新しい強心薬 E-1020 の臨床第 I 相試験 (2)

—経口投与試験—

佐々木 熙 之*¹ 新 博 次*¹ 大須賀 恵美子*¹早 川 弘 一*¹ 朝 野 芳 郎*² 森 下 亘 通*²

(受付: 1989 年 11 月 29 日)

A Phase I Study of E-1020, a New Positive Inotropic Agent

—An Oral Administration

Hiroyuki SASAKI*¹ Hirotugu ATARASHI*¹ Emiko OOSUGA*¹Hirokazu HAYAKAWA*¹ Yoshiro TOMONO*² and Nobumichi MORISHITA*²

*¹ The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

*² Section of Clinical Pharmacology, R&D Division, Eisai Co., Ltd.

A Phase I study of E-1020, a new positive inotropic agent, was performed on normal healthy volunteers to define its pharmacological characteristics, safety, and tolerance. The study evaluated both single (0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, and 20.0 mg, n=4 for each) and repeated (5 and 10 mg t.i.d. for 7 days, n=6 for each) oral administration of E-1020. In all studies, subjects were evaluated by physical examination, blood pressure measurement, heart rate measurement, plasma concentration of E-1020, clinical laboratory tests, ECG and echocardiography during the administration of the drug and for varying periods thereafter.

1) Conjunctival hyperemia, flushing, and headache secondary to vasodilatory action, and palpitations due to positive inotropic and/or chronotropic action were observed in some cases. However, all symptoms were short-lived and of a mild nature, resulting in no clinically serious problems.

2) Both single and repeated dosing resulted in dose-related increases in plasma E-1020 C_{max} and AUC with a $t_{1/2}$ of 2 hr and urinary recovery of 40~50%.

3) The heart rate increased at higher doses, but blood pressure remained unchanged. An increase in fractional shortening, and cardiac output as assessed by M-mode echocardiography indicated positive inotropic action.

We conclude that E-1020 is a potent positive inotrope with vasodilator properties and that it is well tolerated. There were no clinically significant adverse effects. The drug can be effective as an oral agent in patients with heart failure.

*¹ 日本医科大学第一内科 〒113 東京都文京区千駄木 1-1-5

*² エーザイ株式会社臨床薬理センター

Key words: cardiogenic agent, phase I study, E-1020, oral administration

はじめに

E-1020 (1, 2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(imidazo [1, 2-a] pyridin-6-yl)-3-pyridine carbonitrile hydrochloride monohydrate) は、エーザイ(株)において開発された imidazopyridine 誘導体の新規化合物である。前臨床試験成績より本剤は心筋収縮力増強作用および血管拡張作用を有することが証明されており、その主作用機序は phosphodiesterase 阻害作用と推定される¹⁻³⁾。

E-1020 は静脈内および経口投与が可能な薬剤である。さきに実施された静脈内投与による臨床第Ⅰ相試験にて、本剤の安全性ならびに忍容性に関してはとくに問題となる所見は認められなかった⁴⁾。

今回、われわれは E-1020 の経口投与時における安全性、薬物動態ならびに薬理作用の検討を目的とし、健康成人男子による第Ⅰ相試験を施行した。

対象および方法

1. 被験者

被験者は本試験に先立ち実施した健康診断(問診、身体検査、血圧、心電図、心エコー図、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査)で特別な異常が認められなかった健康な成人男子志願者である。いずれの被験者も試験に参加するにあたり E-1020 の前臨床試験結果、薬理作用および本試験内容について十分な説明を受け、本人の自由意思で試験に参加することを表明し、同意書に署名したものである。

2. 実施期間および実施施設

本試験は昭和 61 年 6 月より 12 月までの間に鳳川診療所において実施され、試験計画は施設内審査委員会が審議を受け実施が妥当なものと判断された。

3. 試験薬剤

試験薬剤は、1錠中に E-1020 としてそれぞれ 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0 mg を含有する

フィルムコート錠、および外観上それらと識別不能な乳糖を主成分とするプラセボ錠を使用した。

4. 試験方法

単回投与、食事効果ならびに反復投与試験を実施した。

1) 単回投与試験

被験者 11 名(平均年齢 28.8±3.6 歳、平均体重 63.2±6.2 kg)を A (n=5), B (n=6) の 2 群に分け、A 群には E-1020 0.5 mg, 2.5 mg, 10.0 mg を、B 群のうち 5 名には E-1020 1.0 mg, 5.0 mg, 20.0 mg を安全性を確認しつつ交互増量法で空腹時に経口投与した。なお、各試験とも 5 名中 4 名に実薬を、1 名にプラセボ錠をシングルブラインド法にて投与した。

