

FK 235 の臨床薬理学的検討 —— Soft Capsule 製剤での検討 ——

中 島 光 好*¹ 大 口 貞 夫*¹ 滝 口 祥 令*¹
橋 本 久 邦*¹ 小 黒 捷 義*¹ 西 嶋 憲 治*²

(受付：1984年1月26日)

Clinicopharmacological Investigation of FK 235 —— Soft Capsule Form ——

Mitsuyoshi NAKASHIMA*¹ Sadao OGUCHI*¹
Yoshiharu TAKIGUCHI*¹ Hisakuni HASHIMOTO*¹
Katsunori OGURO*¹ and Noriharu NISHIJIMA*²

*¹ Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of
Medicine

*² Department of Cardiology, Ken Seibu Hamamatsu Medical Center

A newly developed calcium antagonist, FK 235, was orally administered to 16 healthy male volunteers in a single-dose and a 7 multiple-dose trial to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of this drug.

1. Single-dose trial

Clinical symptoms were encountered in subjects given 1 mg or more, ascribed to dilatation of the peripheral blood vessels. FK 235 caused no clear effect on systolic blood pressure, but a dose-dependent decrease of diastolic blood pressure and increase of pulse rate after dosing with 2 mg or more were seen.

FK 235 inhibited rise in total peripheral resistance in cold pressor test, and increased cardiac index at rest.

*¹ 浜松医科大学薬理学教室

〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 県西部浜松医療センター循環器科

The area under the curve(AUC) after dosing with 8 mg was 25.6 ng·hr/ml and the elimination half-life was 1.4 hrs.

FK 235 had no effect on laboratory test values or ECG findings.

2. Multiple-dose trial

There were no other clinical symptoms except transient facial flush in one subject on the 2nd day.

Systolic blood pressure after dosing was not significantly lower than on the observation day, but diastolic blood pressure was significantly lower.

There were no abnormal laboratory test findings except an increase of transaminase in 2 subjects.

There was no drug accumulation in the plasma ascribable to the multiple dosing.

Key words : FK 235, soft capsule form, calcium antagonist, pharmacokinetics, pharmacodynamics

Ca²⁺拮抗剤は異型狭心症の発作予防、血圧低下、脳循環の改善、心不全時の減負荷など幅広い薬効を期待できることから、近年急速に注目されている薬剤である。その作用機序については未だ未知の部分が多いが、循環器系薬剤としての位置づけが確立されつつある。しかし、Ca²⁺拮抗剤は作用持続時間が比較的短く、一般的に生体利用率が低く、血管と心臓などの臓器選択性がそれぞれ異なり、これらの点でより優れたCa²⁺拮抗剤の開発が期待されている。

FK235は藤沢薬品中央研究所で開発された新しい1,4-dihydropyridine系のCa²⁺拮抗剤で、Fig.1に示す構造式を有する。FK235はnifedipineに比較してより光に安定な化合物であり、イヌの摘出冠血管に対し、nifedipineの約7~9倍強い弛緩作用を示し、開胸犬においてもnife-

dipineの2~3倍強い冠血流量増加作用を示すと報告されている¹⁾。さらに本剤は椎骨および内頸動脈血流量も増加させる¹⁾。

心臓抑制作用はnifedipineと同等かやや弱い傾向を示し、房室伝導抑制作用は弱いといわれる¹⁾。

正常血圧、DOCA、腎性高血圧および自然発症高血圧ラットのいずれにも降圧作用を示すが、連続経口投与による耐性、投薬中止後のrebound現象はみられていない¹⁾。

急性毒性試験では経口投与時のLD50値は、マウスが ≥ 1160 mg/kg、ラットが > 2000 mg/kg、ウサギが ≥ 112 mg/kg、ビーグル犬480 mg/kgといわれる¹⁾。

亜急性毒性試験ではラットに9.6、32および96 mg/kgを5週間連続経口投与した時、一部に心・肝・腎の重量が軽度増加するものがあるがそ

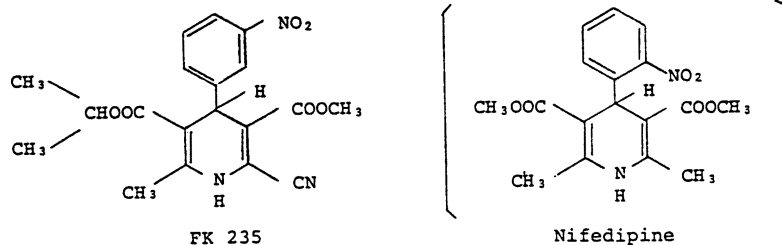


Fig. 1 Chemical structure of FK 235.

Tab. 1 Background of Subjects and Dosage Schedule

Subject (No.)	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	Blood pressure S.B.P./D.B.P. (mmHg)	Pulse rate (beat/min)	Dose (mg)						
						0.125	0.25	0.5	1	2	4	8
<u>Single-dose trial</u>												
1. MO	38	156	55.0	106/68	75	X						
2. NK	41	165	57.0	135/80	51	X	X	X	X			
3. AN	34	165	64.5	114/76	44		X	X	X			
4. KJ	39	172	66.5	104/78	62					X		
5. SH	34	169	64.0	120/82	58						X	X
6. MN	32	174	70.0	120/80	54					X	X	X
7. YS	37	166	68.3	118/68	64					X	X	X
8. AN	40	167	70.5	128/96	67					X	X	X
9. TF	42	169	62.0	98/72	60					X	X	X
10. HM	45	165	57.5	124/84	60					X	X	X
<u>Multiple-dose trial</u>												
1. IN	25	172	61.0	110/60	53	4 mg t.i.d., 7 days						
2. TS	31	169	63.0	112/60	66	"						
3. TF	41	162	65.0	112/66	78	"						
4. HN	43	173	72.0	110/78	65	"						
5. FS	43	160	61.0	114/70	61	"						
6. KO	43	167	63.0	112/88	69	"						

