

新降圧利尿剤 FR 3068 の臨床薬理学的検討

中 島 光 好*¹ 橋 本 久 邦*¹
金 丸 光 隆*¹ 西 嶋 憲 治*²

(受付：1977 年 11 月 10 日)

Clinico-pharmacological Study of a New Diuretic Agent,
FR 3068

Mitsuyoshi NAKASHIMA*¹ Hisakuni HASHIMOTO*¹
Mitsutaka KANAMARU*¹ and Kenji NISHIJIMA*²

*¹Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

*²Cardiovascular Division, Hamamatsu Medical Center

A new diuretic agent, FR 3068 (tienilic acid) was studied for effects on urine volume, urinary and serum electrolytes and uric acid, for serum and urinary concentration of unchanged FR 3068 and for tolerability in 33 healthy male volunteers. A single oral dose of 250 mg of FR 3068 increased significantly urine volume for 4 hours and urinary excretion of Na and Cl for 6 hours, but didn't cause significant changes in urinary K excretion and serum electrolytes.

Urinary excretion of uric acid increased for 4 hours after administration of 125 mg and for 6 hours after 250 mg, and serum uric acid at 8 hours after administration decreased significantly in correlation with dosages of 62.5, 125 and 250 mg.

Peak serum concentration of unchanged FR 3068 was obtained 1 to 2 hours after a single oral administration and urinary recovery of unchanged FR 3068 in 24 hours was 17.3% after 62.5 mg, 22.3% after 125 mg and 37.9% after 250 mg. Any side effects and abnormalities in laboratory tests, ECG and audiogram were not observed during the study.

It is considered that FR 3068 is an unique diuretic agent with a marked uricosuric effect.

Key Words : Tienilic acid, Healthy volunteer, Electrolyte, Uric acid, Blood concentration

*¹ 浜松医科大学薬理学教室

*² 県西部浜松医療センター循環器科

血圧降下剤としては現在種々の薬剤が用いられているが、中でも thiazide 系利尿剤は基礎薬剤として最も広く使用されている。しかしこれらの薬剤はループ利尿剤と同様に低カリウム血症とともに高尿酸血症を起こすという欠点がある。高尿酸血症が長期に続くと必ず痛風を起こすという証拠はないが、腎炎や急性関節炎などの危険は避けられず、また最近では脳血管障害、虚血性心疾患などの risk factor の1つとして重視されている¹⁾2)

最近フランスの Albert Rolland 社において開発された 2,3-dichloro-4-(2-thienylcarbonyl)-phenoxy acetic acid (tienilic acid : FR3068, Fig. 1) は利尿作用とともに尿酸排泄作用を有することが認められている³⁾⁴⁾。本剤の主な作用部位は遠位尿管の希釈部であるとされ、ヒトに1回 250 mg を経口投与した時、利尿作用は1 hr 後からみられ、約 12 hr 持続する⁴⁾。一方、尿酸排泄作用は 50 mg を経口投与した時から認められ、これに伴い血清尿酸値の低下がみられている⁴⁾。臨床試験においても本剤は thiazide 系利尿剤と同様に、軽・中等度の本態性高血圧症の治療に有効で、忍容性も良好であり、血清尿酸低下作用をもつユニークな降圧利尿剤であると報告されており^{5)~8)}、フランスでは既に市販され、米国でも広範な臨床試験が施行されている。

FR 3068 の前臨床試験についてみると、経口投与時の急性毒性 (LD₅₀) はマウス 1410 mg/kg, ラット 1730 mg/kg で、furosemide とほぼ同程度である⁹⁾。1カ月の経口投与による亜急性毒性

試験ではラット 125 mg/kg, イヌ 30 mg/kg 以下では異常所見は認められないが、ラットおよびイヌの6カ月の慢性毒性試験ではラット 125 mg/kg, イヌ 30 mg/kg 以上の用量で BUN, 血清電解質の異常が認められている⁹⁾。生殖に関する試験ではマウス, ラット, ウサギについて 300 mg/kg までの用量では繁殖活動に影響なく、催奇形作用は認められていない⁹⁾。

今回われわれは FR 3068 の前臨床試験, 外国での状況などを検討し, 市販の降圧利尿剤に比して血清尿酸低下作用という利点を有することから, 試験を行う価値があると判断し, 以下の第 I 相試験を行った。試験の目的は健常男子被験者に対する1回投与時の利尿作用, 尿酸・電解質に及ぼす影響, 薬物の血中濃度・尿中排泄および安全性について検討することである。本試験は昭和 51 年 9 月 20 日から同年 10 月 6 日にわたり浜松医科大学の関連病院である県西部浜松医療センターに被験者を入院させて, 医師の監視下に実施した。

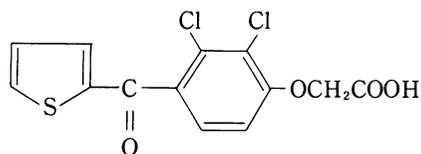
試験方法

1. 被験者の選択

藤沢薬品工業株式会社の男子社員から募集した志願者に対し血液像, 血液生化学および尿についての一般臨床検査を実施した。その成績および既往歴を参考にして 33 名の被験者を選択した。特に血圧および血清尿酸値が高い者は除外した。被験者全員に本試験の目的と意義および試験の方法, 安全性について十分説明し, 試験参加についての同意書を得た後, 試験を実施した。しかし, 33 名中 4 名は試験直前に仕事の都合あるいは感冒のため参加できず, 結局 29 名について試験を行った。これら 29 名の年齢は 20~51 歳 (平均 35.4 歳), 体重は 48~70 kg (平均 61.0 kg) であった。

