

## FK235 の臨床薬理学的検討

### — 錠剤での検討 —

中 島 光 好\*

(受付：1984年2月13日)

## Clinicopharmacological Investigation of FK235

### — Tablet Form —

Mitsuyoshi NAKASHIMA\*

\* Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of  
Medicine

Plasma concentrations after FK235 4 mg tablets in single administration were measured for 6 healthy male volunteers.

The absorption of the tablet was slightly delayed in comparison with the soft capsule, and the plasma concentration after dosing with the tablet was slightly lower than with soft capsule but no significant difference.

Further, a multiple-dose trial of the FK235 tablet (14 days) with 9 healthy male volunteers was performed to investigate the tolerance and pharmacodynamics. Mild and transient clinical symptoms such as facial flush and headache were encountered in the multiple-dose trial. FK235 caused a slight decrease in diastolic blood pressure but virtually no effect on systolic blood pressure.

**Key words :** FK235, tablet form, plasma concentration, diastolic blood pressure, systolic blood pressure

### 緒 言

---

• 浜松医科大学薬理学教室  
〒431-31 浜松市半田町 3600

FK235 は藤沢薬品中央研究所で開発された新しい 1, 4-dihydropyridine 系  $\text{Ca}^{2+}$ 拮抗剤であり、

すでに本剤の soft capsule 製剤を健常男子成人に 1 回投与または 7 日間連続投与したときの臨床薬理学的検討成績を報告した<sup>1)</sup>。

その後、服用しやすくするため size の小さい錠剤が開発されたので新剤型による臨床薬理学的検討を実施した。

### 試験方法

空腹時 1 回経口投与試験を実施し、血漿中未変化体濃度を測定した。次いで 14 日間連続投与試験を実施した。試験期間は昭和 56 年 8 月～9 月で、藤沢薬品開発センター内ボランティア室にて施行した。

試験薬剤は 1 錠中 FK235 2 mg を含有する錠剤を使用した。

### 1. 1 回投与試験

#### (1)対象

Soft capsule 製剤 4 mg 1 回投与試験<sup>1)</sup>と同一の 6 名の志願者を対象とした (Tab. 1)。

#### (2)投与方法

被験者を試験前日に大阪市内のホテルに宿泊させ、試験当日早朝に試験施設へ来させた。試験前日の 21 時以降翌日の投薬 3 hr 後の採血終了時まで絶食させた。FK235 4 mg を午前 9 時に水 150 ml とともに服用させた。

#### (3)血漿中未変化体濃度の測定

投与前および投与後 1/2, 1, 1½, 2, 3, 5 hr 目にヘパリン添加真空採血管で 5 ml 採血し、直ちに冷却、遠沈した後、酵素 inhibitor 添加試験管に移し、測定時まで凍結して保管した。未変化体濃度はガスクロマトグラフィーにて測定した。

Tab.1 Background of Subjects and Dosage Schedule

Subject	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	Blood pressure S. B. P. / D. B. P. (mmHg)	Pulse rate (beat/min)	Dose
Single-does trial						
S H	34	169	64.0	120/82	58	4 mg
M N	32	174	70.0	120/80	54	
Y S	37	166	68.3	118/68	64	
A N	40	167	70.5	128/96	67	
T F	42	169	62.0	98/72	60	
H M	45	165	57.5	124/84	60	
Mean	38.3	168	65.4	118/80	61	
Multiple-dose (14 days) trial						
M K	26	175	64.5	122/76	65	2 mg t.i.d. for 7 days
M S	35	178	54.0	106/64	60	
K J	40	173	67.5	114/80	64	
K N	38	171	61.0	104/70	54	4 mg t.i.d. for 7 days
H K	39	171	73.0	128/78	72	
N K	42	166	58.0	106/76	55	
M O	38	156	58.5	96/66	62	2 mg t.i.d. for 14 days
H Y	38	173	65.0	108/58	66	
Y S	45	174	69.0	122/82	73	
Mean	37.8	171	63.4	112/72	63	

測定限界は 2.5 ng/ml である。

## 2. 14 日間連続投与試験

### (1)対象

前報<sup>2)</sup>と同様に血液学的検査, 血液生化学的検査および尿検査を実施し, 異常の認められなかった健常男子志願者の中から既往歴などを参考にし, 本試験の対象として適当と考えられる 9 名を選択した (Tab. 1). 年齢は 26~45 歳 (平均 37.8 歳), 体重は 54.0~73.0 kg (平均 63.4 kg) である. 被験者には本試験の目的, 意義, 試験方法, 前臨床試験成績, soft capsule 製剤での試験成績および予測される副作用などについて十分説明し, 書面により同意を得たが, いつでも自らの意志により試験への参加を辞退できることとした.

