

NZ-105 の健常人における薬物動態および安全性 —単回投与試験および連続投与試験成績—

中 島 光 好*¹ 金 丸 光 隆*¹ 植 松 俊 彦*¹
佐 藤 隆 一*¹ 水 野 淳 宏*¹ 長 嶋 悟*¹
滝 口 祥 令*¹ 田 中 作 彌*² 日 比 盛 英*²
齊 藤 照 夫*³ 吉 田 泰 久*³

(受付: 1991年4月24日) (特別掲載)

Pharmacokinetics and Safety of NZ-105 in Healthy Volunteers: Single-Dose and Multiple-Dose Studies

Mitsuyoshi NAKASHIMA*¹ Mitsutaka KANAMARU*¹ Toshihiko UEMATSU*¹
Ryuichi SATO*¹ Atsuhiko MIZUNO*¹ Satoru NAGASHIMA*¹ Syorei TAKIGUCHI*¹
Sakuya TANAKA*² Morihide HIBI*² Teruo SAITO*³ and Yasuhisa YOSHIDA*³

*¹ Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

*² Nissan Chemical Industries Co., Ltd.

*³ Zeria Pharmaceutical Co., Ltd., Chuo-ku, Tokyo, Japan

The newly developed calcium channel blocker, NZ-105, was orally administered to 26 healthy adult male volunteers in single-dose (10, 20, 40 mg) and multiple-dose (40 mg b. i. d.) studies to investigate the safety and pharmacodynamics and pharmacological properties.

The following results were obtained.

1. Subjective symptoms were reported for the 20 mg and 40 mg single-dose and the multiple-dose studies, although these conditions were mild and transient.

There were no abnormal findings in clinical laboratory tests.

2. A reduction in systolic and diastolic blood pressures was observed after the single administration of 20 mg and 40 mg doses of NZ-105. The maximum reduction was attained about 3 to 6 hr after drug administration. Pulse rate increased along with the reduction in blood pressure. The multiple-dose study showed a stable and continued reduction in systolic and diastolic blood pressures.

3. NZ-105 showed a stable diuretic effect in the single-dose and the multiple-dose studies.

*¹ 浜松医科大学薬理学講座 〒431-31 浜松市半田町 3600 *² 日産化学工業株式会社

*³ ゼリア新薬工業株式会社

4. The maximum plasma concentration (C_{max}) and the area under the blood concentration vs. the time curve (AUC) were dose-dependent in the single-dose study. The AUC at day 1 and day 7 in the multiple-dose study was 52.8 ng·hr/ml and 60.1 ng·hr/ml, respectively. It is thus concluded that NZ-105 has no drug accumulation ascribable to the multiple dosing.

Key words: NZ-105, phase I study, healthy volunteers, pharmacokinetics, pharmacodynamics

緒言

高血圧治療に関しては、1978年 WHO の高血圧治療専門委員会より高血圧の治療指針が発表され¹⁾、第一次選択薬として、thiazide 系降圧利尿薬および β 遮断薬があげられた。その後の高血圧治療の研究成績から、thiazide 系降圧利尿薬は投与量を少量にすることが1983年の WHO/ISH の治療指針²⁾および1984年米国合同委員会報告³⁾において勧告され、また新たに開発されたカルシウム拮抗薬および ACE 阻害薬が第一次選択薬に加えられた⁴⁾。この第一次選択薬の条件としては降圧効果が緩徐に発現し、かつ安定した効果を持ち、体液貯留、頻脈、起立性血圧下降および、中枢神経系等への副作用がないことがあげられる。

NZ-105 は、Fig. 1 に示すように dihydropyridine 骨格の 5 位にホスホン酸基を有する新規のカルシウム拮抗薬であり、ラットおよびイヌの各種高血圧モデルにおいて緩徐で持続的な降圧作用を有し、かつ心臓への抑制作用も少ないことが認められている⁵⁾。また、各種安全性試験においても他カルシウム拮抗薬と異なる所見は認められていない⁵⁾。

本試験では健常成人男子志願者を対象に、NZ-105 の単回経口投与および連続経口投与による安全性を検討し、血圧、脈拍数、体温、心電図、心エコー図、脳波および臨床検査値等に及ぼす影響

について検討した。また、同時に薬物動態についても検討した。

試験方法

1. 対象

自由意志により志願した健常成人男子試験候補者に、本剤の非臨床試験成績、今回の試験の目的、意義、試験方法、予想される副作用、本人の自由意志によりいつでも試験辞退が可能であること、および試験を辞退した場合でも本人に不利益にならない旨を十分説明した後、文書にて試験参加への同意を確認した。試験に先立ち、既往歴等の調査、血圧・脈拍数測定、血液・尿検査、心電図、胸部X線等を実施し、今回の試験に適正と判断された26名を対象とした。

2. 被験者の管理、試験実施期間および施設

被験者は試験開始前日の夕方より医師の管理下におき、試験期間中は被験者全員同一の食事を一定時刻に摂取した。

1) 単回投与試験

被験者は試験前日午後8時から、服薬後4時間までは、絶食禁煙とし、摂水に関しても服薬時および服薬後2時間に各200mlの飲水を行うのみとした。また、試験前日から服薬後24時間までアルコールおよびカフェイン含有飲食物を禁じた。なお、食後投与試験では、被験者は服薬30分前に全員同一の食事を摂取した。

2) 連続投与試験

被験者は試験前日から最終投与後24時間まで、アルコールおよびカフェイン含有飲食物を禁じた。また、薬物血漿中濃度および血圧日内変動を測定する投与前日、投与第1日目、4日目および7日目の前日午後8時より服薬後4時間までは朝

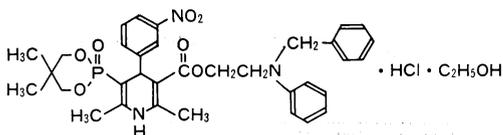


Fig. 1 NZ-105 構造式.

