Tranexamic Acid のヒトにおける吸収・排泄

佐野光司* 伯水英夫*
小島千枝子* 秋元健*

(受付: 1976 年 6 月 28 日)

Absorption and Excretion of Tranexamic Acid following Intravenous,
Intramuscular and Oral Administrations in Healthy Volunteers

Mitsuji SANO* Hideo HAKUSUI* Chieko KOJIMA*
and Takeshi AKIMOTO*

* Research Institute, Daiichi Seiyaku Co. Ltd.

The pharmacokinetic evaluation of tranexamic acid following intravenous (i. v.) and intramuscular (i. m.) administrations to three volunteers, and oral administration (p. o.) to ten volunteers was made. The results obtained from various administration routes are discussed.

The maximum plasma levels of tranexamic acid were $21.2 \mu\text{g/ml}$ at 0.5 hour after i. m. administration (500 mg dose), and $6.0 \mu\text{g/ml}$ at 2 hours after oral administration (500 mg dose), and the plasma level at 15 minutes after i. v. administration (1000 mg dose) was $60 \mu\text{g/ml}$. The biological half-lives for i. v., i. m. and p. o. were 1.9, 2.0 and 3.3 hours, respectively. Urinary excretion of tranexamic acid during 24 hours after administration was 80% of the dose for i. v., 76% for i. m. and 40~70% for p. o. This suggests that tranexamic acid is absorbed slowly from the intestine and is mainly eliminated from the kidney.

Key Words : Tranexamic acid, Blood concentration, Urinary excretion, Human trial, Amino acid analysis

Tranexamic acid (*trans*-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid) は抗プラスミン薬としてすでに広く臨床で利用されている。その適応症は出血性疾患の異常出血、手術時の異常出血、ア

レルギー、炎症性病変に起因する各種皮膚疾患、咽喉頭疾患等である。その作用機序は線維素溶解現象におけるプラスミノーゲンのアクチベーターあるいはプラスミンの作用を阻止するものと考えられている¹⁾。この抗プラスミン作用は血中あるいは組織内の抗プラスミン薬濃度に直接関与する

* 第一製薬株式会社研究所

もので、抗プラスミン薬である tranexamic acid (以下 TA と略称) のヒトでの血中濃度と尿中排泄の挙動を知ることは臨床上有用なことである。

ヒトの生体試料中の TA の測定に関しては従来抗プラスミン活性に基づく方法と、化学的な方法ですでに幾つかの報告がある。藤巻²⁾はヒトに TA を静注、筋注ならびに経口投与したときの血中濃度を線維素溶解時間測定法により行っている。阿部³⁾も同様な方法で静注時の血中濃度を測定している。また Andersson 等⁴⁾はヒトにおける TA の血中、臓器内濃度および尿中排泄を濾紙電気泳動で分離後ニンヒドリン発色による比色定量法により行っている。同様な方法で Kullander⁵⁾は分娩直後の母体液と臍帯血中濃度の比較を行い、Eriksson⁶⁾は健康男子を用い静注時の pharmacokinetics について検討している。最近宮崎等⁷⁾は TA-d₆ 体を内部標準とするマスフラグメントグラフィによる定量法を確立し、ヒトでの血中濃度測定に応用している。その他放射性同位元素標識体を用いた動物実験⁸⁾⁹⁾、in vitro での実験¹⁰⁾¹¹⁾等数多く報告されている。

今回我々は TA を健康男子に静注、筋注および経口により投与し、血中濃度の時間的推移および尿中排泄をアミノ酸分析法により検討しその生物薬剤学的な評価をも併せて行ったので報告する。

実験材料および方法

1. 使用薬剤

トランサミン S 注 (10 W/V%) : 1 ml 中 TA 100 mg を含む pH 7.0~8.0 の無色澄明な注射液で浸透圧は約 2 (0.9%生理食塩水に対する比) である。

