

シロドシンの臨床成績紹介—薬物動態を中心に—

清水智司,^{*,a} 宮下 格,^a 松原靖人,^b 池田 貢,^c 山口正之^d

Pharmacokinetic Profile of Silodosin in Clinical Practice

Tomoji SHIMIZU,^{*,a} Itaru MIYASHITA,^a Yasuhito MATSUBARA,^b Mitsugu IKEDA,^c and Masayuki YAMAGUCHI^d

^aClinical Development Planning, Planning & Management Department, Kissei Pharmaceutical Co., Ltd., 3-1-3 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan, ^bPharmacokinetics Research Laboratory, R&D, Kissei Pharmaceutical Co., Ltd., 19-48 Yoshino, Matsumoto City 399-8710, Japan, ^cClinical Development Department I, and ^dGlobal Bridging Department, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., 1-16-13 Kita-kasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japan

シロドシン (KMD-3213) はキッセイ薬品工業株式会社により新規に創製され、前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬として第Ⅲ相試験より第一製薬株式会社と共同開発された選択的 α_{1A} -アドレナリン受容体遮断薬である。臨床薬物動態試験において、本薬のバイオアベイラビリティは約32%であった。反復投与による蓄積性はほとんど認められず、食事による影響は小さいと考えられた。腎機能低下者では、血漿中濃度上昇が確認されたが、主な結合タンパクである α_1 -酸性糖タンパクの増加がその一因と考えられた。母集団薬物動態解析により、ALT (GPT) がシロドシンの血漿中濃度に対する影響因子であることが推察された。主な代謝物はアルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素による酸化体及びグルクロン酸転移酵素によるグルクロン酸抱合体であった。また、CYP3A4による代謝も関与し、強力なCYP3A4阻害剤であるケトコナゾールとの併用によりシロドシンの血漿中濃度が上昇した。

緒 言

単回投与時の薬物動態

シロドシン (KMD-3213) はキッセイ薬品工業株式会社により新規に創製され、前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬として第Ⅲ相試験より第一製薬株式会社と共同開発された選択的 α_{1A} -アドレナリン受容体遮断薬である。本薬は従来の α_1 遮断薬と比較して α_{1A} 受容体選択性が高く、下部尿路選択性に優れる薬剤であり (本誌別章参照)、血圧など循環器系への影響が少ないことが期待される薬剤である。本項では、シロドシンの臨床試験成績について、第Ⅰ相臨床試験にて実施した薬物動態に関する成績を中心に報告する。

健康成人男性にシロドシン (KMD-3213) の 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 8 及び 12 mg を絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータを Table 1 に示した。シロドシンは、投与 0.9–2.3 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) に達した後、消失半減期 ($t_{1/2}$) 3.0–6.5 時間で血漿中より消失した。 C_{max} 及び無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は投与量の増加に伴って上昇した。

食事の影響

絶食下及び非絶食下におけるシロドシン 4 mg を健康成人男性に単回経口投与したときの血漿中シロドシン濃度推移を Fig. 1 に示した。また、そのときの薬物動態パラメータを Table 2 に示した。なお、絶食下で投与する場合には、投与前 12 時間以上絶食とし、非絶食下で投与する場合には、食後 30 分

^aキッセイ薬品工業株式会社 開発企画部, ^bキッセイ薬品工業株式会社 薬物動態研究所, ^c第一製薬株式会社 新薬開発推進第一部, ^d第一製薬株式会社 グローバルブリッジング部
e-mail: tomoji_shimizu@pharm.kissei.co.jp

Table 1. 健康成人男性における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	C_{\max} (ng/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	T_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
0.5	3.9±2.7	18.1±9.1	1.6±1.7	3.1±1.3
1	5.5±2.3	25.2±6.3	1.6±1.7	4.2±4.0
1.5	10.3±3.9	47.6±15.6	0.9±0.4	3.1±1.1
2	12.1±3.9	57.4±21.7	1.3±0.9	3.0±1.4
2.5	20.6±6.0	97.8±25.7	1.3±1.0	6.5±2.3
4	32.1±8.3	112.4±13.9	1.4±1.8	4.7±2.7
8	59.3±17.5	321.9±75.9	2.3±1.7	4.5±0.4
12	136.4±53.8	552.0±101.6	2.1±1.7	4.9±0.7

