

## シロドシン (KMD-3213) の薬物動態に関する研究

松原靖人,<sup>\*,a</sup> 金沢 徹,<sup>a</sup> 小嶋康成,<sup>a</sup> 安倍美和,<sup>a</sup> 小林 薫,<sup>a</sup> 神戸宏樹,<sup>a</sup>  
原田浩史,<sup>a</sup> 百瀬泰紀,<sup>a</sup> 寺門 栄,<sup>b</sup> 安達弥永,<sup>b</sup> Ian Midgley<sup>c</sup>

## Pharmacokinetics and Disposition of Silodosin (KMD-3213)

Yasuhito MATSUBARA,<sup>\*,a</sup> Toru KANAZAWA,<sup>a</sup> Yasunari KOJIMA,<sup>a</sup> Yoshikazu ABE,<sup>a</sup>  
Kaoru KOBAYASHI,<sup>a</sup> Hiroki KANBE,<sup>a</sup> Hiroshi HARADA,<sup>a</sup> Yasunori MOMOSE,<sup>a</sup>  
Sakae TERAOKA,<sup>b</sup> Yasuhisa ADACHI,<sup>b</sup> and Ian MIDGLEY<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Pharmacokinetics Research Laboratory, R&D, Kissei Pharmaceutical Co., Ltd., 19-48 Yoshino, Matsumoto  
City 399-8710, Japan, <sup>b</sup>ADME/TOX Research Institute, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd., 2117  
Muramatsu, Tokai, Ibaraki 319-1182, Japan, and <sup>c</sup>Department of Drug Metabolism,  
Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, PE28 4HS, UK

(Received September 29, 2005; Accepted November 14, 2005)

After a single oral dose of silodosin in male rats, male dogs and healthy human male volunteers,  $C_{max}$  occurred within about 2 h, indicating rapid absorption. The elimination half-life was about 2 h in rat and dog, but 4.7 h (fasted) and 6.0 h (non-fasted) in humans. Absolute bioavailability values in rat, dog and human were about 9, 25 and 32%, respectively. In rat and dog, total blood clearance was almost equivalent to the hepatic blood flow, but that in human was low (20%), demonstrating a large species difference in hepatic clearance. In each species, the apparent volume of distribution exceeded the volume of total body water. After an oral dose of <sup>14</sup>C-silodosin to male rats, radioactivity was rapidly and widely distributed to most tissues. The highest concentrations outside the gastrointestinal tract were found in liver and kidney, with only low concentrations in brain tissues. The *in vitro* plasma protein binding of silodosin was about 80% in rat and dog, and 95.6% in humans, with  $\alpha_1$ -acid glycoprotein (AGP) contributing to the binding profile. Silodosin was found to be a dual substrate for CYP3A4 and *p*-glycoprotein. In human plasma, two major metabolites generated by UDP-glucuronosyltransferase (UGT; UGT2B7) and alcohol/aldehyde dehydrogenase (ADH/ALDH) were found, but no glucuronide conjugates were detected in rat or dog plasma. After a single oral dose of <sup>14</sup>C-silodosin in rat, dog and human, the urinary excretion of radioactivity was 15–34%, with that of unchanged silodosin being less than 4%. The radioactivity was predominantly excreted *via* the feces.

**Key words**—silodosin (KMD-3213);  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor antagonist; pharmacokinetics; metabolism; species differences

## 緒 言

シロドシン (開発コード名: KMD-3213, (–)-1-(3-Hydroxypropyl)-5-[(2*R*)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethyl}amino)propyl]-2,3-dihydro-1*H*-indole-7-carboxamide) は, 前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療薬としてキッセイ薬品工業株式会社が創製された新規  $\alpha_{1A}$ -アドレナリン受容体 (AR) 遮断薬である。

$\alpha_1$ -AR は 3 種類のサブタイプ ( $\alpha_{1A}$ -,  $\alpha_{1B}$ - 及び  $\alpha_{1D}$ -

AR) に分類され, ヒト下部尿路の反応は  $\alpha_{1A}$ -AR サブタイプを, 血管の反応には  $\alpha_{1B}$ -AR サブタイプを主に介することが明らかにされている。そのうち, シロドシンは  $\alpha_{1A}$ -AR サブタイプに選択性を示すことが, ヒトの  $\alpha_1$ -AR サブタイプを発現させた細胞を用いた受容体結合実験により確認されている。

本報では, 新規の選択的  $\alpha_{1A}$ -AR 遮断薬であるシロドシンの薬物動態及び代謝の特性の概要をラット及びイヌの吸収, 分布, 代謝及び排泄試験の結果より示す。また, 薬物動態及び代謝上の動物種差に関しては, ヒトにおける成績の概略を含めて報告する。

## 試 験 方 法

1. 試薬及び生体試料 本研究で使用した <sup>14</sup>C-

<sup>a</sup>キッセイ薬品工業株式会社開発研究部薬物動態研究所,

<sup>b</sup>第一化学薬品株式会社薬物動態研究所, <sup>c</sup>Department of Drug Metabolism, Huntingdon Life Sciences Ltd.