2. 試験スケジュールおよび投与方法

29 名の被験者のうち 4 名が 2 回の試験に参加したので, 延べ 33 名について実施した。これら 33 名を 3 回にわけ, 各回 11 名の被験者について 1 週間間隔で Fig. 2 に示すスケジュールで試験を行った。4 日間にわたる試験のうち, 第 2 日目は



化学名 : 2,3-dichloro-4-(2-thienylcarbonyl)-phenoxy acetic acid

一般名 : Tienilic Acid

(Ticrynafen : US approved name)

Fig. 1 FR 3068 の化学構造。

試験日	第1日	第2日						第3日						第4日							
時刻	19	← コントロール日 →						← 試験日 →													
		8	9	10	12	14	16	18	20	8	9	10	12	14	16	18	20	8	9	10	12
薬剤内服 水 (200ml/回)										⊙											
食事	○	(絶食)						(絶食)						○							
採血		↑								↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑			
○電解質・尿酸		○								○			○		○			○			
○血中薬物濃度										○	○	○	○	○	○	○	○				
○一般臨床検査		○																○			
採尿		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
○電解質・尿酸			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
○尿中薬物濃度										○	○	○	○	○	○	○	○	○			
○一般臨床検査		○																○			
問診		○								○					○			○			
自覚症状調査表										○					○			○			
血圧・脈拍		○								○	○	○	○	○	○	○	○	○			
心電図							○								○						○
聴力・視力・眼底																					
体重		○								○								○			

Fig. 2 試験スケジュール

コントロール日、第3日目は試験日とし、朝8時から翌日の朝8時までの24hrを観察した。いずれも朝は絶食させ、水分摂取量は食事以外に1日1,200mlに制限し、食塩は1日約15gとした。

各回とも被験者11名のうち、3名ずつが250mg, 125mg, 62.5mgを、残り2名がplaceboを試験日の朝、水200mlとともに服用した。FR 3068は1錠中250mg, 125mg, 62.5mgを含有する錠剤およびそれぞれのplacebo錠を使用し、服用量を被験者に知らせずsingle-blind法により投与した。

3. 検査項目

尿量、尿中電解質量(Na, K, Cl)および尿中尿酸量はコントロール日、試験日の0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24hrの尿について測定した。血清電解質および尿酸はコントロール日の朝8時および試験日の薬物投与後0, 4, 8, 24hrに測定した。血圧と脈拍はコントロール日の朝と試験日の薬物投与後0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24hrに測定し、心電図はコントロール日、試験日および4日目に各1回、標準12誘導で測定した。自覚症状については毎日朝8時に問診を行ったほか、試験日には薬

物投与後0, 8, 24hrに一定の自覚症状調査表に記入させた。また一般臨床検査、聴力、眼底、視力検査はコントロール日と4日目の朝行い、体重は毎日朝8時に測定した。臨床検査の項目は赤血球数、血色素、ヘマトクリット、血小板、白血球数、白血球分画、プロトロンビン時間、GOT、GPT、Al-Pase、LAP、 γ -GTP、総ビリルビン、直接ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪、血糖、血清電解質(Na, K, Cl, Ca)、無機磷、尿素窒素、尿酸、creatinine、総蛋白、蛋白分画、A/G、尿(糖、蛋白、ウロビリノーゲン、比重、沈渣)であった。

薬物血中濃度の測定は本剤服用後1, 2, 4, 6, 8, 12hrに採血し、血清を遠心分離して凍結保存し、藤沢薬品工業中央研究所でガスクロマトグラフ法にて測定した。尿中の薬物濃度は0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24hrの尿について、その10mlを凍結保存し、血清と同様にガスクロマトグラフ法にて測定した。この際、服用量はすべて測定者にふせたままで測定された。

4. 解析方法

Backgroundの均質性については尿量、尿中電解質、尿中尿酸量に関してはコントロール日の

データを使用して、用量と時間を要因とする二元配置分散分析を、また血中電解質、血中尿酸、血圧、脈拍に関してはコントロール日および薬剤投与直前のデータを使用して時間ごとに一元配置分散分析により、4用量群間で比較した。

ついで薬剤効果の検討に関しては、尿量、尿中電解質および尿中尿酸量については、試験日とコントロール日の同時刻における差をデータとし、また血清電解質、血清尿酸、血圧および脈拍については投与直前値との差をデータとして用量と時間を要因とする二元配置分散分析により4用量群間の比較を行った。分散分析の結果、用量に関する要因に有意差がみられた場合には Scheffé の多重比較により用量群間相互の比較を行った。なお、以上の解析では時間ごとの一元配置分散分析による予備的解析の結果から判断して投与後 8 hr までのデータを使用した。尿量、尿中電解質および尿中尿酸についてはさらにコントロール日と試験日の各時間ごとの対応ある平均値の差の t 検定を各用量群内で行ったがその成績は表中 (Table 1, 2) に有意差を記載するにとどめた。

また末梢血液、血液生化学検査については各用量群について薬物投与前と投与後のデータに関して対応のある平均値の差の t 検定を行った。

成績

1. 尿量、尿中電解質量、尿中尿酸量

コントロール日のこれらのデータについてはい

ずれの項目についても4用量群の間に有意差は認められなかった。

試験日とコントロール日の差についての検定では尿量は 250 mg 投与群について 0~2 hr では 62.5 mg 群 (P<0.05), 2~4 hr では placebo 群 (P<0.05), 62.5 mg 群 (P<0.01), 125 mg 群 (P<0.05) との間に有意差がみられたが、その他の用量群の間には差はみられなかった (Fig. 3, Table 1).

