

新薬開発状況

脳梗塞治療薬の開発状況

鈴木 康裕, 梅村 和夫

要約: 1990年代に入りようやく遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベータ (rt-PA) を用いた血栓溶解療法が脳梗塞治療における有効性が示され、脳梗塞治療の糸口が見えてきた。しかしながら、現在、数種の治療薬において臨床適応が認められているが、満足する効果は得られていない。従って、脳梗塞に対するさらなる治療薬の開発は急務である。候補として抗血小板薬、抗凝固薬、血栓溶解薬、神経細胞保護薬などが開発されている。抗血小板療法では、アスピリンは2つの大規模な国際共同研究が行われたが、有効性は認められたもののわずかなものであった。現在、抗血小板薬である糖タンパク (GP) IIb/IIIa 拮抗薬は第 II 相試験において良好な結果が得られた。抗凝固薬では、ヘパリンとアルガトロバンが急性期脳血栓症治療薬として使用されているが、ヘパリン療法が果たして急性期脳梗塞に有効であるかどうか結論は出ていない。血栓溶解療法は、1992年の我が国や欧米での臨床試験において rt-PA 群は再開通率が高く脳梗塞治療における有効性を示し、その後アメリカでの臨床試験において発症後3時間以内のあらゆるタイプの脳梗塞を対象にしてその臨床的有効性を立証したが、発症後3時間以上での有効性は認められなかった。脳保護薬としては、現在、臨床適応が認められた薬剤はない。NMDA 受容体および AMPA 受容体拮抗薬は、数多くの臨床試験が行われているが未だ結論が出ていない。抗酸化剤である MCI-186 とエブセレンは第 III 相試験が終了しており、日本では良好な臨床結果が得られている。その他、bFGF や抗 ICAM-1 抗体は第 III 相試験まで進められたが治療群の成績が悪かったため中止された。現在、開発中の治療薬が臨床試験で有効性と安全性が証明され一刻も早く一人でも多くの脳梗塞患者が改善することを期待する。

キーワード: 脳梗塞, 治療薬
 浜松医科大学薬理学教室
 (〒431-3192 浜松市半田町 3600)
 e-mail: yapple@hama-med.ac.jp
 原稿受領日: 2000年8月21日, 編集委員会依頼原稿

1. はじめに

高齢化社会を迎え脳梗塞の増加は著しいが、永年にわたり“いったんかかると治らない病気”と考えられてきた。1990年代に入りようやく遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベータ (rt-PA) を用いた血栓溶解療法による脳梗塞治療での有効性が日欧米の大規模臨床試験において示され、脳梗塞治療の糸口が見えてきた。しかしながら、我が国では脳梗塞に対する同薬の投与は未だ認可されていない。その他脳梗塞に対する脳保護薬の臨床試験が多数行われたが、現在の所、有効性を証明し得たものはない。従って、脳梗塞に対する治療薬の開発は急務である。

循環障害においては、抗血小板薬、抗凝固薬、血栓溶解薬などが開発されており、神経細胞保護薬としては、グルタミン酸の受容体である NMDA あるいは AMPA 受容体拮抗薬やグルタミン酸遊離抑制薬、また抗酸化剤などが開発されている。さらには、新規の作用機序を持った薬物も開発されている。

2. 抗血小板療法

脳梗塞の多くは血栓による脳動脈の閉塞に起因する。抗血小板療法は、血小板活性化による凝集反応、放出反応、凝固活性化を抑制し、微小循環障害を抑制することにより脳梗塞塞の拡大による神経症状の憎悪を阻止する効果が期待されている。

我が国ではアスピリン、オザグレルが使用されている。アスピリンは International Stroke Trial (IST) と Chinese Acute Stroke Trial (CAST) という大規模な国際共同研究が行われた(1, 2)。その結果、アスピリンの効果は有意であるもののわずかと評価されている。現在、有効性が期待されている抗血小板薬は糖タンパク (GP) IIb/IIIa 拮抗薬であろう。最近、欧米で発症後24時間以内の急性虚血性脳卒中患者74例を対象として GPIIb/IIIa のモノクローナル抗体である abciximab (ReoPro) の第 II 相臨床試験が行われた。NIH Stroke Scale および日常生活動

