前立腺癌治療薬 FLUTAMIDE の体内動態 (第3報): ラットにおける反復経口投与後の吸収, 分布および排泄

浅川 紀子・小山 道則・橋本 豊・山下 幸和
江角 凱夫*・高市 松夫*・関 英昌*・原田 朋子*・本多 尚子*

Studies on the Metabolic Fate of Flutamide (3): Absorption, Distribution and Excretion following Consecutive Oral Administration in Rats

Noriko ASAKAWA, Michinori KOYAMA, Yutaka HASHIMOTO, Kouwa YAMASHITA
Yoshio ESUMI*, Matsuo TAKAICHI*, Hideaki SEKI*, Tomoko HARADA*, Naoko HONDA*

Research & Development Division, Pharmaceuticals Group, Nippon Kayaku Co., Ltd., Tokyo;

**Tokai Research Laboratories, Daiichi Pure Chemicals Co, Ltd., Ibaraki*

Summary

Pharmacokinetic studies of Flutamide were performed in rats. Blood and plasma levels, tissue distribution and excretion of Flutamide were examined during and after the consecutive oral administration of ^{14}C -Flutamide at a daily dose of 5 mg/kg for 21 days.

1. The blood levels of radioactivity at 24 hr after daily dosing increased with the number of dose, reaching the steady state on day 16.

2. The radioactivity was well distributed in all the tissues following the consecutive oral doses. The concentrations in the blood, small intestine, kidney, spleen, preputinal gland, stomach and the liver were 4.4~6.0 times higher than those after a single dosing, and that in the other tissues were 2.6~3.8 times higher. The radioactivity in most tissues after the final dosing was eliminated slowly from the tissues.

3. Excretion rates of radioactivity into urine and feces were 68.2 and 24.6% at 120 hr after the final dosing, respectively. These were almost constant during the consecutive oral doses. Residual radioactivity in rats was 0.6% of the total doses.

Key words : Flutamide, Antiandrogen, Antitumor agent, Concentration of radioactivity, Consecutive oral administration, Distribution, Excretion, Rats

緒 言

2-Methyl-*N*-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-propanamide (Flutamide) は, Schering-

Plough 社が開発した非ステロイド系抗アンドロゲン剤であり, 副作用の少ない経口制癌剤として, 前立腺癌治療に欧米で広く使用されている¹⁻³⁾.

日本化薬株式会社医薬事業本部 総合研究所 〒115 東京都北区志茂 3-31-12

* 第一化学薬品株式会社 東海研究所 〒319-11 茨城県那珂郡東海村村松 2117

前報において我々は、 ^{14}C 標識した Flutamide (^{14}C -Flutamide) を単回経口投与したのちの吸収、分布、排泄および全身オートラジオグラフィについて明らかにした⁴⁾。今回、さらに ^{14}C -Flutamide をラットに反復経口投与したときの吸収、分布および排泄について検討したので報告する。

材料および方法

1. 標識化合物

^{14}C -Flutamide は、Shering-Plough 社より提供された放射化学的純度99%以上、比放射能 1.95 MBq/mg の標識体を使用した (Fig. 1)。放射化学的純度の測定は、薄層クロマトグラフィ (シリカゲル 60, F254 ガラスプレート、厚さ 0.25 mm, E. Merck) で、展開溶媒は、クロロホルム: 酢酸エチル (3:1) で行った。標識化合物は、使用前に非標識 Flutamide で適宜希釈して使用した。

2. 試験動物

試験動物として SD 系 SPF ラット (日本チャールス・リバー株、8 週齢、体重 278~327 g) を用いた。動物の例数は 1 群 3 匹とした。購入後のラットには、水および固型飼料 (MF, オリエンタル酵母工業株) を自由に摂取させ、室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ の条件下、1 週間以上予備飼育したのち試験に供した。

3. 投与液の調製

^{14}C -Flutamide に非標識 Flutamide を適宜加えて、メタノールに溶解したのち、窒素ガスで溶媒を除去した。これに 0.5% メチルセルロース (SM-400, 信越化学株) 水溶液を加え、乳鉢を用いて磨砕し、2.5 mg/ml の懸濁液を調製した。

