Urapidil 徐放製剤 (BKU) の健常人における 薬物動態と薬理作用—反復投与の成績—

小池 勇一^{*1} 日野 尚子^{*1} 大橋 京一^{*2}
宇治 康明^{*3} 海老原 昭夫^{*1}

(受付: 1987 年 2 月 20 日) (特別掲載)

Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Effects of Sustained Release Formulation of Urapidil (BKU) in Healthy Subjects — Results of Repeated Oral Administration

Yuichi KOIKE^{*1} Naoko HINO^{*1} Kyoichi OHASHI^{*2}
Yasuaki UJI^{*3} and Akio EBIHARA^{*1}

^{*1} Department of Clinical Pharmacology, Medical College of Oita

^{*2} Department of Clinical Pharmacology, Jichi Medical School

^{*3} Tokyo Musashino Hospital

The pharmacokinetics and pharmacologic effects of sustained release urapidil (BKU) were investigated in 6 healthy subjects after repeated oral administration. Thirty mg of BKU was given once a day on the first and seventh days at 7:00 a. m., and twice a day on the second to sixth days at 7:00 a. m. and 7:00 p. m.

The calculated pharmacokinetic parameters on the first day of BKU administration were as follows: time to peak level ($t_{\max}$), 4.5 ± 0.3 hr (mean $\pm$ S. E. M.); peak concentration ($C_{\max}$), 200.9 ± 24.0 ng/ml; biological half-life ($t_{1/2}$), 3.7 ± 0.3 hr. On the seventh day, the pharmacokinetic parameters were: $t_{\max}$, 4.0 ± 0.3 hr; $C_{\max}$, 268.1 ± 49.4 ng/ml; $t_{1/2}$, 3.8 ± 0.7 hr.

Urapidil and three metabolites, p-hydroxylated urapidil, O-demethylated urapidil, and uracil-N-demethylated urapidil, were found in urine after BKU administration. The

^{*1} 大分医科大学臨床薬理

〒879-56 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘

^{*2} 自治医科大学臨床薬理

^{*3} 東京武蔵野病院

percent excretion ratio of urapidil and its metabolites in 24-hr urine was not affected by repeated BKU administration.

The maximal blood pressure decrease was observed 4 hours in the sitting position after BKU administration, but no significant decrease was found during the study period. There was no significant change in heart rate in the same position. The increase in heart rate after postural change from sitting to standing tended to be reduced after repeated BKU administration. Neither the hormonal value nor the biochemical value was changed by BKU during the study period.

Key words : urapidil, repeated administration, pharmacokinetics, pharmacodynamic effects

はじめに

BKU は phenylpiperidine 誘導体である urapidil を含有する徐放性顆粒充填カプセルであり、西独の Byk Gulden 社によって開発された降圧薬である¹⁾。その降圧機序に関しては主としてシナプス後 α_1 -受容体遮断作用によるものとされているが^{2,3)}、他の中枢の α_1 受容体^{4,5)}および末梢の β 受容体遮断作用をもあわせもつことが示唆されている^{6,7)}。

urapidil の体内動態に関して動物を用いた成績によれば、urapidil は経口投与後は迅速に吸収され、かつ組織への分布も広汎である^{8,9)}。ヒトにお

ける成績においては、健常人¹⁰⁻¹²⁾、高血圧患者¹³⁾ならびに肝機能障害¹⁴⁾、腎機能障害患者¹⁵⁾において検討され、BKU 経口投与後の urapidil 血中濃度は平均 4.5~4.7 hr で最高濃度に達し、生物学的半減期は平均 2.7~6 hr である。経口投与後は肝臓で代謝をうけ、ヒトでは3種の代謝物が同定されている⁴⁾ (Fig. 1)。また、肝機能障害患者においては生物学的半減期が著明に延長し¹⁴⁾、腎機能障害患者においては体内動態はほとんど影響をうけない¹⁵⁾との報告もある。しかしながら現在まで、日本人における反復投与後の体内動態について検討した成績は報告されていない。

また、urapidil の組織内分布については、マウ

Fig. 1 ヒトにおける urapidil の代謝経路.