食以外、絶食、禁煙とし摂水に関しても服薬時および服薬後2時間に各200mlの飲水を行うのみとした。

試験は昭和63年3月から6月にかけて、予備試験を浜松医科大学で、単回投与試験および連続投与試験は、社団法人新風会丸山病院で実施した。なお、これら試験は浜松医科大学および丸山病院倫理委員会の審議を経て行われた。

3. 試験薬剤

1錠中にNZ-105を2.5, 5, 10, 20mg含有し、製造法の異なる3種類の製剤A(2.5, 5, 10, 20mg錠), B(20mg錠), C(10, 20mg錠)を使用した。なお、40mg投与の場合は20mg錠を2錠投与した。

4. 投与量の設定、試験デザイン

安全性の予測、採血ポイントの決定のため、予備試験を実施した。初回投与量は、急性毒性試験のLD₅₀値、亜急性毒性試験の無影響量、自然発症高血圧ラット経口投与における有効量および類似化合物の臨床常用量を考慮して無作用量と考えられる2.5mgとした。被験者各2名に製剤A 2.5mgから開始し順次2倍用量ずつ増加した。高用量および製造法の異なる製剤への移行は、先に実施した試験での安全性および薬物動態を確認した後にを行った。この結果を踏まえ、以後の試験は製剤Cを用いた。

単回投与試験は10, 20および40mgで被験者各6名にて実施した。薬剤は水200mlとともに服薬させた。

連続投与試験は、単回投与試験の結果を踏まえ、被験者6名にて1回40mg, 1日2回7日間(13回)連続投与した。薬剤は朝夕の食後30分に水200mlとともに服薬させた。

5. 観察項目および検査項目

1) 血圧, 脈拍数, 呼吸数および体温

単回投与試験での血圧, 脈拍数, 呼吸数および体温の測定は、投与前, 投与後1, 2, 3, 4, 6, 8, 12および24時間に測定した。なお、血圧, 脈拍数については臥位および立位1分後に測定した。連続投与試験では、投与前日, 投与1日目, 4日目, 7日目に血圧, 脈拍数および体温を単回

投与試験と同様に実施した。また、呼吸数については、すべての試験日にわたり朝の投与前および投与後12時間に測定した。

2) 自覚症状および他覚的所見

単回投与試験では被験者からの訴えを随時記録させ、投与前, 投与後1, 2, 3, 4, 6, 8, 12および24時間に自覚症状および他覚的所見の有無について確認した。出現した症状については、出現時, 消失時およびその程度ならびに試験薬剤との関連性について評価した。連続投与試験では、投与1日目, 4日目および7日目には単回投与試験と同様に実施した。また、投与前日, 投与2日目, 3日目, 5日目および6日目にも被験者からの訴えを随時記録させ、朝の投与前, 投与後2時間および12時間後に自覚症状および他覚的所見の有無について確認した。出現した症状については、単回投与試験と同様に評価した。

3) 心電図

単回投与試験では安静時心電図として、標準12誘導心電図を投与前, 投与後2時間および24時間に実施した。また、投与前1時間から投与後4時間までテレメーターで連続モニターするとともにホルター心電計にて胸部誘導心電図を記録した。連続投与試験では、安静時心電図を投与1日目, 4日目, 7日目の朝の投与前および投与7日目の朝の投与後24時間に実施した。また、ホルター心電計での記録および連続モニターは、投与1日目, 4日目および7日目に単回投与試験と同様にを行い記録した。

4) 心エコー

連続投与試験において、投与前日の投与後2~3時間後に相当する時間と、投与6日目の同時刻に測定を実施した。

5) 脳波

連続投与試験において投与前日と投与5日目または6日目に被験者各3名ずつ朝の投与2~3時間後に実施した。

6) 臨床検査および眼底検査

単回投与試験では、投与前, 投与後24時間に、連続投与試験では、投与前, 投与4日目の朝の投与前および投与7日目の朝の投与後24時間に、

Tab. 1 臨床検査項目

(1) 血液学的検査
赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分画, 血沈
(2) 血液生化学的検査
総タンパク, アルブミン, A/G 比 (タンパク分画), BUN, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 中性脂肪, Na, K, Cl, Ca, P, A1-P, LAP, GOT, GPT, LDH, γ -GTP, ZTT, TTT, CK, Ch-E, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 空腹時血糖, CRP
(3) 尿検査
比重, pH, 潜血, ビリルビン, ウロビリノゲン, ケトン体, 糖, タンパク, 沈渣

Tab. 1 に示す項目について臨床検査を実施した。

7) 尿量および尿中電解質排泄量

単回投与試験では, 投与後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間に分けて蓄尿しそれぞれの尿量を測定後, 一部を分取し, 尿中電解質 (Na, K, Cl) の測定時まで -20°C で凍結保存した。連続投与試験では, 投与前日, 投与 1 日目, 4 日目, 7 日目の投与後 (投与前日においては投与予定時刻後) 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間に分けて蓄尿し, 単回投与試験と同様に尿量および尿中電解質排泄量の測定を実施した。