トランサミンカプセル : 1 カプセル中 TA 250 mg を含むオレンジとクリーム色のカプセル剤である。

トランサミン錠 : 1 錠中 TA 250 mg を含む白色裸錠である。

2. 被験者

健康な年齢 20~48 歳 (体重 49~76.5 kg) の男

Table 1 Subjects

Group	Subject	Years of age	Weight
A	T. Y.	48	76.5 kg
	H. F.	51	75.0
	A. K.	39	65.0
B	H. N.	24	58.0
	Z. N.	48	52.0
	T. H.	44	54.0
	Y. K.	44	67.0
	S. T.	37	67.0
C	S. I.	38	60.0
	S. S.	20	49.0
	Y. T.	28	60.0
	I. H.	32	63.0
	H. T.	29	50.0

子 13 名で、3 名を 1 群とする A 群と 5 名を 1 群とする B、C 群に分けた (Table 1)。両群共投与 1 週間前より如何なる薬剤をも服用を避け、B、C 群は投与当日の朝食は自由摂取とした。

3. 薬物の投与および試料の採取方法

静脈内注射 : 被験者 A 群 3 名にトランサミン S 注 10 ml を約 3~4 min を要して i. v. に注入し、注射後ヘパリンナトリウムで処理した注射筒を用い、0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 hr に 6 ml ずつ採血した。血漿採取後に凍結保存した。尿は投与直前に排尿し、投与後 0~4 hr, 4~8 hr, 8~24 hr の 3 回に分けて採取し、各時間帯ごとに尿量を測定後その 40 ml を凍結保存した。

筋肉内注射 : 被験者 A 群 (i. v. 試験 1 週間後) 3 名にトランサミン S 注 5 ml を約 30 sec を要して上腕筋肉内に注射し、投与後の採血、採尿は i. v. 注射に準じて行った。

経口投与 : 被験者 B、C 群の各 5 名に朝食後 30 min、それぞれトランサミン錠の 2 錠および 1 錠を p. o. 投与した。投与後の採血は 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 hr に 6 ml ずつ採取した。採尿は i. v. の場合に準じた。B 群はさらに 1 週間後に 2 個のトランサミンカプセルを投与した。採血、採尿方法はトランサミン錠の場合に準じた。

4. トラネキサム酸の定量

血漿試料の調製：血漿 2 ml (a), 蒸留水 11 ml および 50%トリクロル酢酸水溶液 5 ml をそれぞれ正確に採り, 混和振盪し, 遠心分離する. 上澄液の 15 ml を正確に採り, エーテル 15 ml を用い 2 回抽出する. 水層を定量的に採り, 70°C の水浴中で減圧乾固する. 残渣を緩衝液 (クエン酸緩衝液, pH 6.5, Na イオン強度 0.35 M) に溶かし正確に 1.5 ml (b) とする. これを血漿試料溶液とする.

尿試料の調製：尿 3 ml (a) を正確にとり, N-HCl 0.5 ml を加えてメンブラン濾過を行い, 蒸留水でよく洗い洗液母液は合併して濃縮乾固する. 残渣を蒸留水 3 ml に溶解し, 定量的に遠心分離管に移す. これをクロロホルム 4 ml で 1 回, および水層を N-NaOH でアルカリ性とした後ベンゼン 5 ml で 1 回それぞれ洗浄抽出し, 水層を定量的に採取する. 最後に N-HCl で中和し, 濃縮乾固後残渣をクエン酸緩衝液に溶かし正確に 3 ml (b) とする. これを尿試料溶液とする.

分析条件：試料溶液 0.5 ml を正確にアミノ酸分析計に注入し, 下記条件に従って分析する.

装置；日立アミノ酸自動分析計 KLA-5 形
分析カラム；スルホン酸系陽イオン交換樹脂
(日立カスタム # 2613, 9 mm×550 mm)

カラム温度；55°C

溶離緩衝液；クエン酸緩衝液 (pH 6.5, Na イオン強度 0.35 M), 尿試料分析の時はこの緩衝液に先立ってクエン酸緩衝液 (pH 6.0, Na イオン強度 0.35 M) を 40 min 間流す.

