

第13回 日本臨床薬理学会 1992年12月3日～4日 日本都市センター

新規血栓溶解剤 (modified tPA, SUN 9216)
の体内動態および血栓溶解作用梅村和夫*¹ 植松俊彦*¹ 滝口祥令*¹
和田孝一郎*¹ 金丸光隆*² 中島光好*¹

急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法は臨床上有効であり、ウロキナーゼや組織プラスミノゲンアクチベーター (tPA) が用いられている。しかし、ウロキナーゼは全身の線溶系を活性化するため、出血という副作用がしばしば問題となっていた。一方、tPAは血栓の形成因子であるフィブリンに選択的に作用し、全身の線溶系に及ぼす影響は少なく、現在、臨床で広く使用されている。しかし、tPAは血中からの消失が極めて早く、冠動脈内への局所投与や、点滴静注を必要とする。そこで、tPAの血中半減期が短いという欠点を改良する目的で開発されたのがSUN9216である。SUN9216は、サントリー株式会社と米国Genetics Insutitute社の遺伝子組み替え技術により新たに開発されたtPAの誘導体である。SUN9216は449個のアミノ酸からなる糖蛋白質で天然型tPAと比べ finger domainと growth factor domainが除かれ、さらに117番目のAsnをGlnに置換することにより糖鎖を1個除いた構造を有している。我々は、健常成人男子におけるSUN9216の体内動態への影響をtPAと比較検討した。更に我々が開発したラット動脈血栓モデルにおける血栓溶解作用についても検討した。

健常成人男子を対象に0.05～2.0 mg/bodyの6用量を単回静脈内投与（前腕静脈より3分間で注入）し、安全性、体内動態への影響を検討した。

また、ラット大腿動脈血栓モデルは、ローズベンガルと緑色光による光増感反応を利用した。

Wistar系雄性ラットを使用し、ペントバルビタール麻酔下に、大腿動脈にpulse Dopplerの血流計を装着し、その中枢側に緑色光を照射した。そして、ローズベンガル（10mg/kg）を静脈内へ投与し、血流の停止を確認した。血栓作成30分後にSUN9216（0.3, 0.1 mg/kg）を持続静脈投与、あるいは（1.0 mg/kg）を単回静脈投与した。一方、tPA（3.0 mg/kg）を同様に血栓作成30分後に持続静脈投与あるいは単回静脈投与した。SUN9216あるいはtPA投与後の再開通率、再開通時間及び24時間後の開通率を検討した。

健常成人男子におけるSUN9216の血漿中濃度およびPA活性は概ね投薬量に比例して増加し、この投与量の範囲では線形な血中動態を示した。投与後1時間までの見かけの消失半減期は血漿濃度で約15分、活性では約30分であった。自覚症状、他覚所見、理学的検査および一般臨床検査において、異常所見は認めなかった。抗体検査では抗SUN9216抗体や宿主細胞由来異種タンパク質に対する抗体産生を認めなかった。以前に報告した¹⁾が、健常成人男子にtPA（1.0, 2.0 mg/body）を60分間で持続投与したとき、血中濃

*¹ 浜松医科大学薬理
〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 志都呂クリニック

ラット大腿動脈血栓モデル

Drug	Dose (mg/kg)	Reperfusion rate (%)	Patency rate (%)
r-tPA	3.0 bolus	0/6 (0)	
	3.0 infusion	6/14 (43)	2/14 (14)
SUN9216	0.3 infusion	7/11 (64)	4/11 (36)
	1.0 infusion	10/11 (91)	7/11 (64)
	1.0 bolus	9/11 (82)	6/11 (55)

度は用量依存的に増加し、血中半減期は約10分であった。健康成人におけるSUN9216の血中濃度及びPA活性の半減期は、天然型のtPAに比較して延長した。

ラット大腿血栓モデルでは、SUN9216(0.3, 1.0 mg/kg)の持続静脈投与並びに1.0mg/kgの単回静脈投与における再開通率はそれぞれ、64, 91, 82%であった。再開通時間はそれぞれ、70.5±6.7, 57.7±7.9, 60.3±7.2分で、血栓溶解24時間後の開通率はそれぞれ、36, 64, 55%であった。一方、tPA(3.0 mg/kg)単回静脈投与では6例中1例も再開通しなかった。同用量の持続静脈投与では再開通率は43%であった。再開通時間は72.5±6.3分で、血栓溶解24時間後の開通率は14%であった。

また、ラット動脈血栓モデルにおいて、SUN9216の血栓溶解作用はtPAに比べ約10倍強く、血栓溶解24時間後の開通率においては10倍以上であった。SUN9216の単回投与は同用量の持続投与とほぼ同程度の効果がみられた。最後に、健康成人にてSUN9216の血漿濃度およびPA活性の血中半減期はtPA比較して延長し、ラット大腿動脈血栓モデルにおいてSUN9216単回静脈投与はtPAの持続静脈投与に比べて血栓溶解作用は同程度あるいはそれ以上であった。

文 献

- 1) 中島光好、金丸光隆、斉藤秀彦、他. 遺伝子組換えヒト組織性プラスミノゲンアクチベーター(TD-2061)注射剤の臨床第一相試験薬理と治療 16;4193-4217:1988