Flosequinan (BTS 49 465) の単回および連続 経口投与における血行動態および薬物動態

瀬部俊彦^{*1} 斎藤史郎^{*1} 西内 健^{*2}
小富正昭^{*3} 加地公代^{*3} 清水剛文^{*3}

(受付: 1990年11月7日)

Haemodynamics and Pharmacokinetics of Flosequinan (BTS 49 465)
after Single and Multiple Oral Administration in Healthy Volunteers

Toshihiko SEBE^{*1} Shiro SAITO^{*1} Takeshi NISHIUCHI^{*2}
Masaaki ODOMI^{*3} Kimiyo KAJI^{*3} and Takefumi SHIMIZU^{*3}

^{*1} The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, The University of Tokushima, Kuramoto-cho 3-18-15, Tokushima 770, Japan

^{*2} Cardiovascular division of Kenkohhoken Naruto Hospital

^{*3} Department of Drug Metabolism, Tokushima Research Institute, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

The effect on haemodynamics, pharmacokinetics, and safety of BTS 49 465 (flosequinan; 7-fluoro-1-methyl-3-methylsulphonyl-4-quinolone) were investigated in six healthy volunteers after single oral administration and in six other healthy volunteers after repeated oral administration.

The antihypertensive action of BTS 49 465 was observed beginning from 30 min after single oral administration and continuing for 6 hr. Pulse rate increased in accordance with the decrease in blood pressure. A steady state of plasma BTS 53 554, a major metabolite of flosequinan, was achieved on day 6 of multiple oral administration.

The $t_{1/2}$ (biological half life) after the final dose of the repeated administration was the same as that after single administration.

This study demonstrated that BTS 49 465 is rapidly absorbed by the gastrointestinal tract given that the t_{max} (peak time) of BTS 49 465 is 30 min. The $t_{1/2}$ of BTS 49 465 is 2.1 hr, while the $t_{1/2}$ of BTS 53 554 is 29 hr, which supports a once-daily regimen. Two percent of BTS 49 465 and 51% of BTS 53 554 were excreted in the urine within 96 hr after flosequinan administration. After multiple oral administration BTS 53 554 plasma concentration reached a steady state on day 6 and on day 10. After final dosing, the $t_{1/2}$ was comparable to that after single oral administration.

BTS 49 465 and BTS 53 554 did not accumulate in the body after multiple oral

^{*1} 徳島大学第一内科 〒770 徳島市蔵本町 3-18-15

^{*2} 健康保険鳴門病院循環器科

^{*3} 大塚製薬(株)徳島研究所代謝分析研究部

administration. Absorption and excretion after multiple oral administration were comparable to those after single oral administration.

Adverse reaction was limited to mild headache in all volunteers after single oral administration and in 5 of 6 volunteers after multiple oral administration. This symptom was, however, transient and improved without any treatment. There were no abnormal findings in the physiological or laboratory examinations.

Key words: healthy volunteer, flosequinan, vasodilator, haemodynamics, pharmacokinetics

緒言

Flosequinan (BTS 49 465; 7-fluoro-1-methyl-3-methylsulphanyl-4-quinolone) は 1979 年, 英国・ブーツ社において合成¹⁾, 開発された動脈系および静脈系のいずれの血管に対しても作用する血管拡張薬²⁾である。体内に吸収されたのち肝臓で S-酸化され, 母化合物と同程度の血管拡張作用を有する主要活性代謝産物 BTS 53 554 (7-fluoro-1-methyl-3-methylsulphonyl-4-quinolone) となる³⁾ (Fig. 1). BTS 53 554 の生物学的半減期は 31.3 ~ 38 時間^{2,4~6)}と長く, 臨床応用に際してはコンプライアンスの良さが期待される。薬理作用としては直接, 血管平滑筋に働くと考えられているが, 詳細についてはまだ不明である。

