脳血管障害治療薬 MCI-186 の高齢者における薬物動態

横 田 慎 一*¹ 熊 谷 雄 治*¹ 内 海 光 朝*¹
井 澤 志名野*¹ 村 崎 光 邦*¹ 秋 元 啓*²
岩 本 正 人*² 湯 浅 隆 行*³ 岩 野 政 雄*³

(受付：1996 年 12 月 19 日) (特別掲載)

A Pharmacokinetic Study of MCI-186, a Novel Drug for Cerebrovascular Disease in Elderly and Young Healthy Subjects

Shinichi YOKOTA *¹ Yuji KUMAGAI *¹ Mitsutomo UCHIUMI *¹
Shinano ISAWA *¹ Mitsukuni MURASAKI *¹ Kei AKIMOTO*²
Masato IWAMOTO *² Takayuki YUASA*³ and Masao IWANO*³

*¹ Department of Clinical Pharmacology, Kitasato University East Hospital
2-1-1 Asamizodai, Sagamihara-shi, Kanagawa 228, Japan

*² Pharmacokinetics and Drug Metabolism Laboratory, Mitsubishi Chemical Corporation

*³ Clinical Research Department, Mitsubishi Chemical Corporation

To investigate the effects of aging on the pharmacokinetics of MCI-186, a novel agent for cerebrovascular disease, we performed a comparative study in parallel groups of young and elderly subjects. The subjects were 14 healthy male volunteers, 7 forming the elderly group (age 65~71 years) and 7 in the young group (age 25~34 years). Five subjects of each group received 100 ml of saline containing 0.5 mg/kg of MCI-186 intravenously via a 30-minute drip infusion, while the remaining 2 subjects in each group received only 100 ml of saline as placebo. The preparations were given twice a day (8:00 and 20:00) for two days; 4 times in total. Plasma and urinary concentrations of MCI-186 and its metabolites (glucuronide conjugate, MG and sulfate conjugate, MS) were determined. MCI-186 was well tolerated in all except for one elderly subject who complained of chest discomfort during the first administration. This problem was resolved quickly without treatment during the infusion and was not reproducible. Plasma concentrations of MCI-186 were almost identical in each group and statistical differences were not found among the calculated pharmacokinetic parameters such as maximum concentration (C_{max}), minimum concentration (C_{min}), area under the curve (AUC) or elimination half life ($t_{1/2}$). Although there was no statistically significant difference, C_{max} in the elderly group was slightly higher than in the young group (1040.7 ± 105.8 ng/ml vs 887.6 ± 171.3 ng/ml, elderly vs young, mean $\pm$ SD, $p=0.127$), which could reflect a decrease in the volume of distribution in the elderly group. Ratios of the plasma concentration of the

*¹ 北里大学東病院臨床薬理試験部 〒228 相模原市麻溝台 2-1-1

*² 三菱化学株式会社薬物動態研究所 *³ 三菱化学株式会社臨床開発部

parent drug and the metabolites were almost the same in both groups. Thus, a modification of the dose of MCI-186 for elderly subjects is not required, although a minimum increase of $C_{\max}$ was found.

Key words : MCI-186, pharmacokinetics, elderly subjects, cerebrovascular disease

はじめに

MCI-186 (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one, Fig. 1) は、脳血管障害治療薬として三菱化学株式会社により開発中の化合物である。動物実験では脳血管、脳細胞の傷害因子といわれているラジカルの消去作用を有し¹⁾、脂質過酸化の抑制作用^{1,2)}、過酸化脂質による血管内皮細胞の傷害保護作用³⁾、脳浮腫の抑制作用^{4~6)}などを示している。

また、推定される薬効量では単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖・発生毒性試験、一般薬理試験などの動物実験において、安全性が確認されている。