### (2)投与方法

当初の 7 日間は 2 mg t.i.d., 後半の 7 日間は 4 mg t.i.d. の計 14 日間投与とした. 薬剤は毎食後

30 min (すなわち 8 時 30 分, 13 時 30 分, 18 時 30 分) に水約 150 ml とともに服薬させた.

試験前日および血圧日内変動測定日は被験者を大阪市内のホテルに宿泊させた. 試験方法は Tab. 2 に示すとおりで 1 日目は観察日とし, 投薬はせずに血圧および脈拍数の日内変動の測定を実施した. 2 日目から 15 日目までの 14 日間を投薬日とした.

### (3)観察項目および検査項目

#### i. 自覚症状および体温

観察日の朝および各服薬時刻に自覚症状の調査, 体温の測定を実施した. ただし土, 日曜日 (投薬 5, 6, 12, 13 日目) は自覚症状のみ調査した.

#### ii. 血圧および脈拍の日内変動

観察日, 投与 1 日目, 7 日目, 8 日目, 14 日目に 7 時 30 分から 20 時 30 分まで 1 hr 毎に, その他の日に関しては服薬直前に 5 min 以上安静時臥位の血圧および脈拍数を測定した.

Tab. 2 Trial Schedule in a Multiple-dose (14 days) Trial of FK 235 (Tablet)

	Observation day (pre-administ. day)	1st-7th day	8th-14th day	16th day
Meal time	8:00, 13:00 & 18:00			
Administration	_____	2 mg t.i.d. (8:30, 13:30 & 18:30)	2 mg t.i.d. or 4 mg t.i.d. (8:30, 13:30 & 18:30)	_____
Blood pressure Pulse rate Body temperature	Every 1 hr from 7:30 to 20:30	Every 1 hr from 7:30 to 20:30(1, 7, 8 & 14th day) 3 times a day after each meal(2, 3, 4, 9, 10 & 11th day) Not determined(5, 6, 12 & 13th day)		_____
Clinical symptoms	Interviewed simultaneously when BP & PR were measured, but 3 times a day after each meal on 5, 6, 12 & 13th day.			_____
Laboratory tests	_____	Before breakfast of 1, 4, 7, 8, 10 & 14th and before dinner of 11th day		Before breakfast
Blood sampling	_____	_____	Before and 1, 2, 3, 4 & 5hrs after 2nd administrati- on of 8 & 14th day	_____

なお血圧および脈拍数は自動血圧計（パラマ社製，GP・303型）にて測定した。

### iii. 臨床検査

投与前，投与8日目，投与終了後2日目および7日目には血液検査，血液生化学検査，尿検査を，投与4日目，7日目，10日目，11日目，14日目には白血球数，好酸球%および血液生化学検査を実施した。

### iv. 血漿中未変化体濃度の測定

投薬8日目および14日目に行った。朝の服薬直前，昼の服薬直前，昼の服薬後1，2，3，4，5 hr目に採血し，1回投与試験と同様の方法で血漿中未変化体濃度を測定した。

### (4)解析方法

1回投与試験ではsoft capsule製剤投与時と錠剤投与時のそれぞれの血漿中未変化体濃度を比較した。

連続投与試験では観察日と投与1日目，7日目，8日目，14日目の同一時刻の血圧，脈拍数の1日の測定値の平均値，1日の測定値の変動幅，1日の変動の標準偏差，1日の平均値に対する1日の変動幅の比率，1日の平均値に対する1日の変動の標準偏差の比率について観察日と投与1日目，7日目，8日目，14日目を比較した。検定はいずれも対応のあるt検定を用いた。