スおよびラットにおいて肝臓、腎臓、および内分泌系に多く分布することが知られており、組織内移行性が高い薬物であることも報告されている⁸⁾。今回われわれは、BKU 反復投与後の薬物動態および血圧・脈拍数の変化について、さらに各種臨床検査値やホルモンに対する影響もあわせて検討を行った。

対象および方法

1. 被験者

あらかじめ本試験に関して十分な説明を受けた13名の正常男子志願者のうち、理学的検査および臨床検査によって本試験に適切であると認められ、かつ、参加の同意を文書にて示した6名を対象とした。被験者の年齢は19～42歳（平均28

歳）、体重は59～65 kg（平均61.5 kg）であった。

2. 試験薬剤

試験薬としては urapidil 30 mg を含有する徐放性製剤である BKU-30 カプセルを用いた。

3. 投与方法および投与期間

投与期間は1週間とし、1日2回午前7時と午後7時の12 hr ごとに服用させた。BKU 投与開始前日より投与終了後24時間まで、アルコール、煙草およびカフェイン含有飲料の摂取を禁止した。BKU は150 ml の微温湯とともに服用させた。試験期間中の食事は毎日午前6時30分、正午および午後6時30分に摂取させた。

4. 検査

BKU 投与前および反復投与終了後24時間にわたり、Tab.1 に示すタイムスケジュールにて

Tab.1 検査項目および試験スケジュール

		- 1 日 目		1 日 目										2 ～ 6 日 目						7 日 目										8 日 目	
時	刻	12 時	6 時 30 分	7 時 30 分	8 時 30 分	10 時	11 時	12 時	14 時	16 時	19 時	21 時	6 時 30 分	7 時 30 分	11 時	12 時	19 時	21 時	6 時 30 分	7 時 30 分	8 時 30 分	10 時	11 時	12 時	14 時	16 時	19 時	21 時	7 時 30 分	12 時	
服薬後経過時間			前	0	1.5	3	4	5	7	9	12	14	前	0	4	5	12	14	前	0	1.5	3	4	5	7	9	12	14	24	29	
服薬				↑										↑			↑			↑											
食事			↑						↑			↑	↑				↑		↑							↑					
血 圧・脈 拍		↑		↑	↑			↑			↑		↑						↑		↑	↑		↑		↑		↑		↑	
自 覚 症 状		↑		↑	↑			↑			↑		↑	↑			↑	↑		↑	↑		↑		↑	↑		↑	↑	↑	
心 電 図				↑				↑						↑										↑						↑	
体 温		↑		↑								↑	↑						↑									↑	↑		
注1) 採血	薬物動態	↑			↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑						↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
	ホルモン	↑							↑							↑								↑					↑		
注2) 臨 床 検 査		↑													↑															↑	
注3) 採 尿									↑																						

注 1) 採血量は薬物動態検討用1回 3ml, ホルモン測定用として1回 5ml とする。

ホルモンの測定日は4日および6日目

2) 採血量は 3ml とする。測定日は4日目

3) 採尿は第1日目より7日目まで、それぞれ朝投与後24時間までの蓄尿とする。

以下の項目につき観察ならびに測定を行った。

i) 問診による自覚症状調査

ii) 血圧および脈拍数：urapidil 血中濃度測定のための採血前に各被験者は5分間ベッド上にて仰臥位にて安静をとらせた後、自動血圧計（日本コーリン社製 BP 203）を用い、坐位にて収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数を2回測定し、その平均値を求めた。つぎに被験者を立位とし、ただちに体位変換後の血圧および脈拍数を1回測定した。

