

新規アンジオテンシンII受容体拮抗薬 MK-954の 第1相臨床試験 —連続経口投与—

中 島 光 好^{*1} 金 丸 光 隆^{*2} 植 松 俊 彦^{*1}
高 山 文 夫^{*3} 亀 井 一 男^{*4}

(受付：1994年10月19日)

Phase I Study of MK-954, a New Angiotensin II Receptor Antagonist —Results of Multiple Oral Administration—

Mitsuyoshi NAKASHIMA^{*1} Mitsutaka KANAMARU^{*2}
Toshihiko UEMATSU^{*1} Fumio TAKAYAMA^{*3} and Kazuo KAMEI^{*4}

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

^{*2} Shitoro Clinic

^{*3} Development Research Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

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

We investigated the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacological effects of MK-954, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy male volunteers after oral administration of 100 mg once daily for 7 days.

Nine subjects were randomly divided into 2 groups (active drug 6, placebo 3). On the 1st and 7th days, the test drug was administered in the fasted state (before breakfast), and on 2~6th days, it was administered after breakfast. The results were as follows: (1) A decrease in blood pressure was observed in the active drug group after 6 hours following the first drug administration. (2) Some adverse experiences such as headache and dizziness on standing up were observed after MK-954 administration; these experiences were mild and transient. In laboratory findings, a decrease of serum uric acid was observed after MK-954 administration. No other abnormal laboratory findings were observed. (3) Mean T_{max} of MK-954 and its active metabolite E-3174 were 0.8 and 2.3 hr, respectively. MK-954 disappeared quickly from the plasma with a $t_{1/2}$ of about 2 hr; the $t_{1/2}$ of E-3174 was 5 hr. There was no significant difference in the C_{max} and AUC of MK-954 and E-3174 between the first and the 7th days, suggesting a lack of accumulation of MK-954. (4) Serum uric acid decreased and the urinary excretion of uric acid increased during MK-954 treatment. The mechanism underlying the uricosuric effect remained undefined.

^{*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} 萬有製薬株式会社 臨床開発第2部

In conclusion, it was demonstrated that 100 mg of MK-954 is safe for a 7-day dosage period with no accumulation in healthy male volunteers. Based on these results, 100 mg was recognized as appropriate for the maximum dose in the proceeding early phase II studies.

Key words : MK-954, angiotensin II receptor antagonist, phase I multiple study, pharmacokinetics

緒 言

MK-954 (一般名: losartan potassium) は、降圧薬および抗心不全薬としての臨床応用が期待されている非ペプチドタイプのアンジオテンシンII受容体拮抗薬であり¹⁾、その未変化体だけでなく、代謝物 E-3174 も強い受容体拮抗作用を有していることより、強力かつ持続的な薬効を示すと考えられている^{2,3)}。欧米での臨床試験において、健常人における外因性アンジオテンシンIおよびアンジオテンシンII昇圧反応に対し著明な抑制効果を示し^{4,5)}、本態性高血圧症患者への投与においても持続的な降圧効果が確認されている⁶⁾。また、今回の試験に先立ち、本邦において健常成人男子での単回経口投与試験を実施し、200 mg までの安全性および忍容性の確認、さらに薬物動態および食事の影響の検討を行った⁷⁾。

今回我々は、これらの結果を踏まえ、MK-954 100 mg を1日1回7日間連続経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態および薬理作用について検討したのでその結果を報告する。

本試験は平成2年8月に志都呂クリニックにおいて、院内治験審査委員会の承認のもとに実施した。

対象および方法

1. 対 象

被験者は、事前の健康診断により治験総括医師が適切であると判断し、さらに試験開始前に治験担当医師から目的、方法、試験薬の効果と予想される副作用等について十分な説明を受けた後、自由意志による試験参加の同意を文書にて得られた、年齢26～47歳の健常成人男子志願者9名とした (Tab. 1)。

2. 試験薬

1カプセル中に MK-954 50 mg を含有する白色1号カプセルおよび外観同一のプラセボカプセルを用いた。

3. 投与量および投与方法

被験者9名を MK-954 100 mg (50 mg カプセルを2カプセル) 投与群6名およびプラセボ (プラセボカプセルを2カプセル) 投与群3名に無作為に割り付け、それぞれ1日1回7日間連続経口投与した。ただし、第1日目と第7日目は前日夕食後から絶食下におき、投与当日朝の空腹時に試験薬を投与した。第2日目から第6日目までは当日の朝食30分後に投与を行った。試験薬は150 mlの水とともに経口投与した。なお、飲酒は投与前日から試験終了時まで、喫煙は第1日目、第2日

Tab. 1 被験者の背景

投与群	被験者数	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)
MK-954 投与群	6	36.3±7.5	172.6±5.2	64.3±9.1
プラセボ投与群	3	35.3±5.0	168.9±6.4	63.2±16.0

平均±S. D.

