経口 prostacyclin 誘導体 beraprost sodium (TRK-100) の 第 I 相臨床試験—10日間連続投与試験—

加藤 隆一^{*1} 宇治 康明^{*2} 松本 和久^{*3}

(受付: 1988 年 12 月 13 日) (特別掲載)

Phase I Study of Beraprost Sodium (TRK-100), a Prostacyclin Derivative—Repeated Oral Administration Study for 10 Days

Ryuichi KATO^{*1} Yasuaki UJI^{*2} and Kazuhisa MATSUMOTO^{*3}

^{*1} Department of Pharmacology, School of Medicine, Keio University, 35 Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

^{*2} The Seishin-igaku Institute

^{*3} Basic Research Laboratories, Toray Industries, Inc.

A phase I study by repeated oral administration of beraprost sodium (TRK-100), a prostacyclin derivative, was performed in 12 healthy male volunteers. The safety, pharmacokinetics, and pharmacological effects were studied in repeated oral administration for 10 days.

The volunteers were randomly divided into two groups. Six men received 75 μ g/day t.i.d. for 10 days and the remaining six men were given 150 μ g/day t.i.d. for 10 days.

- 1) Subjective symptoms: Facial flushing, feeling of congestion, dull headache, and headache, etc., appeared in some subjects. These symptoms were observed more frequently in the group receiving 150 μ g/day.
- 2) Physical and laboratory tests: No abnormality was observed.
- 3) Pharmacokinetics: No accumulation of TRK-100 was observed in the group receiving 150 μ g/day.
- 4) Pharmacological effect: TRK-100 inhibited platelet aggregation induced by ADP, collagen, and epinephrine, and platelet adhesion.

The above results indicated the safety and the pharmacological effects of TRK-100 in repeated oral administration in healthy male volunteers.

Key words: TRK-100, prostacyclin derivative, phase I study (repeated oral administration).

^{*1} 慶応義塾大学医学部薬理
〒160 東京都新宿区信濃町 35

^{*2} 精神医学研究所

^{*3} 東レ株式会社基礎研究所

はじめに

われわれは、すでに報告¹⁾したごとく、単回投与による第 I 相臨床試験において beraprost sodium

Fig. 1 Chemical structure of TRK-100.

(以下、TRK-100 と略称、sodium (±)-(1*R**, 2*R**, 3*aS**, 8*bS**)-2, 3, 3*a*, 8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(*E*)-(3*S**)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl]-1*H*-cyclopenta [*b*] benzofuran-5-butyrates, Fig. 1) のヒトにおける安全性、体内動態ならびに薬効薬理学的検討を実施した。その結果、TRK-100 は 1 回 50 μ g の投与で一部症例において軽度かつ一過性の顔面紅潮、頭重感、頭痛がみられたのみであった。また、各種の理学的検査および血液・尿検査でも、臨床的に特記すべき所見が観察されなかった。一方、1 回 25 および 50 μ g の投与で、ADP、コラーゲンおよび epinephrine による血小板凝集の抑制を認めた。

このような TRK-100 の単回投与による第 I 相臨床試験 (単回投与試験) の成績から、副作用が一過性があり、かつ血漿中濃度の半減期も短いので、健康成人志願者における 10 日間連続投与試験においては 1 日 3 回、1 回 50 μ g (1 日量として 150 μ g) 以下から実施するのが適当と考えられた。

今回われわれは、本剤の連続投与時の安全性、体内動態および薬効薬理学的検討を 12 名の志願者を用い、昭和 59 年 3 月より 4 月にかけて実施したので要旨を報告する。

試験方法

1. 被験者

健康成人男子志願者に本試験の目的、試験内容および単回投与時の副作用、臨床検査所見などにつき十分に説明を行った。その後文書にて本試験への参加に同意を得たのち、投与 7 日前に健康診断 (問診、血圧、心拍数、聴打診、体温)、心電図、胸部 X 線および血液・尿検査を実施した被験

者 12 名を対象とした。年齢は 20~26 歳 (平均 23 歳)、体重 54~75 kg (平均 62 kg) であった。

2. 試験目的

今回の試験は、10 日間の連続投与における安全性の検討、体内動態および薬効薬理学的検討が目的であった。

3. 試験スケジュールおよび試験内容

被験薬剤は 1 錠中に TRK-100 を 25 または 50 μ g 含有する白色フィルムコート錠を使用した。今回の連続投与試験は 1 日 75 μ g 群 (25 μ g $\times$ 3) および 150 μ g 群 (50 μ g $\times$ 3) をおのおの 6 名で構成し、服薬は朝 (9 時)、昼 (13 時) および夕 (18 時) の分 3 投与とした。なお、試験期間中は、酒、タバコ、コーヒー等の摂取を避け、できる限り安静を保つように指示した。

