塩酸アザセトロンの体内動態(第4報): 塩酸アザセトロンのラット およびイヌ肝ミクロソームによる *in vitro* 代謝

廣津 京一, 船越 拓志, 有馬 徳行, 西峯 秀夫*

Metabolic Fate of Azasetron Hydrochloride (IV): In Vitro Metabolism of Azasetron Hydrochloride by Rat and Dog Liver Microsomes

Kyouichi HIROTSU, Takushi FUNAKOSHI, Noriyuki ARIMA and Hideo NISHIMINE

Kyushu Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd., Fukuoka

Summary: The *in vitro* metabolism of azasetron was investigated in the presence of liver microsomes each from male and female rats, and male dogs, in order to elucidate the cause of sex or species difference in the excretion of metabolites of azasetron hydrochloride observed *in vivo*. The NADPH generating system was required for each reaction process in azasetron metabolism. The N-oxidation of the azabicyclooctane ring was increased markedly with increasing pH from 7.4 to 8.5 in dog liver microsomal incubation mixture, while decreased markedly by exposure of microsomes to mild heat (50°C for 60 sec). Moreover, this N-oxidation was inhibited by methimazole (MTZ), but was hardly inhibited by metyrapone (MP). These results indicate that the N-oxidation of the azabicyclooctane ring is mainly catalyzed by the flavin-containing monooxygenases (FMO) in dog liver microsomes. The N-oxidation of the azabicyclooctane ring in rat liver microsomes were also increased markedly with increasing pH from 7.4 to 8.5 in the specimen, while still remained more than 40% of control activity when mildly heated microsomes were used. Moreover, this oxidation was partially inhibited by MTZ, MP and SKF-525A. These results indicate that both FMO and the cytochrome P-450 (P-450) take part equally in N-oxidation of the azabicyclooctane ring in rats. The activities of N-demethylation and hydroxylation of M1 were hardly decreased, when mildly heated microsomes were used, while strongly inhibited by SKF-525A and MP. Accordingly, it seems that N-demethylation and hydroxylation of M1 are catalyzed by P-450. As no difference was observed in the intrinsic clearance by liver (CL_{int}) for azasetron N-demethylation between male rats and dogs, this reaction is apparently not related to species difference. The CL_{int} of N-oxidation of the azabicyclooctane ring and hydroxylation of the benzene ring in male dogs were large in comparison with the values in male and female rats. Hence, the results strongly suggest that species difference in the excretion is caused by the difference of these enzyme activities. The CL_{int} of N-demethylation of azasetron in male rats was large in comparison with the values in female rats. Therefore, sex difference in the excretion would attribute to the difference of this enzymatic activity between male and female rats.

Key words: Azasetron hydrochloride, 5HT₃-receptor antagonist, *In vitro* metabolism, Rat, Dog, Intrinsic clearance, Sex difference, Species difference

緒 言

塩酸アザセトロンは、セロトニン3受容体に対して強力かつ選択的な拮抗作用を示す化合物である¹⁾。本化合物については、抗悪性腫瘍薬の投与による悪心、嘔吐などの消化器症状に対する治療薬として、すでに注射剤が臨床で広く使用され、経口剤が開発中である。本化合物の代謝については、雌雄ラットおよび雄イヌに静脈内投与した結果がすでに報告されている^{2,3)}。すなわち、

M1~M5の5種類の代謝物が単離同定され、それらの構造から、塩酸アザセトロンは、N-脱メチル化反応、アザビシクロオクタン環の窒素原子の酸化反応、オキサジン環の開裂およびベンゼン環の水酸化反応により代謝されることが明らかとなっている³⁾。また、尿中および糞中への代謝物の排泄率に、ラットで性差が、雄ラットと雄イヌで種差がそれぞれ認められている^{2,3)}。そこで今回、塩酸アザセトロンの排泄率における性差および種差の原因を明らかにする目的で、雌雄ラットおよび雄イ