の他は異常はない¹⁾。

ビーグル犬に 20, 40 および 80 mg/body を 26 週間連続経口投与した慢性毒性試験では皮膚血管の拡張による全身性紅潮が認められ, 80 mg 投与群で肝重量の増加が起こったという¹⁾。

生殖試験ではラットの受精および受胎能, ウサギの胎仔器官形成に対して影響は認められていない¹⁾。

著者らは以上のような前臨床試験成績からみて, 本剤は将来有用な薬剤となるであろうと考え, 健常者を対象とした本剤の安全性, 薬力学ならびに薬物動態的な検討を実施したのでその成績を報告する。

試験方法

1. 対象

健常男子志願者に対し, 血液学的検査, 血液生化学的検査および尿検査を実施し, その成績および既往歴から本試験の対象として適当と考えられる 16 名を選択した (Tab. 1)。年齢は 25~45 歳 (平均 38.0 歳), 体重は 55.0~72.0 kg (平均 63.8 kg) であった。被験者には本試験の目的, 意義, 試験

方法, 前臨床試験成績および予測される副作用等について十分説明し, 書面により同意を得た。

2. 投与方法

試験薬剤は 1 カプセル中 FK235 を 0.125 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg 含有するポリエチレングリコール基剤の軟カプセル (藤沢薬品工業株式会社) を使用した。

1 回投与試験を推定無作用量から始めて臨床期待用量の 2 倍まで行った²⁾。その後臨床期待用量で 7 日間連続投与試験を実施した。試験期間は昭和 56 年 5 月~7 月で, 1 回投与試験は浜松医科大学, 連続投与試験は県西部浜松医療センターで実施した。

(1) 1 回投与試験

急性毒性試験, 亜急性毒性試験成績をもとに無作用量と考えられる 0.125 mg を初回投与量とした²⁾。安全性を確認しながら 2 倍量ずつ増量し, 最高投与量は 8 mg とした。なお, Tab. 1 に示すように 1 mg までは各投与量の被験者数は 2 名ずつとし, 2 mg 以上は 6 名ずつとした。

被験者は試験前日より入院させ, 21 時以降試験実施日の昼食時まで絶食とした。薬剤は午前 8

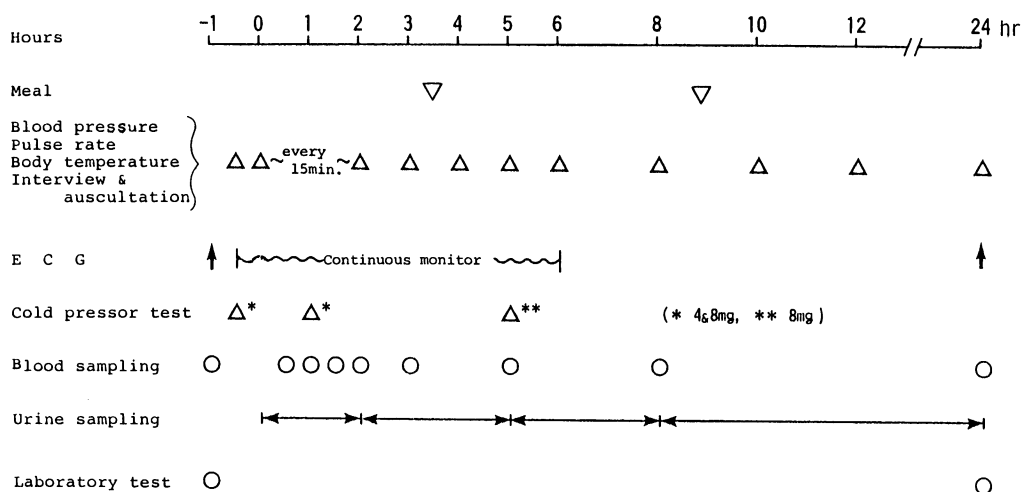


Fig. 2 Trial schedule in a single-dose trial of FK 235. (Soft capsule : 2 mg, 4 mg and 8 mg)

Tab. 2 Trial Schedule in a Multiple-dose (7 days) Trial of FK 235

	Observation day (Pre-admin. day)	1st day	2nd - 6th day	7th day	8th day	
Meal time	7:30, 12:30 & 17:30					
Administration	—	4mg t.i.d. (8:00, 13:00 & 18:00)			—	
Blood pressure Pulse rate Body temperature	Every 1hr from 7:00 to 21:00		6 times a day (Before meals & 30min after administration)	Every 1hr from 7:00 to 21:00	Once before breakfast	
Interview	6 times a day (Before meals & 30min after administration)	Every 1hr from 7:00 to 21:00	6 times a day (Before meals & 30min after administration)	Every 1hr from 7:00 to 21:00	Once before breakfast	
E.C.G.	At rest	Before breakfast	—	Before breakfast of 3rd day	—	Before breakfast
	Continuous monitor	From 8:00 to 13:00	—	—	From 8:00 to 13:00	—
Laboratory tests	Before breakfast	—	Before breakfast of 3rd & 5th day	—	Before breakfast	
Blood Sampling	—	Before & ½, 1, 1½, 2, 3 & 5hrs after the first administration	One point before 2nd adminis- tration of 3rd & 5th day	Before & ½, 1, 1½, 2, 3 & 5hrs after the first administration	—	

時に水約 150 ml とともに服薬させ、翌朝 8 時まで 24 hr 観察した (Fig. 2).

