30 mg/kg の用量で経口投与後の胎仔中フルミオキサジン濃度 (実測値および予測値)

1000 mg/kg の用量で経口投与後の吸収率：妊娠または非妊娠雌ラットにおける代謝試験の結果から、フルミオキサジンを 1、30 および 100 mg/kg の用量で経口投与後の吸収率は、それぞれ 89%、50% および 35% であった。投与量と吸収率の関係を図 6 に示す。対数近似を用いて、1000 mg/kg の用量における吸収率を算出したところ、9% となった。

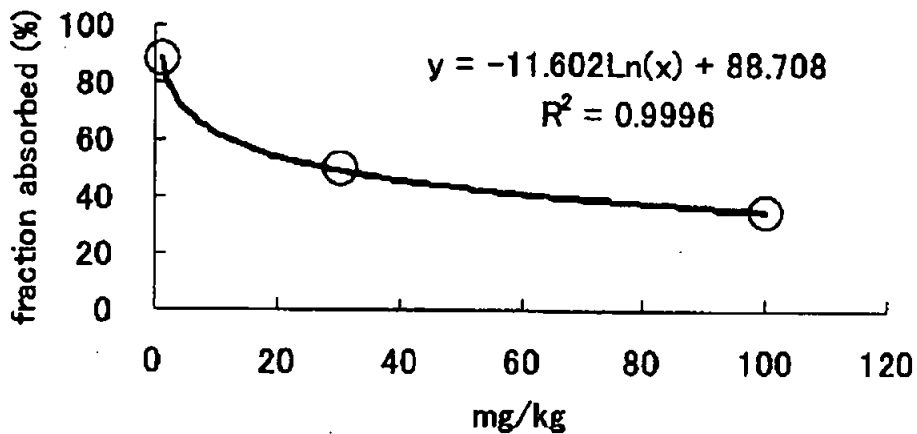


図6 フルミオキサジンを 1、30 および 100 mg/kg の用量で経口投与後の消化管吸収率

ヒトにおけるモデル：妊娠ラットの PBPK モデルを、1000 mg/kg の用量で経口投与後の妊娠ヒトに外挿した。前述の、1000 mg/kg の用量におけるラットの吸収率推定値 (9%)、in vitro 代謝試験におけるヒトの K_m 値 (202.40 mg/L) および V_{max}

値 (207.77 mg/h/bw kg)、および文献から得られた生理学的パラメーターを用い、妊娠ヒトの PBPK モデルを開発した。

フルミオキサジンを 1000 mg/kg の用量で妊娠ヒトに経口投与後の血中および胎児中フルミオキサジン濃度の予測値を図 7 に示す。血中および胎児中フルミオキサジンの最高濃度は、それぞれ 0.61 ppm (1.72 μ M) および 0.49 ppm (1.38 μ M) であった。このように、1000 mg/kg の用量においても、妊娠ヒトの血中および胎児中フルミオキサジンは比較的低濃度であり、肝臓のクリアランスが高く、吸収率が低いことと関連すると考えられた。

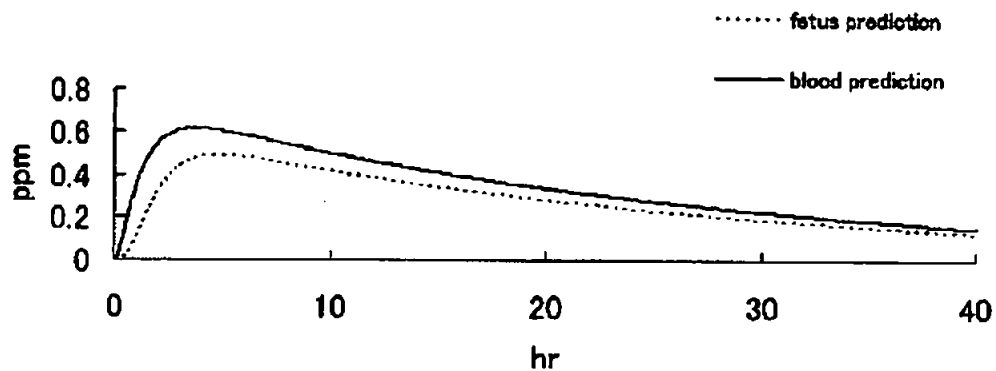


図 7 妊娠ヒトにフルミオキサジンを 1000 mg/kg の用量で経口投与後の血中および胎児中フルミオキサジン濃度の予測値

(14) フルミオキサジンのラットおよびヒトにおける生理学的薬物動態 (PBPK) モデルの開発

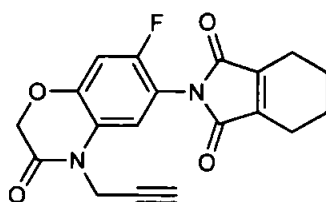
(資料 I-14)