ヌの肝ミクロソームを用いて *in vitro* 代謝試験を行い、各代謝反応に関与している酵素を明らかにするとともに、酵素活性を雌雄ラットと雄イヌで比較した。

実験の部

1. 被験化合物および試薬

塩酸アザセトロンおよび M1~M5 の代謝物の各標品は、当社研究本部での合成品を使用した。ニコチン酸アミドアデニンジスクレオチド還元型(NADH)、ニコチン酸アミドアデニンジスクレオチドリノ酸酸化型(NADP)、グルコース-6-リン酸(G-6-P)および G-6-P 脱水素酵素(G-6-P DH)はベーリンガー・マンハイムから、SKF-525A 塩酸塩はフナコシ(株)から、メチラポンはシグマから、メチマゾール(MTZ)はナカライテスク(株)から購入した。テトラヒドロフラン、メタノールおよびアセトニトリルは HPLC 用を、その他の試薬は市販の特級品を使用した。

2. 使用動物

8 週齢で体重 275-280 g の Sea:SD 系雄ラット(セアック吉富(株))3 匹、8 週齢で体重 175-178 g の Sea:SD 系雌ラット(セアック吉富(株))3 匹、および約 9 ヶ月齢で体重 10.0-12.7 kg の LRE 系雄ビーグル犬(CRP-Inc.)3 匹を絶食条件下で使用した。

3. 肝ミクロソームの調製

ラットは頸部動静脈より放血致死させ、直ちに肝臓を摘出した。イヌは屠殺後、直ちに肝臓を摘出し、1.15% 塩化カリウム水溶液で脱血した。ラットでは肝臓全体を、イヌでは肝臓の 18.1-21.8 g を秤量して、これらに 4 倍重量の 1.15% 塩化カリウムを含む 20 mmol/L トリス-塩酸緩衝液(pH 7.4)を加え、氷冷下にテフロンホモジナイザーでホモジナイズした。得られたホモジネートを 9000×g で 20 分間遠心分離したのち、更に上清を 105000×g で 60 分間遠心分離してミクロソーム画分を得た。ミクロソーム画分は、20% グリセロールを含む 50 mmol/L トリス-塩酸緩衝液(pH 7.4)に懸濁し、使用時まで -80°C で保存した。使用時に、ミクロソーム画分を、10 mmol/L 塩化マグネシウムおよび 1 mmol/L エチレンジアミンテトラアセテート(EDTA)を含む 50 mmol/L トリス-塩酸緩衝液(pH 7.4) 250 mL 中で、氷冷下に 1 時間透析した。更に同じ操作を繰り返したのち、酵素液として使用した。

4. *In vitro* 代謝試験

1) インキュベーション方法

pH 7.4 に調整した 40 mmol/L トリス-塩酸緩衝液中で反応を行った。なお、pH の影響について検討する場

合には、pH 8.5 の緩衝液を使用した。反応液中の組成は、NADPH 生成系(NADP:0.42 mmol/L, NADH:0.50 mmol/L, G-6-P:3.20 mmol/L, G-6-P DH:1.8 units/mL)、基質、酵素液(ミクロソーム蛋白として、0.21-0.34 mg/mL)、塩化マグネシウム 8 mmol/L、および EDTA 0.8 mmol/L とした。37°C で 2 分間プレインキュベートしたのち、酵素液を加えて反応を開始し、イヌの場合は 30 分間、ラットの場合は 20 分間、それぞれインキュベートした。インキュベーション終了後、25% トリクロロ酢酸水溶液 100 μ L を加えて反応を停止し、3500×g で 10 分間遠心分離した。上清を分取して、その 250 μ L を HPLC に注入し、5 項の条件で生成した代謝物を測定した。基質には、塩酸アザセトロン、M1 および M2 の各合成標品を使用した。速度論量の検討には雌雄ラットおよび雄イヌの酵素液を使用し、それ以外の検討には、雄ラットおよび雄イヌの酵素液を使用した。Lowry らの方法⁴⁾に従って酵素液中の蛋白量を測定した。代謝物生成速度(n mole/h/mg protein)を算出し、その値を酵素活性とした。

2) NADPH, 加熱処理および pH の影響

酵素反応において、NADPH 生成系から NADP および NADH を除いた場合、50°C で 1 分間加熱処理した酵素液を用いた場合、および反応液の pH を 8.5 にした場合の、それぞれの試験条件が酵素活性に及ぼす影響を検討した。結果は、コントロールに対する変化の割合(%)で表示した。

