

第20回 日本臨床薬理学会年会 1999年12月3~4日 横浜

脳血管障害治療薬における 非臨床から臨床への予測の問題点

梅村和夫* 近藤一直* 池田康彦*
鈴木康裕*

【はじめに】

高齢化社会を迎え動脈硬化による疾患が増加してきている。虚血性の心疾患や脳疾患は動脈硬化を基礎疾患として血栓形成による循環障害が機能障害をもたらす。これらは、生体として重要な心機能障害や脳機能障害をもたらす日常生活に支障をきたすばかりでなく生命をも脅かす。そのため、その治療法の開発は大変重要なものであり、多くの研究者や臨床家に取り組んでいる。脳梗塞の治療薬においては非臨床試験で局所脳梗塞モデルにて有効性が見出された多くの薬物が臨床試験に入ったが、その多くのは余りよい結果を得られなかった。非臨床試験の結果と臨床試験のそれとの大きなギャップを感じるころである。臨床への予測における問題点を以下に示す。

【臨床試験への予測の問題点】

脳梗塞治療薬の開発は非臨床試験で有効性と安全性が確認された薬物が臨床試験へと進んでいく。しかし、ここ数年間に行われた脳梗塞治療薬の臨床試験はことごとく失敗に終わっている。これは、非臨床試験の結果から臨床試験の結果を予測することの難しさを物語っている。この非臨床試験と臨床試験のギャップはどのようなものがあるか考えてみる(図)。

1) 動物種やモデル間での有効性や安全性の差

現在使用されている主な局所脳虚血モデルは中大脳動脈を電気凝固し閉塞するもの、光増感反応により血栓で閉塞するもの、フィラメントを内頸動脈から挿入して閉塞するものがある。薬剤の有効性はそのモデル間で違う。ある薬剤では永久閉塞モデルにおける有効用量より低用量で血栓モデルにて有効性が見出されている。さらに、ラットにおける有効用量に比ベネコにおけるそれが低用量である薬剤もある。これから分かるように、どの動物種を用い、どのモデルでの有効用量をヒトへ外挿すればいいか問題である。

2) Therapeutic time windowについて

永久閉塞モデルや血栓モデルでの脳梗塞の進展をみると閉塞後6時間で梗塞の広がりほぼ最大に達している。このことから虚血後速やかに梗塞へ進展し不可逆的な変化となる。我々は閉塞後どの程度経ってから投与しても梗塞の縮小効果がみられたかを検討したが、最も遅くから投与して場合で有効性が確認できたのは閉塞3時間後から投与したものであった。この時間をヒトに当てはめると発症後3時間以内に治療を開始しなければ有効性が期待できないこととなる。梗塞への進展過程が動物とヒトとで同じか違うかは大きな問題である。梗塞進展における病理的な検討からヒトと動物ではそれほど大きな違いはないといった報告もされており、また最近の臨床試験の結果を考

* 浜松医科大学薬理学
〒431-3192 浜松市半田町 3600

えるとTherapeutic time windowはヒトと動物であまり異ならず、かなり短いものと考えられる。

3) 評価系について

動物実験では梗塞面積の縮小と神経徴候の改善を指標として薬物の有効性を検討する。ヒトにおける試験では意識の改善、言語、麻痺など多方面から評価をし、総合的に有効性を判定する。動物実験では梗塞面積の縮小が機能改善（動物では主に麻痺の改善のみを観察）に結びつく報告が多い。しかし、どの部位の梗塞が縮小したかが重要で一概に梗塞の縮小が機能の改善に結びつくものではない。また、動物では機能改善は主に麻痺の改善を観察することになるがヒトでの評価の一部を観察しているに過ぎず全てを予測できるものではない。

【おわりに】

動物実験の結果とヒト臨床試験のそれとの間には大きなギャップがあることはいわれていたが、最近の臨床試験での失敗はさらにこのギャップの深さを再認識するものとなった。このギャップをどのようにして埋めていくかが重要である。そのためにはそれぞれの動物モデルの特徴を十分検討しどのような因子がどのようなタイミングで関わっているかを解明しなければならな

い。また、ヒトの病態を薬物の有効性とといった立場から再検討し、薬剤の評価が十分できる環境や評価系の確立を望む。

【参考文献】

Takamatsu H, Kondo K, Ikeda Y, Umemura K: Neuroprotective effects depend on the model of focal ischemia following middle cerebral artery occlusion. *Eur J Pharmacol* 362: 137-142, 1998

Kawano K, Ikeda Y, Kondo K, Umemura K: Increased cerebral infarction by cyclic flow reductions: studies in the guinea. *Am J Physiology* 275: R1578-R1583, 1998

Kaku S, Umemura K, Mizuno A, Yano S, Suzuki K, Kawasaki T, Nakashima M: Evaluation of a GPIIb/IIIa antagonist YM337 in a primate model of middle cerebral artery thrombosis. *Eur J Pharmacol* 345: 185-192, 1998

Umemura K, Shimakura A, Nakashima M: Neuroprotective effect of a novel AMPA receptor antagonist, YM90K, in rat focal cerebral ischaemia. *Brain Res* 773: 61-65, 1997

Umemura K, Gemba T, Mizuno A, Nakashima M: Inhibitory effect of MS-153 on elevated brain glutamate level induced by rat middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 27: 1624-1628, 1996

動物実験と臨床試験とのギャップ

虚血モデル
投与量・用法
Therapeutic
time window
評価項目
梗塞面積
神経症候



脳梗塞の病態

脳血栓症

脳塞栓症

ラクナ梗塞

Primary endpoint

Japan Stroke Scale

Barthel Index

NIH Scale