\*e-mail: yasuhito\_matsubara@pharm.kissei.co.jp

シロドシン ( $^{14}\text{C}$ -KMD-3213) は第一化学薬品株式会社で合成した。標識体の構造式及び標識位置を Fig. 1 に示す。本標識体の比放射能は 1.23—1.36 GBq/mmol, 合成時の放射化学的純度及び光学純度 ( $R$  体) は, それぞれ 98% 以上及び 99% 以上であった。

シロドシン及びその代謝物の合成標品は, キッセイ薬品工業株式会社工業化研究所より供給された。

その他の試薬は, 市販品を購入して使用した。

ヒト肝細胞分画は, IIAM 社及び Tissue Transformation Technologies 社より購入した。膜透過性の検討に用いた Caco-2 細胞は, 大日本製薬より購入した。ヒト UGT 発現系マイクロソーム (バキュロウィルス系) は, Gentest 社より購入した。

## 2. 動物試験

**2-1. ラット** 7—8 週齢 (体重 194—318 g) の SD 系雄ラットを使用した。経口投与試験における動物は投与前日の夕方から投与後 4 時間まで絶食とした。

シロドシン及び  $^{14}\text{C}$ -シロドシンは等モルの塩酸に溶解後, 0.5% メチルセルロース水溶液又は生理食塩水を加え, それぞれ 1 mg/kg を経口又は静脈内投与した。

**2-2. イヌ** 9—12 kg の雄ビーグル犬を使用した。動物は投与前日の夕方から投与後 4 時間まで絶食とした。

シロドシンはカプセルに充填し, 0.5 mg/kg を経口投与した。  $^{14}\text{C}$ -シロドシンは等モルの塩酸に溶解後, 0.5 mg/kg を経口投与した。静脈内投与試験では, シロドシン・2HBr 塩を生理食塩水に溶解し, 0.5 mg/kg を静脈内投与した。

**3. 血漿中濃度測定及び代謝物組成の検討** ラット ( $n=4$ ) 及びイヌ ( $n=6$ ) にシロドシンを経口及び静脈内投与後, 経時的に静脈血をヘパリン処理した試験管に採取した。遠心分離により得た血漿

には, 安定化剤として 3 (2) -*t*-butyl-4-hydroxyanisole (BHA, 和光純薬工業株式会社) を添加し凍結保存後, 血漿中濃度分析に用いた。

ラット及びイヌ (各  $n=3$ ) に  $^{14}\text{C}$ -シロドシンをそれぞれ 1 mg (2.49 MBq)/kg 及び 0.5 mg (0.73 MBq)/kg 経口投与した。ラット及びイヌより得た血漿には BHA を添加し凍結保存後, 代謝物測定に用いた。

**4. 組織分布試験** ラット (各時点  $n=3$ ) に  $^{14}\text{C}$ -シロドシンを 1 mg (2.75 MBq)/kg 経口投与した。投与後 0.5, 4, 24, 72 及び 168 時間に麻酔下で全血を採取し, 致死後に各組織を摘出した。

血液及び血漿はそれぞれ 0.1 ml を, 組織についてはその全量又は一部を放射能の測定に用いた。

**5. 尿及び糞中排泄試験** ラット ( $n=3$ ) に  $^{14}\text{C}$ -シロドシンを 1 mg (2.75 MBq)/kg 経口投与した。投与後 168 時間まで一定時間毎に尿, 糞及び呼気を回収した。

イヌ ( $n=3$ ) に,  $^{14}\text{C}$ -シロドシンを 0.5 mg (0.73 MBq)/kg 経口投与した。投与後 168 時間まで一定時間毎に尿及び糞を回収した。

尿試料は必要に応じて蒸留水で希釈し, 糞試料は蒸留水を加えて均一化後, その一部を放射能の測定に用いた。ラットの呼気は 20% モノエタノールアミン水溶液に捕集し, その一部を放射能の測定に用いた。

**6. 胆汁中排泄及び腸肝循環試験** ラット ( $n=3$ ) を麻酔下で開腹し, 総胆管にポリエチレンチューブを挿入した。処置したラットはボールマングージに収め, 麻酔覚醒後に  $^{14}\text{C}$ -シロドシンを 1 mg (2.75 MBq)/kg 経口投与した。投与後 48 時間まで一定時間毎に胆汁, 尿及び糞を回収し, それらの放射能を測定した。

腸肝循環試験では, ラットを上記同様カニキュレーション処置し, 投与後 8 時間までに得られた胆汁を, 総胆管にカニキュレーションした別のラットの十二指腸内に投与した。投与後 48 時間まで一定時間毎に胆汁, 尿及び糞を回収し, それらの放射能を測定した。

**7. *In vitro* タンパク結合及び血液/血漿濃度比 ( $R_B$ )** ラット, イヌ及びヒト血漿に  $^{14}\text{C}$ -シロドシン (100 ng/ml) を添加し, Centrifree (Millipore) を用いた限外濾過法によりタンパク結合率を算出し

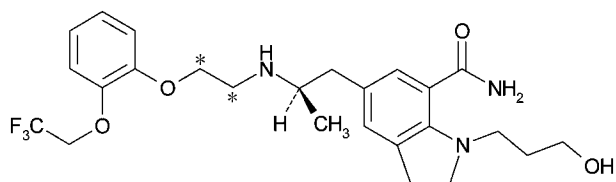


Fig. 1. Chemical Structure of  $^{14}\text{C}$ -silodosin

\* :  $^{14}\text{C}$ -labeled position.