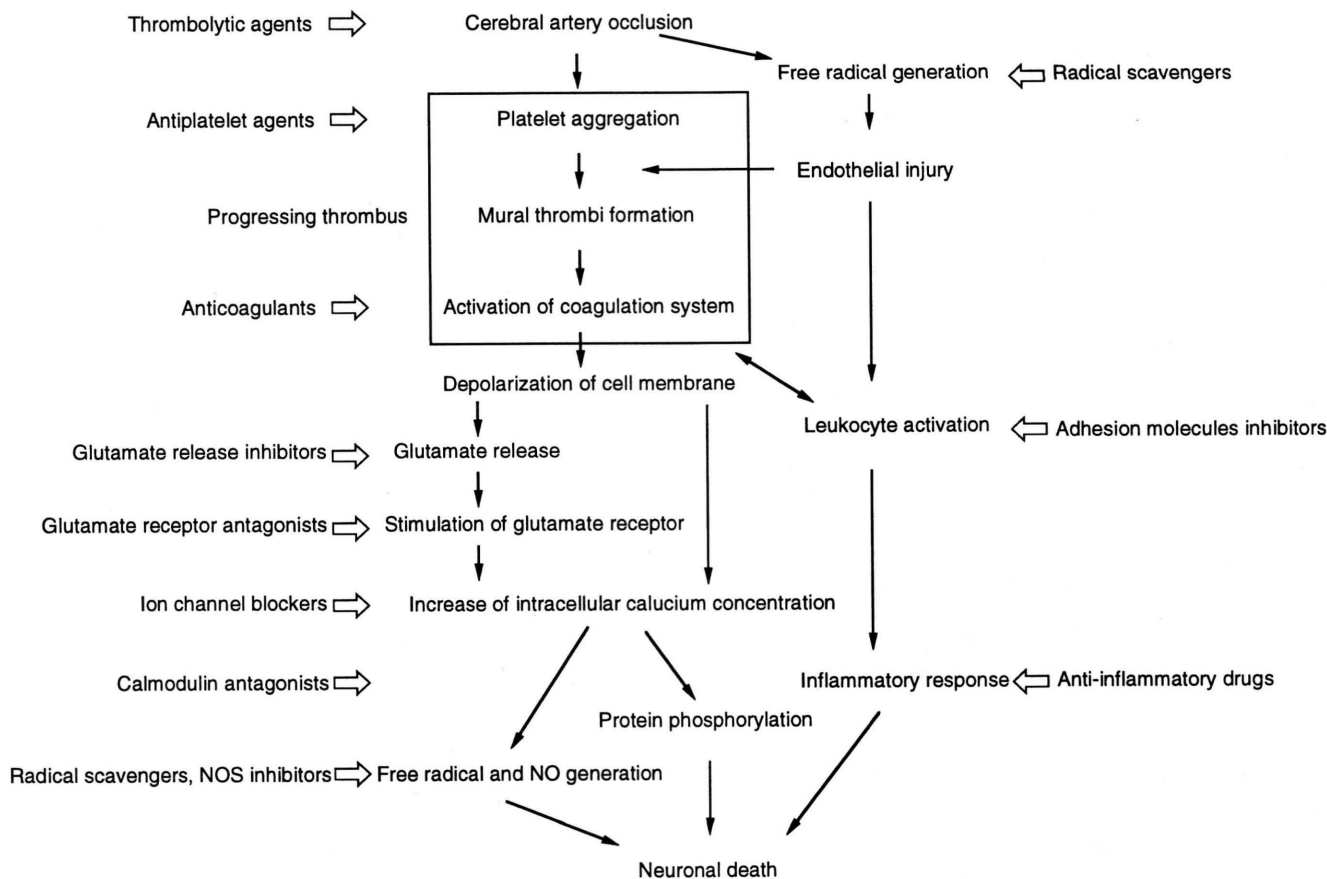


Fig. 1 Scheme

作 (ADL) での改善が認められ, また, 副作用としての重篤な出血性合併症も生じなかった(3). 今後の臨床試験の結果が期待される.

