フィナステリドの体内動態 (II) :
ラットにおける反復経口投与後の吸収, 分布および排泄ならびに
薬物代謝酵素系への影響

石井 康行・原 健一・石井美樹夫・畑 俊輔

***Studies on the Disposition of Finasteride (II):
Absorption, Distribution, Excretion and Effects on Drug Metabolizing
Enzyme System after Repeated Oral Administration to Rats***

Yasuyuki ISHII, Ken'ichi HARA, Mikio ISHII, Shunsuke HATA

Development Research Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Saitama

Summary

The absorption, tissue distribution and excretion of [^{14}C]-finasteride were studied in male rats after repeated oral administration for 22 days at a dose of 5 mg/kg/day. The effects of finasteride on the drug metabolizing enzyme system in male rats after repeated oral administration for 7 days were also investigated.

1. A slight decrease in $T_{\max}$ and increase in $C_{\max}$ of the plasma radioactivity were observed after the final administration of [^{14}C]-finasteride, as compared to those after the first administration. Furthermore, $t_{1/2}$ and AUC values of the last dose were similar to those after the first dose, suggesting that both absorption and excretion rates do not change during the repeated administration.

2. No change in the daily excretion of radioactivity in urine and feces was observed during the repeated dosing. Within 96 hr after the last dosing, urinary and fecal excretion of radioactivity were 1.7% and 88.5% of the administered dose, respectively, indicating that the main excretion route is fecal excretion.

3. The levels of radioactivity were higher in all tissues at 24 hr after the last dosing than after the first dosing, particularly in fat pad which contained 61 times higher concentration. Although the radioactivity was generally eliminated slower from the tissues after the last dosing than from the plasma, no significant amount of radioactivity was accumulated in the tissues.

4. Repeated oral administration of finasteride at doses of 5 and 80 mg/kg/day for 7 days did not have any effect on liver weight, microsomal protein concentration and drug metabolizing enzyme system, except that a moderate and significant increase in aniline *p*-hydroxylase activity was observed for the high dose group. However, this activity returned to the basal level at 1 week after the last administration.

Key words : Finasteride, 5 α -Reductase inhibitor, Rat, Absorption, Distribution, Excretion, Drug metabolizing enzyme, Repeated administration

緒 言

前立腺肥大発症にはテストステロンから 5α -reductase によって変換されたデヒドロテストステロンの関与が示唆されており、還元酵素の阻害薬やアンドロゲンレセプター拮抗薬などを含め、治療薬の開発が種々の方向から行なわれている^{1,2)}。フィナステリド ((-)-*N*-*tert*-butyl-3-oxo-4-aza- 5α -androst-1-ene-17 β -carboxamide) は、 5α -reductase を特異的に阻害する新規アザステロイドであり、経口投与により前立腺肥大症患者において前立腺の縮小および尿流量の改善などが認められており、既に欧米において前立腺肥大症治療薬として使用されている^{2,3)}。

フィナステリドのラットにおける [^{14}C] フィナステリド単回投与後の体内動態については、第一報において報告した⁴⁾。今回、ラットに [^{14}C] フィナステリドを22日間反復投与した際の吸収、分布および排泄、ならびに7日間反復投与したのちの酵素誘導について検討したので報告する。

実験材料および方法

1. 被験物質

フィナステリドおよび [^{14}C] フィナステリドは、米国メルク社より提供を受けた。化学構造式および標識位置を Fig. 1 に示す。使用した [^{14}C] フィナステリドの比放射能は 1010 kBq/mg で、放射化学的純度は、98%以上 (TLC, シリカゲル 60F₂₅₄) であった。

Fig. 1 Chemical structure of finasteride
The asterisk denotes the position of the ^{14}C label.

2. 実験動物

実験動物として、生後7週齢の Sprague-Dawley 系雄性ラットを使用した。ラットには水および固型飼料を自由に与え、室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ あるいは室温 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ の条件下で1週間以上予備飼育したのち試験に供した。

3. 投与方法

22日間反復経口投与試験においては、[^{14}C] フィナステリドに非標識フィナステリドを加え、これを0.5%メチルセルロースに懸濁し、5 mg/370 kBq/5 ml の投与液を調製し、5 mg/kg を単回または1日1回22日間反復経口投与した。酵素誘導試験においては、フィナステリドを0.5%メチルセルロースに懸濁し、1または16 mg/ml の投与液を調製し、5または80 mg/kg を1日1回7日間経口投与した。

4. 放射能の測定

各試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンタ (Beckman 3600) で測定した。なお、計数効率の補正は外部標準線源チャンネル比法により行なった。