データは6例の平均値±標準偏差を示す。

Table 2. 健康成人男性における4 mg 経口投与時の薬物動態パラメータ

	C_{\max} (ng/ml)	AUC_{0-48h} (ng·h/ml)	T_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
絶食下	28.0±9.6	135.9±55.4	1.4±1.1	4.7±3.7
非絶食下	23.0±10.8	128.8±64.1	2.1±0.7	6.0±4.8

データは11例の平均値±標準偏差を示す。

に投与した。絶食下投与では非絶食下投与に比べてシロドシンの最高血漿中濃度到達時間 (T_{\max}) は2.1時間から1.4時間に短縮し、 C_{\max} の幾何最小二乗平均値は1.3倍高値を示したが、AUCへの影響は小さいと考えられた。

反復投与時の薬物動態

健康成人男性に、非絶食下においてシロドシンの8 mg/d (分2)を7日間反復経口投与したときの投与1日目及び7日目における血漿中濃度推移をFig. 2に示した。シロドシンの血漿中濃度は投与開始3日後には定常状態に達し、累積率(積み重なり)を補正後の定常状態時 C_{\max} /初回投与時の C_{\max} は約1.1倍であったことから、反復経口投与による蓄積性はほとんどないと考えられた。なお、反復経口投与時におけるシロドシンの $t_{1/2}$ は約10時間であった(Table 3)。

生物学的利用率

絶食下における4 mg 経口投与時の $AUC_{0-\infty}$ と2 mg 静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$ より、生物学的利用率を算出した。なお、静脈内投与では、絶食下でシロドシン

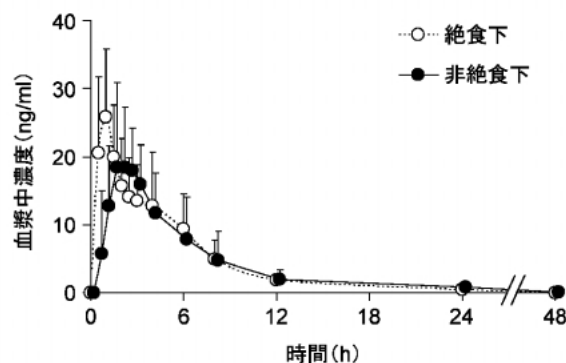


Fig. 1. 健康成人男性における4 mg 経口投与時の絶食下及び非絶食下における血漿中濃度推移
データは11例の平均値及び標準偏差を示す。

溶液(2 mg 含有)を4時間かけて静脈内点滴投与した。その結果、経口投与時の $AUC_{0-\infty}$ 133.7 ng·h/mlに対して、静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$ は206.9 ng·h/mlであり、生物学的利用率は32.2%であった。

タンパク結合について

ヒト血漿及び精製タンパクを用いて、限外濾過法によりシロドシンのヒト血漿タンパクに対する結合率を検討した結果をTable 4に示した。シロドシンのヒト血漿タンパクに対する結合率は94.6-

Table 3. 健康成人男性における 8 mg (分2) 反復投与時の薬物動態パラメータ

測定日	C_{max} (ng/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
1日目	26.8±9.2	143.9±57.1	2.2±0.5	6.9±3.1
7日目	31.5±8.8 (28.7±7.6)	186.7±67.2 ^{a)} (134.3±39.0)	2.0±0.0 (2.0±0.0)	10.4±3.9 (10.4±4.6)

データは5例の平均値±標準偏差を示す。括弧内のデータは6日目までの積み重なり濃度を差し引いた濃度推移から得られた結果を示す。a) 7日目の AUC_{0-48h}

