

MAPIN T5 の臨床第一相試験 第2報：一週間連続服薬試験

中島光好 大口貞雄 橋本久邦
小黒捷義 滝口祥令

(受付：1982年6月28日)

Clinical Pharmacological Study of "MAPIN" T5 in Healthy
Volunteers
Second Report : Continuous Administration for One Week

Mitsuyoshi NAKASHIMA Sadao OHGUCHI
Hisakuni HASHIMOTO Katsunori OGURO
and Yoshiharu TAKIGUCHI

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of
Medicine

Following the first investigation of single dosage of "MAPIN" T5 in healthy subjects (First report), the effect of the drug was tested by successive daily administration for 7 days in the amount of 20 mg per day (2×10 mg) to 6 male and healthy subjects. Their age was 24.8 years on the average.

The test comprised "cardiac function test", various laboratory tests and observation of tolerance of the drug.

1. No subjective trouble attending the intake of the drug was observed except for a case where a nausea occurred 1.5 hours after the drug administration. This, however, was considered to be due to an overeating the day before and not to the drug itself.

2. Regarding "cardiac function test", among "systolic time intervals" significant lowering of isovolumetric contraction time and pre-ejection period/ejection time and increase of ejection fraction were observed one hour after the drug intake. These findings are indicative of the existence of cardiostimulatory effects of "MAPIN" after its oral

intake.

3. Among the laboratory tests nothing was to be noted except some elevation in GOT and GPT values of blood though both were within normal limits. This is considered of minor importance but further observation in a more prolonged and continuous administration might be desirable.

4. Detailed study for pharmacokinetics could not be performed this time because the quantitative estimation of concentration of "MAPIN" in the blood was not possible. However the serum samples were preserved in an appropriate refrigerator for future analysis and the results of such analysis in the future will elucidate the fate of the drug in the body.

Key words : Bufonis venenum, clinical pharmacological study, cardiogenic effect, consecutive dosing study

緒言

前回著者ら¹⁾は、日局センソを主成分とする MAPIN T5 の健常男子の経口 1 回服薬試験 (10 mg および 20 mg) を行い、忍容性と薬力学的検討を行った。その結果、忍容性は良好であり、連続服薬試験に移行してもさしつかえないと判断したので今回の試験を行った。1 回服薬試験と同様、忍容性と薬力学的検討、薬動力学的検討を目的とした。

本試験は、昭和 56 年 8 月 3 日より同年 8 月 11 日までの期間、浜松医科大学において、医師の監視下に実施した。

試験方法

1. 被験者の選択

第 1 報と同様の検査を男子志願者について施行し、健常者 6 名を選び、本試験への参加を同意書にて確認した。

被験者の年齢は 20 歳～33 歳で平均年齢 24.8 歳、平均体重は 63.7 kg であった。詳細は Tab. 1 の通りである。

2. 薬剤

1 錠中に、日局センソ 5 mg を含有する、単回服薬時に使用したと同じ錠剤 MAPIN T5 を使用した。組成は次のとおりである。

MAPIN T5 1 錠中

(日局) センソ	5.0 mg
(日局) 乳糖	112.6
(日局) ステアリン酸マグネシウム	2.4
合計	120.0 mg

服薬量は 1 回 10 mg (2 錠) 1 日 2 回、午前 9 時と午後 9 時に空腹時を避けて服用させた。

3. 実施スケジュール (Tab. 2)

被験者としての検査に合格した 6 名に対し、試験に備えて 1 週間前より健康維持に努めるように指導した。また試験前日より終了までは酒類、コーヒー、紅茶、緑茶の飲用を禁止した。飲水には麦茶と水を用いた。喫煙は 1 日 10 本以内の範囲で許可した。激しい運動は禁止した。

Tab. 1 Age, Body Weight, Stature and Blood Pressure of Subjects

被験者	年齢	体重 (kg)	身長 (cm)	血圧 (mmHg)
1. S. I.	33	55	175	111/78
2. T. S.	24	60	166	124/75
3. M. N.	28	54	168	130/73
4. H. M.	23	80	173	124/88
5. S. I.	21	79	174	127/77
6. S. N.	20	54	164	125/80