健常成人志願者における成績は, 諸外国では報告されているが^{2,4~6)}, わが国での成績はまだない。そこで, 健常成人男子(日本人)に flosequinan を単回経口投与および連続投与で経口投与したときの作用, 薬物動態ならびに安全性について検討した。

なお, 本試験は大塚製薬臨床薬理診療室治験審査委員会の承認のもと, 1986 年 10 月から 11 月

Fig. 1 BTS 49 465 (Flosequinan: 7-fluoro-1-methyl-3-methylsulphanyl-4-quinolone) およびその主要活性代謝産物 BTS 53 554 (7-fluoro-1-methyl-3-methylsulphonyl-4-quinolone) の構造式。

にかけて大塚製薬臨床薬理診療室にて行った。

対象と方法

1. 対象

健常成人男子を募集し, 本薬の非臨床試験成績および試験の目的, 方法および予想される副作用などについて十分な説明を行った。これらの志願者に健康診断を実施し, 本試験の被験者として適切であると考えられた 12 名 (単回経口投与試験に 6 名, 連続経口投与試験に 6 名) を志願者として選択した。なお, 試験開始に先立ち, 志願者から文書により同意を得た。単回投与試験における志願者の年齢は 23~33 歳 (平均 28.0 歳), 体重は 58~82 kg (平均 66.2 kg) であった。また, 連続経口投与試験における志願者の年齢は 25~38 歳 (平均 32.5 歳), 体重は 54~71 kg (平均 62.7 kg) であった (Tab. 1)。

2. 方法

本薬服用の 10 時間前より過激な運動, 喫煙, アルコールおよびキサンチン飲料の摂取を禁止した。

1) 単回経口投与試験

オープン形式で行い, Fig. 2 に示すスケジュールに従って, flosequinan 100 mg (50 mg カプセルを 2 カプセル) を午前 9 時に水 100 ml とともに経口投与し, 投与 4 時間後まで飲水, 喫煙および食事の摂取を禁止した。投与後 24 時間まで血圧, 脈拍数, 尿, 末梢血液, 血液生化学, 心電図および尿, 血漿中薬物 (BTS 49 465 および BTS 53 554) 濃度を測定 (定量限界 5 ng/ml 以下) した。ただし, 薬物濃度測定は投与後 96 時間まで行った。なお, 血圧測定は血圧連続監視装置 BP-203

Fig. 3-1 連続経口投与試験スケジュール (その1).

* : 第4日及び第6日のみ実施

Fig. 3-2 連続経口投与試験スケジュール (その2).

析し、有意水準は両側検定 5% 以下とした。

結果

1. 血圧および脈拍数に対する影響

単回経口投与試験では安静臥位の収縮期血圧および拡張期血圧はいずれの測定ポイントにおいても有意な低下は認められなかった。脈拍数は投与後 30 分より 12 時間（投与後 4 時間を除く）まで有意に増加した (Fig. 4)。立位では、収縮期血圧が投与後 30 分、2 時間および 6 時間に有意に低下した。また脈拍数は投与後 30 分より 8 時間まで有意に増加した (Fig. 5)。

連続経口投与試験では安静臥位の収縮期血圧および拡張期血圧に有意な変動は認められなかった。脈拍数は初回投与の前値に比較して 3 回目、7 回目の 3.5 時間後および 10 回目投与日の 6 時間以降に有意な増加が認められた。立位では収縮期血圧では 10 回目投与日の 8 時間後に、拡張期血圧では 2 回目投与日の 3.5 時間後、ならびに 10 回目投与日の 2 時間および 6 時間後に有意な低下が認められた。脈拍数は 3 回目、5～7 回目の 3.5 時間後および 10 回目投与日の投与前値ならびに 2 時間後以降に有意な増加が認められた。

Fig. 4 BTS 49 465 (100 mg) の単回経口投与後の安静臥位時の血圧 (mmHg) および脈拍数 (/分) (6 名の平均値±SE).