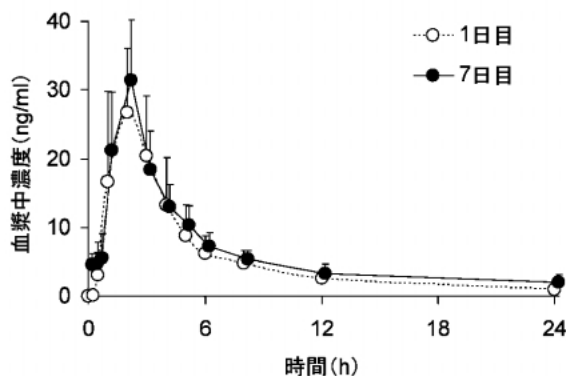


Fig. 2. 健康成人男性における 8 mg (分2) 反復経口投与時の 1日目及び7日目における血漿中濃度推移
データは5例の平均値及び標準偏差を示す。

95.8%であり、主な結合タンパクは α_1 -酸性糖タンパク (94.3–96.0%) であった。一方、シロドシンの血球移行率は 2.2–3.7% であり、血球への移行性は低かった。

高齢者における薬物動態

高齢男性 (65–75 歳) 及び非高齢男性 (21–31 歳) を対象にシロドシン 4 mg を単回経口投与した際の血漿中濃度推移を Fig. 3 に示した。高齢者では非高齢者と比較して $t_{1/2}$ が若干延長したものの、その他の薬物動態パラメータには顕著な差は認められなかった (Table 5)。

腎機能低下者における薬物動態

腎機能低下者 (クレアチンクリアランス 39.2 ml/min : 27–49 ml/min, Cockcroft 法) 及び腎機能正常者 (クレアチンクリアランス 138.7 ml/min : 125–176 ml/min) を対象にシロドシン 4 mg を単回経口投与した際の結果を Table 6 に示した。腎機能低下者の血漿中シロドシン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値は、それぞれ、腎機能正常者の 3.1 及び 3.2 倍高値を示した。

腎機能低下者における血漿中濃度が上昇した原因の 1 つとして、腎機能低下者での血清中 α_1 -酸性糖タンパク濃度の増加が考えられた。腎機能低下者では、腎機能正常者に比べて α_1 -酸性糖タンパク濃度が高く、シロドシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は α_1 -酸性糖タンパク濃度と高い正の相関を示した (それぞれ $r=0.871$, $r=0.953$)。シロドシンは血漿中において α_1 -酸性糖タンパクと主に結合すると考えられ、 α_1 -酸性糖タンパク濃度の増加に伴い総薬物濃度 (タンパク結合形薬物濃度と非結合形薬物濃度の和) が上昇したと考えられた。一方、主に薬効及び副作用発現に関与すると考えられる非結合形薬物濃度において、腎機能低下者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値は、それぞれ正常者の 1.5 及び 2.0 倍であった。

Table 4. シロドシンのヒト血漿タンパクに対する結合率 (in vitro)

添加濃度 (ng eq./ml)	タンパク結合率 (%)			
	血漿	アルブミン	γ -グロブリン	α_1 -酸性糖タンパク
100	95.6	34.9	7.4	94.3
200	95.8	34.7	4.6	96.0
500	94.6	35.4	5.9	95.7

添加濃度は、 $[^{14}C]$ 標識シロドシンの添加濃度を示す。

Table 5. 高齢者及び非高齢者における食後 4 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
高齢者	21.8±11.6	142.4±54.7	2.5±1.4	10.5±4.0
非高齢者	20.5±6.5	121.5±38.1	2.3±0.5	8.7±3.1

データは9例（非高齢者）又は12例（高齢者）の平均値±標準偏差を示す。

Table 6. 腎機能低下者及び腎機能正常者における絶食下 4 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
腎機能低下者	72.22±44.12 (1.48±1.30)	305.76±115.38 (6.34±3.43)	0.67±0.26 (0.83±0.26)	7.55±1.50 (8.71±3.94)
腎機能正常者	21.51±8.52 (0.71±0.13)	94.75±41.28 (2.96±1.09)	0.86±0.56 (0.86±0.56)	3.94±1.57 (4.39±1.34)

