新しい Ca 拮抗薬, MPC-1304 の健常人における 薬理作用と薬物動態—反復経口投与の成績—

織 部 尚 利*¹ 杉 本 孝 一*¹ 熊 谷 雄 治*¹
中 島 創*¹ 市 東 哲 夫*¹ 海老原 昭 夫*¹
大 橋 京 一*² 川 島 紘一郎*³ 山 上 久*⁴

(受付: 1989 年 6 月 9 日)

Pharmacodynamic and Pharmacological Effects of MPC-1304, a New Calcium Channel Blocker, in Healthy Subjects—Results of Multiple Oral Administration

Hisatoshi ORIBE*¹ Koichi SUGIMOTO*¹ Yuji KUMAGAI*¹
Hajime NAKASHIMA*¹ Tetsuo SHITOU*¹ Akio EBIHARA*¹
Kyoichi OHASHI*² Koichiro KAWASHIMA*³ and Hisashi YAMAGAMI*⁴

*¹ Department of Clinical Pharmacology, Medical College of Oita, Hazama, Oita-gun, Oita 879-56, Japan

*² Department of Clinical Pharmacology, Jichi Medical School

*³ Department of Pharmacology, Kyoritsu Pharmaceutical College

*⁴ Naruto Yamagami Hospital

The pharmacodynamic and pharmacological effects of MPC-1304 after multiple oral administration were studied in a cross-over double-blind fashion with sustained release formulation of nifedipine (10 mg Sepamit R® capsule) as reference drug, using 16 healthy adult male volunteers. They received 10 mg of MPC-1304 (once or twice a day) and 20 mg of nifedipine (twice a day) for 7 days.

Pharmacokinetics of MPC-1304 were assessed by measuring plasma and urine concentrations of MPC-1304 itself and its metabolites. After multiple administration of MPC-1304, plasma concentrations of MPC-1304 itself and MPC-1304-keto-H₂, the active metabolite, reached its plateau in 2 days and remained stable during the rest of the study.

The calculated pharmacokinetic parameters on the seventh day were almost the same as those on the first day and were not so different from those of the single-dose study.

The percent excretion ratio of MPC-1304 and its metabolites in 24-hr urine was not affected by multiple administration.

These results suggested that neither accumulation nor significant change of pharmaco-

*¹ 大分医科大学臨床薬理 〒879-56 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1

*² 自治医科大学臨床薬理 *³ 共立薬科大学薬理 *⁴ 久仁会鳴門山上病院

kinetics was observed in the plasma levels of metabolites even after multiple administration of MPC-1304.

Blood pressure did not change significantly both after MPC-1304 and nifedipine, though heart rate was transiently increased.

Following multiple administration of MPC-1304 and nifedipine, subjects complained of headache and dull-headedness but all of these were transient and tolerable. Notable abnormalities were not observed in laboratory findings during the study and so there was not significant difference for adverse effects between two drugs.

In conclusion, MPC-1304 can be expected to be a safe calcium channel blocker with hypotensive effect.

Key words: MPC-1304, calcium channel blocker, pharmacokinetics, pharmacodynamics, multiple oral administration

緒 言

MPC-1304 は高血圧症ならびに狭心症に対する治療薬として検討中の Ca 拮抗薬である。一般に Ca 拮抗薬では生物学的半減期が短かく、したがって薬理作用も長時間持続しないとされるが、本剤では徐放化により吸収過程をコントロールして、血漿中濃度を長時間維持するよう製剤設計がなされている。

MPC-1304 の健常人における 1 回経口投与の成績についてはすでに報告したが、今回は健常人を対象とした反復投与時における薬物動態、薬理作用ならびに安全性について検討したので、その成績を報告する。

対象および方法

1. 対 象

対象は本試験の目的、方法、予想される副作用等について十分な説明をうけた健常成人男子志願者のうち、健康診断にて本試験の被験者として適格と判断され、かつ文書にて同意を示した 16 名であった。年齢は 22~40 歳（平均 29.8 歳）、体重は 52~77 kg（平均 62.7 kg）であった。

2. 試験薬

試験薬はマルコ製薬（株）より提供された、1 g 中に MPC-1304 を 20 mg 含有する徐放性顆粒剤、対照薬は 1 錠中に nifedipine を 10 mg 含有する徐放錠（セバミット®-R カプセル 10）を用