すでに行われたヒトにおける点滴静注による第1相試験では、0.2~1.5 mg/kg の投与量において最高血中濃度 ($C_{\max}$) および血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) はほぼ線形性を示した。消失は3相性で速やかであり、各投与量での消失半減期はほぼ等しかった。連続投与による蓄積性は認められなかった。なお投与量の約80%が尿中に排泄され、その大部分を抱合体代謝物が占めることがわかっている⁷⁾。高齢者においては肝代謝型薬物の血中濃度の増大がみられることがある。これらの多くは酸化的代謝を受ける薬物であり、抱合による代謝を受ける薬物においては血中濃度の増大は少ないと考えられている。これまでの試験は比較的若年の健常成人男子を被験者として行われており、高齢者の薬物動態については知られていない。MCI-186 の予想される適応疾患である脳血管障害は高齢者が主であることから、薬物動態への加齢の影響を明らかにすることを目的として、健常高齢者および健常成人男子における連続投与試験を実施し、両者間の比較・検討を行ったので報告する。

3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one

Fig. 1 MCI-186 の構造式

方 法

1. 対 象

事前の健康診断において臨床的に問題がないと判断された健常高齢者（高齢者群、65~71 歳）ならびに健常成人男子（若年者群、25~34 歳）それぞれ7名、計14名を対象とした。各被験者の年齢、体重、クレアチニンクリアランス（24 時間法）を Tab. 1 に示した。本治験開始前に、被験者に対して本治療薬の概要、治験の目的および方法、予期される作用および危険性、治験参加に同意した場合でも随時これを撤回できることなどについて十分な説明を行った後、文書による同意を取得した。

なお、本試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」を遵守し、「脳血管障害に対する脳循環・代謝改善薬の臨床評価法に関するガイドライン」に準拠して実施した。なお「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に基づき65歳以上を高齢者とした。

2. 試験方法

高齢者群、若年者群のいずれも7例中5例にMCI-186 注（三菱化学株式会社、東京）を、2例にプラセボとして生理食塩液（大塚製薬、大塚生食注 TN）を無作為に割り付けた。また、試験は単盲検下で実施された。なお薬物濃度測定のためのサンプルは採血後ただちに処理を行う必要がある

Tab. 1 被験者背景

	健常高齢者				健常成人男子			
	年齢 (歳)	体重 (kg)	Ccr (ml/min)	アルブミン濃度 (g/dl)	年齢 (歳)	体重 (kg)	Ccr (ml/min)	アルブミン濃度 (g/dl)
a	70	59.6	96.5	3.8	27	74.2	109.3	4.4
b	68*	66.2*	106.2*	4.3*	27	57.1	107.4	4.4
c	69	56.8	78.3	3.9	28	67.9	137.8	4.4
d	66	70.8	101.6	4.1	33*	67.4*	131.5*	4.0*
e	68	57.2	111.6	3.7	26*	67.8*	93.8*	4.2*
f	71	68.8	85.3	4.1	25	63.5	106.7	4.5
g	65*	69.4*	70.5*	3.7*	34	61.2	105.0	4.1
Mean	68.1	64.1	92.9	3.9	28.6	65.6	113.1	4.3
S. D.	2.1	6.1	15.2	0.2	3.5	5.5	15.7	0.2

*：プラセボ投与被験者， Ccr：クレアチニンクリアランス

こと、およびすでに実施された第1相試験の結果より血中濃度のバラツキが小さいことから、例数は薬物動態比較に必要な最小例数とした。MCI-186注の投与量は0.5 mg/kgとし、生理食塩液にて100 mlに用時希釈し、1回30分間かけて持続点滴静注した。投与は1日2回(8:00, 20:00)、2日間、計4回行った。投与量は脳梗塞急性期を対象とした臨床試験における投与量が30 mg/body/30 minであることを考慮し、被験者の平均体重を約60 kgとして0.5 mg/kg/30 minとした。

血漿中のMCI-186濃度測定のための採血を、投与直前、初回投与後15, 30, 40分、1, 2, 4, 8時間に、2, 3, 4回目投与は各々投与直前および30分後に、4回目投与についてはさらに12時間後に行った。採取した血液は、直ちに一定量のヘパリンナトリウム液を添加したポリプロピレン製採血管に移し、室温で12,000 rpmで1分間遠心することによって血漿を分離し、続けて抽出操作を行った。抱合体(グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体)濃度測定には、初回投与後30分、4時間、2回目投与直前、4回目投与後30分、12時間に採取した血液から上記のとおり分離した血漿を用いた。この場合、血漿分離直後に加水分解、抽出操作を行った。代謝物測定時点では採血量は7 ml、それ以外の時点では3 ml(総採血量139 ml)とした。尿中のMCI-186未変化体濃度測定のため、初回投与後12時間まで採尿の都度1 mlの尿を分取