目および第7日目の起床時から各日の最終血圧測定終了時まで禁止した。

4. 検査および測定項目

以下の項目について、Tab. 2 に示した試験スケジュールに従い実施した。

1) 血圧、脈拍数

測定は自動血圧計（日本コーリン、BP1001）を用い、臥位および立位にて行った。臥位では測定開始5分前より、立位では1分前より安静を保持した後2回測定を行い、原則として2回測定の中間値を採用した。

2) 体温、呼吸数および体重

Tab. 2 に示したスケジュールに従い測定した。

3) 心電図

安静12誘導心電図およびHolter心電計（フクダ電子、SM-28）による連続測定を併せて行った。

4) 自覚症状および他覚的所見

被験者からの訴えを随時記録させるとともに、試験スケジュールに従い各時点で自覚症状および他覚的所見の有無について問診を行った。

5) 臨床検査

安全性確認のため、第1日目の試験薬投与前、第4日目および第8日目の朝食前に血液および尿の一般臨床検査を実施した。なお、一部の検査については、第1日目および第7日目の投与4時間後にも実施した。

6) 副作用

試験薬投与後、観察された臨床所見および臨床検査値異常について、その症状、程度、発現時期、処置、経過等、詳細に記録し、試験薬との因果関係について判定した。

7) 尿量ならびに尿中の尿素窒素、尿酸、電解質（Na, K, Cl）、クレアチニン、pHの測定

安全性確認の尿検査とは別に一定時間ごとに蓄尿し、尿量を測定した後その一部を標記項目の測定用検体とした。なお、pHについては各時間帯の最終時新鮮尿について測定した。

8) 血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンII濃度およびアルドステロン濃度の測定

採取した血液は遠心分離後、血漿を分取し測定

に供した。測定は株式会社エスアールエルにおいて、血漿レニン活性はRIA-固相法、血漿アンジオテンシンII濃度はRIA-PEG法、血漿アルドステロン濃度はRIA-2抗体法により行った。

9) 血漿中薬物濃度および尿中薬物排泄量の測定

採取した血液は遠心分離後、血漿を分取し測定に供した。また、各時間帯の蓄尿もその一部を採取し測定に供した。MK-954未変化体とその代謝物E-3174の測定は、HPLC法により萬有製薬株式会社薬物代謝研究部において行った。

5. 解析

1) 血圧・脈拍、体温および呼吸数

MK-954投与群とプラセボ投与群について、投与前との比較として各群別に投与前と各時点との差の検討をpaired t-testで実施した。また、MK-954投与群については必要に応じて分散分析による検討も行った。

2) 臨床検査、血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンII濃度およびアルドステロン濃度

一部の血液ないしは尿の検査項目（尿素窒素、尿酸、Na, K, Cl, クレアチニン）ならびに血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンII濃度およびアルドステロン濃度については、MK-954投与群とプラセボ投与群について、各時点ごとに投与前との差に関する群間比較をgrouped t-testで実施した。また、上記血液・尿検査項目を含む一般臨床検査については、投与前との比較として各群別に投与前と各時点との差の検討をpaired t-testで実施した。

3) 薬動学的パラメータ

最高血漿中薬物濃度到達時間（ T_{max} ）は血漿中濃度のピーク時間を、最高血漿中濃度（ C_{max} ）は T_{max} 時の値を採用した。血漿中濃度-時間曲線下面積（ AUC_{0-24} ）は投与第1日目および第7日目の各々投与後24時間までの血漿中濃度について台形法で算出した。消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、投与後 T_{max} の次の時点から定量可能な測定時刻までの血漿中濃度を対数変換し、線形最小二乗法による回帰直線の傾きにより算出した。

Tab. 2 試験スケジュール

試 験 日		第 1 日 目									
投与後時間（時間）		−1	0	0.25	0.5	1	2	3	4	6	
時刻（24 時間表示）		8：00			10：00			12：00		14：00	
食 事		○									
血圧（臥位，立位），脈拍数		○		○*		○*	○*	○*	○	○	
心電図(◎：12 誘導， - ：Holter)		◎		—————						◎	
体 温，呼 吸 数		○									○
体 重		○									
問 診		○		○		○	○	○	○	○	
血 液	血 中 薬 物 濃 度	○		○	○	○	○	○	○	○	
	レニン活性・アンジオテンシン II・アルドステロン濃度	○									○
	血液一般，血液生化学検査	○								○**	
尿	尿 中 薬 物 濃 度	〜0		0〜4							
	尿素窒素・尿酸・電解質・クレアチニン			0〜4							
	pH	○								○	
	一 般 尿 検 査	○									

