

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—

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 Single 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 profile of MK-954, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy male volunteers after single oral administration.

Twenty-four subjects were divided into 4 groups (6 subjects/group) and were given MK-954 (25, 50, 100 or 200 mg) after an overnight fast, followed by 100 mg after breakfast. The results were as follows: (1) Modest decreases in blood pressure occurred after the administration of MK-954. Heart rate was increased slightly, but, dose dependency was not observed. (2) Signs and symptoms such as headache (n=3), feeling hot (n=1), orthostatic hypotension (n=4) and dizziness (n=1) were observed after MK-954 administration; these experiences were mild and transient. Abnormal laboratory findings such as increased serum creatinine (n=1) and decreased serum uric acid (n=1) were observed with the highest dose. (3) Mean plasma concentrations of MK-954 and its active metabolite E-3174 after dosing in the fasted state reached their peaks at 0.7~1.3 and 2.0~3.7 hr, respectively, then diminished with a $t_{1/2}$ of 1.5~2.5 and 3.8~4.4 hr, respectively. The C_{max} of MK-954 and E-3174 which exhibited dose dependency were 84.5~1394.9 and 188.9~2219.0 ng/ml respectively, and their AUCs, also dose dependent, were 201.3~2231.2 and 1348.9~10861.4 ng·hr/ml, respectively. Although a decreased C_{max} and prolonged T_{max} were observed in the fed state, the AUC of MK-954 and E-3174 were 80%

*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

and 86%, respectively, of those obtained with the same dose in the fasted state, indicating no difference in total systemic absorption between the fasted and fed state. (4) Serum uric acid decreased and urinary excretion of uric acid increased in a dose dependent manner and without effects on urinary creatinine excretion. These findings suggest that MK-954 has uricosuric effects.

In conclusion, it was demonstrated that single doses of 100 mg of MK-954 and lower would be safe and desirable to administer, because orthostatic hypotension was observed at the highest dose (200 mg).

Key words: MK-954, angiotensin II receptor antagonist, phase I single dose study, pharmacokinetics, uricosuric effect

緒 言

MK-954: 2-butyl-4-chloro-1-[2'-(tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1*H*-imidazole-5-methanol potassium salt (Fig. 1) は、米国デュポン・メルク社と米国メルク社で開発が進められている経口活性を有する新しい非ペプチドタイプのアンジオテンシンII (A II) 受容体拮抗薬であり、その薬理学的特徴から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。すでに行われた前臨床試験では、A II受容体に対し特異的な拮抗作用を示し¹⁾、ブラジキニン分解に対しては影響を及ぼさないことが確認されている²⁾。それゆえに、アンジオテンシンI 変換酵素 (ACE) 阻害薬投与時にみられる乾性咳嗽、脈管神経性浮腫といった副作用を回避できるものと期待される³⁾。

MK-954 は、その未変化体がA II受容体拮抗作用を示すのみならず、生体内においてその一部がより活性の強いカルボン酸体代謝物 E-3174 (Fig. 1) に変換されることにより持続的な薬効を示すと考えられている^{4,5)}。海外で行われた臨床試験においては、健常人における外因性A IおよびA II昇圧反応に対し著明な抑制効果を示し^{6,7)}、本態性高血圧症患者への投与においても十分かつ持続的な降圧効果が確認されている⁸⁾。

今回我々は、健常成人男子での単回経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態および薬理作用の検討を目的とし、第1相臨床試験を実施した。また、食事の摂取による影響についても検討したので、これらの結果を併せて報告する。

本治験は平成2年6月より7月にかけて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。

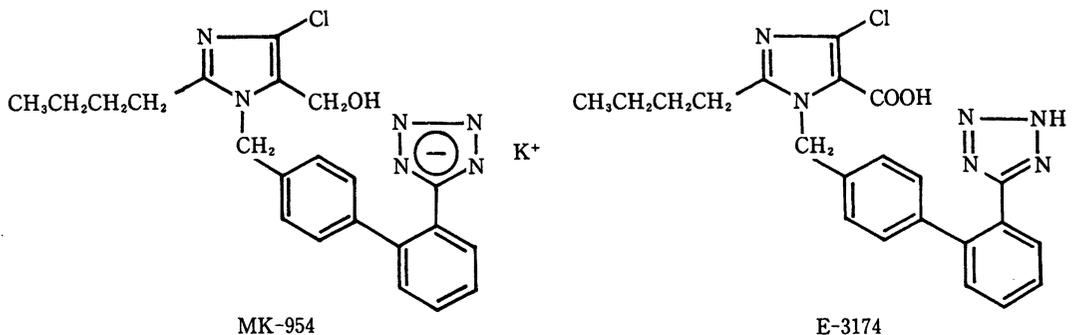


Fig. 1 MK-954 と代謝物 E-3174 の構造式

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 23～48 歳の健常成人男子志願者 24 名とした (Tab. 1)。