し、直ちに定量用内部標準物質¹³C-methyl-1-phenyl-2-[3, 4, 5-¹³C]-pyrazolin-5-one (1 μg), McIlvaine緩衝液(pH 5.4, 1 ml)および安定化剤3-methyl-1-(4-methylphenyl)-2-pyrazolin-5-one含有McIlvaine緩衝液(0.5 ml)を加え、-20℃にて凍結保存した。また、グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体濃度測定のため、投与直前、初回投与直後～2回目投与直前、2回目投与直後～3回目投与直前、3回目投与直後～4回目投与直前、4回目投与直後～4回目投与後12時間に分けてドライアイス冷却下蓄尿し、測定時まで-80℃で凍結保存した。

投与前および投与後に診察、血圧、脈拍数、体温、心電図、眼底検査および脳波検査を所定の時間に実施した。また投与前日、初回投与30分前、3回目投与直前、および投与終了翌日に血液学的検査(白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数、白血球分類)、血液生化学的検査(総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、ALP、コリンエステラーゼ、γ-GTP、LDH、CPK、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン)および尿検査(比重、pH、蛋白、糖、血液、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、亜硝酸塩、尿沈渣)の各項目について

行った。

3. 測定法

血漿中未変化体濃度測定においては定量用内部標準物質 (50 ng), 安定化剤 (5 μ g), 緩衝液 (1 ml) を添加したシラン処理済ガラス製容器に分離直後の血漿 (0.5 ml) を加えた後, 混合有機溶媒 (n-ペンタン/ジクロロメタン 7/3 (v/v) 10 ml) にて抽出し, 有機溶媒層を測定時まで -20°C で保存した。

血漿中抱合体濃度測定においては脱塩水 (1 ml), 定量用内部標準物質 (50 ng) および安定化剤 (5 μ g) を添加したシラン処理済ガラス製容器に分離直後の血漿 (0.5 ml) を加え, 以下の前処理に供した。血漿中抱合体は, Bottcher らの方法に準じ⁸⁾, 3N 塩酸 (200 μ l) を添加後 100°C 5 分間加熱によってグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体を, 室温 10 分間放置によって硫酸抱合体をそれぞれ分別加水分解した後, 飽和酢酸ナトリウム水溶液 (200 μ l) により中和した。その後, 遊離した MCI-186 を混合有機溶媒 (10 ml) にて抽出し, 有機溶媒層を測定時まで -20°C で保存した。

血漿中 MCI-186 および抱合体を加水分解後遊離した MCI-186 を抽出した有機溶媒層は, 測定時減圧乾固した後, n-ヘキサン (200 μ l) を加え誘導体化試薬 (50 μ l) を用いて t-butyl-dimethylsilyl 化し, GC/MS 法によって測定した^{9,10)}。

尿中 MCI-186 未変化体測定に際しては, 安定化剤等を添加し -20°C にて凍結保存しておいた尿 1 ml を, 混合有機溶媒 (10 ml) にて抽出した。尿中抱合体測定には -80°C にて保存しておいた尿 1 ml を, 定量用内部標準物質 (1 μ g) を加えたシラン処理済遠沈管に加え, 以下の前処理を行った。尿中抱合体においても Bottcher らの方法に準じ⁸⁾, 3N 塩酸 (200 μ l) を加え室温で 10 分間放置, または 100°C で 5 分間加熱することにより加水分解した後, 飽和酢酸ナトリウム (200 μ l) により中和し, 安定化剤含有緩衝液 (0.5 ml) および緩衝液 (1 ml) を添加した。その後, 遊離した MCI-186 を混合有機溶媒 (10 ml) にて抽出し, 有機溶媒層を測定時まで -20°C で保存した。尿中 MCI-186 お

よび抱合体を加水分解後遊離した MCI-186 を抽出した有機溶媒層は, 測定時減圧乾固し, n-ヘキサン (200 μ l) を加え, 誘導体化試薬 (50 μ l) を用いて t-butyl-dimethylsilyl 化し, GC/MS 法によって測定した^{11,12)}。

