

第12回 日本臨床薬理学会 1991年10月24~25日 仙台市民会館

新規トロンボキサン合成酵素阻害剤 CS-518 経口
投与時の血小板凝集抑制作用の検討—PRP 法と
全血法との比較—

小菅 和仁*¹ 植松 俊彦*¹ 長嶋 悟*¹
 稲葉 宏*² 和田 孝一郎*¹ 水野 敦宏*¹
 平野 恵子*³ 中島 光好*¹

近年喘息をはじめとするアレルギー性疾患においてアラキドン酸代謝物であるトロンボキサン A₂ (TXA₂) の関与が示唆されており, TXA₂ 合成酵素阻害剤や TXA₂ 受容体拮抗剤が, それら疾患の予防ないし治療薬として注目されている.

CS-518 は TXA₂ 合成酵素阻害剤として現在開発中の薬剤である. われわれは健康成人男子を対象とした本剤の臨床第1相試験を行い, 本剤の薬物体内動態および血小板凝集能への影響を検討したので報告する. 血小板凝集の測定は platelet rich plasma (PRP) 法とインピーダンス法による全血凝集法 (全血法) を用いて比較検討した.

方法: 1) 単回経口投与試験: 健康成人男子に漸増法にて 50, 100, 200 mg を空腹時経口単回投与した. 100 mg 投与群ではクロスオーバー法にて食事の影響も検討した.

2) 反復投与試験: 健康成人男子に 100 mg を1日2回, 12時間間隔で5日間, 計9回の反復食後投与を行った.

各投与試験において本剤の体内動態と血小板凝集能への作用について検討した. また, 全血凝固時に血清中へ遊離される TXA₂ と PGI₂ それぞれの安定代謝物である TXB₂ と 6-keto-PGF_{1α} の血

清中濃度も合わせて検討した. PRP 法ではアラキドン酸と ADP を, 全血法ではアラキドン酸をそれぞれ凝集惹起物質として用いた. PRP 法は最大凝集率を, 全血法は凝集惹起物質添加 10 分後の抵抗値から凝集率を求めた.

結果: 1) 単回投与試験: 本剤の吸収は速やかで, 投与後 30 分から1時間で C_{max} に達し, t_{1/2} は 0.7~0.9 時間と短く, 8時間目には血中濃度は検出限界以下となった. C_{max}, AUC はともに投与量に比例して増加した. 食事の影響により C_{max} は約 1/3 に, AUC は約 84% に減少し, t_{max} は 30 分から2時間に延長した. 空復投与と同様に8時間目には血中濃度は検出限界以下となった. 尿中排泄は各投与群とも投与後8時間で未変化体が約 35%, 未変化体と抱合体を合わせた Total ではほぼ 100% の回収となり, 食後投与においてもほぼ同じ値を示した.

TXB₂ は投薬後1時間で最小になり, いずれの投与群でも 24 時間まで有意な抑制が認められ, また用量依存性がみられた. いずれも本剤の血中濃度の推移に比べ長時間持続した. 6-keto-PGF_{1α} は, TXA₂ 合成阻害にともない上昇し, 投与後7日目においても有意な高値を示した.

PRP 法による血小板凝集能の測定ではアラキドン酸刺激による血小板凝集をいずれの投与群でも投与後 24 時間まで有意に抑制し, その凝集抑制作用に用量依存性が認められた. ADP 刺激に

*¹ 浜松医科大学薬理学
〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 同 第二内科

*³ 新風会丸山病院

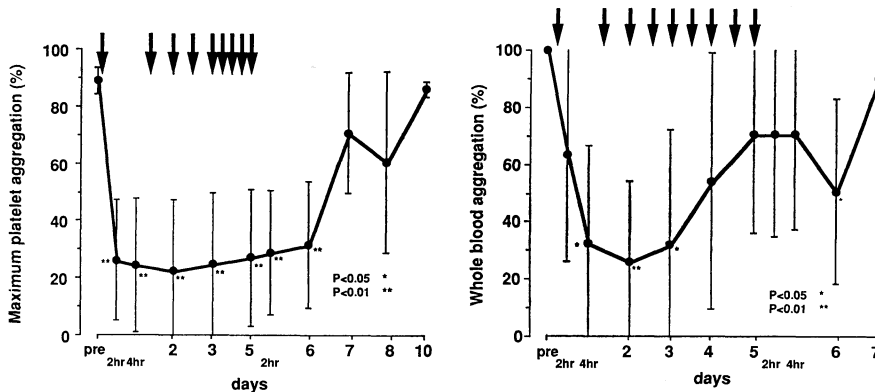


Fig. CS-518 の 100 mg 1日2回5日間連続投与時の PRP 法(左)と全血法(右)のアラキドン酸刺激による血小板凝集能への抑制効果.

よる2次凝集に対する抑制作用はほとんど認められなかった。全血法ではいずれの投与群でもアラキドン酸刺激による凝集の抑制が認められ、投与量に依存した結果が得られたが、同じ投与量では PRP 法に比べ抑制作用は弱く、持続時間も短い傾向が認められた。

2) 反復投与と試験：初回および最終投与時において薬物動態パラメータに有意な差を認めず、連続投与による異常な蓄積はないと考えられた。また尿中排泄パターンに変化はなく Total の CS-518 の投与期間中の回収率は、ほぼ 100% であった。

TXB₂ の血清中濃度は投薬1時間後で減少し、投薬期間中低値を示し、投薬終了2～3日後に投薬前の値に回復した。6-keto-PGF_{1α} は投薬1時間後に上昇し、投薬期間を通じて高い値を保っていた。回復は TXB₂ に比べ緩慢で投薬終了5日後でも有意に高値であった。

PRP 法のアラキドン酸刺激による血小板凝集能の検討では、投与後2時間から最終投与24時間後まで安定して抑制効果を示し、投与終了5日目に全員投薬前の値に回復した (Fig. 左)。ADP 刺激においては投与初日のみ若干の凝集抑制作用が認められた。全血法のアラキドン酸刺激では、PRP 法におけるアラキドン酸刺激時の凝集抑制ほど効果の持続が明らかでなく、投与3～5日目にかけて、凝集能抑制の減弱が認められた (Fig.

右)。

考察：CS-518 の吸収は速やかであり、半減期も 0.7～0.9 時間と短かった。尿中への排泄は未変化体とその抱合体とを合わせ、ほぼ 100% 回収された。TX 合成酵素阻害の指標である全血凝固時の血清中 TXB₂ 量は投与後1時間で最小になり、24時間目まで有意な低値で、またそれと相反して 6-keto-PGF_{1α} の増加も認められ1週間後でも有意に高値を示した。以上の結果より CS-518 投与により血中濃度に比べ長時間 TXA₂ 合成酵素阻害作用が持続した。また、連続投与により薬物の異常な蓄積はなく、TXA₂ 合成酵素阻害作用は持続した。

血小板凝集能についての PRP 法および全血法の検討では、アラキドン酸刺激に対して全血法は PRP 法に比し、抑制効果が弱く連続投与時には投与期間中に凝集抑制作用の減弱傾向が認められた。全血を用いた場合 PRP とは異なり血小板以外の血球成分を含んでおり、アラキドン酸刺激による凝集時に、アラキドン酸代謝系の異なる白血球、あるいは赤血球との interaction が考えられる。今回の結果は血小板凝集時の血小板と他の生体成分との interaction の重要性を示唆しており血小板凝集については PRP 法と全血法と両者による比較検討が必要と思われる。