試 験 日		第 3 ～ 6 日 目												
投与後時間（時間）		−1	0	2	4	6	8	10	12	−1	0	0.25	0.5	1
時刻（24 時間表示）		8：00 10：00 12：00 14：00 16：00 18：00 20：00								8：00				
食 事		○		○		○								
血圧（臥位，立位），脈拍数		○		○		○*		○*		○		○*		○*
心電図(◎：12 誘導， - ：Holter)		◎***				◎***				◎ —————				
体 温，呼 吸 数		○		○		○		○						
体 重		○								○				
問 診		○		○		○		○		○		○		○
血 液	血 中 薬 物 濃 度	○		○		○		○		○		○		○
	レニン活性・アンジオテンシン II・アルドステロン濃度									○				
	血液一般，血液生化学検査	○***												
尿	尿 中 薬 物 濃 度	～24		0～12					12～24		0～4			
	尿素窒素・尿酸・電解質・クレアチニン	～24		0～12					12～24		0～4			
	pH	○		○		○		○		○				
	一 般 尿 検 査	○***												

*：臥位のみ

**：BUN，尿酸，Na，K，Cl，クレアチニンのみ測定

***：第 4 日目のみ測定

なお、上記1), 2)に関しては危険率5%をもって有意とした。

結 果

1. 血圧および脈拍数

MK-954 およびプラセボの7日間連続投与時の臥位血圧および脈拍数の推移を Fig.1 に示した。

血圧については、MK-954 投与群では血圧の下降がみられ、投与前と比較しほぼ全投与期間で有意差が認められた。脈拍数については、第1日目投与前に比べ軽度の増加が認められた。さらに、各投与日の投与前と投与6時間後の血圧、脈拍数に関し7日間にわたる推移を分散分析にて検討したところ、いずれも経時的な変化に有意差が認められ、投与第1日目の投与前値と比較し、血圧は投与日を経るに従い下降する傾向が、また脈拍数は上昇する傾向がそれぞれ有意に認められた。

2. 体温、呼吸数、体重、心電図

MK-954 投与およびプラセボ投与の両群とも、薬剤の投与によるものと疑われる異常または変動を認めなかった。

3. 自覚症状および他覚的所見

MK-954 投与群では、眠気が第1日目および2日目に1例2件、頭痛が2例5件(第1, 5, 6および7日目に1例, 第1日目に1例), 立ちくらみが第3日目に1例認められた。プラセボ投与群では、頭痛が第6日目および7日目に1例2件、頭がボーッとした感じが第2日目に1例、頭重感が2例(第2日目に1例, 第6日目に1例)認められた。

4. 臨床検査

MK-954 投与群とプラセボ投与群のそれぞれの群内における前値との差の比較において、有意に変動した項目が散見されたが、いずれも軽微な変動であり生理的変動範囲内のものであった。なお、血清尿酸値については、MK-954 投与群で投与前 5.68 ± 1.08 mg/dl が第1日目および第7日

目の投与4時間後にそれぞれ 4.48 ± 0.87 mg/dl, 4.42 ± 0.73 mg/dl と有意 ($p < 0.001$) な低下が認められた。

個々の被験者について臨床検査値の異常変動は2例であった。このうち1例は血清尿酸値の低下であり、第1日目投与前 4.3 mg/dl が投与4時間後検査では 3.1 mg/dl まで低下した。この例は第7日目投与4時間後検査でも 3.4 mg/dl と低値を示したが、第8日目(第7日目投与24時間後)には 4.2 mg/dl と第1日目投与前とほぼ同様の値であった。薬剤投与との関連性は「あり」と判断された。ほかに GOT, GPT, LDH および CPK の上昇を1例認めたが、試験期間中の過度の運動による筋肉痛を訴えており、さらに γ -GTP, ALP 等の異常は認められなかったことから MK-954 投与との関連性は否定された。

5. 副作用

自覚症状・他覚的所見および臨床検査値の異常変動例で、試験薬との因果関係が否定できない副作用として取り上げられたものは3例6件であり、「立ちくらみ」が1例1件、「頭痛」が2例5件(1例については投与1日目, 5日目, 6日目, 7日目にそれぞれ発現したので、これを4件と集計)認められた。いずれの症状も軽度で、特に処置を施すことなく回復した(Tab.3)。

6. 尿量ならびに尿中の尿素窒素、尿酸、電解質 (Na, K, Cl), クレアチニンおよび pH

MK-954 投与群では尿中尿酸排泄量の増加が投与全期間を通じ、各投与日の投与後0~4時間あるいは0~12時間に認められた(Fig.2)。第1日目の0~4時間, 第2日目, 第3日目の0~12時間および第7日目の0~4時間ではプラセボ投与群に比べて有意 ($p < 0.05 \sim p < 0.01$) な高値を示した。

