新しい α 遮断薬 doxazosin mesilate の日本人 健常者における薬物動態と薬理作用

海老原 昭夫*¹ 都留 正展*¹ 大橋 京一*¹
藤村 昭夫*¹ 近藤 和興*²

(受付: 1987年10月15日) (特別掲載)

Pharmacokinetic and Pharmacological Properties of Doxazosin Mesilate in Japanese Healthy Adult Volunteers

Akio EBIHARA*¹ Masanobu TSURU*¹ Kyoichi OHASHI*¹
Akio FUJIMURA*¹ and Kazuoki KONDOH*²

*¹ Department of Clinical Pharmacology, Medical College of Oita, Hazama,
Oita-gun, Oita 879-56, Japan

*² Department of Clinical Pharmacology, Jichi Medical School

Pharmacokinetic and pharmacological effects and safety profile of doxazosin mesilate, a new quinazoline α_1 -adrenoceptor blocking agent, were studied in six Japanese healthy adult male volunteers. Doxazosin 0.5 mg, 1 mg, or 2 mg was orally administered at two-week intervals.

The pharmacokinetic data were well fitted to a two-compartment model. Peak plasma concentrations of doxazosin were dose-dependent and attained at 1.6-1.7 hr after dosing. Mean terminal elimination half-lives were 15.62 ± 5.12 hr for the 1 mg and 10.14 ± 3.32 hr for the 2 mg.

Blood pressure and pulse rate were determined in the sitting, supine, and 50° tilt positions. The maximal reduction of blood pressure was observed during 4-8 hr after administration, with a corresponding increase in heart rate.

With the postural change from supine to 50° tilt position, the fall of systolic blood pressure was more pronounced in the tilt posture than in the supine position at 4-6 hr after dosing.

During exercise with a bicycle ergometer, the exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure were attenuated with doxazosin.

Three hours after administration, one of the six volunteers complained of dizziness while taking 0.5 mg and 2 mg tablets. Except for elevated serum triglyceride noticed in one volunteer, notable abnormalities were not observed in laboratory findings.

*¹ 大分医科大学臨床薬理学教室

〒879-56 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1506

*² 自治医科大学臨床薬理学教室

Key words: doxazosin, α_1 -adrenoceptor blocking agent, pharmacokinetics, pharmacological effects, healthy volunteers

緒 言

シナプス後 α_1 受容体の選択的遮断薬 prazosin は、古典的 α 受容体遮断薬と異なり、降圧作用に伴う反射性頻脈や血漿レニン活性の増大をもたらさない、腎機能に悪影響を及ぼさない、尿酸や血糖の上昇作用もなく、性機能にも影響を与えない、さらに、血清脂質を改善するなどの特長があり、有用性の高い降圧薬と考えられている¹⁾。

Doxazosin mesilate (以下 doxazosin) は prazosin 同様キナゾリン誘導体で、Fig. 1 のごとき化学構造を有するが、 α_1 受容体を選択的に遮断することが動物実験²⁻⁶⁾やヒトでの試験⁷⁻¹⁰⁾で確かめられている。ヒトにおける薬物動態については、すでに海外での報告^{10,11)}があり、doxazosin の除去半減期は prazosin よりも長く、1日1回投与で十分な臨床効果が得られるものと期待されている。

今回、われわれは日本人健康成人志願者を対象として、doxazosin を経口投与し、本邦人における薬物動態と薬理作用ならびに安全性について検討した。

本試験は昭和58年12月26日より昭和59年1月24日にわたり、自治医科大学臨床薬理学教室で実施した。

試験方法

1. 被験者の選択と管理

日本人成人男子志願者に対し、doxazosin の概要（前臨床試験成績、海外での臨床試験成績および安全性）および本試験の目的、意義や試験方法

Fig. 1 Doxazosin mesilate の化学構造.