2. 試験薬

1 カプセル中に MK-954 5 mg, 20 mg あるいは 50 mg を含有する白色 1 号カプセルを用いた。

3. 投与量および投与方法

被験者 24 名を第 I 期から第 IV 期の 4 群に 6 名ずつ無作為に割り付け、第 I 期に MK-954 25 mg を、以下第 II 期 50 mg, 第 III 期 100 mg, 第 IV 期 200 mg として、低用量群より順に試験を実施した。被験者は投与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。また、食事の影響を検討するため第 V 期として、第 III 期と同一の被験者に対し 2 週間の間隔をあげ、100 mg を朝食 (和食：総カロリー 710 kcal, 塩分 2.1 g) 30 分後に投与した。各期とも、試験薬は 150 ml の水とともに単回経口投与した。なお、飲酒は投与前日から試験終了まで、喫煙は投与前日の起床時から試験終了時まで禁止した。

4. 検査および測定項目

Tab. 2 に示した試験スケジュールに従って以下の検査・測定を実施した。

1) 血圧, 脈拍数

測定は自動血圧計 (日本コーリン, BP 1001) 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、立位では臥位血圧測定後さらに 1 分間の安静を保持した後それぞれ 2 回測定を行い、原則として 2 回測定の間中値を採用した。

2) 体温, 呼吸数

試験薬投与前, 投与後 4, 6, 10, 23 および 30

時間後に測定した。

3) 体重

試験薬投与前および投与翌日の各々起床排尿後に測定した。

4) 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。

5) 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。

6) 臨床検査

安全性確認のため、各期の前後で血液、尿の一般臨床検査を実施した。なお、一部の血液生化学検査については投与 4 時間後にも実施した。

7) 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、詳細に記録した。そして試験薬との因果関係について判定した。

8) 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 (Tab. 2 参照), 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。

9) 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。

10) 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。

Tab. 1 被験者の背景

期 (投与量)	被験者番号	年 齢 (歳)	身 長 (cm)	体 重 (kg)
第 I 期 (25 mg)	S 1-1	25	171.5	60.2
	S 1-2	29	180.7	69.7
	S 1-3	29	174.4	60.2
	S 1-4	31	167.2	67.2
	S 1-5	35	166.9	56.7
	S 1-6	35	168.3	55.2
	平均±S. D.	30.7±3.9	171.5±5.3	61.5±5.8
第 II 期 (50 mg)	S 2-1	29	165.1	58.6
	S 2-2	31	174.8	67.9
	S 2-3	32	180.4	73.9
	S 2-4	33	185.0	76.5
	S 2-5	34	169.6	52.5
	S 2-6	39	173.8	63.0
	平均±S. D.	33.0±3.4	174.8±7.2	65.4±9.2
第 III 期 (100 mg)	S 3-1	24	161.7	74.9
	S 3-2	26	173.4	62.5
	S 3-3	33	169.1	69.2
	S 3-4	36	163.9	55.0
	S 3-5	45	173.7	79.4
	S 3-6	48	166.1	52.4
	平均±S. D.	35.3±9.8	168.0±5.0	65.6±10.8
第 IV 期 (200 mg)	S 4-1	23	172.5	67.5
	S 4-2	25	162.5	48.8
	S 4-3	25	165.6	64.5
	S 4-4	26	186.4	84.6
	S 4-5	27	176.3	63.9
	S 4-6	31	181.5	67.1
	平均±S. D.	26.2±2.7	174.1±9.2	66.1±11.4
第 V 期* (食後 100 mg)	F 3-1	24	161.7	74.6
	F 3-2	26	173.3	62.5
	F 3-3	33	169.2	69.4
	F 3-4	36	163.6	55.2
	F 3-5	45	173.9	79.5
	F 3-6	48	166.2	52.9
	平均±S. D.	35.3±9.8	168.0±5.0	65.7±10.7

* 第 III 期と同一の被験者

5. 解 析

解析対象項目に関しては、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。また、必要に応じて分散分析も実施した。なお、危険率 5% をもって有意とし

た。

薬動学的パラメータに関しては、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 ($AUC_{0-\infty}$)

Tab. 2 試験スケジュール

試験日	第 1 日											第 2 日					
	-1	0	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12	14	23	24	28	30
投与後時間 (時間)																	
時刻 (24 時間表示)	8:00		10:00		12:00	14:00	16:00	18:00	20:00	22:00				8:00	12:00	14:00	
食事	(O)																
血圧 (臥位, 立位), 脈拍	O	O	O*	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
心電図(◎:12 誘導, — : Holter)	◎ —————	◎ —————	◎ —————	◎ —————	◎ —————	◎ —————	◎ —————	◎ —————	◎ —————	◎ —————	◎ —————	◎ —————	◎ —————	◎ —————	◎ —————	◎ —————	◎ —————
体温, 呼吸数	O													O			O
体重	O													O			
問診	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
血中薬物濃度																	
血液																	
レニン活性, アンジオテンシン II・アルドステロン濃度	O																O
血液一般・血液生化学検査	O																O
尿中薬物濃度	~0		0~4		4~8		8~12		12~24		24~30						
尿素窒素・尿酸・電解質・クレアチニン	~0		0~4		4~8		8~12		12~24		24~30						
pH	O													O			O
尿検査	O													O			O

(O) : 食事の影響検討試験
 O* : 臥位のみ
 |...| : 第IV期被験者全員および第V期被験者1例は, 30時間後まで Holter 心電図によるモニターを行った.
 O** : BUN, 尿酸, Na, K, Cl, クレアチニンのみ測定

