

## 骨粗鬆症治療剤 MK-217 の第 1 相臨床試験

中 島 光 好\*<sup>1</sup> 金 丸 光 隆\*<sup>2</sup> 武 永 敬 博\*<sup>3</sup>

(受付：1994 年 7 月 7 日)

### Phase I Study of Alendronate, a New Aminobisphosphonate

Mitsuyoshi NAKASHIMA\*<sup>1</sup> Mitsutaka KANAMARU\*<sup>2</sup>  
and Norihiro TAKENAGA\*<sup>3</sup>

\*<sup>1</sup> Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine  
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

\*<sup>2</sup> Sitoro Clinic

\*<sup>3</sup> Development Research Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

Phase I studies of MK-217, a new aminobisphosphonate, were conducted in 27 healthy Japanese male volunteers. The safety, tolerability and pharmacokinetics were investigated. In a single-dose study, 5, 10, 20 and 40 mg of MK-217 were administered to 12 subjects. In a 7-day multiple dose study, 20 mg was administered to 6 subjects. In addition, either 20 mg or placebo were administered to 9 subjects (20 mg : 6, placebo : 3) in a 14-day multiple-dose study which was a double-blinded, placebo controlled study.

No abnormal changes were observed in subjective symptoms, blood pressure, pulse rate, respiratory rate, body temperature and ECG in each study. An increase in GPT was observed in one subject after a single dose of 5 mg.

In the 7-day multiple-dose study, elevations in GOT, GPT, Al-p and  $\gamma$ -GTP were observed in one subject who had flu-like symptoms. GPT and Al-p were increased in another subject in this study. In the 14-day multiple dose study, however, there were no abnormal changes.

In the single-dose study, the serum concentration of MK-217 was under the detectable limit after 5 mg and 10 mg administration. In all three studies less than 2% of administered doses were excreted in urine.

**Key words** : alendronate, phase I study, aminobisphosphonate, osteoporosis

#### はじめに

高齢化社会を迎え、骨粗鬆症に対する関心が高

まっている。現在、骨粗鬆症患者は本邦に 400 万～500 万人存在するといわれ<sup>1)</sup>、人口の老年化に伴いさらにその発生頻度が増加することが予想され

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学薬理 〒 431-31 浜松市半田町 3600

\*<sup>2</sup> 志都呂クリニック \*<sup>3</sup> 萬有製薬株式会社 開発研究所 薬物代謝研究部

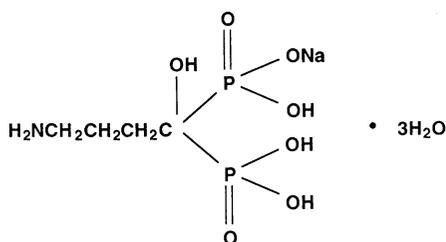


Fig. 1 MK-217 の構造式

ている。この疾患は老化に伴い増加し、腰背部痛、脊椎圧迫骨折、大腿部骨折などが頻回に起こる。そのため入退院を繰り返し、なかには長期に臥床するために新たな合併症を生じる例があり、患者自身の苦痛はもちろんのこと、家族の経済的負担も大きく、医学的にも社会的にも注目されてきている疾患といえる<sup>2)</sup>。そのため、この疾患に対する治療薬の開発は重要な課題である。

Alendronate sodium hydrate (Fig. 1, 化学名 monosodium 4-amino-1-hydroxy-butylidene-1,1-bisphosphonate trihydrate : MK-217) はイタリア Gentili 社にて合成され、米国 Merck 社と共同で開発が進められている bisphosphonate 系化合物である。本剤は破骨細胞による骨吸収作用を抑制する作用をもっている。

Bisphosphonate 系化合物の歴史は古く、無機ピロリン酸が血中や尿中に含まれるリン酸カルシウムの沈殿抑制作用を示すこと<sup>3-5)</sup>の発見に端を発している。そして、*in vivo* 試験において異所性骨化の抑制を示すこと<sup>6)</sup>が確認され、骨吸収の調節に関わる可能性が示唆された。しかし、骨に対する作用は期待されたほどは認められなかった。ここで、ピロリン酸が体内に入ってから加水分解されるとの仮説に基づき、加水分解されにくいピロリン酸類縁体の合成が試みられ bisphosphonate 系化合物が発見されるに至った<sup>7)</sup>。

本剤は、Schenk ら<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>、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など<sup>10)</sup>、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。

臨床試験は Gentili 社により MK-217 の静注用製剤と経口用製剤を用いてすでにヨーロッパにて開始されており、現在第 2 相の段階である。また米国においても骨粗鬆症患者を対象とした試験が進められている。現在までに、経口剤において軽度の頭痛、消化器系症状などがみられているが、とくに重篤な副作用はなく安全性に問題は認められていない。また骨粗鬆症に対する有効性も確認されている<sup>11)</sup>。

本邦においても、本剤を骨粗鬆症治療剤として開発するため今回、第 1 相臨床試験として健康人を対象に MK-217 の経口投与での安全性、忍容性および薬物動態などを検討する目的で単回投与試験、7 日間連続投与試験を行った。またその結果に基づき、さらに安全性を検討するため 14 日間連続投与試験を実施したので報告する。

本試験は平成 2 年 10 月より平成 3 年 5 月まで浜松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

被験者は Tab. 1 に示された一連の検査により試験に適性と判断された健康男子で、単回投与 12 名、7 日間連続投与 6 名、14 日間連続投与 9 名の計 27 名を採用した。各試験における被験者の背景を Tab. 2 に示した。なお、被験者全員に、試験開始前にあらかじめ本剤の前臨床試験結果、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 5, 10, 20 および 40 mg をそれぞれ含有す

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
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, MCV, MCH, MCHC, 白血球分画
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, $\gamma$ -GTP, Al-p, LDH, CPK, ZTT, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, P, Ca
尿検査	ウロビリノゲン, 糖, 蛋白, ビリルビン, pH, 尿比重, 潜血, 沈渣

Tab. 2 各試験における被験者の背景

	投与量 (mg)	被験者数 (人)	年齢 (歳)	体重 (kg)	身長 (cm)
単回投与試験	5	6*	42±4	62.4±4.9	167.5±5.4
	10	5**	39±5	68.3±6.9	175.9±8.1
	20	6*	42±4	62.4±4.9	167.7±5.3
	40	6**	40±6	68.1±6.2	175.0±7.5
7日間連続投与試験	20	6	45±9	65.1±8.6	168.1±7.9
14日間連続投与試験	20	6	42±8	61.3±8.0	169.7±3.4
	プラセボ	3	45±10	60.3±12.3	168.0±5.7

平均±SD

\* : 同じ被験者が登録された。

\*\* : 同じ被験者が登録されたが, 40 mg 投与時に1人が追加された。

る白色円形の錠剤で, 各試験により適切な用量を使用した。また, 14日間連続投与試験では乳糖を主成分とした実薬と外観上同一のプラセボ錠も使用した。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

MK-217 は, 1990年6月までに海外において95名の患者に経口で100mgまで投与されている。閉経後骨粗鬆症患者65名を対象とした5~40mg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, 5mg以上の投与量で骨代謝パラメータであるピリジノリンの減少がみられ, 5mg以上が臨床的に有用であることが示された<sup>11)</sup>。

これらの試験成績を参考に, 単回経口投与試験の初回投与量は, 最小有効量と考えられる5mgとした。高用量への移行は低用量での安全性が確認された後実施し, 10, 20, 40mgを漸次投与した。また7日間連続投与試験では, 最高用量と考えられる20mgを投与した。14日間連続投与試験では, 前の二つの試験結果に基づき20mgとプラセボを投与した。

### 4. 試験デザイン

#### 1) 単回経口投与試験

被験者を無作為に6名ずつA群とB群の2群に分け, A群では第I期に5mg, 第II期に20mg, B群では第I期に10mg, 第II期に40mgを経口投与し, 低用量から漸次高用量を投与した (Fig. 2)。