## 試験成績

### 1. 1回投与試験

#### 血漿中未変化体濃度

Fig. 1-aに示すように錠剤では6例中2例で投与後30 minに，3例で1 hr後に各々ピーク濃度が得られたが，1例ではいずれの時間でも測定限界以上の濃度は得られなかった。ピーク値は2.7~9.3 ng/ml（平均4.6/ng ml）であった。同一被験者にsoft capsule製剤を4 mg空腹時投与したときのピーク濃度出現時間は既報<sup>9)</sup>のとおり（Fig. 1-b），30 min後が4例，1 hr後が1例，1 hr 30 min後が1例で，ピーク値は3.3~6.8 ng/ml（平均5.5 ng/ml）であった。

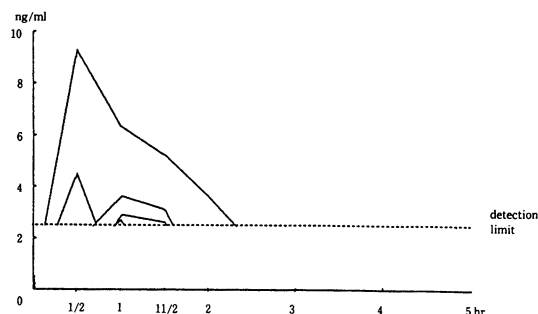


Fig. 1-a Plasma concentration of unchanged FK 235 after 4 mg tablet single administration.

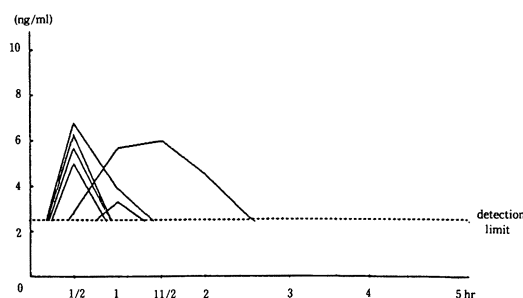


Fig. 1-b Plasma concentration of unchanged FK 235 after 4 mg soft capsule single administration.

## 2. 14日間連続投与試験

### (1)投与量

9例中6例では計画通り2 mg t.i.d. 7日間投与の後4 mg t.i.d.に増量したが，3例では2 mg t.i.d.で顔のほてり感，頭痛などが頻回にみられたので，8日目以降の増量は行わず2 mg t.i.d.で14日間投与した。

### (2)自覚症状および体温

2 mg t.i.d. 14日間投与した3例では顔のほてり感1例，軽度の頭痛1例，全身倦怠感および食欲減退1例の訴えがあった。このうち頭痛，全身倦怠感は服薬後1~2 hrで消失する軽度で一過性のものであったが，顔のほてり感は投与期間中毎日午前中訴えがあった。