いた。

3. 投与方法

被験者 16 名の臨床的背景を Tab. 1 に示す。これらの被験者に対して Tab. 1 に示すごとくコントローラーによる無作為割りつけを行い、MPC-1304 10 mg 1 日 1 回および 5 mg 1 日 2 回の 7 日間反復経口投与を行った。いずれの試験もセバミット®-R カプセル 10 1 日 2 回投与を対照とし、double dummy 法を用いて 4 週間間隔の二重盲検交差比較試験を実施した。試験薬は 1 日 1 回投与では午前 9 時に、1 日 2 回投与では午前 9 時と午後 7 時に、いずれも水道水約 100 ml とともに内服させ、朝食は投与 1 日目と 7 日目は絶食とした。また、喫煙は投与 1 日目と 7 日目において投与 12 時間前より 24 時間後まで禁止した。試験期間中、食事は 1 日約 1,800 kcal とし、運動量は室内において軽い運動の範囲内とした。なお本試験の実施に当たっては、試験に先立ち医師、弁護士ら 4 名より構成される倫理委員会を設置し、これらによる審査承認を得た試験を実施した。

4. 検 査

MPC-1304 の投与前および投与 1 日目から 10 日目において、Tab. 2 に示すタイムスケジュールに従って以下の項目について観察ならびに測定を行った。

- 1) 問診による自覚症状の聴取
- 2) 血圧および脈拍数：自動血圧計（日本コー

Tab. 1 被験者の臨床的背景および薬剤割りつけ

No.	被験者	年齢	身長 (cm)	体重 (kg)	クロスオーバー試験の順序
1日 10mg 1回投与群					
1	K.I	25	162	52	MPC-1304 → セノバミット®-R
2	K.O	27	168	60	セノバミット®-R → MPC-1304
3	S.O	28	162	55	セノバミット®-R → MPC-1304
4	T.T	25	162	55	MPC-1304 → セノバミット®-R
5	H.K	30	174	63	MPC-1304 → セノバミット®-R
6	K.A	26	171	64	MPC-1304 → セノバミット®-R
7	Y.N	36	164	60	セノバミット®-R → MPC-1304
8	K.I	39	173	75	セノバミット®-R → MPC-1304
Mean±SD		29.5±5.7	167.0±5.2	60.5±7.2	
1日 5mg 2回投与群					
9	T.M	22	173	60	セノバミット®-R → MPC-1304
10	T.Y	25	171	57	セノバミット®-R → MPC-1304
11	T.A	26	172	77	MPC-1304 → セノバミット®-R
12	S.O	28	163	55	MPC-1304 → セノバミット®-R
13	K.O	28	167	60	セノバミット®-R → MPC-1304
14	K.S	35	170	75	MPC-1304 → セノバミット®-R
15	Y.N	37	164	60	MPC-1304 → セノバミット®-R
16	K.I	40	173	75	セノバミット®-R → MPC-1304
Mean±SD		30.1±6.4	169.1±4.0	64.9±9.1	

Tab. 2 試験スケジュール

	1 日 前	1 日 目	2 日 目	3 日 目	4 日 目
時 刻	8 13 15 19	9 10 11 12 13 15 17 19	9 13 15 19	9 13 15 19	9 13 15 19
投与後の時間		0 1 2 3 4 6 8 10	0 4 6 10	0 4 6 10	0 4 6 10
食 事	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑
投 薬		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓
自 覚 症 状					
血圧・脈拍数等		○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
心 電 図		●			
臨床検査等		△			
血漿中濃度		○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
尿 中 排 泄	24時間蓄尿	□ ←	□ ←	□ ←	□ ←

	5 日 目	6 日 目	7 日 目	8 日 目	9 日 目	10 日 目
時 刻	9 13 15 19	9 13 15 19	9 10 11 12 13 14 15 17 19 23	9 13 19	9 13 18	9
投与後の時間	0 4 6 10	0 4 6 10	0 1 2 3 4 5 6 8 10 14	24	36 48	72
食 事	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑
投 薬	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓			
自 覚 症 状						
血圧・脈拍数等	○ ○	○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○			
心 電 図			●			
臨床検査等				△		
血漿中濃度	○ ○	○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○	○
尿 中 排 泄	□ ←	□ ←	□ ←	□ ←	□ ←	□

リン社製, BP 203) を用い, 5 分間の安静ののち, 坐位における血圧および脈拍数を経時的に測定した。

3) 薬物濃度: MPC-1304 の未変化体および 5 種の代謝物の血漿中濃度を測定するため, 経時的に採血を行った。また, 連続 24 時間ごとに蓄尿し, 投与 10 日目 (最終投与後 72 時間) まで MPC-1304 の未変化体および代謝物の測定を行った。