について十分説明し、試験参加について同意を得た者を被験者候補とした。被験者候補に対して、詳細な問診、理学的検査、血液学検査、血液生化学検査、尿検査、胸部X線検査および心電図検査を行い、本試験の被験者として問題なしとされた6名を選定し、文書による同意を得た。被験者6名の年齢は25~41歳（平均33歳）、体重は52.5~79.7 kg（平均66.0 kg）であった。

被験者は試験薬剤投与前から投与後24時間にわたり、医師の管理下においた。試験日前日および試験期間中は禁酒、禁煙とし、また、カフェイン含有飲料の摂取も禁止した。

2. 試験薬剤および投与量

試験薬剤は doxazosin として 0.5, 1 および 2 mg を含有する錠剤である。

用量の設定については、薬効薬理試験の成績および欧米における臨床試験成績^{11,12)}を参考にし、本研究における初回投与量を 0.5 mg とした。

3. 投与方法

初回投与量は 0.5 mg とし、以後2週間の間隔をおいて 1, 2 mg と倍量ずつ増量することとした。投与前の諸検査施行後、早朝空腹時（午前9時）に、水約 150 ml で薬剤を服用させた。なお、食事は薬剤投与3時間後に摂取させた。

4. 試験評価項目

投薬、血圧・心拍数の測定、採血、採尿などは Fig. 2 の試験方法に従い実施した。

1) 自覚症状

各検査時に問診で自覚症状の有無を調査した。

2) 坐位血圧、脈拍数

投与 1.5 hr 前、投与直前、投与 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 および 24 hr 後に、安静時の坐位血圧および脈拍数を測定した。

3) 体位変換による血圧、脈拍数

投与 1.5 hr 前、投与直前、投与 1, 2, 3, 4, 6, 8 および 24 hr 後に、坐位血圧・脈拍数測定後、tilting bed 上で臥位とし、次いで tilting bed を 50° tilt 位に変換し、血圧および脈拍数を測定

Fig. 2 試験方法.

した.

4) 運動負荷試験による血圧, 心拍数

投与 1.5 hr 前, 投与 3 および 8 hr 後に運動負荷試験を実施した.

まず試験前日に, 自転車型エルゴメーター (Jonas® 990) を用いて, 運動負荷後の心拍数がほぼ最大 (150~160 bpm) となる負荷量 (亜最大負荷量) を被験者ごとに決め, その後の運動負荷試験はここで設定した同一の負荷量を用いて行い, その前・後で血圧および心拍数を測定した.

5) 血漿中薬物濃度および尿中薬物濃度

Fig. 2 の試験方法に従い, 投与 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 および 24 hr 後に肘静脈からペパリン加試験管中に採血し, 遠心分離した. 採尿は投与後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 hr の 6 回に分けて行い, 尿中未変化体を測定した.

なお, 血漿中濃度および尿中濃度はともに高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法で測定した. 測定は台糖ファイザー (株) の生化学研究所で実施した.

6) 血漿レニン活性

投与前, 投与 3 および 8 hr 後に採血し, ラジオ

イムノアッセイ (RIA) 法により測定した.

7) 血漿および尿中カテコラミン濃度

血漿カテコラミン値は投与前, 投与 3 および 8 hr 後に実施した運動負荷前・後に採血し測定した. 尿中カテコラミン排泄量は, 投与 24 hr 後まで蓄尿し測定した. 測定は HPLC 法により行った.

なお, 血漿レニン活性およびカテコラミン濃度の測定は SRL (株) において行った.

8) 臨床検査

投与前, 投与 24 hr 後および 14 日後に採血, 採尿し, 血液学検査 (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, 赤沈), 血液生化学検査 (GOT, GPT, Al-P, LDH, 総ビリルビン, ビリルビン分画, 総蛋白, アルブミン, A/G 比, クレアチニン, トリグリセライド, BUN, 尿酸, Na, K, Cl, 空腹時血糖) および尿検査 (蛋白, 糖, 沈渣, ウロビリノーゲン) を実施した.

