血液透析患者における sarpogrelate hydrochloride の 体内動態についての検討

稲荷場ひろみ 田 中 寛* 吉 本 充* 河 合 誠 朗*
大 町 哲 史*
大野記念病院腎臓内科 同泌尿器科*

key words : 血液透析患者, 閉塞性動脈硬化症, sarpogrelate hydrochloride, 体内動態, セロトニン
〈要旨〉

維持期の血液透析患者 12 例に対し透析日, 非透析日それぞれに, セロトニンタイプ 2 受容体の選択的拮抗薬である sarpogrelate hydrochloride 100 mg を経口で単回投与し, 経時的に血漿中の sarpogrelate hydrochloride 未変化体および主要代謝物 M-1 の濃度を測定した。同時に血漿セロトニン濃度に対する薬剤投与の影響を調べた。また, 透析日にはダイアライザーの前後で採血し, 薬剤の透析クリアランスを算出した。薬物動態は透析日, 非透析日で差がなく, 非透析日の未変化体と M-1 の最高血中濃度 (Cmax) はそれぞれ 437.1 ± 381.3 ng/ml, 28.3 ± 4.5 ng/ml, 半減期 ($T_{1/2}$) は 0.9 ± 0.3 h, 1.5 ± 0.4 h であり健常人での報告と類似した値であった。Tmax は未変化体で 2.2 ± 1.3 h, M-1 で 2.5 ± 2.2 h であり, 健常人での報告に比べて遅延がみられた。未変化体と M-1 の透析クリアランスはそれぞれ 0.84 ml/min, -2.54 ml/min であり透析性はほとんどないと考えられた。薬動学的パラメータを用いて, 健常人の常用量である sarpogrelate hydrochloride 100 mg 錠, 3 錠を 3 分服で連日服用した場合を想定して求めたシミュレーションでは未変化体, M-1 ともに蓄積性はないと考えられた。以上の結果より血液透析患者に対して本薬剤は健常人と同じ用法用量での投与が可能であると考えられた。また血液透析患者の血漿セロトニン濃度は正常範囲にあり sarpogrelate hydrochloride の投与や, 透析により有意な変化を示さなかった。

Pharmacokinetics of sarpogrelate hydrochloride in hemodialysis patients

Hiroimi Inariba, Hiroshi Tanaka*, Mitsuru Yoshimoto*, Nobuaki Kawai*, Tetsuji Ohmachi*
Department of Nephrology, Department of Urology*, Ohno Memorial Hospital

The pharmacokinetic properties of sarpogrelate hydrochloride (sarpogrelate), a selective serotonin type 2 receptor antagonist, were investigated in twelve patients on maintenance hemodialysis (HD). A single dose (100 mg) of sarpogrelate was administered orally, and plasma levels of sarpogrelate and M-1, a major metabolite of sarpogrelate that has more potent antiserotonergic effects, were measured on a HD day and a non-HD day. The hemodialytic clearances of sarpogrelate and M-1 were investigated on the HD day.

On the non-HD day the maximum concentration (Cmax) and the half-life ($T_{1/2}$) of sarpogrelate were 437.1 ± 381.3 ng/ml and 0.9 ± 0.3 h, respectively. The Cmax and $T_{1/2}$ of M-1 were 28.3 ± 4.5 ng/ml and 1.5 ± 0.4 h, respectively. These data were similar to those in healthy volunteers. The time to maximum concentration (Tmax) of sarpogrelate and M-1 was 2.2 ± 1.3 h and 2.5 ± 2.2 h, respectively. There were no significant differences between the pharmacokinetic parameters on the HD day and on the non-HD day. The hemodialytic clearance of sarpogrelate and M-1 was 0.84 ml/min and -2.54 ml/min, respectively. These data suggest that little drug was removed by HD.

A simulation calculated on the basis of the above pharmacokinetic parameters indicated that there was no cumulative action when 100 mg of sarpogrelate was consecutive days given to hemodialytic patients three times a day.