(2) 7 日間連続投与試験

1 回 4 mg 1 日 3 回 7 日間投与した。薬剤は毎

食後 30 min に水約 150 ml とともに服薬させたが、原則として 8 時, 13 時, 18 時に投薬した。

被験者は Tab. 1 に示す 6 名で、試験前日より入院させた。試験方法は Tab. 2 に示すとおりで

1日目は観察日とし、投薬はせずに血圧日内変動の測定、5hr連続心電図記録、安静時心電図測定などを実施した。翌日から7日間投薬した。

3. 観察項目および検査項目

(1)自覚症状および体温

1回投与試験では、投与前30min、投与直前投与後15, 30, 45, 60, 75, 90, 105min, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24hrに自覚症状の有無を問診により調査し、同時に体温も測定した。

連続投与試験では、投与1日目および7日目には7時から21時まで1hr毎に、その他の日には各服薬前後30minに自覚症状の調査、体温の測定を実施した。

(2)血圧および脈拍数の日内変動

1回投与試験では問診時と同じ時刻に臥位にて血圧および脈拍数を測定した。なお投与前、投与後1hr, 2hr, 24hr目には立位直後、立位3min後の血圧も測定した。

連続投与試験では観察日、投与1日目、7日目に日内変動を観察するため、7時から21時まで1hr毎に血圧を測定し、その他の日には服薬前後30minに測定した。なお、血圧および脈拍数は自動血圧計（パラマ社製GP-303型）を用いて測定した。

(3)心電図

1回投与試験では服薬前30minおよび24hr後に安静時12誘導心電図を測定した。また、投与前30minから投与後6hrまで胸部誘導心電図をテレメーターにて連続して記録した。

連続投与試験では、観察日、投与3日目、投与終了翌日の3回、安静時12誘導心電図を記録し、観察日、投与7日目に胸部誘導心電図を朝の服薬時刻の直前より5hr連続記録した。

(4)寒冷負荷試験

1回投与試験では、4mgおよび8mg投与時に服薬前および1hr後に4°Cの冷水に1min間左手首まで浸す寒冷負荷を行い、UCG, impedance cardiography, ECG, 頸動脈波、血圧、脈拍数を負荷前および負荷中に記録した。8mg投与時には5hr後にも寒冷負荷を行い、血圧、脈拍数の

み測定した。

(5)臨床検査

1回投与試験では投与前、投与後24hrに、連続投与試験では投与前、2日後、4日後、7日後、投与終了7日後に血液、血液生化学、尿検査を実施した。

(6)血漿中および尿中未変化体濃度の測定

1回投与試験では2mg投与時には投与後30min, 1hr, 2hrに採血し、4mg, 8mg投与時は投与前および投与後30, 60, 90min, 2, 3, 5, 8, 24hrに採血した。尿中排泄は投与後0~2, 2~5, 5~8, 8~24hrの間隔で蓄尿し、測定した。

連続投与試験では投与初日と7日目には朝の投与前および投与後30, 60, 90min, 2, 3, 5hrに、3日目、5日目は朝の投与後5hrに採血した。

採血はヘパリン添加真空採血管で行い、直ちに冷却後遠沈し、酵素inhibitor添加試験管に移し測定時まで凍結して保管した。ガスクロマトグラフィーにて未変化体濃度を測定した。測定限界は2.5ng/mlである。

4. 解析方法

血圧、脈拍数については1回投与試験では各投与量毎の投与前値と投与後の経時的測定値の比較、臥位と立位の比較、寒冷負荷前後の比較を実施した。また寒冷負荷試験時の心行動態についても検討した。連続投与試験では観察日と投与1日目、7日目の同一時刻の測定値の比較、さらに各被験者の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

(1)自覚症状および体温

0.125~2mg服薬時では、1mg服薬時に1例で35~40min後に顔のほてりがみられた他は、自覚症状は認められなかった。4mg服薬時は6

例中 3 例で服薬後 30~45 min に顔のほてり感がみられ、1 例で 3 hr 後に軽度の頭痛がみられた。8 mg 服薬時は Tab. 3 に示すように 6 例中 5 例で、45 min~105 min 後に何らかの自覚症状が発現した。内訳は顔・身体ほてり 4 例、顔面紅潮 3 例、動悸、頭痛各 2 例、頭がボーッとする、息苦しさ、頭重感、口渇、ふらふら各 1 例であった。これら自覚症状の持続時間は頭痛の 1 例が 5 hr、その他の症状が 10 min~1 hr と短時間の一過性

のもので、しかも軽度なものであった。

体温には薬剤投与に基づく変動は、認められなかった。

(2) 血圧および脈拍数の日内変動に及ぼす影響

0.125~1 mg 服薬時では血圧、脈拍数とも明らかな変動は認められなかった。2~8 mg 投与時は収縮期血圧にはほとんど変動は認められなかったが、拡張期血圧には下降傾向が認められた。拡張期血圧が投与前値より有意に ($P < 0.05$) 低値を示した時間は投与後測定した 16 ポイント中、2 mg 投与時は 30, 45, 60, 105 min, 4, 10, 24 hr 後の 7 ポイント、4 mg 投与時は 30, 45, 60, 75, 90 min, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 24 hr 後の 13 ポイント、8 mg 投与時は 30 min 後以降の 15 ポイントと、その傾向は高用量になる程明らかとなり、かつ作用持続時間も延長した (Fig. 3)。脈拍数は投与量に相関して上昇が認められた。2 mg 投与時には投与前値より有意な ($P < 0.05$) 上昇を示した時間は 12 hr 後の 1 ポイント、4 mg 投与時には 45 min, 3 hr, 5 hr 後の 3 ポイント、8 mg 投与時には 45 min, 1, 1½, 1½, 4, 5, 6, 8, 10, 12 hr 後の 10 ポイントであった (Fig. 3)。