Fig. 1 Chemical structure of ^{14}C -Flutamide

*: ^{14}C -labeled position

4. 投与量および投与方法

ラットには、 ^{14}C -Flutamide 投与液を 5 mg/2 ml/kg でゾンデを用いて 1 日 1 回、最高 21 日間経口投与した。投与放射能は 740 kBq/kg とした。すべての投与は非絶食下で行った。

5. 放射能の測定

各試料中の放射能の測定は、液体シンチレーションカウンタ (LSC-903, 株アロカ) で 2 分間計数して行った。計数効率の補正は、外部標準線源によるチャンネル比法によって行った。

6. 反復経口投与

^{14}C -Flutamide を雄性ラットに 1 日 1 回、最高 21 回反復経口投与し、血液、血漿中濃度、尿糞中排泄率および組織内濃度の測定を行った。

(1) 血液、血漿中濃度の測定

^{14}C -Flutamide を雄性ラットに投与したのち、経時的に尾静脈をメスで切り、マイクロピペットを用いて血液約 250 μl を採取し、その一部を遠心分離して血漿を得た。採血時間は 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 20 回投与後の 24 時間および 21 回投与後の 30 分, 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間, 以後 24 時間ごとに 120 時間までとした。

採取した血液および血漿は、その一部に組織溶剤 SOLUENE-350TM (PACKARD) 2 ml を加えて溶解し、血液には過酸化ベンゾイル飽和のベンゼン溶液 0.4 ml を加えて脱色したのち、シンチレーター ECONOFLUOR (Du Pont/NEN Research Products) 13 ml を加えて放射能を測定し、得られた値より血液、血漿中濃度の推移を求めた。また、各時点におけるヘマトクリット値を測定し、次式より血球移行率を求めた。

血球移行率 (%)

$$= \left(1 - \frac{P}{B} \times \frac{100 - \text{Ht}}{100} \right) \times 100$$

ここで、B: 血液中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)、P: 血漿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)、Ht: ヘマトクリット値 (%) である。

(2) 組織内濃度の測定

^{14}C -Flutamide を雄性ラットに反復経口投与した。測定時間は 21 回投与後 30 分, 2, 8, 24, 48,

120および480時間に、それぞれエーテル麻醉下、腹大動脈より採血後、放血死させ、血液および血漿と次の32組織：大脳、視床、視床下部、小脳、延髄、脊髄、下垂体、眼球、甲状腺、顎下腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、白色脂肪、骨格筋、皮膚、骨髓、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、包皮腺、胃、小腸、盲腸、大腸、膀胱を摘出した。血液および血漿はその一部を採取し、他の組織についてはその全重量（湿重量）を測定し、また一部の組織については小片を切り取り、その湿重量を測定した。秤量した組織に、組織溶解剤 SOLUENE-350 2 ml を加えて溶解し、必要に応じて過酸化ベンゾイル飽和のベンゼン溶液 0.4 ml を加えて脱色したのち、シンチレーター ECONOFLUOR 13 ml を加えて放射能を測定し、得られた値より組織内濃度を求めた。

(3) 尿、糞中排泄率、体内残存率の測定

^{14}C -Flutamide を雄性ラットに経口投与したのち、尿、糞、呼吸が同時に採取できるステンレス製代謝ケージ (KN-646B, 株式会社夏目製作所) に収め、自然排泄された尿および糞を採取した。測定時間は、尿および糞ともに毎回投与後24時間および21回投与後24時間ごとに120時間までとした。体内残存率の測定は21回投与後120時間までとした。

採取した尿は水で希釈し、その一部にシンチレーター ATOMLIGHT (Du Pont/NEN Research Products) 13 ml を加えて放射能を測定し、得られた値より尿中排泄率を求めた。糞は50%メタノールを加えてホモジナイズし、その一部にシンチレーター ATOMLIGHT 13 ml を加えて放射能を測定し、得られた値より糞中排泄率を求めた。

ラットは投与後120時間にエーテル麻醉死させ、0.5 M 水酸化ナトリウム 400 ml およびトルエン 100 ml を加え、96時間還流して溶解した。溶解後水を加えて 800 ml とし、その一部にシンチレーター ATOMLIGHT 13 ml を加えて放射能を測定し、得られた値より体内残存率を求めた。