We measured plasma concentrations of serotonin in hemodialysis patients on a HD day and a non-HD day. Plasma serotonin concentrations did not rise in the hemodialysis patients. There were no significant changes in the plasma serotonin concentration of the hemodialytic patients after a single dose of sarpogrelate.

緒言

長期透析患者の増加, 透析患者の高齢化により, 慢性動脈閉塞による末梢循環障害は透析患者の重要な合併症となってきた¹⁾. 現在, 閉塞性動脈硬化症の薬物療法には, 抗血小板療法, ヘパリン, ワーファリンや抗トロンビン剤による抗凝固療法, ウロキナーゼによる血栓溶解療法, PGE₁ による血管拡張療法などがある. なかでも最も一般的に行われている抗血小板療法には各種の薬剤が用いられているが, その効果は十分とはいえない. 最近, セロトニンのタイプ 2 (5-HT₂) 受容体を遮断する 5-HT₂ ブロッカーである sarpogrelate hydrochloride が新しい機序を有する抗血小板薬として注目されている²⁾. sarpogrelate hydrochloride 自体, 血小板凝集抑制作用を有するが, 体内で脱エステル化を受けてより強力な血小板凝集

抑制作用を有する M-1 になることが知られている²⁾. この薬剤は, 5-HT₂ 受容体に特異的に働き, 副作用が少ないのが特徴である^{2~4)}. 今後, 透析患者の閉塞性動脈硬化症に対しても本剤の効果が期待されるが, 今までのところ腎不全を有する患者に対する sarpogrelate hydrochloride の投与の報告はなく, その体内動態は明らかでない. そこで今回, 血液透析患者における sarpogrelate hydrochloride の体内動態を検討し, 用法容量について検討した.

対象と方法

病態の安定した維持血液透析患者 12 例を対象とした. 腎不全の原疾患は, 慢性糸球体腎炎 4 例, 多発性嚢胞腎 1 例, 糖尿病性腎症 7 例であった. 対象患者の透析歴は 3 か月から 118 か月で, 1 回 4 時間, 週 3 回の血液透析を受けていた. 血液生

表 1 Patients profiles

	Age (years)	Sex	BW (kg)	Original disease	Dialysis history (months)	Biochemical examination			
						TP (g/dl)	Alb (g/dl)	AST (U/l)	ALT (U/l)
1	49	M	57.0	CGN	24	7.0	4.0	10	8
2	53	F	36.0	DM	33	7.1	4.1	12	15
3	54	F	31.0	DM	33	8.6	3.9	22	17
4	75	M	57.3	DM	15	7.0	4.0	7	6
5	56	F	36.0	CGN	42	7.5	4.2	12	7
6	57	F	41.6	DM	31	6.3	3.9	11	3
7	73	F	29.2	DM	39	7.2	3.8	11	4
8	73	M	55.0	DM	3	6.7	3.7	7	2
9	47	M	50.0	CGN	9	7.6	4.6	12	10
10	58	M	59.2	ADPKD	118	7.1	3.9	18	5
11	63	M	54.0	CGN	16	6.4	3.7	14	10
12	62	F	47.0	DM	20	7.6	4.1	13	7

CGN : chronic glomerulonephritis, DM : diabetes mellitus,

ADPKD : autosomal dominant polycystic kidney disease, TP : total protein,

Alb : albumin

化学検査で肝機能障害を示したものは対象から除外した(表1)．ダイアライザーは全例、再生セルロース膜 (CDAK 80H もしくは CDAK 110H) を使用した．透析は重炭酸透析で透析液流量は 500 ml/min, 血液流量は 180~200 ml/min に設定した．透析液の組成は以下に示す． Na^+ 140 mEq/l, K^+ 2.0 mEq/l, Ca^{++} 3.0 mEq/l, Mg^{++} 1.0 mEq/l, Cl^- 110 mEq/l, CH_3COO^- 8 mEq/l, HCO_3^- 30 mEq/l, ブドウ糖 100 mg/dl.