Tab. 3 Clinical Symptoms in a Single-dose Trial of FK 235 8 mg

Subject	Symptom	Onset time	Duration
MN	Facial and systemic flush feeling	45 min	1 hr
	Dry mouth	-	10 min
	Facial flush	-	-
	Disorientation	-	15 min
	Palpitation	-	45 min
	Stifling feeling	1 hr	10 min
SH	Facial flush feeling	45 min	10 min
	Headache	-	-
	Facial flush	1 hr	1 hr
YS	Facial flush feeling	1 hr	45 min
	Headache	1.75 hr	5 hr
AN	Facial flush	-	10 min
	Heavy headedness	1 hr	30 min
TF	Palpitation	1 hr	10 min
	Dizziness	1.25 hr	-
HM	None		

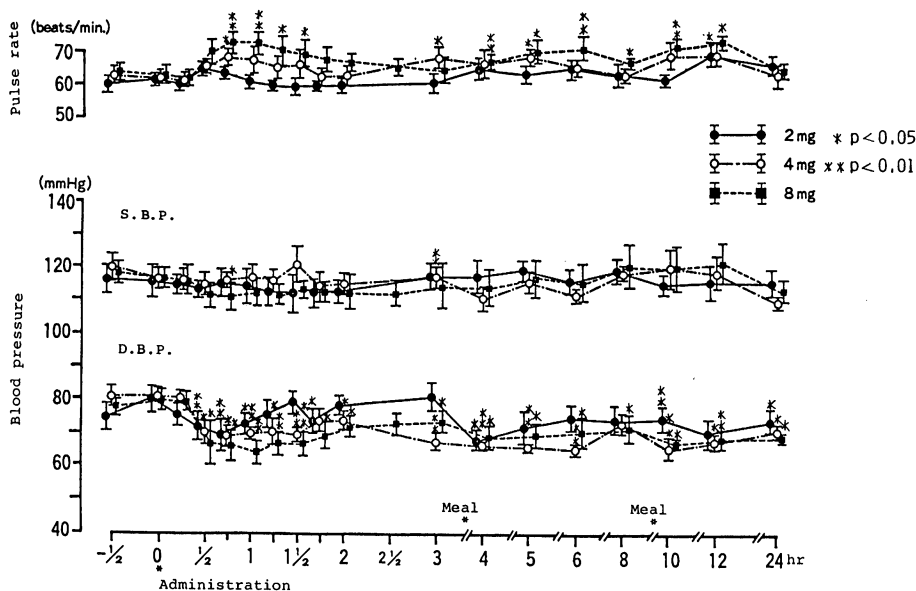


Fig. 3 Change in blood pressure and pulse rate in a single-dose trial of FK 235. Mean \pm S. E. (n=6)

体位変換による血圧, 脈拍数の変動については, 立位直後は収縮期血圧, 拡張期血圧とも臥位と比べて有意な差は認められず, 立位 3 min 後は収縮期血圧は臥位と差は認められなかったが, 拡張期血圧は投薬に関係なく臥位より立位 3 min 後が 4~10 mmHg 高値を示した。

脈拍数は投薬に関係なく, 立位直後, 立位 3 min 後とも臥位より 6~16 拍/分増加した。

(3)心電図所見

いずれの投与量でも胸部誘導心電図による連続記録, 安静時 12 誘導心電図所見に FK 235 投与による異常は認められなかった。

テレメーターによる心電図連続記録で 1 例 (No.6) に心室性期外収縮が投与前に 1 min 間に数個の頻度で認められたが, 2, 4, 8 mg 1 回投与後も同じ頻度で認められた。

(4)寒冷負荷試験

i. 血圧, 脈拍数への影響

Fig. 4 に示すように寒冷負荷により, 収縮期血圧, 拡張期血圧は著明に上昇したが, 脈拍数は軽度増加したにすぎなかった。

4 mg, 8 mg 投与時とも安静時血圧は, 収縮期血圧がわずかに下降し, 拡張期血圧が有意に低下した。しかし寒冷負荷による上昇は投与前とほぼ同じで, 安静時レベルの低下分だけ負荷中のレベルも低下した。

ii. 心係数および全末梢血管抵抗への影響

Fig. 5 に示すように寒冷負荷で心係数に変動は認められなかったが, 全末梢血管抵抗は上昇した ($P < 0.05$)。

安静時心係数は FK 235 4 mg 投薬により 2.50 から 3.17 に ($P < 0.05$), 8 mg 投薬により 3.96 から 4.87 に ($P < 0.1$) とそれぞれ増加する傾向がみられ, 全末梢血管抵抗はそれぞれ 1678 $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ から 1187 $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ ($P < 0.01$), 1013 $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ から 691 $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ ($P < 0.01$) へと有意に低下した。

FK 235 4 mg 投薬後の寒冷負荷時の全末梢血管抵抗は, 投薬前の 2037 $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ に対し 1549 $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ と低値を示したが, 安静時