8) 血漿レニン活性および血漿アルドステロン濃度

単回投与試験では, 投与前および投与後 2 時間に採血し, 遠心分離により, 血漿を分取した後, 測定まで -20°C で凍結保存した。

連続投与試験では, 投与前日, 投与 1 日目, 4 日目および 7 日目に単回投与試験と同時刻に採血し, 血漿を測定まで -20°C で凍結保存した。なお, 上記尿中電解質排泄量, 血漿レニン活性および, 血漿アルドステロン濃度の測定は株式会社トウクリラボラトリー (現: 三菱油化ビーシーエル) で実施した。

9) 薬物血漿中濃度および尿中排泄量

採血は単回投与試験では, 投与前, 投与後 30 分, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 および 24 時間に実施した。血液は遠心分離により, 血漿を分取した後, 測定まで -20°C で凍結保存した。連続投与試験では, 投与第 1 日目, 4 日目および

7 日目の投与前, 投与後 30 分, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 および投与後 12 時間に (ただし, 7 日目は投与後 24 時間も実施) に採血し, 単回投与試験と同様に操作を行い測定まで -20°C で凍結保存した。

尿は単回投与試験および連続投与試験の投与第 1 日目, 4 日目, 7 日目の投与後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間にわたりそれぞれ蓄尿し測定まで -20°C で凍結保存した。なお測定は, 日産化学工業(株)生物化学研究所 (現: 日産化学工業(株)生物科学研究所) で実施した。

6. 解析方法

血圧・脈拍数に関しては, 単回投与試験では, 投与前と比較, 連続投与試験では投与前日の対応する時刻での値と比較し, 対応のある t 検定を用いた。諸パラメータは実測値にて算出した。なお, 血中濃度曲線下面積 (AUC) の算出は台形法で行った。危険率 5% を*, 1% を** の記号で表し, 危険率 5% 未満を有意差ありとした。

結果

1. 予備試験

安全性の予測および採血ポイントの決定を目的に予備試験を実施した。その結果, 製剤 A (2.5, 5, 10, 20 mg 投与) では 10 mg 投与に 2 例とも熱感, 顔面紅潮, ふらつき感がみられたが他は自覚症状および他覚所見とも認められなかった。NZ-105 の血漿中未変化体濃度はすべての測定点で定量限界 (2 ng/ml plasma) 以下であった。この結果より, 次に吸収を改善した製剤 B 20 mg 投与を実施した。自覚症状は 2 例とも認められ, 1 例に頭痛・頭重感, 他 1 例に顔面紅潮, 熱感がみられた。最高血漿中濃度 (C_{\max}) は平均で 6.5 ng/ml であった。そこで製剤 C 20 mg, 40 mg 投与を実施することとした。自覚症状は 20 mg の 1 例に動悸がみられたのみで他は認められなかった。 C_{\max} は平均でおのおの 12.2, 18.2 ng/ml であった。

各製剤のいずれかの投与量で認められた症状はすべて軽度であり, 投与 6 時間後にはすべて消失していた。血圧・脈拍数の推移は, 低用量ではほ

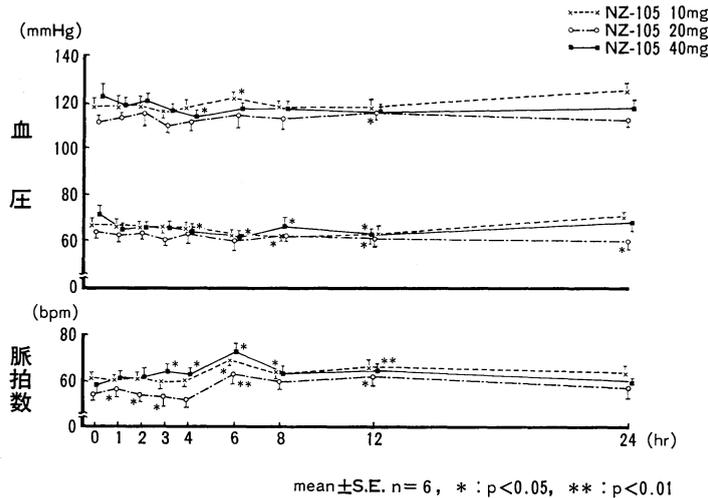


Fig. 2 血圧・脈拍数の推移 (単回投与).

とんど一定の変化はみられなかったが、各製剤の 20 mg ないし 40 mg では血圧の下降傾向と脈拍数の増加傾向がみられた。また、血漿中未変化体濃度測定により C_{max} は投与後 2 時間前後に現われ、製剤 C がもっとも高い血漿中濃度と安定した濃度推移を示した。以上の結果より、単回投与試験および連続投与試験は製剤 C を用いることとした。

2. 血圧, 脈拍数, 呼吸数および体温

1) 単回投与試験 (Fig. 2)