試験は透析日と非透析日にそれぞれ行った．透析日には透析開始と同時に sarpogrelate hydrochloride 100 mg を 100 ml の水で服用させ薬剤投与直前, および投与後 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間, 4 時間, 6 時間, 8 時間, 12 時間に採血を行い血漿中の sarpogrelate hydrochloride 未変化体およびその主要代謝物 M-1 の濃度を測定した．また薬剤服用 2 時間後にはダイアライザーの動脈側と静脈側より同時に採血し未変化体と M-1 の透析クリアランスを求めた．1 週間のウォッシュアウトのち非透析日にも同様に sarpogrelate hydrochloride 100 mg を 1 回経口投与し, 投与後 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間, 4 時間, 6 時間, 8 時間, 12 時間に血漿中の未変化体濃度と M-1 濃度を測定した．また透析日, 非透析日ともに薬剤投与前および薬剤投与後 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間に血漿セロトニン濃度を測定した．血液透析の血漿セロトニンに対する影響をみるため, 薬剤非投与時にも透析前, 透析 1, 2, 4 時間目に血漿中の濃度を測定した．血漿 sarpogrelate hydrochloride 濃度と M-1 濃度は HPLC-蛍光法で測定した．測定限界はそれぞれ, 10 ng/ml と 5 ng/ml である³⁾．血漿セロトニン濃度は HPLC-蛍光法で測定した⁵⁾．薬動学的パラメータの透析日と非透析日の比較には Wilcoxon の符号付順位和検定を行った．群間比較には Mann-Whitney の U 検定を行った．血中セロトニン値については各時点と薬剤内服前との差を求め, 各時点で Kruskal-Wallis の検定を行った．全ての値は平均値±標準偏差で示した．薬動学的検討は最高血中濃度 (Cmax), および最高血中濃度到達時間 (Tmax) は測定値より直接求めた．

図 1 Plasma concentration profiles for sarpogrelate after administration of 100 mg sarpogrelate on a day with HD (n=12; closed circles) and on a day without HD (n=12; open circles).

生物学的半減期 ($T_{1/2}$) は末端相の血漿中濃度を対数変換して最小二乗法により消失速度定数 (λ) を算出し, $\ln 2/\lambda$ により求めた．血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC (24 h)) は trapezoidal 法により求めた．

透析クリアランスは, 次の式により計算した．

$$\text{Clearance (ml/min)} =$$

$$(\text{Ca} - \text{Cv}) / \text{Ca} \times \text{QB} \times (1 - \text{Ht}/100)$$

Ca : plasma concentration in arterial line

Cv : plasma concentration in venous line

QB : whole blood flow through dialyzer

結果

sarpogrelate hydrochloride 投与後の未変化体の血漿中濃度は透析日では薬剤投与後, 2.3 時間に, 非透析日では薬剤投与後 2.2 時間に最高に達したが, 透析日, 非透析日ともに 12 時間後には全例, 測定限界以下となった (図 1)．代謝物 M-1 は薬剤投与後, 透析日では 2.3 時間, 非透析日では 2.5 時間に最高濃度に達し, 12 時間後には 1 例を除いて測定感度以下となった (図 2)．未変化体

表 2 Pharmacokinetic parameters for sarpogrelate and M-1 on a day with HD and on a day without HD

	HD	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)	AUC (24h) (ng · h/ml)
sarpogrelate	+	448.0±197.9	2.3±1.1	1.2±0.7	1,303±841
	-	437.1±381.3	2.2±1.3	0.9±0.3	926±543
M-1	+	44.1±18.9	2.3±1.1	1.7±0.3	213±276
	-	28.3±4.5	2.5±2.2	1.5±0.4	94±42

Cmax : maximum plasma concentration, mean±SD
Tmax : time to maximum concentration,
AUC (24h) : area under the plasma concentration-time curve to 24hr.

図 2 Plasma concentration profiles for M-1 after administration of 100 mg sarpogrelate on a day with HD (n=12; closed circles) and on a day without HD (n=12; open circles).

