

第3回 日本臨床薬理学会 1982年12月3～4日 浜松

Thymoxamine の動物, 健常者, 脳血管障害患者における薬物動態

中島光好*¹ 西嶋憲治*² 佐藤成實*³
 原田久子*³ 市田茂人*³ 橋本久那*¹
 平山八彦*³

Thymoxamine hydrochloride (thymoxamine) は選択的な後シナプス性 α -adrenoceptor 遮断薬で, 臨床的に欧州各国では末梢血管拡張剤や脳血管障害の治療薬として広く適用されている薬剤である. 我が国でも臨床第 I 相試験¹⁾, 脳血管障害患者での初期第 II 相試験²⁾が終了し, さらに臨床第 II 相, 第 III 相試験が進められ, 脳循環改善薬としての治療効果が注目されている.

先の吸収・排泄および代謝研究³⁾において, thymoxamine はヒトを含め動物の種差なく, 投与後速やかに血液および組織中の pseud esterase で脱アセチル化されて deacetyl-thymoxamine (DAM) となり, さらにその一部は N-脱メチル化されて deacetyl-demethyl-thymoxamine (Met-x) に代謝される. この脱アセチル化速度は非常に速く, po および iv 投与後血中には thymoxamine はほとんど検出されない. また, これら代謝物は free form および conjugated form (sulfate と glucuronide) として, 主に尿中, 一部は糞中へ排泄されることが明らかにされている. なお, thymoxamine と代謝物 DAM は薬理作用に差異はないが, Met-x のそれは thymoxamine の 1/10 と弱い.

そこで Thymoxamine と DAM の bioavailabi-

lity を比較検討し, さらに thymoxamine のイヌ, 健常被験者および脳血管障害患者における薬動学的解析を試みたので報告する.

方法 Thymoxamine と DAM の bioavailability 比較試験では, それぞれ等モル量 (0.38 mM) をイヌに cross-over 法で po 投与した. 薬動学的検索は, 蛍光光度法で血中および尿・糞中の thymoxamine と代謝物の free form と conjugated form 濃度を定量した. DAM-free form の血中濃度の推移をコンピュータを用い po 投与では one-compartment open model, iv 投与では two-compartment open model で近似し, pharmacokinetic parameter を算出した.

結果・考察 Thymoxamine および DAM を投与した場合の lag time, 吸収速度定数 (k_a) はそれぞれ 7.7 min, 2.8 min^{-1} と 21.1 min, 1.5 min^{-1} であり, C_{\max} , AUC po はそれぞれ $1.53 \mu\text{g/ml}$, $4.267 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ と $1.11 \mu\text{g/ml}$, $3.746 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった. 以上いずれの parameter も thymoxamine の方が DAM よりも優れ ($p < 0.05$), thymoxamine を投与した方が吸収が速やかで, bioavailability が優っており thymoxamine は DAM の prodrug として有用であるといえる.

Thymoxamine を iv 投与した場合, イヌ (5 mg/body) では分布相半減期 ($t_{1/2\alpha}$) は約 3.9 min, 消失相半減期 ($t_{1/2\beta}$) は約 37 min, AUCiv は約 $1.42 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であり, ヒト (10 mg/body) では $t_{1/2\alpha}$ は約 3.8 min, $t_{1/2\beta}$ は約 103 min, AUCiv

*¹ 浜松医科大学薬理学教室

〒431-31 浜松市半田町3600

*² 静岡県西部浜松医療センター循環器科

*³ 富士臓器製薬(株)中央研究所

は約 $0.91 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であった。排泄動態に関しては、イヌとヒトに差異なく、投与後 48 hr で、尿中へ投与量の 55~60%、糞中へ 35~40% 排泄される。iv 投与にもかかわらず糞中へ排泄されることは、本剤が腸肝循環することを示唆するが、マウスの全身 autoradiograph では radio activity は特に肝および胆のうに比較的長時間滞留し、別に行ったウサギ腸肝循環標本を用いての実験⁵⁾からも本剤が腸肝循環することが確認された。