Tab. 2 Schedule of the Consecutive Oral Administration Study

時刻	第1・4・7日目										第2・3・5・6日目										第8日目	終了7日後
	7:30	9:00	9:30	10:00	11:00	12:00	15:00	18:00	19:00	21:00	7:30	9:30	10:00	11:00	15:00	18:00	19:00	21:00	7:30			
服薬後の時間	服薬前	0	30分	1時間	2時間	3時間	6時間	9時間	10時間	0	服薬前	0	1時間	2時間	6時間	9時間	10時間	0				
服薬			○							○			○					○				
食事	○					○		○			○						○		○			
血圧	○			○	○	○	○				○			○					○	○		
脈拍数	○			○	○	○					○			○					○	○		
体温	○				○		○	○		○	○			○	○	○	○	○	○	○		
体重	○									○									○	○		
自覚症状		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
心機能検査 ^{a)}	○			○																		
心電図(12誘導)	○			○							○		○						○	○		
臨床検査 ^{b)}	○																		○	○		
血中動態検定用	○			○	○	○	○				○			○					○			
尿検査 ^{c)}	○										○								○	○		
尿量 ^{d)}	朝の服薬直前(9:00)より翌朝服薬直前(9:00)まで24時間蓄尿																					

a) 心機能検査：心電図(ECG)、心音図(PCG)、頸動脈波、心超音波図(心エコー図)(UCG)

b) 臨床検査：赤血球数(RBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、網赤血球数、白血球数(WBC)・分画、血小板数(pl)、プロトロンビン時間(PT)、部分トロンボプラスチン時間(PTT)、血糖値(T-BS)、総タンパク(T-P)、A/G、タンパク分画、TTT、ZTT、ビリルビン(Bil)、GOT、GPT、Al-P、LDH、LAP、 γ -GTP、ch-E、CPK、BUN、尿酸、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、総コレステロール(T-cholesterol)、HDL-コレステロール、エステル型コレステロール、中性脂肪、 β -リポタンパク、黄疸度合、乳糜度合、溶血度合

c) 尿検査：タンパク、糖、アセトン体、pH、ウロビリゲン、ビリルビン、溶血

d) 尿量：蓄尿し24時間尿量を測定する。摂水量は各被験者に記録してもらう

その他：タバコは1日10本まで、アルコール飲料は一切飲まないこととする

*：7日目は無し

Tab. 2の試験実施表に従って試験を行った。試験中は医師および看護婦の監視下において、7日間連続服薬し、8日目の午前に規定の検査項目を完了し、健康上異常の無いことを確認し、更に1週後に検査を実施し、異常の無いことを再確認して試験終了とした。

試験開始にあたって服薬前の検査を行い、8時15分に一定の食事を摂らせた後、午前9時に第1回目の服薬を行った。昼食、夕食はそれぞれ午前12時と午後6時の検査が終了したのちに摂らせた。飲水量には特に制限を加えず各被験者に、

その容量を記録させた。

検査項目は以下の通りである。

血圧・脈拍数：第1・4・7日目は服薬前と服薬後30 min, 1, 2, 3 hrの5回、第2・3・5・6日目は朝の服薬前と服薬後1 hrの2回、および服薬終了日の翌朝(8日目)に測定した。血圧は座位にて上腕で行い、脈拍数を同時に測定した。