結 果

1. 血液、血漿中濃度

Flutamide を反復経口投与したときの血液および血漿中放射能の濃度推移を Fig. 2 に示した。血液中濃度は投与回数の増加に伴って上昇し、20回投与において1回投与後の5.7倍を示した。血漿中濃度は7回投与まで比較的急速に、以後16回投与までは緩やかに上昇し、16回投与において1回投与後の2.6倍前後ではほぼ定常状態に達

Fig. 2 Radioactivity concentration in blood and plasma 24 hr after daily oral administration of ^{14}C -Flutamide to male rats (dose: 5 mg/kg/day, mean $\pm$ S.D., $n=3$)

Fig. 3 Radioactivity concentration in blood and plasma after a 21 day period of daily oral administration of ^{14}C -Flutamide to male rats (dose: 5 mg/kg/day, mean $\pm$ S.D., $n=3$)

する傾向が認められた。21回投与後120時間までの血液および血漿中放射能の濃度推移を **Fig. 3** に示した。また、このときの薬動力学的パラメーターを **Table I** に示した。21回投与後の血液中放射能濃度は投与後2時間に $C_{\max}$ 4.06 $\mu\text{g/ml}$ を示し、 α 相5.4時間、 β 相174時間の半減期で消失した。一方、血漿中放射能濃度は、投与後1時間に $C_{\max}$ 3.34 $\mu\text{g/ml}$ を示し、 α 相6.9時間、 β 相

50.9時間の半減期で消失した。血液および血漿中放射能の $C_{\max}$ は、おのおの単回投与の1.9および1.4倍を示した。血液および血漿の AUC は、おのおの単回投与の4.1および2.1倍を示した。

放射能の血球移行率を **Table II** に示した。1回投与において35.4%を示し、その後投与回数の増加に伴って上昇し、20回投与後では70.6%であった。21回投与後の血球移行率は経時的に上昇し、21回投与後120時間では93.7%であった。

2. 組織内濃度

21回投与後の組織内放射能濃度を **Table III** に示した。21回投与後30分から8時間までの組織内放射能濃度は、眼球および精嚢を除き、いずれの組織も血漿とはほぼ同程度かそれよりも高く、特に肝臓に高い濃度が認められ、血漿中濃度の7.8~9.7倍を示した。その後の組織からの減衰は単回投与群⁵⁾に比べて緩慢であり、特に甲状腺および脾臓からの消失の遅延が顕著であった。24時間での組織内濃度は、いずれも単回投与群より高かった。特に濃度の高い組織は甲状腺であり、単回投与群の12倍を示した。次いで血液、小腸、腎臓、脾臓、包皮腺、胃、盲腸および肝臓の濃度が高く、単回投与群の4.4~6.0倍を示した。大脳および小脳には単回投与群の1.8倍の濃度が、また標的組織である前立腺と包皮腺で1.5および4.5倍の濃度が認められた。その他の組織は単回投与群の2.6~3.8倍の濃度が認められた。

3. 尿、糞中への排泄、体内残存率

尿、糞中への放射能の累積排泄率を **Fig. 4** に示した。毎回投与後24時間の累積投与量に対する尿中への排泄率は4回投与まで投与回数の増加に伴い増加したが、以後投与回数に伴う顕著な変化は認められず、累積投与量の65~67%が排泄された。糞中への排泄率も4回投与まで投与回数の増加に伴い上昇したが、以後投与回数に伴う顕著な変化は認められず、累積投与量の23~24%が排泄された。21回投与後120時間までの尿中には累積投与量の68.2%、糞中には24.6%がそれぞれ排泄された。また、この時点の体内には累積投与量の0.6%が認められた。21回投与後の尿、

Table I Pharmacokinetic parameters calculated for the mean of radioactivity concentration after daily oral administration of ^{14}C -Flutamide to three male rats (dose: 5 mg/kg)

	$[\text{AUC}]_{0-120}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)
Blood	145	4.0	5.4	174
Plasma	71.5	3.34	6.9	50.9

Table II Percentage distribution of radioactivity in blood cell after daily oral administration of ^{14}C -Flutamide to male rats (dose: 5 mg/kg)

