

Dihydroergotoxine mesylate 徐放性カプセル単回 投与時の体内動態と年齢の影響

植松俊彦*¹ 長嶋 悟*¹ 金丸光隆*¹
中島光好*¹ 笹生俊一*² 佐藤 隆*³

Dihydroergotoxine mesylate (DHE) は脳内の dopamine, serotonin 等の神経伝達系に作用し、脳代謝賦活作用・脳血管拡張作用を示すことから、脳代謝賦活剤・脳循環改善剤として国内外で臨床的に広く用いられている薬剤である。DHE は経口投与時の吸収率が低くまた、肝初回通過効果が大きいことが知られている。肝クリアランスが大きい薬物においては加齢によるクリアランスの低下がしばしば認められ、高齢患者において血中濃度の上昇が経験される。DHE においても高齢者の生体内利用率が若年者の約3倍あるという報告もなされている。

TY-0032 は経口投与後の血中濃度を持続させることを目的に開発された徐放性カプセル剤である。従来、血中 DHE 濃度測定はラジオイムノアッセイ法 (RIA) で行われるが DHE 未変化体に対する特異性に難点が認められていた。今回われわれは DHE に対して高い特異性を有する千田らの開発した RIA 法¹⁾ を用いて、健常人における TY-0032 経口投与後の DHE 未変化体の体内動態を DHE 普通錠ヒデルギン (HYD) 経口投与後のそれと比較し、脳血管障害後遺症患者での体内動態試験の結果をもあわせて、DHE 体内動態に及ぼす加齢の影響について検討した。

方法：20代・30代 11名および40代・50代 8名の健常男子成人志願者にそれぞれ1週間以上

の休薬期間をおいた別の機会にクロスオーバー法にて HYD 1mg 錠3錠と、それと同等な TY-0032 を1カプセル早朝空腹下に単回経口投与した。これとは別に発症後1カ月以上経過し、症状の安定した脳梗塞および脳出血の患者に TY-0032 を1カプセル1日2回投与した際の DHE 体内動態を、年齢によって層別した50代・60代8名および70代・80代8名の患者群と比較した。

血中および尿中 DHE 未変化体濃度は、DHE のインドール骨格 N-1 位に BSA を結合させた複合体でモルモットを免疫して得られた抗血清を用いた特異性の高い RIA 法を用いて測定した。

得られた血中薬物濃度はその平均値を一次吸収過程を含む one-compartment open model により、非線形最小自乗法プログラム (ELSFIT) にて解析するとともに、個人ごとに model independent parameter をもとめた。

結果：健常男子 20代・30代群および40代・50代群ともに TY-0032 は HYD と比較すると投与後 24時間までの DHE 血中濃度曲線下面積 (AUC) の約 1.5 倍の増加、すなわち、生体内利用率の上昇が認められた。40代・50代群では尿中未変化体排泄率を測定しているが投与後 24時間までのそれは HYD 投与後 0.07~0.08%、TY-0032 投与後は 0.09~0.1% といずれもきわめて低く大差はなかった。20代・30代群と40代・50代群とを比較すると DHE の最高血中濃度 (C_{max}) では約2倍、AUC では約3倍と著明な年齢による DHE 血中濃度の上昇を認めた。

脳血管障害後遺症患者においては採血ポイント

*¹ 浜松医科大学薬理

〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 国立療養所宮城病院理学診療科

*³ トーアエイヨー株式会社研究開発部

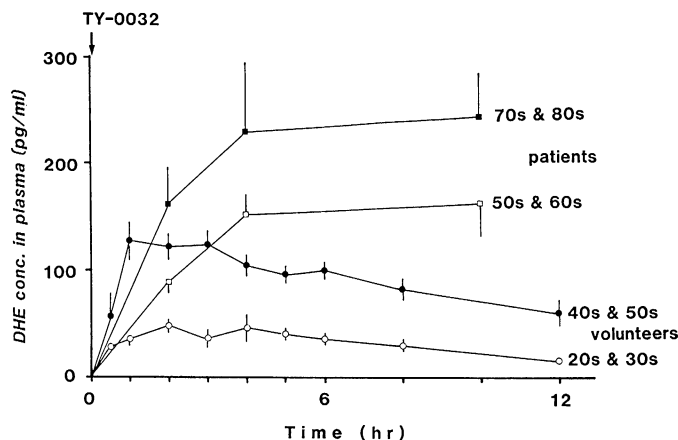


Fig. TY-0032 (3 mg) 1カプセル投与後の Dihydroergotoxine 血中濃度の経時変化. 20代・30代および40代・50代健常被験者 ○—○ ●—●, 50代・60代および70代・80代脳血管障害後遺症患者 □—□ ■—■.

が健常被験者より少ないものの初回投与後の血中 DHE 濃度から見て吸収はさらに遅延し, C_{max} および AUC ともに増大していることが示唆された (Fig.). 50代・60代と70代・80代の二つの年齢層に層別解析するとより高齢群でそれが著名に認められた. 定常状態と考えられる投与開始4週めと8週めとでは, 両年齢層の差は明らかであり DHE 平均血中濃度はより高齢群で約2倍に達した.

考察: 今回の研究は, 20代・30代の被験者で行われた臨床第一相試験で得られた薬物体内動態試験結果と脳血管障害後遺症患者での臨床試験で得られたとそれとの比較により, TY-0032 投与後の DHE 血中濃度に対する年齢の影響が大きいことが示唆されたため, 比較的高齢な健常被験者を対象として, 薬物体内動態試験を行った. その結果は予想どおり年齢が高い群で DHE 生体内利用率が高いというものであった. この事実は DHE の徐放剤である TY-0032 についてのみ見られたものではなく, 普通錠である HYD についても同様に見られた.

加齢に伴う生理的変動には肝機能の低下があり, 加齢によって肝血流量が若齢者の $2/3 \sim 1/2$

になることが知られており, 高齢者ではプロプラノロールのような肝クリアランスが大きい薬物の血中濃度が若齢者に比し上昇することが報告されている. 本剤の尿中排泄率はきわめて低くまた若齢者と高齢者で差は認められていないので, 加齢に伴う腎クリアランスの低下によるものとは考えられない.

一方, 脳血管障害後遺症患者においては吸収相の著明な遅延も認められている. したがって本患者においては臥床, および腸管の自律神経障害による腸管運動の低下あるいは麻痺による腸内停留時間の延長も関与しているものと考えられる.

いずれにしても DHE は肝初回通過効果の大きい薬剤であり, 年齢の増加に伴う経口投与後の血中濃度の上昇に加齢による肝血流・肝機能低下が大きく関与しているものと考えられ, 高齢者におけるきめ細かな DHE 投与設計が求められる.

文献

- 1) 千田 敏, 奈良武志, 大久保正: 特異的抗血清を用いるラジオイムノアッセイによる血しょう中 Dihydroergotoxine の測定. 薬学雑誌, 108: 58-65 (1988).