体温：服薬期間中毎日、服薬前と朝の服薬後2, 6, 9, 10 hrの5回および、服薬終了日の翌朝(8日目)に、腋下で測定した。

自覚症状：被験者が常時チェックし、何らかの

異常を感じた症状発現の時点で、症状と発現時刻、経過を自身で記録させた。

心電図 (12 誘導)：服薬期間中毎日、服薬前と服薬後 1 hr の 2 回および、服薬終了日の翌朝 (8 日目) に記録した。

心機能検査：心電図、心音図、頸動脈波、心エコー図を服薬 1 日目、4 日目、7 日目の朝の服薬前と服薬後 1 hr に測定した。測定記録より systolic time interval [駆出時間 (ET), 前駆出期 (PEP), 等容収縮期 (ICT), PEP/ET], 左室拡張期短径 (LVDd), 左室収縮期短径 (LVDs) を計測し、拡張終期容積 (EDV), 収縮終期容積 (ESV), 1 回拍出量 (SV), 1 回拍出量係数 (SI), 心駆出率 (EF), 心拍出量 (CO), 心係数 (CI), 1 回仕事量係数 (SWI), 全末梢血管抵抗 (SVR), 平均左室内径収縮速度 (mean Vcf) を求めた。

臨床検査：早朝空腹時服薬 1 日目、4 日目、服薬終了日の翌朝に Tab. 2 に示す項目について行った。4 日目の検査は、翌日の服薬開始前までに結果を出し、異常の無いことを確認してから以後の試験を続行した。

尿検査：服薬期間中毎日、朝の服薬開始前空腹時に行った。

尿量：24 hr 尿量を服薬開始前と服薬期間中毎日の計 8 回測定した。

血中濃度測定用採血：血圧測定時と同時に採血し、血漿にして後日定量の目的で凍結保存した。

試験成績

1. 血圧、脈拍数、体温 (Fig. 1, 2)

血圧には大きな変動はないようであるが、毎朝の服薬前値血圧に比し、服薬後の収縮期血圧のわずかな上昇と、拡張期血圧の下降傾向が毎回認められた。収縮期血圧は 4 日目の 30 min, 1, 2, 3 hr 後と 6 日目の 1 hr 後および、7 日目の 3 hr 後に有意 (paired t test $p \leq 0.05$) に上昇し、拡張期血圧は 1 日目の 30 min, 1 hr 後と 5 日目の 1 hr 後および、7 日目の 30 min, 1 hr 後に有意に下降していた。心機能測定時に測定した血圧値でも同様に、毎回収縮期血圧は上昇、拡張期血圧は下降方

向に変動した (Fig. 2)。

脈拍数は測定日の第 1, 4, 7 日目ともに 3 hr 後に有意に低下した。しかし 1 hr 後では変化は認められなかった (Fig. 1, 2)。

体温は毎日、服薬後わずかに上昇した (Fig. 1)。

2. 自覚症状

4 日目の朝の服薬 1.5 hr 後に、約 25 min 間のむかつきを訴えたものが 1 例 (No. 5. S. I.), 5 日目に鼻づまりを訴えたもの 1 例 (No. 3. M. N.) があった。

3. 心機能検査 (Fig. 2)

等容収縮期時間 (ICT) は、1 日目および 7 日目の服薬前がそれぞれ 45 ± 7 (Mean \pm S. E.) msec, 44 ± 7 msec に対して、服薬 1 hr 後がそれぞれ 33 ± 3 msec, 32 ± 3 msec と有意に短縮した。4 日目の ICT は服薬前 49 ± 5 msec, 服薬後 40 ± 5 msec でやはり短縮傾向がみられた。

心駆出率 (EF) は、1 日目の服薬前が 0.70 ± 0.01 , 服薬後が 0.75 ± 0.02 と増加方向に変化した。4, 7 日目は服薬前がそれぞれ 0.69 ± 0.02 , 0.71 ± 0.02 に対して、服薬 1 hr 後がそれぞれ 0.75 ± 0.02 , 0.77 ± 0.01 で有意に増加した。

平均左室内径収縮速度 (mean Vcf) は、ほぼ EF と同様の変化を示し、1, 4, 7 日目の服薬前がそれぞれ 1.35 ± 0.06 circ/sec, 1.32 ± 0.06 circ/sec, 1.42 ± 0.09 circ/sec, 服薬 1 hr 後がそれぞれ 1.55 ± 0.08 circ/sec, 1.58 ± 0.08 circ/sec, 1.72 ± 0.05 circ/sec であった。