Dose number (day)	Ratio of radioactivity in blood cell (%)
1	35.4 $\pm$ 4.9
4	56.8 $\pm$ 1.0
7	57.3 $\pm$ 5.2
10	65.2 $\pm$ 6.4
13	67.2 $\pm$ 2.0
16	68.7 $\pm$ 4.7
19	69.0 $\pm$ 13.6
20	70.6 $\pm$ 3.4
21 0.5hr*	49.1 $\pm$ 3.0
1*	45.7 $\pm$ 3.3
2*	54.2 $\pm$ 11.2
4*	44.7 $\pm$ 5.1
6*	51.4 $\pm$ 3.5
8*	50.6 $\pm$ 3.9
24*	70.9 $\pm$ 3.0
48*	85.2 $\pm$ 1.6
72*	89.3 $\pm$ 1.4
96*	90.5 $\pm$ 2.3
120*	93.7 $\pm$ 2.6

Data are expressed as the mean $\pm$ S.D. of three animals.

*: Hours after the final dose

Table III Tissue concentrations of radioactivity after a 21 day period of daily oral administration of ^{14}C -Flutamide to male rats (dose: 5 mg/kg/day)

Tissue	Concentration of radioactivity (μg equiv. of Flutamide/g or ml)						
	Time after administration (hr)						
	0.5	2	8	24	48	120	480
Plasma	2.55 $\pm$ 0.65	3.21 $\pm$ 0.42	2.66 $\pm$ 0.29	0.74 $\pm$ 0.05	0.29 $\pm$ 0.05	0.10 $\pm$ 0.02	N.D.
Blood	2.83 $\pm$ 0.56	3.46 $\pm$ 0.38	3.00 $\pm$ 0.14	1.51 $\pm$ 0.07	1.18 $\pm$ 0.15	1.06 $\pm$ 0.05	0.37 $\pm$ 0.04
Cerebrum	3.19 $\pm$ 0.85	4.15 $\pm$ 0.61	3.18 $\pm$ 0.45	0.52 $\pm$ 0.08	0.14 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.00
Cerebellum	3.14 $\pm$ 0.76	4.12 $\pm$ 0.68	3.11 $\pm$ 0.48	0.50 $\pm$ 0.07	0.14 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.00
Thalamus	3.38 $\pm$ 0.87	4.16 $\pm$ 0.53	3.41 $\pm$ 0.56	0.51 $\pm$ 0.09	0.12 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01
Hypothalamus	2.83 $\pm$ 0.35	3.96 $\pm$ 0.85	2.96 $\pm$ 0.52	0.47 $\pm$ 0.13	N.D.	N.D.	N.D.
Medulla oblongata	3.56 $\pm$ 0.71	4.69 $\pm$ 0.71	3.76 $\pm$ 0.67	0.57 $\pm$ 0.09	0.12 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01
Spinal cord	3.21 $\pm$ 0.84	4.60 $\pm$ 0.72	3.82 $\pm$ 0.77	0.56 $\pm$ 0.05	0.12 $\pm$ 0.04	0.08 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.00
Pituitary gland	3.92 $\pm$ 0.80	5.95 $\pm$ 0.78	2.33 $\pm$ 1.04	0.90 $\pm$ 0.16	0.26 $\pm$ 0.12	N.D.	N.D.
Eyeball	1.12 $\pm$ 0.31	1.47 $\pm$ 0.24	1.34 $\pm$ 0.20	0.41 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01
Thyroid gland	9.83 $\pm$ 2.43	12.67 $\pm$ 0.17	7.89 $\pm$ 1.34	6.04 $\pm$ 1.50	5.16 $\pm$ 1.63	4.23 $\pm$ 1.07	5.29 $\pm$ 2.88
Mandibular gland	5.06 $\pm$ 1.13	6.32 $\pm$ 0.75	4.96 $\pm$ 0.78	1.14 $\pm$ 0.10	0.42 $\pm$ 0.09	0.29 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.01
Thymus	2.24 $\pm$ 0.60	3.09 $\pm$ 0.47	2.47 $\pm$ 0.32	0.49 $\pm$ 0.03	0.13 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01
Heart	4.10 $\pm$ 0.81	5.87 $\pm$ 0.62	4.52 $\pm$ 0.33	1.02 $\pm$ 0.15	0.34 $\pm$ 0.05	0.22 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.02