は血漿中濃度の測定可能な最終時間まで台形法により計算し、その後の無限大までの外挿を mono-exponential 関数で計算し、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。

結 果

1. 血圧および脈拍数

MK-954 投与後の臥位血圧および脈拍数の推移を Fig. 2 に示した。

血圧については、各投与群とも投与後 3～8 時間をピークとした緩やかな下降パターンを示し、200 mg 投与群では他の投与群と比較しやや下降の程度が強かった。また、50 mg 以上の投与群では、投与前と比較して投与 24 時間後においても有意 ($p < 0.05$) 下降がみられたが、食後 100 mg 投与群については、空腹時投与群に比べその下降の程度は弱かった。分散分析を用いて空腹時投与群 (25～200 mg 投与の 4 群) の反応パターン (時間×用量) を検討したところ、収縮期血圧で有意差が認められ、200 mg 投与群が他の投与群とはやや異なる反応パターンを示した。一方、拡張期血圧および平均血圧には有意差は認められなかった。

脈拍数については、各群ともに MK-954 投与後に軽度の増加が認められたものの用量依存性は認められなかった。

2. 体温、呼吸数、体重、心電図

いずれの投与群においても MK-954 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・他覚的所見

空腹時については、25 mg 投与群において熱感と頭痛が 1 例、頭痛のみが 1 例、50 mg 投与群において頭痛が 1 例、100 mg 投与群において起立性低血圧が 1 例、200 mg 投与群において起立性低血圧が 2 例、起立性低血圧と立ちくらみが 1 例認め

られた。食後 100 mg 投与群については特に異常を認めなかった。なお、これらの症状は薬剤との関連性が完全に否定できないため副作用として扱った。また、200 mg 投与群に感冒による発熱およびリンパ腺の腫脹が 1 例認められた。

4. 臨床検査

投与前値との比較において、有意に変動した項目が散見されたが血清尿酸以外はいずれも軽微な変動であり、用量依存傾向は認められなかった。血清尿酸値については用量依存的な低下を認め、投与前、投与 4 時間後および投与 24 時間後の平均値 (単位: mg/dl) の推移は、25 mg 群 5.15 → 4.83* → 4.63*, 50 mg 群 6.10 → 5.33*** → 5.58***, 100 mg 群 5.88 → 4.63*** → 5.18*, 200 mg 群 5.62 → 4.28*** → 4.98** および 食後 100 mg 群 5.81 → 4.92** → 4.70** (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$) であった。

各被験者における臨床検査値の異常変動としては、200 mg 投与群に血清クレアチニン値の上昇 (投与前 1.2 mg/dl → 4 時間後 1.2 → 24 時間後 1.7) が 1 例および血清尿酸値の低下 (投与前 4.7 mg/dl → 4 時間後 2.9 → 24 時間後 3.8) が 1 例に認められ、血清クレアチニン値上昇例は副作用とした。なお、この例は投与 4 日後の追跡調査で投与前の値に回復した。

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 8 例 11 件であり、その内訳は、25 mg 投与群で 2 例 3 件 (頭痛・熱感 1 例、頭痛 1 例)、50 mg 投与群で 1 例 1 件 (頭痛 1 例)、100 mg 投与群で 1 例 1 件 (起立性低血圧 1 例) および 200 mg 投与群で 4 例 6 件 (血清クレアチニン値上昇 1 例、起立性低血圧 2 例、起立性低血圧 2 回 - 2 件として集計 - 立ちくらみ 1 例) であった。いずれの症状、検査値異常も軽度で、特に処置を施すことなく回復した (Tab. 3)。

Tab. 3 副作用一覧

被験者 No.	投与量 (mg)	症 状	程度	発現時期 (投与後時間)	持続時間	試験薬との 関連性	処置	経過
S 1-4	25	熱感	軽度	3.5	3時間	不明	なし	回復
		頭痛	軽度	6	6時間	不明	なし	回復
S 1-5	25	頭痛	軽度	4	2時間	不明	なし	回復
S 2-5	50	頭痛	軽度	10	14時間	不明	なし	回復
S 3-1	100	起立性低血圧 ^(注1)	軽度	24	15分	不明	なし	回復
S 4-1	200	血清クレアチニン値上昇	軽度	24	3日	こい	なし	回復
S 4-2	200	起立性低血圧 ^(注2)	軽度	6	5分	こい	なし	回復
S 4-3	200	起立性低血圧 ^(注3)	軽度	6	3分	こい	なし	回復
S 4-4	200	起立性低血圧 ^(注4)	軽度	6	5分	こい	なし	回復
		起立性低血圧 ^(注5)	軽度	8	5分	こい	なし	回復
		立ちくらみ	軽度	10.5	1分	こい	なし	回復

注 1) 血圧測定値は臥位で 100/53 mmHg (収縮期血圧/拡張期血圧, 以下同様), 立位で 72/29 mmHg.

注 2) 血圧測定値は臥位で 91/45 mmHg, 立位で 88/37 mmHg.

注 3) 血圧測定値は臥位で 108/54 mmHg, 立位で 92/42 mmHg.

注 4) 血圧測定値は臥位で 92/40 mmHg, 立位で 95/41 mmHg.