9) 解析方法

薬物濃度は, 各被験者の血漿中濃度の推移から判断して, 2 分画モデルにあてはめ, Rosenbrock 法¹³⁾にて解析した.

薬理作用の成績は、平均±標準偏差 ($M \pm SD$) で示し、投与前・後で各時間ごとに Student の paired t-test を用いて解析した。

試験成績

1. 薬物動態

血漿中 doxazosin 濃度の時間的推移を Fig. 3 に示した。Doxazosin 1 mg および 2 mg 投与時の血漿中濃度の推移を被験者ごとに 2 分画モデルにあてはめて得られたシミュレーション曲線から算出した薬物動態値の平均値を Tab. 1 に示した。0.5 mg 投与後の血漿中濃度については、採血時間が投与 24 hr 後であったため、2 分画モデルでシミュレートするのが不可能であり、それぞれの

Fig. 3 血漿中 Doxazosin 濃度。 $M \pm SD$, $n=6$.
●—● 1 mg, ○····○ 2 mg, ▽---▽ 0.5 mg.

実測値から得た平均値を Tab. 1 に示した。

最高血中濃度到達時間 (t_{max}) は 0.5 mg 投与時 1.58 ± 0.74 hr, 1 mg 投与時 1.57 ± 0.60 hr, 2 mg 投与時 1.74 ± 0.61 hr, 最高血漿中濃度 (C_{max}) は 0.5 mg 投与時 4.87 ± 0.71 ng/ml, 1 mg 投与時 9.43 ± 0.88 ng/ml, 2 mg 投与時 18.18 ± 2.04 ng/ml となり、血中濃度曲線下面積 (AUC) と同じように用量依存的に増加した。β 相の除去半減期 ($t_{1/2\beta}$) は 1 mg 投与時 15.62 ± 5.12 hr, 2 mg 投与時 10.14 ± 3.32 hr であった。

Doxazosin 未変化体の投与後 24 hr までの尿中排泄率は、0.5 mg 投与時 0.17%, 1 mg 投与時 0.79%, 2 mg 投与時 0.4% となり、いずれの投与量でも 1% 未満であった。

Fig. 4 坐位血圧・脈拍数の推移。 $M \pm SD$, $n=6$.
doxazosin ●—● 2 mg, ○····○ 1 mg,
▽---▽ 0.5 mg, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Tab. 1 Doxazosin の薬物動態値

Dose	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/ml)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	K_{el} (hr^{-1})	AUC _{0-∞} ($ng \cdot hr \cdot ml^{-1}$)
0.5 mg	1.58 ± 0.74	4.87 ± 0.71	—	—	—	63.0 ± 19.7
1 mg	1.57 ± 0.60	9.43 ± 0.88	1.54 ± 0.99	15.62 ± 5.12	0.169 ± 0.111	149.7 ± 28.0
2 mg	1.74 ± 0.61	18.18 ± 2.04	1.84 ± 0.94	10.14 ± 3.32	0.181 ± 0.098	233.3 ± 32.5

$M \pm SD$, $n=6$

(0.5 mg: 実測値, 1 mg, 2 mg: 2 分画モデル)

Fig. 5 臥位血圧・脈拍数の推移. $M \pm SD$, $n=6$.
doxazosin ●—● 2 mg, ○—○ 1 mg,
▽—▽ 0.5 mg, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Fig. 6 50° tilt 立位血圧・脈拍数の推移. $M \pm SD$,
 $n=6$. doxazosin ●—● 2 mg, ○—○ 1 mg,
▽—▽ 0.5 mg, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Fig. 7 臥位から 50° tilt 位へ体位変換したときの収縮期血圧の変動 (Δ SBP).
doxazosin □ 0.5 mg, ■ 1 mg, ▨ 2 mg, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$,
 $M \pm SD$, $n=6$, Δ SBP=臥位血圧-tilt 位血圧.