尿中 Na および Cl 排泄量は 250 mg 投与群で

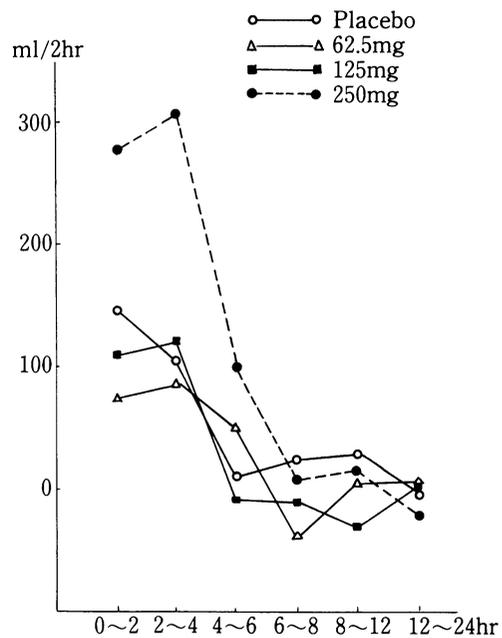


Fig. 3 尿量 (試験日とコントロール日の値の差を 2 hr 量で示した)。

Table 1 尿量 (2 hr 量, ml)

	用量	0~2 hr	2~4 hr	4~6 hr	6~8 hr	8~12 hr	12~24 hr
コントロール日	Placebo	122.5 ± 100.4	222.5 ± 217.7	110.8 ± 33.3	104.2 ± 47.7	160.3 ± 57.6	82.7 ± 24.5
	62.5 mg	162.2 ± 100.7	234.4 ± 127.9	113.9 ± 32.8	162.2 ± 86.8	151.7 ± 50.5	73.3 ± 14.3
	125 mg	170.6 ± 145.6	218.3 ± 101.5	163.3 ± 86.1	122.8 ± 60.7	137.6 ± 64.0	71.2 ± 15.6
	250 mg	123.3 ± 74.6	185.6 ± 117.2	161.7 ± 89.8	164.4 ± 93.0	134.9 ± 46.2	79.9 ± 20.9
試験日	Placebo	268.3 ± 152.6	328.3 ± 162.2	120.0 ± 42.1	129.2 ± 53.8	186.5 ± 108.2	79.5 ± 13.6
	62.5 mg	236.1 ± 78.9	320.6 ± 112.2*	162.8 ± 65.1	124.4 ± 23.4	156.0 ± 19.9	80.7 ± 15.2
	125 mg	281.1 ± 118.3**	339.4 ± 132.0*	152.8 ± 81.7	111.7 ± 34.5	105.6 ± 35.9	76.1 ± 19.2
	250 mg	400.6 ± 93.1**	490.6 ± 139.9**	262.2 ± 111.8	173.3 ± 91.2	150.0 ± 35.5	58.9 ± 9.3

(* P<0.05, ** P<0.01, 同一用量群内でのコントロール日と試験日の対応のある平均値の差の t 検定による。 Mean ± S.D.)

のみ有意な増加がみられ ($P < 0.01$), 2~4, 4~6 hr ではいずれも他の3群よりも有意に多く, 0~2 hr についても placebo 群との間に有意差がみられた (Fig. 4, Table 2). しかし他の用量群間では差は

みられず, また尿中Kについては4群間に差はみられなかった (Fig. 4, Table 2).

尿中尿酸量は 125 mg 群および 250 mg 群で有意な増加がみられた. 125 mg 群では 0~2 hr (P

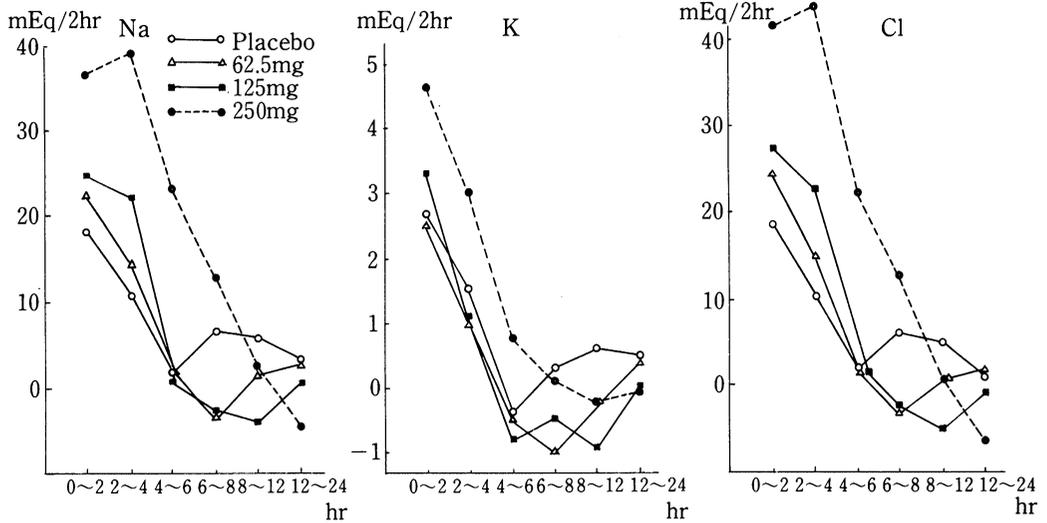


Fig. 4 電解質の尿中排泄量 (試験日とコントロール日の差を2hr量で示した).