5. 血漿中濃度の測定

雄性ラットに [^{14}C] フィナステリドを反復経口投与したのち、経時的に尾静脈より血液を採取し、遠心分離 (3,000 rpm, 10分間) により血漿を採取した。採取時点は、第11回投与日では投与後30分, 1, 2, 4, 6, 8時間, 第8および15回投与日では投与直前, 投与後2, 4, 8時間, 最終投与日では投与後30分, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48時間, さらに、上記投与日以外では各投与直前とした。血漿サンプルは純水 1.0 ml を加えたのち、シンチレーター (インスタゲル, パッカー) を加えて放射能を測定した。

6. 組織内濃度の測定

雄性ラットに [^{14}C] フィナステリドを反復経

口投与したのち、初回投与後24時間および最終投与後2, 8, 24, 48, 96時間に、エーテル麻酔下にて開腹し、腹部大動脈より採血致死させ、組織を摘出した。肝臓、腸、胃内容物、小腸内容物および大腸内容物は純水にて20%ホモジネートを調製し、その一部をコンバストコーンに分取した。その他の組織については、全量あるいはその一部をコンバストコーンに分取した。これらの試料は自然乾燥したのち、サンプル燃焼装置（パッカーD306）にて処理し測定用試料とした。

7. 尿、糞中排泄率、体内残存率の測定

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ フィナステリドを反復経口投与したのち、代謝ケージに収め、投与後24時間毎に、また最終投与後は24時間毎に96時間まで尿および糞を採取した。尿は50%エタノール溶液で希釈したのち、その一部を取り、シンチレータを加えて放射能を測定した。糞の場合は、純水にてホモジネートを調製し、コンバストコーンに分取したのち自然乾燥し、サンプル燃焼装置にて測定試料を調製した。体内残存率の測定のため、初回投与後24時間および最終投与後96時間にラットの臓器を摘出したのち、屍体を4N水酸化カリウム溶液で溶解し、その一部にシンチレータを加えて放射能を測定した。

8. 肝臓代謝酵素系に対する影響

雄性ラットにフィナステリドの5または80 mg/kgを1日1回7日間反復経口投与し、最終投与後24時間に断頭放血致死させ、直ちに肝臓を摘出し、氷冷した1.15%塩化カリウム水溶液で洗浄した。肝臓の重量を測定したのち、約3倍量の0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.4 でホモジネートを調製し、常法に従ってミクロソームを得た。

ミクロソーム中の蛋白量はLowryらの方法⁵⁾、シトクローム b5 および P450 は Omura と Sato の方法^{6,7)}、NADPH-シトクローム c 還元酵素活性は Phillips と Langdon の方法⁸⁾、アミノピリン N-脱メチル化酵素活性は Nash の方法⁹⁾、アニリン水酸化酵素活性は Imai らの方法¹⁰⁾、エト

キシクマリン-O-脱エチル化酵素活性は Aitio の方法¹¹⁾に準じて行なった。また、フィナステリド代謝活性については、既に報告した方法¹²⁾を一部変更して測定した。すなわち、ミクロソーム蛋白 1 mg およびフィナステリド (10 μM) をリン酸緩衝液中で37°C、5 分間プレインキュベーションしたのち、NADPH 生成系 (1 mM NADP⁺, 10 mM G6P, 1 unit G6PDH, 10 mM MgCl₂) を添加し反応を開始した。なお、反応時間は陽性コントロール群の場合は4分、その他は10分とし、反応液の全量は1 ml とした。塩酸を加え反応を停止したのち、Bond Elut C8 カートリッジにより目的物質を抽出し、MOS 系カラムを装着した高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析した。

薬液投与群の他に、ビークルコントロール群として0.5%メチルセルロースを、また、陽性および陰性コントロール群として、それぞれフェノバルビタールおよびイオン交換水を投与した。

9. 薬物動態学的解析

薬物動態学的解析に際しては、各動物より算出したパラメータの平均値を用いた。最高血漿中濃度 (C_{max}) および最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は実測値より求め、血漿中濃度の消失半減期 ($t_{1/2}$) は実測値から最小二乗法により求めた。血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は最終測定時点までは台形法で、それ以降の AUC は片対数曲線の消失相を直線回帰して求めた消失速度定数と最終測定時点の濃度から計算して求めた。

結 果

1. 血漿中放射能濃度

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ フィナステリドの5 mg/kgを1日1回22日間反復経口投与したときの血漿中放射能濃度推移を Fig. 2 に、また薬物動態パラメータを Table I に示す。初回投与群の血漿中放射能濃度は、投与後1.7時間で C_{max} 0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、その後、 $t_{1/2}$ 2.4時間で血漿中より消失した。最終投与後では、 T_{max} , C_{max} および $t_{1/2}$

Fig. 2

Fig. 2 Plasma levels of radioactivity during and after repeated oral administration of [^{14}C]-finasteride to male rats for 22 days at a dose of 5 mg/kg
Radioactivity was converted to μg equivalent of finasteride.
Each point represents the mean $\pm$ S.D. of three rats.