前駆出期/駆出時間 (PEP/ET) は 1 日目の服薬前が 0.34 ± 0.01 , 服薬後が 0.30 ± 0.02 で有意に減少した。4, 7 日目は服薬後減少方向に変化した。

1 回拍出量係数 (SI), 心係数 (CI) には有意の変化が認められなかった。

全末梢血管抵抗 (SVR) は測定日の 3 日間すべて減少を示したが有意な変化ではなかった。

4. 心電図

異常は全く認められなかった。

5. 臨床検査

各被験者毎に服薬開始前、4 日目、8 日目の検

査値を検討すると、正常値よりやや逸脱している項目は、被験者 No. 1. S. I. の白血球数（8日目、 $9200/\text{mm}^3$ ）、血糖値（8日目、 128 mg/dl ）、No. 2. T. S. のCPK（8日目、 136 IU ）、No. 3. M. N. の中性脂肪（8日目、 219 mg/dl ）、No. 4. H. M. のGPT（4、8日目、 36 U ）が主なものである。他にも変化は認められたが、測定上の変動と思われる、病的な意義はないと考えられる。

6名の平均として有意な増加を示した項目は、8日目のGOT（服薬前 18.7 ± 2.1 (Mean \pm S.D.)

U \rightarrow 8日目 $22.7 \pm 3.1 \text{ U}$) と GPT ($13.5 \pm 4.5 \text{ U} \rightarrow 28.3 \pm 6.9 \text{ U}$) の2項目である。有意な減少を示した項目は、4日目の白血球数（服薬前 $6167 \pm 1568/\text{mm}^3 \rightarrow$ 4日目 $5267 \pm 1346/\text{mm}^3$ ）、LDH ($269 \pm 14 \text{ IU} \rightarrow 242 \pm 12 \text{ IU}$)、CPK ($65 \pm 14 \text{ IU} \rightarrow 60 \pm 15 \text{ IU}$)、尿酸 ($5.4 \pm 0.8 \text{ mg/dl} \rightarrow 4.4 \pm 0.7 \text{ mg/dl}$)、8日目の赤血球数（服薬前 $501.2 \pm 21.2 \times 10^4/\text{mm}^3 \rightarrow$ 8日目 $488.5 \pm 31.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ ）、ヘマトクリット ($46.0 \pm 1.7\% \rightarrow 44.9 \pm 2.3\%$)、ヘモグロビン ($15.4 \pm 0.7 \text{ g/dl} \rightarrow 15.0 \pm 0.7 \text{ g/dl}$),