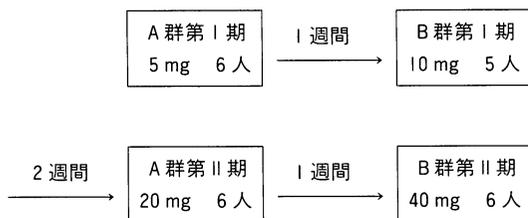


Fig. 2 単回投与試験における各群の投与量と投与時期について

なお、B群では、第Ⅰ期において服薬直前の臨床検査で GOT の上昇がみられた 1 例へは投与せず欠番とし、残りの 5 名に 10 mg を投与した。第Ⅱ期では待機者 1 名を加え計 6 名に 40 mg を経口投与した。投与前日は夕食後より絶食とし、投与当日は朝絶食下に水約 150 ml とともに経口投与し、服薬後 2 時間は絶食とした。

また Tab. 3 に示す試験スケジュールに従い、次項にある安全性の項目につき観察および検査を行い、また薬物動態の検討のためのサンプルを採取した。

## 2) 7日間連続経口投与試験

被験者 6 名に 1 日 1 回朝、絶食下に MK-217 20 mg を水約 150 ml とともに経口投与し、服薬後 2 時間は絶食とした。また、Tab. 4 に示す試験スケジュールに従って、次項にある安全性の項目につき観察および検査を行い、また薬物動態解析のた

めのサンプルを採取した。

## 3) 14日間連続経口投与試験

試験は単盲検で行い、被験者 9 名を無作為に実薬 6 名、プラセボ 3 名に割り付けた。各被験者には MK-217 20 mg またはプラセボを水約 150 ml とともに 1 日 1 回、朝食 3 時間後に経口投与し、服薬前後 2 時間は水以外絶食とした。また Tab. 5 に示す試験スケジュールに従って次項にある安全性の項目につき観察および検査を行い、また薬物動態解析のためのサンプルを採取した。

この試験は、7日間連続投与試験においてみられた臨床検査の変動が入院拘束による影響も否定しえなかったこと、また、本剤が治療に用いられる場合長期間投与をすることが考えられたことから、投与期間を 2 倍にし、さらに可能なかぎり被験者に通常の生活ができるよう拘束を解いた状態で実施した。

被験者は試験薬投与前日～投与第 2 日目、13～15 日目に入院させた。また投与第 7 日目に来院させ、その他の期間は院外で通常の生活をさせた。被験者には試験開始前より健康維持に努めるよう指導し、試験開始 2 週間前から試験終了まで他の薬剤の服用は禁止した。入院中の食事は試験スケジュールに従って一定時刻に規定の食事をとり、その他の期間については普通食を摂取した。なお服薬時間は入院中厳守させたが、院外での服

Tab. 3 単回投与試験スケジュール

試験日	1								2		3	8*	
測定時間	8:00	9:00	10:00	12:00	14:00	16:00	20:00	8:00	20:00	8:00			
服薬後時間	0	1	2	4	6	8	12	2	4	3	6	4	8
服薬	●												
食事			○		○		○(19:00)						
自覚症状・問診	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血圧・脈拍・呼吸数・体温	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図(12誘導)	◎		○										○
体重	◎								○				○
身長	◎												○
臨床検査	◎							○					○
血清中薬物濃度	◎		○										
蓄尿時間	← 2 →← 2 →← 2 →← 2 →← 4 →← 12 →← 12 →← 12 →												

\*: 第Ⅱ期終了後 1 週間目に実施

◎: 服薬直前 ●: 服薬

Tab. 4 7日間連続投与試験スケジュール

試験日	1							2, 3				4						
測定時間 服薬後時間 服薬	7:00 0	8:00 1	9:00 2	11:00 4	13:00 6	15:00 8	19:00 12	7:00 0	9:00 2	13:00 6	19:00 12	7:00 0	8:00 1	9:00 2	11:00 4	13:00 6	15:00 8	19:00 12
食事			○		○		○		○	○	○			○		○		○
自覚症状・問診 血圧、脈拍、呼吸数、体温 心電図(12誘導) 体重 身長	◎ ◎ ◎ ◎ ◎	○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	◎ ◎	○ ○	○ ○	○ ○	◎ ◎	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
臨床検査	◎											◎						
血清中薬物濃度	◎		○				○							○				○
蓄尿時間		← 2	→ ← 2	→ ← 2	→ ← 2	→ ← 4	→ ← 12	← 6	→ ← 6	→ ← 12	← 2	→ ← 2	→ ← 2	→ ← 2	→ ← 2	→ ← 4	→ ← 12	

試験日	5, 6				7							8			9			10
測定時間 服薬後時間 服薬	7:00 0	9:00 2	13:00 6	19:00 12	7:00 0	8:00 1	9:00 2	11:00 4	13:00 6	15:00 8	19:00 12	7:00 2 4	13:00 3 0	19:00 3 6	7:00 4 8	13:00 5 4	19:00 6 0	7:00 7 2
食事		○	○	○			○		○		○							
自覚症状・問診 血圧、脈拍、呼吸数、体温 心電図(12誘導) 体重 身長	◎ ◎ ◎ ◎	○	○ ○	○ ○	◎ ◎	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○			○ ○
臨床検査																		
血清中薬物濃度							○				○							
蓄尿時間	→ ← 6	→ ← 6	→ ← 12	→ ← 2	→ ← 2	→ ← 2	→ ← 2	→ ← 4	→ ← 12	→ ← 6	→ ← 6	→ ← 12	→ ← 6	→ ← 6	→ ← 12	→ ← 6	→ ← 12	→ ← 12

第8日目、第9日目の食事は9:00、13:00、19:00とした。  
◎：服薬直前 ●：服薬

薬状況、自覚症状等については服薬・自覚症状チェックシートに記録させた。また最終投与1週間後に被験者の健康状態確認のため検査を実施した。

## 5. 観察項目と臨床検査

Tab. 3~5 に示した3種類の試験スケジュールに従って以下の安全性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、体温、呼吸数、自覚症状、問診、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誘導を実施した。

### 2) 臨床検査

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、MCV、MCH、MCHC (MCV、MCH、MCHC は単回および7日

間連続投与試験で実施)、網状赤血球、白血球分画。

②血液生化学検査 (なお、14日間連続投与試験ではCa<sup>2+</sup>とZnは測定しなかった)：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、CPK、ZTT、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、P、Ca、Ca<sup>2+</sup>、Mg、Zn。

③尿検査：Na、K、Cl、P、Ca、ウロビリノゲン、糖、蛋白、クレアチニン、総ヒドロキシプロリン、%TRP、ビリルビン、pH、尿比重、潜血、沈渣。

## 6. 薬物動態

### 1) 血清中および尿中薬物濃度の測定

血清中および尿中薬物濃度の測定用のサンプルはTab. 3~5に示した時刻に採取し、MK-217の測定はHPLC 蛍光法により萬有製薬株式会社薬物代謝研究部で実施した。定量限界は、血清については11.5 ng/ml、尿については3.8 ng/mlで

Tab. 5 14日間連続投与試験スケジュール

試験日	1								2				3~6			7		
入院日	←----->																	
測定時間 服薬後時間 服薬	6:30 -3.5	7:00 -3	10:00 0	11:00 1	12:00 2	14:00 4	18:00 8	22:00 12	6:30 -3.5	7:00 -3	10:00 0	12:00 2	7:00 -3	10:00 0	12:00 2	7:00 -3	10:00 0	13:00 3
食事		○			○*		○*			○		○	○		○	○		○*
自覚症状・問診 血圧・脈拍・呼吸数・体温 心電図(12誘導) 体重	○ ○ ○ ○		◎ ◎	○	○	○	○		○ ○									○ ○ ○
臨床検査	○								○									○
血清中薬物濃度			◎	○	○	○	○											
蓄尿時間	←-----24----->																	