8日目以降増量した6例では顔のほてり感4例，頭痛，頭部違和感，まぶたが重い各2例，

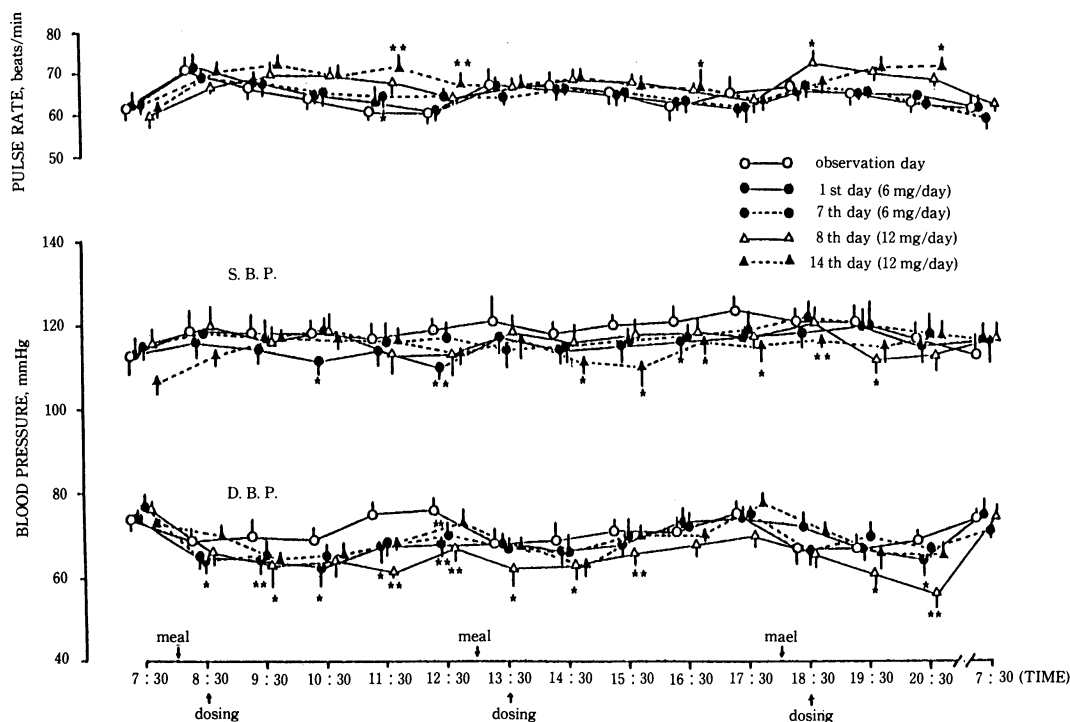


Fig. 2 Change in blood pressure and pulse rate in a multiple-dose (14 days) trial of FK 235.

( $n=6$ ), mean  $\pm$  S. E.; \*:  $P<0.05$ , \*\*:  $P<0.01$

倦怠感、後頭部頭重感、動悸が各1例に認められたが、いずれも軽度で30 min ~ 3 hr で消失する一過性のもので、症状の訴えの頻度は2 mg t.i.d. 14日間投与例より少なかった。

体温では薬剤投与に基づく変動は認められなかった。

### (3) 血圧および脈拍数の日内変動

2 mg t.i.d. 14日間投与したのは3例と少数例であるため検討はせず、2 mg t.i.d. より4 mg t.i.d. に増量した6例について観察日と比較検討した。Fig. 2に示すとおり収縮期血圧では観察日投与1日目、7日目、8日目、14日目とも大きな変動は認められなかった。観察日と投与期間中の測定値を同一時刻間で比較したところ、投与14日目の14時30分~18時30分の時間帯で観察日より有意に低値を示した他は1日目で3ポイント、8日目で1ポイント有意に低値を示したのみであっ

た。

収縮期血圧の1日の平均値は観察日では119  $\pm$  1.99 mmHg, 1日目115  $\pm$  1.96 mmHg, 7日目117  $\pm$  2.77 mmHg, 8日目116  $\pm$  2.88 mmHg, 14日目115  $\pm$  2.55 mmHgで、観察日と投与期間中との比較では1日目と14日目が有意に低値を示した(1日目  $P<0.01$ , 14日目  $P<0.05$ )。

拡張期血圧では収縮期血圧に比べて日内変動が大きかったが、全体的には観察日の値が最も高く、8日目の値が最も低く、次いで1日目が低い傾向を示した。変動パターンはsoft capsuleでの試験時と同様朝7時30分の血圧が最も高値を示し、投薬後1~2 hr目が最も低値を示した。観察日と投与期間中の測定値を同一時刻間で比較した場合、1日目は9時30分、10時30分、11時30分、12時30分、20時30分の5ポイント、7日目は8時30分、12時30分の2ポイント、8日目は

