

第12回 日本臨床薬理学会 1991年10月24~25日 仙台市民会館

第1相臨床薬理試験において新たに見いだされた 薬理作用について—新規アンギオテンシンⅡ受容 体拮抗薬 (MK-954) の尿酸排泄作用—

植松俊彦*¹ 長嶋 悟*¹
金丸光隆*² 中島光好*¹

MK-954 は非 peptide の特異的アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬で、ブラディキニン代謝に影響を与えない降圧薬として期待され、開発中の薬剤である。その日本人における第1相試験の過程において、尿中への尿酸排泄増加に伴う血清尿酸(UA)値を低下させる作用を有することを新たに見いだした¹⁾。高尿酸血症は無治療の軽症高血圧症患者の26~33%に合併していると報告されており、高血圧に基づく動脈硬化による腎機能の低下に寄与する可能性が指摘されている。また、高尿酸血症は血小板機能を変化させ、血小板粘着能を増加させて動脈硬化を促進するともいわれている。したがって、この尿酸排泄促進は本剤の高血圧治療薬としての適応に新たなメリットを提供する可能性がある。

今回は、本剤の尿酸排泄作用につき詳細に検討したので報告する。

方法：24名の健常男子成人(平均年齢31歳、平均体重63.4kg)に本剤を①単回投与(25, 50, 100, 200mg: n=6/dose) ②連続投与(100mg 1日1回7日間)した際の血清中・尿中UAの変動を検討した。連続投与試験ではプラセボ投与群(P群: n=3)を設けて実薬群(D群: n=6)と比較した。被験者には試験前に試験内容を十分に説明した上で、文書により同意を得た。また、試

験プロトコールは事前に施設内倫理委員会の審査を経た上で実施した。

結果：MK-954単回投与後4hrの血清UA値は投与前値に比し用量依存性に0.32, 0.77, 1.25, 1.35mg/dl低下した。一方、投与後0~4hr間の尿中へのUA排泄量は、尿中へのクレアチニン(Cr)排泄量が変化していないにもかかわらず、同じく用量依存的に増加していた(Fig. 1)。連続投与とD群では初回および最終投与日において投与後4hrの血清UA値を投与直前の値より有意に減少させたがP群では変化しなかった。初回および最終投与後最初の4hr間の尿中へのCr排泄量に対するUA排泄量の比はP群に比較してD群では有意に増大していた(Tab.)。以上、本剤による尿中へのUA排泄増加作用により血清UA値は低下し、1週間の連続投与においてもその作用の減弱は認められなかった。

考察：本剤のUA排泄作用について非臨床試験では明らかにはされておらず、本試験にて初めて見いだされた。プリン代謝は動物とヒトとで異なっている。すなわち、終末産物がヒトではUAであるがイヌ・ラットではアラントインであることは衆知の事実である。したがって、それら動物からヒトでの尿酸動態への作用を予測することは困難である。高血圧患者では高UA血症を合併する頻度が高く、それにより動脈硬化を促進する可能性がある。よって、本剤のUA排泄作用は本剤による高血圧治療を行う上で利点となりうる

*¹ 浜松医科大学薬理学

〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 志都呂クリニック

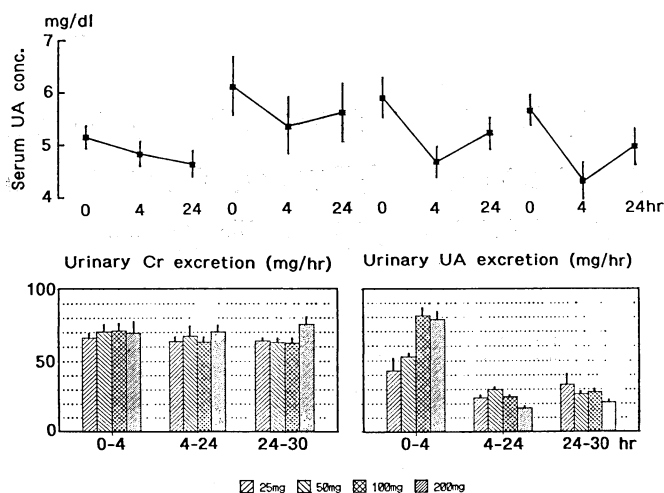


Fig. 1 MK-954 の 25, 50, 100, 200 mg 単回投与時の投与前, 4 時間後, 24 時間後の血清中尿酸 (UA) 濃度推移 (上段) と同時に測定したクレアチニン (Cr: 左) および UA の尿中排泄量の変化, 投与直後～投与後 4 時間 (0-4), 投与後 4～24 時間 (4～24) 24～30 時間 (24～30 hr) の区分尿 (下段)。

Tab. MK-954 の 100 mg 1 日 1 回 7 日間連続投与時の血清中 UA 値 (上段) および尿中 Cr/UA 排泄量比 (下段)。
Serum uric acid (mg/dl)

	day 1		day 7	
	0 hr	4 hr	4 hr	24 hr
MK-954	5.68 ±0.44	4.46** ±0.36	4.42* ±0.30	4.92 ±0.20
Placebo	6.00 ±0.47	5.60 ±0.44	5.53 ±0.30	5.67 ±0.27

Ratio of urinary excretion of uric acid to creatinine

	day 1			day 2		day 7				
	0-4 hr	4-8 hr	8-24 hr	0-12 hr	12-24 hr	0-4 hr	4-8 hr	8-24 hr	24-36 hr	36-48 hr
MK-954	1.187* ±0.103	0.407 ±0.029	0.254 ±0.010	0.545 ±0.037	0.330 ±0.022	1.019* ±0.043	0.455 ±0.029	0.334 ±0.016	0.361 ±0.016	0.285 ±0.011
Placebo	0.576 ±0.014	0.384 ±0.007	0.319 ±0.038	0.455 ±0.014	0.405 ±0.007	0.576 ±0.051	0.404 ±0.004	0.381 ±0.002	0.414 ±0.024	0.323 ±0.017

と考えられる。

第 1 相試験は, 非臨床試験から臨床試験への単なる橋渡しと捉えるのではなく, 種差を常に考慮しながら行う必要があり, 今回のように新たな作用の発見につながる可能性を秘めている。また, 常に注意深い観察が重要であると思われる。

文 献

- 1) Nakashima, M., Uematsu, T., Kosuge, K. et al.: Uricosuric effect of Du P-753, a new angiotensin II receptor antagonist: a pilot study in healthy subjects. Eur. J. Clin. Pharmacol., in press.