Table 2 試験日における尿中電解質量および尿酸量 (2hr量)

	用量	0~2 hr	2~4 hr	4~6 hr	6~8 hr	8~12hr	12~24hr
Na (mEq)	Placebo	34.7±15.5*	30.5±8.5	16.7±8.0	24.9±9.7	28.9±8.3	17.4±5.3
	62.5mg	41.9±10.9**	35.4±7.6**	20.3±6.4	19.6±5.6	22.6±5.2	17.0±3.9*
	125mg	45.4±12.1**	45.7±5.2**	19.6±8.9	17.9±7.6	18.2±4.6	15.0±4.0
	250mg	56.5±6.0**	60.2±10.8**	41.7±11.9**	35.6±11.5*	23.0±4.8	10.0±3.0(**)
K (mEq)	Placebo	7.82±1.55*	7.41±1.04	3.68±0.70	3.62±0.70	4.13±0.73	2.60±0.42
	62.5mg	8.33±1.72*	6.73±1.59	3.39±1.01	2.19±0.54(**)	2.86±0.46	2.35±0.38
	125mg	8.42±1.74**	6.87±0.73	3.44±0.87	2.88±1.01	2.96±0.56	2.33±0.54
	250mg	8.63±1.73**	7.94±0.99**	3.97±0.77	2.87±1.06	2.67±0.74	1.81±0.41
Cl (mEq)	Placebo	37.5±14.6*	33.0±7.4	17.2±7.0	21.5±7.7	27.3±8.1	15.3±4.6
	62.5mg	47.5±11.7**	39.0±7.4**	19.8±6.6	16.3±5.5	20.6±5.8	14.7±3.7
	125mg	51.1±12.3**	49.7±4.8**	20.6±9.8	15.7±7.4	15.8±4.9	13.1±3.4
	250mg	62.9±6.7**	67.4±11.2**	43.5±12.3**	31.0±10.2*	19.1±4.0	7.8±2.8(**)
尿酸 (mg)	Placebo	79.0±13.3**	65.4±5.1*	50.8±17.2	70.9±12.0	66.5±12.1	55.0±13.1*
	62.5mg	143.0±47.0**	124.3±53.9**	71.3±27.2	56.2±10.7	58.0±19.6	50.2±8.9
	125mg	165.1±42.5**	178.9±103.3**	72.8±25.0	55.0±21.2	48.8±13.1	43.3±11.6
	250mg	209.0±51.3**	196.7±36.2**	141.4±34.8**	89.1±18.1	52.5±10.1	32.3±10.8(**)

(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. 同一用量群内でのコントロール日と試験日の対応のある平均値の差のt-検定による. 但し(*)は試験日の方がコントロール日より有意に少なかったことを示す. Mean±S.D.)

< 0.05) および 2~4 hr ($P < 0.01$) に placebo 群との間に有意差がみられた。また 250 mg 群では 0~2 hr, 2~4 hr, 4~6 hr において placebo 群および 62.5 mg 群よりもいずれも有意に増加し ($P < 0.01$), 4~6 hr では 125 mg 群との間にも有意差 ($P < 0.05$) がみられた (Fig. 5, Table 2).

2. 血清電解質, 尿酸値

コントロール日および試験日の投与直前値のこれらの値については 4 用量群間に差は認められなかった。

薬物投与後の血清 Na, K, Cl の変動は, 4 hr, 8 hr のいずれにおいても 4 用量群間に差はみられなかった (Table 3). 血清尿酸はいずれの用量群でも placebo 群に対して有意差がみられた。すなわち, 4 hr では 250 mg 群が placebo 群 ($P < 0.01$) および 62.5 mg 群 ($P < 0.05$) よりも有意に低値を示した。8 hr 後でも 250 mg 群は placebo 群 ($P < 0.01$), 62.5 mg 群 ($P < 0.05$) よりも低値を示したが, さらに 62.5 mg 群および 125 mg 群でも placebo 群より有意に低かった ($P < 0.05$, $P < 0.01$; Fig. 6, Table 3).

3. 忍容性

1) 自覚症状

125 mg 服用者 9 名中 2 名が口渇を投与後 8 hr

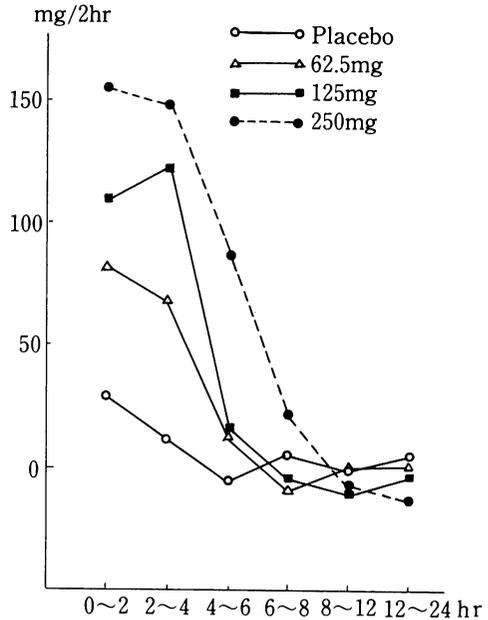


Fig. 5 尿酸排泄量 (試験日とコントロール日の値の差を 2 hr で示した).