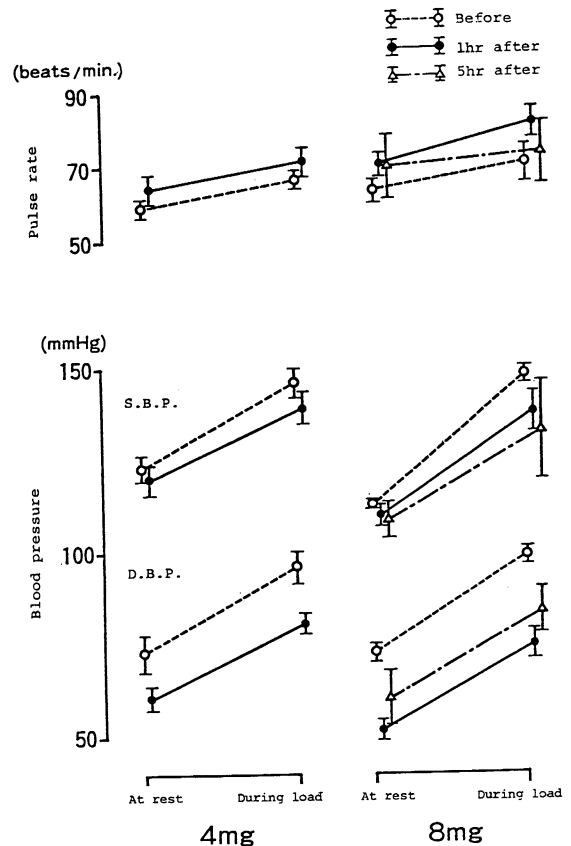


Fig. 4 Effects of FK 235 on blood pressure and pulse rate during cold pressor test.

Mean \pm S. E. (n=6)

に対する上昇率は投与前の 1.21 倍に対し 1.30 倍と同程度であった。FK 235 8 mg 投薬時では, 変化率は投与前の 1.58 倍に対し 1.36 倍であった。

心係数には影響はみられなかった。

(5)臨床検査値

いずれの検査項目においても FK 235 投与に基づく異常は全く認められなかった。

(6)血漿中および尿中未変化体濃度

2 mg 投与時は 6 例中 2 例で 2.7~3.8 ng/ml の血漿中未変化体が検出されたにすぎなかったが (測定限界 2.5 ng/ml), 4 mg 投与時は 6 例全例でピークと考えられる時点で 3.3~6.8 ng/ml の濃度が検出された (Fig. 6)。8 mg 投与時は投与

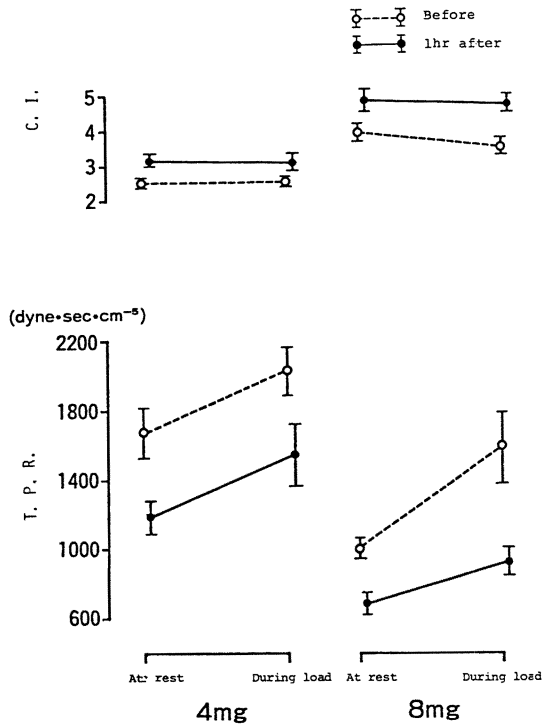


Fig. 5 Effects of FK 235 on cardiac index (C. I.) and total peripheral resistance (T. P. R.) during cold pressor test.

Mean \pm S. E. (n=6)

後 30 min~1 hr に 7.1~21.2 ng/ml のピーク濃度を示し、未変化体の血漿中半減期は 1.4 hr. AUCは25.6 mg·hr/mlであった(Fig. 6, Tab. 4). 尿中には未変化体は検出されなかった。

2. 7日間連続投与試験

(1)自覚症状および体温

2日目には1例で一過性の顔のほてり感が認められた以外には、自覚症状の訴えはみられなかった。また、体温も薬剤投与に基づく変動は認められなかった。

(2)血圧および脈拍数の日内変動に及ぼす影響

Fig. 7 に示すとおり収縮期血圧では観察日、投与1日目、7日目の日内変動は同じ傾向を示し、観察日と投与1日目、7日目の同一時刻の測定値間で比較したときもほとんど有意差は認められな

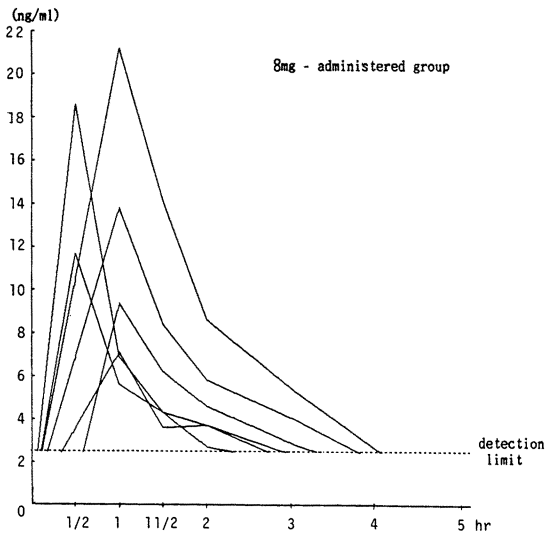
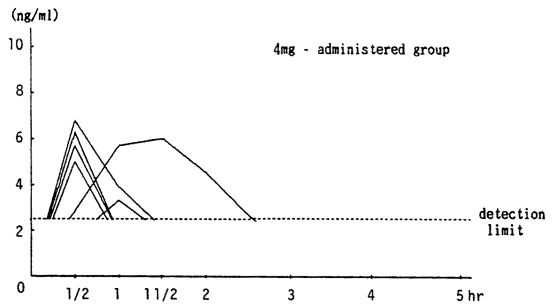


Fig. 6 Plasma concentration of unchanged FK 235 in a single-dose trial of 4 mg and 8 mg.