試験機関：住友化学株式会社

報告書作成年：2012年

供試標識化合物：[フェニル-¹⁴C]フルミオキサジン

構造式：



化学名：N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)シロヘキサ-1-エン-1,2-ジメチルアミド

放射化学的純度：

比放射能：

供試動物組織：CD (SD) 系雌ラット (7週齢) 3匹の肝臓から調製したマイクロソーム
ヒト (男性8名および女性7名) の肝マイクロソーム (Serial No. HHM-0323)
(KAC Co., Ltd. より購入)

方法：

ラット肝臓マイクロソーム画分の調製：ラットの肝臓からマイクロソーム画分を、図1に示す方法で調製した。得られた画分の一部を用い蛋白質濃度を測定した。

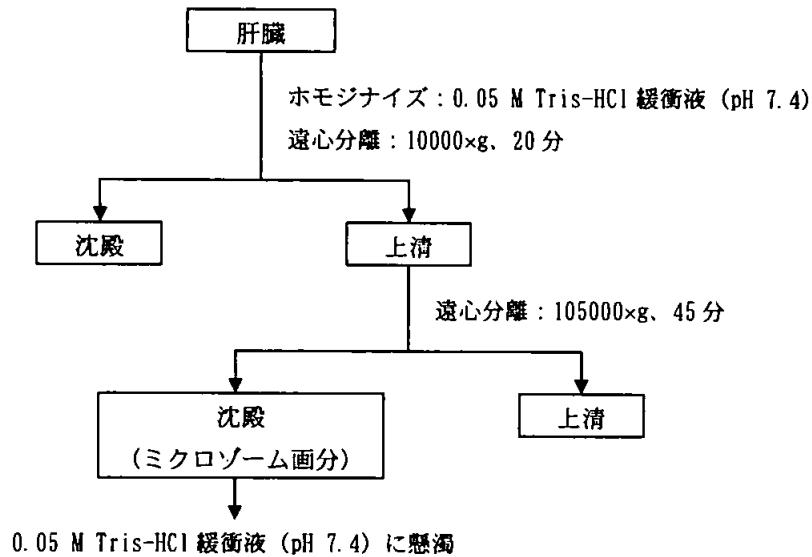


図1 ラット肝臓ミクロゾーム画分の調製方法

ラットおよびヒト肝ミクロゾーム画分を用いた *in vitro* 代謝実験: 以下に示す反応混合液により、 ^{14}C -フルミオキサジンの *in vitro* における代謝実験を実施した。

^{14}C -フルミオキサジン (5, 6, 20, 50 および 100 μM)
(非標識フルミオキサジンを用い同位体希釈して使用)
ラットまたはヒト肝ミクロゾーム画分 (1 mg/mL)
3 mM NADPH
100 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4)

反応混合液を 37°C で 20 分間インキュベートした後、アセトニトリルを添加して反応を終了させた。10 分間氷冷後、遠心分離 (10000xg, 5 分間) して得られた上清と酢酸 (9:1) を混合し、TLC を用いた非標識フルミオキサジンとのコクロマトグラフィーにより、同定および定量を行った。
対照区として、肝ミクロゾーム画分を添加しない反応混合液を用いて、同様にインキュベーションおよび分析を実施した。

生理学的薬物動態 (PBPK) モデル: 今回用いた PBPK モデルの構成を図 2 に示す。モデルは、血液、肝臓、胎盤、胎仔および体の他の部分の 5 個のコンパートメントで構成された。