4) 血液検査: 投与前, 投与 4 日目の朝および最終投与日の翌朝に採血を行い, 以下の項目について検査を実施した。

赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 総蛋白, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, GOT, GPT, γ -GTP, CPK, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, Ca, P

5) 尿検査: 投与前および最終投与日の翌朝に以下の項目について検査を実施した。

比重, pH, 定性反応 (蛋白, 糖, ケトン体, ウロビリノーゲン, ビリルビン)

6) 心電図: 投与前 (投与 1 日目) および投与 5 時間後 (投与 7 日目) に記録した。

5. 薬物濃度の測定

血漿中および尿中の MPC-1304 未変化体および代謝物の測定はガスクロマトグラフィー法により行った¹⁾。

6. 薬物動態の解析

MPC-1304 未変化体および MPC-1304-keto-H₂ の血漿中濃度の実測値に基づいて各種薬物動態値の平均±標準偏差を算出した。生物学的半減期 ($t_{1/2}$) については最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) 以降の各時点 (少なくとも 3 時点) における血漿中濃度から非線形最小二乗法プログラムを用いて算出した。

結果

1. 薬物動態

MPC-1304 5 mg 1 日 2 回の 7 日間反復投与時の投与 1 日目から 7 日目の MPC-1304 未変化体および活性代謝物 MPC-1304-keto-H₂ の血漿中濃度の時間的推移を Fig. 1 に示す。未変化体および MPC-1304-keto-H₂ の血漿中濃度は投与 2 日目には定常状態となり, それ以降の濃度の上昇は認められなかった。

MPC-1304 5 mg 1 日 2 回投与時の未変化体および MPC-1304-keto-H₂ の薬物動態値は, 投与 1 日目において最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) はそれぞれ 3.1 ± 1.6 hr, 4.3 ± 1.7 hr (Mean $\pm$ SD, 以下同様), 最高血漿中濃度 (C_{max}) はそれぞれ 1.89 ± 0.88 ng/ml, 40.20 ± 9.78 ng/ml, 血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-24 hr) はそれぞれ 5.0 ± 1.7 ng·hr/ml, 177.1 ± 30.2 ng·hr/ml であった。また, 投与 7 日目において t_{max} はそれぞれ $4.0 \pm$

Fig. 1 MPC-1304 反復経口投与時の未変化体および代謝物の血漿中濃度. Mean $\pm$ SD, n=8.

1.5 hr, 4.8 ± 1.0 hr, $C_{\max}$ はそれぞれ 1.30 ± 0.54 ng/ml, 34.48 ± 2.26 ng/ml, AUC_{0-24} hr はそれぞれ 3.4 ± 1.1 ng·hr/ml, 174.3 ± 30.0 ng·hr/ml であり, 最終投与後の生物学的半減期は ($t_{1/2}$) はそれぞれ 1.1 ± 0.3 hr, 4.9 ± 3.1 hr であった (Tab. 3).

MPC-1304 10 mg 1日1回投与時の血漿中濃度の時間的推移については, 5 mg 1日2回投与の場合とほぼ同様のパターンを示した. また, 薬物動態値についてもとくに大きな差異は認められなかった.

MPC-1304 の尿中排泄については, 未変化体と代謝物をあわせた24時間尿中総排泄率でみると, 投与1日目から9日目において 10 mg 1日1回投与では投与量の 7.6~11.4%, 5 mg 1日2回

投与では 6.8~10.0% であった.

2. 血圧および脈拍数

MPC-1304 5 mg 1日2回投与時の坐位血圧および脈拍数の推移を Fig. 2 に示す. 血圧は MPC-1304 投与にて有意な変動を認めなかった. また, 対照薬のセパミット®-R 投与にても同様に血圧の有意な変動を認めなかった. 脈拍数は投与1日目と7日目において, MPC-1304, セパミット®-R とともに投与6時間後から8時間後において有意な増加を認めた.

3. 安全性

1) 自覚症状

MPC-1304 10 mg 1日1回および 5 mg 1日2回の7日間反復経口投与においてみられた自覚症状を Tab. 4 に示す. MPC-1304 10 mg 1日1回

Tab. 3 MPC-1304 反復経口投与 (5 mg×2 回/日) における薬物動態値

	$C_{\max}$ (1st) ng/ml	$t_{\max}$ (1st) hr	$C_{\max}$ (7th) ng/ml	$t_{\max}$ (7th) hr	$t_{1/2}$ hr	AUC_{1st} ng·hr/ml	AUC_{7th} ng·hr/ml
MPC-1304							
Mean	1.89	3.1	1.30	4.0	1.1	5.0	3.4
± S. D.	0.88	1.6	0.54	1.5	0.3	1.7	1.1
MPC-1304-keto-H ₂							
Mean	40.20	4.3	34.48	4.8	4.9	177.1	174.3
± S. D.	9.78	1.7	2.26	1.0	3.1	30.2	30.0

$t_{1/2}$: After final dose

Fig. 2 MPC-1304 反復経口投与 (5 mg×2 回/日) における坐位血圧および脈拍数. Mean±SD, n=8.