注 5) 血圧測定値は臥位で 97/50 mmHg, 立位で 105/48 mmHg.

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

空腹時投与群については, 各群とも投与6時間後に血漿レニン活性 (PRA) と血漿アンジオテンシンII (A II)濃度の有意な上昇および血漿アルドステロン濃度の低下が認められた。なお, 食後投与群においても6時間後の PRA と A II濃度に上昇が認められたが, その程度は空腹時投与群ほど顕著ではなかった (Fig. 4)。

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. 5-1 および 5-2 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 は投与後速やかに吸収され, MK-954 未変化体の T_{max} は空腹時投与で 0.7~1.3 時間であった。また, $t_{1/2}$ は 1.5~2.5 時間であり消失速度も速やかであった。 C_{max} は 84.5~1394.9 ng/ml, AUC は 201.3~2231.2 ng·hr/ml であり, 投与量に比例して増加した。一方, 代謝物 E-3174 では T_{max} は 2.0~3.7 時間, $t_{1/2}$ は 4 時間前後であり, MK-954 未変化体に比べその消失は緩徐で

あった。また, C_{max} は 188.9~2219.0 ng/ml, AUC は 1348.9~10861.4 ng·hr/ml であり, MK-954 未変化体に比べ C_{max} で 1.5~2.3 倍, AUC で 5~7 倍の高い値を示した。

100 mg 投与での食事摂取の影響については, 食後投与により MK-954 未変化体, 代謝物 E-3174 とも C_{max} の低下, T_{max} の延長が認められた。また, AUC の値は空腹時投与に比べ MK-954 未変化体で約 80%, 代謝物 E-3174 で約 86% であり, MK-954 未変化体で有意に ($p < 0.05$) 減少したものの, E-3174 では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 の尿中排泄量を測定し, さらにそれらの尿中排泄量の投与量に対する割合を算出した。投与後 30 時間までの尿中排泄率は, MK-954 未変化体として各投与量の 3.2~4.1%, E-3174 として 6.1~7.9% であり, 25 mg 投与群と他の投与群との間で MK-954 未変化体および E-3174 とも有意差は認められなかった。また, 空腹時投与と食後投与との比較でも有意差は認められなかった。