Table I Pharmacokinetic parameters of radioactivity in male rats after the 1st and 22nd oral administration of [^{14}C]-finasteride at a dose of 5 mg/kg

Parameter	Day 1	Day 22
$t_{1/2}$ (hr)	2.4 $\pm$ 0.1	2.2 $\pm$ 0.2
T_{max} (hr)	1.7 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.8
C_{max} (μg equiv./ml)	0.8 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.5
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (μg equiv. $\cdot$ hr/ml)	3.41 $\pm$ 0.99	3.44 $\pm$ 0.37 ¹⁾

Values are represented as the mean $\pm$ S.D. of three rats.

1): $\text{AUC}_{0-8\text{hr}}$

はそれぞれ1.2時間, 1.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および2.2時間であった。初回投与後の AUC (0- ∞)と最終投与後の AUC (0-8) は, それぞれ3.41 および3.44 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ であり, 有意差は認められなかった。

第8および15回投与群の投与後2, 4および8時間の血漿中放射能濃度は, 初回および最終投与群の値と類似しており, 各投与時の投与後24時間の値は, 検出限界以下かあるいはその付近であった。

2. 尿および糞中排泄

前述の反復経口投与時の, 投与期間中および最

終投与後の尿および糞中への放射能の累積排泄率を **Fig. 3** に示す。初回投与24時間までの排泄率は, 尿および糞中に投与量の1.5%および79.0%が排泄された。尿中への排泄は, 投与期間中一定であったが, 糞中へは投与3回まではわずかではあるが上昇を示し, その後一定となった。最終投与後96時間までの尿および糞中排泄率は, それぞれ1.7%および88.5%であった。

3. 組織中濃度

雄性ラットに [^{14}C] フィナステリドの5 mg/kg を同様に反復経口投与したときの初回投与後24時間, 最終投与後2, 8, 24, 48および96時間組織内放射能濃度を **Table II** に, また組織/血漿中濃度比を **Table III** に示す。最終投与後2時間の組織中放射能濃度より, 放射能が広範囲に分布していることが示された。放射能濃度は, 肝臓, 副腎, 小腸, 胃および消化管内容物に高濃度に分布しており, 脳および眼球の放射能は, 他の組織と比較して低濃度であった。これら以外の組織では, 血漿中濃度と同程度あるいは約2倍の濃度であった。

最終投与後24時間では, 肝臓で最も放射能濃

Fig. 3 Cumulative urinary and fecal excretion of radioactivity during and after repeated oral administration of [^{14}C]-finasteride to male rats for 22 days at a dose of 5 mg/kg
Each point represents the mean $\pm$ S.D. of three rats.

度が高く、以降、脂肪、ハーダー腺、褐色脂肪および副腎の順であり、初回投与後24時間では肝臓、ハーダー腺および副腎以外にも大腸で高い値を示した。最終投与後の放射能濃度は、初回投与後24時間の値と比較して全ての組織で高値を示し、特に、脂肪、食道および脊髄では26~61倍の高い値であった。一方、初回および最終投与群のいずれにおいても高濃度を示した肝臓、ハーダー腺および副腎での反復投与による増加率は、血漿中の増加率である4倍に等しいかあるいはそれ以下の値であった。また、血液/血漿濃度比は初回投与群では1.4であったが、最終投与群における比率は4.6まで上昇した。

最終投与後96時間では、脂肪、肝臓、褐色脂肪、精巣上体および副腎で放射能濃度が高く、ついで皮膚、血液の順であり、血漿ではさらに低い

値を示し、脳下垂体では検出限界以下であった。

最終投与後の各組織からの放射能の消失は、血漿中のそれと比較して、脳下垂体、ハーダー腺、甲状腺、大腸および食道では速く、肝臓、小腸、前立腺および骨髄では同等であったが、その他の組織では遅かった。

4. 肝薬物代謝酵素系に対する影響

雄性ラットにフィナステリドを7回反復経口投与したのちの肝薬物代謝酵素系に対する影響について検討した結果を **Table IV** に示す。5 mg/kg 投与群では、対照群 (0.5%メチルセルロース) と比較して、肝重量、ミクロソーム蛋白量、シトクローム b5 および P450 含量、NADPH シトクローム c 還元酵素、アミノピリン N-脱メチル化酵素、アニリン水酸化酵素およびエトキシマリ