3. 抗凝固薬

我が国ではヘパリン (未分画ヘパリン) とアルガトロバン (選択的抗トロンビン薬) が急性期脳血栓症治療薬として使用されているが, ヘパリン療法が果たして急性期脳梗塞に有効であるかどうか結論は出ていない. しかし, ヘパリンはアルガトロバンと同様にアテローム血栓性梗塞に最も効果が期待できると考えられている(4).

今後臨床応用が期待される抗凝固薬としては活性化因子第 X 因子 (Xa) 阻害薬がある. ヘパリンと比べ抗凝固作用が出血傾向がない用量で認められることから脳出血のリスクが低いことが期待されている.

4. 血栓溶解療法

1996 年から北米では発症後 3 時間以内の超急性期脳梗塞に対して rt-PA の静脈内全身投与方法による血栓溶解療法が臨床現場で実施されている. 1992 年に我が国や欧米での臨床試験では rt-PA 群において再開通率が高く脳梗塞治療における有効性を示した(5,6). その後アメリカでの臨床試験が発症後 3 時間以内のあらゆるタイプの脳梗塞を対象にしてその臨床的有効性を立証した(7). ヨーロッパにおいても 2 度にわたり試験が行われ, 発症後 6 時間以内の患者を対象に行われたが, 明らかな有効性は認められなかった(8,9). そこで発症から治療までの時間 (therapeutic time window) の拡大を目的とした臨床試験がアメリカで行われたが, 発症後 3 時間以上での有効性は認められなかった(10).

また, 北アメリカでの臨床試験で組み換えプロウロキナーゼ (r-proUK) は発症後 6 時間以内の動脈内投与で初期

Table 1 Investigational drug for stroke

	Company	Phase	Trade name, investigational code	General name	Therapeutic indications	Mechanisms
Antiplatelet agent	Daiichi, Sanofi-daiichi	Preregistration	DV-7314	Clopidogrel	Stroke	ADP-receptor antagonist
	Eli Lilly	2 (US)	ReoPro	Abciximab	Acute stroke	GPIIb/IIIa antagonist
	Teijin, Taisyo	1 (EUR)	TTC-909	Clinprost	Acute stroke	Lipo-PGI ₂ analog
Anticoagulant	Daiichi	2	DX-9065a		Acute thrombotic stroke	Factor Xa inhibitor
	Sanofi Synthelabo Research	1	SR-90107			Factor Xa inhibitor
Thrombolytic agent	Ezai	2	E6010		Embolic stroke	t-PA (second generation)
Neuroprotectant	Glaxo Wellcome	3 (US)	GV150526		Acute stroke	NMDA (glycine site) antagonist
	Glaxo Wellcome	2	GV526A	Gavestinel	Acute stroke	NMDA (glycine site) antagonist
	CoCensys	1	ACEA1021	Licostinel	Stroke	NMDA (glycine site) antagonist
	Novartis	Suspended	CGS19755	Selfotel	Stroke	NMDA (glutamate site) antagonist
	Japan Boehringer Ingelheim	2	Cerestat, CNS-1102	Aptiganel	Acute stroke	NMDA (glutamate site) non-competitive antagonist
	CPS	1	CPS-1506			NMDA (glutamate site) non-competitive antagonist
	Pfizer	1	CP-101606		Traumatic brain injury	NMDA (glutamate site) antagonist
	Yamanouchi	2 (EUR)	YM872		Acute stroke	AMPA receptor antagonist
	Lorex	discontinued	SL820715	Eliprodil		NMDA (polyamine site) antagonist
	Mitsubishi Tokyo	Registration	MCI-186	Edaravone	Stroke	Radical scavenger
	Daiichi	Registration	DR-3305	Ebselen	Subarachnoid hemorrhage, acute stroke	Antioxidant (like a glutathione peroxidase)
	Toyamakagaku	Preclinic (UK)	EPC-K1		Acute stroke	Vitamin E + C
	Chugai	Registration	AVS	Nicaravan	Acute stroke	Radical scavenger
	Kowa	Preclinic	K-7259		Reperfusion injury on cerebral artery	Radical scavenger
	Bayer	2	Bay-x-3702		Stroke	5-HT _{1A} agonist
	Suntory	1	SUN-N4057		Stroke	5-HT _{1A} agonist
	Astra Japan	1	AJ-520	Clomethiazole	Acute stroke	GABA _A -receptor agonist
	Mitsui	2	MS-153		Acute stroke	Glutamate release inhibitor
	Asahikasei	3	Eril, AT-877	Fasudil	Acute stroke	Protein kinase inhibitor
	Bayer	3 (US)	Nimotop	Nimodipine	Acute stroke	Ca ²⁺ -channel blocker (L type)
	Nipponshinyaku	2	NS-7		Acute stroke	Na ⁺ , Ca ²⁺ -channel blocker
	Bristol-Myers Squibb	1	BMS-204352		Stroke	K ⁺ -channel modulator
	Merck	2 (US)	Cerebyx	Fosphenytoin	Focal cerebral ischemia	Na ⁺ -channel blocker
	Daiichi	Preclinic	DY-9760e		Acute stroke	Calmodulin antagonist
	Ono	2	ONO-2506		Acute stroke	Protective agent
	Toyamakagaku	2	T-588		Dementia of Alzheimer's type · Strokes	Protective agent
Other	SynZyme Technologies	discontinued	Enlimomab		Ischemia stroke	Antibody of anti-ICAM-1 cell adhesion molecule
	Interneuron	3 (EUR, US, Asia)	Citicoline	CDP-choline	Stroke	Enhancement of phosphatidylcholine formation
	Amgen	3 (US)	Esofermin	bFGF	Stroke	bFGF
	Scios	2 (US)	Trafermin	bFGF	Stroke	bFGF
	Pharmacia & Upjohn	pending	Freedox, U74006F	Tirilizad	Stroke	Lipid peroxidation inhibitor
	Janssen Pharmaceutica	discontinued	prosynap, R87926	Lubeluzole	Stroke	Glutamate release inhibitor, Ion channel blocker