の Cmax は透析日で 448.0±197.9 ng/ml, 非透析日で 437.1±381.3 ng/ml であり Tmax は透析日で 2.3±1.1 h, 非透析日で 2.2±1.3 h で, T_{1/2} は透析日で 1.2±0.7 h, 非透析日で 0.9±0.3 h であった. AUC は透析日で 1,303±841 ng · h/ml, 非透析日で 926±543 ng · h/ml であった. これら薬動学的パラメータについては透析日と非透析日では推計学的に差はみられなかった.

M-1 についても Cmax は透析日で 44.1±18.9 ng/ml, 非透析日で 28.3±4.5 ng/ml, Tmax は透

析日で 2.3±1.1 h, 非透析日で 2.5±2.2 h, T_{1/2} は透析日で 1.7±0.3 h, 非透析日で 1.5±0.4 h, AUC はそれぞれ 213±276 ng · h/ml, 94±42 ng · h/ml であり透析日と非透析日の値に有意差はみられなかった (表 2).

以上の薬動学的パラメータを用いて sarpogrelate hydrochloride 100 mg を 8 時間ごとに投与した場合の sarpogrelate hydrochloride と M-1 の血漿中濃度理論曲線を作成した (図 3).

sarpogrelate hydrochloride と M-1 の透析クリアランスはそれぞれ 0.84±4.06 ml/min, -2.54±2.95 ml/min であった.

血漿セロトニン濃度は sarpogrelate hydrochloride 非投与時には透析前, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間で有意な変化はみられなかった. 薬剤投与によっても血漿セロトニン濃度には透析日, 非透析日ともに有意な変化はみられなかった (図 4).

考察

血液透析患者に対し sarpogrelate hydrochloride 100 mg を単回投与した場合の未変化体および M-1 の Cmax, T_{1/2}, AUC は健常人を対象に同量の薬剤を投与した報告³⁾における値と類似していた. 未変化体と M-1 の Tmax はともに健常人では約 1 時間と報告されているが³⁾, 今回の結果では Tmax が約 2 時間であり血液透析患者ではやや遅延がみられた. 一般に透析患者では消化管運動の低下がみられ胃排出能も低下しており⁶⁾, 薬剤の吸収が遅延すると考えられている⁷⁾. この

図 3 A simulation of plasma levels of sarpogrelate (thick line) and M-1 (thin line) in hemodialytic patients, calculated by the pharmacokinetic parameters, based on consecutive administration of 100 mg of sarpogrelate three times a day.

図 4 Time course changes in plasma concentrations of serotonin after administration of 100 mg sarpogrelate, on a day with HD (n=12; closed squares) and on a day without HD (n=12; open circles).

ため今回も薬剤血中濃度の立ち上がりが遅れたと考えられる。

今回得られた薬動学的パラメータは個体差がかなりあり、標準偏差が大となった。対象の性差、年齢、体重、原疾患のばらつきが個体差を大きくした可能性があると考えられた。また、前述のように透析患者では消化管の運動機能が低下している例が多く⁹⁾、その程度の差が体内動態に影響している可能性もある。sarpogrelate hydrochloride の未変化体、M-1 とともに非透析日と透析日で薬動

力学的パラメータに推計学的に差はなかったが、ばらつきが大きい信頼性には欠ける。しかしながら、透析クリアランスも非常に低値であることより透析性はほとんどないと考えられ、透析日の薬剤の増量や透析後の追加は必要ないと考えられた。セルロース膜では分子量 500 dal 程度までの物質が拡散にて除去される。sarpogrelate hydrochloride の分子量は 465.97 dal であるが⁸⁾、蛋白結合率が 95% 以上⁹⁾であるため透析によりほとんど除去されなかったと考えられる。

100 mg 錠を一日3錠、3回に分けて服用した場合を想定した血中濃度のシミュレーションからこの用法容量では薬剤の蓄積は無いと考えられた。以上より本剤は血液透析患者においても健常人と同じ用法容量での投与が可能であると考えられた。しかしながら、体重40 kg未満の群では40 kg以上の群に比し $T_{1/2}$ 、AUCともに高い傾向がみられた ($0.05 < p < 0.10$)。軽量の患者に対してはより少量からの投与を考慮する必要があると考えられた。

