

第 18 回 日本臨床薬理学会 1997 年 12 月 11~12 日 東京

## 血小板膜 Glycoprotein IIb/IIIa 阻害薬チロフィバンと チクロピジンとの併用による抗血小板作用と 出血時間延長への影響

近藤 一直\*<sup>1</sup> 梅村 和夫\*<sup>1</sup> 池田 康彦\*<sup>1</sup>  
嶋津 良比呂\*<sup>1</sup> 小菅 和仁\*<sup>2</sup> 木村 雅彦\*<sup>2</sup>  
西本 雅彦\*<sup>2</sup> 大橋 京一\*<sup>2</sup> 中島 光好\*<sup>1</sup>

### 【目的】

最近開発された血小板膜 Glycoprotein IIb/IIIa 阻害薬であるチロフィバン (MK-383) は強力な血小板凝集抑制作用を有しており、冠動脈形成術後の再狭窄予防や不安定狭心症の治療に期待が持たれている一方、出血時間の延長が問題とされている。海外の報告によればアスピリンの併用はこの出血延長を更に増強すると指摘されている。

そこで我が国で併用される可能性が高い抗血小板薬チクロピジンを用いて、チロフィバンの抗血小板作用と出血時間の延長に対する効果を検討した。

### 【方法】

健康成人 5 名を対象とし (日本人男性、平均年齢 31.1 歳±4.7、平均体重 67.2kg±6.8)、目的・方法を説明のうえ参加同意を得て開始した。同一ボランティアに対し 2 回の投薬を行ったが、1 回目は 5 ug/kg のチロフィバンを 5 分間で急速静注、続いて毎分 0.05 ug/kg を 5 時間 55 分の間持続注入した

(チロフィバン単独投与)。投薬前および静注開始 1, 2, 4, 6, 7, 8 時間後に ADP 5 μM とコラーゲン 2 μg/ml による血小板凝集への抑制作用 (各々、凝集抑制率<sub>ADP</sub>・凝集抑制率<sub>coll</sub>) を測定した。また、

投薬前および開始後 6, 9 時間にシンプレートを用いて前腕の出血時間の延長を測定した。

3 日後よりチクロピジン 200mg (p.o.) を 4 日間連続投与し、最終服薬から 2 時間後に 2 回目のチロフィバン静注を行い (1 回目の単独投与と同じ用量・同じ用法)、血小板凝集および出血時間を同様に測定した (チクロピジン併用)。

2 回のチロフィバン投与とも開始前および開始後 5・20・40 分、1・1.5・2・4・6・6.3・6.7・7・8・10・12 時間の血清中薬物濃度を測定した。

### 【結果】

ADP 凝集・コラーゲン凝集ともチロフィバンの静注開始後 1 時間より明らかな凝集抑制が認められ、この変化はチクロピジンの併用により有意に増強された。この増強効果はチロフィバン投薬中、および終了後 2 時間まで持続した。

一方、出血時間は凝集の結果と異なり、投薬開始時より 9 時間後に至るまで併用による増強を認めなかった。

チロフィバン静注開始後 6 時間 (終了直前) の測定結果と比較すると (Tab. 1)、ADP 凝集はチロフィバン単独投与時の 73.6%、チクロピジン単独投与時の 15.8% が併用時 87.1% と相加的效果が現れたのに対し、コラーゲン凝集ではチロフィバン単独 45.4%・チクロピジン単独 2.2% が併用時 82.8% と相乗的であった。

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学薬理学  
〒431-3192 浜松市半田町 3600  
\*<sup>2</sup> 浜松医科大学臨床薬理学

Tab. 1 チクロピジン併用による効果（静注開始後 6 時間）

薬物	凝集抑制率 <sub>ADP</sub> (%)	凝集抑制率 <sub>coll</sub> (%)	出血時間 (倍)
Tirofiban	73.6 ± 2.6	45.4 ± 36.1	2.4 ± 0.6
Ticlopidine	15.8 ± 20.2	2.2 ± 4.8	1.4 ± 0.3
併用	87.1 ± 5.7 **	82.8 ± 27.0 *	1.7 ± 0.8

\* P<0.05, \*\* P<0.01, v.s. Tirofiban 単独投与

出血時間はチロフィバン単独投与によって 2.4 倍、チクロピジン単独で 1.4 倍まで延長していたものが併用時 1.7 倍と全く増強されていなかった（何れも投与前値に比較して）。

チロフィバンの血中濃度は静注開始後 1 時間までに一定レベルに落ち着き、投薬中を通じて保たれたのち速やかに低下した。この経過はチクロピジン併用により影響を受けることがなかった。

#### 【結論】

チロフィバンとチクロピジンとの併用により抗血小板作用のみが増強されたが、出血時間のさらなる延長はみられなかった。

以上の結果から、それぞれの薬物の適当な投与量での併用は安全でより強い抗血小板作用が期待できることが示唆された。

#### 【参考文献】

- 1) Barrett JS, Murphy G, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK-383, a selective non-peptide platelet glycoprotein-IIb/IIIa receptor antagonist, in healthy men. Clin Pharmacol Ther 1994; 56: 377-88.