試験日	8 ~ 13			14								15			21
入院日	←----->														
測定時間 服薬後時間 服薬	7:00 -3	10:00 0	12:00 2	7:00 -3	10:00 0	11:00 1	12:00 2	14:00 4	18:00 8	22:00 12	6:30 20.5	7:00 21	10:00 24	-	
食事	○		○	○			○*		○*			○			
自覚症状・問診 血圧・脈拍・呼吸数・体温 心電図(12誘導) 体重					◎ ◎	○	○	○	○		○ ○ ○			○ ○ ○	
臨床検査											○		○		
血清中薬物濃度					◎	○	○	○	○						
蓄尿時間	←-----24----->														

○\* : 検査終了後  
◎ : 服薬直前  
● : 服薬

あった。

## 2) パラメータの解析

薬物動態パラメータの算出については尿中排泄量および尿中排泄率は実測値により、また平均滞留時間 (MRT) および滞留時間の分散 (VRT) はモーメント法により無限大時間まで外挿して求めた。消失半減期 ( $t_{1/2\alpha}$ ,  $t_{1/2\beta}$ ) は尿中排泄速度より求めた。腎クリアランス (CLr) は0~4時間の尿中排泄速度と2時間の血清中薬物濃度より求めた。単回投与試験では尿中排泄量, 尿中排泄率, MRT, VRT,  $t_{1/2\alpha}$ ,  $t_{1/2\beta}$  および CLr を, 7日間連続投与試験では尿中排泄量, 尿中排泄率, MRT, VRT および  $t_{1/2\beta}$  を, また14日間連続投与試験では尿中排泄量および尿中排泄率を算出した。

## 7. 統計解析

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 検定を用い, 有意水準は両側危険率5%未満とした。

また, 薬物動態パラメータについて統計学的検定を行う場合は paired t 検定を用い, 有意水準は5%未満とした。

## 結 果

### 1. 臨床所見 (自覚症状, 血圧, 脈拍, 呼吸数, 体温, 心電図, 体重, 身長)

#### 1) 単回投与試験

いずれの投与量でも, 本試験薬によると考えられる変化は認められなかった。

#### 2) 7日間連続投与試験

1例に投与3~7日目に感冒様症状, 投与4日目に軽度の発熱 (37.4°C) を認めた。また別の1例に投与終了2日後に咽頭痛を認めた。しかし, いずれの変化も本試験薬との関連性はないものと考えられた。

その他, 血圧, 脈拍, 呼吸数, 心電図については本試験薬によると考えられる変化は認められなかった。

### 3) 14日間連続投与試験

実薬投与の1例に最終投薬日の服薬約11~12時間後にかけて軽度の嘔気の訴えがあった。しかし、その約30分後に食事の摂取が可能であり、出現時刻、持続時間などから考えて本試験薬との関連性はないものと考えられた。その他、本試験薬によると考えられる変化は認められなかった。

## 2. 臨床検査

### 1) 単回投与試験

Tab. 6 に各投与群の服薬前後の検査値の平均を示した。5 mg 投与群の6例中1例に投与前から軽度の貧血が認められ、服薬後24時間においても正常範囲を下回る低値 (RBC  $409 \times 10^4/\text{mm}^3$ , Hb 12.8 g/dl, Ht 37.9%) を示した。同じ被験者において、GPT に投与前 34 IU/L から投与24時間後 49 IU/L と上昇がみられたが、投与第II期である約3週間後の20 mg 投与ではGPTの上昇は認められなかった。その他、とくに問題となるような変動は認められなかった。

### 2) 7日間連続投与試験

Tab. 7 に投与前日、投与4日目および投与終了後における各検査の平均値を示した。血液学的検査では、投与前に比較して投与4日目に血小板およびヘモグロビンの有意な低下、8日目に好酸球の有意な増加を認めたが、いずれも正常範囲内の変動であった。血液生化学検査では、感冒様症状を呈した1例に GOT (前値 20 → 8日目 63 IU/L), GPT (前値 22 → 8日目 86 IU/L), Al-p (前値 230 → 8日目 307 IU/L),  $\gamma$ -GTP (前値 37 → 8日目 67 IU/L) の上昇, P (前値 3.1 → 6日目 2.2 mg/dl) の低下が認められた。また別の1例に GPT (前値 23 → 7日目 61 IU/L), Al-p (前値 249 → 8日目 274 IU/L) の上昇がみられた。さらに、別の1例に Ca (前値 9.0 → 6日目 8.5 mg/dl) の低下がみられた。これらの変動はいずれも本試験薬投与との関連性が不明であった。また3例(被験者 No. R1-2, R1-5, R1-6) に CPK の上昇がみられたため、この3症例について CPK-アイソザイムを測定したところいずれも骨格筋由来によるものであり (Tab. 8), 過度の運動による変化と推

測され、本試験薬との関連性はないと考えられた。最終投与後1週間目の検査では正常に回復していた。尿検査については本試験薬との関連性があると考えられる変化は認められなかった。

### 3) 14日間連続投与試験

Tab. 9 に各投与群の服薬前後の検査値の平均の差を示した。血液学的検査値および尿検査値についてはいずれの被験者においても正常範囲内の変動であり、また、実薬投与群とプラセボ投与群との間に差はみられなかった。血液生化学検査については 20 mg 投与群の1例 (被験者 No. R2-2) に CPK の上昇を認めたが、CPK-アイソザイム測定の結果 (Tab. 10), 骨格筋由来であり、本人からランニングをしたとの申告もあったことより、運動による変動と考えられた。また、Ca 値についてはプラセボ群に対し 20 mg 群に有意な低下が認められた。それ以外の検査項目ではいずれも正常範囲内の変動であり、プラセボ群と 20 mg 群との間に差はみられなかった。

## 3. 薬物動態

### 1) 単回投与試験

投与2時間後における MK-217 の血清中薬物濃度は、5および10 mg 投与群では定量限界 (11.5 ng/ml) 以下であり、20 mg 投与群では6例中2例 (13.1, 18.3 ng/ml) に、40 mg 投与群では6例中4例 (13.8~79.3 ng/ml) に検出された (Tab. 11)。

各投与群の48時間後までの平均累積尿中未変化体排泄量は、5 mg では  $38.8 \pm 14.6 \mu\text{g}$ , 10 mg では  $77.7 \pm 59.5 \mu\text{g}$ , 20 mg では  $198.5 \pm 98.5 \mu\text{g}$ , 40 mg では  $761.0 \pm 660.7 \mu\text{g}$  であり、用量依存的に増加した。またそれらの尿中排泄率は、投与量のそれぞれ  $0.78 \pm 0.29\%$ ,  $0.78 \pm 0.60\%$ ,  $0.99 \pm 0.49\%$  および  $1.90 \pm 1.65\%$  であり、投与量による有意な差は認められなかった (Fig. 3, Tab. 12)。