Table 3 血清電解質・尿酸値

	用量	コントロール日	0 hr	4 hr	8 hr	24 hr
Na (mEq/l)	Placebo	142.5 ± 1.9	144.7 ± 2.1	144.5 ± 3.0	145.3 ± 2.1	145.2 ± 1.3
	62.5mg	143.3 ± 1.6	145.1 ± 1.5	144.8 ± 1.4	145.0 ± 2.7	145.2 ± 0.9
	125mg	144.4 ± 1.0	144.2 ± 2.5	145.6 ± 1.5	146.1 ± 1.6	144.9 ± 2.0
	250mg	143.6 ± 2.5	145.8 ± 1.9	142.6 ± 4.0	145.0 ± 2.6	145.0 ± 2.4
K (mEq/l)	Placebo	4.57 ± 0.41	4.33 ± 0.36	4.28 ± 0.38	4.27 ± 0.34	4.42 ± 0.30
	62.5mg	4.34 ± 0.17	4.24 ± 0.26	3.97 ± 0.21	4.14 ± 0.23	4.34 ± 0.25
	125mg	4.31 ± 0.24	4.16 ± 0.16	4.06 ± 0.19	3.92 ± 0.16	4.37 ± 0.29
	250mg	4.38 ± 0.32	4.39 ± 0.37	4.14 ± 0.30	4.01 ± 0.22	4.50 ± 0.18
Cl (mEq/l)	Placebo	103.8 ± 2.8	103.9 ± 3.3	103.2 ± 2.4	104.1 ± 2.4	103.9 ± 2.3
	62.5mg	104.5 ± 2.2	103.9 ± 1.9	103.5 ± 2.3	103.5 ± 2.9	104.4 ± 1.6
	125mg	104.7 ± 2.8	103.5 ± 2.6	103.1 ± 3.1	103.4 ± 3.2	103.7 ± 2.3
	250mg	103.8 ± 1.5	103.7 ± 1.7	100.9 ± 2.7	101.6 ± 1.7	102.9 ± 1.5
尿酸 (mg/dl)	Placebo	4.68 ± 0.76	4.10 ± 1.13	4.07 ± 0.92	5.20 ± 0.63	3.35 ± 1.89
	62.5mg	4.26 ± 1.13	4.16 ± 1.22	3.48 ± 1.30	3.92 ± 1.28	3.29 ± 0.89
	125mg	3.87 ± 1.00	4.38 ± 0.97	3.24 ± 1.04	3.67 ± 0.64	2.93 ± 1.04
	250mg	4.44 ± 1.02	4.59 ± 0.90	2.54 ± 0.59	3.11 ± 0.74	2.53 ± 0.77

(Mean ± S.D.)

と 24 hr に訴え、また 250 mg 服用者では 1 名が投与後 8 hr まで催尿感を訴えたが、これら以外に特記すべき自覚症状の訴えはなかった。

2) 血圧, 脈拍, 心電図およびその他の検査

いずれの用量群においても血圧, 脈拍に有意な変動はみられなかった。また心電図にも異常な変化は認められなかった。

聴力, 視力, 眼底のいずれの検査においても薬剤投与前後に明らかな変化は認められなかった。

3) 臨床検査

薬物投与前と投与後の平均値の間に有意差が認められた検査項目は Table 4 に示す 8 項目であった。赤血球数, 血色素量についてはすべての薬物投与群で有意に増加した。血清 Na は placebo 群および 62.5 mg 群で増加が認められた。また, BUN, creatinine, γ -GTP, LAP の有意な増加および FBS の減少が 125 mg 群でみられ, creatinine については 250 mg 群でも増加が認められた。しかし, これらの変動はいずれも正常範囲内の変動で, 個々の症例についてみても明らかな異

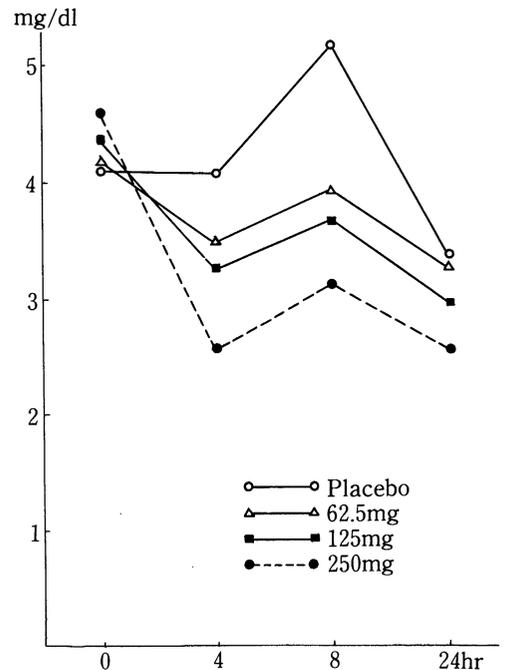


Fig. 6 血清尿酸値.