なお、ヒトに iv 投与した時に、血圧と前額皮膚深部温を中心温とした四肢末梢皮膚深部温を測定した²⁾。その結果、血圧は軽度な下降を示し、特に足蹠の皮膚深部温に上昇傾向 (0.7°C) を示した。血流は熱の carrier であるので皮膚深部温の上昇は測定部位の組織血流量の増加を反映したものと考えられる。

イヌに thymoxamine 錠, 30, 60, 120 mg/body を po 投与した時, C_{max} , AUC_{po} は投与量に比例して増加した。Lag time (8.2~11.2 min), t_{max} (54~57 min), $t_{1/2 \text{ ka}}$ (15.1~18.3 min) から、本剤の吸収が速やかであることが示された。これは別に行った消化管吸収部位に関する検索で、小腸のみでなく、胃からも吸収されることによるものと思われる。また、末梢血管拡張作用の指標として、イヌの耳部皮膚温を測定したが、120 mg/body では約 1°C の上昇を示した。

ヒトに 30, 60 mg/body 内服投与した場合、 C_{max} , AUC_{po} は用量に対応して増大したが、lag time (11.1~18.3 min), $t_{1/2 \text{ ka}}$ (15.7~29.8 min), 消失半減期 $t_{1/2 \text{ k}}$ (56.3~76.8 min) には投与量による差は認められなかった。

AUC_{po} と肝血流量より、po 投与時の bioavailability を検討した。イヌで約 37%、ヒトで約 77% であり、ヒトの方が po 投与における bioavailability は優っていた。

イヌとヒトでの po 投与後 48 hr までの排泄率は、いずれの投与量においても尿中に約 55%、糞中に約 40% であり、iv 投与の場合との比較から、po 投与における本剤の消化管からの吸収はほぼ 100% であると考えられる。

Thymoxamine 錠を脳血管障害患者に 60 mg/body 投与した場合、健常被験者と比較して血中消失半減期に個体差が認められたが、 C_{max} など他の parameter には著しい差はみられなかった。また高血圧症を併発した患者では、収縮期血圧が有意 ($p < 0.05$) に下降した。

結論 Thymoxamine は動物の種差なく、投与後速やかに薬理作用の等しい DAM、さらにその一部は Met-x へ代謝されるが、thymoxamine は DAM よりも bioavailability が優れ、DAM の prodrug として有用である。

po 投与後の lag time は短く、吸収速度定数は大きく、本剤の吸収は速やかである。最高血中濃度到達時間 t_{max} はヒトとイヌのいずれにおいても 1 hr 前後であった。これは別の消化管吸収部位に関する検索で小腸のみでなく胃からも吸収されることから裏付けられた。

血中からの消失半減期は iv 投与の場合イヌで約 35 min, ヒトで約 103 min, po 投与の場合イヌで約 83 min, ヒトで約 60 min であった。

排泄動態に関しては、イヌとヒトのいずれにおいても投与経路にかかわらず、投与後 48 hr で尿中に 55~60%、糞中に 35~40% 排泄される。

さらに po 投与における bioavailability を検討した結果、イヌよりもヒトの方が優っていた。

文 献

- 1) 中島光好, 鈴木国文, 橋本久邦ほか: 薬理と治療, 7: 395-412 (1979).
- 2) 中島光好, 鈴木国文, 橋本久邦: 臨床薬理, 10: 235-246 (1979).
- 3) 西嶋憲治, 中島光好: 薬理と治療, 8: 1428-1446 (1980).
- 4) 平山八彦, 佐藤成實, 市田茂人ほか: 基礎と臨床, 16: 145-163 (1982).
- 5) 佐藤成實, 市田茂人, 和田重次ほか: 基礎と臨床, 16: 177-195 (1982).