2. 薬理効果

1) 血圧および脈拍数

安静時坐位における血圧・脈拍数の推移を Fig. 4 に示す. 投与後各時間ごとの血圧, 脈拍数は投与直前 (0 hr) の値と比較した.

収縮期血圧および拡張期血圧は, 投与 30 分後から用量依存的な低下を認めた. 脈拍数は血圧の低下に一致して上昇が認められた.

臥位 (Fig. 5) や 50° tilt 位 (Fig. 6) における血圧・脈拍数の変化は, 坐位における値とはほぼ同様の傾向を示した.

2) 体位変換試験

Tilting bed 上で, 臥位から 50° tilt 位へ体位変換をしたとき, 収縮期血圧, 拡張期血圧および脈拍数の上昇がみられたが, Fig. 7 に示すように, 収縮期血圧の下降はとくに投与 4~6 hr 後に有意

Fig. 8 運動負荷試験時の血圧、脈拍数に及ぼす doxazosin 1.0 mg の影響.
Mean $\pm$ SD, n=6. *: P<0.05, **: P<0.01.

Tab. 2 臨床検査異常値例

被験者	Doxazosin 投与量 (mg)	検 査 項 目 (正 常 値)	検 査 値 の 変 動 (投与前→投与 24 hr 後→投与 14 日後)
H. M.	0.5	トリグリセライド mg/dl (45-170)	125→186→223
	1	GPT U (5-35)	49→44→17
	1	トリグリセライド mg/dl (45-170)	223→194→225
	1	血 糖 mg/dl (60-110)	140→108→125
	2	トリグリセライド mg/dl (45-170)	225→117→200
T. K.	2	K mEq/l (3.6-5.0)	5.6→4.3→3.9
	2	総ビリルビン mg/dl (0.2-1.2)	0.9→0.4→1.6
Y. I.	1	トリグリセライド mg/dl (45-170)	196→208→152
	1	K mEq/l (3.6-5.0)	5.2→5.0→4.4
	2	トリグリセライド mg/dl (45-170)	152→127→736

であった。

3) 運動負荷試験

自転車型エルゴメーターによる運動負荷試験時の血圧および心拍数の変動を観察したが、運動負荷試験時における拡張期血圧の測定値は、不確実であると思われたので、検討を行わなかった。

薬剤投与前・後で比較すると、doxazosin は収

縮期血圧の上昇を抑制し、とくに 1 mg 投与時には Fig. 8 に示すように、投与 3 hr 後で有意の抑制が認められた。心拍数の増加については、投与 8 hr 後に有意の抑制が認められた。

4) 血漿および尿中カテコラミン濃度および血漿レニン活性

これらの値には、doxazosin 投与によって一定

の変動傾向を認めなかった。

3. 安全性

自覚症状については、1例で0.5 mg および 2 mg 投与時に軽い立ちくらみの訴えがあった。

臨床検査は投与前、投与 24 hr 後および14 日後に実施した。検査値異常がある場合は、さらに最終試験終了1カ月後に追跡検査を行った。Doxazosin 投与前・後で有意な増加が白血球数、血沈(2時間値)、直接ビリルビン、血清 Na および血清 Cl に、また、有意な低下が赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、リンパ球、GOT、LDH、総タンパク、アルブミンおよびクレアチニン値にみられたが、いずれも正常範囲内の変動であり、用量依存的ではなかった。正常範囲を逸脱したものは Tab. 2 に示すとおりであった。2 mg 投与後トリグリセライドの値が著しく異常を示したのが1例(736 mg/dl)あったが、1カ月後の再検査では正常値(96 mg/dl)になった。この例におけるトリグリセライド上昇の理由については、明らかにすることはできなかったが、他にこのような著明上昇を示した例はなかった。その他の項目における異常値についての追跡調査では、すべてが正常範囲となった。