その他の項目については、MK-954 の投与によるものと考えられる異常および変動は認められなかった。

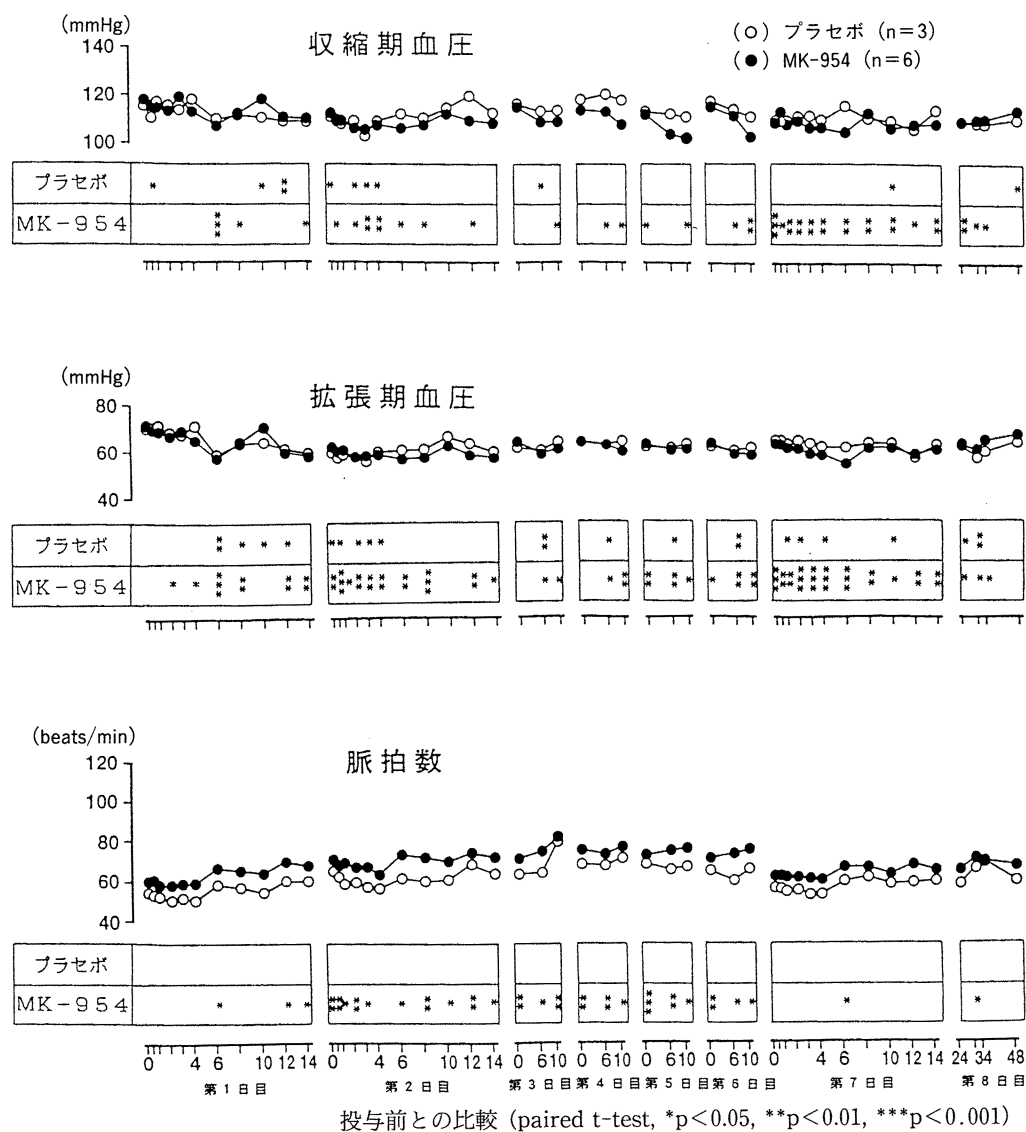


Fig. 1 MK-954 7日間連続投与時の血圧および脈拍数の変化

Tab. 3 副作用一覧

被験者 No.	投与群	症状	程度	発現時期	持続時間	試験薬との 関連性	処置	経過
R1-1	MK-954	立ちくらみ	軽度	3日目	1時間	否定できない	なし	回復
R1-4	MK-954	頭痛	軽度	1日目	4時間	不明	なし	回復
		頭痛	軽度	5日目	4時間	不明	なし	回復
		頭痛	軽度	6日目	2.3時間	不明	なし	回復
		頭痛	軽度	7日目	4時間	不明	なし	回復
R1-9	MK-954	頭痛	軽度	1日目	2時間	不明	なし	回復