試験スケジュールは Fig. 2 に掲げたが、投与開始 1 週前に事前検査を行い、投与前日の入院に引き続き、10 日間の連続投与試験 (延べ 29 回投与) を実施した。また、投与終了 1 日後 (第 11 日、9 時) および投与終了 2 週後に検査を実施した。

また、同一被験者の 12 日間にわたる総採血量は、320 cc 以下であった。

4. 評価項目

連続投与試験は自覚症状、理学的検査、血液・尿検査、体内動態および薬効薬理学的検査について、Fig. 2 に示す各時点で施行されたが、評価項目および測定方法は次のとおりであった。

理学的検査は血圧 (坐位)、心拍数、体温 (腋下 5 分間)、心電図 (胸部 12 誘導)、胸部 X 線、脳波を実施した。

臨床検査は血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系、内分泌機能検査 (尿中 17-Ketosteroid; 17-KS, 尿中 17-Hydroxycorticosteroid; 17-OHCS)、尿検査および 24 時間の尿量測定を実施した。

血液学的検査としては、赤血球数、白血球数、リンパ球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数について実施した。

血液生化学的検査としては、総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、A1-P、LDH、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、BUN、Na、K、Cl、Ca、P、血糖、クレアチニ

Fig. 2 Study schedule for repeated oral administration of TRK-100. In Day 5th, volunteers did not take breakfast for platelet aggregation test. Lunch time: 14:00-15:00.

ン, CRP, 尿酸について実施した.

尿検査としては, 蛋白, 糖, 沈渣, ウロビリノーゲン, pH について, また血液凝固系の検査としては, 出血時間, Ca 再加凝固時間, プロトロンビン時間について実施した.

なお, 試験開始1週前の健康診断においては, HBs 抗原についての検査も実施し, 血液取扱いに関する安全性に留意した.

体内動態試験は TRK-100 の血漿中の未変化体濃度を測定した. 血漿中の未変化体は, メチルエステル化を含む前処理を行い, 高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC) にて分取精製し, 次いで, t-butyltrimethylsilyl 化した後, ガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー法 (GC-MS) にて測定した¹⁾. なお, 今回の測定における血漿中濃度の定量値の信頼限界は 0.1 ng/ml であった.

一方, 薬効薬理学的検討は血小板凝集能, 血小板粘着能および指尖容積脈波を検討した. 血小板凝集能は多血小板血漿 (PRP) および乏血小板血漿 (PPP) を用い, NKK HEMA TRACER 1 (NIKŌ Bioscience, Inc. 東京) により, ADP, コラーゲンおよび epinephrine 存在下, 比濁度の変化によ

り測定した. なお, 凝集惹起剤の濃度に関しては, 各個体により閾値が異なるため予備実験を行い, 最適濃度を決定し, 以後その濃度を用いた.

血小板粘着能はガラスビーズ法により, 血小板粘着能測定器 (医学書院器械(株), 東京) を用いて測定した. また, 指尖容積脈波は日本光電 MLV 2201 を用い, 指尖脈波高の変化を測定した.

試験成績

1. 安全性の検討

1) 自覚症状

自覚症状は被験者自身に症状の内容, 発症時間およびその程度につき記録させた. 自覚症状の検討では 75 μ g 投与群の6例中5例 (83%) に, 150 μ g 投与群の6例中6例 (100%) に何らかの症状の訴えを認めた.

全 12 例の臨床症状の内訳は, 循環器系の症状として顔面紅潮が 11 例, ぼーっとする感じが 3 例, のぼせ感が 2 例, 精神神経系の症状として頭重感が 6 例, 頭痛が 4 例, 眠気および倦怠感が各 2 例, またその他の症状として眼瞼熱感が 1 例に観察された (Tab. 1). 一方, 単回投与時の高投

Tab. 1 Subjective Symptoms Following Repeated Oral Administration of TRK-100

Symptoms	Dose		Total
	75 μ g/day (25 μ g $\times$ 3)	150 μ g/day (50 μ g $\times$ 3)	
Cases	6	6	12
Incidence cases	5	6	11
Occasion seen	15	76	91
Circulatory system			
Facial flushing	5(1)	6(3)	11(4)
Unclear head	1(1)	2(2)	3(3)
Feeling of congestion		2(1)	2(1)
Psychiatric & neurological system			
Dull headache		6(2)	6(2)
Headache	1(1)	3(1)	4(2)
Sleepiness	2(1)		2(1)
General malaise	1	1	2
Others			
Eyelid warm		1	1

Occasions seen were counted at every administration (29 times) and summed up. Numbers in parenthesis indicate the number of cases who have moderate symptoms.