Fig. 5 BTS 49 465 (100 mg) の単回経口投与後の立位血圧 (mmHg) および脈拍数 (/分) (6 名の平均値±SE).

2. 薬物動態

1) 血漿 BTS 49 465 および BTS 53 554 濃度の推移

単回経口投与試験では、血漿 BTS 49 465 濃度は投与 30 分後に 1,850 ng/ml と最高値に達し、その後指数関数的に減少した。24 時間後には 6 例中 4 例が定量限界 (5 ng/ml) 以下となり、生物学的半減期 ($t_{1/2}$) は 2.1 時間であった。一方、BTS 53 554 は投与後 6 時間に血漿中濃度が 1,944 ng/ml と最高値となり、96 時間後にも 232 ng/ml と

Fig. 6 BTS 49 465 (100 mg) の単回経口投与後の BTS 49 465 および BTS 53 554 の血漿濃度の変化 (6 名の平均値±SE).

Fig. 7 BTS 49 465 (25 mg/日) の 10 日間連続経口投与後の BTS 49 465 および BTS 53 554 の血漿濃度の変化 (6 名の平均値±SE).

BTS 49 465 に比べ高値で、 $t_{1/2}$ は 29.0 時間であった (Fig. 6).

連続経口投与試験では、BTS 49 465 は投与 24 時間後には血中に検出されなかった。一方、BTS 53 554 の血漿濃度は 6 日目に定常状態となり、血漿濃度は 794~1,282 ng/ml の範囲で推移した。また、最終投与後の血中からの消失半減期は、30.9 時間と単回投与時とほぼ一致した値を示した (Fig. 7).

2) 薬物の尿中排泄

単回経口投与試験における BTS 49 465 の平均尿中排泄速度は 1 時間で最高となり、消失半減期は 2.4 時間であった。BTS 53 554 は投与後 8~12 時間で最高尿中排泄速度を示し、消失半減期は

Tab. 2 Flosequinan 100 mg 単回経口投与試験における血漿
および尿中の薬動力学パラメータ (平均値±SE)

		$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/ml)	$t_{1/2}$ (hr)
血 漿					
	BTS 49 465	0.67±0.11	1883±146	6486±1148	2.1±0.3
	BTS 53 554	6.00±0.89	1990±112	92757±4236	29.0±1.0
		$T_{\max}$ (hr)	$V_{\max}$ (% of dose/hr)	$TUE_{0-96\text{hr}}$ (% of dose)	$t_{1/2}$ (hr)
尿					
	BTS 49 465	0.5±0	0.83±0.15	2.00±0.40	2.4±0.2
	BTS 53 554	8.8±2.3	1.73±0.17	50.60±2.60	24.4±1.6

24.4 時間であった。また、投与後 96 時間までの尿中排泄率は BTS 49 465 で投与量の 2.0%, BTS 53 554 で投与量の 50.6% であった (Tab. 2)。

連続経口投与試験における BTS 53 554 の投与間隔毎の尿中排泄率の推移より、投与 6 回目には定常状態に達していた。また定常状態での BTS 49 465 および BTS 53 554 の尿中排泄率はそれぞれ 1.3~2.3%, および 62.7~66.6% であった。

3. 安全性

1) 自覚症状

単回経口投与では、6 例ともに軽度から中等度の頭痛、頭重感を認めた。また、1 例に嘔気、嘔吐を認めた。これらの症状はほぼ本剤投与 2 時間後より出現し、8~9 時間後まで持続した。

連続経口投与では 6 例中 5 例に軽度から中等度の頭痛、頭重感を認めた。これらの症状の発現は 1 例を除き一過性であり、いずれも 1 回目または 2 回目投与のおよそ 2~8 時間後に訴えた。単回および連続投与後のいずれの症状も許容範囲内で無処置のまま軽快した。