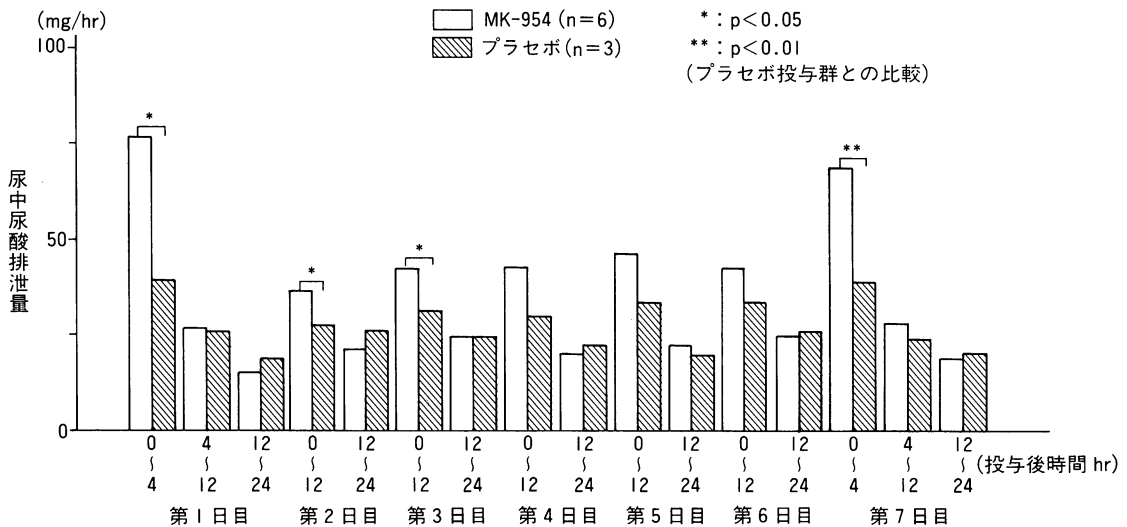


Fig. 2 MK-954 連続投与時の尿中尿酸排泄量の推移

7. 血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンII濃度および血漿アルドステロン濃度

血漿レニン活性および血漿アンジオテンシンII濃度に関して、MK-954 投与群の第1日目および第7日目の投与6時間後値はいずれもプラセボ投与群に比較して有意 ($p < 0.05$) な上昇を認めた。一方、血漿アルドステロン濃度については、MK-954 投与およびプラセボ投与の両群とも、第1日目、第7日目の投与前値に比べそれぞれ投与6時間後では低下する傾向を示した (Fig. 3)。

8. 血漿中薬物濃度

MK-954 未変化体および代謝物 E-3174 の血漿中濃度推移を Fig. 4 に、またそれらの薬動学的パラメータを Tab. 4 に示した。

MK-954 は、第1日目および第7日目の空腹時投与後速やかに吸収され、MK-954 未変化体の T_{max} は第1日目、第7日目ともに0.8時間であった。 $t_{1/2}$ は第1日目2.27時間、第7日目1.62時間であった。第1日目および第7日目の C_{max} はそれぞれ639.8および655.0 ng/ml、AUCは952.6および773.9 ng·hr/mlであり、投与第1日目と第7日目の値の比較では各パラメータはいずれも有意差は認められなかった。一方、E-3174 の

T_{max} は第1日目および第7日目ともに2.3時間と MK-954 未変化体に比べてやや遅れてピークに達し、 $t_{1/2}$ は約5時間であり、未変化体に比べその消失は緩徐であった。また、第1日目および第7日目の C_{max} はそれぞれ1227.7および1074.3 ng/ml、AUCは5535.8および5290.7 ng·hr/mlであり、未変化体と同様に第1日目と7日目の各パラメータの比較において有意差は認められなかった。

9. 尿中薬物排泄率

MK-954 未変化体および代謝物 E-3174 の第1日目投与後24時間の尿中排泄率はそれぞれ投与量の4.7%および6.5%であり、第7日目(最終投与日)投与後48時間までの排泄率はそれぞれ3.9%および6.0%であった。また、朝食後投与とした第2日目から第6日目までの累積排泄率は、MK-954 未変化体で3.9~4.3%およびE-3174で6.0~6.3%であった。第2日目以降の累積排泄率を第1日目(0~24時間)のそれと比較してMK-954 未変化体、E-3174ともに有意な差は認めず、また連続投与期間中のE-3174のMK-954 未変化体に対する排泄率の比は1.5~1.6の範囲であった。