グルクロン酸抱合体濃度は, 100°C にて加水分解され遊離した MCI-186 の濃度から室温にて加水分解され遊離した MCI-186 の濃度を差し引くことにより, 硫酸抱合体濃度に関しては, 室温にて加水分解され遊離した MCI-186 の濃度から加水分解処理を行う前に試料中に存在した MCI-186 の濃度を差し引くことにより算出した。

MCI-186 の測定には日立製作所製 M-2000 二重収束型質量分析計を用いた。

ガスクロマトグラフには HEWLETT PACKARD 社製 HP5890 を用いた。ガスクロマトグラフ用カラムは J & W 社製 DB-1 フェーズドシリカキャピラリーカラム (内径 0.25 mm, 長さ 5 m, 膜厚 0.25 μ m) を用いた。測定時カラム温度は試料注入後 0.5 分 60°C とした後, $30^{\circ}\text{C}/\text{分}$ で 180°C まで昇温し, 180°C で 2 分間保持した。キャリアガス (ヘリウム) 流量は 60 ml/min とし, サンプルインジェクト量は 1 μ l とした。マススペクトロメターのイオン化電圧 (EI 法) は 70 eV とした。

定量限界は, 血漿中 MCI-186 およびその抱合体で 1 ng/ml, 尿中 MCI-186 およびその抱合体で 50 ng/ml であった。

4. 薬物動態の解析

血漿中 MCI-186 濃度の測定値より, 初回投与後における $C_{\max}$, また初回投与後 12 時間の濃度 ($C_{\min}$) を求めた。濃度推移の解析には非線形最小二乗法 (Damping Gauss-Newton 法) を用いた。各消失相における半減期 ($t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$) は, 解析によって求められた消失速度定数 (α , β) から $t_{1/2\alpha} = \ln 2/\alpha$, $t_{1/2\beta} = \ln 2/\beta$ として算出した。AUC_{0~∞} は, 台形公式を用いて求めた初回投与後 12 時間までの AUC_{0~12} に, 12 時間の時点での濃度を β によって除して求めた AUC_{12~∞} を加えることによって算出した。定常状態での分布容積 (V_{dss}) 値は, 投与量にモーメント法によって求めた平均滯

留時間 ($MRT_{0-\infty}$) を乗じ、 $AUC_{0-\infty}$ で除することによって求めた。総クリアランス (CL_{tot}) は、投与量を $AUC_{0-\infty}$ によって除して求めた。

5. 統計解析

C_{max} , C_{min} , 薬物動態学的パラメータ, 尿中排泄率についての群間比較には対応のない t 検定を用いた。また、連続投与における C_{max} , C_{min} への投与回数の効果については、一元配置経時測定分散分析を用いた。血漿中抱合体濃度の推移に関しては二元配置分散分析を用いた。これらの検定における有意水準は両側 5% とした。なお、本文中の数値はすべて平均値 $\pm$ S.D. で示した。

6. 審査

本試験プロトコールは北里大学東病院臨床薬理試験部臨床薬理試験審査委員会において承認を受けたのち、北里大学東病院臨床薬理試験部にて実施した。

結 果

1. 薬物動態

1) 血漿中 MCI-186 濃度

高齢者群および若年者群に MCI-186 を 0.5 mg/kg 持続点滴静注したときの、初回投与後 12 時間までの血漿中未変化体平均濃度推移を Fig. 2 に示し、被験者ごとの薬物動態学的パラメータは Tab. 2 に示した。連続投与時の血漿中未変化体濃度推移および初回投与時から得られた薬物動態値をもとに行ったシミュレーション曲線を Fig. 3 に示した。

初回投与後 12 時間までの C_{max} は高齢者群で 1040.7 ± 105.8 ng/ml, 若年者群では 887.6 ± 171.3 ng/ml であり、高齢者群で若干高い値を示したものの統計学的に有意なものではなかった ($p = 0.127$)。その他の値も C_{min} (2.3 ± 1.1 ng/ml vs 2.5 ± 0.3 ng/ml, 高齢者群 vs 若年者群), $AUC_{0-\infty}$ (725 ± 74 ng $\cdot$ hr/ml vs 742 ± 95 ng $\cdot$ hr/ml), $t_{1/2\alpha}$ (0.17 ± 0.03 hr vs 0.27 ± 0.11 hr), $t_{1/2\beta}$ (1.84 ± 0.17 hr vs 2.27 ± 0.80 hr) であり、高齢者群, 若年者群の間で有意な差の認められたものはなかった。ま