徴候の頭蓋内出血の頻度は上昇するが、90日後における臨床転帰を有意に改善した(11)。現在、我が国で脳血栓症急性期に適応が認可されている唯一の治療法は低用量のUK静脈内投与である。この用量では血栓溶解は期待できないと考えられている。t-PAやpro-UKは半減期が短く、持続投与が必要なため治療費が膨大になり、大量投与での出血性合併症がかなり見られることが明らかになった。そこで、現在、安価で、血栓への特異性が高く、単回投与が可能な、半減期の長いミュータントt-PAが開発されて臨床試験中である。

5. 脳保護薬

現在開発されている薬物の多くはグルタミン酸-カルシウム仮説を理論的なよりどころとしている。残念ながら、現在、臨床試験で有効性、安全性が証明された薬剤はない。

(1) NMDA受容体拮抗薬

虚血によって放出されたグルタミン酸がNMDA受容体を介して細胞内カルシウム濃度を上昇させ、細胞障害が進行する。現在臨床試験が数多く進められているが、いまだ安全性を吟味しているレベルである。ふらつき、めまい、眼振、複視、幻覚などの中樞神経系の副作用に加え、心血管系の副作用(血圧上昇、頻拍など)も報告されている。Selfotelは第III相試験で有効性が示されなかった(12)。

ポリアミン結合部位を阻害するEliprodilは第II相試験までは良好な結果であったが、第III相試験で有効性が示されなかった。

AMPA受容体拮抗薬も臨床試験が行われているが未だ結論が出ていない。やはり副作用が問題となっているようである。

(2) フリーラジカル消去剤

ラジカルが細胞毒であることは周知の事実である。抗ラジカル剤の中でMCI-186は第III相試験が終了している。全般改善度、退院時のRankin scaleはプラセボに比べ有意に優れていた。エブセレンは、我が国の臨床試験では発症後48時間以内の脳梗塞を対象にして4週間後の機能予後をend pointとした。プラセボに比べ有意な機能改善が認められた(13)。