かった。拡張期血圧は観察日では朝7時の血圧が 78.7 \pm 3.6 mmHg と最も高く、その後午前中はやや下降し、午後は上昇傾向を示した。午後4時以降は午前8時の値(1日目、7日目では投与直前値に相当)より有意に高値を示した(P<0.05)。投与1日目、7日目は午前中の変動は観察日と同じ傾向を示したが、午後の上昇は抑制され観察日に認められた朝の投与前値との有意差は認められなくなった。観察日と投与1日目、7日目の拡張期血圧について同一時刻の測定値間で比較したところ、観察日と1日目の測定値には有意差は認められなかったが、7日目の12時、13時、15時、16時、17時、19時の値は観察日より有意に低値

Tab. 4 Pharmacokinetic Parameters in a Single-dose Trial of FK 235 8 mg

Parameter	Subject						Mean \pm SE
	MN	YS	AN	HM	TF	SH	
C _{max} (ng/ml)	11.7	7.1	9.4	13.8	21.2	18.6	13.6 \pm 2.2
t _{max} (hr)	0.5	1	1	1	1	0.5	0.8 \pm 0.1
t _{1/2} (hr)	1.67	—*	1.32	1.86	1.43	0.74	1.40 \pm 0.19
AUC _{0-∞} (ng·hr/ml)	20.5	—*	17.9	28.2	42.9	18.4	25.6 \pm 4.7

* : not determined

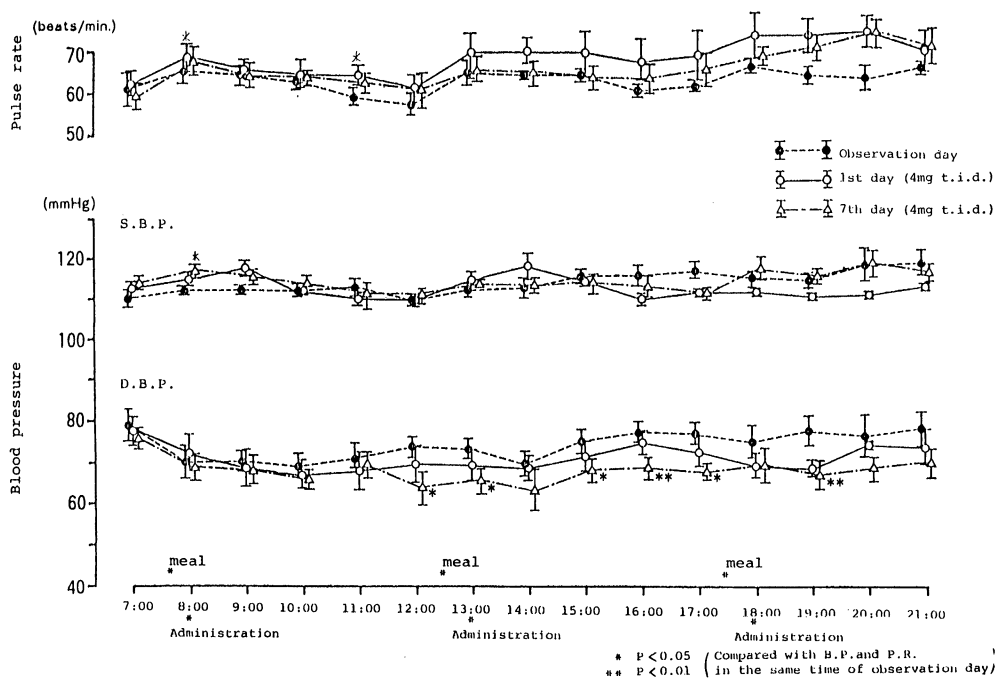


Fig. 7 Change in blood pressure and pulse rate in a multiple-dose (7 days) trial of FK 235.
Mean \pm S. E. (n=6)

を示した。1日の平均値でも観察日の 74 ± 3.5 mmHg に対し、1日目は 71 ± 3.0 mmHg ($P < 0.05$)、7日目は 68 ± 3.2 mmHg ($P < 0.01$) と低値を示した。

脈拍数の日内変動は観察日と投与1日目、7日目の脈拍数について同一時刻の測定値間で比較したが、有意差はほとんど認められなかった。1日の平均値でも観察日 64 ± 1.7 拍/分、1日目 70 ± 4.0 拍/分、7日目 67 ± 3.0 拍/分で数の上では増

しているが観察日と投与期間中との間に有意差は認められなかった。

血圧、脈拍数の日内変動幅、1日の値の標準偏差、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ところ、脈拍数の日内変動幅で1日目が観察日より有意に大きく ($P < 0.05$)、脈拍数の1日の平均値に対する1日の変動幅の比率で1日目が観察日より

Tab. 5 Diurnal Variation of Blood Pressure and Pulse Rate in a Multiple-dose (7 days) Trial of FK 235¹⁾

	Daily maximum variation range			Standard deviation of daily value				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)		
	Syst.	Diast.	Mean	Syst.	Diast.	Mean	Syst.	Diast.	Mean	Syst.	Diast.	Mean	Syst.	Diast.	Mean
Observation day	15.3 ±3.92	15.3 ±2.04	13.7 ±1.99	15.5 ±1.18	4.42 ±1.08	5.03 ±0.34	4.40 ±0.50	4.70 ±0.38	.132 ±.0327	.205 ±.0232	.154 ±.0192	.244 ±.0203	.0380 ±.00925	.0690 ±.00379	.0498 ±.00470
1st dosing day	13.0 ±3.53	20.7 ±1.43	15.0 ±.68	21.8* ±2.32	3.77 ±.926	6.22 ±.470	4.40 ±.230	6.65 ±1.02	.114 ±.0301	.295 ±.0281	.177 ±.0086	.311* ±.0206	.0330 ±.00791	.0890 ±.00904	.0520 ±.00318
7th dosing day	15.7 ±3.70	18.3 ±1.75	14.7 ±.99	19.8 ±3.30	4.18 ±.851	4.98 ±.270	4.10 ±.241	5.47 ±.921	.137 ±.0331	.277 ±.0369	.176 ±.0135	.299 ±.0502	.0363 ±.00757	.0750 ±.00711	.0493 ±.00296

1) mean ± S.D. in 6 subjects.