iii) 採血および採尿：urapidil の体液中濃度測定のため、採血および採尿を行った。BKU 投与1日目および7日目は、投与直前および投与後1.5, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 24 hr に採血し、2日目以降6日目まではそれぞれの投与間隔ごとに、投与前および投与後4 hr にて採血を行った。また、1日目より7日目まで、それぞれ24 hr 蓄尿を行い、尿中 urapidil および代謝産物の濃度を測定した。

iv) 理学的検査：体重、呼吸数、体温、心胸比、心電図

v) 血液学的検査：赤血球数、白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数

vi) 生化学的検査：電解質(Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , 無機 P), 空腹時血糖, 総蛋白, A/G 比, 総コレステロール, 中性脂肪, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, GOT, GPT, LDH, ALP, BUN, 尿酸, クレアチニン, 尿検査 (尿 pH, 尿蛋白, 尿糖, 尿ウロビリノーゲン, 沈渣, 尿中電解質)

vii) ホルモン検査：プロラクチン, 甲状腺刺激ホルモン (TSH), 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH), T_3 , T_4 , コルチコステロン, テストステロン, 卵胞刺激ホルモン (FSH)。

5. 薬物体内動態の検討

血中、尿中の urapidil (M_0) ならびにその代謝物である p-hydroxylated urapidil (M_1), O-demethylated urapidil (M_2) および uracil-N-demethylated urapidil (M_3) 濃度は HPLC 法により、科研製薬(株)研究所において測定した。また、

薬物動態解析には one-compartment open model をあてはめて薬物動態値を算出した。

6. 統計解析

結果の解析は Student の paired t-test を用いて行い $P < 0.05$ を有意水準とした。

結 果

1. 自覚症状

BKU 投与7日目に、1名の被験者において坐位より立位への体位変換後にめまいを訴え、同時に血圧下降が認められたが一過性であり、まもなく回復した。他の被験者には特記すべき自覚症状は認められなかった (Tab. 2)。

2. 薬物動態

BKU 反復投与後の血漿中 urapidil および代謝物濃度曲線を Fig. 2 に示す。BKU 投与後は血漿中には urapidil およびその P-水酸化体である M_1 のみが認められ、活性代謝物である N-脱メチル体の M_3 は反復投与後も認められなかった。BKU 投与1日目の urapidil の薬物動態値は最高血中濃度到達時間 ($t_{\max}$) が 4.5 ± 0.3 hr (平均値 $\pm$ SEM) であり、そのときの最高血中濃度 ($C_{\max}$) は 200.9 ± 24.0 ng/ml, 除去速度定数 (K_{el}) は 0.19 ± 0.02 hr $^{-1}$, 生物学的半減期 ($t_{1/2}$) は 3.7 ± 0.3 hr であった。また、投与7日目の薬物動態値は、 $t_{\max}$ は 4.0 ± 0.3 hr, $C_{\max}$ は 268.1 ± 49.4 ng/ml, K_{el} は 0.21 ± 0.03 hr $^{-1}$, $t_{1/2}$ は 3.8 ± 0.7 hr であった (Tab. 3)。また、投与1日目の urapidil の薬物動態値を用い、one-compartment model により反復投与後の血中濃度推移の予測を行ったところ、7日目の血中濃度の実測値は予測血中濃度曲線に近い値を示した (Fig. 3)。尿中

Tab. 2 自 覚 症 状

被験者	内容および経過	BKU との 因果関係
A	風邪症状 (投与5日目～7日目)	な し
B	な し	
C	な し	
D	な し	
E	な し	
F	起立性低血圧 (投与7日目, 4時間目)	あ り

Tab. 3 BKU 投与 1 日目および 7 日目の薬物動態値

薬物動態値		1 日 目	7 日 目
C_{max}	(ng/ml)	200.9 ± 24.0	268.1 ± 49.4
t_{max}	(hr)	4.5 ± 0.3	4.0 ± 0.3
$t_{1/2\beta}$	(hr)	3.7 ± 0.3	3.8 ± 0.7
K_{el}	(hr ⁻¹)	0.19 ± 0.02	0.21 ± 0.03
AUC	(hr·ng/ml)	$1,624 \pm 247$	$1,709 \pm 367$

(mean $\pm$ SEM) Fig. 2 BKU 投与後の血漿中 urapidil および代謝産物 (M_1) 濃度の時間的推移 (投与 1 日目および 7 日目の比較).