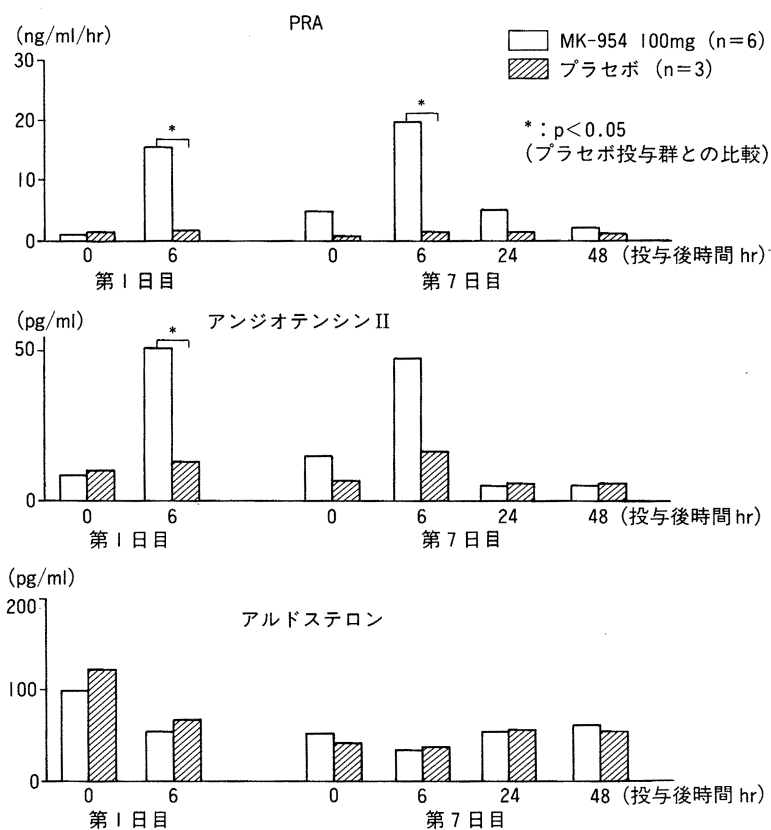


Fig. 3 MK-954 連続投与時の血漿レニン活性 (PRA), アンジオテンシン II およびアルドステロン濃度の推移

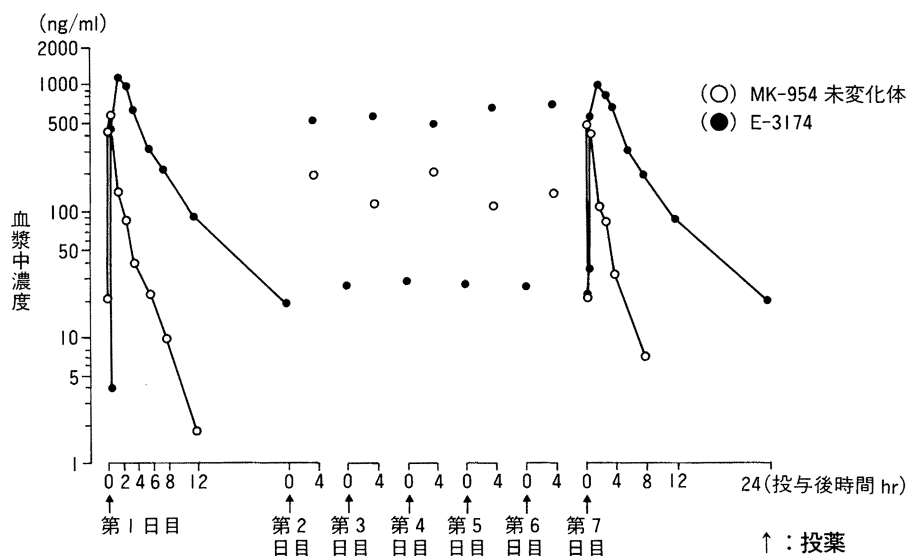


Fig. 4 MK-954 7日間連続投与 (100 mg) 時の MK-954 未変化体と代謝物 E-3174 の血漿中濃度の推移

Tab. 4 MK-954 連続投与時の MK-954 未変化体と活性代謝物 E-3174 の薬動学的パラメータ

	投与日	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/ml)	t _{1/2} (hr)
MK-954 未変化体	第1日目	0.8±0.3	639.8±251.7	952.6±234.7	2.27±0.85
	第7日目	0.8±0.3	655.0±381.4	773.9±202.4	1.62±0.80
E-3174	第1日目	2.3±0.5	1227.7±400.3	5535.8±1591.2	4.54±0.99
	第7日目	2.3±0.5	1074.3±344.8	5290.7±1443.3	4.99±0.98

N=6, Mean±S. D., Paired t-test

考 察

先に報告した MK-954 の健常成人男子における単回経口投与試験⁷⁾において 25~200 mg 投与での忍容性等を検討したところ、最高用量の 200 mg 空腹時投与群で起立性低血圧を 6 例中 3 例に認めた。ただし、いずれも程度は軽度であり、短時間で回復した。これらの結果を踏まえ、7 日間連続投与試験での MK-954 の用法・用量は 100 mg 1 日 1 回とした。

MK-954 投与群において血圧の下降がみられ、ほぼ全投与期間で有意差が認められた。MK-954 は正常血圧ラットに投与した際、血圧に対しては影響しないとの報告⁸⁾があるが、著者らは先に実施した健常成人男性に対する単回経口投与試験⁷⁾で本剤による血圧下降を確認している。また、海外においても健常成人男性を対象とした MK-954 1 日 1 回 100 mg 8 日間連続経口投与試験でも有意な血圧下降を認めている⁹⁾。健常成人における降圧作用については、アンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) 阻害薬の第 1 相試験でも認められており¹⁰⁾、ヒトにおいては高血圧の発症のみならず、正常血圧の維持についてもアンジオテンシン II (A II) が関与していることが示唆された。脈拍数については、MK-954 投与群の投与第 1 日目は投与後 6 時間以降に有意な増加を認め、単回投与時と同様の傾向を示したが、プラセボ投与群では同時期の有意な変動は認められなかった。ただし、今回の試験では、対照としたプラセボ投与群の被験者数が少数であったため統計学的に差がでなかったと思われる。ACE 阻害薬の第 1 相試験で認められた脈拍数の増加は日内変動によるもので血圧低