* P < 0.05

り有意に高値を示した (P < 0.05) 他は有意差は認められなかった (Tab. 5).

(3)心電図所見

いずれの測定時期においても安静時12誘導心電図所見, 胸部誘導心電図による連続記録で異常は認められなかった。

(4)臨床検査

投薬5日目まではすべての項目で異常は認められなかったが, 終了翌日の検査で1例 (No. 2) に GOT, GPT の上昇 (GOT: 服薬前値16→3日目15→5日目23→終了翌日63u., GPT: 服薬前値11→3日目10→5日目25→終了翌日102u.), 1例 (No. 3) に GPT の上昇 (GPT: 服薬前値22→3日目16→5日目9→終了翌日59u.) が認められた。No. 2 では投与終了後1週目の検査で GOT 39 u., GPT 86 u., 2週目では GOT 26 u., GPT 41 u., 3週目では GOT 22 u., GPT 24 u. と徐々に正常値に回復した。No. 3 では投与終了後1週目 GPT は 47 u., 2週目 28 u., 3週目 20 u. と, 正常値に回復した。

その他の検査項目では, 投与終了翌日および1週後の検査でも異常は認められなかった。

(5)血漿中および尿中未変化体濃度

血漿中未変化体濃度については, 初回投与時は3例で投与後2~5hr目に2.6~4.2 ng/mlのピーク濃度が得られたが, 残りの3例では測定限界以上の濃度は得られなかった。7日目の測定でも初回投与時と同様の成績が得られ, 4例で投与

後2~5hr目に2.7~4.0 ng/mlのピーク濃度が得られたが, 2例では測定限界以上の濃度は得られなかった。3日目, 5日目の投与5hr目に測定した時では1例で3.1 ng/mlの濃度が得られた他は, 測定限界未満の濃度を示した。

空腹時投与した1回投与試験での成績と比べて, 連続投与試験では食後投与したためか吸収が遅れ, ピーク値は低かった。

4 mg, 8 mg いずれの投与量でも尿中には未変化体は検出されなかった。

考 案

現在, 我が国で市販されている Ca²⁺拮抗剤として nifedipine, verapamil, diltiazem, nifedipine, prenylamine 等があり, さらに開発中のものが数種類存在する。ただし, 一口に Ca²⁺拮抗剤と言っても各薬物間に臓器特異性の点で大きな差異があり, 血管拡張作用は nifedipine が最も強く³⁾, 洞房結節および房室結節の刺激伝導に対しては diltiazem, verapamil が作用が強く陰性変時作用, 房室伝導遅延作用を示すことが報告されている⁴⁾。

FK 235 は nifedipine と類似の構造式を有する新しい Ca²⁺拮抗剤で, イヌ, ラットでは nifedipine より強い血管拡張作用を有し, 作用持続時間も長いことが報告されている¹⁾。

初回投与量については前臨床試験成績に基づき既報の基準に従って²⁾, 0.125 mg と決定した。異

常のないことを確認して投与量を倍増し、最高 8 mg まで 1 回投与試験を実施した。その結果、自・他覚症状としては 1 mg 1 回投与時に初めて顔のほてりが 1 例に発現し、4 mg 1 回投与で 6 例中 3 例に、8 mg 1 回投与で 6 例中 5 例に、それぞれ顔、身体ほてり、頭痛、動悸などの自覚症状の訴えが認められた。また 2 mg 以上の投与量では dose dependent な降圧効果が認められ、健常成人での作用発現量は 1~2 mg、最大耐薬量は 8 mg と考えられた。

また、本剤投与後の自覚症状として顔・身体ほてり、頭痛、のぼせ感が大部分を占めることから他の Ca^{2+} 拮抗剤と同様、末梢血管拡張作用を有することが示唆される。

1 回投与試験では 4 mg 投与で 6 例中の 3 例に一過性の自覚症状が認められたが、4 mg t.i.d. 7 日間投与ではほとんど認められなかった。これは個体差も考えられるが、連続投与試験は食後投与であったのに対し、1 回投与試験では空腹時投与のため吸収が速やかで、 C_{max} が大きく、 t_{max} が短いことに起因していると考えられる。このことは 1 回投与試験での自覚症状がほとんど投薬後 30~45 min に認められ、血漿中濃度のピーク時間と一致していることから示唆される。

血圧に及ぼす影響は 1 回投与試験では 1 mg 以下の投与量では明らかではなく、2 mg 以上の投与量で拡張期血圧の下降を認めた。収縮期血圧は 8 mg 投与でも明らかな下降は認めなかった。4 mg t.i.d. 7 日間投与試験でも収縮期血圧は観察日と比べて有意な下降は認められず、拡張期血圧は有意に下降した。収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数の日内変動幅、1 日の値の標準偏差、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を比較して血圧の日内変動に差が認められるか否かを検討したが、観察日と投与期間中に差は認められなかった。高血圧患者に対する降圧作用は正常血圧者より著しいことが nifedipine⁵⁾、nicardipine⁶⁾ でも報告されていることより、高血圧患者に対しては FK 235 は少なくとも 2 mg 投与で降圧効果が期