データは6例（腎機能低下者）又は7例（腎機能正常者）の平均値±標準偏差を示す。
括弧内の数値は血漿中非結合形シロドシンを示す。

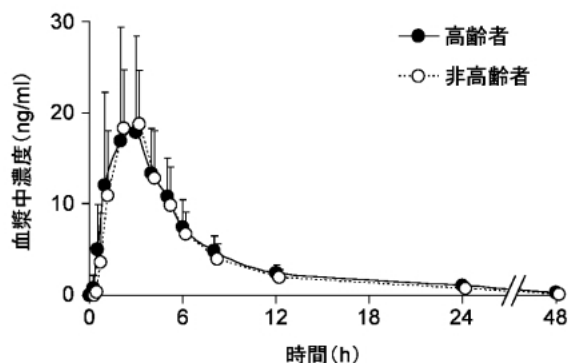


Fig. 3. 高齢者及び非高齢者における食後 4 mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移

データは9-12例の平均値及び標準偏差を示す。

母集団薬物動態解析

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に、シロドシン 8 mg/d (分2) を 52 週間投与した長期投与試験において実施した母集団薬物動態解析 (258 例) では、肝機能の指標である ALT (GPT) (解析に用いられた範囲: 3-130 IU/l) がシロドシンのクリアランス及び分布容積に影響を与える共変量の 1 つであることが推定され、ALT (GPT) の上昇 (23→83 IU/l) によりシロドシンのクリアランス及び分布容積はそれぞれ約 47%及び約 27%低下することが示唆された。なお、それ以外の影響因子としては、体

重、年齢、血清クレアチニン及び CRP が推定された。

代謝物及び代謝経路

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験において、シロドシンからはそのグルクロン酸抱合体及び KMD-3293 が主に生成された。 [14 C]標識シロドシンを用いたヒトマスバランス試験において、血漿中のシロドシン、そのグルクロン酸抱合体及び KMD-3293 の AUC_{0-12h} は、血漿中総放射能 (AUC_{0-12h}) のそれぞれ 24.0, 21.9 及び 34.9%であった。それ以外の代謝物の割合は 5%以下であった。

なお、 [14 C]標識シロドシン投与後 48 時間までの尿中には代謝物として KMD-3293, KMD-3310 及びシロドシンのグルクロン酸抱合体が確認された。一方、糞中には代謝物として KMD-3293, KMD-3241, KMD-3295 及び KMD-3289 が確認された。

In vitro 代謝試験並びにヒトマスバランス試験から推定した代謝経路を Fig. 4 に示した。

シロドシンのグルクロン酸抱合体及び KMD-3293 の代謝に関与する酵素は、*in vitro* 代謝試験の結果、それぞれ UDP-グルクロン酸転移酵素 (分子種 UGT2B7) 及びアルコール脱水素酵素・アルデヒド脱水素酵素 (ADH/ALDH) であると推察された。また、その他の酸化代謝に関与する主な CYP 分子種

