Cisapride の臨床第1相試験 (第3報)

— 静脈内投与試験 —

椎 名 泰 文^{*1} 松 崎 松 平^{*2} 三 輪 剛^{*1}

(受付: 1985年2月14日)

Phase I Study of Cisapride

— 3. Single Intravenous Dosing Study —

Yasubumi SHIINA^{*1} Shohei MATSUZAKI^{*2}
and Takeshi MIWA^{*1}

^{*1} The 6th Department of Internal Medicine, Tokai University

^{*2} Tokai University Tokyo Hospital

A Phase I study on cisapride (R 51 619), a new gastrointestinal prokinetic agent, was conducted in 7 healthy Japanese male volunteers. The safety and pharmacokinetics of the drug were studied in single intravenous doses of 2 and 4 mg.

The 2 men of group 1 received 2 mg, and the remaining 5 men (group 2) were given 4 mg.

There were no complaints about subjective symptoms. No abnormalities were seen in ECGs or laboratory tests. Among vital signs, a rise of pulse rate was observed after the 4 mg dosing.

The time-concentration curves of cisapride could be fitted into a three compartment open model. The half-life of the unchanged drug in the π -phase, the α -phase, and the β -phase rate was 0.032, 0.90 and 6.4 hours respectively.

The above results confirmed the safety of cisapride in single intravenous dosing in healthy male volunteers.

Key words : cisapride, benzamide derivative, Phase I study (single intravenous dosing), pharmacodynamics, pharmacokinetics

^{*1} 東海大学医学部第六内科

〒259-11 神奈川県伊勢原市望星台

^{*2} 東海大学医学部附属東京病院

緒 言

我々はベルギー・ヤンセン社で開発されたベンザミド系消化管運動賦活調整剤 cisapride (R 51 619) について 1 回および反復経口投与による臨床第 1 相試験を実施し、それらの成績についてはすでに報告した¹⁾²⁾。

外国においては、すでに健常人を対象として静脈内投与による忍容性試験を実施し、安全性に問題がないことが報告されている³⁾。また臨床薬理試験についても、約 500 例の患者および健常人で行われ⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾、1 回投与試験では cisapride 2~16 mg の投与量において特に重篤な副作用は認められなかったと報告されている⁸⁾。

今回、我々は、日本人健常男子を対象とした静脈内投与による臨床第 1 相試験を実施し、cisapride の安全性および薬物動態について検討を行った。

対象および方法

1. 対象

成人男子を対象とし、健康診断（問診、身体所見、胸部・腹部 X 線、心電図、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、便検査、上部消化管造影、聴力・視力検査）を行い、7 名の被験者を選んだ。これらの被験者については薬物アレルギーの既往がなく、しかも薬物を長期服用しておらず、各種検査値に異常がないことを確認した。なお、試験を開始するに先立ち、被験者から文書による

同意を得た。被験者の年齢、体重および投与量を Tab. 1 に示す。

2. 投与量および投与方法

被験者を 2 群に分け、第一群は 2 名、第二群は 5 名とし、第一群には cisapride 2 mg を、第二群には cisapride 4 mg を 1 回静脈内投与した。なお、外国での静脈内投与による臨床薬理試験は主として 4 mg⁹⁾または 8 mg⁴⁾⁵⁾⁷⁾で実施されているが、2 mg から本剤の薬理作用が認められている⁹⁾。従って、外国での投与量を参考にして、本試験の投与量を 2 および 4 mg とした。

製剤としてはマンニトールを含む 2 % cisapride 注射剤を使用した。投与に先立ち、5 % マンニトール液で 10 倍に希釈し、投与液量を 2 mg では 10 ml、4 mg では 20 ml とし、それぞれ 2 min 間かけて肘静脈内に投与した。なお、2 mg から 4 mg への増量にあたっては 2 mg での自覚症状、身体所見および臨床検査の結果より安全性を確認した。

3. 被験者の管理

被験者を投与前日より投与後 48 hr まで管理下におき、試験期間を通じアルコール含有飲料、コーヒー、紅茶、緑茶およびタバコ等嗜好品の摂取を禁止した。食事は投与前日の夕食から投与後 48 hr にかけて便潜血反応検討のための潜血食とした。