与量群 (200 μg /回) に観察された消化器症状はまったく認めなかった。75 μg 投与群と 150 μg 投与群との比較では、最も高頻度に観察された顔面紅潮は、おのおの 5 例と 6 例と両群に大きな差は認められなかった。しかし、75 μg 投与群のほとんどが投与初期 (第 1～2 日) にのみ訴えたのに反し、150 μg 投与群は 10 日間の投与期間を通して訴えを認めた例が多かった。また、他の症状は 150 μg 投与群に高頻度に観察される傾向があり、頭重感 (6 例)、のぼせ感 (2 例) および眼瞼熱感 (1 例) の訴えは 150 μg 投与群にのみ観察された。

これら自覚症状の程度はほとんどが軽度のもので発症後 1 時間以内に消失したが、中等度の症状

を訴えた例は 75 μg 投与群に比し、150 μg 投与群に多く観察された。

2) 理学的検査

血圧および心拍数は投与中 (第 1～10 日) においては 1 日につき 6～8 時点で、投与終了 1 日後 (第 11 日) には 1 時点で測定した。

血圧は、収縮期血圧、拡張期血圧および平均血圧について検討したが、いずれも顕著な変動を示さなかった。Tab. 2 に平均血圧の推移を掲げたが、投与 1～10 日朝おのおのの投与 1 時間前 (8 時) に対する日内変動は平均血圧上昇が 13.6 mmHg, 平均血圧下降が 11.4 mmHg 以内であった。

心拍数についても投与 1～10 日朝おのおのの投

Tab. 2 Changes in Mean Blood Pressure Following Repeated Oral Administration of TRK-100
75 $\mu\text{g}/\text{day}$

Time	9 : 00 ↓		13 : 00 ↓		18 : 00 ↓			
	8 : 00	9 : 30	10 : 00	12 : 00	14 : 00	16 : 00	19 : 00	20 : 00
Day 1st	82.1 $\pm$ 3.6	80.1 $\pm$ 5.5	80.2 $\pm$ 4.8	76.8 $\pm$ 4.4	77.2 $\pm$ 4.2	73.8 $\pm$ 4.1	72.9 $\pm$ 4.6	79.9 $\pm$ 4.3
2nd	78.8 $\pm$ 5.1		73.1 $\pm$ 3.9	81.4 $\pm$ 3.0	81.4 $\pm$ 3.9	76.7 $\pm$ 4.3	79.3 $\pm$ 2.8	
3rd	80.2 $\pm$ 3.0		80.7 $\pm$ 4.6	76.5 $\pm$ 3.8	85.4 $\pm$ 2.2	88.1 $\pm$ 3.4	84.1 $\pm$ 2.9	
4th	74.5 $\pm$ 4.4		81.5 $\pm$ 5.0	72.4 $\pm$ 2.4	82.4 $\pm$ 4.1	82.1 $\pm$ 3.5	88.1 $\pm$ 2.4	
5th	75.9 $\pm$ 3.0		81.0 $\pm$ 3.2	80.3 $\pm$ 4.1	76.9 $\pm$ 3.4	83.9 $\pm$ 4.2	79.0 $\pm$ 3.5	
6th	77.0 $\pm$ 3.9		79.6 $\pm$ 3.5	82.0 $\pm$ 3.6	82.3 $\pm$ 4.0	80.2 $\pm$ 3.4	79.8 $\pm$ 4.1	
7th	72.7 $\pm$ 4.3		77.6 $\pm$ 3.1	69.6 $\pm$ 3.7	79.7 $\pm$ 3.0	83.2 $\pm$ 4.0	81.2 $\pm$ 3.5	
8th	73.1 $\pm$ 4.5		76.6 $\pm$ 4.6	73.0 $\pm$ 2.3	75.3 $\pm$ 2.0	77.5 $\pm$ 4.5	82.6 $\pm$ 4.4	
9th	74.9 $\pm$ 2.5		79.6 $\pm$ 2.9	82.2 $\pm$ 2.0	76.4 $\pm$ 3.8	79.7 $\pm$ 5.0	76.0 $\pm$ 3.2	
10th	75.4 $\pm$ 3.2	72.9 $\pm$ 3.6	76.3 $\pm$ 3.0	74.2 $\pm$ 3.1	75.6 $\pm$ 3.8	82.1 $\pm$ 4.9	83.7 $\pm$ 4.2	
11th	78.0 $\pm$ 3.1							