各投与量における尿中排泄による薬物動態パラメータに差が認められなかったことから、投与量の増加による吸収の遅れおよび持続性の変化はないと考えられた。

Tab. 6 単回投与試験における各用量別の臨床

項目 (単位)	5 mg (N=6)		10 mg (N=5)	
	前値	24 時間後	前値	24 時間後
赤血球 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	478.8 $\pm$ 35.6	464.3 $\pm$ 35.1**	478.0 $\pm$ 39.2	477.0 $\pm$ 43.8
白血球 (/mm <sup>3</sup> )	5400 $\pm$ 1373	5083 $\pm$ 1292	5660 $\pm$ 1566	5720 $\pm$ 1558
血小板数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	24.28 $\pm$ 1.30	23.13 $\pm$ 1.26***	23.14 $\pm$ 3.56	23.02 $\pm$ 3.75
ヘモグロビン (g/dl)	14.87 $\pm$ 0.93	14.42 $\pm$ 0.87***	14.82 $\pm$ 0.94	14.74 $\pm$ 1.05
ヘマトクリット (%)	43.83 $\pm$ 2.73	42.52 $\pm$ 2.50**	43.64 $\pm$ 3.39	43.40 $\pm$ 3.74
MCV ( $\mu\text{m}^3$ )	91.67 $\pm$ 3.93	91.67 $\pm$ 3.93	91.40 $\pm$ 3.29	91.00 $\pm$ 3.32
MCH (pg)	31.17 $\pm$ 0.98	31.00 $\pm$ 1.26	31.20 $\pm$ 1.10	31.00 $\pm$ 1.22
MCHC (%)	33.93 $\pm$ 0.56	33.92 $\pm$ 0.62	34.00 $\pm$ 0.52	34.00 $\pm$ 0.63
網状赤血球 (‰)	10.7 $\pm$ 0.8	11.0 $\pm$ 0.9	9.8 $\pm$ 0.8	10.0 $\pm$ 1.2
桿状好中球 (%)	49.2 $\pm$ 5.3	53.2 $\pm$ 4.9*	47.4 $\pm$ 6.3	51.6 $\pm$ 6.1
分節好中球 (%)	3.2 $\pm$ 0.4	3.3 $\pm$ 0.5	3.4 $\pm$ 0.5	3.8 $\pm$ 0.4
リンパ球 (%)	43.0 $\pm$ 6.2	39.0 $\pm$ 5.0*	41.4 $\pm$ 6.2	38.6 $\pm$ 4.9
単球 (%)	2.3 $\pm$ 0.5	2.3 $\pm$ 1.0	2.2 $\pm$ 0.4	2.2 $\pm$ 0.8
好酸球 (%)	1.5 $\pm$ 1.0	1.7 $\pm$ 1.5	4.6 $\pm$ 3.0	3.6 $\pm$ 1.9
好塩基球 (%)	0.8 $\pm$ 0.8	0.5 $\pm$ 0.8	1.0 $\pm$ 1.0	0.2 $\pm$ 0.4†
【生化学検査】				
血糖 (mg/dl)	102.2 $\pm$ 7.7	103.2 $\pm$ 8.0	93.2 $\pm$ 5.0	96.4 $\pm$ 2.9
総コレステロール (mg/dl)	188.7 $\pm$ 30.7	178.0 $\pm$ 28.8	185.8 $\pm$ 22.1	182.6 $\pm$ 18.6
トリグリセリド (mg/dl)	110.2 $\pm$ 23.1	104.2 $\pm$ 23.1	132.8 $\pm$ 70.4	147.4 $\pm$ 48.0
総蛋白 (g/dl)	7.17 $\pm$ 0.26	6.83 $\pm$ 0.29**	7.14 $\pm$ 0.27	6.92 $\pm$ 0.19†
アルブミン (g/dl)	4.07 $\pm$ 0.15	3.90 $\pm$ 0.14*	4.20 $\pm$ 0.16	4.02 $\pm$ 0.16*
A/G	1.32 $\pm$ 0.04	1.35 $\pm$ 0.08	1.44 $\pm$ 0.06	1.40 $\pm$ 0.07
総ビリルビン (mg/ml)	0.60 $\pm$ 0.21	0.48 $\pm$ 0.19†	0.78 $\pm$ 0.11	0.42 $\pm$ 0.08**
GOT (IU/L)	17.7 $\pm$ 4.6	19.7 $\pm$ 9.8	23.6 $\pm$ 4.9	21.0 $\pm$ 5.2**
GPT (IU/L)	20.5 $\pm$ 7.1	22.0 $\pm$ 13.6	24.8 $\pm$ 4.8	24.4 $\pm$ 4.8
$\gamma$ -GTP (IU/L)	30.3 $\pm$ 10.8	28.3 $\pm$ 9.3	30.0 $\pm$ 9.9	29.8 $\pm$ 11.6
Al-p (IU/L)	147.7 $\pm$ 27.4	137.2 $\pm$ 24.0	175.2 $\pm$ 34.1	170.6 $\pm$ 29.7
LDH (IU/L)	287.7 $\pm$ 38.5	262.8 $\pm$ 34.5*	288.6 $\pm$ 37.1	265.0 $\pm$ 29.8*
CPK (IU/L)	117.5 $\pm$ 60.3	89.3 $\pm$ 39.1†	118.4 $\pm$ 34.1	90.4 $\pm$ 23.3**
ZTT (U)	6.5 $\pm$ 2.6	7.2 $\pm$ 3.1	6.6 $\pm$ 1.8	6.8 $\pm$ 2.6
BUN (mg/dl)	15.3 $\pm$ 2.8	14.9 $\pm$ 2.1	13.4 $\pm$ 1.2	12.4 $\pm$ 0.7
クレアチニン (mg/dl)	1.10 $\pm$ 0.09	1.05 $\pm$ 0.11	1.08 $\pm$ 0.13	1.02 $\pm$ 0.11†
尿酸 (mg/dl)	5.13 $\pm$ 0.98	4.70 $\pm$ 0.90**	5.18 $\pm$ 0.63	4.92 $\pm$ 0.52*
Na (mEq/L)	139.3 $\pm$ 1.2	139.5 $\pm$ 1.4	139.4 $\pm$ 0.5	139.0 $\pm$ 0.7
K (mEq/L)	4.17 $\pm$ 0.15	4.15 $\pm$ 0.21	4.12 $\pm$ 0.08	4.08 $\pm$ 0.22
Cl (mEq/L)	102.5 $\pm$ 2.5	104.5 $\pm$ 2.1**	104.2 $\pm$ 1.1	104.2 $\pm$ 1.3
P (mg/dl)	3.05 $\pm$ 0.45	2.63 $\pm$ 0.36**	2.96 $\pm$ 0.09	2.88 $\pm$ 0.19
Ca (mg/dl)	9.08 $\pm$ 0.24	8.92 $\pm$ 0.24**	8.80 $\pm$ 0.14	8.58 $\pm$ 0.19†
Ca <sup>2+</sup> (mEq/L)	2.437 $\pm$ 0.105	2.440 $\pm$ 0.047	2.456 $\pm$ 0.086	2.376 $\pm$ 0.062
Mg (mg/dl)	1.93 $\pm$ 0.10	1.97 $\pm$ 0.08	1.94 $\pm$ 0.15	1.84 $\pm$ 0.17†
Zn ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	72.3 $\pm$ 3.7	74.0 $\pm$ 3.6	74.6 $\pm$ 5.9	76.0 $\pm$ 10.8
【尿検査】				
Na (g/day)	—	3.8 $\pm$ 0.5	—	5.1 $\pm$ 0.6
K (g/day)	—	2.2 $\pm$ 0.3	—	1.8 $\pm$ 0.4
Cl (g/day)	—	5.7 $\pm$ 0.9	—	7.7 $\pm$ 1.1
P (g/day)	—	0.78 $\pm$ 0.13	—	0.75 $\pm$ 0.09
Ca (g/day)	—	0.16 $\pm$ 0.03	—	0.19 $\pm$ 0.04
クレアチニン (g/day)	—	1.5 $\pm$ 0.1	—	1.5 $\pm$ 0.1
%TRP	85.00 $\pm$ 3.58	85.33 $\pm$ 3.33	87.20 $\pm$ 4.38	87.00 $\pm$ 4.00
pH	5.8 $\pm$ 0.4	5.8 $\pm$ 0.3	6.1 $\pm$ 0.2	5.7 $\pm$ 0.3†
尿比重	1.022 $\pm$ 0.007	1.021 $\pm$ 0.006	1.022 $\pm$ 0.003	1.019 $\pm$ 0.007
潜血	— (6)	— (6)	— (5)	— (5)
ウロビリノゲン	± (6)	± (6)	± (4), + (1)	± (4), + (1)
糖	— (6)	— (6)	— (5)	— (5)
蛋白	— (6)	— (6)	— (5)	— (5)
ビリルビン	— (6)	— (6)	— (5)	— (5)

