

骨粗鬆症治療剤 Alendronate (MK-217) の 閉経後婦人を対象とした単回および 7日間連続投与試験

中島光好*¹ 金丸光隆*² 武永敬博*³
長尾龍一*⁴

(受付：1994年11月15日)

Single and 7-day Multiple Dose Studies of Alendronate (MK-217) in Postmenopausal Women

Mitsuyoshi NAKASHIMA*¹ Mitsutaka KANAMARU*²
Norihiro TAKENAGA*³ and Ryuichi NAGAO*⁴

*¹ Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

*² Sitoro Clinic

*³ Development Research Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁴ Clinical Research Department 2, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

Single and 7-day multiple dose studies of MK-217, a new aminobisphosphonate, were conducted on 5 Japanese postmenopausal female volunteers. The safety of the drug, pharmacokinetics and its effects on biochemical markers of bone turnover were investigated.

In the single dose study, 10 mg of MK-217 was administered to 5 subjects 2 hours before breakfast and in the 7-day multiple dose study, the same dose of MK-217 was administered one-half hour before breakfast.

No abnormal changes were observed in subjective symptoms, blood pressure, pulse rate, respiratory rate, body temperature, ECG and body weight in both studies. In the 7-day multiple dose study, an increase in alkaline phosphatase (Al-p) was observed in one subject. The relationship of this phenomenon to the drug was unknown. Following the 7-day multiple dose study, serum osteocalcin (CIS method) and urinary pyridinoline (deoxy- and hydroxylysyl pyridinoline) were decreased significantly.

Less than 1% of the administered dose of MK-217 was excreted in urine in both studies, although the excretion rate was higher in the single dose study than in the multiple dose study.

*¹ 浜松医科大学薬理 〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 志都呂クリニック *³ 萬有製薬株式会社 開発研究所 *⁴ 同 臨床開発第2部

Key words : alendronate, aminobisphosphonate, postmenopausal women, bone remodeling marker

はじめに

社会の高齢化に伴い骨粗鬆症に対する関心が高まり、その治療が临床上重要な問題となっている。わが国では400万～500万人が罹患していると推定され¹⁾、骨粗鬆症により毎年大腿部骨折が約5万人ずつ発生し²⁾、いわゆる寝たきり老人の増加の原因となっている。したがって、骨粗鬆症をいかに予防し、治療するかは今日の重要な課題である。

Alendronate sodium hydrate (Fig. 1, 化学名 monosodium 4-amino-1-hydroxy-butylidene-1,1-diphosphonate trihydrate : MK-217) は、イタリアの Gentili 社で開発された amino bisphosphonate である。

MK-217 は、Schenk ら³⁾により、成長過程ラットにおける骨吸収阻害作用が確認され、さらに坐骨神経切除不動ラットにおける骨カルシウム減少抑制作用⁴⁾およびエストロゲン欠乏性骨粗鬆症ラットにおける骨量減少抑制作用⁵⁾、また卵巣摘除ヒヒにおける骨量減少抑制ならびに骨強度の増加作用など⁶⁾、動物実験において骨量減少に起因する骨粗鬆症の治療に有効であることが示唆された。また、海外臨床試験では閉経後の女性を対象とした6週間連続投与試験(5～40 mg)で用量依存的に骨量の増加が認められ、骨粗鬆症の治療に有用であることが示唆されている⁷⁾。

本邦においても、すでに実施された MK-217 の健常成人男子に対する第1相単回投与試験(5～40 mg)、7日間連続投与試験(20 mg)ならびに14日間連続投与試験(20 mg)において、安全性、忍容性および薬物動態が検討され、本試験薬の安全性が確認されている⁸⁾。

そこで、今回、閉経後女性を対象に MK-217 10 mg の単回および7日間連続投与時の安全性、骨代謝生化学パラメータならびに尿中薬物排泄量に及ぼす影響を検討したので報告する。

本試験は、平成3年9月から10月にかけて浜松

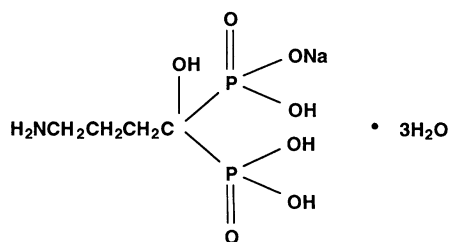


Fig. 1 MK-217 の構造式

市志都呂クリニックにて実施した。試験の妥当性については当院治験審査委員会にて審議、承認された。なお、本試験は厚生省「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)を遵守して行われた。