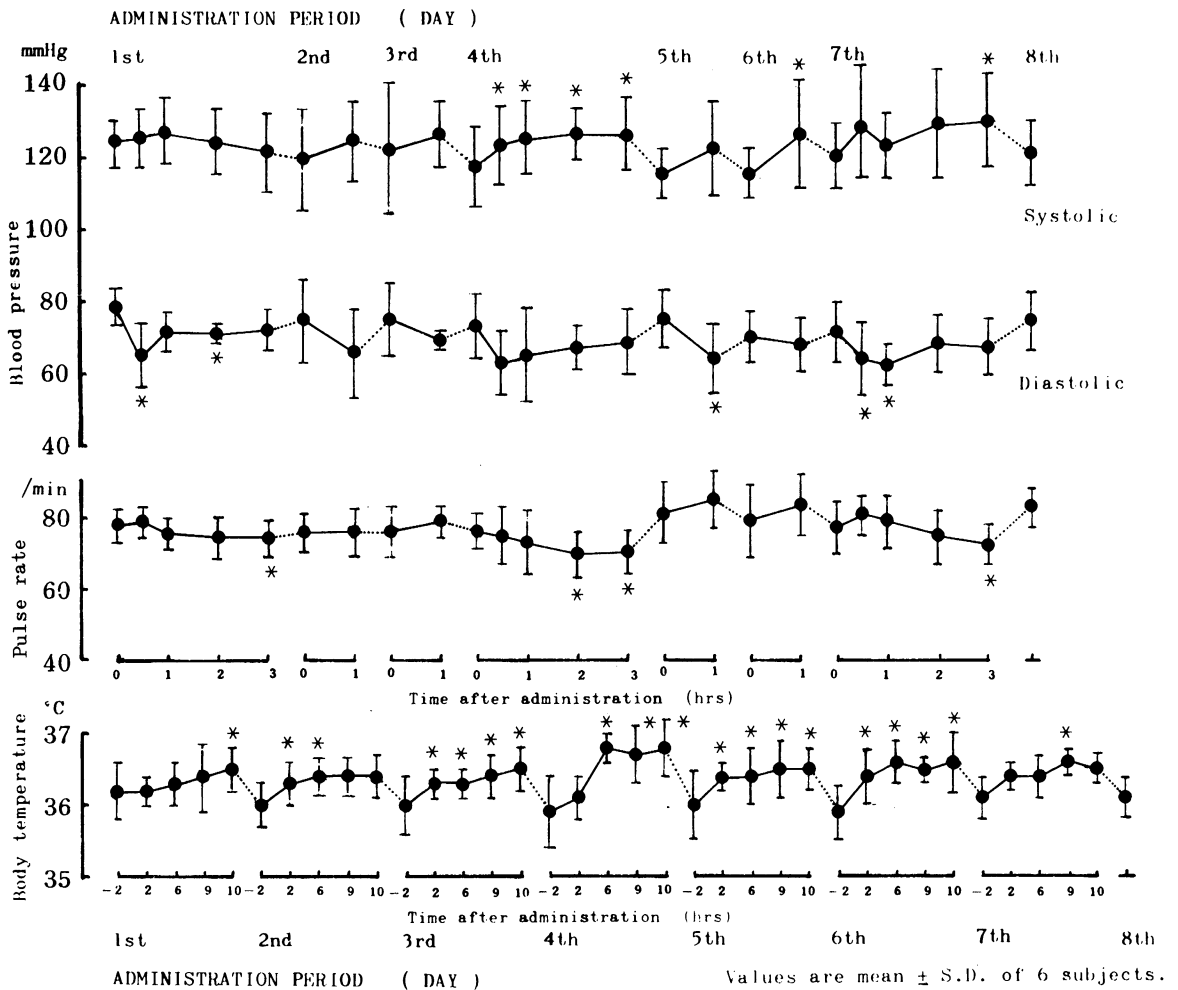


Fig. 1 Influence of MAPIN T5 on blood pressure, pulse rate and body temperature. Values are mean \pm S.D. of 6 subjects. Stars (*) stand for statistical significance by paired t test ($p \leq 0.05$). The control value is taken at every day before administration.