150 $\mu\text{g}/\text{day}$

Time	9 : 00 ↓		13 : 00 ↓		18 : 00 ↓			
	8 : 00	9 : 30	10 : 00	12 : 00	14 : 00	16 : 00	19 : 00	20 : 00
Day 1st	92.2 $\pm$ 2.6	80.8 $\pm$ 3.5	82.8 $\pm$ 3.1	88.7 $\pm$ 4.6	81.6 $\pm$ 3.5	81.3 $\pm$ 2.7	87.0 $\pm$ 2.2	82.7 $\pm$ 3.7
2nd	85.8 $\pm$ 2.9		89.1 $\pm$ 3.9	82.6 $\pm$ 3.6	87.5 $\pm$ 4.7	91.0 $\pm$ 6.3	89.8 $\pm$ 2.5	
3rd	89.1 $\pm$ 4.7		94.2 $\pm$ 6.8	87.0 $\pm$ 5.4	92.4 $\pm$ 6.5	89.6 $\pm$ 5.9	88.2 $\pm$ 5.0	
4th	87.1 $\pm$ 3.6		87.8 $\pm$ 4.8	84.7 $\pm$ 3.6	82.2 $\pm$ 4.3	85.9 $\pm$ 5.9	81.6 $\pm$ 4.8	
5th	87.7 $\pm$ 5.1		92.1 $\pm$ 7.4	87.7 $\pm$ 6.2	86.6 $\pm$ 5.3	87.0 $\pm$ 5.1	88.3 $\pm$ 6.2	
6th	85.1 $\pm$ 2.9		88.5 $\pm$ 5.1	84.5 $\pm$ 3.8	85.2 $\pm$ 4.8	87.6 $\pm$ 5.8	88.6 $\pm$ 5.2	
7th	85.2 $\pm$ 4.9		82.2 $\pm$ 3.3	82.6 $\pm$ 4.4	82.3 $\pm$ 3.4	78.6 $\pm$ 2.3	86.7 $\pm$ 3.4	
8th	90.0 $\pm$ 4.9		84.3 $\pm$ 2.8	85.0 $\pm$ 4.5	82.2 $\pm$ 4.0	84.2 $\pm$ 7.8	83.7 $\pm$ 4.4	
9th	83.4 $\pm$ 4.3		85.3 $\pm$ 3.5	84.7 $\pm$ 5.7	85.5 $\pm$ 2.6	81.2 $\pm$ 3.9	81.3 $\pm$ 3.4	
10th	82.3 $\pm$ 2.9	85.0 $\pm$ 4.1	81.9 $\pm$ 2.6	83.3 $\pm$ 2.7	79.3 $\pm$ 3.8	80.6 $\pm$ 2.2	87.6 $\pm$ 3.5	
11th	83.1 $\pm$ 3.0							

All values are means $\pm$ S. E.

与1時間前(8時)に対する日内変動を解析した結果、日中(10~16時)および夕刻(19~20時)にわずかに上昇する傾向を認めた。しかし、平均血圧および心拍数とも75および150 μg 投与群間に明らかな用量依存性を認めなかった。

体温は投与中(第1~10日)において1日につき4時点および投与終了1日後(第11日)の1時点で検討したが、明らかな変動は観察されなかった。

心電図は全12例について投与第1および4日、投与終了1日後に検討した。投与後の心電図は投与前に比べ、PQ, QR, QT時間, ST, Tの形態に認むべき変化は観察されなかった。

また、脳波は投与前日および投与8日に75および150 μg 投与群各2例について検討したが、TRK-100に起因すると思われる異常所見は認められなかった。

3) 血液・尿検査

血液・尿検査は投与前日、投与4日および投与終了1日後(第11日)の3時点で施行した。

血液学的検査では全体を通し、臨床的に有意な異常変動を示した例はほとんど観察されなかった。ただ、150 μg 投与群の1例では白血球数が投与前日8,800/ mm^3 から、4日に9,500/ mm^3 、投与終了1日後に10,300/ mm^3 と増加し、投与終了2週後(事後検査)8,500/ mm^3 まで回復した。