考 察

Doxazosin の経口投与のバイオアベイラビリティは良好で 63% と報告されている¹¹⁾。また、その吸収は速やかで、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})は 1.6~1.7 hr であった。血漿中 doxazosin 濃度の推移は2分画モデルにあてはまり、それにより算出した除去半減期($t_{1/2\beta}$)は 1 mg 投与時 15.6 hr、2 mg 投与時 10.1 hr となり、欧米人における成績とほぼ一致した。この値は prazosin における $t_{1/2\beta}$ の値(2.3 hr)¹⁴⁾ よりはるかに大であった。したがって、prazosin の場合は通常1日3回の投与が行われるが、doxazosin には1日1回の投与で十分な臨床効果が得られるものと期待できる。

Doxazosin 投与後 24 hr までの尿中未変化体排泄率は 1% 以下であった。この値について、Shionoiri ら¹⁵⁾は高血圧患者における単回投与時に

0.6%、反復投与時に 1.2% と報告しており、今回の成績とほぼ一致した。また、Kaye ら¹⁶⁾によれば、doxazosin のヒトにおけるおもなる排泄経路は糞中であると報告されている。このように doxazosin の尿中未変化体排泄率が小なることから、腎機能低下時にも安全に使用できるものと思われた。

Doxazosin の投与によって、血圧は用量依存的に低下し、その低下は投与 4~8 hr 後に顕著であった。最大降圧効果は最高血漿中濃度到着時間より数時間遅れて認められた。その機序については明らかではないが、doxazosin が血漿中から作用点である交感神経の受容体への移行に時間を要することも考えられる。脈拍数は血圧の低下にほぼ一致して増加した。とくに投与後 4 hr 以降の増加が有意であったが、3 hr 目の検査後に食事を摂取させたので、その影響もあるものと考えられた。

体位変換試験では、投与 4~6 hr 後において、収縮期血圧が臥位に比し tilt 位においてより低値であった。このことは、血圧低下時には起立性障害をおこす可能性を示唆するものと思われた。

エルゴメーターによる運動負荷試験では、運動負荷による収縮期血圧および心拍数の上昇は doxazosin の投与によって抑制される傾向がみられた。同様な所見は、他の α -遮断薬の臨床試験においても認められている¹⁷⁾。

結 語

日本人健常成人男子志願者6名に doxazosin 0.5, 1 および 2 mg を経口投与したときの薬物動態、薬理作用および安全性について検討し、次の成績を得た。

1) 血漿中薬物濃度の時間的推移は、2分画モデルにあてはまり、doxazosin 濃度は投与後 1.6~1.7 hr で最高となり、その除去半減期は 1 mg 投与時 15.62 ± 5.12 hr、2 mg 投与時 10.14 ± 3.32 hr であった。

2) 血圧は用量依存的な低下が認められ、その低下はとくに投与 4~8 hr 後で顕著であった。脈拍数は血圧の低下にほぼ一致して増加した。

3) 臥位から 50° tilt 位への体位変換により収縮期血圧は投与 4~6 hr 後で, tilt 位のほうが臥位よりも低かった。

4) 運動負荷時, 収縮期血圧の上昇は doxazosin による抑制がみられた。心拍数の増加は, 1mg 投与時の 8 hr 後に有意に抑制されたが, それ以外では有意の変化を認めなかった。