2) 食事効果試験

反復投与試験時の投与法設定の根拠となる食事効果試験を実施した。被験者 12 名(平均年齢 26.6±5.2 歳、平均体重 61.1±5.0 kg)を 6 名ずつの 2 群に分け、1 週間間隔のクロスオーバー法で空腹時および朝食後 30 分に本剤 5.0 mg を単回投与した。

3) 反復投与試験

被験者 18 名(平均年齢 30.9±5.8 歳、平均体重 67.1±7.6 kg)を 8 名ずつの 3 群に分け、本剤 5.0 mg を 1 日 3 回、8 日間、5.0 mg を 1 日 5 回、3 日間、10.0 mg を 1 日 3 回、8 日間投与した。各試験とも単回投与試験と同様シングルブラインド法にて、8 名中 6 名には上記の用量の実薬を、2 名にプラセボ錠を投与した。

5. 被験者の管理

すべての試験において、被験者は試験前日夕食時より、最終投与 24 時間後の諸検査終了まで入院とし、常に医師の管理下においた。被験者は投与 4 時間後までベッド上で安静とした。試験中の飲食物は指定のものを与え、アルコールおよびカフェイン類の摂取を禁止した。また血圧、脈拍数、心電図、心エコー図測定前 30 分より喫煙も禁止した。

Fig. 1-1 単回投与試験計画.

Fig. 1-2 食事効果試験計画.

6. 検査

Fig. 1 に示す試験計画に従い以下の検査を実施した。

1) 自覚症状, 他覚所見

自覚症状は被験者の自己申告があった場合すべての症状, その程度を記録することとした。また, 経時的に医師の診察による他覚所見を記録した。

2) 血圧, 脈拍数, 体温, 心電図, 心エコー図

血圧・脈拍数は臥位にて測定し, さらに起立時にも測定した。体温は舌下で測定した。心電図は12誘導心電図および心電図モニターを用いた第II誘導のストリップ心電図を記録した。

超音波心断層エコー装置は東芝社製 Sonolayer SSH-65 A を使用し, 断層心エコー図の観察下にMモード心エコー図を紙送り速度 50 および 100 mm/sec で記録し, 同時に頸動脈波曲線も記録した。心エコー図の計測に際しては5心拍の平均左室拡張終期径および収縮終期径を計測し, さらに左室内径短縮率 (%FS), 心拍出量 (CO), および平

Fig. 1-3 反復投与試験計画. 5mg×3回/日×8日間および10mg×3回/日×8日間 (第1日目) (図が煩雑となることを避けるため第1日目の試験計画のみを示した)。

均左室内周短縮速度 (mVcf) を算出した。

3) 臨床検査

単回投与および食事効果試験においては試験開始前, 試験 24 時間後ならびに1週間後に, また反復投与試験においては試験開始前, 試験3日目, 5日目, 最終投与 24 時間後および1週間後に以下の項目につき検査した。

a) 血液一般検査

白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球分画

b) 血液生化学検査

総タンパク, アルブミン, 総ビリルビン, SGOT, SGPT, Al-P, γ -GTP, LDH, CPK, CPK-MB, 総コレステロール, 中性脂肪, β -リポ蛋白, 遊離脂肪酸, リン脂質, BUN, クレアチニン, Na, K, Cl, Ca, P, 尿酸, 空腹時血糖

c) 尿検査

比重, pH, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, 潜血, 尿沈渣, β_2 -マイクログロブリン

4) 眼科検査

眼底写真, 眼圧測定, 他の眼科学的検査を実施した。

5) 血漿中濃度, 尿中排泄

E-1020 血漿中未変化体濃度 (以下, 血漿中濃度), 尿中未変化体濃度は高速液体クロマトグラフィー法により測定した。また, 抱合体濃度は β -グルクロニダーゼ処理により加水分解後測定した。

薬物動態の解析には血漿中濃度の推移から最高血漿中濃度 (C_{max} , ng/ml), 最高血漿中濃度到達時間 (T_{max} , hr), 血漿中濃度曲線下面積 (AUC, ng·hr/ml), 消失半減期 ($t_{1/2}$, hr) などの薬物動態パラメータを算出して用いた。