下に伴う反射性脈拍増加ではないと考察したが¹¹⁾、今回も日内変動と考えた。

安全性、忍容性に関しては、自覚症状として MK-954 投与群に眠気が 1 例、頭痛が 2 例および立ちくらみが 1 例認められたが、いずれも軽度であり特に処置を施すことなく回復した。一方、プラセボ投与群においても頭痛が 1 例、頭がボーッとした感じが 1 例、頭重感が 2 例認められたことから、これらの自覚症状は環境の変化および拘束によるストレスに起因するものとも考えられた。なお、単回投与試験の 100 mg および 200 mg 空腹時投与でみられた起立性低血圧は、今回の連続投与試験では認められなかった。

一般臨床検査では、MK-954 投与群において RBC, Hb および Ht の軽度減少が認められたが、これはプラセボ投与群においても認められており、採血による影響であると考えられた。また、他の検査項目でも統計学上有意な変動を認めるものが散見されたが、いずれも正常範囲内の変動であり、臨床的に問題となるものではなかった。各被験者ごとの異常変動については血清尿酸値の変動が 1 例に認められ、試験薬との関連性ありと判定された。また、他の 1 例に GOT, GPT, LDH および CPK の高値が認められたが、この被験者は過度の運動による筋肉痛を訴えており、他の検査項目 (γ-GTP, ALP 等) には異常を認めなかったことから、試験薬との関連性は否定された。

血漿レニン活性 (PRA) および血漿 A II 濃度については、空腹時投与を行った第 1 日目および第 7 日目の投与 6 時間後値に関し、MK-954 投与群はプラセボ投与群に比べて有意な上昇を認めた。一方、血漿アルドステロン濃度に関しては、MK-

954 投与およびプラセボ投与の両群ともに投与 6 時間後値が投与前値よりも減少する傾向が認められた。以上のパラメータの変動については、単回投与試験成績⁷⁾および海外臨床試験成績^{4,5)}とよく一致していた。すなわち、PRA および血漿 A II 濃度の上昇は、MK-954 および代謝物 E-3174 の A II 受容体拮抗作用のため、A II によるレニン産生の negative short feedback 機構が阻害されたことによりレニン産生が亢進し、またそれに伴って A II の生成も亢進した結果の反映と考えられ、一方、血漿アルドステロン濃度の変化については、体循環レベルでの日内変動の寄与が大部分であろうと推察された。

空腹時投与を行った第 1 日目と第 7 日目（最終投与日）との間における血漿中 MK-954 未変化体および代謝物 E-3174 の薬動学的パラメータについては有意差は認めなかった。また、これらの値は先に実施した空腹時 100 mg 単回投与時での値⁷⁾と近似していた。尿中薬物排泄率に関しては、第 1 日目から第 7 日目にかけての各投与日ごとの累積排泄率に差は認められなかった。これらの成績から判断して、MK-954 100 mg 1 日 1 回 7 日間連続投与での蓄積性は低いものと考えられた。

尿酸に関しては、ほぼ投与全期間を通じ、MK-954 投与群で血清尿酸値の低下および尿中尿酸排泄量の増加が認められ、この傾向は各日とも投与後早い時間帯に顕著であった。また、MK-954 投与群で血清 Na の低下がみられたが、これは血清 Cl も連動しており、有意差はでなかったがプラセボ投与群でも同様の傾向がみられることから、食事制限の影響と考える。一方、尿量、尿中尿素窒素、Na, K, Cl およびクレアチニンといった他の項目については、MK-954 投与に起因すると考えられる変動は認められなかった。これらの成績から先に実施した単回投与試験⁷⁾でみられた MK-954 投与による尿酸排泄促進作用が確認された¹²⁾。このメカニズムについてはまだ十分に解明されておらず、今後の検討課題である。しかしながら、高尿酸血症がさまざまな疾患のリスクファクターとして注目されており^{13,14)}、今回の MK-954 連続投与試験において単回投与時と同様の尿酸排泄促

進作用が確認されたことは、高血圧症治療薬としての MK-954 にとって大きなメリットになりうると考える。

今回の連続投与試験と単回投与試験⁷⁾の成績から、1 日 25~100 mg 投与では安全性に問題を認めず、降圧作用が示唆されたことから、第 2 相臨床試験に進むことには問題がないと考えられた。しかし、200 mg 単回投与では 6 例中 3 例に起立性低血圧症状を認めた⁷⁾ことより、以後の臨床試験ではこの点に注意を払う必要がある。