検査平均値の推移一覧表

20 mg (N=6)		40 mg (N=6)	
前値	24 時間後	前値	24 時間後
467.5±37.0	448.8±42.7**	478.0±34.8	480.7±31.3
5583±1423	5700±1218	6383±1702	6067±1494
22.28±1.40	21.32±2.24	23.73±3.88	22.72±3.27†
14.53±1.09	14.02±1.09*	14.88±0.87	14.90±0.89
43.18±3.00	41.45±3.16**	43.65±2.85	43.80±2.97
92.50±3.89	92.50±3.89	91.33±2.80	91.17±3.31
31.00±1.26	31.50±1.22†	31.17±1.17	31.00±0.89
33.63±0.65	33.82±0.68	34.10±0.63	34.05±0.62
11.5±1.4	10.5±1.4	11.5±0.6	11.7±0.8
50.7±5.8	53.7±11.3	50.0±5.6	58.0±5.4†
3.7±0.5	2.7±1.4	3.3±0.5	4.5±0.5*
40.0±4.3	39.5±10.8	42.0±4.3	33.2±5.3*
1.7±0.8	1.7±1.2	1.8±1.0	1.3±0.5
3.0±1.7	1.8±1.0*	2.2±1.7	2.8±3.1
1.0±0.9	0.7±1.2	0.7±0.5	0.2±0.4†
99.8±8.5	105.3±10.3*	97.7±9.2	96.7±4.6
181.7±33.7	171.2±27.0†	182.5±14.3	176.7±14.3**
105.7±23.4	97.0±31.8	128.5±35.8	118.3±16.2
7.17±0.44	6.60±0.29**	6.90±0.17	6.82±0.13
4.13±0.15	3.78±0.21*	4.07±0.16	4.05±0.11
1.37±0.10	1.33±0.10	1.43±0.10	1.48±0.12
0.82±0.18	0.42±0.12**	0.60±0.16	0.53±0.05
18.0±4.1	16.2±2.8†	19.3±4.3	18.3±3.7
20.7±2.6	19.5±3.0†	21.3±4.6	20.7±6.1
30.3±17.8	27.3±14.4	37.7±22.8	35.3±22.4*
202.8±44.4	203.0±51.2	172.3±18.6	172.3±20.4
283.2±50.5	257.2±46.8*	279.3±44.3	255.3±34.8*
152.5±149.1	107.8±91.6	120.8±45.2	92.8±31.0**
6.8±2.6	6.8±2.3	8.2±2.9	8.7±2.8†
16.1±2.8	15.5±3.4	14.6±1.9	13.0±1.4
0.98±0.08	1.03±0.10†	0.93±0.08	0.85±0.08**
4.92±0.96	4.50±0.87*	5.35±0.37	4.90±0.26**
140.7±0.8	139.8±1.0*	142.0±0.6	139.2±1.0**
4.02±0.10	4.05±0.14	4.12±0.15	4.07±0.10
104.3±1.4	105.7±2.3†	105.5±1.5	105.2±1.2
3.10±0.40	2.87±0.64	3.22±0.34	2.78±0.27**
8.92±0.17	8.70±0.31†	8.77±0.29	8.73±0.29
2.480±0.036	2.420±0.061*	2.337±0.292	2.423±0.088
1.82±0.04	1.83±0.08	1.92±0.15	1.78±0.15†
80.3±4.5	79.0±6.6	73.5±9.3	66.0±7.7
——	4.0±1.4	——	5.7±0.7
——	1.7±0.3	——	1.9±0.3
——	5.9±2.0	——	8.5±0.7
——	0.80±0.12	——	0.79±0.15
——	0.20±0.05	——	0.17±0.05
——	1.4±0.1	——	1.3±0.1
88.17±2.71	82.83±3.87***	86.17±4.12	85.00±3.35
5.8±0.3	6.0±0.4	6.0±0.0	6.3±0.4
1.018±0.006	1.021±0.004	1.024±0.004	1.020±0.006
-(6)	-(6)	-(6)	-(6)
±(6)	±(6)	±(6)	±(6)
-(6)	-(6)	-(6)	-(6)
-(6)	-(6)	-(6)	-(6)
-(6)	-(6)	-(6)	-(6)

† : p<0.1  
 \* : p<0.05  
 \*\* : p<0.01  
 \*\*\* : p<0.001

臨床検査値 (平均±SD)  
 ( ) 人数  
 —— 測定無

Tab. 7 7日間連続投与試験における臨床検査平均値の推移 (N = 6)