Table II Distribution of radioactivity in male rats after the 1st and 22nd oral administration of [^{14}C]-finasteride at a dose of 5 mg/kg

Tissue	Concentration ($\mu\text{g equiv./ml or g}$)					
	Day 1	Day 22				
	24 hr	2 hr	8 hr	24 hr	48 hr	96 hr
Plasma	0.02 $\pm$ 0.00	1.24 $\pm$ 0.12	0.14 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01
Whole blood	0.03 $\pm$ 0.00	1.34 $\pm$ 0.14	0.39 $\pm$ 0.06	0.32 $\pm$ 0.01	0.39 $\pm$ 0.01	0.27 $\pm$ 0.01
Cerebrum	0.01 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.16	0.18 $\pm$ 0.03	0.14 $\pm$ 0.01	0.16 $\pm$ 0.02	0.12 $\pm$ 0.01
Cerebellum	0.01 $\pm$ 0.01	1.12 $\pm$ 0.13	0.24 $\pm$ 0.06	0.17 $\pm$ 0.02	0.19 $\pm$ 0.02	0.16 $\pm$ 0.02
Spinal cord	0.01 $\pm$ 0.02	1.62 $\pm$ 0.24	0.33 $\pm$ 0.03	0.26 $\pm$ 0.03	0.29 $\pm$ 0.13	0.26 $\pm$ 0.03
Hypophysis	N.D.	1.76 $\pm$ 0.25	0.19 $\pm$ 0.32	0.01 $\pm$ 0.01	N.D.	N.D.
Eyeballs	N.D.	0.60 $\pm$ 0.10	0.14 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.02
Hardersgland	0.39 $\pm$ 0.11	5.56 $\pm$ 0.60	1.78 $\pm$ 0.11	1.19 $\pm$ 0.18	0.64 $\pm$ 0.07	0.19 $\pm$ 0.01
Submaxillary gland	0.03 $\pm$ 0.01	2.24 $\pm$ 0.28	0.45 $\pm$ 0.08	0.25 $\pm$ 0.03	0.22 $\pm$ 0.04	0.15 $\pm$ 0.03
Thyroid	N.D.	2.15 $\pm$ 0.44	0.35 $\pm$ 0.31	0.63 $\pm$ 0.17	0.11 $\pm$ 0.19	0.11 $\pm$ 0.19
Thymus	0.03 $\pm$ 0.01	1.32 $\pm$ 0.22	0.28 $\pm$ 0.04	0.22 $\pm$ 0.03	0.18 $\pm$ 0.03	0.13 $\pm$ 0.02
Aorta	N.D.	2.96 $\pm$ 1.07	0.27 $\pm$ 0.05	0.31 $\pm$ 0.23	0.22 $\pm$ 0.03	0.19 $\pm$ 0.18
Heart	0.02 $\pm$ 0.00	2.39 $\pm$ 0.18	0.28 $\pm$ 0.06	0.17 $\pm$ 0.01	0.17 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.01
Lung	0.04 $\pm$ 0.01	2.62 $\pm$ 0.26	0.50 $\pm$ 0.09	0.29 $\pm$ 0.03	0.25 $\pm$ 0.04	0.18 $\pm$ 0.01
Liver	0.33 $\pm$ 0.09	22.66 $\pm$ 4.16	5.37 $\pm$ 1.44	1.43 $\pm$ 0.40	0.62 $\pm$ 0.11	0.56 $\pm$ 0.06
Spleen	0.05 $\pm$ 0.01	1.68 $\pm$ 0.21	0.36 $\pm$ 0.05	0.27 $\pm$ 0.01	0.22 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.02
Pancreas	0.03 $\pm$ 0.00	3.96 $\pm$ 0.16	0.47 $\pm$ 0.13	0.27 $\pm$ 0.04	0.22 $\pm$ 0.06	0.21 $\pm$ 0.08
Adrenal	0.40 $\pm$ 0.11	20.22 $\pm$ 2.07	4.09 $\pm$ 2.44	0.89 $\pm$ 0.08	0.47 $\pm$ 0.11	0.42 $\pm$ 0.01
Kidney	0.06 $\pm$ 0.01	5.67 $\pm$ 1.12	0.71 $\pm$ 0.11	0.40 $\pm$ 0.01	0.30 $\pm$ 0.12	0.25 $\pm$ 0.02