**Tab. 3** Diurnal Variation of Blood Pressure and Pulse Rate in a Multiple-dose Trial of FK 235<sup>1)</sup>

	Daily maximum variation range				Standard deviation of daily				Daily maximum variation range/ Daily mean value				Standard deviation of daily value/ Daily mean value			
	Blood pressure (mmHg)		Pulse rate (bpm)		Blood pressure (mmHg)		Pulse rate (bpm)		Blood pressure (mmHg)		Pulse rate (bpm)		Blood pressure (mmHg)		Pulse rate (bpm)	
	Syst.	Diast.	Mean		Syst.	Diast.	Mean		Syst.	Diast.	Mean		Syst.	Diast.	Mean	
Observation day	21.3 ± 3.25	15.0 ± 0.68	14.5 ± 1.31	13.0 ± 1.03	5.93 ± .742	4.48 ± .178	4.18 ± .277	3.77 ± .324	.177 ± .0252	.213 ± .0066	.167 ± .0134	.200 ± .0152	.0492 ± .00572	.0638 ± .00275	.0480 ± .00282	.0578 ± .00462
1st dosing day	17.0 ± 1.44	17.7 ± 2.50	14.0 ± 2.27	14.0 ± 0.86	5.05 ± .367	5.18 ± .597	4.10 ± .606	4.20 ± .273	.148 ± .0127	.263 ± .0399	.169 ± .0278	.215 ± .0126	.0438 ± .00359	.0772 ± .00901	.0493 ± .00723	.0643 ± .00313
7th dosing day	17.7 ± 2.45	18.3 ± 2.39	15.7 ± 2.09	14.0 ± 2.07	5.25 ± .668	5.20 ± .619	4.32 ± .587	3.85 ± .497	.150 ± .0196	.271 ± .0345	.185 ± .0233	.214 ± .0304	.0448 ± .00557	.0772 ± .00965	.0508 ± .00660	.0592 ± .00788
8th dosing day	15.7 ± 2.75	17.0 ± 2.46	14.3 ± 2.62	14.2 ± 1.94	4.67 ± .717	5.03 ± .464	4.17 ± .535	4.50 ± .543	.134 ± .0216	.267 ± .0395	.175 ± .0304	.210 ± .0294	.0400 ± .00585	.0793 ± .00799	.0510 ± .00622	.0663 ± .00777
14th dosing day	18.3 ± 3.07	18.0 ± 2.68	15.3 ± 1.93	14.8 ± 1.20	5.53 ± .759	5.88 ± .964	4.65 ± .660	4.20 ± .497	.163 ± .306	.263 ± .389	.183 ± .0225	.218 ± .0209	.0490 ± .00759	.0862 ± .01413	.0553 ± .00770	.0620 ± .00860

1) mean ± S.D. in 6 subjects

9時30分, 11時30分, 12時30分, 13時30分, 14時30分, 15時30分, 19時30分, 20時30分の8ポイントで有意に低値を示した。

拡張期血圧の1日の平均値は観察日  $70 \pm 2.4$  mmHg, 1日目  $68 \pm 2.0$  mmHg, 7日目  $68 \pm 2.0$  mmHg, 8日目  $64 \pm 1.9$  mmHg, 14日目  $69 \pm 1.7$  mmHg で, 観察日と比べて1日目 ( $P < 0.01$ ), 8日目 ( $P < 0.01$ ) で有意に低値を示した。

脈拍数の日内変動は観察日では食後増加し, その後漸減傾向を示した。投与1日目は観察日とはほとんど同じ変動を示したが, 7日目, 8日目, 14日目は漸減傾向は認めず, 8日目, 14日目はむしろ脈拍数の増加を認めた。観察日と投与期間中の測定値を同一時刻間で比較した場合, 7日目の11時30分, 8日目の18時30分, 14日目の11時30分, 12時30分, 16時30分, 20時30分で有意な高値を示した。

脈拍数の1日の平均値は観察日  $65 \pm 2.9$  拍/分, 1日目  $65 \pm 2.1$  拍/分, 7日目  $65 \pm 1.9$  拍/分, 8日目  $68 \pm 1.7$  拍/分, 14日目  $69 \pm 2.3$  拍/分で, 観察日と投与期間中との比較では14日目のみが有意な増加を示したが, 他は有意差を認めなかった。なお, 血圧, 脈拍数の1日の測定値の変動幅, 1日の変動の標準偏差, 1日の平均値に対する1日の変動幅の比率, 1日の平均値に対する1日の変動の標準偏差の比率について観察日と投与期間中を比較したが, いずれも有意差は認めなかった (Tab. 3)。

#### (4) 臨床検査

投与期間中および投与終了後の臨床検査でFK235投与に基づく異常は全く認められなかった。

#### (5) 血漿中未変化体濃度

4 mg t.i.d. に増量した6例の8日目 (増量した日) の測定値は1例では測定限界以上の濃度は得られなかったが, 5例では  $2.5 \sim 3.1$  ng/ml のピーク濃度が得られた。14日目では3例で,  $3.4 \sim 3.8$  ng/ml のピーク濃度が得られたが, 他の3例は測定限界以下であった。ピーク到達時間は1~5 hr とバラツキがみられた。2 mg t.i.d. 14日間

