

## 第9回 日本臨床薬理学会 1988年11月11~12日 日本都市センター

## 非臨床試験で見いだされなかった作用を第I相試験で発見した一経験

金丸光隆\*<sup>1</sup> 長嶋 悟\*<sup>1</sup> 植松俊彦\*<sup>1</sup>  
 寺川雅人\*<sup>2</sup> 杉山 旭\*<sup>2</sup> 中島光好\*<sup>1</sup>

近年 aldose reductase inhibitor (ARI) が糖尿病合併症治療薬として注目されている。われわれは、ARI 作用を有する化合物 FK 366 の臨床薬理第I相試験中に非臨床試験では見られなかった尿中尿酸排泄作用と血清尿酸低下作用とを見いだした。そこで、試験計画を尿酸に対する作用も検討するように変更するとともに、非臨床試験へのフィードバックを行いヒトでの比較も行ったので、その結果をあわせて報告する。

**方法：**1群2名の被験者で50, 150 mg の2用量について予備試験を行い安全性を確認し薬物動態の検討づけを行った。次いで6名300 mg の単回投与試験を行い、このステップで血清尿酸低下作用を見いだしたため、試験計画に尿酸に関する検討を追加し600 mg の空腹時投与と食後投与試験を実施した。その結果、軽度ではあるが血清クレアチニンの上昇を認めた例があり、当初予定していた増量を中止し、用量を150 mg に下げた単回投与試験を追加実施した。さらに、連続投与試験を1回150, 300 mg の2用量で1日2回8日間(計15回投与)のスケジュールで実施し、ARI 作用の検討とともに血清尿酸値と尿中尿酸排泄量とを経時的に定量した。ARI 作用は、採血後遠心分離した赤血球にガラクトースを添加し一定時間インキュベーションした後に生成したダルシトールを測定して検討した。なお、ラット・イスでの血清尿酸低下作用の有無についても検討を

行った。

**結果：**FK 366 の未変化体血漿中濃度は、単回空腹時投与本試験で  $C_{max}$  が用量に依存して増加し (150 mg:  $22.6 \pm 8.1$ , 300 mg:  $39.0 \pm 7.3$ , 600 mg:  $75.7 \pm 25.6 \mu\text{g/ml}$ ), AUC にも用量依存性を認め (150 mg:  $66.8 \pm 17.6$ , 300 mg:  $135 \pm 27$ , 600 mg:  $309 \pm 78 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ),  $T_{max}$  は 0.9~2.7 時間,  $T_{1/2}$  は 7.7~8.8 時間で、未変化体尿中排泄率は 25.0~30.2% であった。600 mg の食後投与では、 $C_{max}$  が  $41.6 \pm 6.4 \mu\text{g/ml}$ , AUC が  $218 \pm 14 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  と低下を示した。連続投与試験では食後投薬の影響で  $C_{max}$  が低下しており、また蓄積傾向は認めていない。

ARI 活性をダルシトール濃度の低下率でみると600 mg 投薬後4時間に51.7%の最大効果が得られ、24時間後には回復しており、作用の程度と持続には用量との相関が認められた。300 mg 連続投与試験では、投薬後4時間での効果が最大で作用は約12時間持続していた。

血清尿酸の低下は作用の程度・持続ともに用量との相関を認め、600 mg 投与群で投薬後8時間に投薬前値の27%の最大低下を示し、48時間後でも18%の低下と作用は持続していた(投薬前:  $5.5 \pm 0.9$ , 投薬後8時間:  $4.0 \pm 0.6$ , 投薬後48時間:  $4.5 \pm 0.6 \text{ mg/dl}$ )。300 mg 連続投与試験では、72時間後には定常状態となり50%の低下を示し、最終投薬後48時間でも完全には回復していなかった(投薬開始前:  $6.3 \pm 0.8$ , 72時間後:  $3.1 \pm 0.5$ , 最終投薬後48時間:  $5.1 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ )。血清尿酸の低下は尿中尿酸の排泄増加に伴ってお

\*1 浜松医科大学薬理学

〒431-31 浜松市半田町 3600

\*2 藤沢薬品工業株式会社

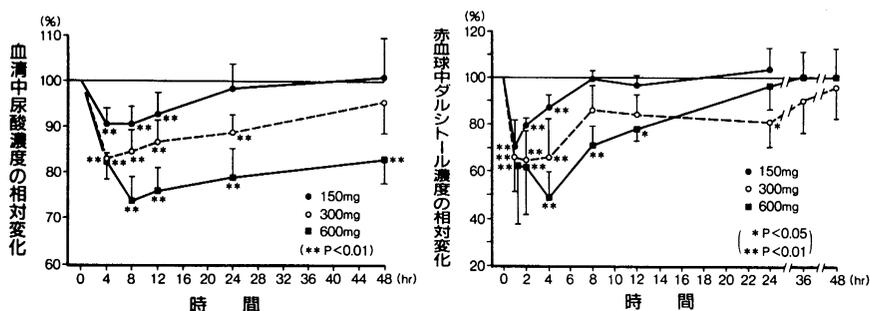


Fig. FK 366 を健常人に単回経口投与したときの血清尿酸濃度と ARI 活性.

り、軽度の血清クレアチニンの上昇とその作用機序が関連しているものと思われる。

非臨床試験へのフィードバック結果では、イヌおよびウリカーゼ阻害剤投与下のラットで、明らかな血清尿酸低下作用は認められなかった。

まとめ：1) ARI の作用をもつ FK 366 の臨床薬理第 I 相試験中に、非臨床試験の結果からは予測できなかった尿中尿酸排泄作用と血清尿酸低下作用とを見いだした。

2) FK 366 の血清尿酸低下作用は、尿中尿酸の排泄増加によるものであり、作用の程度と持続は用量に依存していた。300 mg の 1 日 2 回連続投与試験では 72 時間後に定常状態となり、血清尿酸値は 50% 低下していた。

3) 非臨床試験へフィードバックしたが、イヌおよびウリカーゼ阻害剤を投与したラットでは明らかな血清尿酸低下作用を認めなかった。

4) FK 366 の未変化体血漿中濃度は、 $C_{max} \cdot AUC$  が用量に依存して増加し、 $T_{max}$  は 0.9~2.7 時間、 $T_{1/2}$  は 7.7~8.8 時間であり、食後投与により  $C_{max} \cdot AUC$  の低下を認めた。未変化体の尿中排泄率は 25.0~30.2% であった。連続投与試験で薬剤の蓄積は認めなかった。

5) ARI 活性は、600 mg 投与で 4 時間後に 51.7% の最大抑制効果が得られ、24 時間後には回復していた。連続投与による作用の蓄積・減弱は認めなかった。