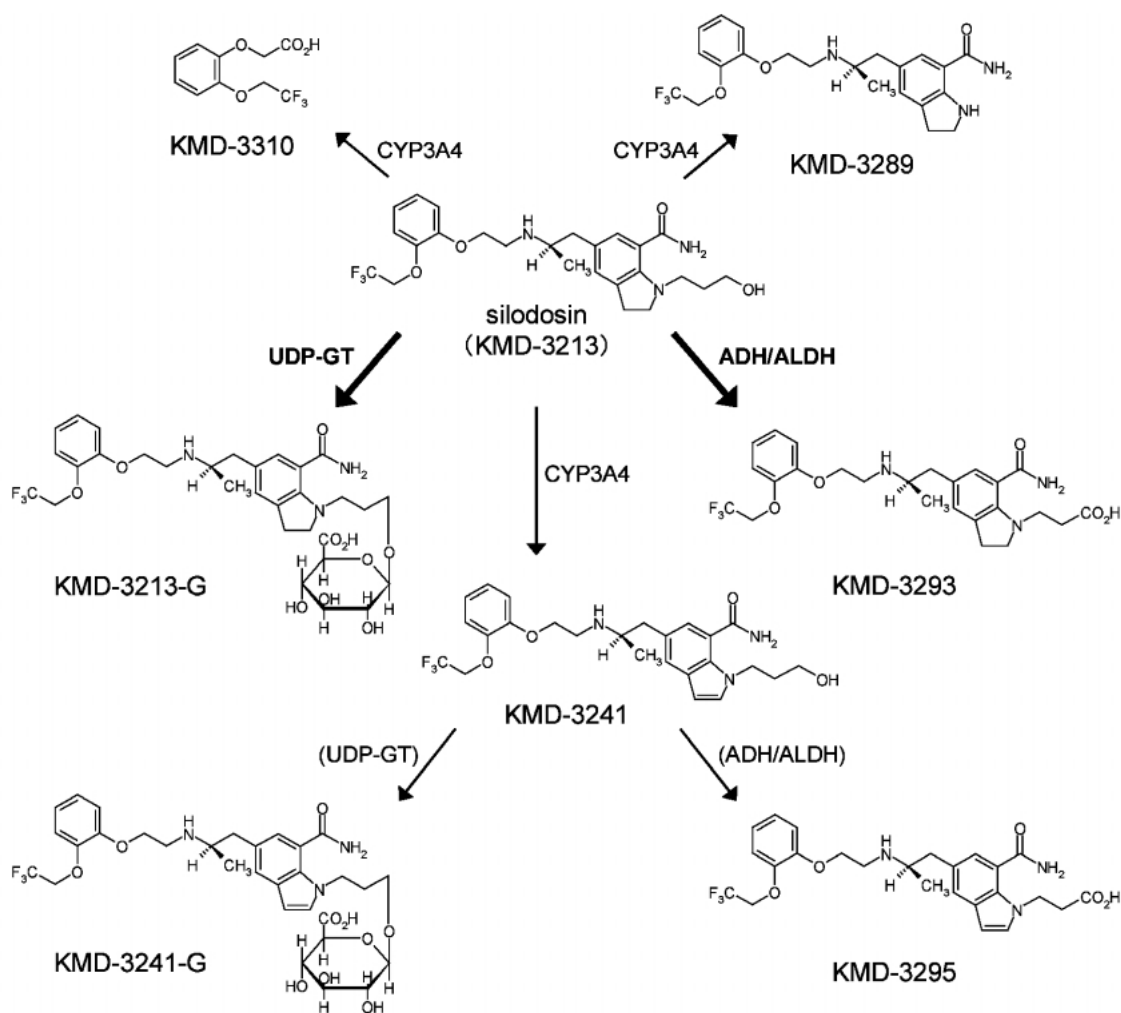


Fig. 4. シロドシンのヒトにおける推定代謝経路

KMD-3213-G : KMD-3213グルクロン酸抱合体, KMD-3241-G : KMD-3241グルクロン酸抱合体, UDP-GT : UDP-グルクロン酸転移酵素 (分子種UGT2B7), ADH/ALDH : アルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素
ただし, KMD-3241からの代謝酵素は推定

はCYP3A4であることが確認された。

なお、結合実験により算出した主要代謝物のヒト α_{1A} 受容体サブタイプに対する親和性は、KMD-3213グルクロン酸抱合体及びKMD-3293がそれぞれシロドシンの約1/8及び1/42であった。

排泄について

健康成人男性6例(外国人)に $[^{14}\text{C}]$ 標識シロドシン8mg溶液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投与した放射能のそれぞれ33.5%及び54.9%が排泄された。