4. 観察および検査項目

Tab. 2 に示すタイムテーブルに従って以下の 1)~4)についての観察および検査を行った。

Tab. 1 1 回静脈内投与試験における被験者の年齢、体重および投与量

第一群 (投与量: 2 mg)			第二群 (投与量: 4 mg)		
被験者	年 齢 (歳)	体 重 (kg)	被験者	年 齢 (歳)	体 重 (kg)
No. 25	4 4	7 2 . 5	No. 27	3 9	7 5 . 5
No. 26	4 2	9 2 . 0	No. 28	3 9	7 3 . 0
			No. 29	3 7	5 6 . 0
			No. 30	3 2	5 9 . 0
			No. 31	2 5	6 4 . 0
M	4 3 . 0	8 2 . 3	M ± SD	34.4 ± 5.98	65.5 ± 8.53

Tab. 2 1回静脈内投与試験のタイムテーブル

検 査 項 目		投与前	投 与 中		投 与 開 始 後													7 日 後
			1分	2分	3分	4分	5分	15分	30分	1時間	2時間	4時間	8時間	12時間	24時間	36時間	48時間	
Cisapride 投薬			○															
脈 拍 数		○					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血 圧		○					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
心 電 図		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
自覚症状・身体所見		○					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
呼吸数・体温		○					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
体 重		○													○		○	
検 便		○													○		○	
臨 床 検 査		○													○		○	
尿 検 査		○													○		○	
薬物動態	血中				○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
	尿中		0 ～ 2									2 ～ 4	4 ～ 8	8 ～ 12	12 ～ 24	24 ～ 36	36 ～ 48	

1) 自覚症状

以下の項目について被験者が定時的に所定の用紙に記録することとした：頭痛、頭重感、顔のほてり、めまい、動悸、発汗、口渇、舌のしびれ、そう痒感、筋肉痛（肩こり）、悪心、嘔吐、腹鳴、胸やけ、腹部膨満感、食欲不振、便秘、腹痛、いきいきした感じ、開放感、緊張感、疲労感、眠気、不眠

2) 身体所見（腹部聴診所見）

腹部聴診を行い、30 sec 間の臍上部における聴診で腸管雑音の頻度が明らかに亢進している（ほとんど絶え間なく腸管雑音が聴取できる）状態を亢進（＋）、30 sec に0～5 回程度の腸管雑音を聴取できる状態を正常（0）、その中間を軽度亢進（＋）として判定し、記録した。

3) 循環器系・呼吸器系検査および体温

水銀血圧計による血圧の測定、脈拍数、呼吸数および体温の測定、ならびに12誘導による心電図検査を行った。

4) 臨床検査

以下に示す項目について検討した。

血液学的検査；白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、MCH、MCV、MCHC、白血球分画、網状赤血球数、血小板数、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチ

ン値、血沈値

血液生化学的検査；総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、TTT、ZTT、GOT、GPT、 γ -GTP、LDH、LAP、Al-P、ChE、コレステロール値、コレステロール分画、リポ蛋白分画、TG、遊離脂肪酸、CPK、尿酸、BUN、クレアチニン、アミラーゼ、無機リン、Na、K、Cl、Ca、Fe、糖、A/G 比、蛋白分画

尿検査；蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血、ケトン体、ビリルビン定性、pH、比重、沈渣

便検査；便潜血反応（グアヤック法、オルトリジン法）

なお、コレステロール分画およびリポ蛋白分画についてはBML（相互生物医学研究所）社にて測定した。

5. 血中薬物濃度および尿中薬物排泄率

Tab. 2 に示すタイムテーブルに従って採血ならびに採尿を行い、血漿中未変化体濃度および尿中未変化体濃度を、吉富製薬(株)中央研究所において前報の方法¹⁾に従い高速液体クロマトグラフィによって測定した。

なお尿中未変化体排泄率は各分尿について尿量を測定し求めた。

6. 結果の解析

血圧、脈拍数、呼吸数、体温および臨床検査値

Fig. 1 1回静脈内投与試験における腹部聴診所見.
↑ : cisapride 投与

Fig. 2 1回静脈内投与試験における血圧, 脈拍数, 呼吸数および体温.