Fig. 2 初回投与後 12 時間までの血漿中未変化体濃度推移
平均値 $\pm$ S.D., $n=5$

た、連続投与において各投与後の C_{max} , C_{min} に投与回数の効果はみられなかった。

2) 血漿中代謝物濃度

血漿中グルクロン酸抱合体, 硫酸抱合体の濃度を Tab. 3 に示した。初回投与後 30 分における濃度は、高齢者群におけるグルクロン酸抱合体濃度は 378.1 ± 151.9 ng/ml, 硫酸抱合体濃度は 2151.4 ± 820.8 ng/ml, 若年者群においてはそれぞれ 515.9 ± 405.8 ng/ml, 2174.1 ± 115.5 ng/ml であり、両群ともに硫酸抱合体のほうが高値であり、またグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体の存在比率は両群間に差はなかった。また、濃度推移に関しても有意な差は認められず、高齢者において特徴的な傾向はなかった。

3) 尿中排泄率

Tab. 4 に未変化体および代謝物の尿中排泄率を示した。MCI-186 未変化体はほとんど排泄されず、高齢者群, 若年者群のいずれにおいても初回投与後 12 時間の排泄率は 1% 以下であった。グルクロン酸抱合体, 硫酸抱合体の排泄率は高齢者群ではそれぞれ $70.5 \pm 9.2\%$, $3.7 \pm 1.1\%$, 若年者群ではそれぞれ $69.6 \pm 5.7\%$, $5.7 \pm 3.0\%$ であり、両群で有意な差はみられなかった。また、それ以後の排泄率についても両群間に特異的な差はみられなかった。

Tab. 2 初回投与後 12 時間までの血漿中未変化体濃度推移から求めた薬物動態学的パラメータ

被験者識別	C_{max} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/ml)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	CL_{tot} (ml/hr/kg)	V_{dss} (L/kg)	Ccr^* (ml/min)
健常高齢者	a	900.1	1.4	670	0.19	2.04	746.3	0.87
	c	1005.1	2.9	725	0.17	1.98	689.7	0.96
	d	1057.9	1.0	683	0.13	1.61	732.1	0.75
	e	1047.0	3.5	694	0.19	1.78	720.5	0.94
	f	1193.6	2.9	852	0.15	1.78	586.9	0.76
	Mean	1040.7	2.3	725	0.17	1.84	695.1	0.86
	S.D.	105.8	1.1	74	0.03	0.17	64.0	0.10
健常成人男子	a	1116.5	2.8	779	0.14	2.04	641.8	0.82
	b	935.5	2.0	805	0.28	1.54	621.1	0.71
	c	935.0	2.7	827	0.28	2.67	604.6	0.83
	f	662.6	2.7	709	0.43	3.47	705.2	1.10
	g	788.2	2.4	592	0.20	1.65	844.6	1.18
	Mean	887.6	2.5	742	0.27	2.27	683.5	0.93
	S.D.	171.3	0.3	95	0.11	0.80	97.8	0.20
t 検定 (p 値)	0.127	0.730	0.752	0.081	0.269	0.829	0.502	0.061

C_{max} : 初回投与後における血漿中 MCI-186 最高濃度, C_{min} : 初回投与後 12 時間の血漿中 MCI-186 濃度,
 $AUC_{0-\infty}$: 0 時間から ∞ に至る血漿中 MCI-186 濃度-時間曲線下面積, $t_{1/2}$: 消失半減期,
 CL_{tot} : 総クリアランス, V_{dss} : 定常状態における分布容積

*(参考値) Ccr : クレアチニンクリアランス

Fig. 3 連続投与時の血漿中未変化体濃度推移
 平均値 $\pm$ S.D., $n=5$

2. 忍容性

MCI-186 投与後, 高齢者群では初回投与時に 1 例に胸部圧迫感が出現したが, 心電図および診察所見に異常なく, 投与中に消失し, 以後の投与に

おいて再現性は認めなかった。その他の例では理学所見に意味のある変化は認めなかった。また全例において肝機能検査を含む臨床検査値には臨床的に意味のある変動は認めなかった。