対象および方法

1. 対象

閉経後1年以上経過した年齢50～75歳の女性を対象として、被験者は、Tab. 1に示された一連の検査により試験に適格と判断された5名を採用した。Tab. 2に各被験者の背景を示した。なお、被験者全員に試験開始前にあらかじめ本試験薬の前臨床試験結果、海外での臨床試験結果、今回の試験の目的、試験方法および予想される副作用とそれに対する適切な処置方法、さらにいつでも同意を撤回できる自由のあることなど十分に説明した後、自由意志による試験参加の同意を文書で得た。

2. 試験薬

試験薬は1錠中に MK-217 を free acid 体として10 mg 含有する白色円形の錠剤を使用した。なお、試験薬は萬有製薬株式会社にて製造された。

3. 用量設定の根拠

海外における閉経後女性65名を対象とした5～40 mg の6週間連続投与試験において、安全性に問題はみられなかった。また、5 mg 以上の投与量

Tab. 1 被験者選択の検査項目

問診	
血圧・脈拍数	臥位
理学的検査	体温, 呼吸数, 体重, 身長
心電図	12誘導心電図
胸部X線	
血液一般検査	赤血球数, 白血球数, 血小板数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球分画, 網状赤血球
血液生化学検査	血糖, 総コレステロール, トリグリセリド, 総蛋白, アルブミン, A/G比, 総ビリルビン, GOT, GPT, γ -GTP, Al-p, LDH, CK, ZTT, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, P, Ca, Mg
尿検査	ウロビリノゲン, 糖, 蛋白, クレアチニン, ビリルビン, pH, 尿比重, 潜血, 沈渣, P, Ca

Tab. 2 被験者の背景

被験者番号	イニシャル	年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	閉経(歳時) (年経過)	出産回数(回)	授乳経験
F-1	KY	56	161.0	48.4	52 (4年)	2	有 (母乳)
F-2	HI	69	143.3	42.6	48 (21年)	2	有 (母乳+人工授乳)
F-3	SS	72	146.4	50.5	45 (27年)	3	有 (母乳)
F-4	TN	68	151.6	40.8	53 (15年)	2	有 (母乳)
F-5	YI	62	145.4	44.3	53 (9年)	1	有 (母乳)

で骨代謝生化学パラメータであるピリジノリンの減少がみられた⁷⁾。さらに、先に本邦にて実施した第1相臨床試験において20mgまでの安全性が確認されていること⁸⁾を参考に、投与量としてMK-217 10mgを投与した。

4. 試験デザイン

同一被験者について単回および7日間連続投与試験の両方を行った。すなわち、被験者(閉経後4~27年経過)はMK-217 10mgを最初に単回服薬し、安全性、忍容性が確認された後、1週間の間隔を置いて次の7日間連続投与試験に移行した。

単回投与試験において、被験者は試験薬投与前日より試験終了まで入院させた。服薬は朝食絶食下とし、服薬2時間後に朝食をとらせた。

7日間連続投与試験において、被験者は試験薬投与前日より最終投与前日の翌日まで通院させた。試験期間中毎日朝食絶食の状態で来院させ、試験担当医師の問診を受け、試験薬を服薬し、30分後に規定食をとらせてから帰宅させた。

なお、両試験ともTab.3に示すスケジュールに従って観察および検査を行い、また、尿中薬物排泄量測定のための尿サンプルを採取した。

5. 観察項目と臨床検査

Tab.3に示した試験スケジュールに従って以下の項目について観察および検査を行った。

1) 臨床所見

血圧, 脈拍数, 体温, 呼吸数, 自他覚症状, 心電図, 体重, 身長。

血圧は、臥位にて測定し、心電図は安静時12誘

Tab. 3 単回および7日間連続投与試験スケジュール

試験日	単回投与		連続投与											
	1	2	1	2, 3	4	5, 6	7	8						
測定時刻	7:00	9:00	7:00	7:30	7:00	7:30	7:00	7:30	7:00	7:30	7:00	7:30	7:00	
服薬後時間	0	2	24	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	24
服薬	●			●		●		●		●		●		
食事(朝食)		○		○		○		○		○		○		
自他覚症状 血圧, 脈拍, 呼吸数, 体温 心電図(12誘導) 体重 身長	◎		◎		◎		◎		◎		◎		◎	○
血液一般検査 血液生化学検査 尿検査	◎		◎											○
骨代謝生化学パラメータ(血液) (尿)	◎											◎		○
蓄尿時間	← 24 →		← 24 →		← 24 →			← 24 →						