臥位収縮期血圧は、10 mg 投与時および 20 mg 投与時においてはほとんど変動は認められなかったが、40 mg 投与時において下降傾向が認められ、降圧の持続時間も延長した。臥位拡張期血圧は 10 mg 投与時において、ほとんど変化は認められなかったが、20 mg 投与時に下降傾向が認められ、40 mg 投与時には持続的な下降が認められた。投与前値に比し有意に低値を示した時間は 10 mg 投与時 1 ポイント、20 mg 投与時 2 ポイント、40 mg 投与時は投与 4, 6, 8, 12 時間の 4 ポイントであり、投与後 3 から 6 時間をピークとする下降が認められた。立位 1 分後における収縮期血圧および拡張期血圧の変化もほぼ臥位と同様に推移した。

臥位脈拍数については投与量に相関して反射性の上昇が認められた。立位 1 分後における脈拍数の変化もほぼ臥位脈拍数と同様であった。呼吸数

および体温については、薬剤投与に基づく影響は認められなかった。

2) 連続投与試験 (Fig. 3)

連続投与試験では、NZ-105 投与時の血圧・脈拍数の日内変動について投与前日の対応する各時間における測定値と比較し検討を行った。

臥位収縮期血圧は、投与 1 日目、4 日目とも下降傾向を示したが変動幅が大であった。投与 7 日目では投与前より 24 時間の間、投与前日に比べ、すべての測定ポイントで低値を示した。

臥位拡張期血圧も同様に投与日数が増すに従い安定した血圧降下が認められ、投与 7 日目では、投与前日の値に比し、投与前、投与後 3, 4, 8, 12 時間で有意に下降した。

立位 1 分後の収縮期血圧および拡張期血圧の変動についてもほぼ臥位における変化と同様であった。

臥位脈拍数は単回投与時ほどの上昇傾向は認められず、連続投与によっても大きな変動はなかった。立位 1 分後脈拍数についても臥位脈拍数とほぼ同様な推移を示した。

呼吸数および体温については薬剤投与に基づく影響は認められなかった。

3. 自覚症状および他覚的所見

1) 単回投与試験

10 mg 投与時にはなんら症状は認められなかつ

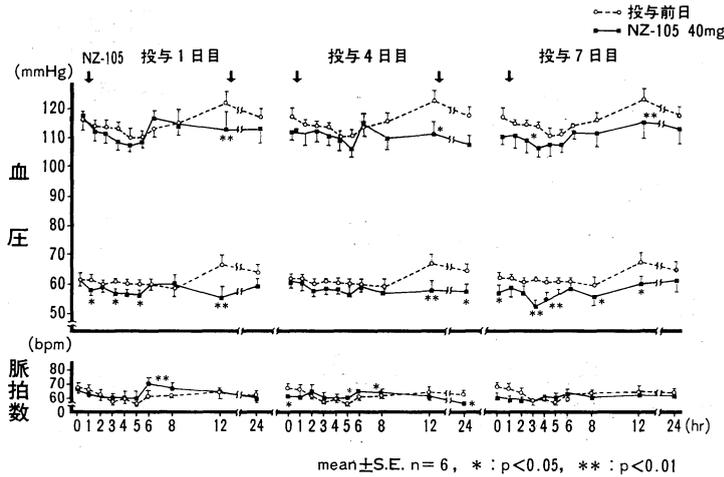


Fig. 3 血圧・脈拍数の推移（7日間連続投与）.

た. 20 mg 投与時には顔面紅潮 3 例, 熱感, 口渴感各 2 例, 頭痛・頭重, ふらつき感, 胸部のひっかかり感, 足のだるさが各 1 例に認められた. 40 mg 投与時には顔面紅潮 5 例, 熱感 3 例, 頭痛・頭重, 首のこわばりが各 2 例に認められた. なお症状は服薬後 1 時間後に出現したが, 軽度であり 11 時間後までにすべて消失した.

2) 連続投与と試験

顔面紅潮および熱感 は全例, 頭痛・頭重は 5 例, 動悸は 3 例, 首のこわばりは 2 例に認められたが, 服薬を中止するほどでなく, 途中中止したものはなかった.

4. 心電図所見

単回投与試験および連続投与試験とも安静時心電図所見およびホルター心電計による連続記録でも異常は認められなかった.

5. 心エコー

連続投与試験で実施した心エコー検査から求めた心行動態の変化を Tab. 2 に示した. 有意差は認められなかったが, 総末梢血管抵抗値は減少傾向を示し, 1 回拍出係数は増加傾向を示した.

6. 脳波

連続投与試験の脳波検査に異常は認められなかった.

7. 臨床検査

単回投与試験および連続投与試験時における臨

Tab. 2 心行動態

(mean±S. E., n=6)

項目	投与前日	投与 6 日後 (after 2 hr)
SBP	114±3.4	112.3±5.0
DBP	60.2±1.82	58.8±1.82
MBP	78.1±2.00	76.7±2.82
HR	60.0±2.71	56.6±2.40
CO	4.4±0.16	4.5±0.20
CI	2.6±0.06	2.6±0.10
SV	74.3±2.85	80.3±6.48
SI	43.8±1.62	47.1±2.81
TPR	1413±31.8	1371±22.5
SWI	46.5±2.01	49.5±4.87
CWI	2777±122.2	2765±183.8
DP	6840±372.5	6328±247.1

SBP: Systolic Blood Pressure (mmHg), DBP: Diastolic Blood Pressure (mmHg), MBP: Mean Blood Pressure (mmHg), HR: Heart Rate (beat/min), CO: Cardiac Output (l/min), CI: Cardiac Index (l/min/m²), SV: Stroke Volume (ml/beat), SI: Stroke Index (ml/beat/m²), TPR: Total Peripheral Resistance (dyn·sec·cm⁻⁵), SWI: Stroke Work Index(g·m/beat/m²), CWI: Cardiac Work Index (g·m/min/m²), DP: Double Product.