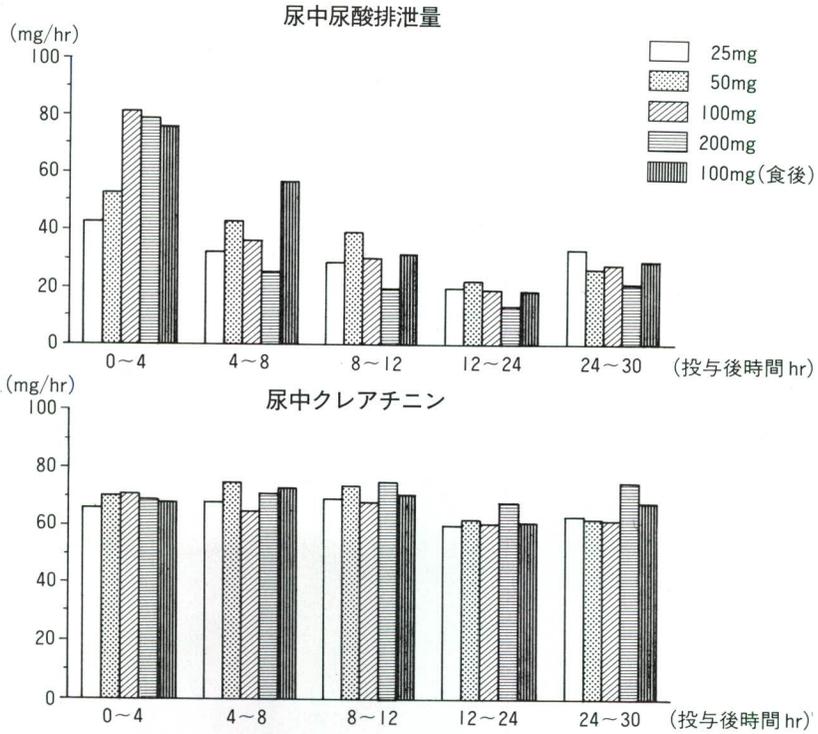


Fig. 3 MK-954 単回投与時の尿中尿酸およびクレアチニン排泄量

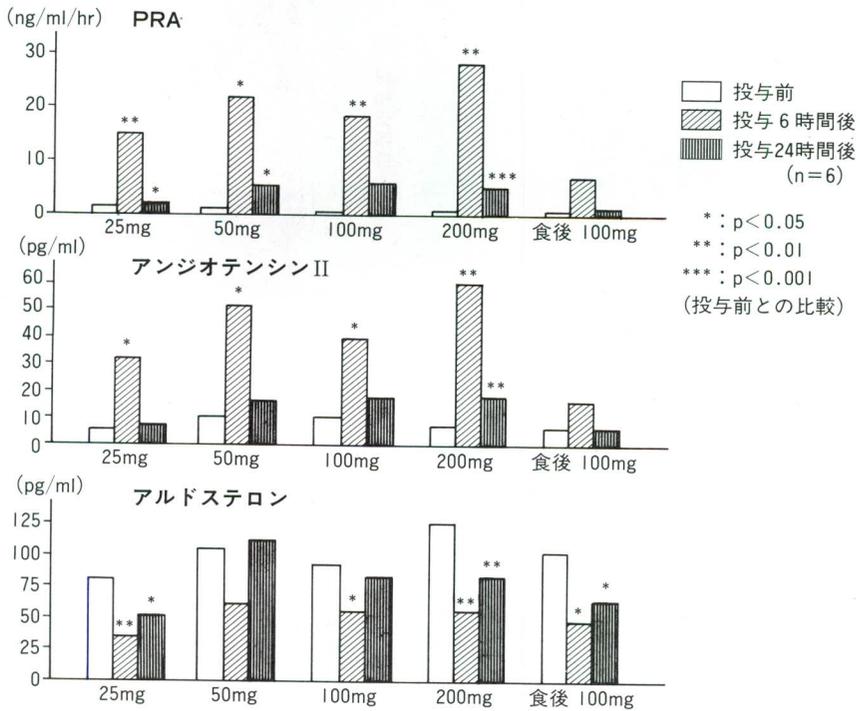


Fig. 4 MK-954 単回投与時の血漿レニン活性 (PRA), アンジオテンシンII およびアルドステロン濃度の推移

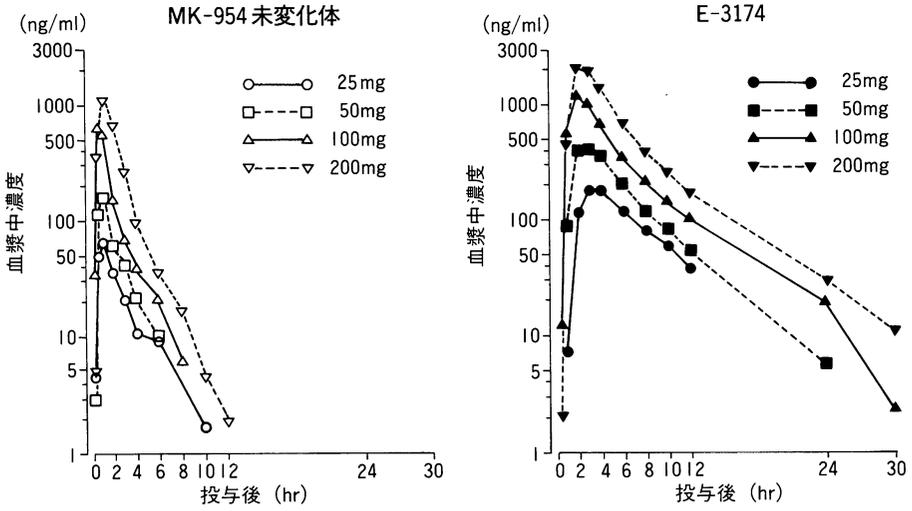


Fig. 5-1 MK-954 単回投与での MK-954 未変化体と代謝物 E-3174 の血漿中濃度の推移 (空腹時投与)

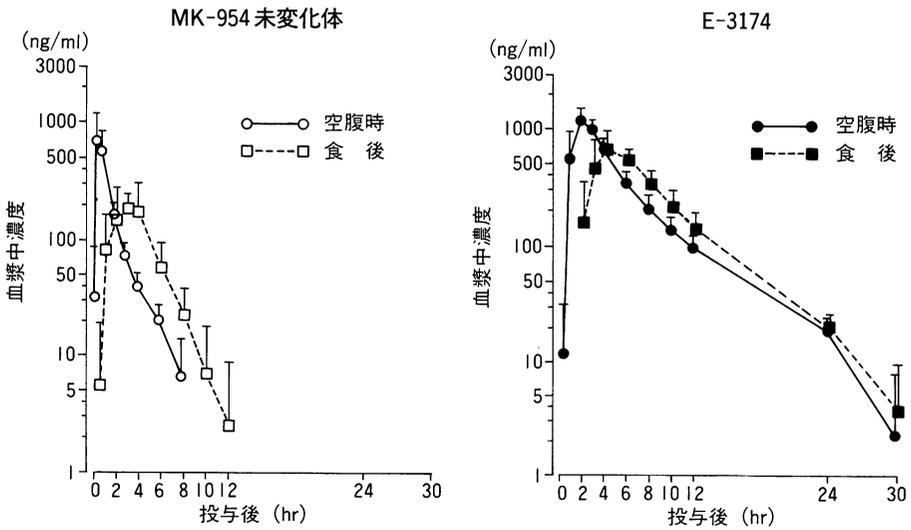


Fig. 5-2 MK-954 100 mg 空腹時投与と食後投与における MK-954 未変化体および代謝物 E-3174 の血漿中濃度の推移

考 察

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系は血圧調節や水電解質代謝に重要な役割を果たしており、そこでは A II が主に活性物質として働いていることは、広く知られている。こ

の A II の生成あるいは作用を抑制することが、高血圧ないしは心不全の治療に有用であることもすでに確認されており、そのような観点から ACE 阻害薬、レニン阻害薬、A II 受容体拮抗薬の開発が進められてきた^{9,10}。A II 受容体拮抗薬に関しては、1970 年代に A II アナログであるペプチドタイ