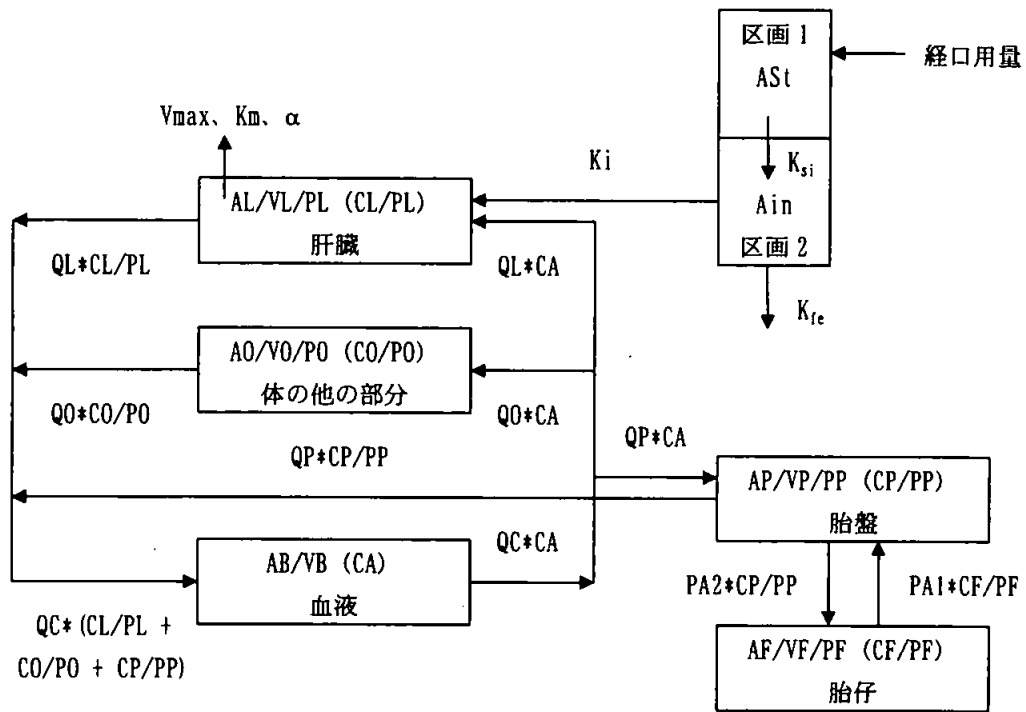


図2 PBPKモデルの構成

(略号の説明)

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| QL: 肝臓への血流量 (L/h) | VP: 胎盤の容量 (L) |
| CL: 肝臓中濃度 (mg/L) = AL/VL | QC: 心拍出量 (L/h) |
| PL: 肝臓の分配係数 | AB: 血液中の量 (mg) |
| AL: 肝臓中の量 (mg) | VB: 血液の容量 (L) |
| VL: 肝臓の容量 (L) | CA: 血中濃度 (mg/L) |
| QO: 体他の部分への血流量 (L/h) | AF: 胎仔中の量 (mg) |
| CO: 体他の部分中濃度 (mg/L) = AO/VO | VF: 胎仔の容量 (L) |
| PO: 体他の部分の分配係数 | PF: 胎仔の分配係数 |
| AO: 体他の部分中の量 (mg) | CF: 胎仔中濃度 (mg/L) = AF/VF |
| VO: 体他の部分の容量 (L) | PA1: 胎仔から胎盤への拡散係数 |
| QP: 胎盤への血流量 (L/h) | PA2: 胎盤から胎仔への拡散係数 |
| CP: 胎盤中濃度 (mg/L) = AP/VP | AST: 胃内の量 (mg) |
| PP: 胎盤の分配係数 | Ain: 腸管内の量 (mg) |
| AP: 胎盤中の量 (mg) | |

結果:

In vitro 代謝実験: 肝ミクロゾームを用いた in vitro 代謝実験において、雌ラットおよびヒトで同様の代謝物の生成が認められ、 ^{14}C -フルミオキサジンの in vitro での代謝に種差は認められなかった。肝ミクロゾーム無添加の対照区において

も代謝物の生成が認められ、エステル結合が開裂した代謝物と推定された。
雌ラットおよびヒト肝ミクロソーム画分による ¹⁴C-フルミオキサジン代謝における代謝速度パラメーターを表1に示す。Km 値および Vmax 値は、ラットよりヒトの方が大きかった。得られた Km 値および Vmax 値は、妊娠ラットおよび妊娠ヒトについての PBPK モデルの開発に用いた。