床検査値に本剤に起因すると思われる特記すべき変化は認められなかった. また, 眼底検査にも, 異常は認められなかった.

8. 尿量および尿中電解質排泄量

単回投与試験および連続投与試験における尿

Na/K 比

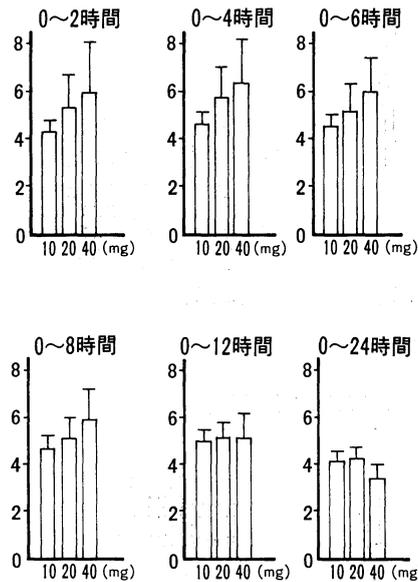


Fig. 4 尿量および尿中電解質排泄量 (単回投与).

量, および尿中電解質排泄量のおもな項目について Fig. 4, 5 に示した. 飲水は測定前日の午後 8 時より制限し, 単回投与試験では, 投与後 4 時間まで, また, 連続投与試験では投与後 5 時間まで制限下においた. 単回投与試験では, 尿量, Na, K および Cl は用量間に明瞭な違いを認めなかったが, Na/K 比は高用量になるに従い増加した. 連続投与試験においては投与前日に比べ尿量, Na, K および Cl とも増加し, 投与前日に対する Na/K 比の変化率の推移も各試験日とも, 増加する傾向を示した.

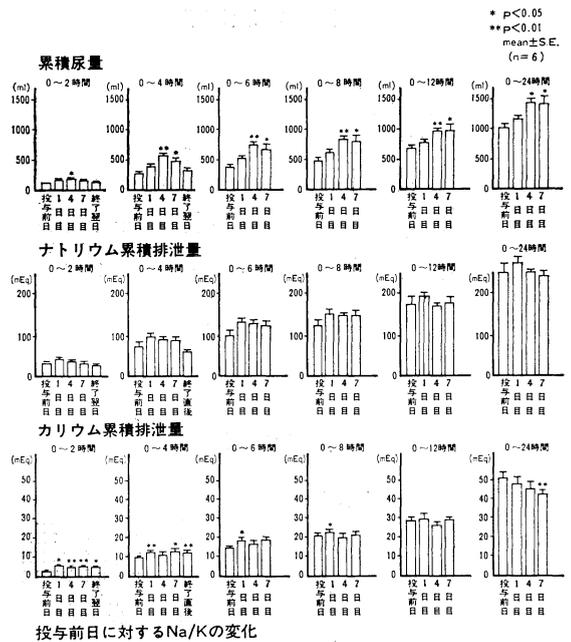
9. 血漿レニン活性, 血漿アルドステロン濃度

1) 単回投与試験

血漿レニン活性には, 一定の変動傾向は認められなかった. 一方, 血漿アルドステロン濃度は, 投与前に比べ 10, 20 mg 投与で有意な減少が認められたものの, 40 mg では有意差を認めなかった (Fig. 6).

2) 連続投与試験

血漿レニン活性には一定の変動傾向は認められなかった. 血漿アルドステロン濃度は, 投与後 2 時間値 (投与前日の該当する時刻との比較) では, 投与 1 日目および投与 7 日目に有意な減少が



投与前日に対する Na/K の変化

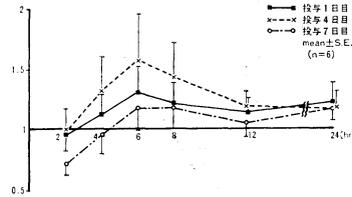


Fig. 5 尿量および尿中電解質排泄量 (7 日間連続投与).

認められた. また, 投与 1 日目の投与前は投与前日に比べ, 有意な減少が認められた (Fig. 7).

10. 薬物動態

1) 単回投与試験

NZ-105 の 10, 20 および 40 mg を単回経口投与後の血漿中未変化濃度推移を Fig. 8 に, pharmacokinetic parameter を Tab. 3 に示した. ただし, 各投与量による例数の相違は定量限界 (2 ng/ml) の関係上, 測定点が十分に得られず pharmacokinetic parameter を算出できなかったことによる. C_{max} は, 10 mg 投与で 2.5 ng/ml, 20 mg で 11.7 ng/ml, 40 mg 投与で 17.9 ng/ml であった. 最高血中濃度到達時間 (T_{max}) はおのおの 1.3, 1.7, 2.2 時間であった. 血中半減期 ($T_{1/2}$) は 20 mg 投与では 1.4 時間, 40 mg 投与では 2.2 時間であった.