排泄に関しては投与 1 日目より尿中には urapidil およびその P-水酸化体 (M_1), O-脱メチル体 (M_2) および N-脱メチル体 (M_3) が認められた. 1 日目の 24 時間尿中累積排泄率は urapidil については投与量の $11.81 \pm 1.84\%$, M_1 については $34.69 \pm 2.84\%$, M_2 については $3.96 \pm 0.5\%$, M_3 は $3.00 \pm 0.29\%$ であった (Fig. 4). さらに, urapidil およびその代謝物の排泄量の総排泄量に対する比率を 1 日ごとに比較したが, この比率は投与期間中を通じてほぼ一定であり, 反復投与に

Fig. 3 BKU 投与 1 日目および 7 日目の血漿中 urapidil 濃度 (one compartment model による simulation).

Fig. 4 BKU 投与後の urapidil および代謝産物 (M_1 , M_2 , M_3) の尿中排泄率.

よる排泄パターンに変化はないものと推定された (Fig. 5).

3. 血圧および脈拍数

BKU 投与 1 日目と反復投与後 7 日目の坐位血圧および脈拍数の変化を Fig. 6 に, 体位変換後の血圧および心拍数を Fig. 7 に示す. 坐位血圧は収縮期, 拡張期血圧とも投与後 4 時間に最大下

Fig. 5 BKU 投与後の urapidil および代謝産物の排泄量の尿中総排泄量に対する比率 (1 日単位の平均値)。

Fig. 6 BKU 投与後の坐位血圧および脈拍数の変化。

降を示したが投与前値と比較して統計学的に有意の変化は認められなかった。脈拍もまた、BKU 投与後 4 時間で最小となったが、投与前値と比較して有意差は認められなかった。

また、坐位より立位に体位変換を行った場合の血圧、脈拍数の変化に関しては、1 日目は投与後 1.5 時間および 7 時間目に体位変換後の収縮期血圧の上昇に有意差が認められた。拡張期血圧に関しては、坐位より立位への体位変換による有意な上昇は認められなかった。投与後 7 日目になると体位変換後の収縮期血圧の変動には有意差が認められなくなった。脈拍についても、投与 1 日目は投与後 4 時間および 7 時間目に体位変換により脈拍数が有意に増加したが、7 日目になると投与後

Fig. 7 BKU 投与後の坐位・立位血圧および脈拍数の時間的推移 (投与 1 日目および 7 日目の比較)。

7 時間目の脈拍数のみに有意差が認められた (Fig. 7)。

また、反復投与 7 日目に 1 名の被験者において、BKU 投与後 4 時間で起立後めまいとともに低血圧を認めたが、再度の臥位安静にて 1 時間後には自覚症状は消失し、以後は起立性低血圧を認めなかった (Fig. 8)。

4. 体温、呼吸数

試験期間中を通じて BKU による変化は認められなかった。

5. 心胸比、心電図

心胸比に関しては試験期間中を通じ異常は認められなかった。

心電図所見では、1 名において試験期間中を通

じて洞徐脈（脈拍数の最低 38/min）が認められたが、自覚症状には特記すべきものはなかった。試験終了後長時間記録心電図により検討を行ったが、徐脈のみが見られた以外には器質的变化を示唆する異常所見は認められず、本例における徐脈の原因として迷走神経の過緊張によるもの（vagotony）が示唆された。