Table 4 有意差の認められた臨床検査項目

項 目		Placebo	62.5 mg	125 mg	250 mg
赤血球数 ($\times 10^4$)	前	492.5 \pm 13.9	480.9 \pm 33.7	491.9 \pm 17.4	491.3 \pm 29.0
	後	508.7 \pm 22.0	497.9 \pm 33.1*	512.3 \pm 24.9*	516.9 \pm 35.7**
血色素 (g/dl)	前	15.25 \pm 0.62	14.96 \pm 1.22	15.49 \pm 0.69	14.83 \pm 1.16
	後	15.53 \pm 0.70	15.48 \pm 0.97*	16.16 \pm 0.57*	15.67 \pm 1.59**
血清 Na (mEq/l)	前	142.5 \pm 1.9	143.3 \pm 1.6	144.4 \pm 1.0	143.6 \pm 2.5
	後	145.2 \pm 1.3*	145.2 \pm 0.9*	144.9 \pm 2.0	145.0 \pm 2.4
F B S (mg/dl)	前	100.0 \pm 5.3	101.1 \pm 5.2	99.3 \pm 6.1	94.7 \pm 4.9
	後	101.2 \pm 5.1	97.9 \pm 4.3	96.0 \pm 5.9*	94.1 \pm 5.5
B U N (mg/dl)	前	14.8 \pm 3.1	13.7 \pm 2.5	15.3 \pm 2.9	15.2 \pm 2.4
	後	16.0 \pm 2.8	15.3 \pm 2.5	17.1 \pm 3.1*	16.6 \pm 2.7
Creatinine (mg/dl)	前	1.00 \pm 0.06	0.96 \pm 0.08	1.01 \pm 0.07	0.97 \pm 0.07
	後	1.08 \pm 0.11	1.07 \pm 0.13	1.08 \pm 0.12*	1.07 \pm 0.09**
γ -G T P (U/l)	前	43.3 \pm 21.2	34.8 \pm 33.0	25.5 \pm 20.3	25.5 \pm 14.3
	後	47.2 \pm 24.5	42.0 \pm 46.7	28.2 \pm 20.4*	28.6 \pm 12.2
L A P (GRU)	前	214.3 \pm 203.6	133.4 \pm 35.7	124.4 \pm 14.2	133.3 \pm 24.6
	後	142.7 \pm 44.5	139.0 \pm 39.6	143.4 \pm 19.8**	143.6 \pm 26.7

前: 服薬 24 hr 前 後: 服薬 24 hr 後

(* P<0.05, ** P<0.01, Mean \pm S.D.)

常値を示したものはなかった。

一方、GOT については placebo 服用者の 1 例で投与前 28 から投与後 53 に、また 62.5 mg 服用者の 1 例で投与前 37 から 50 に上昇したが、1 週間後の再検ではそれぞれ 7, 32 に低下していた。これらの症例も含めて GPT および Al-P には特に異常値を示した症例はみられなかった。

4. FR 3068 の血中濃度および尿中排泄

3 用量群における FR 3068 未変化物の血清中濃度の推移を Fig. 7 に示す。最高血清中濃度は 250 mg, 125 mg 投与群では投与後 2 hr, 62.5 mg 投与群では 1 hr で得られ、250 mg および 125 mg 投与群での最高値は 62.5 mg 投与群から予想される値よりも高かった。台形公式で計算した血清中濃度下面積 (AUC) は 62.5 mg 投与群では $5.9 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 125 mg 群 $20.0 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 250 mg 群 $67.7 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ で、各用量間に約 3.4 倍の差がみられ、availability に dose effect があることが示唆

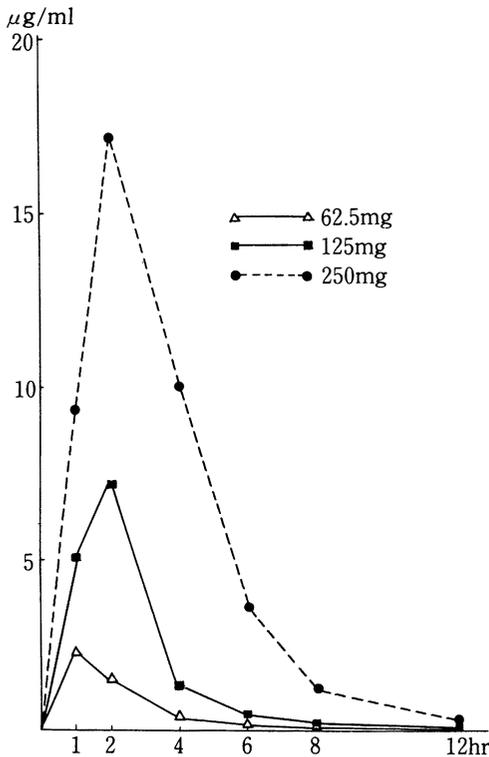


Fig. 7 FR3068 の血清中濃度。

された。

FR 3068 未変化物の尿中排泄速度の推移を Fig. 8 に示したが、尿中排泄速度と血清中濃度の間には正規プロットにより原点を通る直線関係にあることが認められた (Fig. 9)。また 24 hr の尿中の未変化体排泄率は 62.5 mg 投与群 17.3%, 125 mg 群 22.3%, 250 mg 37.9% で、投与量の上昇に伴い未変化体の排泄率が増加することが認められた。

