

新規ピリダジノン誘導TZC-5665の臨床薬理学的 検討と主代謝物の心循環作用に関する 基礎薬理学的検討

植松 俊彦* 荒木 誠一* 長嶋 悟*
小菅 和仁* 梅村 和夫* 中島 光好*

TZC-5665は β 遮断作用と血管拡張作用とを併せ持つ新規循環器作用薬である。非臨床試験において、ヒトでの主代謝物 M-2がphosphodiesterase III (PDE III)を選択的に阻害することにより強心作用と血管拡張作用を示すことが明らかにされている。そこで本試験では、ヒトにおいてTZC-5665を経口投与した際のTZC-5665及び、M-2を含む代謝物の体内動態と循環動態との関係を明らかにすることを目的とした。更に、正常犬と心筋梗塞犬において直接M-2を静脈内投与した際の循環動態に及ぼす効果について観察し、TZC-5665経口投与の心不全治療への応用につき検討した。

方法：健康男子成人を対象として、(1)単回経口投与試験(2, 4, 6 mg)及び(2)反復経口投与試験(1.5 mg 1日1回7日間)を行い、血圧・心拍数を測定すると共に薬物体内動態を検討した。4 mg単回投与群においては、cross-over法にて体内動態に及ぼす食餌の影響も検討した。6 mg単回投与群及び反復投与群においては心エコー検査も行った。

閉胸麻酔雑犬において、人工呼吸下に左室内圧(LVP)、血圧、中心静脈圧等を測定し、心拍出量(CO)を熱希釈法で測定した(正常犬)。又、開胸下に左前下行枝を二段結紮したビーグル犬にて、結紮7~9日後に麻酔下再開胸し、人工

呼吸下に上行大動脈にドブラー血流計を装着しCOを測定すると共に、血圧、中心静脈圧、LVP等を測定した(心筋梗塞犬)。

いずれもmilrinoneを対照とし、M-2及びmilrinoneは静脈内投与した。

結果：単回投与試験において、用量依存的な有意な拡張期血圧の低下が観察された。又、血圧低下と共に、反射性と思われる心拍数の増加も認められた。それらの作用は高用量群では12時間以上持続した。6 mg投与群での心エコー検査により、投与後3時間に左室拡張末期容積の有意な減少とejection fraction (EF)の増加傾向が認められた。4 mg以上で血管拡張に基づくと思われる頭痛が、6 mg投与群で立ちくらみが認められた。血漿中にはTZC-5665未変化体と代謝物M-1とM-2が認められ、血漿中濃度はいずれも用量に比例して増加したが、最高血漿中濃度についてはM-2が未変化体の6~9倍であり、AUCについては50~60倍以上で、半減期も未変化体が3.4~11時間であったのに対して、M-2は33~37時間と長かった。食後投薬は吸収が若干遷延する傾向が見られた以外、体内動態パラメーターに影響を与えなかった。反復投与試験においては、初回投与後に立ちくらみを訴え、その後の投与を中止した一例を除く5例全例で血管拡張に基づくと思われる頭痛・頭重が認められたが、拡張期血圧は有意な変動を示さなかった。未変化体、M-2共に血中濃度の推移は単回投与結果からシミュレートした曲線上に良く一致し、異常な蓄積傾向は認め

* 浜松医科大学薬理

〒431-31 浜松市半田町 3600

られなかった。投与7日ではほぼ定常状態に達し、7日目の心エコー検査では、投与前と比較して左室収縮末期容積が有意に低下していた。

正常犬において、LVPの一次微分値(LV dp/dt)の最大値をM-2は3~30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲で用量依存的に増加させた。M-2 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の効果はmilrinoneの30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の効果に匹敵していた。M-2は用量依存的に平均血圧を低下させ、心拍数を増加させた。それらを総合すると、M-2は末梢血管抵抗を有意に低下させ、中心静脈圧を若干低下させて、動脈のみならず静脈を拡張させる作用により前負荷、後負荷両者を減少させることが示唆された。COには明かな増加作用を示さなかったが、正の変力作用が認められた。心筋梗塞犬においても、正常犬とほぼ同様な結果が得られた。

考察：健常成人でのTZC-5665の経口投与により、血管拡張作用に基づくと思われる拡張期血圧の低下と、頭重・頭痛、立ちくらみ等の自覚症状以外、臨床検査結果等に異常を認めず、ヒトでの忍容性は良好と考えられた。心エコー検査により、左室拡張終末容積の減少とEFの増加傾向が認められ、静脈還流の減少作用と強心作用を併せ持つことが示唆された。又、作用は12時間以上持続した。薬物血中濃度測定結果より、TZC-5665は速

やかに吸収され、代謝されることが示唆された。未変化体の血漿中濃度は低く、血漿中よりの消失も早かったが、代謝物であるM-2の血漿中濃度は長時間維持され、半減期も長く、拡張期血圧の低下・心拍数の増加の時間経過から、それら作用の主体はM-2であることが考えられた。TZC-5665の反復投与により、未変化体及びM-2の血中濃度には異常な蓄積は認められなかった。血管拡張に基づくと思われる頭重・頭痛は全例で観察されたが、血圧低下や心拍数増加等の循環動態への効果は顕著ではなく、有意な変動は認められなかった。

M-2の強心作用と血管拡張作用は正常犬・心筋梗塞犬での実験により明らかにされ、同様なPDE IIIの阻害作用を示すmilrinoneより3倍程度強いものであった。別の実験において、M-2は静脈還流を減少させることが示されており、明かな強心作用を有するにも拘らずCOの増加が認められなかったのは、静脈拡張作用による静脈還流の減少のためと考えられた。ヒトでも左室拡張末期容積や、収縮末期容積の減少など静脈還流の減少が示唆される結果が得られており、M-2による動脈のみならず静脈の拡張作用により、前負荷と後負荷両者の低減作用が心不全治療に有利に作用することが考えられた。