た。結合タンパクの検討では、ヒト由来のアルブミン (4%),  $\alpha_1$ -酸性糖タンパク (AGP, 0.09%) 及び  $\gamma$ -グロブリン (1%) を phosphate-buffered saline (PBS) に溶解し、血漿と同様の方法によりタンパク結合率を求め、これらより結合タンパク種を推定した。

$R_B$  値の算出では、ラット、イヌ及びヒト血液 (ヘパリン処理) に  $^{14}\text{C}$ -シロドシンを添加し、この血液中及び遠心分離後の血漿中放射能を測定した。

#### 8. 肝ミクロソームによる酸化代謝物の生成

ヒト肝ミクロソームに、 $100\ \mu\text{mol/l}$  のシロドシン、NADPH 及び Cytochrome P450 (CYP) の各分子種に対する阻害剤を添加し、 $37^\circ\text{C}$ 、10 分間インキュベート後、生成したシロドシンの酸化代謝物濃度を測定した。

#### 9. ヒト肝 S9 分画による酸化代謝物の生成

ヒト肝 S9 分画又はヒト肝ミクロソームに  $100\ \mu\text{mol/l}$  のシロドシンを添加し、代謝物の生成に関与する補酵素の検討を行った。また、ヒト S9 分画にシロドシン ( $100\ \mu\text{mol/l}$ ) 及び補酵素を添加し、代謝物の生成に及ぼす阻害剤 (エタノール、アセトアルデヒド、ジスルフィラム及びピラゾール) の影響を検討した。

阻害剤濃度はエタノール、アセトアルデヒド及びピラゾールは 10, 100 及び  $1000\ \mu\text{mol/l}$  とし、ジスルフィラムは 1, 10 及び  $100\ \mu\text{mol/l}$  とした。

#### 10. シロドシングルクロン酸抱合体の生成

ヒト UGT 発現系ミクロソーム (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A9, 1A10, 2B7 及び 2B15) と  $^{14}\text{C}$ -シロドシン ( $10\ \mu\text{mol/l}$ ) 及び UDP-glucuronic acid (UDPGA) を  $37^\circ\text{C}$  でインキュベート後、反応液中のシロドシングルクロン酸抱合体濃度を測定した。

#### 11. Caco-2 細胞単層膜の透過性

Caco-2 細胞は、Transwell に播種し、 $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  条件下で 21 日間培養した。培養期間中の培地には  $10\ \text{nmol/l}$  の Vinblastine を添加することで P-糖タンパク質 (P-gp) を過剰発現させた。<sup>1)</sup> ただし、透過試験の 2 日前から Vinblastine を不添加とした。

透過試験においては、HBSS で細胞を洗浄後、HBSS を apical (A) 側及び basolateral (B) 側に添加し、 $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  条件下で 15 分間保温した。その後、片側の HBSS を吸引除去し、HBSS に溶解した  $^{14}\text{C}$ -シロドシン ( $10\ \mu\text{mol/l}$ ) を添加した。

$37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  条件下で 30 分間保温後、薬物の添加側とは反対側の放射能を測定した。また、阻害剤の検討では、細胞膜の両側に Verapamil<sup>2)</sup> を添加した。

#### 12. 臨床薬理試験の概要

シロドシン (4 mg) カプセル剤及び  $^{14}\text{C}$ -シロドシン (8 mg, 3.7 MBq) 溶液を、文書で同意が得られた健康な成人男性被験者に空腹時単回経口投与した。ただし、食事による薬物動態への影響の検討試験では、食後 30 分にシロドシン (4 mg) カプセル剤を成人男性被験者に経口投与した。静脈内投与試験では、成人男性被験者の静脈内にシロドシン (2 mg) 溶液を 4 時間かけて持続注入した。これらの試験のうち、 $^{14}\text{C}$ -シロドシン投与試験は海外にて実施した。

$^{14}\text{C}$ -シロドシン投与後 240 時間までに排泄された尿及び糞中の放射能を測定した。また、これら尿及び糞に加えて、血漿中の代謝物を分析した。

#### 13. 分析法

血漿中薬物濃度の測定には、HPLC 蛍光法又は Liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) を用いた。

標識体投与試験における試料中の放射能測定には、液体シンチレーションカウンターを用い、代謝物の分析には、放射能検出器付 HPLC 及び liquid chromatography mass spectrometry (LC/MS) を用いた。

## 結 果

#### 1. 薬物動態

シロドシンを絶食した雄ラット及び雄ビーグル犬に、それぞれ 1 及び  $0.5\ \text{mg/kg}$  を経口投与したときの薬物動態パラメータを Table 1 に示す。