投与例では1例で8日目の2 hr 目に  $2.8$  ng/ml の濃度が得られた他は, 測定限界以下であった。

なお, 朝および昼の投薬直前ではいずれも測定限界以上の濃度は認められなかった。

## 考 察

すでに前報でFK235 soft capsule 製剤を用いた8 mg までの1回投与および4 mg t.i.d. 7日間連続投与時の, 忍容性と末梢血管拡張作用に基づく降圧作用について報告した<sup>1)</sup>。今回, 錠剤での試験を実施するにあたり, その用量設定のために, まず soft capsule 製剤と錠剤との血漿中未変化体濃度を比較した。投与量は4 mg としたが, 血漿中未変化体濃度の測定限度が  $2.5$  ng/ml であるため, 4 mg 投与で得られる血漿中濃度はピーク値が  $3.3 \sim 6.8$  ng/ml と低く, しかも投与後2 hr 目以降はほとんど測定限界以下であり, 半減期, AUC 等の計算ができないが, soft capsule 8 mg 投与ではほとんどの被験者で自覚症状が認められたため4 mg で行った。被験者は soft capsule 製剤投与時と同一被験者とし, 個体差をなくすよう努めた。その結果, 錠剤投与時は soft capsule 投与時と比べてピーク到達時間がやや遅く, ピーク値もやや低い値を示した。しかし測定限界が高いため正確な比較はできないが差があるとは考えにくい。この結果より, 錠剤は soft capsule 製剤と同程度の吸収が認められるものと推測し, 連続投与試験に移行した。Soft capsule 製剤4 mg t.i.d. 7日間投与で2例に transaminase の上昇が認められたことを考慮し, 当初2 mg t.i.d. 7日間投与した後, 4 mg t.i.d. 7日間投与することとした。また, transaminase の検査は頻繁に実施した。自覚症状が soft capsule 製剤ではほとんど認められなかったのに対し, 錠剤ではほてり感, 頭痛, その他の自覚症状の訴えがほとんどの症例で認められた。これは血漿中未変化体濃度が連続投与時も soft capsule 製剤と同程度であったことから個体の感受性の差によるものかも知れない。また soft capsule 製剤は入院させて実施したのに対し, 錠剤では入院させず, 日常生活をさせて試験

を実施したので環境や運動量の差が異なり血管拡張に対する感受性の差が出たとも考えられる。ただし、いずれの症状も軽度一過性のもので、重篤なものではなかった。

臨床検査成績は transaminase も含めて正常範囲内の変動であった。

血圧の推移は soft capsule 製剤と同様、収縮期血圧ではほとんど下降が認められなかったが、拡張期血圧では下降傾向を示した。ただし、2 mg t.i.d. 投与期間中と 4 mg t.i.d. 投与期間中との間で明らかな差は認められなかった。脈拍数の推移は 4 mg t.i.d. 投与期間中がやや多い傾向を示した。以上の成績から FK235 2 mg t.i.d., 4 mg t.i.d. のいずれの投与量でも血管拡張作用によると思われる一過性かつ軽度の自覚症状を示すが、臨床検査値にも異常値はなく忍容性は良好であると考えられる。降圧効果は明らかではなかったが、これは対象が健常成人であったためと考えられる。Nicardipine でも健常人では常用量の 20 mg 1 回投与時には降圧作用を認めず、40 mg 投与時に軽度の降圧作用を認めたにすぎないことが報告されており<sup>2)</sup>、Ca<sup>++</sup>拮抗剤は正常血圧を下げにくいとも考えられる。降圧作用については高血圧症患者での検討を待ちたい。

## まとめ

FK235 錠剤を健常成人に投与し以下の成績が得られた。

1. Soft capsule 製剤と比べてやや吸収が遅れ、血漿中濃度もやや低値を示したが、明らかな差は認めなかった。
2. 2 mg t.i.d. 7 日間、4 mg t.i.d. 7 日間の計 14 日間投与で、血管拡張に基づくと考えられるほてり感、軽度頭痛等軽度一過性の自覚症状が認められた。
3. 2 mg t.i.d. および 4 mg t.i.d. では収縮期血圧はほとんど下降せず、拡張期血圧もやや下降を示した程度であった。脈拍数は 4 mg t.i.d. でやや増加した。
4. 臨床検査値には異常は認められなかった。

## 文 献

- 1) 中島光好, 大口貞夫, 滝口祥令ほか: FK235 の臨床薬理学的検討—Soft capsule 製剤での検討—。臨床薬理, 15: 329-340 (1984)。
- 2) Seki. T. and Takenaka, T.: Pharmacological evaluation of YC-93, a new vasodilator, in healthy volunteers. Int. J. Clin. Pharmacol., 15: 267-274 (1977)。