緩衝液流速；60 ml/hr

ニンヒドリン試薬流速；30 ml/hr

検出波長；570 nm

自動分析プログラムサイクル：血漿 2 hr 10 min, 尿 2 hr 50 min

分析結果の計算：分析は外部標準法により行う. TA 標準液 (100 μg/ml) を予め調製し, その 0.5 ml を試料と同一条件で分析し, 試料および標準液の TA の peak 面積の相対比から計算する.

生体試料 (血漿または尿) 中

の TA の濃度 (μg/ml)

$$= \frac{(HW)_{SA}}{(HW)_{ST}} \times 50 \times \left(\frac{18}{15}\right) \times \frac{1}{a} \times \frac{b}{0.5}$$

(* 血漿のみ)

但し (HW)_{SA}：試料溶液の TA の peak 面積

(HW)_{ST}：標準溶液の TA の peak 面積

50：標準溶液 0.5 ml 中の TA の量 (μg)

18/15：試料溶液調製時の稀釈係数

a：試料 (血漿, 尿) 採取量 (ml)

b：試料溶液最終定容 (ml)

結 果

1. 分析方法

アミノ酸分析計による定量に関し, 生体試料の前処理方法, 分析条件について若干検討を加えた. 前処理については一般に行われている全アミノ酸分析法での試料溶液調製法に準じて行ったが回収率が必ずしも良好でなく, 例えばピクリン酸による除蛋白法では数 μg/ml の試料で回収率 50~60% で, 特に低濃度での回収率が悪かった. そこで低レベルでの回収率を改善する目的で種々検討した結果 Fig. 1 に示すような前処理法を得た.

本法では除蛋白法として血漿でトリクロル酢酸

Fig. 1 Preparation of the analytical samples.

法, 尿でメンブラン濾過法を採用した. 前者においては TA の蛋白結合の影響と低レベルでの損失を考慮し, また過剰の除蛋白剤の除去の容易なトリクロル酢酸を選んだ. また後者においては蛋白結合は考慮に入れる必要がなく, また濃度も測定に十分な濃度を有するので, 出来るだけ操作の簡略化を目的として行った. 以上の結果, 本法での前処理を行った場合 2~6 ml の生体試料を用い, 前処理後の最終濃縮度を 1.5~3.0 ml としその 0.5 ml をアミノ酸分析計で分析した時, 生体中の成分に妨害されることなく分析可能な TA の絶対量は 2~80 μg であった. 従って生体試料中の TA の濃度として約 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of plasma or urine 以上で本法を適用し得る. 本濃度における標準誤差は ± 0.15 以下である.

溶離緩衝液は生体中の妨害アミノ酸, オリゴペプチド, あるいはアミン等によって影響されるので生体試料源によって若干の検討が必要である. 本分析法における分離カラム (日立カスタム # 2613) を用いた時の pH の保持時間に及ぼす影響は Fig. 2-A, B に示すように, 血漿では TA がまず現われ, つづいて中性アミノ酸のチロシン, フェニールアラニンが認められた. 尿においてははじめにチロシン, フェニールアラニンが現われ, 1 hr 12 min のところに TA が認められた.

2. 静脈内投与

被験者 3 名中 1 名が採尿に失敗したので 2 例についてのデータを記載する. i. v. 後 15 min では平均 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示し, 以後時間の経過と

Fig. 2-A Chromatogram of amino acids and tranexamic acid in plasma.

Fig. 2-B Chromatogram of amino acids and tranexamic acid in urine.

Fig. 3 Plasma levels of TA 1000 mg/man, i. v.

Fig. 4 Cumulative urinary excretion of TA in man.

Fig. 5 Plasma levels of TA 500 mg/man, i. m.