シロドシンをラット及びイヌに経口投与したときの血漿中シロドシン濃度は、投与後 1 時間以内に最高血漿中濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) を示し、消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) はそれぞれ 1.5 及び 2.0 時間であった。

健康成人男性に空腹及び食後にシロドシン (4 mg) を単回経口投与したときの血漿中シロドシン濃度は、投与後それぞれ 1.4 及び 2.1 時間に  $C_{\text{max}}$  を示し、 $t_{1/2}$  は 4.7 及び 6.0 時間であった (Table 1)。この食後投与におけるシロドシンの  $C_{\text{max}}$  及び AUC は、絶食時のそれらを 1 としたとき、それぞれ 0.82 及び 0.96 を示した。

また、シロドシンの経口投与におけるラット、イ

Table 1. Pharmacokinetic Parameters of Silodosin after a Single Oral Dose of Silodosin to Male Rats, Dogs and Fasted and Non-fasted Healthy Human Volunteers

Species (n)	Dose	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · hr/ml)	t <sub>1/2</sub> (hr)	F (%)
Rat (4)	1 mg/kg <sup>a)</sup>	0.10	28.7	27.9 <sup>c)</sup>	1.5	9.2
Dog (6)	0.5 mg/kg <sup>a)</sup>	0.88	37.6	97.3	2.0	25.2
Human (11)	4 mg <sup>a)</sup>	1.4	28.0	133.7	4.7	32.2
	4 mg <sup>b)</sup>	2.1	23.0	128.0	6.0	—

F: absolute bioavailability, a): fasted, b): non-fasted, c): AUC<sub>0-1</sub>, —: not determined.

ヌ及びヒト（絶食条件下）のバイオアベイラビリティ（BA）はそれぞれ 9.2, 25.2 及び 32.2%であった（Table 1）。

シロドシンをラット及びイヌにそれぞれ 1 及び 0.5 mg/kg 静脈内投与して求めた全身クリアランス（CL<sub>tot</sub>）はそれぞれ 55.1 及び 22.3 ml/min/kg であり、見かけの分布容積（V<sub>d</sub>）は、いずれも 3 l/kg 以上であった。

健康成人男性にシロドシン（2 mg）を静脈内点滴投与して求めた CL<sub>tot</sub> 及び V<sub>d</sub> はそれぞれ 167 ml/min 及び 0.8 l/kg であった。

**2. In vitro タンパク結合及び血液/血漿濃度比（R<sub>B</sub>）** シロドシン（100 ng/ml）のラット、イヌ及びヒト血漿タンパクに対する結合率を Table 2 に示す。

シロドシンのラット及びイヌ血漿タンパクに対する結合率は、いずれも約 80%であった。一方、シロドシンのヒト血漿タンパクに対する結合率は 95.6%であった。

また、シロドシン（100 ng/ml）のヒトアルブミン、ヒト AGP 及びヒト γ-グロブリンに対する結合率はそれぞれ 34.9, 94.3 及び 7.4%であった。

シロドシンのラット、イヌ及びヒトにおける R<sub>B</sub> 値を Table 2 に示す。ラット及びイヌの R<sub>B</sub> 値はそれぞれ 1.11 及び 0.98 であった。一方、ヒトの R<sub>B</sub> 値は、シロドシンの 24 及び 121 ng/ml 添加において、それぞれ 0.51 及び 0.55 であった。

**3. 組織分布** 絶食した雄ラットに、<sup>14</sup>C-シロドシン（1 mg/kg）を経口投与したときの組織中放射能濃度を Table 3 に示す。投与した放射能は全身の組織に分布し、大部分の組織中放射能濃度は 4 時間に最高値を示した。投与後 4 時間では、消化管を除くと、肝臓及び腎臓に高い放射能濃度が認められた。各組織中の放射能は時間経過とともに減少し

Table 2. In vitro Plasma Protein Binding of Silodosin and Ratio of Blood to Plasma Concentration (R<sub>B</sub>) in Rat, Dog and Human

Species	Drug concentration <sup>a)</sup> (ng/ml)	Plasma protein binding (%)	Drug concentrations <sup>b)</sup> (ng/ml)	R <sub>B</sub>
Rat	100	80.3	20, 100	1.11, 1.11
Dog	100	80.1	10, 100	0.98, 0.98
Human	100	95.6	24, 121	0.51, 0.55

Each value represents the mean of triplicate data except the R<sub>B</sub> value in dog (duplicate data). a): Nominal concentration of <sup>14</sup>C-silodosin in plasma, b): Nominal concentration of <sup>14</sup>C-silodosin in blood.