表1 雌ラットおよびヒト肝ミクロソーム画分による ¹⁴C-フルミオキサジン代謝における代謝速度パラメーター

代謝速度パラメーター	雌ラット	ヒト
Km (mg/L)	34.8	202.4
Vmax (mg/h/kg)	84.7	207.8

PBPK モデルの開発：妊娠ラットに 30 mg/kg の用量で経口投与後のフルミオキサジン濃度のデータを用い、また、文献から得られた生理学的パラメーターおよび実験結果から得られたパラメーターを用いて、PBPK モデルを開発した。

表2 フルミオキサジンの PBPK モデルにおけるパラメーター

パラメーター	パラメーター	ラット ^b (妊娠 12 日)	ヒト ^b (妊娠 2 ヶ月)
体重		0.32	60.55
投与量 (mg/kg)		30	1000
心拍出量 ^a	総量 (QCC) (L/h/kg ^{0.75})	13.92	16.44
	肝臓への血流の割合 (QLC) (%QCC)	0.18	0.27
	他の組織への血流の割合 (QOC) (%QCC)	1-QLC-QPC	1-QLC-QPC
	胎盤への血流の割合 (QPC) (%QCC)	1.97×10^{-3}	1.23×10^{-4}
組織容量 ^a	血液 (VBC)	7.00×10^{-2}	7.30×10^{-2}
	肝臓 (VLC)	3.00×10^{-2}	2.30×10^{-2}
	他の組織 (VOC)	1-VBC-VLC-VPC-VFC	1-VBC-VLC-VPC-VFC
	胎盤 (VPC)	7.35×10^{-4}	1.66×10^{-4}
	胎仔 (VFC)	6.86×10^{-4}	9.09×10^{-5}
分配係数 P _t ^{c,1}	肝臓 (PL)	35.0	35.0
	他の組織 (PO)	1.0	1.0
	胎盤 (PP)	1.0	1.0
	胎仔 (PF)	1.2	1.2

パラメーター	パラメーター	ラット ^b (妊娠 12 日)	ヒト ^b (妊娠 2 ヶ月)
胃-腸輸送速度定数 (1/h) ^{d, i}	Ksi	3.1	3.1
腸取り込み速度定数 (1/h) ^e	Ki	3.6×10^{-2}	5.0×10^{-3}
糞排泄速度定数 (1/h) ^{d, i}	Kfe	3.6×10^{-2}	3.6×10^{-2}
肝代謝速度定数 ^f	Vmax (mg/h/kg)	84.8	207.8
	Km (mg/L)	34.8	202.4
倍率 ^{g, i}	α	5.0	5.0
拡散係数 (L/h) ^{h, i}	PA1	1.5×10^{-2}	1.5×10^{-2}
	PA2	1.0×10^{-2}	1.0×10^{-2}

- a: 妊娠ラットおよび妊娠ヒトの PBPK モデルの生理学的パラメーターは文献値を引用した。
- b: PBPK モデルの開発には、以前に実施した妊娠ラットの試験に従い、ラットでは妊娠 12 日を選択し、ヒトではラットの妊娠 12 日（器官形成期）に相当する妊娠 2 ヶ月を選択した。
- c: 各組織の分配係数 (Pt) は最初に、コンピューター解析により得た。
Pt の計算に必要な log P および血漿非結合率の値はコンピューター解析により推定し、以下の値を得た。 Log P = 1.353 血漿非結合率 = 0.151
肝臓および筋肉（体の他の部分、胎盤および胎仔と仮定）の Pt はコンピューター解析により算出し、以下の値を得た。 肝臓の Pt = 0.72 筋肉の Pt = 0.57
- d: 胃-腸輸送速度定数 (Ksi) および糞排泄速度定数 (Kfe) の初期値を文献値から得た。
- e: 腸取り込み速度定数 (Ki) は、30 mg/kg 経口投与後の吸収率 (Fa) が 50%であることから、Kfe と等しいとした。
- f: 肝代謝における Km および Vmax は、in vitro 代謝実験で得られた値を用いた（表 1 参照）。
- g: in vitro 代謝定数から in vivo への倍率 (α) は最初に 1.0 とした。
- h: 胎仔から胎盤 (PA1) および胎盤から胎仔 (PA2) への拡散係数の初期値を文献値から得た。
- i: その後、Pt、Ksi、Kfe、 α 、PA1 および PA2 の値を、妊娠ラットに 30 mg/kg の用量で経口投与後のデータ（血液、肝臓および胎仔中フルミオキサジン濃度）に手作業で最適化した。胎盤中フルミオキサジン濃度のデータはなかったため、胎盤の Pt は体の他の部分と同じと仮定した。
妊娠ヒトにおける Pt、Ksi、Kfe、 α 、PA1 および PA2 の値は、妊娠ラットにおける値と同じと考えた。1000 mg/kg の用量で経口投与後の吸収率は 12%であったことから、Ki の値は 4.98×10^{-3} となった。