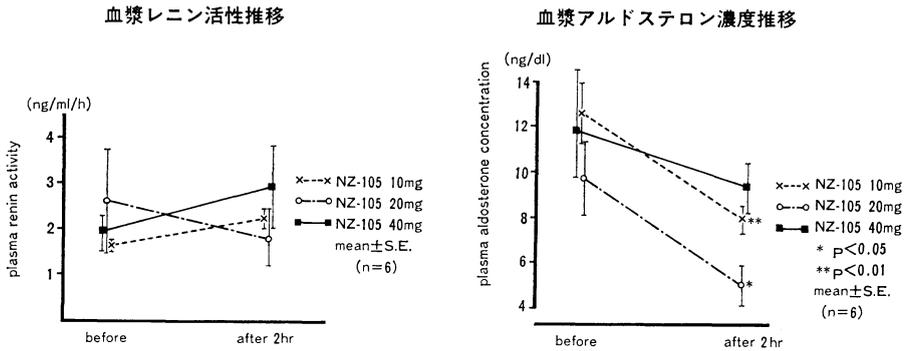


Fig. 6 尿量および尿中電解質排泄量 (単回投与).

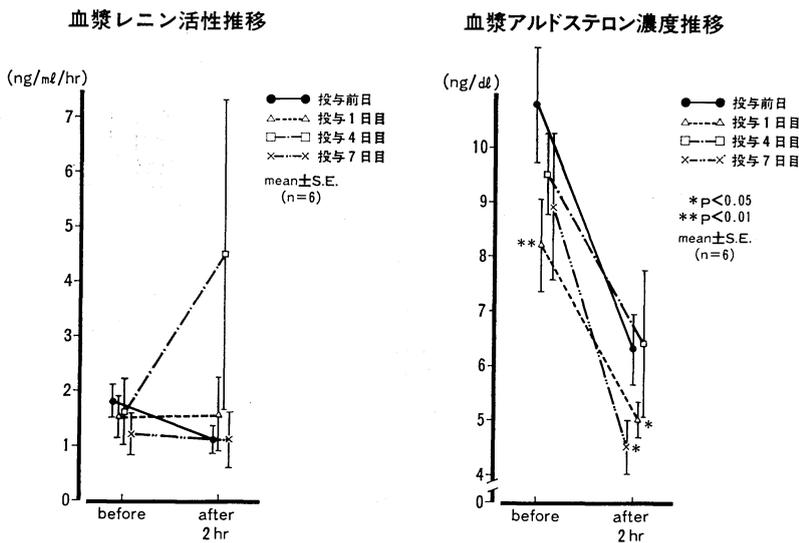


Fig. 7 連続投与.

2) 連続投与試験

血漿中未変化濃度推移は Fig. 8, pharmacokinetic parameter は Tab. 3 に示した. 連続投与において投与1日目と投与7日目では各 pharmacokinetic parameter はほぼ同様の値を示した. C_{max} は投与1日目は 16.6 ng/ml, 投与4日目は 32.8 ng/ml, 投与7日目では 14.1 ng/ml であった. T_{max} はおのおの 3.5 時間, 2.7 時間, 2.7 時間であった. $T_{1/2}$ はおのおの 1.7 時間, 2.4 時間, 2.1 時間であった.

3) 食事による影響

空腹時投与と食後投与における NZ-105 の血漿中未変化体濃度の時間的推移を Fig. 9 に示した.

C_{max} については空腹時投与で 11.7 ng/ml, 食後投与で 5.0 ng/ml であった. T_{max} は空腹時投与で 1.7 時間, 食後投与で 2.9 時間であった. $T_{1/2}$ については空腹時投与で 1.4 時間, 食後投与では算出できなかった.

11. 尿中薬物排泄

単回投与試験ならびに連続投与試験において, 各被験者より得られた尿サンプルについて分析した結果, 投与量に対する総排泄量は 0.01% 以下であった.

考 察

安全性の予測および採血ポイントの決定を目

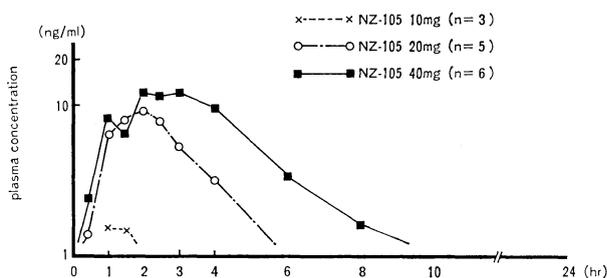
Tab. 3 薬物動態パラメータ

単回投与			Parameter (mean±S.E.)			
投与量	n	投与条件	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	T _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/ml)
10 mg	3	空腹時	1.3±0.33	2.5±0.19	— ¹⁾	2.0±0.47
20 mg	5	空腹時	1.7±0.30	11.7±2.37	1.4±0.13	25.4±5.17
40 mg	6	空腹時	2.2±0.46	17.9±2.67	2.2±0.33	57.6±13.16
20 mg	5	食後	2.9±0.51	5.0±1.27	— ¹⁾	10.1±3.16

¹⁾ Not Calculated

連続投与			Parameter (mean±S.E.)			
投与日 (40 mg)	n	投与条件	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	T _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/ml)
投与1日目	6	食後	3.5±0.62	16.6±2.81	1.7±0.13	52.8±9.88
投与4日目	6	食後	2.7±0.56	32.8±12.4	2.4±0.18	106.3±38.19
投与7日目	6	食後	2.7±0.33	14.1±2.48	2.1±0.09	60.1±14.03

単回投与



7日間連続投与 (n=6)

