

キシラジンの薬物動態試験について

動物種	試験 (投与経路)	報告年	GLP ステータス	JECFA (1996)	EMA (1999, 2002)	LOD	試験及びキシラジンについて	2,6-キシリジンを含む代謝物に ついて	備考	B 社資 料
ラット	薬物動態 (静脈内)	1968	Non-GLP (文献)	○ FAS38- 2.1.3.1	○ EMA (1)-4 (2)-3	不明	標識キシラジン 2 mg/kg 体重を単回静脈内投与後、尿及び胆汁 中代謝物を検討。 24 時間後までの尿中から、約 8%がキシラジンとして排泄。 [II.1.(4).①]	約 20 種類の代謝物が検出。 主要代謝物は、投与量の 35%を 占めた。[II.1.(4).①]	申請者から提出された 2 つの資 料 (B-76 及び B-77) は、内容から 同一の試験と考えられる。	B-76
	薬物動態 (静脈内)	1969	Non-GLP (文献)	○ FAS38- 2.1.2.1 TRS876- p.15	○ EMA (1)-4 (2)-3	不明	標識キシラジン 0.02~10 mg/kg 体重を単回静脈内投与し、代 謝を検討。 投与後 2~3 分以内にほとんどの組織（主に腎臓及び中枢神経 系）に分布し、投与数時間後では僅かな濃度（0.3 µg/g 未満）が 筋肉中に存在。投与量の約 70%が尿中に、30%が糞中に排泄さ れ、T1/2 2~3 時間。[II.1.(1)]			B-B-77
	薬物動態 (経口)				×		標識キシラジン 0.02~100 mg/kg 体重を単回筋肉内投与し、代 謝を検討。 投与量の 95%以上が吸収された。投与量の約 70%が尿中に、 30%が糞中に排泄され、T1/2 は約 5 分。[II.1.(1)]			
	薬物動態 (小腸内)	1972	不明 (文献)	/	/	不明	ラットの小腸内に 2,6-キシリジンを投与（詳細不明） [II.2.(3)末尾、2,6-キシリジンまとめ]	2,6-キシリジンの消失半減期 は 14.4 分 [II.2.(3)末尾、2,6- キシリジンまとめ]	オリジナル文献 (Pla-Delfina et al. (1972)) は未確認	
	代謝試験 (経口)	1998	GLP	/	○ EMA (1)-4 (2)-3	TLC : 不明	標識キシラジン塩酸塩 5 mg/kg 体重を単回経口投与後、尿中 代謝物を測定。 24 時間以内に尿中キシラジンとして投与量の 68.3~78.4%が排 泄。[II.1.(4).②]			尿から代謝物 E~I が同定 [II.1.(4).②]
	52 週間 (混餌)	1999	不明 (文献)	/	×	HPLC : 0.02 µg/mL	DHPN でイニシエーション後、キシラジン塩酸塩を 52 週間混 餌投与（0 又は 1,000 ppm）。DHPN+キシラジン群、DHPN 群 及びキシラジン群を設定。[II.6.(2).①]	DHPN+キシラジン群 10 匹中 2 匹で 2,6-キシリジンが生成 (0.04 及び 0.06 µg/mL)。 DHPN 群及びキシラジン群では 検出限界未満 [II.6.(2).①]	※ 削除予定	B-4
	4 週間 (混餌)	2000	Non GLP (文献)	/	×	HPLC : 検出限界 0.02 µg/mL	キシラジン 1,000 ppm を 4 週間混餌投与後の血漿中濃度を測 定。 キシラジンの血漿中濃度は検出限界以下。[II.5.(1).]	2,6-キシリジンの血漿中濃度 は検出限界以下 [II.5.(1).]		
