

## シクロオキシゲナーゼ (COX)-2 選択的阻害薬 JTE-522 の 健常成人男性における安全性と薬物動態

池田 康彦\*<sup>1</sup> 近藤 一直\*<sup>1</sup> 梅村 和夫\*<sup>1</sup>  
中島 光好\*<sup>2</sup> 小林 卓郎\*<sup>3</sup> 高橋 満\*<sup>3</sup>

### 【背景および目的】

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)はシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することにより、炎症メディエーターとして中心的な役割を果たすプロスタグランジン(PGs)の産生を抑制し解熱・鎮痛作用を示す<sup>1,2)</sup>が、一方で、消化管障害や腎障害などの副作用を発現する頻度が比較的高い。近年、COX には 2 種類のアイソザイムが存在することが明らかにされている。

COX-1 は生体内に構成的に発現しており生理作用に関与している。一方、COX-2 は炎症刺激やホルモン等により発現誘導され、炎症巣における PGs 生成に関与することが示唆されている。従って、COX-2 の選択的阻害薬は作用機序の面からも副作用を軽減しうる、臨床上有用性の高い抗炎症薬となる可能性がある<sup>2,3)</sup>。近年開発された JTE-522 (4-(4-cyclohexyl-2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-2-fluorobenzenesulfonamide) は COX-2 に対する選択性が極めて高く<sup>4)</sup>、かつこれを強力に阻害し、安定性や経口吸収に優れ、反復投与毒性試験や生殖機能試験などの毒性試験では 3mg/kg までの安全性が確認されている。また、薬効薬理試験では、各種急性炎症、慢性炎症モデルにおいて本化合物の抗炎症、鎮痛作用、解熱作用さ

らには骨破壊抑制作用が示されている。また、潰瘍惹起作用が極めて弱いことも併せて示されている。そこで今回我々は(COX)-2 選択的阻害薬である JTE-522 の安全性と薬物動態を健常成人男性を対象に検討した。

### 【方法】

1) 単回投与試験：JTE-522 (3~100mg) を健常成人男性、5 群各 2 名に、および 150mg, 200mg をそれぞれ実薬 6 名、プラセボ 2 名に早朝空腹時に経口投与した。また、食事の影響を見るために 150mg を朝食後 30 分に投与した。

2) 反復投与試験：JTE-522 (150mg) を実薬 6 名、プラセボ 2 名に、1 日一回朝食後 30 分に 7 日間投与した。

各試験の投与前後に自覚症状、他覚所見、理学的検査、臨床検査を行い安全性を検討し、また HPLC にて薬物濃度を測定し薬物動態を検討した。

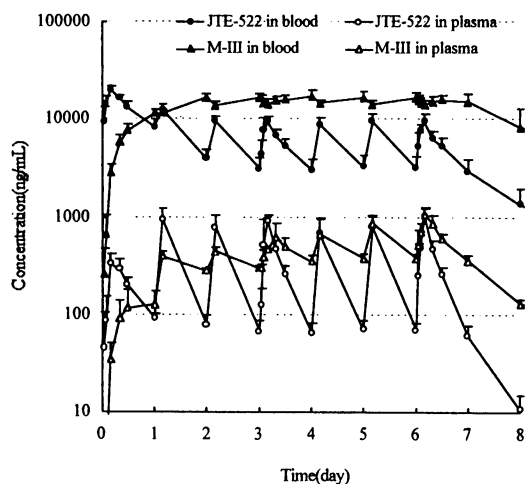
### 【結果および考察】

単回投与および反復投与試験において、自覚症状、他覚所見および臨床検査所見には臨床問題となるような異常所見あるいは異常変動は認められなかった。単回投与試験 30mg まで、血漿中未変化体の Cmax, AUC は用量依存的に増加したが、100mg 以上では Cmax は用量比以上に増加した。200mg 投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは Tmax 約

\*1 浜松医科大学薬理学  
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

\*2 浜松 CPT 研究所

\*3 日本たばこ株式会社医薬総合研究所代謝解析センター



**Fig. 1.** Plasma and blood concentrations of unchanged drug and metabolite M-III after multiple oral administration of 150 mg  
Data represent the means  $\pm$  S.D. (n=6)

4時間， $t_{1/2}$  約 39 時間であった。血液中未変化体の濃度は，血漿中と比較して高く，150mg 以上では  $C_{max}$ ，AUC は一定であった。これは，JTE-522 が高い血球移行性を持ち，100～150mg 投与で血球移行性が飽和することを示している。200mg 投与時の血液中未変化体の薬物動態パラメータは  $T_{max}$  約 4 時間， $t_{1/2}$  約 45 時間であった。反復投与試験では，血漿中未変化体濃度は 2 回目に，血液中未変化体濃度は 3 回目に定常状態に達した(Fig. 1)。4 回目投与後と 7 回目投与後の血漿中および血液中未変化体濃度の薬物動態学パラメータの比較において，反復投与による変化は認められず，

蓄積性はないものと判断された。単回投与と同様に未変化体は尿中へはほとんど排泄されず，尿中排泄が主な排泄経路ではなく糞中排泄型であると考えられた。JTE-522 は炭酸脱水酵素への結合性があるため，眼圧，尿量，尿中電解質，運動負荷試験を行ったが，有意な変化は見られなかった。

#### 【結論】

健常成人男性において JTE-522 は安全性に問題がなかった。また，薬物動態においては，薬物の血球移行性は高いが，反復投与においても特に蓄積性は認められなかった。

#### 【文献】

- 1) Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232-235.
- 2) Vane, J.R.: Towards a better aspirin. *Nature* 1994; 367: 215-216.
- 3) Meade, E.A., Smith, W.L., DeWitt, D.L.: Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993; 268: 6610-6614.
- 4) Matsushita, M., Masaki, M., Yagi, Y. et al.: Pharmacological profile of JTE-522, a novel prostaglandin H synthase-2 inhibitor, in rats. *Inflamm Res* 1997; 46: 461-466.