高齢男性12例及び非高齢男性9例に本剤4mgを

単回経口投与したときの投与後48時間までの尿中累積排泄率は高齢者、非高齢者でそれぞれシロドシンが2.3及び2.4%、シロドシンのグルクロン酸抱合体が1.6及び1.8%、酸化代謝物(KMD-3293)が4.5及び4.9%であった。

薬物相互作用

健康男性(外国人)におけるシロドシン4mg単回経口投与時の薬物動態に対するケトコナゾール200mg反復経口投与の及ぼす影響を検討した結果をTable 7に示した。なお、シロドシン4mgは朝食後30分に単回経口投与し(1日目)、ケトコナゾー

Table 7. 健康男性における食後 4 mg 単回経口投与時のシロドシン薬物動態パラメータに及ぼすケトコナゾール200 mg/d (分1) 反復投与の影響

	C_{max} (ng/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$MRT_{0-\infty}$ (h)
シロドシン単独 (プラセボ併用)	30.7	140	2.22	10.4	9.44
ケトコナゾール併用 (200 mg/d)	112	432	1.94	13.1	8.20

データは16例の幾何平均値を示す (T_{max} 及び $t_{1/2}$ は算術平均値を示す). MRT : 平均滞留時間

ル併用投与時はシロドシン単回経口投与日の前日から2日後(-1-3日目)までケトコナゾール200 mgを1日1回朝食後5分に反復経口投与した。その結果、ケトコナゾール併用時のシロドシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値は、シロドシン単回投与時に比べそれぞれ 3.7 及び 2.9 倍高値を示した。主要代謝物 (シロドシンのグルクロン酸抱合体及び KMD-3293) の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ においてもそれぞれ 2.1-2.7 倍及び 1.9-2.5 倍高値を示した。なお、ケトコナゾール併用時においても、シロドシン及び主要代謝物の T_{max} 、平均滞留時間 (MRT) 及び $t_{1/2}$ にはほとんど変化が認められなかったことから、ケトコナゾールはシロドシンの肝臓での CYP3A4 代謝 (消失過程) ではなく、吸収時の初回通過過程 (主に小腸での CYP3A4 代謝) を阻害してシロドシンの血漿中濃度を上昇させたと考えられた。

ジゴキシンの薬物動態に対するシロドシン 8 mg/d (分2) 反復経口投与の影響を健康男性 (外

国人) にて検討した。投与1日目にジゴキシシン 0.5 mg を朝夕2回 (12時間間隔) 経口投与し、2-16日目まではジゴキシシン 0.25 mg を朝1回経口投与した。また、9日目以降 (9-16日目まで) はシロドシン 4 mg 又はプラセボを朝夕2回 (12時間間隔) 併用投与した。その結果、シロドシンはジゴキシシンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

CYP 分子種に対する影響

ヒト肝ミクロソームを用いてシロドシンの各 CYP 分子種の典型基質代謝への影響を検討した。シロドシンは CYP2D6 及び CYP3A4 に対して阻害作用を示したが、CYP 典型基質の血漿中被阻害剤濃度上昇率を算出したところ、CYP2D6 及び CYP3A4 ではいずれも 1%未満であり、大きな影響を与えないと推察された。

シロドシンの CYP3A4 代謝に対する併用薬剤の

Table 8. シロドシンのCYP3A4による代謝に及ぼす各種薬剤の影響

薬剤名	分類	臨床推奨用量 (mg)	C_{max} (μ mol/l)	IC_{50} (μ mol/l)
ニフェジピン	カルシウム拮抗薬	10	0.38 ¹⁾	23.3
ジルチアゼム	カルシウム拮抗薬	60	0.14 ²⁾	>100
ベラパミル	カルシウム拮抗薬	80	0.19 ³⁾	>100
シメチジン	ヒスタミンH ₂ 受容体拮抗薬	200	4.95 ⁴⁾	>100
グリベンクラミド	経口血糖降下薬	2.5	0.17 ⁵⁾	>100
クラリスロマイシン	マクロライド系抗生物質	400	2.99 ⁶⁾	>100
シンバスタチン	高脂血症治療薬	20	0.04 ⁷⁾	>100
トリアゾラム	催眠鎮静薬	0.5	0.01 ⁸⁾	>100
プレドニゾロン	副腎皮質ホルモン	60	2.22 ⁹⁾	>100
フルボキサミン	SSRI	200	0.29 ¹⁰⁾	>100
ケトコナゾール	抗真菌薬	200	6.59 ¹¹⁾	0.2