考 察

今回 FR 3068 の利尿作用および尿酸排泄作用

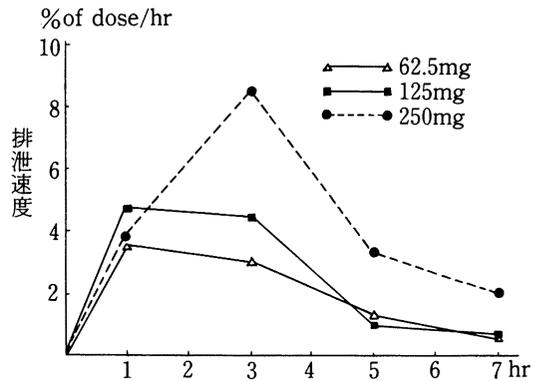


Fig. 8 FR3068 の尿中排泄速度。

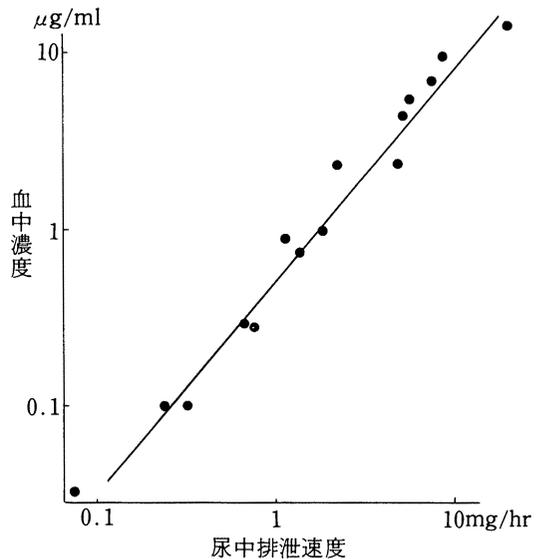


Fig. 9 血清中濃度と尿中排泄速度の関係。

を検討するにあたってわれわれは試験法としてコントロール日とともに無投与対照群を設けた。利尿作用の検討には一般にコントロールとしては薬物投与前 2 hr をとればよいといわれ、また placebo 効果は少ないので placebo 群は不必要であると考えられている¹⁰⁾。しかしわれわれの経験では効果に個人差が大きく、しかも食事や水分摂取量などにより左右されることはもちろんであるが、同一人でも天候、温度、前日の状態などにより異なる。したがって今回の試験ではこれらの影響をできる限り除外し、また被験者を施設や試験になれさせるためにコントロール日をおき、試験当日とはほぼ同じスケジュールで試験を行った。一方、試験用量としては利尿作用、尿酸排泄作用について dose-response 効果を検討するために 62.5 mg, 125 mg, 250 mg の 3 用量を選んだが、文献では最小量の 62.5 mg でも尿酸排泄効果が予想された⁴⁾ので、これを確認するためには無投与対照群と比較することが必要である。この場合、コントロール日をそれに当てることも可能ではあるが、食事、天候、気温などの影響を除くために同一日にコントロールとして placebo 群をおくこととした。なお投与方法としては被験者の同意が得られたことから、少しでもかたよりを少なくするために single-blind 法を採用した。

今回の試験用量は前述のごとく 62.5 mg, 125 mg, 250 mg であるが、外国における本剤の臨床用量は一般に 1 日 250~500 mg で、連続投与時にも特に重篤な副作用は報告されていない^{5)~8)}。一部の試験では利尿を目的として 1 日 1000 mg が 1 週間以上投与されているが、副作用はまったく認められていない¹¹⁾。これらのことより、健常者に対する 1 回用量として 250 mg は特に問題はないと考えられたが、被験者の安全を期し、また被験者を同一条件において利尿作用を検討するために全員入院させ医師の監視下ですべての試験を実施した。

利尿作用は 250 mg 投与群のみで明らかな作用が認められ、尿量は投与後 2~4 hr で placebo 群に対して有意に増加し、尿中の Na, Cl 排泄量は投

与後 6 hr まで増加がみられた。125 mg 以下の投与群ではこれらに有意な作用は認められず、また尿中 K 排泄量はいずれの用量でもまったく変化を認めなかった。しかし、コントロール日と試験日の間の対応する時間における平均値の差を各用量群内で検定 (対応のある t-検定) した結果では尿量については 62.5 mg 群で 2~4 hr, 125 mg, 250 mg 群で 0~4 hr に有意な増加がみられた。また尿中 Na, K, Cl 量については placebo 群でも 0~2 hr に有意な増加がみられたのに対し、Na, Cl については 62.5 mg 群, 125 mg 群ではさらに 2~4 hr, 250 mg 群では 2~8 hr にも有意な増加がみられており (Table 1, 2), 分散分析の結果と同様に薬剤投与による効果が示された。しかし血清電解質については 4 群間に有意な差は認められなかった。

尿酸の排泄作用についてはほぼ用量に応じて排泄量の増加がみられ、125 mg 群では投与後 4 hr まで、250 mg 群では 6 hr まで有意に増加した。血清尿酸値についても同様に 250 mg 群では投与後 4 hr, 8 hr, 62.5 mg および 125 mg 群では 8 hr において placebo 群よりも有意に低下した。なお Fig. 6 に示されるような血清尿酸値の 8 hr 値の上昇傾向は、4 群いずれにもみられ、また昼食後 4 hr に当たることから主として食事の影響による自然変動であることが本試験における placebo 群の変動から推定された。いずれにしても FR 3068 は利尿作用よりも尿酸排泄作用の方が低用量で発現することが確認された。

FR 3068 は動物実験の結果、消化管からすみやかに吸収され、大部分が未変化体のまま体内に分布した後、腎臓から排泄されることが明らかにされている⁹⁾。また本剤の代謝物としては glycine 抱合体, hydroxyl 体, 酸化体等が確認されている⁹⁾。今回の試験では FR 3068 未変化体の血清中濃度と尿中排泄量について検討したが、血中濃度は投与量が高くなるにつれて最高に達するまでの時間が遅延する傾向がみられた。また、125 mg, 250 mg 投与時の最高値は 62.5 mg 投与時の値から予測される値よりも高く、さらに AUC も投与量が 2 倍になるに従って 2 倍ではなく、約 3.4 倍ずつ増大し

た、これらのことから代謝物の比率が濃度により異なる可能性があることが示唆される。すなわち、少量では代謝を受ける比率が大きく、その結果未変化体が少なくなり、大量になるにつれて代謝物の比率が小さくなって未変化体の割合が多くなるものと考えられる。このことは未変化体の尿中排泄率が投与量の増加とともに大きくなることから推測される。一方、未変化体の尿中排泄速度については、用量とは関係がなく、血中濃度と直線関係がみられ、血中濃度が高くなるにつれて尿中排泄速度が速くなることが認められた。いずれにしても FR 3068 の吸収・排泄および代謝については今後さらに検討する必要がある。