◎: 服薬直前

●: 服薬

導を実施した。

2) 臨床検査

以下の項目について検査した。

①血液一般検査: 赤血球数, 白血球数, 血小板数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 網状赤血球, 白血球分画。

②血液生化学検査: 血糖, 総コレステロール, トリグリセリド, 総蛋白, アルブミン, A/G 比, 総ビリルビン, GOT, GPT, γ -GTP, Al-p, LDH, CK, ZTT, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, P, Ca, Mg。

③尿検査: P, Ca, ウロビリノゲン, 糖, 蛋白, クレアチニン, ビリルビン, pH, 尿比重, 潜血, 沈渣。

3) 骨代謝生化学パラメータ

以下の項目について検査した。なお, 投与前の検査は単回投与前に採取した検体を用いた。

①血液検査: オステオカルシン (intact, N 末端, CIS 法), PTH (intact)。

②尿検査: リジルピリジノリン, ヒドロキシリジルピリジノリン。

6. 尿中薬物濃度

尿中薬物濃度の測定用サンプルは, Tab. 3 に示したように 24 時間蓄尿として採取し, HPLC 蛍光法⁹⁾により 萬有製薬株式会社にて測定した。定量限界は 3.8 ng/ml であった。

7. 解析方法

臨床所見および臨床検査の各項目について投与前と各測定時の値について paired t 検定または符号付順位和検定を用い, 有意水準は 5% 未満とした。また, 尿中薬物排泄量, 排泄率について統計学的検討を行う場合は paired t 検定を用い, 有意水準は 5% とした。

結 果

1. 臨床所見(自他覚症状, 血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温, 心電図, 体重, 身長)