3) 阻害剤の影響

酵素反応において、P-450 およびフラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO)の酵素阻害剤が酵素活性に及ぼす影響を検討した。P-450 の阻害剤には SKF-525A およびメチラポン⁵⁾を、FMO の阻害剤には MTZ^{6,7)}をそれぞれ使用した。反応液中の基質の濃度を 200 μ mol/L、阻害剤の濃度を 200 μ mol/L とした。結果は、コントロールに対する変化の割合(%)で表示した。

4) 肝臓における固有クリアランスの算出

アザセトロンの濃度範囲は、N-脱メチル化については 12.5-200 μ mol/L、窒素原子の酸化については 100-1000 μ mol/L とした。M1 の濃度範囲は、窒素原子の酸化については 100-1000 μ mol/L、水酸化については、200-2000 μ mol/L (ラット)および 16.7-500 μ mol/L (イヌ)とした。M2 の N-脱メチル化については 200-2000 μ mol/L の基質濃度範囲で検討した。1/ v -1/[S]₀ プロット法⁸⁾で $V_{\max}/K_m$ を算出して、その値を肝臓における固有クリアランス(CL_{int})⁹⁾とした。

5. 分析条件

ポンプ(CCPM, 東ソー(株))、蛍光検出器(FS-8010, 東ソー(株))、紫外可視検出器(UV-8010, 東ソー(株))およ

びオートサンブラ(AS-8010, 東ソー(株))をシステムコントローラー(SC-8010, 東ソー(株))で制御した HPLC システムで分析した. 分析条件は次の通りである.

1) M1, M2, M3 および M4 の分析

カラムは Puresil 5 μ C₁₈ 120 Å (4.6 mm i.d.×250 mm, 日本ミリポア(株))を, 移動相には 50 mmol/L 酢酸アンモニウム(pH 4.2)-メタノール-テトラヒドロフラン(81:17:2, v/v)を使用して, 流速 1.0 mL/min で溶出した. 検出には蛍光検出器を使用した. M1, M2 および M4 の検出では励起波長を 310 nm, 検出波長を 380 nm に, M3 の検出では励起波長を 340 nm に, 検出波長を 430 nm に, それぞれ設定した.

2) M5 の分析

カラムには L-column ODS (4.6 mm i.d.×150 mm, 化学品検査協会)を, 移動相には 50 mmol/L 酢酸アンモニウム(pH 5.6)-アセトニトル(37:3, v/v)を用い, 流速 1.0 mL/min で溶出した. 検出には紫外可視検出器を使用し, 検出波長を 310 nm に設定した.

結 果

今回用いた *in vitro* 代謝試験の条件で, 塩酸アザセトロン の代謝経路の各代謝反応を予備的に検討した結果, 塩酸アザセトロン から M1 および M2 の生成, M1 から M4 および M5 の生成, M2 から M4 の生成を, それぞれ確認できた. しかし, M3 の生成は確認できなかった. そこで, 代謝物の生成を確認できた反応についてのみ, *in vitro* 代謝試験を行った.

1. NADPH, 加熱処理および pH の影響

各代謝反応に及ぼす NADPH, 酵素液の加熱処理, および pH の影響について検討し, その結果を **Table I** に示した. NADPH 生成系から NADP および NADH を除くと, ラットおよびイヌのいずれの代謝反応でも, 酵素活性は著しく減少した. 加熱処理した酵素液を用いると, ラットおよびイヌのいずれにおいても, 窒素原子の酸化反応で, 酵素活性が減少したが, その他の反応では, 活性はほとんど変化しなかった. 反応を pH 8.5 で行くと, 窒素原子の酸化反応およびアザセトロン の N-脱メチル化反応における酵素活性は, ラットおよびイヌのいずれにおいても増加した. 一方, M2 の N-脱メチル化反応における酵素活性は, イヌでは増加したが, ラットでは変化しなかった. また, M1 の水酸化反応の活性はイヌでは減少したが, ラットでは変化しなかった.