項目 (単位)	投与前値	4日目	8日目
赤血球 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	488.5 $\pm$ 14.8	472.2 $\pm$ 25.0†	473.7 $\pm$ 24.3
白血球 (/ $\text{mm}^3$ )	6367 $\pm$ 1286	5933 $\pm$ 1005	5533 $\pm$ 845
血小板数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	27.97 $\pm$ 5.88	25.87 $\pm$ 5.58**	27.32 $\pm$ 3.95
ヘモグロビン (g/dl)	14.92 $\pm$ 0.43	14.35 $\pm$ 0.38*	14.43 $\pm$ 0.54†
ヘマトクリット (%)	44.83 $\pm$ 1.00	43.37 $\pm$ 1.25†	43.58 $\pm$ 1.54
MCV ( $\mu\text{m}^3$ )	91.83 $\pm$ 4.17	92.00 $\pm$ 4.20	92.17 $\pm$ 4.26
MCH (pg)	30.83 $\pm$ 1.72	30.50 $\pm$ 1.76	30.67 $\pm$ 1.63
MCHC (%)	33.25 $\pm$ 0.51	33.10 $\pm$ 0.64	33.12 $\pm$ 0.59
網状赤血球 (%)	12.0 $\pm$ 0.9	12.3 $\pm$ 0.8	12.2 $\pm$ 0.8
桿状好中球 (%)	47.7 $\pm$ 5.4	47.0 $\pm$ 7.5	43.2 $\pm$ 8.0
分節好中球 (%)	3.5 $\pm$ 0.5	3.5 $\pm$ 1.0	3.0 $\pm$ 0.6†
リンパ球 (%)	45.2 $\pm$ 5.0	43.8 $\pm$ 8.4	47.7 $\pm$ 8.0
単球 (%)	1.8 $\pm$ 0.8	2.3 $\pm$ 0.8†	2.3 $\pm$ 0.8†
好酸球 (%)	1.5 $\pm$ 1.6	3.0 $\pm$ 2.9	3.7 $\pm$ 1.2***
好塩基球 (%)	0.3 $\pm$ 0.5	0.3 $\pm$ 0.5	0.2 $\pm$ 0.4
【生化学検査】			
血糖 (mg/dl)	110.7 $\pm$ 22.8	108.7 $\pm$ 26.1	112.0 $\pm$ 24.2
総コレステロール (mg/dl)	208.5 $\pm$ 15.1	201.0 $\pm$ 11.0†	210.2 $\pm$ 11.3
トリグリセリド (mg/dl)	152.2 $\pm$ 45.8	124.3 $\pm$ 49.2	177.2 $\pm$ 136.1
総蛋白 (g/dl)	6.85 $\pm$ 0.65	6.73 $\pm$ 0.43	6.92 $\pm$ 0.48
アルブミン (g/dl)	3.97 $\pm$ 0.33	4.00 $\pm$ 0.28	4.05 $\pm$ 0.29
A/G	1.40 $\pm$ 0.31	1.50 $\pm$ 0.33*	1.47 $\pm$ 0.29
総ビリルビン (mg/ml)	0.45 $\pm$ 0.11	0.43 $\pm$ 0.14	0.42 $\pm$ 0.10
GOT (IU/L)	19.3 $\pm$ 2.4	27.7 $\pm$ 4.7**	31.2 $\pm$ 16.1
GPT (IU/L)	23.8 $\pm$ 2.9	32.3 $\pm$ 9.1†	42.2 $\pm$ 25.6
$\gamma$ -GTP (IU/L)	42.8 $\pm$ 7.1	41.2 $\pm$ 6.7	40.5 $\pm$ 15.3
Al-p (IU/L)	207.5 $\pm$ 32.4	211.3 $\pm$ 38.8	222.3 $\pm$ 54.8
LDH (IU/L)	280.7 $\pm$ 39.3	295.0 $\pm$ 44.6	293.0 $\pm$ 50.7
CPK (IU/L)	88.0 $\pm$ 29.3	353.2 $\pm$ 293.6†	270.5 $\pm$ 170.3*
ZTT (U)	5.0 $\pm$ 3.7	5.5 $\pm$ 3.3	5.7 $\pm$ 3.5*
BUN (mg/dl)	15.1 $\pm$ 2.1	16.8 $\pm$ 2.3*	14.3 $\pm$ 4.3
クレアチニン (mg/dl)	1.02 $\pm$ 0.15	1.00 $\pm$ 0.21	0.93 $\pm$ 0.18**
尿酸 (mg/dl)	5.17 $\pm$ 0.81	6.17 $\pm$ 1.69†	4.95 $\pm$ 0.66†
Na (mEq/L)	140.7 $\pm$ 0.8	143.8 $\pm$ 1.5**	141.7 $\pm$ 1.2
K (mEq/L)	4.05 $\pm$ 0.19	3.93 $\pm$ 0.18*	4.22 $\pm$ 0.12*
Cl (mEq/L)	102.0 $\pm$ 1.3	104.5 $\pm$ 1.4*	104.5 $\pm$ 0.8*
P (mg/dl)	3.33 $\pm$ 0.32	3.05 $\pm$ 0.37*	3.08 $\pm$ 0.22*
Ca (mg/dl)	9.37 $\pm$ 0.25	8.97 $\pm$ 0.21***	9.17 $\pm$ 0.16*
Ca <sup>2+</sup> (mEq/L)	2.45 $\pm$ 0.07	2.36 $\pm$ 0.07**	2.35 $\pm$ 0.06**
Mg (mg/dl)	1.75 $\pm$ 0.08	2.13 $\pm$ 0.08***	2.05 $\pm$ 0.12**
Zn ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	80.3 $\pm$ 13.2	74.0 $\pm$ 11.40†	80.83 $\pm$ 8.16
オステオカルシン (ng/ml)	6.18 $\pm$ 2.07	5.92 $\pm$ 2.19	6.35 $\pm$ 1.84
カルシトニン (pg/ml)	28.5 $\pm$ 5.4	24.4 $\pm$ 5.3*	29.0 $\pm$ 15.9
PTH (ng/ml)	28.8 $\pm$ 5.8	40.8 $\pm$ 11.6*	53.5 $\pm$ 12.6**
1, 25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/ml)	63.4 $\pm$ 19.4	63.6 $\pm$ 13.8	83.4 $\pm$ 21.2†
【尿検査】			
Na (g/day)	4.5 $\pm$ 1.4	4.4 $\pm$ 0.7	4.6 $\pm$ 1.7
K (g/day)	1.98 $\pm$ 0.69	1.87 $\pm$ 0.64	2.55 $\pm$ 0.72†
Cl (g/day)	6.2 $\pm$ 1.9	6.1 $\pm$ 1.1	7.5 $\pm$ 2.6
P (g/day)	0.74 $\pm$ 0.19	0.84 $\pm$ 0.18	0.70 $\pm$ 0.06
Ca (g/day)	0.21 $\pm$ 0.07	0.16 $\pm$ 0.03†	0.12 $\pm$ 0.04**
クレアチニン (g/day)	1.25 $\pm$ 0.14	1.55 $\pm$ 0.16**	1.42 $\pm$ 0.16*
%TRP			
ヒドロキシプロリン ( $\mu\text{mol}/\text{day}$ )	130.2 $\pm$ 39.7	155.5 $\pm$ 22.8	113.8 $\pm$ 24.1
pH	5.75 $\pm$ 0.52	5.75 $\pm$ 0.42	6.00 $\pm$ 0.45
比重	1.018 $\pm$ 0.005	1.026 $\pm$ 0.008*	1.021 $\pm$ 0.008
潜血	-(6)	-(6)	-(6)
ウロビリノゲン	$\pm$ (6)	$\pm$ (6)	$\pm$ (6)
糖	-(5), $\pm$ (1)	-(5), $\pm$ (1)	-(4), $\pm$ (1), $\pm$ (1)
蛋白	-(4), $\pm$ (2)	-(4), $\pm$ (2)	-(4), $\pm$ (2)
ビリルビン	-(6)	-(6)	-(6)

† : p&lt;0.1    \* : p&lt;0.05    \*\* : p&lt;0.01    \*\*\* : p&lt;0.001

臨床検査値 (平均 $\pm$ SD)    ( ) 人数    —— 測定無

Tab. 8 7日間連続投与試験におけるCPK上昇例のCPK-アイソザイム測定値

被験者 No.	R1-2					R1-5					R1-6				
	CPK (IU/L)	CPK isozyme				CPK (IU/L)	CPK isozyme				CPK (IU/L)	CPK isozyme			
		BB	MB	MM	Alb. (%)		BB	MB	MM	Alb. (%)		BB	MB	MM	Alb. (%)
1日目	123	0	1	96	3	77	0	1	93	6	114	0	1	95	4
4日目	607	0	1	98	1	791	0	1	98	1	383	0	1	98	1
6日目	179	0	1	96	3	1035	0	1	98	1	237	0	1	96	3
8日目	350					552					268				
9日目	508	0	1	98	1	405	0	1	98	1	514	0	1	98	1

Tab. 9 14日間連続投与試験における臨床検査平均値の差  
(投与前値に対する投与15日目の値の変動)