	(経口)	2000	Non GLP (文献)	/	/	HPLC : 検出限界 0.02 µg/mL	キシラジン 150 mg/kg を単回経口投与。 [II.2.(3).末尾、2,6-キシリジンまとめ]	投与 3~6 時間後の血漿中か ら 2,6-キシリジンが 0.03~ 0.04 µg/mL 検出 [II.2.(3).末 尾、2,6-キシリジンまとめ]		B-003 I
	代謝試験 (経口)	2013	Non GLP (文献)	/	/	GC/MS : LC/MS : いずれも不明	ラットにキシラジン（1 又は 15 mg/kg 体重）を単回強制経口 投与し、投与後 24 時間までの尿中代謝物を GS/MS 及び LC/MS により分析。[II.1.(4)③]	尿から 2,6-キシリジンを含む 20 種類の代謝物が同定。主要代 謝物は、水酸化異性体並びにそ れらのグルクロン酸抱合体及び スルホン代謝物。[II.1.(4)③]		Meyer and Maurer (2013)

動物種	試験 (投与経路)	報告年	GLP ステータス	JECFA (1996)	EMA (1999, 2002)	LOD	試験及びキシラジンについて	2,6-キシリジンを含む代謝物について	備考	B 社資料
牛	残留試験 (筋肉内)	1962?	不明	×	×	不明	牛にキシラジン 0.2 mg/kg 体重を単回筋肉内投与後、UV 検出法により投与部位及び投与部位から離れた筋肉中のキシラジン残留を測定。 投与部位及び投与部位から離れた筋肉では、投与 24 時間後に全く検出されなくなった。【II.2.(1)】	—		B-12
	代謝試験 (筋肉内)	1973	不明 (文献)	○ FAS38- 2.1.2.2	×	検出限界 0.06 µg/mL	キシラジン 0.2 又は 0.4 mg/kg 体重を単回筋肉内投与後の乳汁を調べた。 投与後 5 及び 21 時間後の乳汁からは検出されず。【II.1.(2).③】			B-82, B
	薬物動態/ 代謝試験 (筋肉内)	1973	不明 (文献)	○ FAS38- 2.1.3.3	×	検出限界 1~5 ng/mL	キシラジン 0.2 又は 0.5 mg/kg 体重を単回筋肉内投与後の尿を調べた。 投与後 6 時間までに回収された尿中のキシラジンは投与量の 1%未満、投与 6 時間後以降では検出されず。【II.1.(2).④】	尿中の代謝物は 10 時間後に 検出限界未満【II.1.(2).④】 尿から 2,6-キシリジンが検出 【II.1.(6).①】	JECFA が、2,6-キシリジンが生成されると判断する根拠となった試験	B-82, C
	薬物動態/ 残留試験 (筋肉)	1975	GLP	○ FAS38- 2.1.2.2	○ EMA (1)-16 (2)-6	定量限界 乳汁： 10 ng/mL 組織： 100 ng/g	標識キシラジン 0.33 mg/kg 体重単回筋肉内投与後 74 時間後までの組織及び投与後 72 時間までの乳汁の総残留放射活性濃度を測定。 血漿中濃度は、投与後 1.5 時間までに最高濃度 (0.46 µg/mL) に達し、投与後 10 時間以内に約 0.05 µg/mL にまで低下。 投与後 72 時間までに尿及び糞中への総排泄率 100%。【II.1.(2).①】 投与 10 時間後の肝臓及び腎臓では放射活性は定量限界未満。 キシラジン濃度は不明。【II.2.(2).①】	—	Critical residue sensitivity 組織 0.1 ppm、乳汁 0.01 ppm [B-80, p16-17] 組織・投与部位：Limit of quantification of 100 µg/eq/kg 乳汁：the limit of quantification of 10 µg/L [EMA(1)-16, (2)-6]	B-80
	薬物動態/ 残留試験 (筋肉内)	1976	不明	×	×	子牛：GCL 検出限界 胆嚢、甲状腺 0.05 µg/g その他の組織 0.02 µg/g	キシラジン塩酸塩 0.3 又は 0.6 mg/kg 体重を単回筋肉内投与後 48 時間までの血液並びに投与 48 時間後の筋肉及び組織（肝、腎、心、肺、胆嚢、脾、脳、甲状腺及び脂肪）中のキシラジン残留を測定。 全血中濃度は、投与 20 分後に最高濃度に達し、0.3 及び 0.6 mg/kg 体重の投与でそれぞれ 0.04 及び 0.06 µg/mL。投与 8 時間後以降の全血中にはキシラジンは検出されず。【II.1.(2).②】 投与 48 時間後の筋肉及び組織からは検出されず。【II.2.(2).③】	—	休薬期間の根拠となった試験	B-81