Tab. 4 MK-954 単回投与の MK-954 未変化体と代謝物 E-3174 の薬動学的パラメータ

	投与群	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng·hr/ml)	t _{1/2} (hr)
MK-954 未変化体	25 mg	0.8±0.3	84.5±40.9	201.3±79.6	2.48±1.54
	50 mg	1.3±0.9	197.6±108.5	354.2±128.8	1.69±0.75
	100 mg	0.7±0.3	800.5±330.9	1069.1±392.6	1.51±0.41
	200 mg	1.3±0.5	1394.9±513.1	2231.2±1065.2	1.79±0.19
	食後 100 mg	2.8±1.2 ^{**1)}	282.4±97.9 ^{**1)}	854.7±238.5 ^{*1)}	1.59±0.21 ¹⁾
E-3174	25 mg	3.7±0.5	188.9±47.3	1348.9±203.6	3.80±0.50
	50 mg	3.0±0.6	462.5±161.0	2653.3±656.0	3.75±0.70
	100 mg	2.0±0.6	1210.8±271.4	5958.2±1192.2	4.17±0.48
	200 mg	2.5±0.5	2219.0±484.9	10861.4±3316.5	4.37±0.36
	食後 100 mg	4.5±1.2 ^{**1)}	774.9±156.8 ^{**1)}	5116.4±702.2 ¹⁾	4.16±0.44 ¹⁾

N=6, Mean±S.D.

¹⁾: Paired t-test by comparison with 100 mg fasted group, *: p<0.05, **: p<0.01

ブの薬剤^{11,12)}が開発されたが、経口活性がないことおよび partial agonist 作用があることより一般治療では用いられていない。その後、非ペプチドタイプの A II 受容体拮抗薬の開発が試みられ、1990 年に臨床応用可能な A II 受容体拮抗薬として、経口活性を有する MK-954 (DuP-753, 一般名 losartan potassium) が発表された¹⁾。MK-954 は各種動物実験および初期の海外臨床試験により、強力かつ持続的な降圧作用が認められており^{2,8,13,14)}、その薬理活性については MK-954 未変化体のみならず、そのカルボン酸体代謝物である E-3174 も関与していると考えられている⁴⁾。今回、国内において健康成人男子を対象に MK-954 単回投与での安全性、忍容性、薬物動態および薬理作用を検討する目的で、本試験を実施した。用量については海外で実施された健康人への 10~300 mg、患者への 10~150 mg 投与のデータを参考に、安全性を考慮して 25 mg を初回用量とし、安全性を確認しつつ 50 mg, 100 mg, 200 mg と増量した。また、食事の摂取による影響を検討するため 100 mg 投与の被験者に対して朝食後に同用量の投与を行った。

血圧の推移については、各投与群とも投与 3~8 時間後をピークとした緩やかな下降を示し、50 mg 以上の投与群での血圧値は、24 時間後においても投与前値に比して有意な低下を示した。ま

た最高用量の 200 mg では他の投与群と比べその程度はやや大であった。脈拍数については、投与 6 時間後以降に増加する傾向が認められたが、この傾向は ACE 阻害薬の第 1 相臨床試験においても同様の傾向が認められており¹⁵⁾、脈拍数の増加は MK-954 の薬理作用よりは、むしろ日内変動または食事（昼食）摂取後の代謝亢進によるものとも考えられる。

安全性、忍容性に関しては、起立性低血圧が空腹時 100 mg 投与群に 1 例、200 mg 投与群で 3 例認められた。100 mg 投与での 1 例については投与 24 時間後に発現したもので MK-954 投与との因果関係は特定しえなかったが、200 mg 投与時の症状発現は投与 6~8 時間後であり、代謝物 E-3174 の血漿中薬物濃度の推移から類推して MK-954 投与によるものと考えられる。また、200 mg 投与群において起立性低血圧を認めた 3 例のうち 1 例については、投与 10.5 時間後に立ちくらみ症状を訴えた。いずれの例も軽度であり、特に処置を施すことなく 15 分以内に回復しており、また発現時付近の 12 誘導心電図および Holter 心電図の測定において異常は認められなかった。これらの結果より、引き続き実施される健康成人男子を対象とした連続投与試験で用いる MK-954 の 1 日投与量は 100 mg 以下が妥当であると考えられた。その他の自覚症状としては、25 mg および

50 mg 投与時に軽度の熱感ないし頭痛が計4件認められた。これらは、MK-954の薬理学的特性である末梢血管の拡張によるものとも考えられたが、高用量投与時には認められず、因果関係は特定できなかった。一般臨床検査では200 mg 投与時に血清クレアチニン値の上昇が1例、血清尿酸値の低下が1例、異常変動として認められた。血清クレアチニンについては投与前1.2 mg/dl (以下単位略)から投与24時間後には1.7へと上昇したものの、96時間後の追跡検査では1.2と投与前値のレベルに回復した。