の投与前後の比較は、対応のある t 検定 (paired t-test) によって行った。

薬物動態値の解析にはコンパートメントモデルを適用し、RS/1 プログラムパッケージの Fit Function (Bolt Beranek and Newman 社) を用いた。

結 果

1. 自覚症状

2 mg 投与群では自覚症状の訴えはなかった。4 mg 投与群では 1 例において投与後 12 hr に舌のしびれ感の訴えがあった。

2. 身体所見 (腹部聴診所見)

2 mg 投与群および 4 mg 投与群において、投与後 30 min から 1 hr にかけて腸管雑音の頻度が亢進する傾向がみられた (Fig. 1)。

3. 血圧、脈拍数、呼吸数、体温および心電図

得られた成績を Fig. 2 に示す。

1) 血圧および脈拍数

2 mg 投与群では対象とした被験者が 2 名のため、統計学的解析を行わなかったが、測定値には異常は認められなかった。

4 mg 群では投与後 8 hr に収縮期血圧が有意に低下したが、拡張期血圧には変化は認められなかった。脈拍数は投与後 5 min から有意に増加する場合がみられたが、最高 84 拍/分までの変化であった。

2) 呼吸数および体温

2 mg 投与群では呼吸数および体温に異常値は認められなかった。

4 mg 投与群では呼吸数に変化は認められなかった。体温は投与後 8 hr および 36 hr で有意に上昇したが、正常域内の変化であった。

3) 心電図

4 mg 投与群で心拍数の増加が認められたほか、いずれの投与群でも不整脈の出現等の異常所見は認められなかった。

4. 臨床検査

2 mg 投与群では大きく正常域を逸脱した値は認められなかった。

Tab. 3 1 回静脈内投与試験における血漿中未変化体濃度

投与量 mg	投与開始後時間・hr										ng/ml (M±SD)
	1/20	1/12	1/4	1/2	1	2	4	8	12	24	
2 (n=2)	55.70 ±52.75	46.05 ±7.28	24.00 ±4.53	20.70 ±0.71	17.30 ±1.56	13.45 ±2.33	9.00 ±1.84	-	-	-	-
4 (n=5)	178.58 ±56.88	118.28 ±27.58	72.96 ±13.25	61.00 ±7.37	49.96 ±6.10	37.74 ±4.77	23.74 ±4.38	13.94 ±3.46	-	-	-

Tab. 4 1回静脈内投与試験における薬物動態値 (4 mg)

薬物動態値	被験者 No. 27	No. 28	No. 29	No. 30	No. 31	M $\pm$ SD
P	47	680	500	470	340	407 $\pm$ 235
A (ng/ml)	40	41	62	43	49	47 $\pm$ 9
B	18	38	56	35	44	38 $\pm$ 14
π	11	32	29	28	27	25 $\pm$ 8
α (h^{-1})	0.34	1.23	2.16	0.62	1.45	1.16 $\pm$ 0.72
β	0.066	0.176	0.161	0.076	0.156	0.127 $\pm$ 0.052
$t_{1/2}, \pi$	0.062	0.022	0.024	0.025	0.026	0.032 $\pm$ 0.017
$t_{1/2}, \alpha$ (h)	2.01	0.56	0.32	1.12	0.48	0.90 $\pm$ 0.69
$t_{1/2}, \beta$	10.5	3.9	4.3	9.1	4.4	6.4 $\pm$ 3.1
AUC _{0$\rightarrow$$\infty$} (ng $\cdot$ h/ml)	386	272	394	542	327	384 $\pm$ 101
Cl (l/h)	10.4	14.7	10.2	7.4	12.2	11.0 $\pm$ 2.7
Vc (l)	38	5	7	7	9	13 $\pm$ 14
Vd β	157	84	63	97	78	96 $\pm$ 36

Fig. 3 1回静脈内投与試験における平均血漿中未変化体濃度の推移。

4 mg 投与群では血液学的検査および血液生化学的検査において、投与前の値と比較して投与後に統計学的に有意差の認められた項目は、白血球分類 (basocyte), 血小板数, GPT, γ -GTP, Al-P, 血中 K および Cl, β リポ蛋白, コレステロールエステルおよび遊離コレステロールなどで