IC_{50} : KMD-3241の生成を50%阻害する濃度

SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬, 各薬剤の C_{max} はそれぞれ参考文献より引用した。

影響を検討するため、併用の可能性がある薬剤のうちで、CYP3A4代謝に影響を及ぼすことが報告されている薬剤(ケトコナゾール, クラリスロマイシン, シメチジン, マレイン酸フルボキサミン, 塩酸ジルチアゼム, ニフェジピン, 塩酸ベラパミル, グリベンクラミド, プレドニゾロン, シンバスタチン, トリアゾラム)との *in vitro* 薬物相互作用試験を実施した. CYP3A4を発現させた肝ミクロソームを用いた実験系においてシロドシンのCYP3A4由来の代謝物であるKMD-3241の生成を50%以上阻害した薬物は、ケトコナゾール以外ではニフェジピンのみであった (Table 8). しかし、ニフェジピンのIC₅₀は臨床におけるC_{max}に比較し約61倍の高値であり、また推奨臨床用量及びC_{max}はケトコナゾールと比較して低いことから、併用によってシロドシンの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた.

おわりに

今回は、選択的 α_{1A} -アドレナリン受容体遮断薬であるシロドシンの臨床試験における薬物動態学的な特徴について簡単に紹介した.

REFERENCES

- 1) Tsuji A., Kawashima S., Shigenobu H., Sugimoto I., "Information about Medicines in Common Use for Pharmacists (2002 ed.)", Hirokawa Publishing Co., Tokyo, 2002, pp. 388-391.
- 2) Eto A., Kohno K., Takeuchi Y., Oyama Y., Mori M., *The Clinical Report (Basic and Clinical Report)*, **14**, 3082-3088 (1980).
- 3) Vasolan[®] Tablets, Eisai Co., Ltd., Package Insert.
- 4) Noguchi H., Tada K., Ushijima A., Kozatani J., Oki T., Sawada T., Hiroshima Y., *The Clinical Report (Basic and Clinical Report)*, **14**, 2841-2849 (1980).
- 5) Matsuda F., Kuzuya T., Sugita Y., Sakamoto Y., Kawashima K., *J. Jpn. Diabet. Soc.*, **25**, 213-220 (1982).
- 6) Suwa T., Urano H., Kodama T., Nakamura M., Watanabe K., *Chemotherapy*, **36**, 921-932 (1988).
- 7) Otawa M., Uchiyama N., Saito Y., Suzuki A., Tanno C., Nakatani N., Goto Y., *J. Clin. Ther. Med.*, **5**, 1123-1139 (1989).
- 8) Tsuji A., Kawashima S., Shigenobu H., Sugimoto I., "Information about Medicines in Common Use for Pharmacists (2002 ed.)", Hirokawa Publishing Co., Tokyo, 2002, pp. 132-133.
- 9) Tsuji A., Kawashima S., Shigenobu H., Sugimoto I., "Information about Medicines in Common Use for Pharmacists (2002 ed.)", Hirokawa Publishing Co., Tokyo, 2002, pp. 748-749.
- 10) Ishigooka J., Wakatabe H., Shimada E., Suzuki M., Fukuyama Y., Murazaki M., Miura S., *Clinical Evaluation*, **21**, 441-490 (1993).
- 11) "Physicians' Desk Reference 53 ed. 1999", Medical Economics Company Inc., New Jersey, 1999, pp. 1428-1430.