共に減少し、6 hr 後には最高濃度の 1/10 以下となった。血漿中濃度および時間的推移に関してはほとんど個体差は見られなかった (Fig. 3)。血漿中濃度の対数目盛に対する時間的推移では二相性を示し、第二相の 1~6 hr 値から求めた生物学的半減期は 1.9 hr であった。尿中排泄は投与後の 24 hr の総排泄率でみると投与量に対して約 80% を示し、ほぼプラトーに達した (Fig. 4)。

3. 筋肉内投与

i. v. 投与実験終了 1 週間後に被験者 A 群 3 名に i. m. 投与を実施した。i. m. 後 30 min で最高値を示し、注射部位から血液内への移行に約 30 min を要することを示した。最高濃度は平均 $21.2 \mu\text{g/ml}$ の値を示し、以後時間の推移と共に減少し、6 hr 後に最高値の $1/6 \sim 1/7$ の値を示し、平均 $3.3 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 5)。1~6 hr 値から求めた生物学的半減期は 2.0 hr であった。尿中排泄は投与後 4 hr で投与量の 55%、24 hr で 75% が未変化体で排泄された (Fig. 4)。

4. 経口投与

a) 錠剤 2 錠 (250 mg/錠) を被験者 B 群に投与し、その血漿中濃度の時間的推移を求めた。各被験者共最高血中濃度は 2~3 hr 後に現われ、その濃度は $4.5 \sim 8.6 \mu\text{g/ml}$ であり平均 $5.9 \mu\text{g/ml}$ であった。6 hr 後には最高濃度の $1/2 \sim 1/3$ で 2.7

Fig. 6 Plasma levels of TA in individual subject, transamin tablet 500 mg, p.o.

Fig. 7 Plasma levels of TA in man.

~ $3.6 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Fig. 6)。尿中排泄は 24 hr 後で投与量の 30~52% の排泄率を示し、なお若干の増加傾向をもっている。

b) カプセル剤 2 個 (250 mg/カプセル) を被験者 B 群に投与し、その血漿中濃度の時間的推移を求めた。各被験者共最高濃度は 2~3 hr に現われ、 $4.1 \sim 7.0 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示し平均 $5.1 \mu\text{g/ml}$ であった。6 hr 後に $1.9 \sim 3.7 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示し徐々に低下の傾向を示した。尿中排泄は 24 hr 後

で投与量に対し 24~59%の排泄率を示し、なお若干の増加の傾向を示している。

c) 被験者C群に錠剤1錠を投与し、前記同様に血漿中濃度を測定した。最高濃度は2~3 hr後に現われ、2.6~4.7 $\mu\text{g/ml}$ で平均 3.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与後 6 hr で最高値の 1/2~1/3 の値を示し、1.4~2.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄は 24 hr 後で投与量の 41~79%の排泄率を示し、なお若干の増加の傾向を示した。

以上の結果を Fig. 4, 7 に示す。

総括ならびに結語

抗プラスミン薬 tranexamic acid (TA) のヒトにおける吸収、排泄を検討する目的で健康男子志願者を対象として TA の血中濃度および尿中排泄量を測定し得られた結果について若干の検討を加えた。

TA を i. v. した場合血漿中の濃度は二相性を示し比較的速い時間的消失推移を示した。筋注の場合も濃度の消失推移に関しては同様な傾向を示すが、投与直後筋肉内から血液内への移行すなわち吸収の過程があるため投与後 0.5 hr に明らかな濃度の極大を示した。両投与経路における初濃度（血漿中）を外挿法により求めるとそれぞれ 71.2 $\mu\text{g/ml}$ および 25.3 $\mu\text{g/ml}$ 、また生物学的半減期は 1.9 hr および 2.0 hr である。また静注のデータから求めた分布容積は 42,388 ml である。