Fig. 4 1回経口投与試験および1回静脈内投与試験における平均血漿中未変化体濃度。

あった。しかし、白血球分類 (basocyte), GPT, β リポ蛋白を除いて全例正常域内での変動であり、全検査項目において大きく正常域をはずれた値はみられなかった。

尿検査および便検査において異常はみられなかった。

5. 薬物動態

Tab.5 1回静脈内投与試験における薬物動態値
(外国の試験成績を本報の方法によって解析した値)

薬物動態値	A.L	C.F.	H.S.	J.P.	M $\pm$ SD
P	316	665	266	286	383 $\pm$ 189
A (ng/ml)	36	62	30	28	39 $\pm$ 16
B	43	16	31	37	32 $\pm$ 12
π	36	68	28	25	39 $\pm$ 20
α (h^{-1})	2.90	0.27	1.16	0.42	1.2 $\pm$ 1.2
β	0.151	0.051	0.059	0.088	0.087 $\pm$ 0.045
$t_{1/2}, \pi$	0.019	0.010	0.025	0.028	0.021 $\pm$ 0.008
$t_{1/2}, \alpha$ (h)	0.24	2.60	0.60	1.64	1.27 $\pm$ 1.07
$t_{1/2}, \beta$	4.6	13.6	11.7	7.9	9.5 $\pm$ 4.0
AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	304	555	567	503	482 $\pm$ 122
Cl (l/h)	13.2	7.2	7.1	8.0	8.9 $\pm$ 2.9
Vc (l)	10	5	12	11	10 $\pm$ 3
vd β	87	141	119	90	109 $\pm$ 26

1) 血漿中未変化体濃度

Cisapride 2 mg または 4 mg を 1 回静脈内投与した時の平均血漿中未変化体濃度の時間的推移を Tab. 3 に示した。血漿中未変化体濃度の時間的推移には両投与量間で差は認められなかった。

消失相を充分測定しえた 4 mg 投与後の測定値について薬物動態値を算出するための解析を行い、その結果を Tab. 4 に示した。全例で 3-コンパートメントオープンモデルが適用可能であり、 π , α および β 相の除去半減期の平均値はそれぞれ 0.032, 0.90 および 6.4 hr であった。

今回得られた 4 mg 1 回静脈内投与試験成績と外国での試験の成績⁹⁾を比較し、Fig. 3 に示した。血中濃度については π 相では本試験の値の方がやや高く、 α 相では両試験の値がほぼ一致し、 β 相では外国での試験の値の方がやや高かった。それぞれの試験で得られた成績を解析する方法が異なるため、外国での試験成績を我々の方法で解析し、薬物動態値を算出した (Tab. 5)。6 例中 2 例が 2-コンパートメントオープンモデルに、4

例が 3-コンパートメントオープンモデルに適合し、消失半減期は π 相で本試験の値の方が高く、 α および β 相では外国での値の方が高かった。

2) 尿中未変化体排泄率

投与後 24 hr の尿中未変化体排泄率は 2 mg で検出限界 (約 0.5%) 以下、4 mg で 0.40~0.67% であった。

考 察

Cisapride は従来のベンザミド系薬剤とは異なり、ドーパミン拮抗作用をほとんど示さず²⁾¹⁰⁾、上部消化管⁵⁾¹¹⁾のみならず下部消化管¹²⁾¹³⁾の運動を賦活することが報告されている。

Cisapride の臨床での投与経路は経口であるが、腸管より吸収された後に効果を発現するので、臨床効果を裏付ける臨床薬理試験において本剤の消化管運動に対する作用を検討するには静脈内投与が望ましい⁶⁾。外国ではすでに健常人を対象として静脈内投与試験が行われており、安全性に問題がないことが報告されている³⁾。そこで、今回