単回投与試験および 7 日間連続投与試験のいずれにおいても, 本試験薬によると考えられる変化は認められなかった。

Tab. 4 臨床検査値の平均値の推移一覧表

項目(単位), (基準値)	単回投与 (n=5)		連続投与 (n=5)	
	前値	24時間後	前値	8日目
[血液学的検査]				
赤血球 ($\times 10^4/\text{mm}^3$), (376~500)	388.4 \pm 41.0	384.6 \pm 39.0	388.6 \pm 32.5	391.6 \pm 32.7
白血球 (/ mm^3), (3500~9100)	6920 \pm 1774	6680 \pm 1119	6620 \pm 1921	6960 \pm 2213
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$), (13.0~36.9)	27.56 \pm 3.71	26.50 \pm 2.76	28.18 \pm 3.37	27.02 \pm 4.41
ヘモグロビン (g/dl), (11.3~15.2)	11.90 \pm 0.98	11.66 \pm 0.87	11.78 \pm 0.72	11.90 \pm 0.95
ヘマトクリット (%), (33.4~44.9)	35.90 \pm 2.68	35.50 \pm 2.60	36.06 \pm 2.17	36.40 \pm 2.56
網状赤血球 (%), (2.0~27.0)	12.0 \pm 2.1	12.8 \pm 2.3	11.4 \pm 1.7	12.4 \pm 2.5
分節好中球 (%), (28~72)	48.2 \pm 13.6	44.4 \pm 12.1	42.6 \pm 14.4	55.2 \pm 9.7*
桿状好中球 (%), (0~18)	2.8 \pm 1.3	3.8 \pm 1.5	2.0 \pm 0.0	2.4 \pm 0.9
リンパ球 (%), (18~58)	45.0 \pm 12.4	47.0 \pm 12.0	51.6 \pm 15.7	39.0 \pm 8.6*
単球 (%), (0~12)	0.8 \pm 0.8	2.2 \pm 0.4**	1.4 \pm 0.5	1.8 \pm 1.3
好酸球 (%), (0~8)	2.8 \pm 1.3	2.2 \pm 0.4	2.0 \pm 1.6	1.2 \pm 1.3
好塩基球 (%), (0~3)	0.4 \pm 0.5	0.4 \pm 0.5	0.4 \pm 0.9	0.4 \pm 0.5
[生化学検査]				
血糖 (mg/dl), (70~110)	94.6 \pm 8.4	97.4 \pm 13.8	89.8 \pm 5.1	93.4 \pm 8.0
総コレステロール (mg/dl), (130~240)	206.4 \pm 37.7	203.0 \pm 32.9	209.2 \pm 39.2	216.8 \pm 42.5
トリグリセリド (mg/dl), (36~130)	87.8 \pm 20.2	106.0 \pm 49.2	92.0 \pm 30.3	80.8 \pm 23.9
総蛋白 (g/dl), (6.5~8.2)	6.94 \pm 0.49	6.76 \pm 0.43*	7.00 \pm 0.63	7.00 \pm 0.70
アルブミン (g/dl), (4.0~5.0)	3.80 \pm 0.16	3.68 \pm 0.15**	3.88 \pm 0.08	3.84 \pm 0.13
A/G (1.3~2.0)	1.24 \pm 0.26	1.22 \pm 0.24	1.28 \pm 0.22	1.26 \pm 0.24
総ビリルビン (mg/dl), (0.2~1.0)	0.42 \pm 0.16	0.38 \pm 0.15	0.40 \pm 0.12	0.30 \pm 0.10
GOT (IU/L), (10~40)	21.8 \pm 3.0	20.8 \pm 3.1	21.2 \pm 5.1	20.0 \pm 4.5
GPT (IU/L), (5~40)	16.4 \pm 3.4	15.6 \pm 4.4	14.0 \pm 2.9	13.8 \pm 2.4
γ -GTP (IU/L), (0~50)	19.0 \pm 9.1	18.6 \pm 9.4	17.2 \pm 3.9	15.6 \pm 3.2
Al-p (IU/L), (80~260)	204.2 \pm 46.5	185.6 \pm 36.0*	179.4 \pm 32.6	207.8 \pm 63.4
LDH (IU/L), (230~460)	338.4 \pm 68.0	330.6 \pm 71.2*	365.2 \pm 69.1	354.6 \pm 73.1
CK (IU/L), (32~180)	58.8 \pm 9.3	55.6 \pm 7.5	65.0 \pm 11.5	58.6 \pm 5.1
ZTT (U), (1~10)	9.6 \pm 4.4	9.0 \pm 4.5	10.0 \pm 4.8	9.6 \pm 4.7
BUN (mg/dl), (6~20)	15.7 \pm 4.4	16.3 \pm 5.0	12.4 \pm 3.9	16.7 \pm 3.9**
クレアチニン (mg/dl), (0.6~1.3)	0.80 \pm 0.10	0.78 \pm 0.05	0.86 \pm 0.09	0.82 \pm 0.05
尿酸 (mg/dl), (2.5~5.4)	4.32 \pm 0.81	3.96 \pm 0.58*	4.08 \pm 0.67	3.52 \pm 0.42*
Na (mEq/L), (137~145)	142.8 \pm 1.5	141.6 \pm 1.7*	141.0 \pm 2.0	140.2 \pm 1.3
K (mEq/L), (3.3~4.8)	4.02 \pm 0.45	3.94 \pm 0.35	4.00 \pm 0.38	4.16 \pm 0.37
Cl (mEq/L), (99~107)	108.2 \pm 3.2	108.2 \pm 3.3	106.0 \pm 3.4	106.6 \pm 3.6
P (mg/dl), (2.4~4.3)	3.14 \pm 0.24	2.90 \pm 0.42	3.12 \pm 0.45	3.06 \pm 0.35
Ca (mg/dl), (8.7~10.1)	9.46 \pm 0.26	9.54 \pm 0.29	9.40 \pm 0.12	9.26 \pm 0.06
Mg (mg/dl), (1.8~2.6)	2.42 \pm 0.11	2.32 \pm 0.11***	2.56 \pm 0.15	2.52 \pm 0.08
[尿検査]				
P (mg/dl)	30.60 \pm 8.96	56.60 \pm 24.83	38.00 \pm 18.40	39.00 \pm 11.66
Ca (mg/dl)	15.86 \pm 6.71	14.34 \pm 6.25	8.30 \pm 4.76	11.00 \pm 5.10
ウロビリノゲン	\pm (5)	\pm (5)	\pm (5)	\pm (5)
糖	- (5)	- (5)	- (5)	- (5)
蛋白	- (4), +(1)	- (5)	- (5)	- (5)
クレアチニン (mg/dl)	75.4 \pm 29.5	90.8 \pm 37.3	77.2 \pm 44.1	56.4 \pm 19.7
ビリルビン	- (5)	- (5)	- (5)	- (5)
pH (4.5~8.0)	7.1 \pm 0.5	6.5 \pm 0.0	6.8 \pm 0.6	6.8 \pm 0.3
比重 (1.002~1.030)	1.015 \pm 0.003	1.019 \pm 0.004	1.013 \pm 0.005	1.015 \pm 0.004
潜血	- (5)	- (5)	- (5)	- (5)

* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001

臨床検査値(平均 \pm SD)

() 人数

Tab. 5 臨床検査値異常一覧

	症例 No.	項目	推移	変動	本試験薬との関連性
単回投与試験	F-1	分節核好中球	31%→25%	減少	無
		LDH	236 IU/L→222 IU/L	減少	無
		ZTT	10 U→11 U	増加	無
	F-2	ヘモグロビン	11.6 g/dl→11.2 g/dl	減少	無
	F-3	BUN	16.0 mg/dl→21.5 mg/dl	増加	無
		トリグリセリド	94 mg/dl→184 mg/dl	増加	無
F-5	血糖	107 mg/dl→121 mg/dl	増加	無	
	アルブミン	4.0 g/dl→3.9 g/dl	減少	無	
7日間 連続投与試験	F-1	アルブミン	4.0 g/dl→3.9 g/dl	減少	無
		BUN	18.4 mg/dl→20.9 mg/dl	増加	無
	F-3	Al-p	225 IU/L→314 IU/L	増加	不明
	F-4	総蛋白	6.5 g/dl→6.4 g/dl	減少	無

2. 臨床検査

単回投与試験および7日間連続投与試験の臨床検査値の平均値の推移について Tab. 4 に示した。

各被験者の各検査値の推移をみると、単回投与試験では Tab. 5 に示したとおり、5例中4例に臨床検査値の異常変動がみられた。これらの異常変動については一定の検査項目に偏りはみられず、いずれも正常範囲をわずかに逸脱したものがほとんどであり、生理的変動で本試験薬との関連性はないと判断した。その他、臨床上前問題となる検査値の変動はみられなかった。

7日間連続投与試験では、Tab. 5 に示したとおり、5例中3例に臨床検査値異常がみられた。この中で、Al-pの増加については他の被験者はほぼ横ばいであるのに対し、この被験者のみ上昇しており、その他の検査値でも異常を認めず原因は定かでないことから、本試験薬との関連性は不明とした。その他の異常値については正常範囲をわずかに逸脱したものがほとんどで、生理的変動と考え、本試験薬との関連性はないものとした。

3. 骨代謝生化学パラメータ

単回投与前値と7日間連続投与後の血清中および尿中骨代謝生化学パラメータの変動を、Tab. 6-1および Tab. 6-2 に示した。血清中パラメータに

ついてみると、オステオカルシンでは intact および N 末端測定値のいずれも有意な変動はみられなかったが、CIS 法での測定値では有意な低下が認められた (Fig. 2)。PTH (intact) ではわずかな上昇傾向がみられた。一方、尿中パラメータの変化をみてみると、リジルピリジノリン、ヒドロキシリジルピリジノリンのいずれにおいても有意な低下が認められた (Fig. 3-1, 3-2)。

4. 尿中薬物排泄量

単回および7日間連続投与時の尿中薬物排泄量および尿中薬物排泄率について Tab. 7 に示した。単回投与24時間後までに、95.8 μg (0.96% of dose) の MK-217 が尿中に排泄された。7日間連続投与試験では投与第1日目の24時間蓄尿中に37.9 μg (0.38% of dose)、投与第4日目の24時間蓄尿中に70.9 μg (0.71% of dose)、投与第7日目の24時間蓄尿中に55.0 μg (0.55% of dose) の MK-217 が尿中に排泄された。