Testis	0.02 $\pm$ 0.01	1.29 $\pm$ 0.04	0.26 $\pm$ 0.07	0.15 $\pm$ 0.01	0.15 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.02
Muscle	N.D.	1.33 $\pm$ 0.25	0.22 $\pm$ 0.06	0.21 $\pm$ 0.06	0.18 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.01
Fat pad	0.02 $\pm$ 0.04	2.46 $\pm$ 0.52	0.75 $\pm$ 0.12	1.22 $\pm$ 0.11	0.64 $\pm$ 0.10	0.92 $\pm$ 0.32
Stomach	0.04 $\pm$ 0.01	8.74 $\pm$ 4.31	0.55 $\pm$ 0.11	0.25 $\pm$ 0.02	0.23 $\pm$ 0.04	0.17 $\pm$ 0.02
Skin	0.08 $\pm$ 0.01	1.35 $\pm$ 0.32	0.43 $\pm$ 0.12	0.45 $\pm$ 0.07	0.36 $\pm$ 0.12	0.29 $\pm$ 0.02
Small intestine	0.06 $\pm$ 0.02	14.34 $\pm$ 5.50	2.41 $\pm$ 0.53	0.40 $\pm$ 0.03	0.20 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.05
Large intestine	0.36 $\pm$ 0.30	2.52 $\pm$ 0.65	7.88 $\pm$ 4.83	0.53 $\pm$ 0.17	0.19 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.03
Bladder	N.D.	1.31 $\pm$ 0.11	0.36 $\pm$ 0.14	0.20 $\pm$ 0.03	0.22 $\pm$ 0.06	0.17 $\pm$ 0.03
Bone marrow	0.05 $\pm$ 0.04	1.52 $\pm$ 0.31	0.35 $\pm$ 0.12	0.26 $\pm$ 0.02	0.17 $\pm$ 0.02	0.12 $\pm$ 0.04
Prostate	0.07 $\pm$ 0.01	1.79 $\pm$ 0.16	0.36 $\pm$ 0.07	0.31 $\pm$ 0.01	0.25 $\pm$ 0.05	0.14 $\pm$ 0.01
Seminal vesicle	0.14 $\pm$ 0.13	1.41 $\pm$ 0.25	0.36 $\pm$ 0.08	0.29 $\pm$ 0.02	0.26 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.02
Epididymis	0.23 $\pm$ 0.15	2.76 $\pm$ 0.25	1.07 $\pm$ 0.22	0.65 $\pm$ 0.03	0.60 $\pm$ 0.05	0.43 $\pm$ 0.02
Mesenteric lymph node	0.02 $\pm$ 0.03	1.87 $\pm$ 0.48	0.37 $\pm$ 0.07	0.25 $\pm$ 0.02	0.22 $\pm$ 0.06	0.14 $\pm$ 0.02
Trachea	N.D.	1.99 $\pm$ 1.38	0.35 $\pm$ 0.09	0.37 $\pm$ 0.14	0.34 $\pm$ 0.06	0.25 $\pm$ 0.09
Esophagus	0.01 $\pm$ 0.02	2.73 $\pm$ 2.03	0.37 $\pm$ 0.15	0.36 $\pm$ 0.23	0.20 $\pm$ 0.00	0.13 $\pm$ 0.04
Cervical lymph node	N.D.	1.55 $\pm$ 0.31	0.31 $\pm$ 0.05	0.21 $\pm$ 0.06	0.22 $\pm$ 0.07	0.13 $\pm$ 0.01
Brown fat	0.10 $\pm$ 0.06	3.98 $\pm$ 0.57	0.96 $\pm$ 0.15	1.08 $\pm$ 0.23	0.54 $\pm$ 0.21	0.52 $\pm$ 0.16
% of dose						
Contents						
Stomach	0.04 $\pm$ 0.03	10.82 $\pm$ 11.09	0.07 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.02	0.00 $\pm$ 0.01	0.00 $\pm$ 0.00
Small intestine	0.31 $\pm$ 0.23	32.98 $\pm$ 12.44	6.76 $\pm$ 1.67	0.38 $\pm$ 0.08	0.08 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01
Large intestine	3.23 $\pm$ 2.27	6.14 $\pm$ 2.28	72.88 $\pm$ 7.13	3.23 $\pm$ 0.47	0.11 $\pm$ 0.04	0.05 $\pm$ 0.01
Carcass	2.08 $\pm$ 0.17					4.34 $\pm$ 0.78