Tab. 3 血漿中代謝物濃度推移

採血時期		健常高齢者 (ng/ml)	健常成人男子 (ng/ml)
初回投与後 30 分	glucuronide	378.1±151.9	515.9±405.8
	sulfate	2151.4±820.8	2174.1±115.5
初回投与後 4 時間	glucuronide	158.2±73.1	55.6±23.9
	sulfate	548.9±228.4	461.7±59.0
2 回目投与直前	glucuronide	12.1±5.5	3.6±4.1
	sulfate	63.7±39.0	43.8±5.6
二元配置分散分析 (p 値)	glucuronide	0.332	
	sulfate	0.917	
4 回目投与後 30 分	glucuronide	646.2±226.4	560.5±227.9
	sulfate	2153.8±385.2	2476.9±96.8
4 回目投与後 12 時間	glucuronide	19.5±11.3	13.4±9.3
	sulfate	74.9±44.1	65.7±12.0
二元配置分散分析 (p 値)	glucuronide	0.598	
	sulfate	0.071	

Mean±S.D.

glucuronide : MCI-186 グルクロン酸抱合体,

sulfate : MCI-186 硫酸抱合体

考 察

高齢者においては、加齢に伴い生理的諸機能が低下することが知られている^{13,14)}。薬物代謝・排泄に関しては、肝、腎機能の低下が薬物のクリアランスの低下に関与すると考えられる。MCI-186 の薬物動態試験はこれまで比較的若年の健常成人男子について行われているが、その対象疾患が脳血管障害であることから、高齢者における薬物動態の検討が必要と思われ、健常高齢者（高齢者群）と健常成人男子（若年者群）の薬物動態比較試験を行った。

薬物動態値 ($C_{\max}$, $C_{\min}$, $AUC_{0\sim\infty}$, $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$) に関して、高齢者群と若年者群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。しかし $C_{\max}$ は、高齢者群において若干高い値を示し、また消失半減期 $t_{1/2}$ も高齢者群で軽度の短縮がみられた。総クリアランス値はいずれの群においてもほぼ同様の値であったが、定常状態での分布容積 V_{dss} の値は、若年者群で 0.93 ± 0.20 L/kg に対して高齢者群 0.86 ± 0.10 L/kg と約 10% の低下を示していることから、これらの現象は主に分布容積の低下が反映した結果と考えられる。Greenblatt らは相対

的に水溶性の高い薬物においては、加齢による非脂肪組織量の減少に伴い組織への分布が低下するとしている¹³⁾。本薬物についても $\log P[0.45$ (pH 8.0)]¹⁵⁾ を考慮すると、非脂肪組織の減少が分布容積の低下に関与しているものと推測される。

本試験の投与量相当での血漿中 MCI-186 濃度付近では血清中蛋白結合率は 92% 程度で、このうちの 91% 程度がアルブミンに結合していることがわかっている¹⁶⁾。一般に加齢によって血漿中アルブミン濃度が低下し、そのことにより薬物動態が変動する可能性のあることが知られている。今回の試験における高齢者群についてはアルブミン濃度は若年者群に比べて低下している (Tab. 1) もの、MCI-186 の血漿中濃度がアルブミン濃度に比べてきわめて小さいことから (モル濃度比で約 1/100)、このアルブミン濃度の低下の蛋白結合率への影響はわずかであると推測される。このことは、上記のように総クリアランス値はほぼ同様であり、かつ分布容積の低下も 10% 程度と薬物動態パラメータの変動が軽微であったことによっても説明できるものと考えられる。