待できるものと思われる。また、臥位および立位での血圧を比較すると立位直後は臥位と有意差が認められなかったことより、起立性低血圧は起こりにくいかも知れない。

脈拍数も 2 mg 以上の投与量で明らかな影響がみられ、投与量に応じて増加したが、作用持続時間は血圧に対する作用よりやや短かった。また臥位より立位の方が多かったが、これは生体反射によるものと考えられる。

心電図所見では diltiazem で認められるような房室伝導遅延作用⁴⁾も認められず、全く異常は認められなかった。作用が持続すると考えられた 5~6 hr 位までテレメーターにて連続心電図を記録し、不整脈の発生の有無をチェックしたが発生はなかった。また 2, 4, 8 mg 1 回投与した No. 6 の被験者は、投与前心電図連続記録で心室性期外収縮が 1 min 間に数回認められていたが、投与後も同じように認められた。本剤の房室伝導抑制作用が非常に弱いことが動物で報告されており、抗不整脈作用は弱いかもしれない。

正常者では血圧の変動は著明ではないが、心係数、末梢血管抵抗などの変化は明らかであり、末梢血管の拡張作用が起きたと推測される。しかし寒冷負荷による反応は抑制せず、明らかに交感神経抑制剤とは異なる作用によるものと考えられる。

臨床検査値への影響は 1 回投与試験では全く認められなかったが、連続投与試験では 7 日後の検査で 2 例に一過性の transaminase の上昇が認められた。Al-P, LDH, LAP, γ -GTP, ビリルビン値等その他の肝機能検査では異常は認められなかった。今後 transaminase の変動には十分な注意が必要であろう。

FK 235 は空腹時投与では速やかに吸収され、血漿中未変化体濃度は投与後 30 min~1 hr にピーク濃度が得られた。

イヌに 1.5 mg/kg 経口投与した時の血漿中濃度は 1 hr 後に 153 ng/ml の未変化体濃度が得られているが¹⁾、ヒトに 8 mg (約 0.13 mg/kg) 投与した時のピーク濃度が 7.1~21.2 ng/ml である

ことから、イヌと同程度の吸収がみられるものと考えられる。血漿中未変化体濃度の測定限界が 2.5 ng/ml であるため正確性を欠くかもしれないが、血漿中半減時間は 1.4 hr, AUC は 25.6 ng·hr/ml とイヌの 2.93 hr よりやや短い半減期を示した。

連続投与試験では最高血漿中濃度が投与後 2~5 hr に得られ、1 回投与時と比べて低値であったが、これは 1 回投与試験は空腹時投与であったのに対し、連続投与試験は食後投与であったため吸収が遅れたものと考えられる。連続投与による蓄積傾向は認めなかった。

まとめ

健常男子被験者 16 名を対象として KF 235 の 0.125~8 mg 1 回投与試験、4 mg t.i.d. 7 日間連続投与試験を実施した結果以下の成績が得られた。

1. 1 回投与試験

(1) 1 回 1 mg 以上の投与量で末梢血管拡張に基づくと考えられる自覚症状(顔のほてりなど)が認められ、本剤の作用発現量は 1~2 mg, 最大耐薬量は 8 mg と推定された。

(2) 収縮期血圧に対しては明らかな影響は認めなかったが、拡張期血圧は 2 mg 以上の投与量で下降を認め、下降度は dose dependent であった。

(3) 起立性低血圧は認めなかった。

(4) 脈拍数は 2 mg 以上の投与量で dose dependent な増加を認めた。

(5) 心電図所見には異常は認めなかった。

(6) 寒冷負荷試験では負荷による全末梢血管抵抗の上昇が FK 235 投与で抑制された。安静時心係数は FK 235 投与で増加した。

(7) 臨床検査値には影響は認められなかった。

(8) 8 mg 投与時の血漿中未変化体の半減期は

1.4 hr であった。

2. 連続投与試験

(1) 2 日目に 1 例で一過性の顔のほてりが認められた他は自覚症状は認められなかった。

(2) 収縮期血圧は観察日と比べて有意な下降は認められなかったが、拡張期血圧は下降した。

(3) 心電図所見には異常は認められなかった。

(4) 臨床検査では 2 例に transaminase の上昇がみられた他は異常は認められなかった。

(5) 連続投与による血中濃度の蓄積傾向は認められなかった。

文 献

- 1) FK 235 の概要：藤沢薬品工業株式会社
- 2) 中島光好：第 1 相臨床試験“成人病治験薬開発マニュアル”(海老原昭夫編著)，フジ・テクノシステム，pp.200-209 (1970)。
- 3) Himori, N., Ono, H., and Taira, N.: Simultaneous assessment of effects of coronary vasodilators on the coronary blood flow and the myocardial contractility by using the blood-perfused canine papillary muscle. *Jpn. J. Pharmacol.*, **26**: 427-435 (1976)。
- 4) Narimatsu, A. and Taira, N.: Effects on atrio-ventricular conduction of calcium-antagonistic coronary vasodilators, local anaesthetics and quinidine injected into the posterior and the anterior septal artery of the atrio-ventricular node preparation of the dog. *Arch. Pharmacol.*, **294**: 169-177 (1976)。
- 5) Aoki, K., Kondo, S., Mochizuki, A. et al.: Antihypertensive effect of cardiovascular Ca^{2+} -antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade. *Am. Heart J.*, **96**: 218-266 (1978)。
- 6) 横山正一，籾木恒男： Ca^{2+} 拮抗剤 Nicardipine Hydrochloride (YC-93) の正常血圧者および高血圧者における臨床薬理学的研究。基礎と臨床，**15**: 75-83 (1981)。