(3) グルタミン酸放出抑制薬

5-HA_{1A}受容体アゴニストはK⁺チャンネルとカップリングしており膜脱分極によってグルタミン酸の放出を抑制する。また、直接的な保護作用も考えられている。GABA_A受容体作動薬はCl⁻の細胞内への取り込みにより過分極となり、グルタミン酸の放出を抑制する。クロメチアゾールは、CLASSの結果は機能予後に差がなかった。しかし、内頸動脈系の梗塞について改善が認められたので、現在、出血性梗塞患者で検討し直されている(14)。

(4) イオンチャネルブロッカー

L型Caチャンネルブロッカーは、血管弛緩や細胞内Ca濃度上昇を抑制するため治療薬の可能性があるが、評価が一定していない。発症12時間以内に経口のnimodipineを投与開始すれば、有効であると報告されているがさらなる検討が必要である(15)。また、Na⁺チャンネル抑制は、脱分極によりグルタミン酸の放出を抑制する。Fosphenytoinは、フェニトインの前駆体であるが、明らかな有効性は示されていない。

6. その他

栄養因子(trophic factor)であるbFGFについて検討されたが、第III相試験で治療群の方が死亡率が高く、試験が中止になった(16)。

シチコリンは脂質膜合成の調節に関与する。近年欧米諸国で経口投与の大規模試験が行われ、発症24時間以内に投与開始された症例では機能予後改善が見られた(17)。しかし、用量を下げた試験を行ったところ安全性は確保されたが、予後改善に効果がなかった(18)。

白血球集積を抑制する目的で用いられた抗ICAM-1抗体は第III相試験まで進められたが、治療群の成績が悪かったため中止された(19)。

21-アミノステロイド(Tirilazad)の脳梗塞に対する臨床試験では、有意な効果が得られていないが、くも膜下出血では、3カ月後の死亡率および機能予後に関して良好な成績が得られた(20)。

ベンゾチアゾール系のLubeluzoleはヨーロッパで行われた多施設二重盲検試験において死亡率を有意に減少したが、北アメリカで行われた試験では死亡率を有意に低下しなかったが(21)、3カ月後の機能予後は改善が認められた(22)。

7. おわりに

医療先進国の首相が脳梗塞に倒れたが、それに対して有効な手段がないことは誠に遺憾である。10年前に大きな転換を見せた脳梗塞の治療であるが、それ以後様々なタイプの新薬が開発されたがことごとく開発中止に追い込まれた。このままでは治療薬の開発さえも途絶えてしまうのではないかと危惧する。しかし、現状の治療薬では満足できるものではない。また、発症後いかに早く治療を開始できるかが、その後の改善度を決めると言っても過言ではない。そのための脳卒中治療専門施設の充実が重要である。開発中の治療薬が臨床試験で有効性、安全性が証明され一人でも多くの脳梗塞患者がその恩恵を受けられることを願う。