2. 阻害剤の影響

各種阻害剤の影響について検討し, その結果を **Table II** に示した. 反応系に SKF-525A, メチラポン および MTZ を加えると, いずれの代謝反応でも酵素活

Table I Effect of NADPH, heat inactivation and pH on azasetron metabolism by rat and dog liver microsomes

Reaction	Treatment	Percentage of control activity	
		Rat	Dog
Azasetron N-Demethylation	Omit NADPH	9.8±1.3	20.2±2.9
	Heat inactivation	96.9±2.8	95.5±4.4
	pH 8.5	266.9±18.1	158.7±68.8
Azasetron N-Oxidation	Omit NADPH	6.2±0.8	3.3±0.2
	Heat inactivation	42.0±6.3	9.7±3.4
	pH 8.5	719.3±12.4	521.9±9.2
M1 N-Oxidation	Omit NADPH	3.4±0.8	3.8±0.3
	Heat inactivation	43.4±6.8	7.7±2.3
	pH 8.5	1174.8±23.0	618.6±16.0
M1 Hydroxylation	Omit NADPH	—	12.7±1.0
	Heat inactivation	87.2±3.5	92.0±2.7
	pH 8.5	105.7±5.0	54.1±12.2
M2 N-Demethylation	Omit NADPH	—	7.1±0.5
	Heat inactivation	95.5*	95.8±2.6
	pH 8.5	95.5*	228.7±21.0

Each value represents the mean±S.D. of 3 animals.

—: Not detected. *: n=1

Table II Effect of inhibitors on azasetron metabolism by rat and dog liver microsomes

Reaction	Inhibitor	Percentage of control activity	
		Rat	Dog
Azasetron N-Demethylation	SKF-525A	10.1±2.4	2.5±1.5
	Metirapone	25.8±0.7	19.8±2.5
	Methimazole	78.9±1.9	50.8±2.4
Azasetron N-Oxidation	SKF-525A	58.9±4.2	69.4±1.7
	Metirapone	67.7±1.7	92.4±2.1
	Methimazole	47.8±4.1	38.2±2.3
M1 N-Oxidation	SKF-525A	56.7±6.0	69.2±1.2
	Metirapone	67.2±6.3	95.4±1.8
	Methimazole	39.6±3.5	28.3±2.3
M1 Hydroxylation	SKF-525A	50.1±8.1	3.0±1.6
	Metirapone	73.1±0.3	15.8±3.1
	Methimazole	65.8±5.9	52.8±4.4
M2 N-Demethylation	SKF-525A	15.3±13.3	—
	Metirapone	7.2±12.6	7.8±0.7
	Methimazole	56.5±4.8	66.3±9.7

Each value represents the mean±S.D. of 3 animals.

—: Not detected.

Table III Intrinsic metabolic clearance of azasetron in male rat, female rat and male dog liver microsomes

Reaction	Intrinsic clearance ($\mu\text{l/h/mg protein}$)		
	Male rat	Female rat	Male dog
Azasetron N-Demethylation	107.1 $\pm$ 1.0	39.0 $\pm$ 6.6	84.0 $\pm$ 49.7
Azasetron N-Oxidation	14.0 $\pm$ 1.9	6.1 $\pm$ 2.1	90.7 $\pm$ 1.7
M1 N-Oxidation	11.4 $\pm$ 1.1	3.4 $\pm$ 0.4	69.0 $\pm$ 2.5
M1 Hydroxylation	1.3 $\pm$ 0.3	3.3 $\pm$ 0.3	37.1 $\pm$ 23.4
M2 N-Demethylation	1.4 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1	7.3 $\pm$ 1.4

Each value represents the mean $\pm$ S.D. of 3 animals.