Values are represented as the mean $\pm$ S.D. of three rats.

N.D.: Not detected.

Table III Tissue to plasma concentration ratio of radioactivity in male rats after the 1st and 22nd oral administration of [^{14}C]-finasteride at a dose of 5 mg/kg

Tissue	Day 1			Day 22		
	24 hr	2 hr	8 hr	24 hr	48 hr	96 hr
Whole blood	1.42±0.02	1.08±0.02	2.72±0.35	4.63±0.41	6.84±1.62	10.57±2.79
Cerebrum	0.54±0.12	0.80±0.06	1.28±0.08	1.99±0.08	2.84±0.85	4.86±1.10
Cerebellum	0.50±0.43	0.90±0.03	1.66±0.26	2.40±0.19	3.41±0.79	6.18±1.44
Spinal cord	0.57±0.99	1.31±0.08	2.29±0.30	3.85±0.41	5.21±2.79	10.19±2.34
Hypophysis	N.D.	1.42±0.11	1.70±2.95	0.10±0.17	N.D.	N.D.
Eyeballs	N.D.	0.48±0.04	1.00±0.04	1.39±0.10	1.92±0.74	3.40±0.23
Hardersgland	21.04±5.39	4.51±0.38	12.63±2.24	17.29±1.37	11.35±2.78	7.59±2.12
Submaxillary gland	1.69±0.46	1.81±0.07	3.10±0.17	3.63±0.10	3.82±1.04	6.09±1.52
Thyroid	N.D.	1.73±0.21	2.15±1.88	9.04±1.96	2.44±4.22	5.99±10.38
Thymus	1.69±0.49	1.06±0.10	1.95±0.16	3.26±0.10	3.15±1.22	5.36±2.30
Aorta	N.D.	2.36±0.71	1.88±0.11	4.44±3.19	3.96±1.41	6.26±5.66
Heart	0.94±0.11	1.94±0.04	1.91±0.10	2.44±0.14	2.95±0.95	5.10±1.60
Lung	2.41±0.44	2.12±0.01	3.50±0.25	4.21±0.18	4.38±1.31	7.33±2.05
Liver	17.59±4.59	18.68±5.34	37.71±9.19	20.82±5.86	11.31±4.57	21.91±4.52
Spleen	2.47±0.66	1.36±0.05	2.52±0.26	3.91±0.27	3.91±1.37	6.18±1.57
Pancreas	1.67±0.17	3.21±0.21	3.35±0.93	3.98±0.63	3.94±1.62	8.53±3.36
Adrenal	21.24±5.34	16.51±2.75	27.39±12.90	13.07±2.30	8.00±0.82	17.09±5.63
Kidney	3.34±0.57	4.56±0.53	4.93±0.39	5.89±0.42	5.66±3.16	10.12±2.69
Testis	1.21±0.33	1.05±0.09	1.81±0.14	2.11±0.09	2.58±0.78	4.32±0.93
Muscle	N.D.	1.07±0.11	1.50±0.11	2.98±0.73	3.17±0.97	6.34±2.14
Fat pad	1.29±2.23	2.00±0.44	5.21±0.35	17.93±3.26	11.45±4.20	37.97±18.93
Stomach	2.37±0.42	7.15±3.54	3.78±0.12	3.60±0.11	4.14±1.37	6.99±2.40
Skin	4.15±0.20	1.09±0.18	3.07±0.97	6.52±0.74	6.40±2.46	11.51±2.74
Small intestine	3.15±1.22	11.40±3.66	17.21±5.15	5.85±0.62	3.64±1.37	6.85±3.84
Large intestine	19.72±17.20	2.02±0.37	58.65±40.52	7.69±2.40	3.36±1.02	6.12±2.30
Bladder	N.D.	1.06±0.02	2.42±0.57	2.92±0.17	3.92±1.75	7.09±3.09
Bone marrow	2.63±2.28	1.22±0.15	2.41±0.43	3.83±0.11	3.06±1.11	4.55±0.95
Prostate	4.00±0.40	1.45±0.06	2.47±0.10	4.50±0.21	4.41±1.37	5.71±1.52
Seminal vesicle	7.57±6.51	1.14±0.13	2.50±0.06	4.26±0.67	4.58±1.13	6.39±1.76
Epididymis	12.33±8.23	2.23±0.09	7.46±0.75	9.44±1.20	10.50±2.07	17.38±5.56
Mesenteric lymph node	0.87±1.50	1.51±0.31	2.56±0.25	3.70±0.43	3.79±1.05	5.38±1.32
Trachea	N.D.	1.57±0.99	2.41±0.44	5.31±1.77	6.20±2.32	10.15±4.19
Esophagus	0.58±1.00	2.16±1.47	2.53±0.70	5.15±2.97	3.57±0.87	5.21±1.39
Cervical lymph node	N.D.	1.24±0.14	2.15±0.16	3.00±0.65	4.01±2.03	5.03±1.58
Brown fat	5.42±2.90	3.21±0.18	6.88±2.13	15.75±3.05	9.26±3.08	21.18±9.97

Values are represented as the mean±S.D. of three rats.

N.D.: Not detected.