文 献

- 1) Anonymous: CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group [see comments]. *Lancet* **349**, 1641-1649 (1997)
- 2) Anonymous: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group [see comments]. *Lancet* **349**, 1569-1581 (1997)
- 3) Investigators TAIIS: Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. *Stroke* **31**, 601-609 (2000)
- 4) Anonymous: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators [see comments]. *JAMA* **279**, 1265-1272 (1998)
- 5) Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, Kitano K, Tsutsumi A and Yamadori A: Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke [see comments]. *Neurology* **42**, 976-982 (1992)
- 6) Von Kummer R and Hacke W: Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator and heparin in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* **23**, 646-652 (1992)
- 7) Anonymous: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group [see comments]. *N Engl J Med* **333**, 1581-1587 (1995)
- 8) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G and Mahagne MH: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) [see comments]. *JAMA* **274**, 1017-1025 (1995)
- 9) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, et al: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators [see comments]. *Lancet* **352**, 1245-1251 (1998)
- 10) Clark WM, Albers GW, Madden KP and Hamilton S: The rtPA (Alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study [In Process Citation]. *Stroke* **31**, 811-816 (2000)
- 11) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, et al: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism [see comment]. *JAMA* **282**, 2003-2011 (1999)
- 12) Davis SM, Lees KR, Albers GW, Diener HC, Markabi S, Karlsson G and Norris J: Selfotel in acute ischemic stroke : possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist. *Stroke* **31**, 347-354 (2000)
- 13) Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T and Yasuhara H: Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group. *Stroke* **29**, 12-17 (1998)
- 14) Wahlgren NG, Diez-Tejedor E, Teitelbaum J, Arboix A, Leys D, Ashwood T and Grossman E: Results in 95 hemorrhagic stroke patients included in CLASS, a controlled trial of clomethiazole versus placebo in acute stroke patients. *Stroke* **31**, 82-85 (2000)
- 15) Infeld B, Davis SM, Donnan GA, Yasaka M, Lichtenstein M, Mitchell PJ and Fitt GJ: Nimodipine and perfusion changes after stroke. *Stroke* **30**, 1417-1423 (1999)
- 16) Group TFSS: presented at the 23rd International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation. (1998)
- 17) Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE and Sabounjian LA: A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group [see comments]. *Neurology* **49**, 671-678 (1997)
- 18) Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA and Gammans RE: A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* **30**, 2592-2597 (1999)
- 19) Investigators TEAST: *Neurology* **48**, A270 (1997)
- 20) Investigators RANTTAS: *Stroke* **27**, 1453-1458 (1997)
- 21) Diener HC, Hacke W, Hennerici M, Radberg J, Hantson L and De Keyser J: Lubeluzole in acute ischemic stroke. A double-blind, placebo-controlled phase II trial. Lubeluzole International Study Group. *Stroke* **27**, 76-81 (1996)
- 22) Grotta J: Lubeluzole treatment of acute ischemic stroke. The US and Canadian Lubeluzole Ischemic Stroke Study Group. *Stroke* **28**, 2338-2346 (1997)

Abstract – The development of new drugs for acute stroke. Yasuhiro SUZUKI and Kazuo UMEMURA (Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine, 3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-3192, Japan). *Folia Pharmacol. Jpn.* (Nippon Yakurigaku Zasshi) **116**, 379~384 (2000)

Stroke represents the third common cause of death and hospitalization. However, there are yet no drugs that have reliable effects on acute stroke in Japan. Therefore, the development of new drugs that can support patients is required. There are various candidate drugs for acute stroke such as antithrombotic agents, anticoagulants, thrombolytic agents, neuroprotectants, and so on. Recently clinical trials suggest that aspirin may improve outcome, although these studies demonstrated a modest benefit of aspirin. Abciximab (ReoPro) is a human/mouse monoclonal antibody directed against the platelet receptor glycoprotein IIb/IIIa. It appears to be safe and might improve functional outcome. The large randomized trials were started to test the hypothesis that thrombolysis by an intravenous administration of a recombinant tissue type plasminogen activator (rtPA) could restore cerebral blood flow and improve patient outcome in acute ischemic stroke. These results can support the use of intravenous rtPA for stroke treatment within 3 h after onset, but not beyond 3 h. Development of an effective neuroprotective agent for the treatment of acute stroke remains problematic. Antioxidants, MCI-186 and ebselen, have finished phase III of clinical trials in Japan and were effective. We hope that efficacious drugs for acute stroke can be used for patients.

Keywords: acute stroke; clinical trial; investigational new drug

著者プロフィール

鈴木 康裕 (すずき やすひろ)

浜松医科大学 医学部 薬理学講座, 助手.

- ◇1994年3月東北大学薬学部卒業, '96年3月東北大学大学院薬学研究科前期博士課程修了,
- '96年4月浜松医科大学 薬理学講座 文部技官, '00年3月浜松医科大学 薬理学講座 助手.
- ◇血栓症 (主に脳虚血). ◇海外旅行 (目標はすべての世界遺産に行くこと).

梅村 和夫 (うめむら かずお)

浜松医科大学 医学部 薬理学講座, 教授, 医学博士.

- ◇1984年3月浜松医科大学医学部卒業, '91年3月浜松医科大学大学院医学研究科博士課程修了, '91年9月浜松医科大学 薬理学講座 助手, '94年8月浜松医科大学 薬理学講座 助教授, '98年4月浜松医科大学 薬理学講座 教授.
- ◇血栓形成, 脳虚血, 非臨床から臨床への予測