性が減少したが、その程度は阻害剤の種類および動物によって異なった。N-脱メチル化反応では、ラットおよびイヌのいずれにおいても、MTZ と比べて、SKF-525A およびメチラポンによる阻害が強かった。窒素原子の酸化反応では、イヌにおいては MTZ の阻害が最も強く、メチラポンの阻害は弱かった。一方、ラットにおいては、阻害剤間で阻害の程度に大きな差異はなかった。M1 の水酸化反応では、イヌにおいては SKF-525A およびメチラポンの阻害が強かったが、ラットにおいては阻害剤間で阻害の程度に大きな差異はなかった。

3. 肝臓における固有クリアランス

アザセトロン代謝経路における各代謝反応の CL_{int} を Table III に示した。雄イヌではアザセトロンの N-脱メチル化反応、および窒素原子の酸化反応の CL_{int} が最も大きく、雌雄ラットではアザセトロンの N-脱メチル化反応の CL_{int} が最も大きかった。また、雌雄ラットおよび雄イヌのいずれでも M1 のベンゼン環の水酸化の反応および M2 の N-脱メチル化反応の CL_{int} は小さかった。動物種間および性間で比較すると、アザセトロンの N-脱メチル化反応の CL_{int} は、雄ラットが最も大きく、雄イヌでは、雄ラットよりやや小さかった。雌ラットでは、雄ラットの約 1/3 であった。アザセトロンおよび M1 の窒素原子の酸化反応、M1 のベンゼン環の水酸化反応、および M2 の N-脱メチル化反応の各 CL_{int} は、いずれもイヌで最も大きく、雌雄ラットではイヌの約 1/5 以下であった。

考 察

同定済みの代謝物の化学構造から、アザセトロンの代謝はすべて酸化酵素によって触媒され、反応に関与する酵素活性の差異が代謝物の排泄率における性差および種

差の原因であると考察されている^{2,3)}。今回実施した肝ミクロソームを用いる *in vitro* 代謝試験において、各代謝反応の進行には NADPH が必要である事実が判明した。NADPH を補酵素として酸化反応を触媒する酵素には、P-450 および FMO がある¹⁰⁾。FMO は 50–55°C で 1–1.5 分間の加熱により酵素活性を失なう^{11–13)}のに対して、P-450 は熱に安定である¹³⁾ことが報告されている。また、FMO の酵素活性の至適 pH は 8.6 付近であり^{11,13,14)}、pH 7.4 の時と比べ、FMO の酵素活性は増加するとされている。このような P-450 および FMO の性質の差異を利用して、今回、各代謝反応に関与する代謝酵素を同定した。また、P-450 および FMO の阻害剤による各代謝反応の酵素活性の変化を、同定のための補助的な指標とした。

イヌにおけるアザセトロンおよび M1 の窒素原子に対する酸化活性は、反応液の pH を 8.5 にすると著しく増加し、50°C で 1 分間加熱した酵素液を用いると著しく減少した。また、酸化活性を、FMO の阻害剤である MTZ が阻害したが、P-450 の阻害剤であるメチラポンはほとんど阻害しなかった。これらの結果は、イヌでは窒素原子の酸化反応を、FMO が触媒していることを示している。なお、この酸化反応を、P-450 の阻害剤である SKF-525A が阻害した。SKF-525A が、FMO による窒素原子の酸化反応を阻害した例も報告されているので¹¹⁾、今回の試験でも FMO を阻害した可能性が高い。ラットにおける窒素原子の酸化活性は、イヌと同様に、pH を 8.5 にすると著しく増加した。しかし、加熱処理した酵素液を用いると、イヌとは異なり、40% 以上の活性が残存した。また、MTZ、メチラポンおよび SKF-525A は、活性を中程度に阻害した。以上から、ラットにおける窒素原子の酸化反応には、P-450 と FMO とが同程度に関与していると考えられる。

アザセトロンおよび M2 の N-脱メチル化活性は、加熱処理した酵素液を用いてもほとんど減少しなかった。さらに、この活性を SKF-525A およびメチラポンは強く阻害した。以上から、P-450 が、N-脱メチル化反応を触媒していると結論付けた。なお、この反応を MTZ が阻害したが、これは FMO が代謝反応に関与しているためではなく、P-450 を阻害したためと考える。事実、MTZ は P-450 による N-脱メチル化反応を阻害することが報告されている¹¹⁾。M1 の水酸化活性は、pH を 8.5 にしても増加せず、加熱処理した酵素液を用いてもほとんど減少しなかったのみならず、P-450 の阻害剤が反応を阻害したことから、P-450 がこの反応を触媒していると考えられる。