我々は、日本人健康人を対象にして1回静脈内投与試験を行い、薬物動態の検討を行った。

4 mg 投与群において1例で舌のしびれ感の訴えがあった以外に、問題となる自覚症状はなかった。しかし、この訴えは投与後12 hrを経過してからのものであり、本剤による症状とは考えられない。先に実施した経口投与試験でみられた腹鳴の訴え¹⁾はなかったが、腹部聴診所見として腸管雑音の頻度が亢進し、さらに便の性状も泥状となる傾向が認められた。これらの変化は血中薬物濃度の推移とはほぼ一致しており、本剤の有する薬理作用に基づく所見と推察される。

血圧および体温については2 mg 投与群では異常は認められなかった。4 mg 投与群で収縮期血圧の低下および体温の上昇が認められたが、投与後8 hr以上経過してからの変動であり、また変動も生理的範囲であったことから、本剤による変化とは考えられない。

脈拍数については2 mg 投与群で異常は認められなかったが、4 mg 投与群では増加した。本所見は最高84拍/分までの変化であり、薬物が体内に残存していない投与後7日目においても有意差がみられることから、本剤との因果関係もなく特に問題とすべき所見ではないと考えられた。

呼吸数および心電図には異常は認められなかった。

臨床検査では血液学的検査および血液生化学的検査のいくつかの項目で、軽度に正常値を逸脱する例が認められ、また4 mg 投与群においては投与後に投与前値に比し統計学的に有意な変化が認められた項目があった。しかし、ほとんどの項目の変動は正常域内の変動であり、大きく正常値をはずれた例はなく生理的範囲と思われることから、これらの変動は本剤による異常ではないと考えられる。尿検査および便検査にも異常は認められず、臨床検査上問題とすべき所見はみられなかった。

平均血漿中未変化体濃度については2 mg および4 mg 投与後で類似した推移を示していることから、両投与量の範囲内では薬物動態に差はない

と考えられる。

経口投与試験では大部分の例で2-コンパートメントオープンモデルが適用できたが、本試験では3-コンパートメントオープンモデルに適合した。これは静脈内投与試験でみられる π 相のAUCが全体($AUC_{0-\infty}$)の約4%と小さいためと考えられる。

π 相および α 相の除去半減期はそれぞれ0.032 hr, 0.90 hrであり、両相における本剤の消失は速やかであると考えられる。2 mg 投与群と4 mg 投与群での $AUC_{0-\infty}$ を比較すると、4 mg 投与群での値は2 mg 投与群での値から推定される値の約1.9倍であった。これは本剤の薬物動態の個体間変動が大きく、しかも2 mg 投与群の例数が2名と少なかったためと推察される。

外国での試験成績⁹⁾を本報で用いた方法で解析したところ、本試験成績については全例が3-コンパートメントオープンモデルに適合したのに対し、外国での成績については6例中4例が3-コンパートメントオープンモデルに適合した。今回得られた薬物動態値を外国での試験成績から求めた値と比較するとやや異なるものの、全例の成績を比較すると個体間変動を考慮した場合ほぼ一致しているとみなされ、本剤の薬物動態に人種差はないものと推察される。

静脈内投与(4 mg)と経口投与(10 および20 mg)の平均血漿中未変化体濃度曲線を比べると、 α 相および β 相の推移は、ほぼ一致しており(Fig. 4)、代謝排泄については投与経路による違いはないと考えられる。

4 mg を静脈内投与した場合の $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ を算出し、この値と経口投与での $AUC_{0-24 \text{ hr}}^{1)}$ を用いて、10 および20 mg 経口投与時の絶対吸収率を求めると、10 mg 経口投与の場合で約35%、20 mg 経口投与の場合で約27%であった。ただし、静脈内投与群、10 mg 経口投与群および20 mg 経口投与群でそれぞれ被験者が異なるため、このようにして求めた値には個体間変動が含まれている。しかしながら、これらの値は外国において同一被験者を対象として求めた10 mg 投与時の絶

対吸収率 ($34 \pm 6\%$) とほぼ一致した。

結 語

日本人健常成人男子を対象にして cisapride 2 mg および 4 mg をそれぞれ 2 例および 5 例に 1 回静脈内投与し、安全性および薬物動態について検討した。