た。投与後 168 時間の肝及び腎臓には他の組織に比べ高い放射能が検出されたが、いずれもそれぞれの最高濃度の 2%未満であった。

すべての測定時間を通じて、大脳、小脳及び眼球の放射能濃度は血漿より低濃度で推移した。

**4. 生体試料中の代謝物** ラット、イヌ及びヒトに <sup>14</sup>C-シロドシンをそれぞれ 1 mg/kg, 0.5 mg/kg 及び 8 mg/body 単回経口投与し、それぞれの血漿、尿及び糞中代謝物を分析した。ヒト血漿中ではシロドシンの未変化体に加え、そのグルクロン酸抱合体及び KMD-3293 が血漿中放射能に占める割合が高かった（Table 4）。一方、ラット及びイヌの血漿中にはグルクロン酸抱合体は認められず、KMD-3310 が主であった。

ラット及びイヌの尿中での主代謝物は KMD-3310 であり、ヒトにおいては、KMD-3310 及び KMD-3293 が主に認められた。また、シロドシンの投与量に対する尿中への排泄率はいずれの種においても 4%未満であった。

糞中代謝物としては、シロドシン以外にはラットでは KMD-3250 が、イヌでは KMD-3293 及び KMD-3295 の存在比が高かった。一方、ヒト糞中では、シロドシンに加えて、KMD-3293 の存在比が高か

Table 3. Concentrations of Radioactivity in Rat Tissues after a Single Oral Dose (1 mg/kg) of <sup>14</sup>C-silodosin to Male Rats

Tissue	Concentration of radioactivity (ng eq./ml or g)				
	0.5 hr	4 hr	24 hr	72 hr	168 hr
Plasma	26.4	45.9	5.5	2.3	N.D.
Blood	17.7	33.1	3.5	2.5	N.D.
Cerebrum	4.3	10.5	N.D.	N.D.	N.D.
Cerebellum	4.2	10.0	0.9	0.7	N.D.
Spinal cord	3.2	8.2	N.D.	N.D.	N.D.
Pituitary gland	33.0	288.4	33.7	N.D.	N.D.
Eyeball	6.1	26.9	2.8	0.8	0.9
Harderian gland	20.1	127.9	18.5	3.5	3.7
Thyroid gland	32.9	112.6	N.D.	N.D.	N.D.
Trachea	9.9	43.3	N.D.	N.D.	N.D.
Mandibular gland	38.2	133.8	7.4	2.9	2.3
Thymus	9.6	29.6	3.8	2.8	2.1
Heart	42.5	140.6	4.1	2.3	2.6
Lung	56.0	197.3	10.2	3.8	2.6
Liver	551.8	1791.6	108.6	47.8	33.9
Kidney	193.7	463.4	14.3	7.1	6.2
Adrenal gland	43.7	151.6	6.4	N.D.	N.D.
Spleen	37.8	113.3	9.8	3.4	4.1
Pancreas	55.2	332.7	5.3	2.9	2.7
Fat	6.8	24.9	1.8	1.6	1.4
Brown fat	27.9	175.0	6.6	4.4	4.9
Skeletal muscle	12.2	44.5	1.8	1.1	1.8
Skin	11.2	37.1	5.4	3.0	3.6
Bone marrow	21.6	83.5	9.1	4.2	N.D.
Aorta	112.2	42.3	N.D.	3.3	3.9
Lymph node	44.8	132.6	4.9	2.5	2.1
Testis	2.9	11.9	4.7	3.1	3.7
Epididymis	7.0	24.2	6.2	2.3	1.9
Prostate gland	27.1	49.6	5.0	2.5	1.4
Deferent duct	10.0	32.7	7.3	3.6	2.6
Stomach	2326.1	278.0	6.4	4.3	2.9
Small intestine	6427.9	4971.9	24.3	4.8	2.0
Large intestine	32.6	322.7	43.0	3.6	2.3
Urinary bladder	143.6	357.3	7.5	N.D.	N.D.

N.D.: not detected. Each value represents the mean of three animals.

った。

**5. 代謝酵素の推定** シロドシンのラット、イヌ及びヒトにおける主要な推定代謝経路を Fig. 2 に示す。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験において、シロドシンから KMD-3310, KMD-3241, KMD-3289 及び KMD-3250 への代謝は、NADPH の共存下で進行し、さらにこれらの反応は、各種 CYP の典型的な阻害剤のうちケトコナゾール (2 μmol/l) の添加により著明に阻害された。

シロドシンから KMD-3293 への代謝は、ヒト肝

S9 分画と NAD の共存下において進行し、この反応はエタノール、ピラゾール、アセトアルデヒド及びジスルフィラムにより阻害された。

シロドシンからそのグルクロン酸抱合体への代謝には UGT が関与し、この反応は各種ヒト UGT 発現系ミクロソームのうち、UGT2B7 のみで進行した。

**6. Caco-2 細胞単層膜の透過性** P-gp を過剰発現させた Caco-2 細胞単層膜に <sup>14</sup>C-シロドシンを添加したときの、膜透過係数及び Verapamil を用

いた阻害実験の結果を Fig. 3 に示す。

B 側から A 側への透過係数は、A 側から B 側へのそれに対し 10.4 倍を示した。この系に Verapamil を添加したところ、B 側から A 側への透過性は Verapamil の添加濃度に応じて低下し、一方 A 側から B 側へのそれは逆に上昇した。この結果、60  $\mu\text{mol/l}$  以上の Verapamil の添加により、 $^{14}\text{C}$ -シ

ロドシンの膜透過における B 側から A 側への方向性は消失した。

7. 尿・糞中排泄 絶食した雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -シロドシンを単回経口投与し、投与後 168 時間までに尿、糞及び呼気中に排泄された放射能を測定した