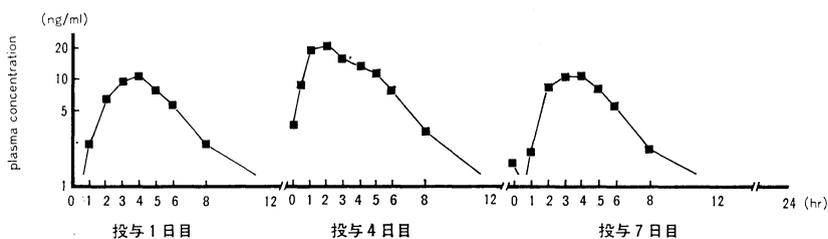


Fig. 8 NZ-105 血漿中濃度推移。

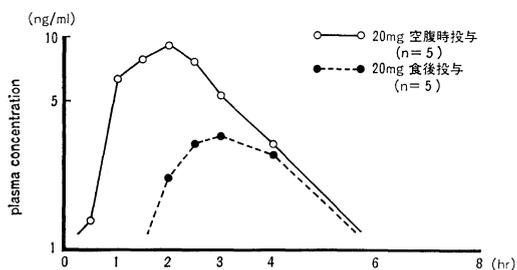


Fig. 9 血漿中濃度に対する食事の影響。

的に実施した予備試験の結果については、製剤 A 10 mg で認められた自覚症状については、そのときの NZ-105 血漿中濃度がすべての測定点で定量限界以下であったことより、薬剤との関連性はないと考えられるが、製剤 B, C でみられた症状については、発現、持続時間、症状の内容および本剤の血漿中濃度推移から NZ-105 の血管拡張作用に起因するものと考えられた。製剤 C での薬物

動態は、単回投与試験の結果と一致するものであった。

単回投与試験および連続投与試験については、血圧・脈拍数は、単回投与試験の 10 mg 投与および 20 mg 投与では、収縮期血圧の下降は明らかではなかった。しかし 40 mg 投与時には持続的な下降傾向が示された。拡張期血圧は 20 mg 投与から下降傾向を示し、40 mg 投与では持続的な下降が有意に認められた。連続投与試験では投与 1 日目より下降傾向を示し、7 日目では終日、投与前値の血圧より低値を示した。脈拍数に関しては、単回投与試験では 10 mg 投与時（立位 1 分後）から上昇が認められ、20 mg 投与時および 40 mg 投与時も明らかに上昇が認められた。これは拡張期血圧低下による反射性交感神経緊張によると考えられる。しかし、連続投与試験では脈拍数増加は明らかでなかった。これは食事の影響により遮蔽されたものによると考えられる。

自覚症状および他覚的所見については 10 mg 投与時にはなんら症状は認められず、20 mg 投与時に顔面紅潮 3 例、熱感、口渴各 2 例、頭痛・頭重、ふらつき感、胸部のひっかかり感、足のだるさが各 1 例に訴えがあり、40 mg 投与時には顔面紅潮 5 例、熱感 3 例、頭痛・頭重、首のこわばりが各 2 例に訴えがあった。連続投与試験では顔面紅潮と熱感が全例に出現し、頭痛・頭重 5 例、動悸 3 例、首のこわばり 2 例の訴えがあった。

これらの症状のほとんどは血漿中薬物濃度が高値である時間帯すなわち投与後 1 時間から 5 時間に認められ、NZ-105 の血管拡張作用に起因するものと考えられた。なお、いずれの症状も試験終了後には消失していたが、連続投与試験で、顔面紅潮、熱感および頭痛・頭重がほとんどの症例に出現したこと、および連投初期にみられた反射性の脈拍数増加を考えあわせると、連続投与試験に用いた 1 日 2 回、1 回 40 mg の投与量は推定される常用量に比べ、幾分高用量であったのではないかと考えられる。

Nifedipine^{6,7)}、nicardipine⁸⁾、nitrendipine^{7,9)} 等のカルシウム拮抗薬には利尿作用のあることが報告されているが、NZ-105 も自然発症高血圧ラッ

トを用いた単回および 15 日間連続経口投与試験⁹⁾ で利尿作用を示し、連続投与試験において nicardipine は利尿作用の減弱を認めたのに対し、本剤では試験期間中、作用の減弱は認められなかった。今回の単回投与試験で得られた用量依存性の Na/K 比の増加傾向、ならびに連続投与試験における安定した利尿作用は上記前臨床試験成績を支持するデータであり、高血圧症およびその周辺疾患の治療に対する本剤の興味深い特性のひとつであると思われる。

血漿レニン活性については有意な変動は認められなかった。また、血漿アルドステロン濃度は単回投与試験および連続投与試験とも投与前に比し投与 2 時間後に減少した。血漿アルドステロン濃度は早朝をピークに夕刻にかけ減少するとの報告^{10,11)}があり、今回の連続投与試験の投与前日の午前 8 時と 10 時の測定値もそれを裏付ける値を示している。投与前日との比較において本剤投与後有意な減少が認められており、本件に関しては、今後も検討が必要かと思われる。

本剤の薬物動態において、臨床用量と推定される 20 および 40 mg 単回経口投与後の C_{max} および AUC は用量に比例して増加した。T_{1/2} において認められた差は定量限界の関係より消失相の測定点十分に得られなかったことによると推察された。