血中、肝臓中および胎仔中フルミオキサジン濃度のシミュレーション：妊娠ラットにフルミオキサジンを 30 mg/kg の用量で経口投与後の血中、肝臓中および胎仔中フルミオキサジン濃度の実測値および予測値を、それぞれ図 3、図 4 および図 5 に示す。モデルが血中、肝臓中および胎仔中濃度を正確にシミュレートしていることが示された。

最高血中濃度は 0.09 ppm であり、血中濃度は比較的低かった。吸収率は比較的高く (Fa = 50%)、またフルミオキサジンの分布容積は比較的低い（体の他の部分の Pt = 1.0）と考えられたことから、フルミオキサジンの低い血中濃度は、

肝臓の高いクリアランスによることが示唆された。

肝臓中フルミオキサジン濃度は血中濃度よりかなり高かった。肝臓の Pt は 35 と決定され、フルミオキサジンが体の他の部分 (Pt = 1.0) よりも肝臓により容易に分布することが示唆された。

胎仔中フルミオキサジン濃度は血中濃度とほぼ同様であると考えられた。

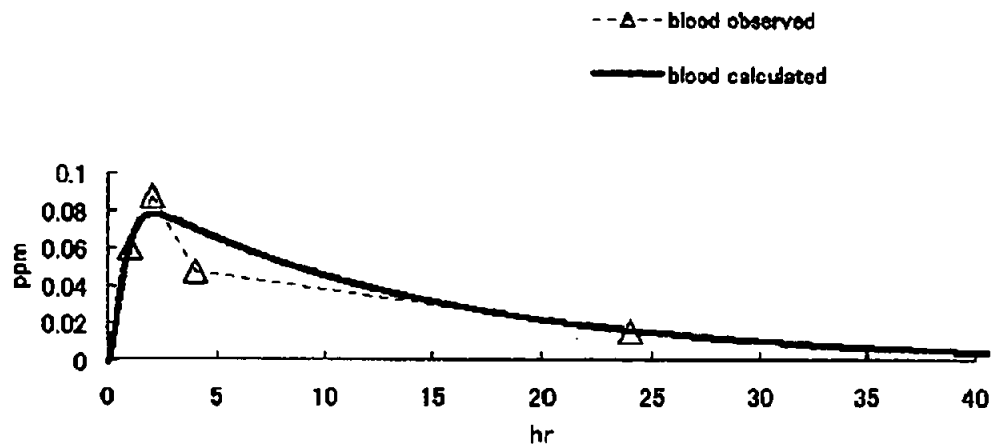


図3 妊娠ラットにフルミオキサジン 30 mg/kg の用量で経口投与後の血中フルミオキサジン濃度 (実測値および計算値)

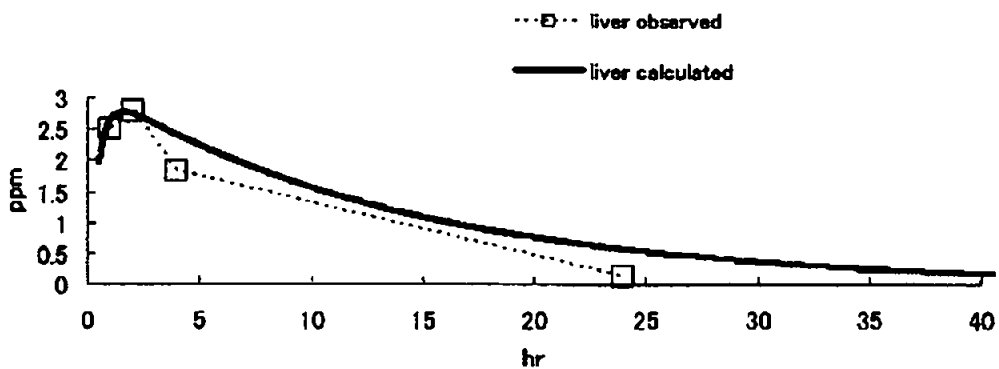


図4 妊娠ラットにフルミオキサジン 30 mg/kg の用量で経口投与後の肝臓中フルミオキサジン濃度 (実測値および計算値)