血液生化学的検査では肝機能検査で、75 μg 投与群の1例に異常が観察された。本例はGOT, GPT および LDH が投与前日15, 12 および 324 IU/l であり、4日に74, 17 および 489

IU/l, さらに11日には107, 57 および 533 IU/l と上昇を認めたものの、投与終了2週後(事後検査)には13, 12 および 314 IU/l といずれも正常に復した。

また、空腹時血糖の検討では75 μg 投与群の2例で正常域をわずかに逸した。すなわち、投与前日の血糖値は101 および 92 mg/dl であったが、4日に115 および 117 mg/dl と高値を示し、投与終了1日後には83 および 87 mg/dl と正常域に復し、投与終了2週後の事後検査でも正常であった。ただし、4日目の検査は、朝食摂取後に実施したため血糖値の上昇は食事の影響によるものとも考えられる。

尿検査では、投与前日より、尿糖が+(1,070 mg/dl)であった150 μg 投与群の1例が、4日に+(1,573 mg/dl)、投与終了1日後および投与終了2週後(事後検査)とも $\pm$ (320 mg/dl および 125 mg/dl)の経過をたどった。

なお、24時間の尿量は75 μg 投与群で平均1.0~1.7 l/日、150 μg 投与群で1.0~2.3 l/日と観察日によってかなりの偏りが観察された。

4) 血液凝固系に対する検査

血液凝固系に対する検査は、出血時間、Ca 再加凝固時間およびプロトロンビン時間について、第1日朝の投与1時間前および投与1時間後、第9日昼の投与1時間後に実施した。

Tab. 3 に75 μg 群6例、150 μg 群6例の平均値を示した。

出血時間およびCa 再加凝固時間の検討では異常変動を示した例は認められなかった。また、両

Tab. 3 Changes in Blood Coagulation Following Repeated Oral Administration of TRK-100

Items	Dose	Cases	Day 1st		Day 9th
			Before after administration	1 hr after administration	1 hr after administration
Bleeding time (sec)	75 μg	6	198 $\pm$ 20	180 $\pm$ 23	192 $\pm$ 37
	150 μg	6	240 $\pm$ 24	210 $\pm$ 43	228 $\pm$ 13
Plasma recalcification time (sec)	75 μg	6	144 $\pm$ 8	116 $\pm$ 7	96 $\pm$ 2
	150 μg	6	101 $\pm$ 8	103 $\pm$ 2	110 $\pm$ 6
Prothrombin time (sec)	75 μg	6	12.4 $\pm$ 0.2	11.6 $\pm$ 0.1	12.9 $\pm$ 0.5
	150 μg	6	11.9 $\pm$ 0.3	11.8 $\pm$ 0.4	12.5 $\pm$ 0.3

All values are means $\pm$ S.E.

投与群おのおの6例での平均出血時間の検討では著変を観察せず、平均Ca再加凝固時間は75 μ g投与群でむしろ短縮傾向(19~33%)を、150 μ g投与群でわずかに延長(2~9%)を認めた。

プロトンビン時間は150 μ g投与群の1例で第1日朝の投与1時間前12.0秒が第1日朝の投与1時間後に10.2秒と短縮したが、他に明らかな変化を認めなかった。また、平均プロトンビン時間の検討では、両投与群ともほとんど変化を認めなかった。

5) 内分泌機能検査

内分泌機能検査では、投与前日および投与10日の24時間蓄尿により実施した。尿中17-KSと尿中17-OHCSは75および150 μ g投与群とも正常域にあり、全体を通して有意な変化を観察しなかった。

2. 体内動態の検討

体内動態の検討は血漿中の未変化体濃度について、第1日においては朝の投与30分、1、2および4時間後、また、第2~9日においては朝の投与1時間後に、さらに10日においては朝の投与1時間前、投与30分、1、2および4時間後に実施した。しかし、75 μ g投与群における血漿中濃度は信頼検出限界以下の値が多く解析を控えた。

Fig. 3に150 μ g投与群の血漿中未変化体濃度の推移を示した。第1および10日においては、朝の投与30分~1時間後に最高値を示し、その濃度は0.3~0.5 ng/mlであった。一方、第2~9日の朝の投与1時間後においては、いずれも

Fig. 3 Changes in plasma concentrations following repeated oral administration of TRK-100. Values from Day 2nd through Day 9th were determined 1 hr after administration in morning.