						乳牛 GC： 検出限界 0.02 µg/mL	キシラジン塩酸塩 0.3 又は 0.6 mg/kg 体重を単回筋肉内投与 6、20 及び 30 時間後の乳汁中のキシラジンの残留を測定。 乳汁では、投与 6 時間後の 4 例中 3 例で 0.02~0.03 µg/mL、投与 20 時間後の 4 例中 2 例で 0.02 µg/mL、投与 30 時間後では全例が検出限界未満。【II.2.(2).⑦】			
	残留試験 (筋肉内)	1990	不明	×	×	検出限界 肝、腎： 0.05 µg/g 筋、脂肪、投与 部位： 0.01 µg/g	キシラジン 0.3 mg/kg 体重を単回筋肉内投与後 7 日までの組織（肝、腎、筋、脂肪及び投与部位）中のキシラジン残留を測定。 組織からキシラジンは検出されず。【II.2.(2).④】	—		B-13
	残留試験 (筋肉内)	1990	不明	×	×	検出限界 0.01 µg/mL	キシラジン 0.3 mg/kg 体重を単回筋肉内投与後 6 日までの乳汁中のキシラジンの残留を測定。 乳汁からキシラジンは検出されず。【II.2.(2).⑨】	—		B-18

動物種	試験 (投与経路)	報告年	GLP ステータス	JECFA (1996)	EMA (1999, 2002)	LOD	試験及びキシラジンについて	2,6-キシリジンを含む代謝物に ついて	備考	B 社資 料
牛	残留試験 (筋肉内)	1991	GLP	×	×	定量限界 筋、脂肪、投与 部位： 0.01 µg/g 肝、腎： 0.05 µg/g	子牛にキシラジンを 0.3 mg/kg 体重を単回筋肉内投与し、投与 後 192 時間までの組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び投与部位） 中のキシラジンの残留を測定。 組織からキシラジンは検出されず。[II.2.(2).⑤]	—	Muscle: <u>limit of determination</u> : 0.01 mg/kg など [B-15 (17), p5 of 12]	B-15 (17)
	残留試験 (筋肉内)	1991	GLP	×	○ EMA (2)-9	LC/UV : 定量限界 0.01 µg/mL	キシラジン 0.3 mg/kg 体重を単回筋肉内投与後 10 日までの乳 汁中のキシラジンの残留を測定。 投与 7~8 時間後、6 例中 3 例の乳汁から 0.012~0.019 µg/mL が検出。それ以降は定量限界以下。[II.2.(2).⑧]	—	<u>limit of determination</u> : 0.01 mg/L milk [B-19 (20), p3 of 6] <u>Limit of quantification</u> (10 µg/L) [EMA (2)-9]	B-19 (20)
	代謝試験/ 残留試験 (筋肉内)	1998	GLP		○ EMA (1)- 4, 5, 17 (2)- 3, 4, 7	TLC/HPLC : 定 量限界 8 又は 9 ng eq/g 検出限界 8 又は 9 ng eq/g 2,6-キシリジン : LC/MS/MS : 検出限界 5 ng/g	標識キシラジン 0.3 mg/kg 体重を単回筋肉内投与後の尿及び組 織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び投与部位）中の代謝物を測定。 尿からキシラジンは検出されず。[II.1.(6).②] 組織では、投与 4 時間後では主要成分（腎臓 872 > 肝臓 500 > 筋肉 57 > 脂肪 56 ng/g）であったが、急速に消失し投与 1 日 後には肝臓中放射活性の 4%。[II.1.(6).②] [II.2.(2).②]	投与後 24 時間までの尿中に 投与した放射活性の 85.3%が排 泄。尿中には計 10 種類の代謝 物が検出され、尿中放射活性の 90%以上を占め、そのうち約 80%は代謝物 E~I。 組織及び尿から 2,6-キシリジ ンは検出されず[II.1.(6).②]	EMA が、2,6-キシリジンが生 成されないと判断する根拠となっ た試験	B-代謝 1