2) 理学的所見

単回経口投与試験では、薬剤に起因すると思われる有意な変化はみられなかった。

連続経口投与試験では、呼吸数は 10 回目投与後 2 時間目に、投与前値と比較して有意な減少を認めた。また体温は 10 回目投与後 8 時間目に、投与前値と比較して有意な上昇を認めたが、これらの変化はいずれも入院拘束による変化と思われる、薬剤に起因するものとは考えなかった。

3) 心電図

薬剤投与後にしらべた 12 誘導心電図の諸指標 (HR, PQ, QTc) は、投与前のものと比較して単回投与による HR の増加以外には問題となる変化は認められなかった。

4) 尿、末梢血液、血液生化学検査

単回、連続経口投与試験のいずれにおいても薬剤に起因すると思われる異常な変動はみられなかった。

考 察

本試験は、海外における日本人への単回経口投与試験⁶⁾の投与量 50, 100, 200 mg の循環動態への影響および安全性の結果を考慮し、単回経口投与で 100 mg の用量を設定した。また、連続経口投与は、単回経口投与の血漿濃度をもとに 1 分画モデルでシミュレーションを行い、定常状態で 100 mg 単回投与の最高血漿濃度を超さない 1 日 1 回 25 mg の用量とした。

1. 作 用

安静臥位における心拍数の増加は動脈系の拡張を示唆し、立位におけるそれは静脈系の拡張を示すといわれている⁷⁾。ここで、本剤の薬理作用は、基礎的には臨床用量における陽性変時作用はほぼ否定されたものが得られており^{8~10)}、また、臨床的にも Haas ら¹¹⁾により、心臓に対する直接作用は認められていない。そこで、本試験では本剤の両血管系に対する拡張作用を臨床的に検討するために、血圧および脈拍数を安静臥位で測定し、体位による違いをしらべた。

単回投与では、臥位の収縮期血圧は有意な変動を示さなかったが、脈拍数は有意な増加を示した。この増加は投与後1時間に最大となり、本剤の血漿濃度と考え合わせると、動脈拡張による血圧低下のための反射性の変化と考えられ、本剤の動脈系に対する拡張作用が示唆された。また、8時間から12時間後にかけての脈拍数の増加は、flosequinanの主要活性代謝産物である BTS 53 554 の血管拡張による反射に起因すると考えられる。

一方、立位では有意な収縮期血圧の低下と脈拍数の増加が認められた。このことは血液の末梢血管床への pooling, すなわち本剤の静脈系に対する拡張作用を示唆すると思われる。

連続投与時には、10日目の血圧は1日目に比べ全体的にやや低く、また脈拍数の増加が一部の例にみられたが、全投与期間を通じて一定の傾向はないので、血圧および脈拍数には、ほとんど影響を及ぼさないものと考えられた。

このことは、連続経口投与により血漿濃度が定常状態に達する(6日目)まで、累積的な血漿濃度の上昇が緩徐であり、それに伴う薬効による生体の生理的反射が軽微なためと思われる。

2. 薬物動態

Flosequinan 100 mg 単回投与後の BTS 49 465 濃度は $T_{\max}$ (最高血中濃度到達時間) が 0.67 時間であることより、本剤は経口投与後速やかに体内に吸収され、降圧効果を発現するものと考えられる。そして、数時間以上に持続する降圧効果は、主要活性代謝産物の BTS 53 554 の $T_{\max}$ が 6.0 時間であることより、本代謝物による効果と考えられる。

また、BTS 49 465 の尿中 $t_{1/2}$ は 2.4 時間と排泄が速やかであるのに比べ、その主要活性代謝産物である BTS 53 554 の尿中 $t_{1/2}$ は 24.4 時間と長いので、臨床使用に際しては1日1回のみの投与で十分と考えられる。

さらに、flosequinan の連続経口投与の場合にも、Fig. 7 に示したように6日目より定常状態となり、蓄積性も認められない。また、欧米人での成績^{5,6)}と比較しても本薬物の体内動態に相違は認