Table 4. Proportions of Radioactive Components in Plasma after a Single Oral Dose of  $^{14}\text{C}$ -silodosin to Male Rats, Dogs and Healthy Human Volunteers

Species	Rat	Dog	Human
	Dose	0.5 mg/kg	8 mg
Time	0.5 hr	1 hr	2 hr
% of sample radioactivity			
Silodosin	4.8	10.1	31.3
Silodosin-glucuronide	N.D.	N.D.	13.4
KMD-3293	N.D.	0.5	37.2
KMD-3310	74.7	84.1	6.6
KMD-3295	N.D.	0.3	2.4
KMD-3241	N.D.	1.6	3.3
KMD-3289	N.D.	N.D.	0.8
KMD-3241-glucuronide	—	—	3.1

N.D.: not detected, — : not analyzed.

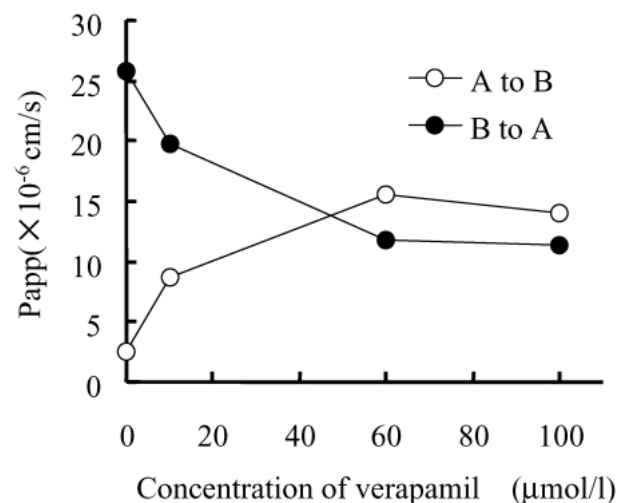


Fig. 3. Effects of Verapamil on Silodosin Permeation across *p*-Glycoprotein Over-expressed Caco-2 Cell Monolayers. Each point represents the mean of triplicate data. A: apical side, B: basolateral side.

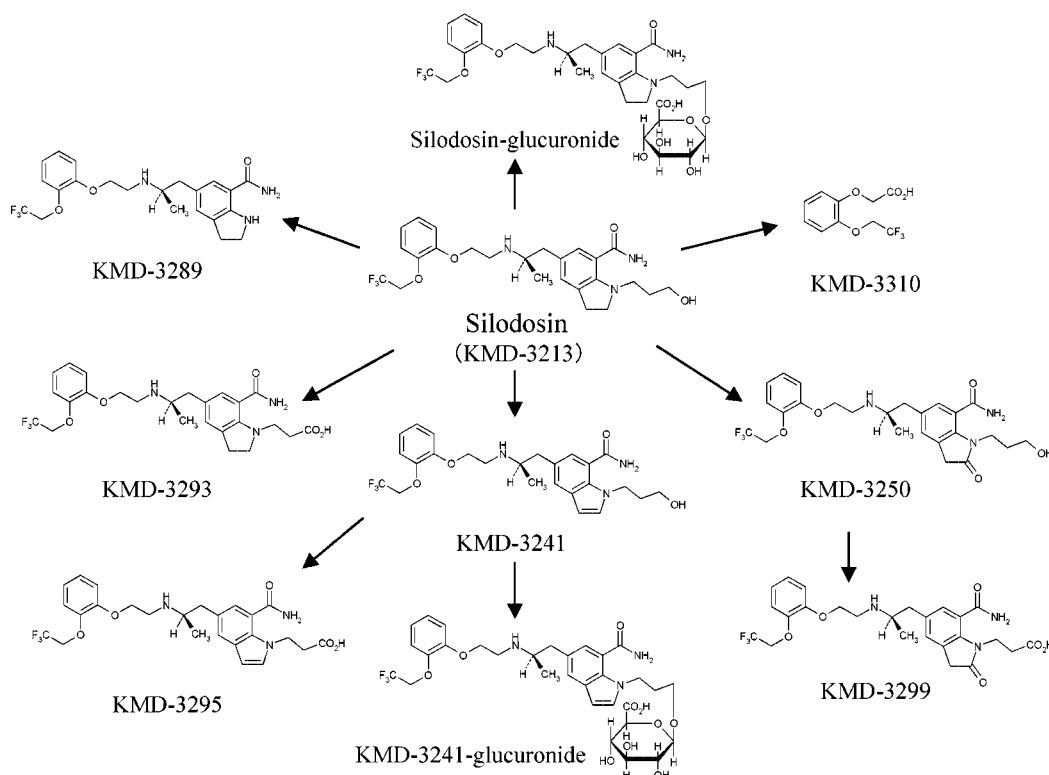


Fig. 2. Possible Metabolic Pathways for Metabolites of Silodosin in Rat, Dog and Human

(Table 5). このときの尿及び糞中には、投与量のそれぞれ 15.3 及び 81.7% の放射能が排泄され、呼気中への排泄率は 0.5% であった。

絶食した雄ビーグル犬に  $^{14}\text{C}$ - シロドシンを単回経口投与し、投与後 168 時間までに尿及び糞中に排泄された放射能を測定した (Table 5). このときの尿及び糞中には、投与量のそれぞれ 24.6 及び 61.2% の放射能が排泄された。

ヒトに  $^{14}\text{C}$ - シロドシンを単回経口投与したところ、投与後 240 時間までの尿及び糞中には、それぞれ 33.5 及び 54.9% の放射能が排泄された (Table 5).