0.2 または 0.3 ng/ml の濃度を示した。

3. 薬効薬理学的検討

1) 血小板凝集

ADP, コラーゲンおよび epinephrine に対する血小板凝集の推移を、第1日においては朝の投与1時間前と投与1時間後および夕の投与1時間後、第2日は朝の投与1時間後、第5日は朝および昼の投与1時間後、また第9日は昼の投与1時間後の7時点で検討した。

なお、食事の摂取により血液の乳糜などによる血小板凝集測定への妨害を除くため、血小板凝集測定日の朝食については、第1、2、9日は絶食とし、第5日については、牛乳などを避けパンと紅茶のみとした。

ADP, コラーゲンおよび epinephrine の濃度は各個体により異なり、それぞれ 2.5~10.0 μ M, 0.5~2.5 μ g/ml および 0.5~10.0 μ M の範囲で用いた。

なお、血小板凝集抑制率は第1日朝の投与1時間前の最大凝集に対する比により解析した。

Fig. 4に75 μ g投与群の代表1例のADP (2.5 μ M), コラーゲン (1.0 μ g/ml) および epinephrine (1.0 μ M) に対する第1日朝の投与1時間前ならびに第1、2および5日朝の投与1時間後における血小板凝集の推移を示す。血小板凝集はADPで41~76%, コラーゲンで11~29%, epinephrineで22~43%の抑制をおのおの認めた。

75 μ g投与群全6例での平均的な血小板凝集の第1、2、5および9日における解析では、ADPで4 $\pm$ 15~49 $\pm$ 13%, コラーゲンで5 $\pm$ 3~22 $\pm$ 15%, epinephrineで10 $\pm$ 8~38 $\pm$ 19%の抑制を認めた。また、150 μ g投与群全6例ではADPが3 $\pm$ 5~21 $\pm$ 12%, コラーゲンが1 $\pm$ 4~14 $\pm$ 18%, epinephrineが15 $\pm$ 17~40 $\pm$ 17%の抑制をおのおの示した(いずれも mean $\pm$ S.E.)。

このようにTRK-100は連続投与試験においてもADP, コラーゲンおよび epinephrine による血小板凝集を抑制した。しかし75 μ g投与群と150 μ g投与群との間には明らかな用量依存性は認められなかった。

2) 血小板粘着

Fig. 4 Changes in platelet aggregation following repeated oral administration of TRK-100 at the dose of 75 μ g/day. Experiments were performed at 1 hr after administration in morning.

血小板粘着はガラスビーズ法により、第1日朝の投与1時間前および投与2時間後、第5および9日朝の投与2時間後に検討した。血小板粘着抑制率は第1日朝の投与1時間前の粘着率に対する抑制作用の比にて解析した。

75 μ g 投与群の平均的な血小板粘着抑制率は第1, 5 および9日におおの 5, 20 および 28%

Fig. 5 Percentage inhibition of platelet adhesion following repeated oral administration of TRK-100. All experiments were performed at 2 hr after administration in morning. All values are means $\pm$ S.E. $\dagger$ $P < 0.1$, $**$ $P < 0.01$.

を、また 150 μ g 投与群のそれは 1, 24 および 34% であり、150 μ g 投与群における第9日においてのみ統計学的に有意な抑制であった (Fig. 5).

3) 指尖容積脈波

指尖容積脈波に対する検査は第1, 2, 6, 9 および 11 日朝の投与1時間前、第1日および9日朝、昼、夕ならびに第2および6日朝、昼の投与1時間後に波高の推移を検討した。

TRK-100 投与後の平均波高は増加する傾向を示し、朝の投与1時間前における平均波高に比べ 75 μ g 投与群で最高 122%, また 150 μ g 投与群で最高 61% の増加を認めた。

考 察

われわれは 10 日間連続投与による第 I 相臨床試験 (連続投与試験) における 1 日投与量として 75 および 150 μ g を選択した。その理由は単回投与 (25, 50, 100 および 200 μ g/回) による第 I 相臨床試験において

1) 1 回 25 および 50 μ g 投与群における自覚症状の検討では症状を訴えたとしてもほとん

ど軽度であったが、1回 100 および 200 μg の高投与量群ではより高頻度に観察され、中等度の症状を訴える例が多かったこと、

- 2) 理学的検査および血液・尿検査ではとくに TRK-100 に起因したと思われる異常所見が観察されなかったこと、
- 3) ADP, コラーゲンおよび epinephrine による血小板凝集を用量依存的に抑制したが、1回 25 または 50 μg 投与群でも血小板凝集抑制が認められたこと、などのためである¹⁾。