7. 解析

得られた結果は原則として $\text{mean} \pm \text{S.D.}$ で表した。統計学的解析は, 投薬前後の比較に際しては対応のある Student's t-test を用いた。また, 食事効果試験はラテン方格法による分散分析で検定した。

結 果

1. 自覚症状・他覚所見

1) 単回投与試験

Tab. 1 に示すように 0.5 mg および 10 mg 投与では自・他覚症状を認めなかった。1 mg 投与では, 眼球結膜充血が 1 名で, 顔面紅潮が 2 名で, 動悸が 1 名で認められた。また, この時のプラセボ投与 1 名においても結膜充血と顔面紅潮を認めた。いずれの症状もその程度は軽度であり, 投与後 1~1.5 時間に出現し, 1~2 時間持続後に自然消失した。2.5 mg 投与では 1 名で上肢のほてり感が, 他の 1 名で投与後 6 時間に軽度の立ちくらみが認められた。5 mg 投与では耳朶および顔面紅潮が 3 名で, 結膜充血, 動悸および頭痛がおのおの 1 名で認められたが, いずれも軽度であり, 投与後 1 時間前後で出現し, 2~4 時間持続した。20 mg 投与では 4 名全例に自・他覚症状

Tab. 1 単回投与時の自・他覚症状と投与量の関係

投与量 (mg)	プラセボ	0.5	1.0	2.5	5.0	10	20
例 数	6	4	4	4	4	4	4
ほてり感				1			1
結膜充血	1		1		1		3
顔面紅潮	1		2		3		3
動悸・胸部圧迫感			1		1		4
頭痛・頭重感					1		3
冷汗・顔面蒼白				1			2
症状発現例数	1	0	2	2	3	0	4

を認めた。結膜充血, 顔面紅潮, 動悸, 頭痛が軽度ではあったが高頻度に出現し, さらに冷汗, 顔面蒼白, 立ちくらみなども見られた。

なお, これらの症状は投与量が 1, 5, 20 mg の同一対象群 (B 群) に偏って出現した。

2) 食事効果試験

空腹時投与の 2 名で立ちくらみが, また, 空腹時, 食後投与の各 1 名で頭痛・頭重感が認められたものの, 軽度かつ一過性であった。

3) 反復投与試験

Tab. 2 に示すごとく, 1 回 5 mg, 1 日 3 回, 8 日間投与試験では 2 名の被験者が第 1 日目, 2 回目の投薬 1 時間後に実施した起立直後の血圧測定中に軽度の立ちくらみを訴えたが, 臥位に戻したところ数分で回復した。うち 1 名は 3 回目投薬前の夕食時に軽度の頭重感と気分不良を訴えたため, 担当医師の判断で 3 回目の投薬のみを中止した。第 2 日目を以降の投薬を予定どおり続行したところ, 第 3 日目と第 4 日目に約 3 時間持続する頭重感を訴えた以外, 特に症状を認めなかった。

1 回 5 mg, 1 日 5 回, 3 日間投与試験では, 実薬投与群 6 名中 2 名に軽度から中等度の頭痛, 頭重感, 眼窩の奥の痛み, 結膜充血などの症状が認められた。これらの症状は投薬 2 時間前後から出現し, 約 2 時間持続した。しかし, 眼科医の診察では軽度の結膜充血以外にとくに異常を認めず, さらに担当医師の総合的な判断によりプロトコルどおり試験を進行した。なお, プラセボ錠服薬の 1 名にて頭痛, 頭重感を認めた。

1 回 10 mg, 1 日 3 回, 8 日間投与試験では実薬投与群 6 名全例になんらかの症状が認められ

Tab. 2 反復投与時の自・他覚症状

1) 5mg×3回/日8日間投与

症 状	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目
頭痛, 頭重感	1		1	1				
動 悸								
ほてり感								
立ちくらみ	2							
結膜充血								
肩こり	1							
症状発現例数	2		1	1				

(プラセボ群は除く)

2) 5mg×5回/日×3日間投与

症 状	1日目	2日目	3日目
頭痛, 頭重感	1	2	2
動 悸			
ほてり感			1
立ちくらみ			
眼窩の奥の痛み		2	2
結膜充血, 流涙		1	
症状発現例数	1	2	2

(プラセボ群は除く)

3) 10mg×3回/日×8日間投与

症 状	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目
頭痛, 頭重感	2	1	1	1	1		1	
動 悸	3	1	3	1			1	1
ほてり感	1			1				
立ちくらみ	1	1						
結膜充血								
症状発現例数	5	1	3	3	1	0	2	1

(プラセボ群は除く)

た. おもな症状は軽度な頭痛, 頭重感および動悸であり, 投与後1~3時間に出現し, 数分から2時間後には消失した. 単回投与で見られた結膜充血は認められなかった. また, プラセボ投与群には症状を認めなかった.

