

第11回 日本臨床薬理学会 1990年9月20~21日 札幌

トロンボキサン A₂ 受容体拮抗薬 SN-309 (Vapiprost) の臨床第 I 相試験—血小板および全血凝集能抑制効果の比較検討—

長嶋 悟*¹ 水野 淳宏*¹ 平野 恵子*¹
植松 俊彦*¹ 中島 光好*¹ 木南 純二*²

近年、死亡原因の主たる位置を占める心筋梗塞や脳梗塞等の血栓性疾患、さらに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 の合成酵素阻害薬や受容体レベルでの阻害作用を有する薬剤、すなわち TXA₂ 受容体拮抗薬がそれら疾患の予防ないし治療薬として注目されつつある。

SN-309 (Vapiprost) は、TXA₂ 受容体の特異的な拮抗薬として現在開発中の薬剤である。今回われわれは、健常成人男子を対象とした SN-309 の臨床第 I 相試験を行い、その安全性、忍容性、薬物体内動態について検討するとともに、とくにその血小板凝集能抑制効果について platelet rich plasma (PRP) 法と全血凝集法とを比較検討し、血小板以外の血球成分の凝固における重要性和本剤の血小板凝集抑制効果・持続性を検討したので報告する。

方法: 1) 単回経口投与試験: 健常成人男子 12 名を 3 群 (A~C 群) に分け、A 群 3 名に本剤 0 mg (プラセボ) および 5 mg を、B 群 3 名に 5 mg を、C 群 6 名に 10 mg および 20 mg の単回投与を行った。各投与間の休薬期間は、2 週間または 4 週間とした。

2) 反復経口投与試験: 同じく健常成人男子 6 名を対象とし 1 回 20 mg, 1 日 2 回 12 時間間隔

で 5 日間、計 9 回の反復投与を行った。各試験において、血小板凝集能、血液凝固能、出血時間、血圧・心拍数、臨床検査等の測定を行うとともに、薬物体内動態について検討した。血小板凝集能は通常の PRP 法とインピーダンス変化による全血法にて検討した。PRP 法では ADP, collagen および TXA₂ 受容体刺激薬である U-46619 を、全血法では U-46619 をそれぞれ凝集惹起物質として用いた。出血時間は、シンプレート法にて測定した。

結果: 1) 単回経口投与試験: いずれの投与群においても薬剤に起因すると思われる、自他覚所見、理学的検査、眼底所見、血液凝固能、一般臨床検査の異常は認められなかった。薬剤の血漿中未変化体濃度の推移は、一次吸収を含む 1 分画モデルによく当てはまり、5, 10, 20 mg 投与後の T_{max} は、それぞれ 1.25±0.25, 1.50±0.22, 1.33±0.21 時間 (Mean±S.E.), t_{1/2} は、0.99±0.10, 1.10±0.09, 1.07±0.09 時間であり、投与量による差は認められなかった。これに対し各群における C_{max} はそれぞれ 23.98±2.98, 43.00±6.68, 100.36±15.89 ng/ml, AUC はそれぞれ 63.73±9.59, 124.27±16.52, 284.39±34.26 ng·ml⁻¹·hr と、ほぼ用量依存的な増加を認めた。尿中には、未変化体はほとんど検出されなかった。PRP 法による血小板凝集能の測定では、U-46619, collagen 刺激時、および ADP 刺激時の二次凝集を有意に抑制し、その効果は、24 時間後においても持続した。U-46619 刺激時の最大凝集

*¹ 浜松医科大学薬理

〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 日本グラクソ東京研究所

率は、いずれの投与群でも投与2時間後および4時間後にはほぼ100%抑制され、その後の抑制率の時間経過に用量依存性が認められ24~48時間持続した。U-46619刺激時の全血法による測定においても、PRP法とほぼ同様であり、5mg投与群におけるPRP法と全血法とを比較すると投与後24時間後の抑制は全血法での測定の方が強い傾向が認められた。出血時間は10mg群で投与2時間後に、20mg群で8時間後に有意な延長を認めしたが、いずれの投与群においても24時間後にはほぼ投与前値に回復した。

2) 反復経口投与試験：6名中1名にGOT、GPT値の軽度上昇（GOT：投与前26→4日目37kU/ml, GPT：31→48kU/ml）を認めたため、被験者の安全を最優先しただちに8回目以降の薬剤投与を中止した。中止1~4日後の検査でもさらに若干の上昇傾向は認められたが、7日後の検査ではすべて正常値に回復していた。投与中止3日、および7日後における本薬剤に対するリンパ球幼若化反応は陰性、腹部エコー検査では投薬以前よりあったと思われる軽度の脂肪肝が認められた。この例以外に、本薬剤に起因すると思われる自他覚所見、一般臨床検査値等の異常は認められなかった。反復投与時における薬物動態パラメータを、初回投与時と最終投与時と比較すると、 T_{max} は、それぞれ 1.00 ± 0 、 1.20 ± 0.20 時間、 $t_{1/2}$ は 1.12 ± 0.09 、 1.18 ± 0.11 時間であり、有意な差を認めず、薬剤の異常な蓄積はないと考えられた。単回投与時と同様、尿中への未変化体の排泄はほとんど認められなかった。また、PRP法、全血法におけるすべての凝集惹起物質に対して投与2時間後よりほぼ一定の凝集抑制効果が持続し、最終投与72時間後においても有意な凝集抑制効果が認められた。PRP法においてはU-46619刺激時の凝集抑制率が最も大きく初回投与2時間後より最終投与48時間後までほぼ100%の抑制であった。全血法による凝集抑制についてもほぼ同様であった。出血時間の有意な延長は、全経過

を通じて認められなかった。

考察：SN-309単回投与時の血漿中未変化体濃度は用量に比例して増加し、半減期は用量にかかわらずほぼ一定で約1.0~1.2時間と比較的短いにもかかわらず、血小板凝集抑制効果は投与後速やかに発現し約48時間持続した。連続投与により薬物体内動態パラメータはほとんど変化せず異常な蓄積は認められなかった。一方、血小板凝集抑制効果は最終投与後72時間以上持続した。以上の点より、SN-309は血小板のTXA₂受容体に強い親和性を有し、血漿中濃度の持続時間に比し、その血小板抑制効果が長時間持続するものと考えられた。U-46619による血小板凝集の抑制効果をPRP法、全血法で比較すると両法はほぼ同様の抑制効果・持続時間を示した。われわれはTXA₂合成酵素阻害薬について、そのアラキドン酸による血小板凝集を阻害する作用がPRP法に比較して全血法によって検出したいことを見いだしており（未発表）、血小板凝集における白血球等他の血球成分の重要性が示唆されている。今回、本剤が両方法によってもほぼ同程度の血小板凝集阻害作用を示し得たことから、TXA₂合成酵素阻害薬に比して、他の血球成分の関与する血小板凝集をも阻害する可能性を示唆し、その持続性ととも臨床での効果が大きいと期待されるものである。また、安全性をも考慮すると、20mg1日1回で強力に安全な血小板凝集抑制効果が期待できると考えられた。

文 献

- 1) Attilio, M.: Platelet adhesion and aggregation mechanisms: Importance in acute cardiovascular syndromes and effects of thromboxane A₂ antagonism. *Circulation*, **81**: Supplement I (1990).
- 2) Lumley, P. et al.: GR 32191, a highly potent and specific thromboxane A₂ receptor blocking drug on platelets and vascular and airway smooth muscles in vitro. *Br. J. Pharmacol.*, **97**: 783 (1989).