

選択的抗トロンビン剤 CX-397 の 健常成人男子における第1相試験 —単回および連日点滴静脈内投与試験—

滝口 祥令*¹ 金丸 光隆*² 梅村 和夫*¹
池嶋 能達*³ 中島 光好*¹

CX-397は薬用ヒルの唾液腺から発見された抗血液凝固活性を有する一群のポリペプチド(ヒルジン)のC末端部分の一部を酸性アミノ酸に変換することにより、トロンビンに対する結合力を高めた遺伝子組換え型ヒルジン(Fig.1)である¹⁾。臨床的には各種血栓関連疾患に対する効果が期待される。今回、CX-397の健常成人男子における安全性および薬物動態を検討することを目的として、単回および連日点滴静脈内投与試験を実施した。

対象と方法：健常成人男子29名(年齢：20～43歳)を対象として、試験に先立ち本試験の内容について説明し、書面による同意を得た。

①単回投与試験：被験者22名にCX-397 12,500、25,000、50,000、100,000ATU*及びプラセボをシングルブラインド法にて3時間点滴静注した。

②連日投与試験：被験者7名にCX-397 1日 50,000 ATUの3時間点滴静注を3日間実施した。

※1ATUはトロンビン活性1U(国際単位)を阻害する量

結果：①単回投与試験での血漿中濃度推移をFig2に示す。最高血漿中濃度(C_{max})は12,500 ATU投与時0.39ATU/ml、25,000ATU 0.82ATU/ml、50,000ATU 1.36ATU/ml、100,000ATU 3.02ATU/mlと用量依存的に増加し、血漿中濃度曲線下面積(AUC)も同様に増加した。消失半減期(t_{1/2β})は投与量にかかわらず1.17～1.54時間とほぼ一定であ

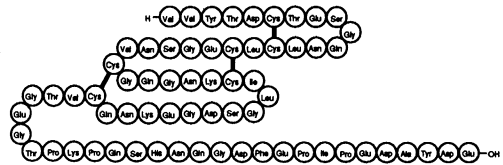


Fig. 1 CX-397の構造

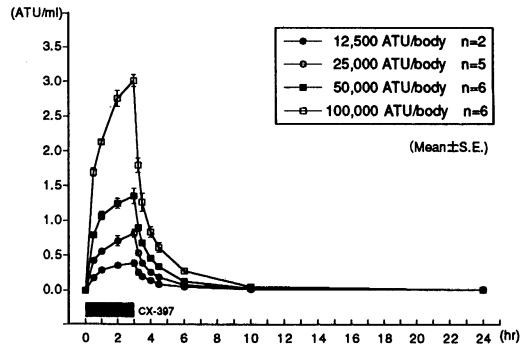


Fig. 2 CX-397単回投与時の血漿中濃度推移

った。抗凝固作用の指標であるAPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)は用量依存的に延長し(Fig.3)、血漿中濃度とAPTTの延長の間には良好な相関が認められた(Fig.4)。PT(プロトロンビン時間)は延長傾向を示したが、正常値範囲内の変動であった(Fig.5)。一方、本剤は投与後速やかに尿中に排泄され、投与24時間後までの尿中排泄率は投与量にかかわらず約80%(Fig.6)であった。

②連日投与試験：単回投与試験と同様の薬物動態を示し、連日投与による蓄積性は認められなかった。

*¹ 浜松医科大学薬理学
〒431-31 浜松市半田町 3600
*² 志都呂クリニック内科
*³ 俣エヌ・ケー・キューレックス

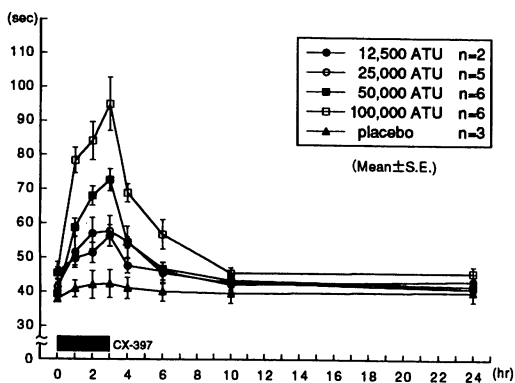


Fig. 3 APTT推移

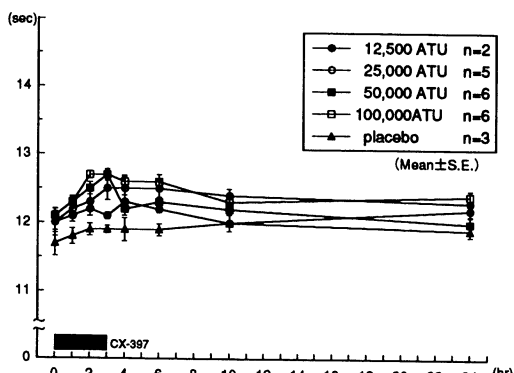


Fig. 5 P T推移

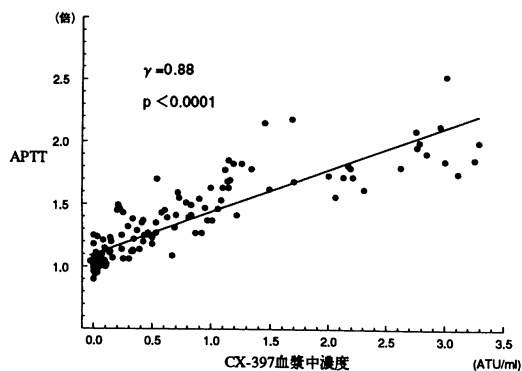


Fig. 4 血漿中濃度とAPTT延長の関係

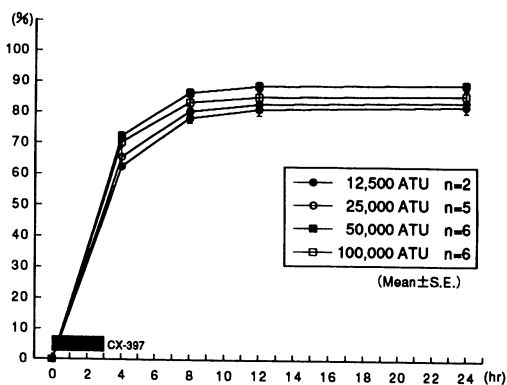


Fig. 6 CX-397単回投与時の累積尿中排泄率

なお、単回投与試験、連日投与試験のいずれの試験においても自覚所見、臨床検査値、抗CX-397抗体価および抗ECP（大腸菌由来蛋白）抗体価に特記すべき所見は認められなかった。

結語：CX-397は線形薬物動態を示し、血漿中濃度依存的にAPTTを延長させた。また、安全性に問題となる所見は認められなかった。以上よりCX-397は臨床使用可能な薬剤であると考えられた。

文献：

1) Komatsu Y., Misawa S., Sukesada A., et al. :CX-397, a novel recombinant hirudin analog having a hybrid sequence of hirudin variants-1 and -3. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 196 : 773-779 (1993).