2. 臨床生化学検査

単回および反復投与試験 (Tab. 3) における実薬投与群の臨床検査値においては, 投与前後の値を比較すると統計学的には有意な変動が散見されたが, いずれも正常範囲内の変動であり本剤とは関係ないものと考えられた.

5mg×3回/日, 8日間反復投与試験において, 9日目に GOT, GPT の有意な上昇が認められ

た. 本剤を服用した6名において, GPT は3名で異常高値 (39~41 IU) が認められ, 平均 21 ± 13 から 32 ± 11 IU へ有意に増加した. 一方, プラセボ投与の2名でも GPT は1名で異常高値 (53 IU) が認められ, 平均 17 から 33 IU に増加した.

3. 体内薬物動態

1) 単回投与試験

血漿中濃度 (Fig. 2) は投与量にほぼ比例して増加し, 投与後約1時間で最高値に達した. また, AUC も用量依存的に増加した. みかけの消失半減期はいずれの投与量においても約2時間であった.

Tab. 3 臨床検査値

項目	単位	正常値	単回投与試験 (n=24)		反復投与試験 (n=18)	
			投与前	投与24時間後 投与終了1週間後	投与前	退院時 投与終了1週間後
血液一般検査						
白血球数	/mm ³	4000~8500	5183±855	5463±1193*	6106±1777	5706±1010
赤血球数	×10 ⁶ /mm ³	440~560	505±33	502±30	508±37	508±38
ヘモグロビン	g/dl	14.0~18.0	14.9±1.3	14.8±1.1	15.5±0.8	15.5±0.8
ヘマトクリット	%	40.0~55.0	46.0±2.9	45.7±2.3	47.4±2.5	47.4±2.5
血小板数	×10 ⁴ /mm ³	12.0~35.0	19.7±4.3	20.0±4.6	21.8±2.9	23.1±4.1*
白血球分画	%	2~6	2±1	3±1*	3±2	3±2
桿状球	%	41~59	48±8	54±7**	54±9	48±5*
分葉球	%	1~3	3±2	3±2	4±3	3±3
好酸球	%	0~1	0±0	0±0	0±0	0±0
好塩基球	%	28~48	44±8	38±7**	36±9	42±6*
リンパ球	%	3~7	2±1	2±2	3±1	3±1
単球	%					4±2
						51±8
						3±3
						0±0
						40±8
						2±1
血液生化学検査						
総タンパク	g/dl	6.5~8.0	6.7±0.4	6.7±0.3	6.9±0.5	7.1±0.4**
アルブミン	g/dl	3.8~5.1	4.0±0.3	3.9±0.2*	4.1±0.3	4.3±0.2*
総ビリルビン	mg/dl	0.2~1.1	0.6±0.2	0.5±0.2**	0.9±0.3	0.7±0.3
SGOT	IU	0~42	13±3	13±3	15±4	19±6**
SGPT	IU	0~37	12±5	13±5	14±9	22±12**
ALP	IU	100~280	138±40	139±41	131±32	135±30
γ-GTP	U/l	0~52	19±13	19±12**	15±11	17±10
LDH	IU	120~520	231±37	225±32*	242±30	244±31
CPK	IU/l	36~200	106±65	82±37**	87±29	71±25**
CPK-MB	IU/l	0~10	3±2	3±2	4±3	3±3
総コレステロール	mg/dl	120~250	161±26	160±24	181±29	189±36*
中性脂肪	mg/dl	40~170	63±17	70±16*	98±100	156±103**
β-リポ蛋白	mg/dl	226~645	282±46	293±44**	356±123	436±150**
遊離脂肪酸	mEq/l	0.01~1.10	0.39±0.14	0.21±0.07**	0.43±0.19	0.30±0.17**
リン脂質	mg/dl	145~280	169±26	169±25	201±25	207±30
BUN	mg/dl	8~20	14±3	12±2**	14±2	11±2**
クレアチニン	mg/dl	0.7~1.5	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1
Na	mEq/l	137~147	142±2	141±1**	141±2	140±1*
K	mEq/l	3.5~5.5	4.1±0.2	4.2±0.2**	4.1±0.2	4.0±0.2
Cl	mEq/l	98~108	106±1	105±1**	104±2	101±1**
Ca	mEq/l	4.1~5.4	4.5±0.2	4.5±0.2	4.6±0.2	4.7±0.2**
P	mg/dl	2.5~5.5	3.4±0.3	3.3±0.3	4.1±0.5	4.0±0.5*
尿酸	mg/dl	2.9~7.0	5.9±1.0	5.5±1.0**	5.5±1.3	5.0±1.2**
空腹時血糖	mg/dl	70~110	96±5	98±7	94±5	90±5*
尿検査						89±5**
比重		1.015~1.030	1.027±0.006	1.022±0.006**	1.026±0.004	1.021±0.005**
pH		5.0~7.0	5.9±0.4	6.1±0.5	5.8±0.3	5.9±0.5
β ₂ -マイクログロブリン	μg/l	5~253	130±65	123±83	91±31	63±15**
						実施せず