単回投与後24時間蓄尿による尿中薬物排泄量と7日間連続投与時の投与第1日目の24時間蓄尿による尿中排泄量について比較すると、連続投与時の尿中排泄量が有意に低かった。しかし、いずれも1日投与量の1%以下であった。

Tab. 6-1 骨代謝生化学パラメータ（血液）の平均値の推移

	単回投与前値	連続投与 8 日目
オステオカルシン (intact) (ng/ml)	5.82±1.81	5.16±2.10
オステオカルシン (N末端) (ng/ml)	9.70±3.48	9.40±2.67
オステオカルシン (CIS 法) (ng/ml)	10.54±2.45	9.54±1.85*
ΔNOC# (ng/ml)	3.88±1.94	4.24±1.06
PTH (intact) (pg/ml)	62.8±18.1	71.4±14.6

: ΔNOC=オステオカルシン(N末端)-オステオカルシン(intact)
* : p<0.05 n=5, 平均±SD

Tab. 6-2 骨代謝生化学パラメータ（尿）の平均値の推移

	単回投与前値	連続投与 7 日目
リジルピリジノリン pmol/μmol (creatinine)	9.80±2.64	5.96±2.85**
ヒドロキシリジルピリジノリン pmol/μmol (creatinine)	39.26±8.12	30.58±9.28*

* : p<0.05, ** : p<0.01 n=5, 平均±SD

考 察

今回、我々は MK-217 の健常成人男子を対象とした第 1 相臨床試験に引き続き、閉経後 4～27 年経過した女性を対象とし、安全性、尿中薬物排泄量ならびに骨代謝生化学パラメータに及ぼす影響を検討する目的で、10 mg の単回投与試験および 7 日間連続投与試験を実施した。なお、本試験薬はこれまで海外において健常成人男子を対象とした試験は実施されていなかった。したがって、この試験を行うことにより、日本人女性と海外女性との人種差および日本人における性差による本試験薬の安全性、忍容性、薬物動態の比較検討が可能になり、有意義であると考えられた。

試験の結果、単回投与および連続投与のいずれにおいても自覚症状、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、心電図および体重について本試験薬に起因すると考えられる変化は認められなかった。臨床検査では単回投与の 5 例中 4 例に臨床検査値異常がみられたが、いずれも変動幅が小さく、正常範囲をわずかに逸脱したものがほとんどであり、本試験薬との関連性はないものと判断された。また、

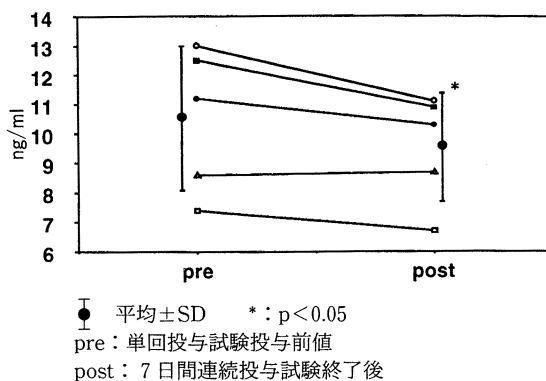
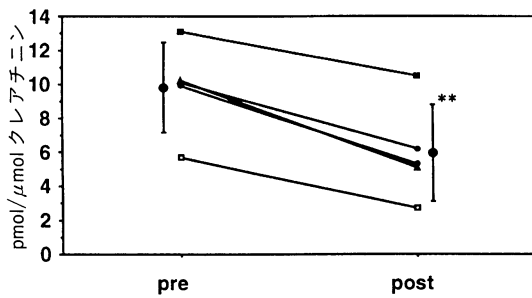


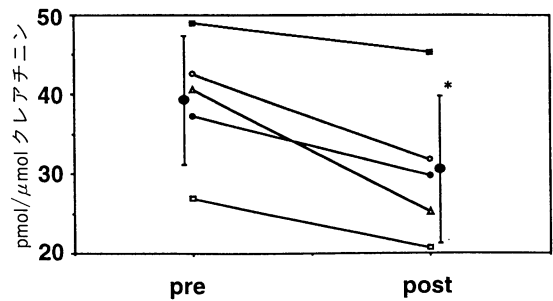
Fig. 2 各被験者における血清オステオカルシン (CIS 法) の推移

7 日間連続投与では 5 例中 3 例に臨床検査値異常がみられた。このうち 1 例は A1-p の増加がみられた。一般的に骨吸収抑制に伴って A1-p の下降が考えられるが、本試験薬の骨への作用^{3,4)}を考慮に入れ、関連性を不明と判断した。その他の臨床検査値異常については、変動幅が小さく生理的変動と考えられることから本試験薬との関連性はないと判断した。