ン-O-脱エチル化酵素活性ならびにフィナステリド代謝活性のいずれにおいても有意差は認められなかった。

一方、高投与量群の 80 mg/kg では、アニリン水酸化酵素活性のみが約1.6倍有意に上昇した。しかし、7 日間投与後 1 週間のミクロソーム中の

Table IV Effects on liver weight, microsomal protein concentration and drug metabolizing enzyme system in liver microsomes of male rats at 24 hr after repeated oral administration of finasteride for 7 days

	Vehicle control 0.5% MC, po	Finasteride		Negative cont. Water, po	Positive cont. PB, 80 mg/kg, ip
		5 mg/kg/day	80 mg/kg/day		
Body weight (g)	254.0±18.3	269.7±13.9	252.2±18.8	263.5±13.8	273.0±6.6
Liver weight (g/100 g body weight)	2.82±0.15	2.90±0.17	3.00±0.12	2.82±0.23	3.66±0.15***
Protein concentration (mg/g liver)	19.0±1.6	19.6±0.6	19.9±0.9	18.8±0.4	25.8±0.6***
P450 (nmol/mg protein)	0.424±0.073	0.409±0.025	0.432±0.022	0.398±0.018	0.776±0.080**
Cytochrome b5 (nmol/mg protein)	0.139±0.011	0.125±0.014	0.143±0.015	0.138±0.007	0.179±0.019**
NADPH cyt. c reductase (nmol/min/mg protein)	361.4±24.4	318.9±31.6	390.3±29.6	316.3±46.7	505.8±27.2***
Aniline <i>p</i> -hydroxylase (nmol/min/mg protein)	1.49±0.18	1.49±0.10	2.31±0.52**	1.43±0.19	1.93±0.11***
Aminopyrine <i>N</i> -demethylase (nmol/min/mg protein)	11.89±0.39	10.49±1.22	12.63±1.01	7.15±0.88	14.10±0.18***
7-Ethoxycoumarin <i>O</i> -deethylase (nmol/min/mg protein)	2.68±0.25	2.42±0.23	3.00±0.19	2.68±0.21	5.85±0.40***
Finasteride disappearance (pmol/min/mg protein)	256±22	265±31	335±62	219±30	1459±96***
M-1 formation (pmol/min/mg protein)	107±7	106±19	158±34	82±14	811±50***
M-4 formation (PHR/min/mg protein)	110±15	98±21	129±16	97±9	354±12***

Values are represented as the mean±S.D. of four rats.

Significantly different from the respective control: *, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$.

MC, Methylcellulose; PB, Phenobarbital; PHR, Peak height ratio

本酵素活性は、低下が認められ、対照群と比較しても0.98倍であり有意差は認められなかった（データは省略）。

なお、陽性対照であるフェノバルビタール投与群では、いずれのパラメータについても有意な上昇が認められた。

考 察

フィナステリドのラットにおける単回投与後の体内動態については第一報⁴⁾にて報告しており、経口投与後ほぼ完全に小腸より速やかに吸収され、高範囲の分布を示したのち、そのほとんどが胆汁を介して排泄されることを示した。今回、^[14C] フィナステリドをラットに1日1回22日間反復経口投与し、その体内動態について検討した。また、7日間の反復投与後の肝薬物代謝酵素

系への影響についても検討した。

血漿中放射能の初回および最終投与後の薬物動態学的パラメータを比較すると、反復投与により C_{max} が約1.6倍上昇し、 T_{max} が0.5時間速くなったが、いずれも有意差は認められず、また $t_{1/2}$ および AUC 値はよく一致していた。これらのことから、反復投与によるフィナステリドの吸収および排泄速度に対する影響はないものと考えられる。

尿および糞中排泄は投与期間中ほぼ一定であり、最終投与後96時間までの排泄率は、尿および糞でそれぞれ総投与量の1.7%および88.5%であり、投与した放射能のほとんどが糞中に排泄され、単回投与試験⁴⁾の結果と同一であった。また、単回投与試験より、ラットにおいてはフィナステリドの経口吸収はほぼ100%であり、主排泄

経路は胆汁を介するものであることが示されており、反復投与によってもこれらの傾向には変化がなく、反復投与による吸収および排泄への影響はないものと考えられる。

22日間の反復投与後2時間の組織内放射能濃度は肝臓、副腎、胃および小腸で高く、脳および眼球では低く、この結果は単回投与試験⁴⁾のそれと一致しており、反復投与により放射能の分布傾向に変動は認められなかった。組織中の放射能濃度は、反復投与により多くの組織で血漿中より高くなり、また組織からの消失も血漿中からのそれと比較して遅くなった。特に最終投与後24時間の脂肪には、初回投与後24時間の値と比較して61倍の高い濃度が認められた。これは、フィナステリドおよび代謝物の高い脂溶性に由来してしているものと考えられる。しかしながら、最終投与後96時間の屍体中の放射能は、総投与量の0.3%であり、また投与された放射能は脂肪での減少は遅いものの、全ての組織で時間とともに減少していることから、反復投与による本薬の蓄積は極めて低いものと考えられる。