Tab. 4 MPC-1304 反復経口投与時の自覚症状

A. 10 mg×1 回/日			B. 5 mg×2 回/日		
被験者 No.	MPC-1304	セパミット®-R	被験者 No.	MPC-1304	セパミット®-R
1	頭痛(軽) 頭が重い(軽)	なし	9	なし	なし
2	頭痛(高) 顔がはてる(軽)	なし	10	頭痛(軽)	なし
3	頭痛(軽) 頭がボーッとする(軽)	頭がボーッとする(軽)	11	なし	なし
4	頭痛(軽)	頭痛(軽)	12	頭痛(軽) 胃もたれ(軽)	頭痛(高) 胃もたれ(中)
5	頭が重い(軽) 立ちくらみ(軽) 動悸(軽)	頭痛(軽) 頭が重い(軽) 立ちくらみ(軽)	13	頭重感(中) 顔はてり(高) 頭痛(高) 耳鳴り(高)	なし
6	なし	なし	14	頭重感(軽) 耳鳴り(軽)	頭重感(軽)
7	頭痛(中) 頭が重い(中)	なし	15	頭痛(軽) 頭重感(軽) 顔はてり(軽)	頭痛(中)
8	頭が重い(軽)	なし	16	頭重感(軽)	頭重感(中)

Tab. 5 臨床検査異常値

投与群	被験者 No.	項目 (正常域)	投与前	終了直後	1 週後	1 ヶ月後
10 mg×1 回	5	BUN (6-20 mg/dl)	16.9	23.1	17.5	20.0
	6	総ビリルビン (0.1-1.1 mg/dl)	2.0	3.1	1.1	1.9
5 mg×2 回	10	GPT (4-50 IU)	15	58	20	15

投与では8名中7名において頭痛、頭重感等の症状がみられたが、No. 7 の被験者を除き、いずれも軽度で一過性のものであった。一方、セパミット®-R では8名中3名において同様の症状がみられたが、いずれも軽度であった。

MPC-1304 5 mg 1日2回では8名中6名において頭痛、頭重感、顔面紅潮等の症状がみられ、No. 4 と No. 5 の被験者では強さは中等度ないし高度であったが、とくに治療を必要とするものではなかった。これに対し、セパミット®-R では8名中4名において、頭痛、頭重感、胃のもたれ等の症状が軽度ないし中等度の強さでみられた。

2) 血液検査

MPC-1304 10 mg 1日1回および5 mg 1日2回投与において、投与前後で測定した各種臨床検査値には有意な変動は認められなかった。個人別にみた臨床検査異常値を Tab. 5 に示す。MPC-1304 投与後に BUN、GPT の軽度上昇を認めた

が、いずれも投与中止後には正常化した。また、投与後に総ビリルビンの上昇を認めたが、これについては投与前および投与中止後も高値を認めており、本剤投与との関係については不明であった。

3) 尿検査

試験期間中を通じ、特記すべき異常は認められなかった。

4) 心電図

投与1日目と7日目に実施した心電図では、とくに異常な変化は認められなかった。

考 察

MPC-1304 の健常人における1回経口投与の成績はすでに報告したが、その成績では5~20 mg 1回経口投与にて有意な降圧作用を認め、安全性にもとくに問題がないことが示された。今回検討した反復経口投与の成績では、MPC-1304 10 mg

1日1回および5mg 1日2回の7日間反復経口投与において本剤の体内蓄積性は認められず、また薬物動態値は反復投与の前後ではほぼ一致した。さらに反復投与における薬物動態値は1回投与におけるそれらの値ともよく一致していた。MPC-1304の尿中排泄については、未変化体と代謝物をあわせた24時間尿中総排泄率は、10mg 1日1回と5mg 1日2回のいずれの投与時においても、試験期間中を通じてほぼ一定であり、反復投与による排泄パターンの変化はないものと考えられた。以上のことから、MPC-1304は反復投与によってもその薬物動態に変化をきたさず、また体内蓄積も起こらないことが示唆された。