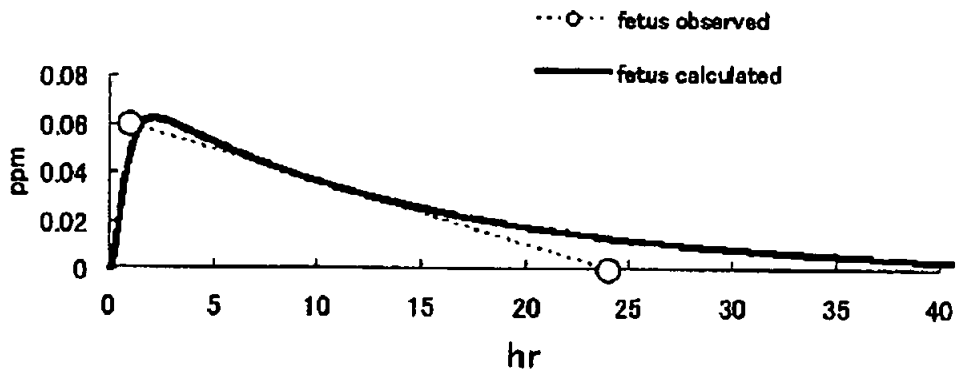


図5 妊娠ラットにフルミオキサジンを 30 mg/kg の用量で経口投与後の胎仔中フルミオキサジン濃度 (実測値および計算値)

ヒトにおけるモデル：妊娠ラットの PBPK モデルを、1000 mg/kg の用量で経口投与後の妊娠ヒトに外挿した。1000 mg/kg の用量におけるラットの吸収率 (12%)、in vitro 代謝試験におけるヒトの K_m 値 (202.4 mg/L) および V_{max} 値 (207.8 mg/h/bw kg)、および文献から得られた生理学的パラメーターを用い、妊娠ヒトの PBPK モデルを開発した。

フルミオキサジンを 1000 mg/kg の用量で妊娠ヒトに経口投与後の血中および胎児中フルミオキサジン濃度の計算値を図 6 に示す。血中および胎児中フルミオキサジンの最高濃度は、それぞれ 0.86 ppm (2.43 μ M) および 0.68 ppm (1.92 μ M) であった。このように、1000 mg/kg の用量においても、妊娠ヒトの血中および胎児中フルミオキサジンは比較的低濃度であり、肝臓のクリアランスが高く、吸収率が低いことと関連すると考えられた。

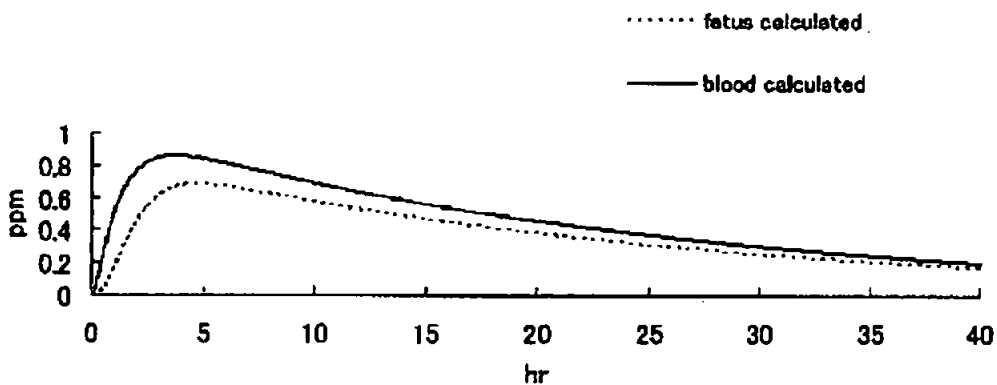


図6 妊娠ヒトにフルミオキサジンを 1000 mg/kg の用量で経口投与後の血中および胎児中フルミオキサジン濃度の計算値