Fig. 8 起立性低血圧発現例の血圧と脈拍の推移。

6. 血液学的検査および生化学検査

BKU 投与期間中および投与後 1 週間目まで、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値が有意に減少したが、これらは正常範囲内の変動であり、採血の影響によるものと思われた。また、生化学検査では総蛋白、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、直接ビリルビン、A/G 比、GOT、GPT、LDH、BUN、クレアチニン、血清 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 、無機 P、空腹時血糖、尿 K および尿 Cl に有意な変動が投与期間中認められたが、いずれも生理的変動の範囲内であった。

7. ホルモン検査

プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、 T_3 、 T_4 、コルチコステロン、テストステロン、卵胞刺激ホルモンにつき検討を行ったが、甲状腺刺激ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、テストステロンは BKU 投与期間中有意の変動を示した。しかし、これらの変動はいずれも生理的変動の範囲内であった（Table 4）。

Tab. 4 各種ホルモン値の変動

（平均±S.E.）

ホルモン （正常範囲）	前	1日目	4日目	6日目	7日目	8日目	後
プロラクチン （30.0ng/ml 以下）	8.5±1.1	7.7±0.7	7.4±0.7	8.7±0.8	9.8±1.9	8.9±0.6	10.2±1.6
TSH （8.0μU/ml 以下）	1.8±0.4	1.7±0.3	2.2±0.4	2.2±0.5	2.9±0.7*	2.8±0.6**	2.0±0.3
ACTH （50pg/ml 以下）	14.3±1.3	11.0±1.0*	10.7±0.4*	13.0±1.8	21.2±7.8	18.5±1.9	14.0±0.5
T_3 （0.8~1.8ng/ml）	1.0±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	1.1±0.1	1.0±0.1
T_4 （4.5~13.0μg/ml）	8.7±0.3	8.1±0.5	8.2±0.4	7.8±0.4	8.0±0.4	8.2±0.6	8.5±0.5
コルチコステロン （1.0~10.0ng/ml）	2.2±0.8	2.8±0.6	2.7±0.9	3.5±1.1	5.7±2.5	2.7±0.3	1.4±0.5
テストステロン （4.1~11.0ng/ml）	6.3±0.5	4.3±0.4*	5.6±0.4	5.0±0.4*	4.8±0.3*	5.4±0.3	6.7±0.4
FSH （4~42mIU/ml）	9.3±1.8	8.3±1.4	8.6±1.8	8.8±1.8	9.5±1.9	9.3±2.1	8.4±1.3

* : $P < 0.05$ ** : $P < 0.01$

考 察

urapidil は西独で降圧薬として開発され販売が許可されて以来、日本においても降圧薬としての臨床試験^{11, 12, 16, 17)}が行われている。BKU は urapidil 30 mg を含有する徐放性製剤であり、健常成人を対象とした 1 回経口投与後の薬物動態および薬理作用についてはすでにわが国においてもいくつかの報告がなされている^{11, 12)}。しかしながら日本人における BKU 反復投与時の薬物動態学的研究は現在まで報告されていない。そこでわれわれは今回 BKU 30 mg を 12 時間ごとに反復経口投与し、urapidil およびその代謝物 (Fig. 1) の血中濃度推移ならびに尿中排泄に関して検討した。BKU 30 mg 投与初日の薬物動態値については、投与 1 日目の C_{max} は 200.9 ± 24.0 ng/ml, t_{max} は 4.5 ± 0.3 hr であり、 $t_{1/2}$ は 3.7 ± 0.3 hr, AUC は 1624 ± 247 hr·ng/ml であった。 C_{max} および AUC は西独の成績¹⁰⁾に比較してもほぼ同様の結果であり、日本人を対象とした加藤らの報告¹¹⁾と比較して C_{max} はやや低値であり、 t_{max} は平均して 1 時間遅れていた。また、Ebihara らの報告¹²⁾と比較すると t_{max} はほぼ同様の値であるが、 $t_{1/2}$ は短縮しており、加藤らの平均 2.2 hr よりは長い値となっていた。これら薬物動態値の報告上の差異に関しては urapidil の C_{max} が 2~3 倍の個人間変動をもっていること、 t_{max} には大きな差異がないこと、また経口投与後の吸収はほぼ完全であるが、肝での first pass effect を受けることなど⁴⁾からみて、いずれも代謝速度の差異によるものと考えられる。また、われわれの今回の BKU 反復投与 7 日目の薬物動態値は C_{max} 268.1 ± 49.4 ng/ml, t_{max} は 4.0 ± 0.3 hr であり、 $t_{1/2}$ は 3.8 ± 0.7 hr, AUC は 1709 ± 367 hr·ng/ml であった。また、one-compartment model による反復投与のシミュレーションの結果得られた予測血中濃度曲線は実測値とよく適合していた。また定常状態における C_{max} は 1 回経口投与時の C_{max} のほぼ 30% の増加となり、西独における報告¹⁰⁾とほぼ一致していた。