Lung	4.75 $\pm$ 1.07	5.65 $\pm$ 0.49	4.83 $\pm$ 0.64	1.39 $\pm$ 0.11	0.81 $\pm$ 0.15	0.60 $\pm$ 0.07	0.26 $\pm$ 0.02
Liver	4.67 $\pm$ 3.09	24.97 $\pm$ 1.03	25.52 $\pm$ 1.78	14.58 $\pm$ 1.09	10.48 $\pm$ 2.18	5.32 $\pm$ 1.14	0.49 $\pm$ 0.14
Kidney	8.35 $\pm$ 1.72	10.26 $\pm$ 0.45	8.47 $\pm$ 1.30	3.52 $\pm$ 0.32	1.97 $\pm$ 0.56	1.39 $\pm$ 0.19	0.37 $\pm$ 0.05
Adrenal gland	8.59 $\pm$ 2.88	10.75 $\pm$ 1.33	8.35 $\pm$ 1.47	2.27 $\pm$ 0.34	1.10 $\pm$ 0.29	0.84 $\pm$ 0.05	0.32 $\pm$ 0.02
Spleen	3.55 $\pm$ 0.88	4.34 $\pm$ 0.63	3.26 $\pm$ 0.32	1.27 $\pm$ 0.17	0.78 $\pm$ 0.10	0.90 $\pm$ 0.17	0.43 $\pm$ 0.07
Pancreas	5.39 $\pm$ 1.55	7.13 $\pm$ 0.86	5.15 $\pm$ 0.55	1.06 $\pm$ 0.12	0.37 $\pm$ 0.04	0.23 $\pm$ 0.03	0.06 $\pm$ 0.00
Fat	2.42 $\pm$ 0.58	6.49 $\pm$ 1.02	7.27 $\pm$ 1.03	0.89 $\pm$ 0.23	0.10 $\pm$ 0.04	0.07 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.00
Skeletal muscle	2.32 $\pm$ 0.45	3.02 $\pm$ 0.52	2.42 $\pm$ 0.37	0.54 $\pm$ 0.06	0.18 $\pm$ 0.03	0.14 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.01
Skin	2.32 $\pm$ 0.45	4.07 $\pm$ 0.58	3.18 $\pm$ 0.57	1.07 $\pm$ 0.03	0.59 $\pm$ 0.20	0.32 $\pm$ 0.04	0.19 $\pm$ 0.02
Bone marrow	2.72 $\pm$ 0.77	3.59 $\pm$ 0.56	2.47 $\pm$ 0.22	0.73 $\pm$ 0.09	0.29 $\pm$ 0.07	0.19 $\pm$ 0.04	0.08 $\pm$ 0.05
Testis	2.10 $\pm$ 0.47	4.48 $\pm$ 2.45	2.81 $\pm$ 0.28	0.65 $\pm$ 0.04	0.24 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01
Epididymis	2.16 $\pm$ 0.47	4.14 $\pm$ 0.74	3.65 $\pm$ 0.45	0.81 $\pm$ 0.05	0.30 $\pm$ 0.06	0.18 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.00
Prostate gland	3.52 $\pm$ 0.70	8.57 $\pm$ 1.51	6.80 $\pm$ 0.69	1.11 $\pm$ 0.20	0.22 $\pm$ 0.04	0.12 $\pm$ 0.03	0.03 $\pm$ 0.00
Seminal vesicle	1.37 $\pm$ 0.34	1.99 $\pm$ 0.39	1.89 $\pm$ 0.16	0.47 $\pm$ 0.10	0.15 $\pm$ 0.04	0.08 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01
Preputial gland	5.49 $\pm$ 1.51	7.42 $\pm$ 0.97	7.19 $\pm$ 0.94	2.40 $\pm$ 0.38	1.62 $\pm$ 1.24	0.33 $\pm$ 0.13	0.11 $\pm$ 0.03
Stomach	38.74 $\pm$ 11.38	9.18 $\pm$ 2.43	4.33 $\pm$ 0.93	0.90 $\pm$ 0.09	0.45 $\pm$ 0.11	0.29 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.02
Small intestine	2.45 $\pm$ 0.41	3.09 $\pm$ 1.20	2.01 $\pm$ 0.61	0.44 $\pm$ 0.04	0.19 $\pm$ 0.01	0.17 $\pm$ 0.04	0.07 $\pm$ 0.00
Cecum	2.50 $\pm$ 0.24	3.98 $\pm$ 0.33	1.44 $\pm$ 0.13	0.72 $\pm$ 0.15	0.41 $\pm$ 0.03	0.25 $\pm$ 0.08	0.25 $\pm$ 0.08
Large intestine	2.08 $\pm$ 0.30	2.41 $\pm$ 0.19	1.03 $\pm$ 0.10	0.49 $\pm$ 0.09	0.27 $\pm$ 0.04	0.10 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.01
Urinary bladder	3.02 $\pm$ 1.27	16.55 $\pm$ 7.66	3.06 $\pm$ 0.57	0.89 $\pm$ 0.03	0.42 $\pm$ 0.14	0.24 $\pm$ 0.06	0.11 $\pm$ 0.00