薬理作用については、血圧はMPC-1304 10mg 1日1回投与、5mg 1日2回投与ともに有意な変動を認めず、また対照薬のセパミット®-R投与にて同様の結果であった。これについては、nifedipineでは高血圧患者に対して明らかな降圧作用を発揮するにもかかわらず、健康人の血圧を低下させないことが多くの研究者により指摘されており^{1~4)}、本剤の降圧作用についても今後さらに高血圧患者における検討が必要である。脈拍数については、10mg 1日1回投与と5mg 1日2回投与にて一過性の増加を認めたが、これには投与4時間後に摂取した食事の影響もあるものと思われた。

反復投与時にみられた自覚症状については、症状は1回投与時に比し、とくに大きな違いはなく、従来のCa拮抗薬で一般に認められるものであった^{5,6)}が、発現頻度は10mg 1日1回投与では8名中7名、5mg 1日2回投与では8名中6名と増加を示した。しかし、対照薬のセパミット®-Rと比べた場合、比較的軽症の例が多く、総合的には自覚症状における安全性はセパミット®-Rとほぼ同等と考えられた⁷⁾。

MPC-1304反復投与の前後において実施した各種臨床検査では、3名の被験者に異常値を認めた。GPTについては投与後に明らかに上昇を示し、投与中止後に正常化したことから本剤投与による可能性も否定できないと考えられた。しかしBUN、総ビリルビンについては、投与前、投与中

止後においても比較的高値を示し、変動の幅が小さいこと、またこれらが一般に薬剤以外の原因によっても変動しやすいことなどから本剤投与による可能性は少ないと考えられた。さらに被験者全員の投与前後における検査成績の検討でも有意な変動は認められなかった。以上より、本剤は自覚症状および臨床検査の成績から比較的安全なCa拮抗薬であると考えられた。

結 語

新しいCa拮抗薬MPC-1304を健康成人男子に反復経口投与(10mg 1日1回および5mg 1日2回)し、薬物動態、薬理作用ならびに安全性について検討した。

1) 血漿中薬物濃度は、1回経口投与時と同様にMPC-1304未変化体に比し、活性代謝物MPC-1304-keto-H₂が著しく大であった。

2) 反復投与により薬物動態に変化を来たさず、また体内蓄積性も認められなかった。

3) セパミット®-Rカプセル10 1日2回投与を対照とした比較試験では、MPC-1304(10mg 1日1回および5mg 1日2回投与)、セパミット®-Rともに有意な血圧の変動を認めなかった。

4) 自覚症状では頭痛、頭重感が比較的高頻度にみられたが、その大部分は軽度であり、総合的にはセパミット®-Rとほぼ同等と考えられた。

5) 臨床検査所見では3名の被験者においてBUN、総ビリルビン、GPTの軽度の変動を認めたが、その他には特に顕著な異常は認められなかった。

なお、本試験は徳島県鳴門市にある久仁会鳴門山上病院にて実施した。また、本論文の要旨は第9回日本臨床薬理学会において発表した。

文 献

- 1) Umeno, Y., Matsushima, E., Naniwa, M. et al.: Gas chromatographic-negative-ion chemical ionization mass spectrometric determination of a new dihydropyridine calcium antagonist (MPC-1304) and metabolites in human plasma and urine. *J. Chromatogr.*, **434**: 123-133 (1988).
- 2) Pedersen, O. L., Christensen, N. J. and Ramsch, K. D.: Comparison of acute effects of nifedipine and diltiazem on blood pressure and heart rate in healthy subjects. *Thromb. Haemostas.*, **63**: 100-104 (1989).

- pine in normotensive and hypertensive man. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **2**: 357-366 (1980).
- 3) Aoki, K., Sato, K., Kawaguchi, Y. et al.: Acute and long-term hypotensive effects and plasma concentrations of nifedipine in patients with essential hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **23**: 197-201 (1982).
 - 4) 菊地健次郎, 小林博昭, 仲尾 隆ほか: 健常者および本態性高血圧患者における Nifedipine 投与時の血行動態と薬物動態の関連について. *臨床薬理*, **13**: 623-637 (1982).
 - 5) Sorkin, E. M., Clissold, S. P. and Brogden, R. N.: Nifedipine—A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs*, **3**: 182-274 (1985).
 - 6) 増山善明, 国府達郎, 青江 肇ほか: 高血圧症に対する Nifedipine 製剤 (Sepamit 細粒) の臨床効果—多施設臨床試験成績—. *診療と新薬*, **19**: 69-81 (1982).
 - 7) 小川暢也, 今村吉水, 杉本 功ほか: 健常人での KB-1712 (ニフェジピン持効製剤) の第 I 相試験. *医学と薬学*, **12**: 643-649 (1984).