また、血中代謝物に関しては 1 日目より、血中には p-水酸化体 (M_1) のみが認められ、投与 7 日目も、 M_1 以外の代謝物は認められなかった。 M_1 の血中濃度は C_{max} が urapidil に比較して約 1/4 であり、1 日目も 7 日目もその比率は大きな変化が認められなかった。

尿中排泄に関しても、24 時間尿中累積排泄率は urapidil が $11.81 \pm 1.84\%$, M_1 が $34.69 \pm 2.84\%$, M_2 が $3.96 \pm 0.5\%$, M_3 が $3.00 \pm 0.29\%$ であり、日本人における成績¹¹⁾および西独における健常人の成績⁴⁾とほぼ同様の値をとっていた。また、urapidil およびその代謝物の排泄量の総排泄量に対する比率を 1 日ごとに比較したが、ほぼ一定の比率であり、反復投与による変化を認めなかった。以上の結果よりみて、BKU 投与後の urapidil の血中濃度は反復投与によっても蓄積が認められないと推定された。

坐位血圧に関しては、BKU 30 mg の反復投与期間中を通じ収縮期血圧、拡張期血圧とも有意な変化を示さなかった。しかしながら最大血圧下降は BKU 投与後 4 hr でみられ、血中 urapidil の t_{max} と相前後していた。体位変換後の血圧の変動については反復投与 7 日目には立位による血圧上昇が抑制される傾向にあった。7 日目の BKU 投与後 1.5 hr の血圧値については坐位収縮期血圧は立位収縮期血圧を上まわる傾向が認められた。これら血圧に対する効果は従来より報告されている urapidil の降圧作用機序により説明しうるかもしれない。すなわち、urapidil は主として血管のシナプス後 α_1 受容体を遮断する^{3, 5, 18, 19)}。しかしながら血管拡張作用に伴って起こる圧受容体反射による頻脈は認められないため、中枢の α_1 受容体遮断も同時に作動し、圧受容体反射を減弱することにより、頻脈を阻止する^{3, 20, 21)}ものと考えられている。また、同様な効果は prazosin においても認められるが、urapidil のシナプス後 α_1 受容体遮断作用は prazosin のそれと比較すると弱いために、起立性低血圧の発生頻度は少ないとされている。われわれの今回の研究でも 1 名の被験者において起立性低血圧が認められたが再度の臥

位により短時間で血圧は回復した。urapidil 徐放性カプセルの連続投与による副作用に関しては、urapidil 30~90 mg により惹き起こされた起立性障害は、876 名中 2 名 (0.2%) に認められたとの報告²²⁾がある。この頻度は、McMahon ら²³⁾により報告されている α_1 遮断薬である prazosin による起立性障害の頻度 (13.7%) に比較すると少ないが、この起立性障害の評価に関しては、以後の臨床試験での詳細な検討が必要と考えられる。また、脈拍の増加は認められなかったが反復投与により体位変換後の脈拍数の増加がしだいに抑制される傾向にあったことから考えても、上記の作用機序が関与していることが示唆され、加えて血中濃度の上昇に伴う効果の増強も推測された。この後者の推測に関しては今後の十分な検討が必要であろう。