● 平均±SD ** : p<0.01
pre : 単回投与試験投与前値
post : 7日間連続投与試験終了後

Fig. 3-1 各被験者における尿中リジルピリジノリン排泄量の推移



● 平均±SD * : p<0.05
pre : 単回投与試験投与前値
post : 7日間連続投与試験終了後

Fig. 3-2 各被験者における尿中ヒドロキシリジルピリジノリン排泄量の推移

Tab. 7 単回投与試験および7日間連続投与試験における各時期のMK-217の尿中排泄量および尿中排泄率

		尿中排泄量 (μg)	尿中排泄率 (%)
単回投与試験	0~24時間	95.8±43.4	0.96±0.43
7日間連続投与試験	1日目*	37.9±14.3	0.38±0.14
	4日目*	70.9±30.8	0.71±0.31
	7日目*	55.0±19.1	0.55±0.19

* : 投与後24時間蓄尿を実施

n=5, 平均±SD

骨代謝生化学パラメータについては、骨形成マーカーであるオステオカルシンと骨吸収マーカーであるPTH (intact) ならびに尿中ピリジノリンについて測定した。閉経後女性に対して本試験薬を6週間連続投与した場合、血清Ca, P, オステオカルシンが減少し、PTH (intact) が増加し、さらに尿中Caとピリジノリンが減少することが報告されている⁷⁾。これらの変動は、本試験薬が骨に作用し骨吸収を抑制することにより、骨に特異的なコラーゲンであるピリジノリンが減少し、さらに骨代謝回転自体が遅くなることによりオステオカルシンが減少したと考えられる。また、PTH (intact) の変化については、骨吸収が抑制されることにより血清中のCaがマイナス傾向になるため、Caの恒常性を保つために骨吸収を促進するよう増加したと考えられる。今回、同様に閉経後女性を対象に試験を行い、試験期間としては7日

間と短かったものの、尿中ピリジノリンは有意に減少した。また、PTH (intact) とオステオカルシンについては有意な変動は示さなかったが、PTH (intact) は増加傾向を示し、オステオカルシンについてはわずかながら減少傾向を示した。したがって、MK-217は海外の試験と同様に閉経後女性に対して、骨吸収を抑制している可能性が示唆された。

尿中薬物排泄量についてみると、単回投与24時間後までの累積量は95.8 μg (0.96% of dose)であった。また、7日間連続投与試験の投与第1日目の24時間後までの累積量は37.9 μg (0.38% of dose)であった。単回投与と連続投与の結果を比較すると、有意に7日間連続投与時の尿中薬物排泄量が低かった。これは、単回投与試験では朝食前2時間投与であったのに対し、7日間連続投与試験では朝食前30分投与であったため、より食事

の影響を受け、腸管からの吸収が抑制され尿中排泄量が減少した可能性が考えられた。食事の影響については同じ diphosphonate 系である EHDP で報告されており¹⁰⁾、また、未発表であるが海外ですでに実施された閉経後女性を対象に行われた食事の影響を検討する試験では、今回本邦で行った試験と同様に服薬と食事までの時間を短くすると尿中排泄量が減少したとの結果を得ている。なお、先に実施した健常成人男子を対象とした朝食前2時間10mg単回投与時の48時間尿中排泄量は $77.7 \pm 59.5 \mu\text{g}$ ($0.78 \pm 0.60\%$ of dose) であり⁸⁾、この値と今回実施した単回投与時の尿中排泄量を比較するとほぼ同程度であり、対象となった被験者の平均年齢および蓄尿時間等に差はあるものの、性別による吸収差がない可能性が考えられた。また、海外で実施された閉経後女性を対象とした静注剤と経口剤を使用したクロスオーバー法による bioavailability 試験での朝食前2時間10mg投与での36時間累積尿中排泄量をみると $43.6 \mu\text{g}$ (0.44% of dose) であった¹¹⁾。この値と今回の単回投与時の尿中排泄量を比較すると、累積時間が今回の日本の試験のほうが短いにもかかわらず尿中累積排泄量は $95.8 \mu\text{g}$ (0.96% of dose) と高く、その理由は不明であるが、一つの可能性として人種による吸収差が考えられた。