項目 (単位)	プラセボ投与群 (N = 3)	20 mg 投与群 (N = 6)
赤血球 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	-1.67 $\pm$ 3.06	-0.83 $\pm$ 11.23
白血球 (/ $\text{mm}^3$ )	-33.33 $\pm$ 416.33	-200.00 $\pm$ 469.04
血小板数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	1.50 $\pm$ 1.57	0.23 $\pm$ 1.68
血色素量 (g/dl)	-0.07 $\pm$ 0.06	-0.10 $\pm$ 0.30
ヘマトクリット (%)	-0.37 $\pm$ 0.25	-0.12 $\pm$ 0.80
網状赤血球 (%)	0.33 $\pm$ 2.31	1.33 $\pm$ 1.63
桿状好中球 (%)	-3.33 $\pm$ 6.11	-0.83 $\pm$ 6.34
分節好中球 (%)	-0.33 $\pm$ 0.58	0.17 $\pm$ 0.75
リンパ球 (%)	3.00 $\pm$ 6.24	-1.33 $\pm$ 7.92
単球 (%)	0.00 $\pm$ 1.00	0.67 $\pm$ 0.82
好酸球 (%)	0.33 $\pm$ 1.15	1.33 $\pm$ 3.01
好塩基球 (%)	0.33 $\pm$ 1.15	0.00 $\pm$ 1.26
[生化学検査]		
血糖 (mg/dl)	-2.33 $\pm$ 8.74	1.67 $\pm$ 2.34
総コレステロール (mg/dl)	7.67 $\pm$ 8.02	3.83 $\pm$ 8.50
トリグリセリド (mg/dl)	53.67 $\pm$ 52.84	17.17 $\pm$ 42.87
総蛋白 (g/dl)	-0.17 $\pm$ 0.31	-0.25 $\pm$ 0.19
アルブミン (g/dl)	-0.07 $\pm$ 0.12	-0.10 $\pm$ 0.21
A/G	0.00 $\pm$ 0.17	0.02 $\pm$ 0.15
総ビリルビン (mg/ml)	-0.27 $\pm$ 0.15	-0.25 $\pm$ 0.32
GOT (IU/L)	-0.33 $\pm$ 3.79	0.50 $\pm$ 2.74
GPT (IU/L)	3.33 $\pm$ 4.16	1.17 $\pm$ 3.31
$\gamma$ -GTP (IU/L)	-2.67 $\pm$ 3.06	-3.33 $\pm$ 1.63
Al-p (IU/L)	6.67 $\pm$ 10.60	-2.50 $\pm$ 18.73
LDH (IU/L)	-15.00 $\pm$ 12.77	-12.17 $\pm$ 34.37
CPK (IU/L)	-12.67 $\pm$ 15.63	43.17 $\pm$ 128.40
ZTT (U)	0.00 $\pm$ 1.00	-0.33 $\pm$ 0.52
BUN (mg/dl)	0.07 $\pm$ 1.06	-0.18 $\pm$ 1.95
クレアチニン (mg/dl)	-0.03 $\pm$ 0.06	-0.10 $\pm$ 0.00
尿酸 (mg/dl)	-0.10 $\pm$ 0.50	-0.52 $\pm$ 0.38
Na (mEq/L)	0.00 $\pm$ 1.00	-0.50 $\pm$ 1.97
K (mEq/L)	0.00 $\pm$ 0.00	-0.25 $\pm$ 0.31
Cl (mEq/L)	1.67 $\pm$ 0.58	1.83 $\pm$ 1.47
P (mg/dl)	-0.33 $\pm$ 0.42	-0.32 $\pm$ 0.17
Ca (mg/dl)	-0.13 $\pm$ 0.15	-0.38 $\pm$ 0.12*
Mg (mg/dl)	0.33 $\pm$ 0.06	0.32 $\pm$ 0.12
[尿検査]		
pH	0.3 $\pm$ 0.6	-0.3 $\pm$ 0.4
比重	-0.003 $\pm$ 0.003	-0.002 $\pm$ 0.006

\* : p&lt;0.05

臨床検査値 (平均 $\pm$ SD)

**Tab. 10** 14日間連続投与試験におけるCPK上昇例の  
CPK-アイソザイム測定値

項目	CPK (IU/L)	R2-2 CPK isozyme (%)			
		BB	MB	MM	Alb.
1日目	90	0	3	85	12
2日目	171	0	3	90	7
7日目	212	0	2	93	5
15日目	393	0	2	97	1

**Tab. 11** MK-217 単回投与試験における血清中薬物濃度 (ng/ml)

**5 mg 投与群**

投与後時間	被験者 No.					
	S1-1	S1-2	S1-3	S1-4	S1-5	S1-6
Pre	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
2	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

**10 mg 投与群**

投与後時間	被験者 No.					
	S2-1	S2-2	S2-3	S2-4	S2-5	S2-6
Pre	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
2	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

**20 mg 投与群**

投与後時間	被験者 No.					
	S3-1	S3-2	S3-3	S3-4	S3-5	S3-6
Pre	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
2	n. d.	n. d.	13.1	n. d.	18.3	n. d.

**40 mg 投与群**

投与後時間	被験者 No.					
	S4-1	S4-2	S4-3	S4-4	S4-5	S4-6
Pre	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
2	n. d.	66.3	n. d.	14.5	79.3	13.8

n. d. : Not detected (Detected limit = 11.5 ng/ml)

2) 7日間連続投与試験

MK-217の血清中薬物濃度は、1例に投与4日目と7日目の2時間後にそれぞれ27.0, 19.0 ng/mlが検出され、別の1例に投与7日目の2時間後に11.7 ng/mlが検出された。しかしそれ以外では

定量限界以下であった。

最終投与72時間後までに2031.5±1381.9 μgが尿中に排泄され、その尿中排泄量は総投与量の1.45±0.99%であった。投与1, 4, 7日目における薬物動態パラメータ (Fig. 4, Tab. 13) はい

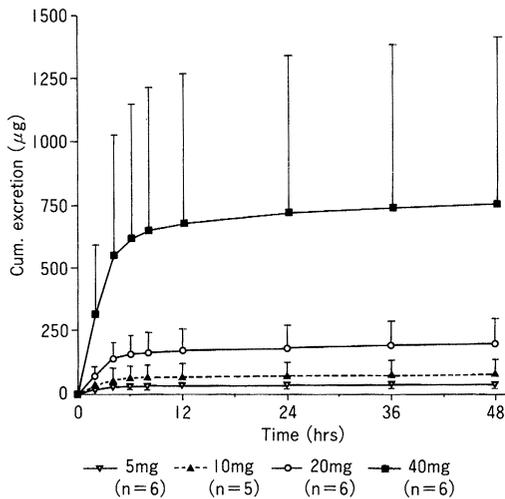


Fig. 3 単回投与試験における平均累積尿中排泄量の推移 (平均±SD)

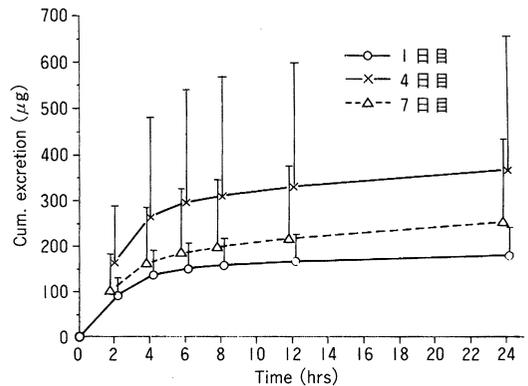


Fig. 4 7日間連続投与試験における各投与日の平均累積尿中排泄量の推移 (n=6, 平均±SD)

Tab. 12 単回投与試験における MK-217 尿中排泄による各パラメータの平均値

投与量 (mg)	尿中排泄量 (μg)	尿中排泄率 (% of dose)	MRT (∞) (hr)	VRT (∞) (hr)	t1/2 α (hr)	t1/2 β (hr)	CLr (ml/min)
5	38.8±14.6	0.78±0.29	—	—	1.2±0.2	—	—
10	77.7±59.5	0.78±0.60	—	—	1.4±0.1	—	—
20	198.5±98.5	0.99±0.49	9.8±0.2 <sup>b)</sup>	390.3±46.5 <sup>b)</sup>	1.3±0.1	20.7±1.8 <sup>b)</sup>	53.9 <sup>a)</sup>
40	761.0±660.7	1.90±1.65	9.3±1.3	428.5±180.5	1.4±0.1	23.1±6.3	72.8±15.6 <sup>b)</sup>

—: 測定値が検出限界以下だったため計算不能

n=6, 平均±SD

a): 2 個のデータの平均

b): n=4

Tab. 13 7日間連続投与試験における MK-217 尿中排泄による各パラメータの平均値

投与日数 (日)	尿中排泄量 (μg)	尿中排泄率 (% of dose)	MRT (∞) (hr)	VRT (∞) (hr)	t1/2 β (hr)
1	178.6±62.0	0.89±0.31	4.4±0.7	48.6±14.8	6.4±1.2
4	365.5±289.8	1.83±1.45	8.4±5.6	280.2±460.7	11.9±9.0
7	251.6±181.1	1.26±0.91	11.7±6.9	367.0±412.9	13.7±6.8

n=6, 平均±SD

ずれも有意な変動ではなく、尿中排泄量は投与 1 日目に比較して 4 日目および 7 日目でわずかに増加傾向を示し、薬物動態パラメータも大きい値を示したが有意差は認められなかった。