経口投与においては錠剤、カプセル剤共に吸収には大差なく血漿中濃度はほぼ同様な傾向を示した。しかし吸収過程での個人差は大きかった。すなわち最高血漿中濃度は 2~3 hr に分布し、その値は約 2 倍弱のバラツキを示した。平均して最高血漿中濃度は錠剤 500 mg/1 回投与群で 6.0 $\mu\text{g/ml}$ 、カプセル剤 500 mg/1 回投与群で 5.5 $\mu\text{g/ml}$ 、錠剤 250 mg/1 回投与群で 3.9 $\mu\text{g/ml}$ であり、同一の傾向と dose response もよく現われている。これ等の経口投与群における生物学的半減期は 3~6 hr の血漿中濃度から求めてそれぞれ 3.3, 3.3, 3.1 hr となりほぼ一定の値を示した。静注、筋注のそれと比較して若干長い半減期を有するが、

これは後述するように吸収過程が遅く、かなりの部分が未吸収のまま糞中に排泄されていることから考え、その影響によるものと思われる。

尿中排泄は静注および筋注において 24 hr 後に投与量のそれぞれ 80%および 76%の排泄率を示した。これは吸収した TA のほとんどが未変化体として排泄されることを示しており、残余の部分はさらに徐々に排泄されるかあるいは代謝物、抱合体等となることが考えられる。ヒトにおける TA の代謝物についてはさらに検討中であり、別報において報告の予定である。いずれにしても TA は比較的代謝され難くラットの場合と同様に未変化体として大部分が排泄されると考えられる。p. o. 投与における尿中排泄率は投与量の約 40~70%で投与量が多くなると排泄率が低下する傾向にある。これは一般に吸収性の悪い薬剤に見られることで、残りは大部分糞中に排泄されている。

文 献

- 1) Okamoto, S., Takada, Y., Okamoto, U.: An active stereo-isomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo. *Keio J. Med.*, **13**: 177 (1964).
- 2) 藤巻道男: トランサミンの抗プラスミン作用と測定法。臨床と研究, **43**: 1911-1914 (1966).
- 3) 阿部恒男: 結合型エストロゲン Premarin の血液線溶系に及ぼす実験的臨床的研究および抗プラスミン剤 Rikavarin の抗プラスミン作用と血中濃度についての検討。薬理と治療, **2**: 1113-1122 (1974).
- 4) Andersson, L., Nilsson, I. M., Liedberg, G. et al.: Antifibrinolytica Vergleichende Untersuchungen von trans-4-(Aminomethyl) cyclohexancarbonsäure, Aminocarbonsäure und p-Aminomethylbenzoesäure. *Arzneim.-Forsch.*, **21**: 424-429 (1971).
- 5) Kullander, S., Nilsson, I. M.: Human placental transfer of an antifibrinolytic agent (AMCHA). *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, **49**: 241-242 (1970).
- 6) Eriksson, O., Kiellman, H., Pilbrant, Å. et al.: Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, **7**: 375-380 (1974).

- 7) Miyazaki, H., Ishibashi, M., Idzu, G. et al. : Mass fragmentographic determination of *trans*-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid (tranexamic acid) by use of peak matching operation. Chem. Pharm. Bull., 23 : 1806-1813 (1975).
- 8) 豊島滋, 瀬戸淑子, 藤田晴久ほか : ^{14}C -トランサミンの生体内分布. 基礎と臨床, 5 : 740-748 (1971).
- 9) 浅賀まき子, 岡本途也, 浅賀英世ほか : 扁桃の局所線溶と抗プラスミン剤について. 日本耳鼻咽喉科学会会報, 74 : 462-463 (1971).
- 10) 高田由美子 : In vitro および in vivo における線溶抑制物質の抑制効果の差異. 日本生理学雑誌, 28 : 59-64 (1966).
- 11) Donner, L. and Housková, J. : On the action mechanism of some fibrinolysis inhibitors. Thrombos. Diathes. Haemorrh., 18 : 439-446 (1968).