今回の連続投与試験は安全性、体内動態ならびに薬効薬理学的検討を目的として実施した。

安全性の検討では自覚症状、理学的検査および血液・尿検査を施行した。12名の健康成人志願者の検討で高頻度に観察された自覚症状は、単回投与による第Ⅰ相臨床試験（単回投与試験）と同様、顔面紅潮が11例、頭重感が6例、頭痛が4例、ぼーっとする感じが3例などであった。また、単回投与試験の最高投与量群（200 μg /回）で観察された消化器症状はまったく観察されなかった。今回観察されたこれら自覚症状は TRK-100 の末梢血管拡張作用に起因した症状と考えられる。

これら症状は1日 75 μg 投与群に比べ、150 μg 投与群により高頻度に観察され、かつ中等度のものが多い傾向があり、頭重感、のぼせ感などの訴えは1日 150 μg 投与群にのみ観察された。また、顔面紅潮は1日 75 μg 投与群のほとんどが投与初期（1～2日）に観察されたが、1日 150 μg 投与群は10日間の投与期間を通し訴えを認めた例が多かった。このような自覚症状に関する成績から1日 150 μg を上回る用量での連続投与試験は困難であると考えられ、実施を控えた。

理学的検査は血圧、心拍数、体温、心電図および脳波について検討したが、とくに臨床的に問題となる所見は観察されなかった。イヌの各種血管を用いた戸田^{2,3)}らの報告により、TRK-100の血管平滑筋弛緩作用が認められているが、今回の1日 75 および 150 μg の投与では、血圧に関して顕著な変動は観察されなかった。従来よりプロスタサイクリンの医薬品への応用に際してその血

圧降下作用が問題となっていたが、TRK-100では、その作用はある程度分離されたものと考えられた。

一方、血液・尿検査では1日 150 μg 投与群の1例で血液学的検査において、白血球数の軽度上昇を認め、投与終了2週後に回復傾向を観察したが、これは不顕性炎症症状があったこととも想像される。

また、1日 75 μg 投与群の1例で、血液生化学的検査において GOT, GPT および LDH の上昇を認めた。GOT, GPT および LDH の投与前日および投与終了1日後（第11日）の変動はそれぞれ 15→107, 12→57 および 324→533 IU/l と上昇を観察した。しかし、これら異常所見は投与終了2週後の事後検査で GOT 13, GPT 12 および LDH 314 IU/l と正常に復した。

この異常所見はラットおよびイヌでの12カ月間投与による慢性毒性試験において肝機能異常所見が観察されなかったこと⁴⁾、また今回の連続投与試験の高投与量群（1日 150 μg ）で肝機能異常を認めなかったことなどにより、TRK-100に関連した所見とは考えにくく、生活パターンや食事の影響による偶発的な所見と思われる。しかし、この点に関しては今後の第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験において留意する必要がある。

血液凝固系および内分泌機能検査では、全体を通して有意な変化を観察しなかった。

体内動態の検討は、第1～10日にわたり、血漿中の未変化体濃度の測定を行ったが、1日 75 μg 投与群においては、定量値の信頼限界（0.1 ng/ml）以下の値が多く解析を控えた。1日 150 μg 投与群において、第1および10日朝の比較では、未変化体濃度の推移に著明な相違を認めなかったものの、第10日に比べ第1日の C_{max} は少し高くなり、 T_{max} は少し早まった。これは第1日において空腹時投与で、第10日においては食後投与であったことから食事の影響とも考えられる。

また、第2～9日では朝の投与1時間後にのみ測定を行ったので、第1～10にわたる朝の各投与1時間後の未変化体濃度について解析を行った。未変化体濃度はいずれの測定日においても 0.2～

0.3 ng/ml であり、連続投与による蓄積性はないものと思われる。

薬効薬理学的な検討は血小板凝集、血小板粘着および指尖容積脈波について実施した。血小板凝集に対する検討は、凝集惹起剤 (ADP, コラーゲン, epinephrine) の作用濃度が各個体ごとに閾値が異なるため、TRK-100 の血小板凝集抑制効果の感度と再現性を上げるため各被験者につき、凝集惹起剤の至適濃度を求め実施した。

血小板凝集抑制率は最大凝集に対する比により解析したが、西尾らによる前臨床試験⁵⁾および単回投与試験と同様、ADP, コラーゲン, epinephrine による凝集をいずれも抑制した。しかし、1日75と150 μ g 投与群の間に明確な用量依存性は認められなかった。