PRAおよび血漿A II濃度の上昇については、MK-954の海外臨床試験成績^{6,7)}と同様の傾向を示した。これはMK-954およびE-3174の主薬理作用である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を反映したものであると考えられる。また、投与6時間後の血漿アルドステロン濃度の低下については、MK-954およびE-3174が副腎皮質A II受容体に作用し、アルドステロンの分泌を抑制したのもとも考えられる。しかし、海外臨床試験⁷⁾におけるプラセボ投与群でも同様に日中の低下傾向が認められており、この変動はアルドステロン体循環レベルの日内変動が主に寄与したものと考えられる。ただし、RAA系に対する影響については、今後さらなる検討が必要と思われる。

血漿中MK-954未変化体および代謝物E-3174の濃度推移は用量依存的な推移を示し、MK-954未変化体の血漿中濃度は0.7~1.3時間でピークに達した後、速やかに減衰するパターンを示した。一方、E-3174の T_{max} は2.0~3.7時間とMK-954未変化体と比べて若干遅くなったが、高い C_{max} (1.5~2.3倍)および5~7倍のAUCを示した。これらの結果は、MK-954投与後の持続的な降圧作用が、MK-954未変化体のみならずE-3174が大きく寄与しているとした動物実験および海外臨床試験における推察を支持するものであった。E-3174の*in vitro*におけるA II受容体結合能(IC_{50} $3.7 \times 10^{-8} M$)はMK-954未変化体

(IC_{50} $2.6 \times 10^{-8} M$)とほぼ同程度であるが、摘出血管のA II収縮に対する阻害作用に関しては、MK-954未変化体が競合的拮抗を示すのに対し、E-3174は非競合的拮抗を示すことが報告されている⁴⁾。

食事の影響については、胃内に食物が存在するかどうかで薬物の吸収速度が左右されることが一般的に知られている。今回、空腹時と朝食後30分にそれぞれMK-954 100 mgを投与して検討した結果、血漿中薬物濃度の推移においてはMK-954未変化体および代謝物E-3174ともに食後投与での C_{max} の低下と T_{max} の遅延が認められた。一方、AUCについては食後投与での値を空腹時と比較した場合、MK-954未変化体で約80%と有意な減少をみたものの、E-3174では約86%であり有意差は認めなかった。これらのことより、食事の摂取はMK-954の吸収速度に影響を及ぼすが吸収量にはあまり影響を与えないため、第2相以降の臨床試験での用法を「朝食後服薬」としても、MK-954の薬効を大きくは減じないであろうことが推察された。

尿中薬物排泄量については、MK-954未変化体および代謝物E-3174の投与後30時間までの累積排泄量は各投与量のそれぞれ3.2~4.1%、6.1~7.9%であり、MK-954未変化体とE-3174の尿中排泄量の割合は約1:2であった。これに対し、血漿中薬物動態で算出されたAUC比についてはすでに述べたごとく、E-3174が5~7倍の高値を示していた。E-3174に関しては、ヒト肝スライスでの代謝物検索¹⁶⁾および*in vivo*でのラット胆汁中代謝物の検索でそれぞれその存在が確認されている。以上の結果および知見を総合すると、MK-954は投与後速やかに吸収され、主として肝で代謝を受けE-3174となり、その多くは胆汁を介して糞中に排泄されると考えられる。

尿酸排泄促進作用に関しては、当初血清クレアチニン値の上昇例が認められたことで腎尿細管での再吸収機構においてクレアチニンとの相互作用が疑われた。そこで、蓄尿検体および血漿検体について再検討したところ、用量依存的な血清尿酸値の低下と尿中尿酸排泄量の増加が認められた。

一方、他のパラメータすなわち尿素窒素、Na, K, Cl およびクレアチニンの集計値については、いずれも血漿中濃度および尿中排泄量ともに薬剤投与に起因すると考えられる変動は認められなかった。MK-954 の尿酸排泄促進作用は、今回の第1相臨床試験で初めて見出されたが¹⁷⁾、この現象は前臨床の動物実験レベルでは捕えがたい。その理由はプリン代謝に関し、一般的に動物ではヒトと異なり、その最終代謝産物がアラントインであることによる。A II が血清中の尿酸レベルに関与していることを示唆した報告もあるが¹⁸⁾、一方ではCa拮抗薬や α_1 遮断薬と同様、ACE阻害薬は血清尿酸レベルを変化させないとされている¹⁹⁾。今回見出された現象についていえば、投与後初期の0~4時間で尿酸排泄量の増加がみられたものの、4時間後以降ではその作用は減弱していた。つまり、E-3174の血漿中濃度推移や降圧作用パターンから類推して、この尿酸排泄促進作用はE-3174よりもむしろMK-954未変化体の血漿中濃度に依存している傾向があり、単にA II拮抗作用と関連した現象とは考えがたい。MK-954の尿酸排泄促進作用メカニズムの解明は今後の課題である。高尿酸血症は高血圧患者に高頻度で合併し、しかも利尿降圧薬併用ではその頻度がより高くなること^{20,21)}、また最近では心不全、特に冠動脈疾患でのリスクファクターとして注目されている²²⁾ことなどの観点から、尿酸排泄促進作用は高血圧治療において意義のある作用であり、MK-954はその本来の薬理作用と併せて、レニン・アンジオテンシン系に作用する新しいメカニズムの降圧薬として大いに臨床応用が期待できるものと考ええる。