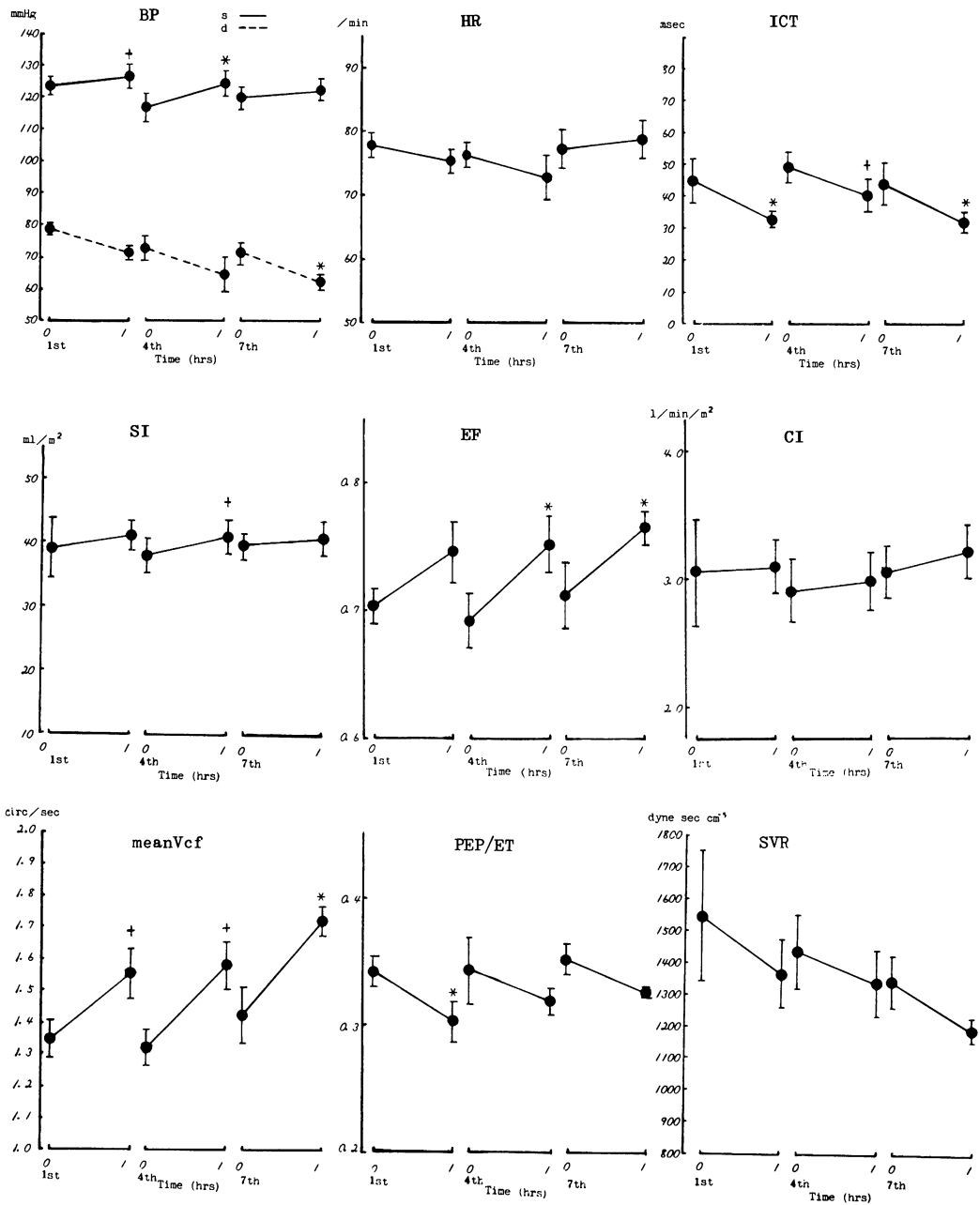


Fig. 2 Influence of MAPIN T5 on the cardiac function. Values are mean \pm S.E. of 6 subjects. Stars (*) and (†) stand for statistical significance by paired t test (respectively $p \leq 0.05$, $p \leq 0.1$). The control value is taken at every day before administration.
 BP; Blood pressure s; systolic d; diastolic
 HR; Heart rate ICT; Isovolumetric contraction time
 SI; Stroke index EF; Ejection fraction CI; Cardiac index
 meanVcf; Mean velocity of circumference PEP; Pre-ejection period
 ET; Ejection time SVR; Systemic vascular resistance