- 1) 本剤によると考えられる自覚症状は認められなかった。
- 2) 腹部聴診所見として腸管内雑音の頻度が亢進し、便の症状も泥状となる傾向が認められた。これらの所見は本剤の薬理作用に基づくものと考えられる。
- 3) 血圧、脈拍数、呼吸数、体温および心電図に異常は認められなかった。
- 4) 臨床検査成績には本剤投与に由来すると考えられる異常は認められなかった。
- 5) 血漿中未変化体濃度の時間的推移は 3-コンパートメントオープンモデルに適合した。 π , α および β 相の除去半減期の平均値はそれぞれ 0.032, 0.90 および 6.4 hr であった。
- 6) 投与後 24 hr の尿中未変化体排泄率は 2 mg で検出限界 (約 0.5%) 以下, 4 mg で 0.40~0.67% であった。
- 7) 以上の結果から、日本人健常成人男子における cisapride の静脈内投与試験での安全性が確認された。

謝辞：本試験の計画立案および試験成績の考察についてご指導ならびにご助言をいただいた静岡県立総合病院 三好秋馬院長および浜松医科大学薬理学教室 中島光好教授に深く感謝いたします。

なお、本試験に用いた cisapride 注ならびに 5% マンニトール液は吉富製薬(株)およびヤンセン協和(株)から提供された。本試験は昭和 59 年 5 月 20 日から 6 月 5 日にかけて東海大学医学部附属東京病院にて実施した。

文 献

- 1) 椎名泰文, 三輪 剛: Cisapride の臨床第 1 相試験 (第 1 報) — 1 回経口投与試験 —. 臨床薬

- 理, 16: 489-501 (1985).
- 2) 椎名泰文, 三輪 剛: Cisapride の臨床第 1 相試験 (第 2 報) — 反復経口投与試験 —. 臨床薬理, 16: 503-512 (1985).
- 3) Janssen Pharmaceutica 社資料 (1983).
- 4) Reboa, G., Arnulfo, G., Berti-Riboli, E. et al. : Colon motility and colonic reflexes in chronic idiopathic constipation. Effects of a novel enterokinetic agent, cisapride. Eur. J. Clin. Pharm., 26: 745-748 (1984).
- 5) Reboa, G., Berti-Riboli, E., Lucchetti, G. et al. : Prokinetic effects of cisapride on normal and reduced antroduodenal motility and reflexes. Curr. Ther. Res., 36: 18-25 (1984).
- 6) Van Daele, L., De Cuypere, A. and Van Kerckhove, M. : Routine radiological follow-through examination shows effect of cisapride on gastrointestinal transit. A controlled study. Curr. Ther. Res., 36: 1038-1044 (1984).
- 7) Corazziari, E., Scopinaro, F., Torsoli, A. et al. : Effect of R 51 619 on distal oesophageal motor activity and gastric emptying. Ital. J. Gastroenterol., 15: 185-186 (1983).
- 8) Verlinden, M. : Personal communication. (1983).
- 9) Van Peer, A., Woestenborghs, R., Reyntjens, A. et al. : Pharmacokinetics and bioavailability of a new gastrokinetic (R 51 619) after intravenous, oral and rectal administration in man : a preliminary study. Pharm. Weekbl. Sci., 5: 39 (1983).
- 10) Reyntjens, A., Verlinden, M., Verhaegen, H. et al. : Clinical pharmacological evidence for cisapride's lack of antidopaminergic or direct cholinergic properties. Curr. Ther. Res., 36: 1045-1052 (1984).
- 11) Schuurkes, J. A. J. and Van Neuten, J. M. : Control of gastroduodenal coordination : dopaminergic and cholinergic pathways. Scand. J. Gastroenterol., 19 (suppl 92) : 8-12 (1984).
- 12) Lee, K.Y., Chey, W. Y., Hamilton, D. et al. : Effect of cisapride on the motility of gut in dogs and colonic transit time in dogs and humans. Gastroenterol., 86: 1157 (1984).
- 13) Altaparmakov, I. : Effect of the novel gastrointestinal prokinetic cisapride on human colonic motility. Proceedings of the cisapride symposium, satellite to the Second European Symposium on Gastrointestinal Motility, Oxford, (1984).