Mean±S.D., * = P<0.05; ** = P<0.01 (投与前値との比較)

Fig. 2 単回投与試験における血漿中 E-1020 濃度の推移.

Fig. 3 反復投与試験における血漿中 E-1020 濃度の推移 (mean $\pm$ S. E.).

投与後 48 時間までの尿中平均排泄率は未変化体が投与量の 40~50%, 代謝物のグルクロン酸抱合体が約 5% であり, これは投与量にかかわらずほぼ一定であった.

2) 食事効果

空腹時および食後投与での血漿中濃度はほぼ同様な推移をとった. したがって, 両投与方法で C_{max} , T_{max} , AUC には有意な差を認めなかった.

3) 反復投与試験

単回投与試験結果より本剤の血漿中濃度が two-compartment model に従って推移するものと仮定して描いた曲線上に, 5mg $\times$ 3 回/日および 10mg $\times$ 3 回/日 $\times$ 8 日間投与で実測された血漿中

濃度をプロットした Fig. 3 を見ると, 血漿中濃度は投与 8 日目においてわずかに上昇する傾向が認められた.

一方, 24 時間ごとに尿中に排泄される E-1020 およびその代謝物を投与量で除した値の平均は未変化体が約 40%, グルクロン酸抱合体が約 5% であり, 単回投与試験の結果とほぼ一致した.

4. 心電図

単回投与および反復投与試験において脈拍数の増加による R-R 間隔の短縮を認めたが, PR 時間, QRS 時間, QT 時間, ST-T 変化には有意な変化を認めなかった. また, 不整脈の出現も認められなかった.

5. 血圧および脈拍数

1) 単回投与試験

血圧 (Fig. 4, 上段) はいずれの投与量においても有意な変動を示さなかった。

脈拍数 (Fig. 4, 下段) は 0.5 mg から 5 mg 投与まではプラセボ群と同様な推移を示し, 本剤による影響は認められなかった. しかし, 10 mg 投与では 3 時間後に, 20 mg 投与では 1.5 時間後と 3 時間後に有意に (いずれも $P < 0.05$) 増加した. また, 投与後 5 あるいは 6 時間にもプラセボ群, 0.5, 1, 5, 10, 20 mg 投与で脈拍数の有意な増加を認めているが, これは投与後 4 時間の検査終了後に被験者の安静が解除され, 昼食を摂ったためだと考えられる。

起立時の収縮期および拡張期血圧は低下する傾

Fig. 4 単回投与時の血圧 (上段) と脈拍数 (下段) の変化。

向にあり, 脈拍数は投与量に比例して増加した。

2) 反復投与試験

第 1 日目と第 7 日目の血圧および脈拍数の変動を Fig. 5 および Fig. 6 に示した. いずれの投与量においても, 収縮期および拡張期血圧は不変ないし軽度低下を示し, 脈拍数は増加した。

6. 心エコー図

1) 単回投与試験

心エコー図を投与前と投与後 1 および 3 時間に施行し, 本剤の心機能に及ぼす影響を評価した. 心筋収縮能を表す %FS, CO, mV_{cf} を投与前値に対する変化率で表し, Fig. 7 に図示した. 10 mg 投与では投与後 1 時間に, 20 mg 投与では投与後 1 時間と 3 時間において, 心エコーパラメータの

Fig. 5-1 反復投与時の第 1 日目と第 7 日目の血圧の変化 (5 mg × 3 回/日 × 8 日間. mean ± S. E., n = 6).