塩酸アザセトロンを雌雄ラットおよび雄イヌに静脈内投与すると、尿中および糞中への排泄率に種差および性差がみられ、アザセトロンの排泄率は雄イヌで最も低

く、以下、雄ラット、雌ラットの順に高いこと、雄イヌでM2, M4 および M5 の排泄率が高いことが報告されている^{2,3)}。アザセトロン[®]の代謝の第一段階は、N-脱メチル化によるM1の生成と、窒素原子の酸化によるM2の生成である。アザセトロン[®]のN-脱メチル化反応のCL_{int}については、雄ラットと雄イヌで大きな差異がないので、この反応は種差の原因ではない。したがって、雌雄ラットに比べ、雄イヌでアザセトロン[®]の排泄率が低く、かつ、M2の排泄率が高いのは、雄イヌにおけるアザセトロン[®]の窒素原子の酸化反応のCL_{int}が著しく大きいためであると考えられる。アザセトロン[®]のN-脱メチル化により生成したM1は、さらに窒素原子の酸化によりM4へ、ベンゼン環の水酸化によりM5へ、それぞれ代謝される。雌雄ラットと比べ、雄イヌでこれらの反応のCL_{int}が著しく大きいことが、雄イヌでM4 および M5 の排泄率が高い原因であると考えられる。したがって、窒素原子の酸化を触媒するFMO、およびベンゼン環の水酸化を触媒するP-450の活性の差異が排泄率における種差の原因であると結論付けた。また、雄ラットで、雌ラットに比べアザセトロン[®]の排泄率が低いのは、N-脱メチル化反応のCL_{int}が雌ラットより大きいことと

よく一致しているので、この反応を触媒するP-450の活性の差異が排泄率における性差の原因であると結論付けた。

M3は、フェニルエーテルが α 酸化され、オキサジン環が開裂したのち、生成したアルデヒド体の還元により生成すると考えられている^{2,3)}。アルデヒド体は、細胞質可溶性画分に存在する¹⁰⁾アルデヒド還元酵素によってM3になると考えられる。ラットおよびイヌの肝ミクロソームを使用した*in vitro*代謝試験の予備検討において、M3を検出できなかったのは、アルデヒド体が生成しても還元酵素が存在しないので、M3を生成しなかった可能性がある。

M4の生成経路には、M1の窒素原子の酸化反応とM2のN-脱メチル化反応の2つがある。酸化反応のCL_{int}がN-脱メチル化反応のCL_{int}の、雌ラットで約3倍、雄ラットおよび雄イヌでは約10倍であるので、いずれの動物種においても、M4は主にM1の酸化反応によって生成すると結論付けた。これに対応させ、イヌにおける主要な代謝経路として報告している³⁾M2からM4への経路をFig. 1のように修正した。

要 約

塩酸アザセトロン[®]の代謝物の排泄率における性差および種差の原因を明らかにする目的で、雌雄ラットおよび雄イヌの肝ミクロソームを用いて*in vitro*代謝試験を行い、各代謝反応に関与している酵素を明らかにするとともに、酵素活性を雌雄ラットと雄イヌで比較した。各代謝反応の進行にはNADPHが必要であった。イヌにおける窒素原子の酸化活性は、反応液のpHを7.4から8.5にすると著しく増加したが、加熱した酵素液を用いると著しく減少した。また、酸化活性を、メチマゾール(MTZ)が阻害したが、メチラポンはほとんど阻害しなかった。これらの結果は、イヌでは窒素原子の酸化反応をフラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO)が触媒していることを示している。ラットにおける窒素原子の酸化活性は、pHを7.4から8.5にすると著しく増加したが、加熱した酵素液を用いても40%以上の酸化活性が残存した。また、MTZ、メチラポンおよびSKF-525Aは、酸化活性を中程度に阻害した。これらの結果は、ラットでは、FMOとP-450が窒素原子の酸化反応に同程度関与していることを示している。N-脱メチル化活性およびM1の水酸化活性は、加熱した酵素液を用いてもほとんど減少しなかった。さらにこれらの活性をSKF-525Aおよびメチラポンは強く阻害した。したがって、P-450が、N-脱メチル化反応およびM1の水酸化反応を触媒している可能性が高い。続いて、アザセトロン[®]の各代謝反応の肝臓での固有クリアランス(CL_{int})を比較した。アザセトロン[®]のN-脱メチル化反応のCL_{int}は雄