結 論

健常成人男子志願者 6 名に MK-954 100 mg を 7 日間連続経口投与し、安全性、忍容性、薬物動態および薬理作用の検討を行った。試験には対照としてプラセボ投与群 3 名を加えた。なお、第 1 日目および第 7 日目は朝空腹時に、また第 2 日目から第 6 日目までは朝食後に投与した。

1) MK-954 投与群では投与第 1 日目の 6 時間後以降持続的な血圧下降が認められた。

2) MK-954 投与群に頭痛、立ちくらみが認められたが、いずれも軽度であり特に処置を施すことなく回復した。臨床検査値については MK-954 投与後に血清尿酸値の低下がみられたが、他に臨床問題となる変動は認められなかった。

3) 血中薬物動態に関しては、 T_{max} は MK-954 未変化体で 0.8 時間、代謝物 E-3174 で 2.3 時間であり、その後 MK-954 未変化体は $t_{1/2}$ 約 2 時間で速やかに消失した。また、E-3174 の $t_{1/2}$ は約 5 時間であった。MK-954 未変化体、E-3174 の C_{max} および AUC については投与第 1 日目と第 7 日目の間に有意な差を認めず、7 日間連続投与を行っても蓄積性を示さないことが確認された。

4) MK-954 投与により、血清尿酸値の低下および尿中尿酸排泄量の増加が投与全期間を通じて認められた。

以上の結果より、健常成人男子における MK-954 100 mg 連続経口投与では体内への蓄積性は認められず、忍容性も良好であることが確認された。また、次の段階である臨床第 2 相前期試験での 1 日最高投与量は 100 mg とすることが望まし

いと考えられた。

文 献

- 1) Chiu, A. T., McCall, D. E., Price, W. A. et al. : Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. VII. Cellular and biochemical pharmacology of DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **252** : 711-718 (1990).
- 2) Wong, P. C., Price, W. A. Jr., Chiu, A. T. et al. : Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. XI. Pharmacology of EXP 3174 : An active metabolite of DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **255** : 211-217 (1990).
- 3) Munafo, A., Christen, Y., Nussberger, J. et al. : Drug concentration response relationships in normal volunteers after oral administration of losartan, an angiotensin II receptor antagonist. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **51** : 513-521 (1992).
- 4) Christen, Y., Waeber, B., Nussberger, J. et al. : Dose-response relationships following oral administration of DuP 753 to normal humans. *Am. J. Hypertension*, **4** : 350-353 (1991).
- 5) Christen, Y., Waeber, B., Nussberger, J. et al. : Oral administration of DuP 753, a specific angiotensin II receptor antagonist, to normal male volunteers. *Circulation*, **83** : 1333-1342 (1991).
- 6) Nelson, E., Merrill, D., Sweet, C. et al. : Efficacy and safety of oral MK-954 (DuP 753), an angiotensin receptor antagonist, in essential hypertension. *J. Hypertension*, **9** : 468-469 (1991).
- 7) 中島光好, 金丸光隆, 植松俊彦ほか : 新規アンジオテンシンII受容体拮抗薬 MK-954 の第1相臨床試験—単回経口投与—. *臨床薬理*, **26** : 671-684 (1995).
- 8) Wong, P. C., Price, W. A., Chiu, A. T. et al. : Nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. VIII. Characterization of functional antagonism displayed by DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **252** : 719-725 (1990).
- 9) Goldberg, M. R., Tanaka, W., Barchowsky, A. et al. : Effect of losartan on blood pressure, plasma renin activity, and angiotensin II in volunteers. *Hypertensions*, **21** : 704-713 (1993).
- 10) 中島光好, 橋本久邦, 植松俊彦ほか : 新しい Angiotensin I 変換酵素阻害剤 (MK-421) の第I相試験 (第2報)—健康人における連続投与試験成績—。薬理と治療, **12** : 3375-3400 (1984).
- 11) 中島光好, 橋本久邦, 大口貞雄ほか : 新しい Angiotensin I 変換酵素阻害剤 (MK-421) の第I相試験 (第1報)—健康人における1回投与試験成績—。薬理と治療, **12** : 3357-3374 (1984).
- 12) Nakashima, M., Uematsu, T., Kosuge, K. et al. : Pilot study of the uricosuric effect of DuP-753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **42** : 333-335 (1992).
- 13) Breckenridge, A. : Treatment of hypertension : Drug therapy. Kaplan, N. M. (Ed.) : Clinical hypertension, 5th ed., p.182-267, Williams & Wilkins, Baltimore (1990).
- 14) Frohlich, E. D. : Uric acid. A risk factor for coronary heart disease. *JAMA*, **270** : 378-379 (1993).