Fig. 5-2 反復投与時の第 1 日目と第 7 日目の血圧の変化 (10 mg × 3 回/日 × 8 日間. mean ± S. E., n = 6).

Fig. 6-1 反復投与時の第1日目と第7日目の脈拍数の変化 (5 mg×3回/日×8日間. mean±S.E., n=6).

Fig. 6-2 反復投与時の第1日目と第7日目の脈拍数の変化 (10 mg×3回/日×8日間. mean±S.E., n=6).

変化率は有意な増加,あるいは増加傾向を示しており,心筋収縮力増強作用が認められた。

さらに各パラメータの変化率と血漿中濃度の関係 (Fig. 8) を見ると, %FS と血漿中濃度との相関係数は 0.61, CO とは 0.72, mV_{CF} とは 0.75 であり,これらのパラメータと血漿中濃度の間には良い正相関が見られた。

2) 反復投与試験

5 mg および 10 mg, 1 日 3 回, 8 日間反復投与試験においては心エコー図を第1日目の試験前と服薬後1時間に, 3 日目と 8 日目には服薬後1時間に記録した。Fig. 9 に示すように %FS, CO の変化率は増大しており,心筋収縮力の増強を認め

Fig. 7 単回投与時の心エコーパラメータの変化. %FS: 左室内径短縮率; CO: 心拍出量; mV_{CF} : 平均左室内周短縮速度. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ (投与前値との比較)。

Fig. 8 単回投与時の心エコーパラメータの変化率と血漿中濃度の相関関係. %FS: 左室内径短縮率; CO: 心拍出量; mV_{CF} : 平均左室内周短縮速度。

たが,投与量と作用の関係は明確ではなかった。

なお,単回投与試験,反復投与試験のいずれにおいても,1 回心拍出量は E-1020 投与後わずかに増加したものの統計学的に有意な変化ではなかった。

考 察

1. 安全性

今回, 静脈内投与に引き続き, E-1020 の単回お

Fig. 9 反復投与時の心エコーパラメータの変化。
 %FS: 左室内径短縮率; CO: 心拍出量,
 * $P < 0.05$ (投与前値との比較)。

および反復経口投与による第Ⅰ相試験を実施した。

単回投与においては、投与量 1.0 mg 以上では、顔面紅潮、頭痛、頭重感など、本剤の血管拡張作用によると考えられる症状が認められた。また、眼科医の診察においては結膜充血を認めたものの、眼圧や他の眼科学的検査にて異常所見を認めなかった。さらに、脈拍数増加に伴うと思われる動悸、胸部圧迫感なども認められた。すべての症状は軽度かつ一過性であり、治療を要するものではなかった。

反復投与試験においては、軽度あるいは中等度の動悸、頭痛、頭重感などの自覚症状が認められたが、投与期間中にその程度が増大することはなく、血漿中濃度の減少に伴い症状は消失した。1回 5 mg, 1日 5回, 3日間投与試験においてのみ軽度の結膜充血が認められたが、眼科学的にはとくに異常所見は認められなかった。

1回 5 mg, 1日 3回, 8日間の反復投与試験において8日目にトランスアミナーゼの軽度上昇を認めた。しかし、同様な変動はプラセボ投与群でも認められており、さらに他の用量では GOT, GPT の上昇は認められなかった。この変動が本剤に起因するものか、あるいは測定過誤など他の原因によるものかは不明である。

以上のことより、健康人を対象とした本試験の安全性に関しては特に問題ないものと考えられた。しかしながら、今後の心不全患者を対象とする臨床試験においては本剤に起因する自・他覚症状を十分考慮しつつ使用し、その安全性を確認することが望まれる。

2. 薬物動態

単回投与および反復投与試験において、血漿中濃度は投与量にほぼ比例して増加し、また血漿中濃度のみかけの消失半減期は投与量と投与期間にかかわらず約 2 時間と一定であったことより考えると、本試験の用量範囲内では E-1020 の薬物動態は線形関係で推移していることが判明した。反復投与試験における血漿中濃度にはややばらつきが見られるものの投与後 2 日目よりほぼ一定のパターンが認められた。したがって、反復投与によって本剤が体内に蓄積する可能性は低いと考えられる。

一方、食事による吸収への影響をクロスオーバー法で検討したところ、空腹時および食後投与での血漿中濃度は同様な推移をとり、両投与方法で、 T_{max} , C_{max} , AUC に有意な差は認められなかった。したがって、本剤の体内動態は食事に影響されず、本剤を食前食後のいずれに服用しても薬物動態に違いは生じないものと推定される。