本試験中の副作用としては利尿作用によると思われる口渇および催尿感がみられた以外には特記すべき訴えはなかった。また血圧、脈拍にも変化はみられず、心電図においてもまったく異常は認められなかった。なお、FR 3068 と構造類似の ethacrynic acid には副作用として聴力障害のあることが報告されている¹²⁾ので、本試験では特に 500~4,000 Hz での聴力損失度を薬物投与前後に検査したが、いずれの投与群でもまったく変化はみられなかった。

臨床検査成績についてはすべての薬物投与群において赤血球数および血色素の増加が認められたほか、125 mg 群あるいは 250 mg 群においては BUN, creatinine, γ -GTP, LAP の上昇がみられている。しかし、これらの変動はいずれも正常範囲内のもので、個々の被験者ごとにみても異常値はまったく認められなかった。またこれらの項目のうち赤血球数、血色素、BUN, creatinine などは利尿作用に伴う体液量の減少による可能性も考えられるが、今後の連続投与試験において特に注意深く検討してゆかなければならない。

まとめ

新降圧利尿剤 FR 3068 の利尿作用、電解質・尿酸に及ぼす影響、薬物の血中濃度と尿中排泄および忍容性について検討した。

延べ 33 名の健康被験者を施設に入院させ、1 回

250 mg, 125 mg, 62.5 mg を各 9 名に、また placebo を 6 名に経口投与した。

用量は 250 mg 群においてのみ投与後 4 hr まで有意に増加し、尿中 Na, Cl の排泄量も 250 mg 群でのみ投与後 6 hr まで有意に増加した。しかし尿中 K および血清電解質には有意な変動を認めなかった。

尿中尿酸排泄量はほぼ用量に相関した増加が認められ、125 mg 群では投与後 4 hr まで、250 mg 群では 6 hr まで有意な増加がみられた。尿酸排泄量の増加に伴い、血清尿酸は投与後 8 hr においてすべての投薬群で用量に相関した有意な低下が認められた。

FR 3068 未変化体の血中濃度は 1~2 hr 後に最高値に達したが、125 mg および 250 mg 投与群のその値は 62.5 mg 群から予想される値よりも高く、AUC も投与量が 2 倍になるにつれて約 3.4 倍ずつ増大した。

本試験中、特に著明な副作用は認められず、臨床検査についても平均値では赤血球数、血色素、BUN, creatinine, LAP, γ -GTP 等に有意な変動がみられたが、個々の値についてみるといずれも正常範囲内の変動であった。

以上の成績から本剤は利尿作用とともに尿酸排泄作用を有するユニークな薬物と考えられ、今後の臨床的検討が期待される。

謝辞：本試験を行うに当たり、施設を使用させていただいた県西部浜松医療センター所長および臨床検査に御協力いただいた同センター検査部長岡本一也博士はじめ検査室の諸先生および協力いただいた藤沢薬品工業株式会社の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) Hall, A. P. and Barry P. E. : Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. *Am. J. Med.*, **42** : 27-37 (1967).
- 2) Pearce, J. and Aziz, H. : Uric acid and plasma lipids in cerebrovascular disease. *Brit. med. J.*, **4** : 78-80 (1969).
- 3) Masbernard, A., Giudicelli, C. P., Kamaldin, T. : Étude pharmacologique clinique de l'acide dichloro-2, 3-(thiényl-2-céto)-phénoxyacétique. *J. Pharmacol. Clin.*, No. spécial.

- 13-18 (1976).
- 4) Stote, R. M., Maass, A. R., Cherrill, D. A., Beg, M. M., Alexander, F. : Tienilic acid ; a potent diuretic-uricosuric agent. *J. Pharmacol. Clin.*, No. spécial. 19-27 (1976).
 - 5) Masbernard, A., Giudicelli, Cl. : Etude clinique de l'action antihypertensive de l'acide dichloro-2,3-(thienyl-2-ceto)-phenoxyacetique en administration prolongee. *Lyon Médical*, **232** : 165-174 (1974).
 - 6) Barjon, P., Fourcade, J., Mimran, A. : Étude clinique d'un nouveau diurétique l'acide tiénilique, dans l'hypertension artérielle. *J. Pharmacol. Clin.*, No. spécial. 47-51 (1976).
 - 7) Balansard, P., Libes, M., Gérald, R. : Acide tiénilique : son action hypouricémiant dans le cadre du traitement de l'hypertension artérielle. *J. Pharmacol. Clin.*, No. spécial. 59-63 (1976).
 - 8) Nemati, M., Kyle, M. C. and Freis, E. D. : Clinical study of ticrynafen, a new diuretic antihypertensive and uricosuric agent. *J. A. M. A.* **237** : 652-657 (1977).
 - 9) 未発表データ (藤沢薬品工業株式会社 資料)
 - 10) 浦壁重治, 折田義正, 上田尚彦 : 臨床試験の進め方. 17. 利尿剤の臨床試験の進め方, ライフ・サイエンス出版, 東京, 144 (1976).
 - 11) Dupont, C. M., Gobeaux, R. P., : Traitement des rétentions hydrosodées sévères ou cours des insuffisances rénales chroniques par l'acide tiénilique a doses fortes. *J. Pharmacol. Clin.*, No. spécial. 69-74 (1976).
 - 12) Schneider, W. J. Becker, E. L. : Acute transient hearing loss after ethacrynic acid therapy. *Arch. Intern. Med.*, **117** : 715-717 (1966).