末梢血管障害を有する糖尿病患者では血小板内のセロトニン濃度が健常人に比し高値であるという報告がある¹⁰⁾。今回の血液透析患者における検討では、血漿セロトニン濃度を測定した。その結果、血漿セロトニン濃度が正常値以上を示したものはなく、透析中も変化はみられなかった。sarpogrelate hydrochloride の投与も血漿セロトニン濃度に影響しなかった。血液中のセロトニンはほとんどが血小板内に存在し、血漿中のセロトニンは極めて少ないといわれている¹¹⁾。現時点では血漿セロトニン濃度の意味やその変動については不明な点が多い。透析患者の血中セロトニンについては、さらに検討する必要があると考えられる。血液透析患者は動脈硬化のモデルともいわれ¹⁾、閉塞性動脈硬化症による末梢循環障害は患者の予後のみならず、QOLとも深くかかわっている。閉塞性動脈硬化症に対しては、各種治療がなされているがその効果は十分とはいえず、透析患者の易出血性や出血性病変の合併などは治療をより困難なものとしている。sarpogrelate hydrochloride は新しい機序を有する抗血小板薬で、他剤で効果がみられなかった症例に対する効果も期待でき、また安全性が高く長期投与が可能であるとされている。機序を異にする抗血小板療法との併用など今後の検討が期待される。今後、透析患者に対しても長期投与を行い、その効果や安全性を検討する必要があると考えられる。

文献

- 1) 田部井薫：虚血性心疾患。透析患者の循環器合併症（細田瑛一，浅野 泰編），p 203-214，中外医学社，東京，1988
- 2) Hara H, Osakabe M, Kitajima Y, Tamano Y, Kikumoto R：MCI-9042, a new antiplatelet agent is a selective S_2 -serotonergic receptor antagonist. *Thromb Haemostas* 65：415-420, 1991
- 3) 磯貝行秀，横瀬琢男，池本 卓，前田俊彦，秋山雅昭，原 哲人，北島安喜子，井沢 修：塩酸サルボグレラート（MCI-9042）の第Ⅰ相臨床試験—単回および連続経口投与試験—。臨床医薬7：1177-1192，1991
- 4) 山口 寛，古川欽一，坂野哲哉，吉崎 聡，中嶋光好：慢性動脈閉塞症患者における塩酸サルボグレラート（MCI-9042）の長期投与試験。臨床医薬7：1771-1782，1991
- 5) Nebinger P, Koel M：Automatic determination of serotonin in biological fluids by liquid chromatography. *J Chromatogr* 427：326-330, 1988
- 6) 伊藤正典，畠山収一，久慈一英，宮内 勉，森保人，伊藤利之，北野博嗣，泊 康男，紺井一郎，竹田亮祐：透析患者における胃排出能の検討。透析会誌25：1219-1224，1992
- 7) 中野重行：腎不全における pharmacokinetics. 腎と透析19：25-32，1985
- 8) 丹羽卓朗，山本美奈子，小松貞子，飯田成子：±2-(Dimethylamino)-1-[[o-(m-methoxyphenethyl) phenoxy] methyl] ethyl hydrogen succinate hydrochloride (MCI-9042) の体内動態に関する研究（第6報）。薬理と治療19：161-168，1991
- 9) Kikumoto R, Hra H, Ninomiya K, Osakabe M, Sugano M, Fukami H, Tamao Y：Syntheses and platelet aggregation inhibitory and antithrombotic properties of [2-[(ω-aminoalkoxy) phenyl] ethyl] benzene. *J Med Chem* 33：1818-1823, 1990
- 10) Barradas MA, Gill DS, Fonseca VA, Mikhailidis DP, Dandona P：Intraplatelet serotonin in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease. *Eur J Clin Invest* 18：399-404, 1988
- 11) Pletscher A, Affolter H：The 5-hydroxytryptamine receptor of blood platelets. *J Neural Transmission* 57：233-242, 1983