単回および反復投与試験のいずれの投与量においても尿中には未変化体が投与量の 40~50%, そのグルクロン酸抱合体が約 5% 排泄された。先に実施した静注試験時の尿中排泄率が約 80% 前後であった⁴⁾ ことにより、E-1020 経口投与時の吸収率は 50% 前後と推定される。

3. 心機能に対する効果

心エコー法は心機能評価において有用な手段の一つとされる。これより求めた %FS, CO, mV_{cf} は心収縮性を表す指標と考えられ、薬物の心機能におよぼす影響を十分に評価しうる^{5~7)}。単回および反復投与の両試験において %FS, CO, mV_{cf} は投与量に比例し増加ないし増加傾向を示したことより、本剤の強心作用が強く示唆された。また、以上の心エコーパラメータと血漿中濃度の間に良好な正相関が見られたことは興味深く思われた。

なお、今回の健康人を対象とした第Ⅰ相試験において心拍数の増加が認められたが、この原因としては、本薬の陽性変時作用による可能性、血管拡張作用に基づく圧受容体の反射が関与した可能性の二つが考えられる。

E-1020 のこれまでの薬理試験成績によると、麻酔開胸犬に 100 μ g/kg を大量静注した場合でも、LV dp/dt_{max} が 100% 増加したのに対して心拍数の増加は 25%、平均動脈圧の減少は 10% 弱と軽度であった。また、覚醒無拘束犬に 1 mg/kg を経口投与した場合には、LV dp/dt_{max} が約 40% 増加したのに対して心拍数の増加は数% であった²⁾。したがって、陽性変時作用、血管拡張作用ともにそれほど強くなく、今回認められた心拍数の増加に対してこれらの作用がそれぞれの程度寄与しているものかを推定することはむずかしい。

一方、健康人に強心薬を投与した場合に心拍数が明らかに増加したという報告は散見される^{8~12)}。しかし、これらの薬剤を心不全患者に投与した場合には心拍数の増加は軽度であり、臨床的には問題とされていない^{13~19)}。このようなことから、本剤を心不全患者に投与した場合にも軽度な心拍数増加が認められる可能性はあるが、低用量から投与を開始すれば、心不全患者を対象とした臨床試験を実施することは可能であろう。

また、今回の試験では1回心拍出量の増加が明確には認められなかったが、これについてはもともと左室拡張期容積の増加していない健康人に本剤を投与した結果、血管拡張作用により左室拡張期容積がさらに減少したことが原因ではないかと推定される。

さらに、本剤は血管拡張作用を有することが薬理試験で認められているにもかかわらず、今回の試験では血圧に有意な低下が認められなかった。その原因として、本剤の血圧低下作用が軽度であった可能性、また高用量では心拍数の増加が血圧低下を代償した可能性などが考えられる。

結 語

強心薬 E-1020 を健康成人男子に単回および反

復経口投与し、安全性、薬物動態ならびに薬理作用を検討した。

1) 自・他覚症状では結膜充血、顔面紅潮、頭痛などの血管拡張作用によると考えられる症状、動悸、胸部圧迫感など強心作用によると考えられる症状が出現したが、軽度かつ一過性であり、安全性には特に問題ないものと考えられた。

2) 両試験において、血漿中濃度および AUC は用量依存的に増加し、みかけの消失半減期は約 2 時間、尿中排泄率は 40~50% であった。反復投与による蓄積性は認められなかった。

3) 血圧は有意な変動を示さず、脈拍数は有意に増加した。

4) 心エコー図より計測した左室内径短縮率、心拍出量などの心機能指標より、本剤の強心作用が示唆された。

以上の結果より、本試験の用量範囲内では E-1020 の安全性および忍容性に問題なく、今後、臨床においては心不全症例に対して安全かつ、有効性が期待される経口薬剤であると考えられた。