連続投与において投与 4 日目の C_{max} および AUC が投与 1 ならびに 7 日目と比較して高い値を示したが、これは 1 例が高値を示したためである。7 日目には 1 日目と同様な値をとることから、本剤に蓄積性はないものと考えられた。

単回および連続投与後の尿中 NZ-105 はラットおよびイヌと同様にほとんど検出されなかった。

薬物の吸収に対する食事の影響であるが、他のカルシウム拮抗薬^{12,13)}も食事の影響を受けることが報告されている。食事により AUC が小さくなる場合、大きくなる場合、また変化しない場合があるが、この薬剤は小さくなるほうである。しかし、単回投与試験での 40 mg 投与（空腹時投与）と食後投与である連続投与試験第 1 日目（40 mg 投与）における血漿中濃度推移を比較した場合、

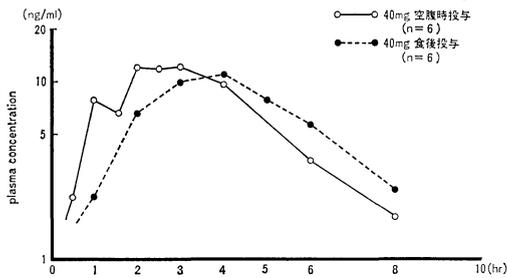


Fig. 10 血漿中濃度に対する食事の影響.

被験者が異なるため厳密には問題が残るが空腹時投与と食後投与に大きな差はなく、ほぼ同等であることから臨床的には問題はないと思われる (Fig. 10).

以上の成績から NZ-105 の臨床試験を今後進めていく上での安全性については、ほぼ確認できたと考えられる。また、体内動態に関しても治療用量と推定される付近で C_{max} および AUC に用量相関性がみられた。

結 語

健常成人男子を対象とし、臨床第 I 相試験 (10, 20, 40 mg 単回投与, 1 回 40 mg 1 日 2 回 7 日間連続投与) を行い、本剤の安全性、薬理作用および体内動態について検討した。

1) 随伴症状として、顔面紅潮 (flushing) が単回投与時 20 mg で 6 例中 3 例, 40 mg で 6 例中 5 例, 連続投与では全例に認められた。熱感は 20 mg で 6 例中 2 例, 40 mg で 6 例中 3 例, 連続投与で全例に認められた。頭痛・頭重は 20 mg で 6 例中 1 例, 40 mg で 6 例中 2 例, 連続投与で 6 例中 5 例に認められた。その他動悸, ふらつき感, 首のこわばり, 口渇感, 足のだるさ, 胸部のひっかかり感が認められた。

2) 単回投与および 7 日間連続投与によっても本剤投与による臨床検査値等の異常は認められなかった。

3) 単回投与 20 mg, 40 mg において収縮期血圧, 拡張期血圧とも投与後約 3~6 時間をピークとする下降を示し, ほぼ用量依存的な降圧作用が認められた。また, 7 日間連続投与の結果, 安定かつ持続した降圧作用が認められた。

4) 本剤は 7 日間連続投与によっても安定した利尿作用が認められた。

5) 今回実施した用量では C_{max} および AUC は投与量に比例して増加した。7 日間連続投与において, 第 1 日目と 7 日目における血漿中薬物動態はほぼ同様であり, 蓄積性はないものと考えられた。

文 献

- 1) WHO Technical Report Series No. 628, Arterial Hypertension (1978).
- 2) Guideline for the treatment of mild hypertension. Memorandum from a WHO/ISH meeting. Hypertension, 5: 394-397 (1983).
- 3) 1984 Joint National Committee: The 1984 report of the joint national committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch. Intern. Med., 144: 1045-1057 (1984).
- 4) 1988 Joint National Committee: The 1988 report of the joint national committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch. Intern. Med., 148: 1023-1028 (1988).
- 5) NZ-105 概要書, 社内資料.
- 6) 横山正一, 森 典子, 高山真一ほか: 腎機能への効果からみた降圧薬としての Nifedipine. 日腎誌, 27: 1451-1457 (1985).
- 7) Ene, M. D., Williamson, D. J. and Robert, J. C.: The natriuresis following oral administration of the calcium antagonists-nifedipine and nitrendipine. Br. J. Clin. Pharmacol., 19: 423-427 (1985).
- 8) 横山正一, 籾木恒男: カルシウム拮抗剤, Nicardipine 血管内投与の腎機能に及ぼす効果について. 日腎誌, 23: 1143-1151 (1981).
- 9) Thananopavarn, C., Golub, M. S., Eggena, D. et al.: Renal effects of nitrendipine monotherapy in essential hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol., 6: S 1032-S 1036 (1984).
- 10) Fred, H., Katz, F. H., Romfh, P. et al.: Episodic secretion of aldosterone in supine man: relationship to Cortisol. J. Clin. Endocrinol Metab., 35: 178-181 (1972).
- 11) 国田晴彦, 小原孝雄, 小松 喬ほか: Renin-Aldosterone 系と尿中電解質排泄の日内変動. ホルモンと臨床, 21: 831-835 (1973).
- 12) 中村英次, 樋口三郎, 米谷 悟ほか: 塩酸ニカルジピン徐放製剤の吸収に及ぼす食事の影響. 基礎と臨床, 20: 3023-3026 (1986).
- 13) 平沢邦彦, 館田邦彦, 柴田淳一ほか: 血中ニフェジピン濃度に対する食事の影響. 心臓, 18: 634-642 (1986).