梅津ら⁶⁾は無麻酔ウサギを用いガラスビーズ法により TRK-100 の経口投与後における血小板粘着に対する影響を検討し、対照とした ticlopidine および aspirin に比し優れた成績を認めている。そこでわれわれは連続投与試験において、健康成人男子12名で、TRK-100 の血小板粘着能に対する影響を検討した。

1日75および150 μ g 投与群の第1, 5および9日朝の投与2時間後の抑制率はそれぞれ5, 20, 28% および1, 24, 34% と、健康成人男子においても明らかな血小板粘着抑制効果が確認された。また、血小板粘着抑制率は1日75および150 μ g 投与群とも投与1日の値に比べ、5, 9日と投与継続に伴い高くなる傾向が観察された。

このような健康成人男子においても梅津らの報告を確認できたが、今後予定される第II相臨床試験においても、各種疾患患者における血小板粘着に対する影響をより長期にわたり検討することが望まれる。

また、指尖容積脈波の検討では、単回投与試験と同様、TRK-100 投与後の波高は増加する傾向を示した。TRK-100 がラットの皮膚血流量および皮膚温を上昇させるという西尾らの成績とも一致するものと考えられる。

健康成人12名を用いた TRK-100 の10日間連続投与による第I相臨床試験における安全性、体

内動態ならびに薬効薬理学的検討にもとづき、TRK-100 の初期第II相臨床試験は1日75~150 μ g の投与量から開始し、各種疾患に対する有効性および安全性を探るのが適切と考えられた。

まとめ

TRK-100 (beraprost sodium) の10日間連続投与による第I相臨床試験を1日75および150 μ g の2用量で、健康成人男子志願者12名を対象として、安全性、体内動態および薬効薬理学的検討を実施し、次の成績を得た。

- 1) 自覚症状の検討では顔面紅潮、ぼーっとする感じ、のぼせ感、頭重感、頭痛などが観察されたが、1日150 μ g 投与群で高頻度に認められた。
- 2) 理学的検査および血液・尿検査では TRK-100 に起因すると思われる顕著な変化は観察されなかった。
- 3) 1日150 μ g 投与群では、血漿中未変化体濃度の測定を10日間にわたり実施したが蓄積性は認められなかった。
- 4) 血小板凝集に対する検討では両投与群において ADP, コラーゲンおよび epinephrine による凝集の抑制が認められた。
- 5) 血小板粘着に及ぼす検討では両投与群とも投与継続に伴い抑制率が高くなる傾向が観察され、投与9日に約30%の抑制率を示した。
- 6) 以上の結果から、TRK-100 はヒトにおいても安全性が高く、かつ薬効が期待されるので、初期第II相臨床試験に進む価値のあるプロスタサイクリン誘導体であると考えられた。

なお、本論文の要旨については第6回日本臨床薬理学会(1985年11月30日、別府)⁷⁾ および III World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics (1986年7月28日、Stockholm)⁸⁾ において発表した。

文 献

- 1) 加藤隆一, 宇治康明, 松本和久: 経口 prostacyclin 誘導体 beraprost sodium (TRK-100) の第I相臨床試験—単回投与試験—. 臨床薬理, 20(3): 515-527 (1989) .
- 2) 秋葉哲朗, 宮崎瑞夫, Bian, Ka. ほか: 経口投与可能な PGI₂ 誘導体 TRK-100 の血管作用. 日本薬理

- 学雑誌, 88(1): 13 (1989).
- 3) Akiba, T., Miyazaki, M. and Toda, N.: Vasodilator actions of TRK-100, a new prostaglandin I₂ analogue. *Br. J. Pharmacol.*, 89: 703-711 (1986).
 - 4) TRK-100 概要.
 - 5) Nishio, S., Matsuura, H., Kanai, H. et al.: The in vitro and ex vivo anti-platelet effect of TRK-100, a stable prostacyclin analog, in several species. *Jpn. J. Pharmacol.*, 47: 1-10 (1988).
 - 6) Umetsu, T., Murata, T., Tanaka, Y. et al.: Antithrombotic effects of TRK-100, a novel, stable PGI₂ analogue. *Jpn. J. Pharmacol.*, 43: 81-90 (1987).
 - 7) 加藤隆一, 宇治康明, 大野清隆ほか: 新規 Prostacyclin 誘導体 TRK-100 の第 I 相試験. *臨床薬理*, 17 (1): 267-268 (1986).
 - 8) Kato, R., Uji, Y., Ohno, K. et al.: Phase I trial of new prostacyclin derivatives of TRK-100. III World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Stockholm. July 27-August 1. Abstr. 1: Poster No. 70 (1986).