

第12回 日本臨床薬理学会 1991年10月24~25日 仙台市民会館

薬物体内動態とヒスタミン皮内反応に対する抑制効果に基づく新規経口抗アレルギー剤 (FK-613) の投与設計

植松俊彦*¹ 長嶋悟*¹ 稲葉宏*¹
平野恵子*¹ 梶保徳昭*² 杉山旭*²
中島光好*¹

FK-613 は indolyl piperidine 誘導体で、抗ヒスタミン作用と抗セロトニン作用を有し、非臨床試験より眠気等中枢性副作用が少なく安全性が高いことが期待されている薬剤である。原末のマンニトール倍散カプセル剤（倍散）内服後、本剤は速やかにほぼ 100% 吸収され、尿中へ 90% 以上未変化体で回収されることが示された。一方、本剤の尿中での溶解性が低いことが予測されたため、抗ヒスタミン剤の効果指標であるヒスタミン皮内反応に伴う膨疹に対する抑制効果に関する濃度-反応関係をまず検討し、次いで、抗ヒスタミン効果が得られかつ尿中での結晶形成の危険性のない製剤の開発およびその投与量・投与方法の設計をハイドロゲルタイプの製剤（製剤）を用いて検討したので報告する。

方法：試験 1. 健康男子成人 9 名にクロスオーバー法にて倍散 5 mg, 20 mg およびプラセボをそれぞれ単回投与し、血中・尿中薬物濃度を測定するとともに、ヒスタミン皮内注射に伴う膨疹への抑制効果を検討した。

試験 2. 同じく健康男子成人各 5~6 名で製剤 20, 30, 40, 50, 60 mg を単回投与したときおよび 40 mg 1 日 2 回 7 日間連続投与したときの血中・尿中濃度を測定した。40 mg 単回投与群では、体

内動態に及ぼす食餌の影響を検討するため、クロスオーバー法にて空腹時にも製剤を投与し比較した。

被験者には試験前に試験内容を十分に説明した上で、文書により同意を得た。また、試験プロトコールは事前に施設内倫理委員会の審査を経た上で実施した。

結果：プラセボ投与に比し、ヒスタミン皮内反応時の膨疹形成を倍散 5 mg 内服時は投与後 4~8 hr に 38~53%, 20 mg 内服時は投与後 2~8 hr に 41~68% 有意に抑制した。この時の血中薬物濃度と膨疹抑制率の関係から one-compartment model に effect compartment を組み込んだ pharmacokinetic-dynamic model を仮定し、用量-反応関係を構築して 50% 有効血中濃度を求めた。その結果、50% 有効血中濃度は約 80 ng/ml と推定された。

また、血中濃度と尿中への排泄量には良好な直線関係が認められ、血中濃度から尿中排泄量が予測できると考えられた。したがって、ヒトでの分時尿量を約 50 ml/hr と考え、尿量が 1/3 程度までばらつきうることを考慮すると血中濃度が 300~400 ng/ml を越えると尿中での溶解度として求められている 200 ng/ml を越える例が出てくることが予想された。したがって血中濃度が 300~400 ng/ml を越える時間が短いことが望ましいと判断された。以上より膨疹を 50% 以上抑制する

*¹ 浜松医科大学薬理学

〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 藤沢薬品工業株式会社臨床薬理室

有効血中濃度 80 ng/ml 以上を 10 hr 以上持続し、血中濃度が 300~400 ng/ml を越える時間が短い製剤とその投与量が望ましいことがわかった。

そこでそのような意図の下に開発されたハイドロゲルタイプの製剤の体内動態について検討した。製剤を用量を漸増しながら単回食後投与したところ、AUC は用量依存的に増加したが、 C_{max} ・尿中排泄率は用量増加とともにいずれも頭打ちの傾向を示した。また、尿中での結晶形成はすべての用量にて認められなかった。食前の投薬では食後の投薬に比し生体内利用率が低下することが示された。

次に 40 mg 1日2回7日間の食後連続投与試験を実施したところ、血中での異常な蓄積は認めず、また、ブロック尿中の薬物濃度が溶解度を越えた例は認められなかった。事実、尿中での結晶形成もなく、40 mg 1日2回の投与で 50% 膨疹抑制の有効血中濃度が、理論上 9~10 時間維持されることが示された。

考察：FK-613 連続投与時においても、異常な蓄積は認められず、また、本剤の中枢性作用も少

ないことが示唆された。単回投与試験、連続投与試験いずれにおいても尿中での結晶形成は認められず、安全性も高いことが示唆された。一般に、実験的に求められた溶解度とは異なり、*in vivo*での尿中では過飽和の状態で溶解度以上に溶けることが可能と考えられる。しかし、運動・発熱などに伴う全身の脱水傾向により、分時尿量が 1/3 程度に減少する可能性も考慮しなければならない。したがって、尿中での溶解度から 3 倍程度の安全率を見込んでおくことが望ましいと考えた。

本剤の倍散での結果より、尿中排泄量は血中濃度に比例すること、即ち本剤の尿中クリアランスは血中濃度に関係なく一定であることが示された。そこで標準尿量を 50 ml/hr として尿量が 1/3 に低下したと仮定した場合にも、尿中での溶解度を越えず、抗ヒスタミン効果を指標とした有効血中濃度を長く維持できる製剤を開発した。事実、投与量を増すにしたがって AUC は増加するが C_{max} が頭打ち傾向になることが示され、臨床での有用性が期待される。