5) 自覚症状では 1 名に立ちくらみが認められた。臨床検査では, トリグリセライドの異常高値を示した 1 例を除いては, 特記すべき異常は認められなかった。

なお, 本論文の要旨は 1984 年 11 月 28~29 日東京で開催された第 5 回日本臨床薬理学会で発表した¹⁸⁾。

文 献

- 1) 海老原昭夫: 新しい降圧薬のまとめ。治療, **63**: 1189-1193 (1981)。
- 2) Cambridge, D. and Davey, M. J.: Comparison of the α -adrenoceptors located on sympathetic and parasympathetic nerve terminals. Br. J. Pharmacol., **69**: 345-346 (1979)。
- 3) Timmermans, P. B. M. W. M., Kwa, H. Y., Karamat Ali, F. et al.: Prazosin and its analogues UK-18,596 and UK-33,274: A comparative study on cardiovascular effects and α -adrenoceptor blocking activities. Arch. Int. Pharmacodyn., **245**: 218-235 (1980)。
- 4) Wilson, V. G., Wilson, K. A. and Downing, O. A.: An in vitro comparison of prazosin and its congeners UK-18596 and UK-33274 on vascular muscle. J. Pharm. Pharmacol., **33** (Suppl.): 40 (1981)。
- 5) Vincent, J., Hamilton, C. A., Sumner, D. J. et al.: A comparison of the hypotensive activity and in vitro and in vivo α_1 -adrenoceptor antagonist properties of prazosin, trimazosin and doxazosin in the rabbit. Br. J. Pharmacol., **79**: 388 (1983)。
- 6) Downing, O. A., Wilson, K. A. and Wilson, V. G.: Non-competitive antagonism of the α -adrenoceptor-mediated fast component of contraction of rat aorta, by doxazosin and prazosin. Br. J. Pharmacol., **80**: 315-322 (1983)。
- 7) Stevens, M. J. and Moulds, R. F. W.: Heterogeneity of post-junctional α -adrenoceptors in human vascular smooth muscle. Arch. Int. Pharmacodyn., **254**: 43-57 (1981)。
- 8) Singleton, W., Saxton, C. A. P. D., Hernandez, J. et al.: Postjunctional selectivity of α -blockade with prazosin, trimazosin, and UK-33,274 in man, J. Cardiovasc. Pharmacol., **4** (Suppl. 1): S 145-S 150 (1982)。
- 9) Van Brummelen, Jic, K., Vermey, P. et al.: Demonstration of a postsynaptic α_2 -adrenoceptor contributing to basal vascular tone in man. J. Hypertension, **1** (Suppl. 2): 254-256 (1983)。
- 10) Elliot, H. L., Meredith, P. A., Sumner, D. J. et al.: A pharmacodynamic and pharmacokinetic assessment of a new α -adrenoceptor antagonist, doxazosin (UK 33274) in normotensive subjects. Br. J. Clin. Pharmacol., **13**: 699-703 (1982)。
- 11) Vincent, J., Elliot, H. L., Meredith, P. A. et al.: Doxazosin, an α_1 -adrenoceptor antagonist: Pharmacokinetics and concentration-effect relationships in man. Br. J. Clin. Pharmacol., **15**: 719-725 (1983)。
- 12) De Leeuw, P. W., Ligthart, J. J., Smout, A. J. P. M. et al.: Within patient comparison of prazosin and UK-33,274. A new α -adrenoceptor antagonist. Eur. J. Clin. Pharmacol., **23**: 397-401 (1982)。
- 13) Rosenbrock, H. H.: An automatic method for finding the greatest or least value of a function. Computer J., **3**: 175-184 (1960)。
- 14) Hobbs, D. C., Twomey, T. M. and Palmer, R. F.: Pharmacokinetics of prazosin in man. J. Clin. Pharmacol., **18**: 402-406 (1978)。
- 15) Shionoiri, H., Yasuda, G., Ochiai, H. et al.: Antihypertensive effects after both single and consecutive administration of doxazosin and its pharmacokinetics in patients with essential hypertension. J. Hypertension, **4** (Suppl. 5): S 491-S 493 (1986)。
- 16) Kaye, B., Cussaus, N. J., Faulkner, J. K. et al.: The metabolism and kinetics of doxazosin in man, mouse, rat and dog. Br. J. Clin. Pharmacol., **21**: 19S-25S (1986)。
- 17) 近藤和興, 大橋京一, 海老原昭夫: α 遮断薬 Tera-zosin の健常人における薬物動態と薬理作用。臨床薬理, **14**: 147-148 (1983)。
- 18) 近藤和興, 大橋京一, 岡 太一ほか: 新しい α 遮断薬 Doxazosin の健常人における薬物動態と薬理作用。臨床薬理, **16**: 253-254 (1985)。