**8. 胆汁排泄及び腸肝循環** 胆管にカニューレ処置した雄ラットに  $^{14}\text{C}$ - シロドシンを単回経口投与し、投与後 48 時間までに排泄された尿及び胆汁中放射能を測定した (Table 6). このときの胆汁、尿及び糞中には、それぞれ投与量の 42.9, 17.4 及び 35.4% の放射能が排泄された。

ラットに  $^{14}\text{C}$ - シロドシンを単回経口投与して得られた胆汁を、胆管カニューレを施した別のラットの十二指腸内に投与した。投与後 48 時間までに胆汁及び尿中に排泄された放射能は、それぞれ 15.9

及び 11.8% であった (Table 6).

## 考 察

絶食したラット及びイヌにシロドシンを単回経口投与すると、投与後 1 時間以内に  $C_{\max}$  を示し、速やかな吸収が認められた。また、空腹時のヒトにおける吸収も速やかであった。一方、ヒトにおいて食後にシロドシンを経口投与したときの吸収は、絶食時に比べ若干遅れるものの、AUC の著明な低下は認められず、食事による吸収への影響は低いと考えられた。

ラットに  $^{14}\text{C}$ - シロドシンを経口投与したときの放射能の胆汁及び尿への累積排泄率よりシロドシンの吸収率は 60% 以上と見積もられた。しかしながら、ラット及びイヌの BA はそれぞれ 9 及び 25% と低い結果であった。

シロドシンをラット及びイヌに静脈内投与して得られた全身 (血液) クリアランスは、それぞれの動物種における肝血流量<sup>3,4)</sup>と同程度であった。この結果より、シロドシンはラット及びイヌにおいては肝血流律速の薬物であると考えられた。

一方、ヒトの全身 (血液) クリアランスは、肝血流量<sup>3)</sup>の 20% 程度であったが、BA は約 32% と比較的lowであった。

小腸上皮細胞には CYP の存在が確認されており、分子種としては CYP3A4 の存在割合が高く、<sup>5,6)</sup> さらに小腸には P-gp も発現していることから、<sup>7,8)</sup> これらが薬物の初回通過効果に大きく寄与することが報告<sup>9,10)</sup>されている。

シロドシンにおいても、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、その代謝には CYP3A4 の関与が認められている。また、Caco-2 細胞による膜透過性試験より、シロドシンが P-gp の基質になることも明らかになっている。したがって、ヒトにおける BA が比較的lowであったことの原因としては、肝臓に加え消化管における初回通過効果も関与しているためと考えられた。

シロドシンのヒトにおける見かけの分布容積は、ラット及びイヌのそれよりは低いものの、全体液量<sup>3)</sup>を上回る値を示した。したがって、いずれの動物種においてもシロドシンは広く体内に分布すると推察された。

実際ラットに  $^{14}\text{C}$ - シロドシンを経口投与する

Table 5. Cumulative Excretion of Radioactivity in Urine and Feces after a Single Oral Dose of  $^{14}\text{C}$ -silodosin to Male Rats, Dogs and Healthy Human Volunteers

Species (n)	Dose	Period	Cumulative excretion (% of dose)		
			Urine	Feces	Expired air
Rat (3)	1 mg/kg	0-168 hr	15.3	81.7	0.5
Dog (3)	0.5 mg/kg	0-168 hr	24.6	61.2	—
Human (6)	8 mg	0-240 hr	33.5	54.9	—

— : not analyzed.

Table 6. Cumulative Excretion of Radioactivity in Bile, Urine and Feces after a Single Oral Dose of  $^{14}\text{C}$ -silodosin and Intraduodenal Injection of Donor Bile to Bile Duct-cannulated Male Rats

Dosing substance	Period	Cumulative excretion (% of dose)		
		Bile	Urine	Feces
$^{14}\text{C}$ -Silodosin (1 mg/kg)	0-48 hr	42.9	17.4	35.4
Donor bile <sup>a)</sup>	0-48 hr	15.9	11.8	69.1

a) The bile was obtained from bile duct-cannulated rats which were administered an oral dose (1 mg/kg) of  $^{14}\text{C}$ -silodosin. Each value represents the mean of three animals.