urapidil はさらに動物実験において発情休止期の延長、受精率の抑制が高用量で認められ²⁴⁾、組織分布においても下垂体系や他の内分泌系にも多く分布している^{8,9)}ことが報告されているため、関連するホルモンに対する影響もあわせて検討した。結果は、プロラクチン、TSH、ACTH、 T_3 、 T_4 、コルチコステロン、テストステロン、FSH とも生理的変動の範囲内であり、urapidil は内分泌系に対しては影響を与えていないことが推定された。プロラクチンに関しては加藤ら¹¹⁾も報告しているが、urapidil は中枢 dopamine DA_2 受容体に対する影響がない⁹⁾ためと考えられた。

以上の結果より、BKU は反復投与によっても血中濃度の点からは蓄積が認められず、代謝パターンの変化も認められないことがわかった。

結 語

urapidil 徐放製剤 (BKU) を健常成人男子 6 名に反復投与し、以下の成績を得た。

1) BKU 投与 1 日目の薬物動態値の平均は、 K_{el} は 0.19 hr^{-1} 、 $t_{1/2}$ 3.7 hr、 t_{max} 4.5 hr、 C_{max} 200 ng/ml であり、投与 7 日目の薬物動態値の平均は、 K_{el} 0.21 hr^{-1} 、 $t_{1/2}$ 3.8 hr、 t_{max} 4.0 hr、 C_{max} 268 ng/ml であった。また、反復投与による蓄積を認

めなかった。

2) BKU の尿中排泄に関しては、1 日単位における尿中 urapidil および代謝物の排泄量の総排泄量に対する比率は反復投与により変化を認めなかった。

3) 坐位血圧の変動は、BKU 投与後 4 時間で最大下降を示したが、投与期間中を通じて収縮期・拡張期血圧ともに有意な下降を認めなかった。

4) 臨床検査値、ホルモン値に関しては試験期間中を通じて顕著な変動を認めなかった。

文 献

- 1) Klemm, K., Prüsse, W. and Krüger, U.: Synthese und physikalisch-chemische Eigenschaften des Antihypertensivums Urapidil. *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 27(II): 1859-1897(1977).
- 2) Schoetensack, W.: Dihydroergotamine(DHE), an antagonist of the antihypertensive effect of urapidil: comparison with other antihypertensive drugs; studies on underlying mechanisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 321 (Suppl): R 17 (1982).
- 3) van Zwieten, P. A.: Pharmacological and haemodynamic profile of urapidil. Amery, A. (Ed.): *Treatment of hypertension with urapidil*, Royal Society of Medicine Services, London/New York, pp. 1-9 (1986).
- 4) Schoetensack, W., Bruckschen, E. G. and Zech, K.: *Urapidil*. Scriabine, A. (Ed.): *New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs*, Raven Press, New York, pp. 19-48 (1983).
- 5) Sanders, K. H. and Jurna, I.: Effects of urapidil, clonidine, prazosin and propranolol on autonomic nerve activity, blood pressure and heart rate in anaesthetized rats and cats. *Eur. J. Pharmacol.*, 110: 181-190 (1985).
- 6) van Zwieten, P. A., De Jonge, A., Wilffert, B. et al.: Cardiovascular effects and interaction with adrenoceptors of urapidil. *Arch. intern. Pharmacodyn. Ther.*, 276: 180-201 (1985).
- 7) Verberne, A. J. M. and Rand, M. J.: Effect of urapidil on β -adrenoceptors of rat atria. *Eur. J. Pharmacol.*, 108: 193-196 (1985).
- 8) Benakis, A. and Rey, C.: Autoradiographic studies of the distribution of ^{14}C -urapidil and