### 3) 14 日間連続投与試験

MK-217 の血清中薬物濃度は 1 例に投与 1 日目の 1 時間後に 40.9 ng/ml が検出された。しかしそれ以外では定量限界以下であった。

第 1 日目および 14 日目の投与 24 時間までの尿

**Tab. 14** 14日間連続投与試験におけるMK-217 尿中排泄による各パラメータの平均値

投与日 (日)	尿中排泄量 ( $\mu\text{g}$ )	尿中排泄率 (% of dose)
1	40.5 $\pm$ 8.0	0.20 $\pm$ 0.04
14	61.7 $\pm$ 17.9	0.31 $\pm$ 0.09

中排泄量はそれぞれ 40.5 $\pm$ 8.0  $\mu\text{g}$  および 61.7 $\pm$ 17.9  $\mu\text{g}$  であり、尿中排泄率は各投与量の 0.20 $\pm$ 0.04% および 0.31 $\pm$ 0.09% であった (Tab. 14)。

### 考 察

今回我々は、MK-217 の健常成人男子を対象とした安全性、忍容性および薬物動態を検討する目的で臨床第 1 相試験を 5, 10, 20, 40 mg の単回投与試験、20 mg の 7 日間連続および 14 日間連続投与試験を実施した。

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 5 mg 投与の 1 例に軽度の GPT 上昇、7 日間 20 mg 連続投与の 1 例に GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP および Al-p のそれぞれ軽度上昇、また 1 例に GPT および Al-p の軽度上昇がみられた。肝の異常が示唆されたが、それらの変動はいずれも軽度であり、引き続いて実施した拘束を軽減した 14 日間 20 mg 連続投与では、それらの項目も含め臨床検査値にとくに問題となる変動はみられなかった。被験者を長期拘束することにより臨床検査値に今回と同様の異常を示すこと<sup>12)</sup>が報告されており、本試験薬との因果関係はないと考えられた。また、7 日間および 14 日間連続投与でみられた CPK 上昇は、CPK-アイソザイムを測定した結果、過度の運動をしたことによる骨格筋由来の上昇であり、本試験薬との因果関係のない変動と考えられた。血中 Ca, P の低下については、7 日間連続投与試験においては、試験に参加した全被験者に正常範囲内の変動ではあるがともに低下す

る傾向がみられた。さらに、14 日間連続投与試験においても、血清中 Ca, P は MK-217 投与群では正常範囲内でもともに低下する傾向がみられた。また、本試験薬は骨に直接作用し、骨吸収抑制作用を持っている。以上のことを考えると、血清中 Ca, P の低下は本試験薬の作用によって起こったと考えられる。

薬物動態に関して、単回投与 2 時間後の MK-217 の血清中薬物濃度は、20 mg と 40 mg の用量群でそれぞれ 6 例中 2 例 (13.1, 18.3 ng/ml) と 6 例中 4 例 (13.8~79.3 ng/ml) で検出できたが、5 mg と 10 mg 投与では定量限界以下で、20 mg の 7 日間連続投与では投与 4 日目と 7 日目の 2 時間後に 6 例中 1 例に (27.0, 19.0 ng/ml)、さらに 20 mg の 14 日間投与では投与 1 日目の 1 時間後に 6 例中 1 例 (40.9 ng/ml) に認められただけで、経口吸収の低いことが示唆された。

尿中薬物排泄率についてみると、いずれの試験においても 1 日投与量の 2% 以下ときわめて低い値であった。また、単回投与試験および 7 日間連続投与試験に比べて 14 日間連続投与試験では低い傾向を示した。これは単回投与試験および 7 日間連続投与試験では朝食前投与であるのに対し、14 日間連続投与試験では朝食後 3 時間投与であることから、食事の影響により尿中排泄率が減少したと考えられた。これら経口吸収性の低さおよび食事の影響による吸収の抑制は、すでに同じ bisphosphonate 系化合物である EHDP で報告されており<sup>13)</sup>、また未発表であるが海外ですでに実施されている食事の影響を検討した試験結果も同様の結果を得ており、bisphosphonate 系化合物に共通した特徴と考えられる。尿中排泄から求めた MK-217 の薬物動態パラメータについては、単回投与後における各用量間に差は認められず、用量間における薬物動態に差はないと考えられた。また、7 日間連続投与試験では 1 日目と比べ 4 日目および 7 日目でパラメータが大きくなる傾向がみられたが、有意ではなく、単回投与と比べても差はなかったことから、MK-217 の連続投与による体内動態は単回投与と同様と考えられた。

## 結 語

日本人健常男子延べ27人を対象にMK-217の5, 10, 20および40 mg単回経口投与, 20 mgの7日間および14日間連続経口投与試験を行い, 安全性および薬物動態について検討し, 以下の結果を得た。

1) 自覚症状について単回投与, 7日間連続投与, 14日間連続投与試験のいずれにおいても本試験薬に起因すると考えられる異常は認められなかった。

2) 血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温, 心電図および体重に異常は認められなかった。

3) 臨床検査において, 単回投与試験の5 mg投与群の1例にMK-217投与との関連性の不明なGPTの上昇がみられた。7日間連続投与試験では, 感冒様症状を呈した1例にGOT, GPT, Al-p,  $\gamma$ -GTPの上昇がみられ, 別の1例にGPT, Al-pの上昇がみられた以外に臨床上問題となる異常は認められなかった。14日間連続投与試験では臨床上問題となる異常は認められなかった。

4) 7日間連続投与試験および14日間連続投与試験において血清中CaとPが低下する傾向がみられた。

5) 単回投与試験における投与2時間後の血中濃度は5 mgおよび10 mg投与群ではいずれも定量限界以下であり, 20 mg投与群では6名中2名に, 40 mg投与群では6名中4名に検出された。

尿中排泄率は, 単回投与試験, 7日間および14日間連続投与試験では, すべての用量群において2%以下であり, 尿中排泄量は用量依存的に増加した。

以上より, MK-217の5~40 mg単回投与試験, 20 mgの7日間連続投与試験および14日間連続投与試験においてその安全性, 忍容性に問題ないと考えられた。

## 文 献

- 1) 藤田拓男: 治療法の進歩(内科の立場から)。現代医療, **21**: 1473-1475 (1989)。
- 2) 須田昭男: 特集: 骨粗鬆症, 診断・治療法確立へのステップ, スクリーニングとしての活用に大きな価値。Mebio., **7** (9): 40-45 (1990)。
- 3) Fleisch, H. and Newman, W. F.: Mechanisms of calcification: Role of collagen and polyphosphates, and phosphatase. *Am. J. Physiol.*, **200**: 1296-1300 (1961)。
- 4) Fleisch, H. and Bisaz, S.: Isolation from the urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *Am. J. Physiol.*, **203**: 671-675 (1962)。
- 5) Russell, R. G. G., Bisaz, S., Donath, A. et al.: Inorganic pyrophosphate in plasma in normal persons and in patients with hypophosphatasia, osteitis imperfecta and other disorders of bone. *J. Clin. Invest.*, **50**: 961-969 (1971)。
- 6) Fleisch, H., Russell, R. G. G. and Straumann, F.: Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature*, **212**: 901-903 (1966)。
- 7) 川嶋博行: Bisphosphonates 研究最近の進歩。日本骨代謝学会雑誌, **8** (2): 116-126 (1990)。
- 8) Schenk, R., Egli, 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)。
- 9) 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)。
- 10) Thompson, D. D., Sedor, J. G., Weinreb, M. et al.: Aminohydroxybutane bisphosphonate inhibits bone loss due to immobilization in rats. *J. Bone Mineral Res.*, **5**: 279-286 (1990)。
- 11) 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)。
- 12) 金丸光隆, 長嶋 悟, 植松俊彦ほか: 7日間の長期拘束が健常人の生化学検査結果に与える影響。臨床薬理, **20** (3): 493-503 (1989)。
- 13) Fogelman, I., Smith, L., Mazess, R. et al.: Absorption of oral diphosphonate in normal subjects. *Clin. Endocrinol.*, **24**: 57-62 (1986)。