	代謝/残留 試験 (筋肉内)	2001	GLP		○ EMA (2)-8	放射活性 : TLC/HPLC : 検出限界 高泌乳牛 : 0.5 ng/mL 低泌乳牛 : 0.6 ng/mL 2,6-キシリジン : LC/MS 定量限界 5 ng/mL 検出限界 1 ng/mL	標識キシラジン 0.3 mg/kg 体重を単回筋肉内投与 6 日後まで一 日 2 回搾乳し、乳汁を分析。 TLC/HPLC により、投与日午後の乳汁からキシラジン 95~ 183 ng eq/mL が検出（乳汁中放射活性の約 21~29%）。[II.1.(6). ③]	投与日午後の乳汁から代謝物 E、G 及び H が検出（乳汁中放 射活性の 71~79%に相当）。 乳汁中の 2,6-キシリジン濃度 は全て定量限界未満 (LC/MS) [II.1.(6).③] 乳汁中の平均総残留濃度は、 投与 3 日後には全群で検出限界 未満。[II.2.(2).⑥]	EMA が、2,6-キシリジンが生 成されないと判断する根拠となっ た試験 LC/MS、2,6-キシリジン : <u>The limit of quantitation (LOQ)</u> was determined as 5 ng/mL, ... [B-代謝 2, p50] LC/MS、2,6-キシリジン : <u>The limit of detection (LOD)</u> was determined as 1 ng/mL (equivalent to 1 ng/mL in milk). [B-代謝2, p50] <u>The limit of detection</u> (0.5 µg/L)[EMA(2)-8]	B-代謝 2

動物種	試験 (投与経路)	報告年	GLP ステータス	JECFA (1996)	EMA (1999, 2002)	LOD	試験及びキシラジンについて	2,6-キシリジンを含む代謝物について	備考	B 社資料
イヌ、 羊、馬 及び牛	薬物動態 (筋肉 and 静脈内)	1981	Non-GLP (文献)	○ FAS38- 2.1.2.3 FNP41-5 p.121	○ EMA (1)-3 (2)-2	HPLC : 不明	イヌ、羊、牛及び馬にキシラジン（推奨用量）を単回静脈内又は筋肉内投与後、HPLC によりキシラジン濃度を測定。 キシラジンは投与後広範囲にわたって急速に分布。T ₂₁ は、イヌ 30.1 分、羊 23.1 分、牛 36.5 分及び馬 49.5 分。【II.1.(3)】	—	静脈内投与後の薬物動態パラメータは動物種間で僅かな種差あり	B-78
羊	残留試験 (筋肉内)	1962?	不明	×	×	不明	羊にキシラジン 1.0 mg/kg 体重を単回筋肉内投与後、UV 検出法により投与部位及び投与部位から離れた筋肉中のキシラジン残留を測定。 投与 10 分後の投与部位では、投与量の 3 分の 1、投与 20 時間後には僅かな量が検出。投与部位から離れた筋肉では、投与 20～40 分後に最大値 0.2 µg/kg。【II.2.(1)】	—		B-12
馬	代謝試験 (不明)	1992	GLP (文献)	○ FAS38- 2.1.3.2	△ EMA (1)-4 (2)-3	LC/MS/MS GC/MS :いずれも不明	キシラジン 1 g を単回（投与経路不明）投与後、24 時間内わたり尿を採取し、GC/MS により尿中代謝物を検討。【II.1.(7).①】	尿から代謝物 A~D が検出。 【II.1.(7).①】		B-79
	薬物動態/ 代謝/ 残留試験 (静脈内)	2004	Non GLP (文献)	/	/	GC/MS : 検出限界 0.035 µg/mL 定量限界 0.105 µg/mL	キシラジン 0.98 又は 1.01 mg/kg 体重を単回静脈内投与後 85 時間までの尿中のキシラジン及び代謝物を測定。 尿中のキシラジン濃度は、投与後 1~3 時間で約 1.0 µg/mL となり【II.1.(7).②】、投与後 3~5 時間までに最高濃度に達した後、急速に低下し、13 時間後には検出限界。【II.2.(3)】	尿から代謝物 A~D、J、K 及び 2,6-キシリジンが検出（量不明）。【II.1.(7).②】【II.2.(3)】		Spyridaki et al. (2004)
ラット 肝由来 マイクロ ソーム	<i>In vitro</i> 代謝試験	1992	GLP (文献)	○ FAS38- 2.1.3.1	×	LC/MS/MS GC/MS :いずれも不明	ラット肝由来マイクロソームとキシラジンを培養することにより、キシラジンの特異的代謝物を生成。【II.1.(5)①】	代謝物 A~D が検出。 【II.1.(5)①】		B-79
	<i>In vitro</i> 代謝試験	2013	不明 (文献)	/	/	HPLC-MS/MS : 検出限界 0.01 µmol/L	ラット肝由来マイクロソームとキシラジンを培養することにより、キシラジンの特異的代謝物を生成。【II.1.(5)②】	代謝物 B、D、J、K、O の 5 種類の代謝物が検出。チアジン環酸化代謝物が主要代謝物。 【II.1.(5)②】		Lavoie et al. (2013)