結 論

健常成人男子各群6名を対象に、MK-954 25 mg, 50 mg, 100 mg および 200 mg を単回経口投与し、安全性、忍容性、薬物動態および薬理作用の検討ならびに食事の影響に関する検討を行い、以下の結果を得た。

1) 各投与群とも投与後に緩やかな血圧下降が認められ、200 mg ではその程度はやや大であった。脈拍数については軽度の増加が認められたが、

用量依存性は認められなかった。

2) 空腹時 25 mg および 50 mg 投与により頭痛2例、頭痛・熱感1例が、100 mg および 200 mg 投与により起立性低血圧4例および立ちくらみ1例が認められたが、いずれも軽度であり特に処置を施すことなく短時間で回復した。臨床検査値については、200 mg 投与に血清クレアチニンの軽度上昇が1例および血清尿酸低下が1例みられた以外、臨床上問題となる変動は認められなかった。

3) 空腹時投与における血漿中薬物濃度に関しては、MK-954未変化体は0.7~1.3時間、代謝物E-3174は2.0~3.7時間でそれぞれピークに達し、その後MK-954未変化体については $t_{1/2}$ 1.5~2.5時間で速やかに消失した。E-3174の $t_{1/2}$ は約4時間であった。 C_{max} および AUC は、MK-954未変化体およびE-3174ともに用量依存性を示し、それらの値はE-3174がMK-954未変化体よりも大であった。食後投与によりMK-954未変化体、E-3174ともに C_{max} の低下および T_{max} の延長を示し、MK-954未変化体のAUCは空腹時投与の約80%と有意に低下したが、E-3174のAUCは空腹時投与の約86%であり有意な差は認めなかった。このことから、食事の摂取はMK-954の吸収速度に影響を及ぼすが、吸収量にはあまり影響を与えないことが示唆された。

4) MK-954投与により、用量依存的な血清尿酸値の低下および尿中尿酸排泄量の増加傾向が認められたが、尿中クレアチニン排泄量には影響を与えなかったことより、MK-954が尿酸排泄促進作用を持つことが示唆された。

以上の結果より、MK-954単回投与時の忍容性については、最高用量の200 mgで起立性低血圧を惹起したことから、今後臨床で用いる1日通常用量は100 mg以下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., Chiu, A. T. et al. : Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. VIII. Characterization of functional antagonism displayed by DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **252** : 719-725 (1990).
- 3) Karlberg, B. E. : Cough and inhibition of the renin-angiotensin system. *J. Hypertension*, **11** : 49-52 (1993).
- 4) Wong, P. C., Price, W. A. Jr., Chiu, A. T. et al. : Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. XI. Pharmacology of EXP3174 : An active metabolite of DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **255** : 211-217 (1990).
- 5) Munafo, A., Christen, Y., Nussberger, J. et al. : Drug concentration response relationship in normal volunteers after oral administration of losartan, an angiotensin II receptor antagonist. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **51** : 513-521 (1992).
- 6) 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).
- 7) 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).
- 8) 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).
- 9) Laragh, J. H. : Renin system blockade as a therapeutic strategy. *Am. J. Hypertension*, **4** : 273-274 (1991).
- 10) Menard, J. : Anthology of the renin-angiotensin system : a one hundred reference approach to angiotensin II antagonists. *J. Hypertension*, **11** : 3-11 (1993).
- 11) Marshall, G. R., Vine, W. and Needleman, P. : A specific competitive inhibitor of angiotensin II. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **67** : 1624-1630 (1970).
- 12) Pals, D. T., Mosucci, F. D., Sipos, F. et al. : A specific competitive antagonist of the vascular action of angiotensin II. *Circ. Res.*, **29** : 664-672 (1971).
- 13) Wong, P. C., Price, W. A., Chiu, A. T. et al. : Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. IX. Antihypertensive activity in rats of DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **252** : 726-732 (1990).
- 14) Okada, M., Kobayashi, M., Satoh, N. et al. : Effect of chronic treatment with losartan on development of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) : Comparative study with enalapril and hydralazine. *Hypertens. Res.*, **16** : 49-55 (1993).
- 15) 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** : 143-160 (1984).
- 16) Stearns, P. A., Miller, R. R., Doss, G. A. et al. : The metabolism of DuP 753, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, by rat, monkey, and human liver slices. *Drug Metab. Dispos.*, **20** : 281-287 (1991).
- 17) 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).
- 18) Saito, I., Saruta, T., Kondo, K. et al. : Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **XXVI** : 241-247 (1978).
- 19) Houston, M. C. : New insights and new approaches for the treatment of essential hypertension : Selection of therapy based on coronary heart disease risk factor analysis, hemodynamic profiles, quality of life, and subsets of hypertension. *Am. Heart J.*, **117** : 911-951 (1989).
- 20) Breckenridre, A. : Hypertension and hyperuricemia. *Lancet*, **1** : 15-18 (1966).
- 21) Kaplan, N. M. : Treatment of hypertension : Drug therapy. Kaplan, N. M. (Ed.) : *Clinical Hypertension*, 5th ed., p. 182-267, Williams & Wilkins, Baltimore (1990).
- 22) Frohlich, E. D. : Uric acid. A risk factor for coronary heart disease. *JAMA*, **270** : 378-379 (1993).