フィナステリドの5または80 mg/kgをラットに7日間反復経口投与し、肝薬物代謝酵素系に対する影響について検討した。高投与量群において、アニリン水酸化活性のみに弱い酵素誘導能を示したが、低投与量群では酵素誘導が認められていないことから、ラットにおいて認められた酵素誘導は、用量依存的であると考えられる。高投与量群で認められた酵素活性は、1週間の回復期間を置くことによって減少し、対象群との間にも有意差は認められなかった。したがって、臨床投与量が5 mg/manであることを考慮すれば、ラットで酵素誘導の認められなかった5 mg/kgは臨床投与量の約60倍となり、ヒトでの酵素誘導の可能性はかなり低いものと考えられる。

要 約

[¹⁴C] フィナステリドの5 mg/kgを雄性ラットに22日間反復経口投与したのちの吸収、分布および排泄について検討した。また、フィナステ

リドを7日間経口投与したのちの肝薬物代謝酵素系に対する影響についても検討した。

1. 初回および最終投与後の血漿中薬物動態学的パラメータの比較から、反復投与により T_{max} の減少および C_{max} の上昇の傾向が認められたが、有意差はなく、さらに $t_{1/2}$ および AUC が一致していたことから、フィナステリドの吸収および排泄速度は反復投与により変化しないと考えられる。

2. 尿および糞中への排泄は、投与期間中はほぼ一定であり、22日間投与後96時間までに総投与量の1.7%が尿に、88.5%が糞中に排泄され、主排泄経路は糞中排泄であった。

3. 各組織中放射能濃度は、初回投与後に比べて最終投与後で高い値を示し、特に投与後24時間の脂肪では61倍高値を示した。また、最終投与後の組織からの放射能の消失は、血漿中のそれと比較して遅延する傾向にあった。しかし、最終投与後96時間の体内残存量は総投与量の0.3%であったことから、体内への蓄積は極めて低いものと考えられる。

4. フィナステリドの80 mg/kgを7日間反復投与すると、アニリン水酸化酵素活性のみが約1.6倍上昇したが、1週間の回復期間により活性は減少した。なお、5 mg/kg投与群では肝薬物代謝系に影響を与えなかった。

文 献

- 1) Merck & Co., Inc.: Finasteride; Testosterone-5 α -reductase inhibitor agent for treatment of BPH. *Drugs of the Future*, **16**(11): 996-1000 (1991).
- 2) Steiner, J.F.: Finasteride: A 5 α -reductase inhibitor. *Clinical Pharmacology*, **12**: 15-23 (1993).
- 3) Stoner, E. and the finasteride study group: The clinical effects of a 5 α -reductase inhibitor, finasteride, on benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, **147**: 1298-1302 (1992).
- 4) 石井康行, 石井美樹夫, 向山裕子, 畑 俊輔, 江角凱男, 塙 真也, 西山真一郎: フィナステリドの体内動態 (I): ラットにおける単回投与後の吸収、分布および排泄。薬物動態, **9**(6): 848-866 (1994).
- 5) Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.: Protein measurement with the Folin

- phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**: 265-275 (1951).
- 6) Omura, T. and Sato, R.: The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. *J. Biol. Chem.*, **239**: 2370-2378 (1964).
- 7) Omura, T. and Sato, R.: The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. II. Solubilization, purification, and properties. *J. Biol. Chem.*, **239**: 2379-2385 (1964).
- 8) Phillips, A.H. and Langdon, R.G.: Hepatic triphosphopyridine nucleotide-cytochrome c reductase. Isolation, characterization, and kinetic studies. *J. Biol. Chem.*, **237**: 2652-2660 (1962).
- 9) Nash, T.: The colorimetric estimation of formaldehyde by means of the Hantzsch reaction. *Biochem. J.*, **55**: 416-421 (1953).
- 10) Imai, Y., Ito, A. and Sato, R.: Evidence for biochemically different types of vesicles in the hepatic microsomal fraction. *J. Biochem.*, **60**: 417-728 (1966).
- 11) Aitio, A.: A simple and sensitive assay of 7-ethoxycoumarin deethylation. *Anal. Biochem.*, **85**: 488-491 (1978).
- 12) Ishii, Y., Mukoyama, H. and Ohtawa, M.: *In vitro* biotransformation of finasteride in rat hepatic microsomes. Isolation and characterization of metabolites. *Drug Metab. Dispos.*, **22**(1): 79-84 (1994).