Fig. 1 Postulated metabolic pathways of azasetron hydrochloride in rats and dogs

ラットと雄イヌで大きな差異がないので、この反応が種差の原因ではない。雄イヌでは、雌雄ラットと比べて窒素原子の酸化反応およびベンゼン環の水酸化反応の CL_{int} が大きいので、これが排泄率における種差の原因である可能性が高い。また、雄ラットでは、雌ラットと比べ、アザセトロンの N-脱メチル化反応の CL_{int} が大きいので、これが排泄率における性差の原因である可能性が高い。

文 献

- 1) Fukuda T., Setoguchi M., Inaba K., Shoji H., and Tahara T.: The antiemetic profile of Y-25130, a new selective 5-HT₃ receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.*, **196**: 229-305 (1991).
- 2) 西峯秀夫, 三浦誠二, 衛藤公洋, 岡部次夫, 有馬徳行: 新規 5-HT₃ 受容体拮抗薬 Y-25130 の体内動態(第 1 報): ¹⁴C-Y-25130 静脈内投与時のラットにおける血漿中濃度, 分布, 代謝および排泄. *薬物動態*, **7**: 661-673 (1992).
- 3) 西峯秀夫, 三浦誠二, 黒板孝信, 川北武志, 有馬徳行: 新規 5-HT₃ 受容体拮抗薬 Y-25130 の体内動態(第 2 報): 代謝物の同定およびイヌにおける代謝. *薬物動態*, **7**: 771-785 (1992).
- 4) Lowry o. H., Rosehrough N. J., Parr A. L., and Randall R. J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**: 265-275 (1951).
- 5) 有吉敏彦, “薬物代謝(第 2 版)” pp. 260-262, 廣川書店, 東京(1992).
- 6) Sadeque A. J. M., Eddy A. C., Meier G. P., and Rettie A. E.: Stereoselective sulfoxidation by human flavin-containing monooxygenase. *Drug Metab. Dispos.*, **20**: 832-839 (1992).
- 7) Lanusse C. E., Nare B., and Prichard R. K.: Comparative sulfoxidation of albendazole by sheep and cattle liver microsomes and the inhibitory effect of methimazole. *Xenobiotica*, **23**: 285-295 (1993).
- 8) 大西正健, “酵素反応速度論実験入門” pp. 78-79, 学会出版センター, 東京(1987).
- 9) Houston J. B.: Utility of *in vitro* drug metabolism data in predicting *in vivo* metabolic clearance. *Biochem. Pharmacol.*, **47**: 1469-1479 (1994).
- 10) 有吉敏彦, “薬物代謝(第 2 版)” pp. 85-121, 廣川書店, 東京(1992).
- 11) Mani C., Hodgson E., and Kupfer D.: Metabolism of the antitumour cancer antiestrogenic agent tamoxifen II. Flavin-containing monooxygenase-mediated N-oxidation. *Drug Metab. Dispos.*, **21**: 657-661 (1993).
- 12) Cashman J. R., Celestial J. R., and Leach A. R.: Enantioselective N-oxygenation of chlorpheniramine by the flavin-containing monooxygenase from hog liver. *Xenobiotica*, **22**: 459-469 (1992).
- 13) Tynes R. F. and Hodgson E.: Oxidation of thiobenzamide by the FAD-containing and cytochrome P-450-dependent monooxygenases of liver and lung microsomes. *Biochem. Pharmacol.*, **33**: 3419-3428 (1983).
- 14) Rodrigues A. D., Ferrero J. L., Amann M. T., Rotert G. A., Cepa S. P., Surber, B. W., Machinist J. M., Tich N. R., Sullivan J. P., Garvey D. S., Fitzgerald M., and Arneric S. P.: The *in vitro* hepatic metabolism of ABT-418, a cholinergic channel activator, in rats, dogs, cynomolgus monkeys, and humans. *Drug Metab. Dispos.*, **22**: 788-798 (1994).