- ¹⁴C-piperazine urapidil in male mice and pregnant mice. *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 27 (II) 11 : 2075-2077 (1977).
- 9) Von Ludwig, G., Vergin, H. and Zech, K. : Pharmakokinetik und Metabolismus des Antihypertensivums Urapidil bei Ratte und Hund. *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 27 (II) 11 : 2077-2086 (1977).
 - 10) Zech, K., Steinijans, V. W. and Radtke, H. W. : Pharmacokinetics of urapidil in normal subjects. Amery, A. (Ed.) : *Treatment of hypertension with urapidil*, Royal Society of Medicine Services, London/New York, pp. 29-38 (1986).
 - 11) 加藤隆一, 宇治康明, 勇伊 実, 丹治昭治 : 新しい降圧剤 urapidil 徐放性製剤 (BKU) の健康人における単回投与試験. *臨床薬理* 14 (3) : 29-544 (1983).
 - 12) Ebihara, A., Fujimura, A., Hino, N. et al. : Pharmacokinetic and pharmacological effects of urapidil in healthy volunteers—comparative study with prazosin. Amery, A. (Ed.) : *Treatment of Hypertension with Urapidil*, Royal Society of Medicine Services, London/New York, pp. 19-27 (1986).
 - 13) Michel, J.-P., Hessel, L., Zech, K. and Steinijans, V. W. : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of urapidil in the elderly. Amery, A. (Ed.) : *Treatment of Hypertension with Urapidil*, Royal Society of Medicine Services, London/New York, pp. 39-48 (1986).
 - 14) Bories, P., Ampelas, M., Bauret, P. et al. : The pharmacokinetics of urapidil in liver impairment. Amery, A. (Ed.) : *Treatment of Hypertension with Urapidil*, Royal Society of Medicine Services, London/New York, pp. 53-56 (1986).
 - 15) Godehardt, E., Wambach, G., Heitz, W. et al. : Pharmacokinetics of urapidil in patients with normal and impaired renal function. Amery, A. (Ed.) : *Treatment of Hypertension with Urapidil*, Royal Society of Medicine Services, London/New York, pp. 71-86 (1986).
 - 16) 谷口興一, 中村 滋, 新田政男ほか : 新しい降圧薬 urapidil の臨床効果—open trial による preliminary study—. *臨床成人病*, 13 : 839-846 (1983).
 - 17) 武田忠直, 生野善康, 金子好宏ほか : 本態性高血圧症の血圧日内変動に及ぼす Urapidil 徐放カプセルの影響. *臨床薬理*, 17 (2) : 347-358 (1986).
 - 18) Keller, K. J., Quest, J. A., Spera, A. C. et al. : Comparative effects of urapidil, prazosin and clonidine on ligand binding to central nervous system receptors, arterial pressure, and heart rate in experimental animals. *Am. J. Med.*, 44 supp (4A) : 87-95 (1984).
 - 19) Verberne, A. J. M. and Rand, M. J. : Pharmacological activities of the antihypertensive drug urapidil in the rat. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 11 : 407-412 (1984).
 - 20) Shebuski, R. J. and Zimmerman, B. G. : Suppression of reflex tachycardia following α -adrenoceptor blockade in conscious dogs : comparison of urapidil with prazosin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 6 : 788-794 (1984).
 - 21) Hockett, A. M., Doursout, M. F., Chelly, J. et al. : Possible role of central α_1 -adrenoceptors in the control of the autonomic nervous system in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 85 : 239-242 (1982).
 - 22) Haerlin, R., Bruckschen, E. G. and Henze, F. : Antihypertensive Therapie mit Ebrantil® Retardkapseln, Ergebnisse einer Multicenterstudie. *Therapiewoche*, 31 : 7930-7939 (1981).
 - 23) McMahon, F. G. : Prazosin (Minipress®) in Management of Essential Hypertension, Futura Publishing Company, Mount Kisco, New York, chapter X, pp. 277-290 (1978).
 - 24) König, J., Meier-Dörzenbach, E.-D., Menge, H.-G. et al. : Toxikologische Prüfung des Antihypertensivums Urapidil. *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 27 (II) : 1919-1932 (1977).