なお、本稿の要旨は第8回臨床薬理学会総会（昭和62年11月20日、松江市）において発表した。

文 献

- 1) Ogawa, T., Ohhara, H., Tsunoda, H. et al.: Cardiovascular effects of the new cardiotonic agent 1, 2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(imidazo [1, 2-a] pyridin-6-yl)-3-pyridine carbonitrile hydrochloride monohydrate. : Studies on isolated guinea pig cardiac muscles. *Arzneimittelforsch. /Drug Res.*, **39**: 33-37 (1989).
- 2) Ohhara, H., Ogawa, T., Takeda, M. et al.: Cardiovascular effects of the new cardiotonic agent 1, 2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(imidazo [1, 2-a] pyridin-6-yl)-3-pyridine carbonitrile hydrochloride monohydrate : Studies in dogs. *Arzneimittelforsch./Drug Res.*, **39**: 38-45 (1989).
- 3) Satoh, H. and Endoh, M.: Effects of a new cardiotonic agent 1, 2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-[imidazo (1, 2-a) pyridin-6-yl]-3-pyridine carbonitrile hydrochloride monohydrate (E-1020) on contractile force and cyclicAMP metabolism in canine ventricular muscle. *Jpn. J. Pharmacol.*, **52**: 215-224 (1990).
- 4) 新 博次, 佐々木熙之, 大坂元久ほか: 新しい強心

- 薬 E-1020 の臨床第 I 相試験 (1) — 静脈内投与試験一. 臨床薬理, 21: 613-621 (1990).
- 5) Sharpe, D. N., Murphy, J., Coxon, R. et al.: Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Circulation*, 70: 271-278 (1984).
 - 6) LeJemtel, T. H., Gumbardo, D., Chadwick, B. et al.: Milrinone for long-term therapy of severe heart failure: clinical experience with special reference to maximal exercise tolerance. *Circulation*, 73 (suppl. III): III-213-218 (1986).
 - 7) 大須賀恵美子, 佐々木熙之, 本間 博ほか: 新しい β 遮断剤 N-696 の健常人における安静時および運動時心機能に及ぼす作用とその持続効果—propranolol との比較—. *Ther. Res.*, 9: 257-270 (1988).
 - 8) 田中 隆, 遠藤孝雄, 宗像一雄ほか: Win 40680 (Amrinone) の臨床第一相試験——回静注法—. 臨床薬理, 17: 489-507 (1986).
 - 9) 岸本千晴, 神原啓文, 鈴木幸園ほか: 新しい β_1 -partial agonist, ICI 118, 587 (Corwin) の第 1 相試験. 薬理と治療, 13: 109-124 (1985).
 - 10) 佐藤 彰: 健常人における ICI 118, 587 の薬物動態および安全性に関する 400 mg 単回経口投与試験. 薬理と治療, 15: 4053-4062 (1987).
 - 11) 佐々木熙之, 太田眞夫, 大坂元久ほか: 強心薬 MS-857 の臨床第 I 相試験. 臨床薬理, 20: 143-144 (1989).
 - 12) 重松昭生, 近藤潤夫, 青山和義: Pimobendan (UD-CG 115 BS) カプセルの臨床第 I 相試験—単回投与試験—. 臨床薬理, 19: 55-56 (1988).
 - 13) Benotti, J. R., Grossman, W., Braunwald, E. et al.: Hemodynamic assessment of amrinone: a new inotropic agent. *N. Engl. J. Med.*, 299: 1373-1377 (1978).
 - 14) LeJemtel, T. H., Keung, E., Sonnenblick, E. H. et al.: Amrinone: a new non-glycosidic, non-adrenergic cardiotonic agent effective in the treatment of intractable myocardial failure in man. *Circulation*, 59: 1098-1104 (1979).
 - 15) Benotti, J. R., Grossman, W., Braunwald, E. et al.: Effects of amrinone on myocardial energy metabolism and hemodynamics in patients with severe congestive heart failure due to coronary artery disease. *Circulation*, 62: 28-34 (1980).
 - 16) 池田正男, 河合忠一, 杉本恒明ほか: 軽・中等症慢性心不全に対する Xamoterol (ICI 118, 587)- β_1 partial agonist- の臨床効果および至適用量の検討 臨床薬理, 4: 521-536 (1988).
 - 17) 池田正男, 河合忠一, 杉本恒明ほか: 慢性心不全に対する Xamoterol (ICI 118, 587) β_1 partial agonist- 薬効評価. 臨床医薬, 4: 537-559 (1988).
 - 18) Walter, M., Liebens, H. and Renard, M.: Pimobendan (UD-CG 115 BS) in the treatment of severe congestive heart failure. An acute haemodynamic cross-over and double-blind study with two different doses. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 25: 323-329 (1988).
 - 19) Hagemeyer, F., Brand, H. J. and van Mechelen R.: Hemodynamic effects of pimobendan given orally in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 63: 571-576 (1989).