められなかった。

3. 安全性

自覚症状として頭痛または頭重感が認められたが、この症状は本剤の薬理作用である血管拡張作用によると思われる、いずれも一過性かつ許容範囲で、無処置のままに軽快している。また、理学所見、尿、血液、血液生化学および心電図検査においても本剤に起因する異常所見は認めなかった。

健常成人では一般的に血管の反応性が高く、血管拡張剤による頭痛が発現しやすい。しかし、心不全患者では末梢血管はより収縮状態にある¹²⁾ため、一般的に血管拡張薬投与による頭痛の頻度は少なくなることが予想される。したがってその臨床応用の結果が待たれる。

結 論

Flosequinan (BTS 49 465) を健常成人男子に単回および連続経口投与し、作用、薬物動態および安全性を検討した。

1. 作 用

単回経口投与では投与 30 分後より降圧作用がみられ、6時間以上持続した。それに伴い脈拍数は投与後 30 分より12時間まで有意な変化が認められた。また、連続経口投与では血圧および脈拍数にほとんど影響を与えなかった。

2. 薬物動態

単回経口投与では BTS 49 465 の $t_{1/2}$ は 2.1 時間と短時間であった。しかし、母化合物と同程度の効力を有する主要活性代謝産物 BTS 53 554 の $t_{1/2}$ は 29.0 時間と長く、1日1回のみの投与が可能であると考えられた。また、連続経口投与でも蓄積性は認められなかった。

3. 安全性

本剤の薬理作用の延長と考えられる頭痛または頭重感が単回経口投与では6例中6例、連続経口投与では6例中5例に認められたが、いずれも許容範囲内で、無処置のまま軽快した。また、理学的検査および尿、血液などの諸検査にも異常は認められなかった。

文 献

- 1) Mannhold, R. : BTS 49 465. *Drug. Future* 11 (3) : 177-178 (1986).
- 2) Cowley, A. J., Wynne, R. D. and Hampton, J. R. : The effects of BTS 49 465 on blood pressure and peripheral arteriolar and venous tone in normal volunteers. *J. Hypertens.*, 2 (Suppl 3) : 547-549 (1984).
- 3) Slegowski, M. B., Miller, C. and Porter, R. S. : Simplified high-performance liquid chromatographic determination of flosequinan and its metabolite in plasma, serum and urine. *J. Chromatogr.*, 425 : 227-232 (1988).
- 4) Paran, E., Porter, R. S. Lowenthal, D. T. et al. : Pharmacodynamic responses of flosequinan. *Clin. Pharmacol. Ther.*, February (1987).
- 5) Wynne, R. D., Crampton, E. L. and Hind, I. D. : The pharmacokinetics and haemodynamics of BTS 49 465 and its major metabolite in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 28 : 659-664 (1985).
- 6) Hind, I. D., Wynne, R. D., White, S. A. et al. : Pharmacokinetics of flosequinan and its major metabolite BTS 53 554, in Japanese volunteers. The Boots Company PLC., Reseach Report. Unpublished.
- 7) Wright, Samson : Samson Wright's *Applied Physiology*, 12th ed., The heart and circulation II Oxford U. Pr., pp. 108 (1982).
- 8) Investigation into the chronotropic effect of BTS 49 465 on cardiac muscle. The Boots Company PLC., Reseach Report, Unpublished.
- 9) Inotropic and chronotropic effects of BTS 49 465 on isolated guinea-pig atria. The Boots Company PLC., Reseach Report, Unpublished.
- 10) The cardiovascular effects of flosequinan, milrinone and nifedipine in conscious, instrumented dogs. The Boots Company PLC., Reseach Report, Unpublished.
- 11) Haas, G. J., Binkley, P. F., Carpenter, J. A. et al. : Central and regional hemodynamic effects of flosequinan for congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 63 : 1354-1359 (1989).
- 12) 久萬田俊明, 楠川禮造 : 心不全, 心臟病学, 朝倉書店, 東京, pp. 304-322 (1986).