Data are expressed as the mean $\pm$ S.D. of three animals.

N.D.: Not detected.

Fig. 4 Cumulative excretion of radioactivity into urine and feces during daily oral administration of ^{14}C -Flutamide to male rats (dose: 5 mg/kg/day, mean $\pm$ S.D., $n=3$)

糞中排泄率は単回投与群と顕著な相違は認められなかった。

考 察

前立腺癌治療薬である Flutamide の体内動態を調べるため、 ^{14}C -Flutamide を雄性ラットに 5 mg/kg で21日間経口投与したときの吸収、分布および排泄について検討した。

毎回投与後24時間における血液、血漿中濃度はそれぞれ投与回数を重ねるにつれて上昇する傾向が認められたものの、血漿については16回投与前後で定常状態に達する傾向が認められた。血液ではその後も上昇の傾向がみられ、代謝物の血球への結合によるものと考えられる。

標的組織である前立腺の21回投与後の組織内放射能濃度は、単回投与群に比べて $C_{\max}$ で1.4倍、24時間値では2.8倍であった。標的組織以外の組織では、甲状腺が最も高い濃度を示した。他の組織の放射能濃度は、単回投与群の3~6倍であった。各組織からの消失は24時間以降において単

回投与群に比べて緩慢であり、特に甲状腺、脾臓および血液からの消失の遅延が顕著であった。血液—脳関門の通過は認められたが、最終投与後24時間の脳内放射能は血漿中濃度以下であった。各回投与後24時間における血球移行率は投与回数を重ねるにつれて上昇し、21回投与後では70.9%、21回投与後120時間では93.7%に達したが、この原因として、反復投与による代謝物などの血球内脂質への溶解あるいは蛋白への結合と考えられるが、反復投与による血液に対する毒性は認められておらず、この移行率の毒性に与える影響はほとんど無いものと考えられた。また、消失の遅延がみられる甲状腺や脾臓においても毒性試験⁵⁾において異常は認められなかった。

反復投与における尿、糞中への排泄については、投与回数の増加に伴う顕著な変化が認められなかったことから、反復投与は排泄経路に変化を及ぼさないと考えられた。

文 献

- 1) Neri, R. O., Florance, K., Koziol, P. and Van Cleave, S.: A biological profile of a nonsteroidal antiandrogen, SCH 13521 (4'-nitro-3'-trifluoro-methyl-isobutylanilide). *Endocrinology*, **91**: 427-437 (1972).
- 2) Neri, R.O. and Monahan, M.: Effects of a novel nonsteroidal antiandrogen on canine prostatic hyperplasia. *Invest. Urol.*, **10**: 123-130 (1972).
- 3) Stolian, B. and Albert, J. A.: SCH 13521 in the treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, **111**: 803-807 (1974).
- 4) 浅川紀子, 小山道則, 橋本 豊, 江角凱夫, 高市松夫, 関 英昌, 原田朋子, 本多尚子: 前立腺癌治療薬 FLUTAMIDE の体内動態 (第2報): ラットにおける単回経口投与後の吸収, 分布, 排泄および全身オートラジオグラフィ。薬物動態, **10**(4): 456-465 (1995).
- 5) 和田 浩, 太田隆雄, 西村千尋, 根田公一, 中森浩太: FLUTAMIDE の雄ラットにおける52週間経口投与毒性試験および回復性試験。応用薬理, **45**(2): 141-162 (1993).