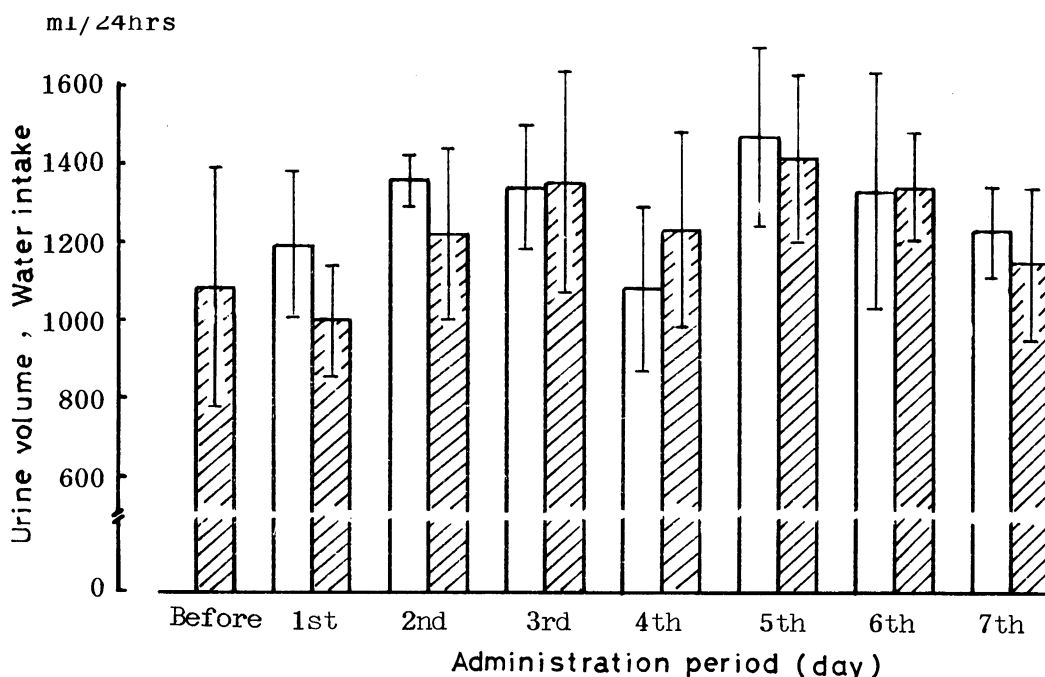


Fig. 3 Influence of MAPIN T5 on the urine volume.

Values are mean \pm S.D. of 6 subjects. White columns indicate the water intake. Lined columns indicate the urine volume.

クレアチニン (1.04 ± 0.11 mg/dl \rightarrow 0.97 ± 0.10 mg/dl), Na^+ (141 ± 1 mEq/l \rightarrow 139 ± 2 mEq/l), 4, 8日目両日のコリンエステラーゼ (1.00 ± 0.18 Δ pHU \rightarrow 0.89 ± 0.13 Δ pHU \rightarrow 0.90 ± 0.14 Δ pHU), Ca^{2+} (4.8 ± 0.2 mEq/l \rightarrow 4.3 ± 0.1 mEq/l \rightarrow 4.4 ± 0.1 mEq/l) の11項目であった。これらの項目の中で経日的変動を示したのはGPT, 赤血球数の2項目であった。

これらの項目を含め全項目の平均値は全て正常範囲内であった。

尿検査の異常は認めなかった。

7. 尿量 (Fig. 3)

尿量は飲水量とほぼ比例して増減した。

8. 連続服薬試験終了7日後の諸検査

No. 4. H.M. のコリンエステラーゼ (0.75 Δ pHU) を除いて全て正常範囲内であった。

考 察

前回著者らは, MAPIN T5 の1回服薬試験を

行い, 10 mg 服薬で異常なく, 20 mg 服薬では, 胃腸症状の出現をみた¹⁾。この場合の服薬は, 空腹時であり, この胃腸症状は発現時間も考慮すると中枢作用ではなく, 局所刺激作用の可能性が大きいと考えられた。故に今回の連続服薬にあたっては, 1回10 mg, 1日2回, 計1日20 mg を午前9時と午後9時の空腹時を避けて服薬することにした。

血圧の変化は, 収縮期血圧の上昇と拡張期血圧の下降傾向である。これらは単回服薬でも傾向が認められていたが, 今回毎回測定時に同じ方向の変化が認められることより薬物の作用と思われる。これはセンソ中に含まれる水溶性成分の bufotenidine などカテコールアミン様作用物質の影響によるのかもしれない²⁾³⁾。

一方, 脈拍数は1 hr 後では下降はしなかったが, 3 hr 後に有意に低下しており, これらは血圧の変化と時間的にわずかなずれがあるが, 別の成分 bufadienolides の影響によるのかもしれない。