連続投与における各回投与ごとの $C_{\max}$, $C_{\min}$ についてはいずれも高齢者群・若年者群の間で有意

Tab. 4 連続投与時の未変化体、抱合体の尿中排泄率

被験者識別	初回投与後 12 時間		2 回目投与後 12 時間		3 回目投与後 12 時間		4 回目投与後 12 時間	
	glucuronide	sulfate % of dose	parent	glucuronide % of dose	glucuronide % of dose	glucuronide % of dose	glucuronide % of dose	sulfate % of dose
健康高齢者	a	59.8	2.2	0.9	58.2	2.8	77.7	2.9
	c	63.9	3.8	1.1	68.1	4.9	68.1	4.7
	d	69.0	3.4	0.9	76.0	4.2	72.0	2.9
	e	81.6	3.8	0.6	77.7	3.8	80.9	3.9
	f	78.1	5.2	0.9	77.5	5.4	80.2	6.1
	Mean	70.5	3.7	0.9	71.5	4.2	75.8	4.1
健康成人男子	S. D.	9.2	1.1	0.2	8.4	1.0	5.5	1.3
	a	74.5	8.0	0.6	81.2	7.7	70.8	7.0
	b	73.8	3.5	1.0	63.6	3.7	73.6	3.8
	c	68.9	3.9	0.8	63.3	3.7	65.8	4.3
	f	60.3	9.7	0.4	65.8	8.1	62.3	8.2
	g	70.6	3.3	0.6	70.0	2.8	74.3	3.3
t-検定 (p 値)	Mean	69.6	5.7	0.7	68.8	5.2	69.4	5.3
	S. D.	5.7	3.0	0.2	7.4	2.5	5.2	2.2
		0.864	0.194	0.161	0.603	0.439	0.095	0.314
							0.036	0.788

glucuronide : MCI-186 グルクロン酸抱合体, sulfate : MCI-186 硫酸抱合体, parent : MCI-186 未変化体

な差は認められず、また C_{max} , C_{min} の投与回数の効果に関しても有意な変動はみられなかった。このことから、連続投与においても加齢による未変化体の薬物動態の変動はほとんどないものと推測される。

これまでの試験によって、MCI-186 は P-450 による酸化などの第一相反応を経由せずに、ほとんどが直接第二相反応により抱合体として排泄されることがわかっている⁷⁾。主として抱合による代謝を受ける acetaminophen, oxprenolol, lorazepam といった薬物に関しては、代謝能における加齢の影響はないとする報告¹⁷⁻¹⁹⁾がある一方、加齢により acetaminophen の硫酸抱合体のクリアランス, lorazepam の総クリアランスが低下するという報告^{20,21)}もあり、一定の見解は得られていない。今回の結果では血漿中抱合体に関して、高齢者群・若年者群間で投与後の濃度推移には差がなく、グルクロン酸抱合体・硫酸抱合体の存在比も両者間でほぼ同程度であったことから、抱合体の生成、消失に関して加齢の影響はほとんどないものと考えられる。未変化体の総クリアランス値に関しても、高齢者群において低下を認めず、本薬物の代謝への加齢による影響は少ないものと考えられる。

尿中排泄はいずれの投与群においてもグルクロン酸抱合体が約 70%, 硫酸抱合体が 4~5%, MCI-186 未変化体が 1% で、総排泄率は 75~80% となり、これまでに行われた健常成人男子での投与試験の結果とほぼ一致した⁷⁾。4 回目投与後 12 時間蓄尿のグルクロン酸抱合体の排泄率でのみ高齢者群・若年者群間に有意な差が認められたが、ほかの時点では有意な差は認められなかったこと、投与回数による変動も認められなかったことから本質的な変化に基づくものではないと考えられる。クレアチニンクリアランス値に関して、高齢者群で若干の低下があるにもかかわらず尿中の抱合体排泄に差が認められなかったが、これは本薬物抱合体の排泄が比較的速やかであることによると思われる。

今回得られた結果から、尿中代謝物はグルクロン酸抱合体が主であるのに対し、血漿中において

は硫酸抱合体の濃度がグルクロン酸抱合体の濃度と比べ高いことがわかった。これは動物にはみられないヒトでの特異的なものである。第 1 相臨床試験から得られたデータを用いて求めた尿中抱合体消失速度定数は、グルクロン酸抱合体で 0.262/hr, 硫酸抱合体で 0.281/hr とほぼ同じ値である¹⁰⁾ことから、硫酸抱合体のみが排泄されにくいとは考えにくい。in vitro での実験結果からヒトの肝もしくは腎においては、いったん生成した硫酸抱合体が脱硫酸反応を受けたのち、グルクロン酸抱合体が生成する経路の存在が示唆されており、この硫酸抱合体からグルクロン酸抱合体への転換が血漿中、尿中での抱合体の存在比の違いの原因と考えている²²⁾。