今回、試験の実施にあたり対象者数が5人と少ないため、安全性については今後とも注意して観察することが重要である。

結 語

閉経後4～27年経過した日本人女性5人を対象にし、MK-217 10mg単回経口投与および7日間連続経口投与試験を行い、安全性、尿中排泄量および骨代謝生化学パラメータに及ぼす影響を検討し、以下の結果を得た。

1) 自覚症状、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、心電図および体重に試験薬投与によると考えられる変化はみられなかった。

2) 臨床検査において、単回投与では試験薬投与と関連性のあると考えられる変化はみられなかった。また、7日間連続投与試験においては試

験薬投与との関連性が不明であった Al-p の上昇を除き、試験薬投与との関連性のあると考えられる変化はみられなかった。

3) 骨代謝生化学パラメータである血清中オステオカルシンでは、CIS法で測定したものだけが有意な低下を示した。また、他のパラメータとして尿中リジルピリジノリンとヒドロキシリジルピリジノリンがそれぞれ有意な低下を示した。

4) 尿中薬物排泄量についてみると、単回投与時は連続投与時と比較して高かったがいずれも1%以下の排泄率であった。

5) 健常成人男子を対象とした第1相試験結果と今回の試験結果を比較すると、副作用、臨床検査値の異常変動に特定の傾向はみられず、また、尿中薬物排泄量はほぼ同程度であり性差による差はないと考えられた。

以上より、閉経後女性に対するMK-217 10mg単回投与試験および7日間連続投与試験において、その安全性に関して問題ないと考えられた。また、投与量の1%程度が24時間以内に尿中から排泄された。さらに、尿中骨代謝生化学パラメータであるリジルピリジノリンおよびヒドロキシリジルピリジノリンの排泄量を有意に抑制したことから、MK-217による骨吸収抑制が示唆された。

文 献

- 1) 井上哲郎：骨粗鬆症—病態・治療・予防まで—(総論), The bone 増刊号(骨粗鬆症治療薬の進歩)：29-33(1991)。
- 2) 折茂 肇：日本医事新報, 3420：43-45(1989)。
- 3) Schenk, R., Egger, P., Fleisch, H. et al. : Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat. Calcif. Tissue Int., 38 : 342-349 (1986)。
- 4) Wronski, T. J., Dann, L. M., Scott, K. S. et al. : Endocrine and pharmacological suppressors of bone turnover protect against osteopenia in ovariectomized rats. Endocrinology, 125 : 810-816 (1989)。
- 5) Thompson, D. D., Seeder, J. G., Weinreb, M. et al. : Aminohydroxybutane bisphosphonate inhibits bone loss due to immobilization in rats. J. Bone Mineral Res., 5 : 279-286 (1990)。

- 6) Balena, R., Toolan, B. C., Shea, M. et al. : The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry, and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. *J. Clin. Invest.*, **92** : 2577-2586 (1993).
- 7) Harris, S. T., Gertz, B. J., Genant, H. K. et al. : The effect of short term treatment with Alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **76** (6) : 1399-1406 (1993).
- 8) 中島光好, 金丸光隆, 武永敬博 : 骨粗鬆症治療剤 MK-217 の第1相臨床試験. *臨床薬理*, **26**(2) : 475-489(1995).
- 9) Klein, W. F. and Matuszewski, B. K. : Improved determination of the bisphosphonate alendronate in human plasma and urine by automated precolumn derivatization and high-performance liquid chromatography with fluorescence and electrochemical detection. *J. Chromatogr. (Biomed. Appl.)*, **583** : 183-193 (1992).
- 10) Fogelman, I., Smith, L., Mazess, R. et al. : Absorption of oral diphosphonate in normal subjects. *Clinical Endocrinol.*, **24** : 57-62 (1986).
- 11) Gertz, B. J., Kline, W. F., Matuszewski, B. K. et al. : Oral bioavailability and dose proportionality of alendronate (aminohydroxybutylidene bisphosphonate) in postmenopausal women. *J. Bone Mineral Res.*, **6** (Suppl. 1) : S281 (1991).