と、吸収された放射能は全身の組織に広く分布し、消化管を除くと肝臓で最も濃度が高く、ついで腎臓に高い分布が認められた。各組織中の放射能濃度は投与後 24 時間までは速やかに低下したものの、それ以降の消失は比較的緩やかであり、投与後 168 時間においても多くの組織で放射能が検出された。一方、脳への放射能分布は低く、中枢神経系への移行性は低いと考えられた。

シロドシンの血球への移行性は、ラット及びイヌでは同程度に認められたものの、ヒトでの移行性はそれらに比べて低かった。

シロドシンのラット及びイヌの血漿に対するタンパク結合率は、いずれも 80% 程度であった。一方、ヒト血漿に対するタンパク結合率は 95.6% と比較的高く、タンパク結合率に種差が認められた。また、ヒト血漿におけるシロドシンの主要結合タンパク質は、 $\alpha_1$ -酸性糖タンパクと推定された。

$^{14}\text{C}$ -シロドシンをヒトに経口投与したときの血漿中にはシロドシン以外に、グルクロン酸抱合体及び KMD-3293 の存在比が高かった。一方、 $^{14}\text{C}$ -シロドシンをラット及びイヌに経口投与したときの血漿中にはグルクロン酸抱合体は認められなかった。また、ラット及びイヌの凍結肝細胞を用いた代謝試験においては、いずれの肝細胞においても KMD-3293 の生成は認められたが、グルクロン酸抱合体の生成は確認できなかった（データ未掲載）。以上の結果より、シロドシンからグルクロン酸抱合体への代謝には質的な動物種差があることが明らかとなった。

シロドシンからシロドシングルクロン酸抱合体への代謝は、ヒト UGT 発現系ミクロソームを用いた試験より UGT2B7 の関与が認められた。本薬のグルクロン酸抱合体生成における動物種差の原因としては、この反応がヒト UGT2B7<sup>11)</sup> に特異的な反応であるためと考えられた。

シロドシンから KMD-3293 への代謝は、ヒト肝 S9 分画中、NAD 共存下で進行し、この反応は、ADH 又は ALDH の基質（エタノール、アセトアルデヒド）及び阻害剤<sup>12,13)</sup>（ピラゾール、ジスルフィラム）により阻害された。したがって、シロドシンから KMD-3293 の代謝には ADH 及び ALDH が関与すると考えられた。

なお、ヒトにシロドシンを経口投与したときの血

漿中には、シロドシンの光学異性体（S 体）は認められなかったことから（データ未掲載）、シロドシンは生体内での異性化（R 体→S 体）は生じないと考えられた。

ラット、イヌ及びヒトに  $^{14}\text{C}$ -シロドシンを経口投与したところ、放射能の糞中への排泄率は尿中のそれを上回り、いずれの動物種においても主な排泄経路は糞であった。また、ラットにおいて、シロドシンの胆汁中への排泄及び腸肝循環が認められたことから、吸収及び代謝されたシロドシンの大部分は胆汁を介して糞中へ排泄され、この一部は腸肝循環により再吸収されると考えられた。

以上のことから、シロドシンの代謝には CYP3A4、ADH/ALDH 及び UGT2B7 が関与することが明らかとなった。また、シロドシンの代謝には動物種差が認められ、グルクロン酸抱合体はヒトのみで確認された。BA の種差は比較的小さいものの、シロドシンはヒトにおいては肝臓以外にも消化管での初回通過効果を受けていると推察された。

## REFERENCES

- 1) Anderle P., Niederer E., Rubas W., Hilgendorf C., Spahn-Langguth H., Wunderli-Allenspach H., Merkle H. P., Langguth P., *J. Pharm. Sci.*, **87**, 757-762 (1998).
- 2) Cavet M. E., West M., Simmons N. L., *Br. J. Pharmacol.*, **118**, 1389-1396 (1996).
- 3) Davies B., Morris T., *Pharm. Res.*, **10**, 1093-1095 (1993).
- 4) Dedrick R. L., Forrester D. D., Cannon J. N., El Dareer S. M., Mellett L. B., *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 2405-2417 (1973).
- 5) Kolars J. C., Lown K. S., Schmiedlin-Ren P., Ghosh M., Fang C., Wrighton S. A., Merion R. M., Watkins P. B., *Pharmacogenetics*, **4**, 247-259 (1994).
- 6) Thummel K. E., Wilkinson G. R., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **38**, 389-430 (1998).
- 7) Wachter V. J., Wu C.-Y., Benet L. Z., *Mol. Carcinog.*, **13**, 129-134 (1995).
- 8) Ambudkar S. V., Dey S., Hrycyna C. A., Ramachandra M., Pastan I., Gottesman M. M., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **39**, 361-398 (1999).
- 9) Zhang Y., Benet L. Z., *Clin. Pharmacokinet.*, **40**, 159-168 (2001).



- 
- 10) Hall S. D., Thummel K. E., Watkins P. B., Lown K. S., Benet L. Z., Paine M. F., Mayo R. R., Turgeon D. K., Bailey D. G., Fontana R. J., Wrighton S. A., *Drug Metab. Dispos.*, **27**, 161–166 (1999).
  - 11) Tukey R. H., Strassburg C. P., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **40**, 581–616 (2000).
  - 12) Kera Y., Ohbora Y., Komura S., *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 3633–3636 (1988).
  - 13) Goon D., Cheng X., Ruth J. A., Petersen D. R., Ross D., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **114**, 147–155 (1992).