以上の結果から、予想される臨床投与量における高齢者群と若年者群での MCI-186 未変化体および代謝物の薬物動態に大きな差はなく、加齢による薬物動態への影響は小さいといえるが、今回は比較的腎機能の保たれている健常高齢者の少数例での検討であり、予備能が低下している高齢患者では有害事象の発現などに留意することが望ましいと考える。

文 献

- 1) Watanabe, T., Yuki, S., Egawa, M., et al.: Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: Possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **268**: 1597-1604 (1994).
- 2) Yamamoto, Y., Kuwahara, T., Watanabe, K., et al.: Antioxidant activity of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one. *Redox Report*, **2**: 333-338 (1996).
- 3) Watanabe, T., Morita, I., Nishi, H., et al.: Preventive effect of MCI-186 on 15-HPETE induced vascular endothelial cell injury in vitro. *Prostaglandins Leukotriens and Essential Fatty Acids*, **33**: 81-87 (1988).
- 4) Watanabe, T. and Egawa, M.: Effects of an antistroke agent MCI-186 on cerebral arachidonate cascade. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **271**: 1624-1629 (1994).
- 5) Abe, K., Yuki, S. and Kogure, K.: Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger.

- Stroke, **19** : 480-485 (1988).
- 6) Nishi, H., Watanabe, T., Sakurai, H., et al. : Effect of MCI-186 on brain edema in rats. *Stroke*, **20** : 1236-1240 (1989).
 - 7) 高松康雄 : 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (MCI-186) の臨床第 1 相試験. 三菱化学㈱社内資料 (1995).
 - 8) Bottcher, J., Bassmann, H. and Scuppel, R. : Quantification of norantipyrine sulfate and norantipyrine glucuronide as major metabolites of antipyrine in man and rat. *J. Pharm. Pharmacol.*, **36** : 391-398 (1984).
 - 9) 高松康雄 : ヒト血漿中 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (MCI-186) の定量法. 三菱化学㈱社内資料 (1995).
 - 10) 秋元 啓 : MCI-186 健常高齢者および健常成人男子による連続投与試験における血漿中未変化体および抱合体の体内動態. 三菱化学㈱社内資料 (1996).
 - 11) 小松貞子, 中井弘司, 高松康雄ほか : 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (MCI-186) の体内動態に関する研究. *薬物動態*, **11** : 451-462 (1996).
 - 12) 高松康雄 : ヒト尿中 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (MCI-186) および抱合体の定量法. 三菱化学㈱社内資料 (1995).
 - 13) Greenblatt, D. J., Sellers, E. M. and Shader, R. I. : Drug disposition in old age. *N. Engl. J. Med.*, **306** : 1081-1088 (1982).
 - 14) Dawling, S. and Crome, P. : Clinical pharmacokinetics considerations in the elderly. *Clin. Pharmacokinet.*, **17** : 236-263 (1989).
 - 15) 佐藤忠夫 : MCI-186 の物性及び品質に関する検討 (その 12). 三菱化学㈱社内資料 (1992).
 - 16) 山本美奈子, 高松康雄 : 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (MCI-186) の体内動態に関する研究 : 蛋白結合性および血球移行性. *薬理と治療*, **25** (Suppl. 7) : 1755-1763 (1997).
 - 17) Divoll, M., Abernethy, D. R., Ameer, B., et al. : Acetaminophen kinetics in the elderly. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **31** : 151-156 (1982).
 - 18) Kendall, M. J. and Quarterman, C. P. : The effect of age on the pharmacokinetics of oxprenolol. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **20** : 101-104 (1982).
 - 19) Kraus, W., Desmond, P. V., Marshall, J. P., et al. : Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **24** : 411-419 (1978).
 - 20) Miners, J. O., Penhall, R., Robson, R. A., et al. : Comparison of paracetamol metabolism in young adult and elderly males. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **35** : 157-160 (1988).
 - 21) Greenblatt, D. J., Allen, M. D., Locniskar, A., et al. : Lorazepam kinetics in the elderly. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26** : 103-113 (1979).
 - 22) 藤村義幸, 小松貞子, 高松康雄ほか : ラット, イヌおよびヒト肝臓ならびに腎臓 S9 における MCI-186 の代謝 : 抱合, 脱抱合活性の種差. 第 11 回日本薬物動態学会年会予稿集, **11** : S161 (1996).