体温の服薬後のわずかな上昇は日内変動によるものと思われる。

心機能の検査結果は単回服薬時と異なり、収縮期時間 (STI)、心駆出率 (EF) などに服薬後 1 hr で変化が認められた。この差は、服薬が 1 回服薬時には空腹時に、連続服薬時には朝食後であったこと、ラットの経口投与試験で、その吸収、排泄が早いという結果⁹⁾などを考え合わせ、1 回服薬時には作用がピークを過ぎた減弱時に測定していたことによるとも考えられる。この点は今後薬物の血液中濃度定量的結果で明らかにされるであろう。

作用持続時間については、第 4、7 日目朝の服薬前の血圧、脈拍数、心機能の値が、第 1 日目朝の服薬前に比しほとんど変化がなく、12 hr は作用が持続しないものと思われる。ただ全末梢血管抵抗のみが経日的に下降しており、この点は今後臨床での長期与薬の観察で明らかにされるであろう。

20 mg の単回服薬で認められた胃腸症状は今回はほとんど認められなかった。服薬が 1 回 10 mg であったこと、および空腹時でなかったことによるのであろう。この点と作用持続の点からも食後服薬がより望ましいと思われる。

臨床検査値で問題となるのは赤血球数の減少と GPT の上昇である。赤血球数の減少は服薬前の 2.5% 程度の減少であり、1 週間に採血が計約 200 ml 行われた影響かもしれない。また GPT の上昇は正常範囲内であり、水野らの臨床与薬例 31 例⁹⁾でも有意の変化は認められていないことより薬物によるものとは断定し難い。服薬量も異なっており、否定はできないので、今後臨床使用において注意検討が必要であると考えらる。

まとめ

健康成人男子 6 名 (平均年齢 24.8 歳) を対象に、MAPIN T5, 20 mg/日 (10 mg/回, 2 回) 7 日間服薬における忍容性の検討および心機能検査を行った。

1. 自覚症状は、特に薬剤による異常と考えら

れるものはなかった。1 例に 4 日目の朝の服薬 1.5 hr 後に、むかつきがみられたが、これは前日の過食の影響の可能性もあり、薬剤との関連は少ないと考えられた。

2. 臨床検査値の変動は、単回服薬試験では GOT, GPT が減少方向であったのが、今回は上昇方向であった。これらは正常域内の変動であるが、今後注意して観察する必要があると思われる。その他の検査所見では薬物による影響はみられなかった。

3. 心機能の指標のうち、等容収縮期の有意な短縮、前駆出期/駆出時間の減少、心駆出率の増加が、服薬 1 hr 後に認められた。これらの結果は、MAPIN T5 が強心作用を有することを示唆する。

4. 薬物動態の検討は今後、血中薬物の濃度微量定量法の確立をまって施行する予定である。

謝辞：試験実施に御協力をいただいた本教室の高橋勢津子看護婦、中央機器センター技官、野末佳春氏および、臨床検査に御協力をいただいた県西部浜松医療センター検査部の方々に深謝するとともに、被験者および薬剤の提供をいただいた救心製薬株式会社の関係各位に深謝の意を表します。

文 献

- 1) 中島光好, 大口貞雄, 橋本久邦ほか: MAPIN T5 の臨床第一相試験. 第 1 報: 1 回服薬試験. 臨床薬理, 13: 529-538 (1982).
- 2) 重井達朗, 石川直久, 滝 和美ほか: センソおよびセンソ含有製剤の水溶性浸出液ならびに cinobufagin のイヌ心肺標本に対する作用について. 応用薬理, 15: 437-445 (1978).
- 3) Chen, K. K., Jensen, H., and Chen, A. L.: The Pharmacological action of the principles isolated from Ch'an Su, the dried venom of the chinese toad. J. Pharmacol., 43: 13-50 (1931).
- 4) 東間章二, 斉藤 隆: センソ血中濃度測定予試験. 救心製薬(株)総合研究所資料, (1981).
- 5) 水野 康, 土田哲男, 堀場希次ほか: うっ血性心不全に対する救心の効果について (第 2 報). 基礎と臨床, 12: 1692-1720 (1979).