

脳保護薬へのアプローチ - フリーラジカルスカベンジャー，エダラボン -

田辺三菱製薬 開発第一部長
田中正彦

フリーラジカルが脳虚血後の主な傷害因子の1つであることは数多く報告されている。虚血あるいは虚血 - 再開通後にフリーラジカルの産生が増加し、細胞膜を構成するリン脂質中の不飽和脂肪酸を過酸化して細胞膜の障害を引き起こすが、この障害は連鎖的に進行し、浮腫、梗塞、神経細胞障害に代表される脳虚血障害を招くとされている。1984年、三菱油化薬品は、フリーラジカル消去薬の開発が脳梗塞急性期治療に貢献し得るものと考え研究に着手し、エダラボン（3-methyl-1-phenyl-2-pyrazoline-5-one）を見出した。治験コード名をMCI-186とし、三菱化成は1987年より臨床試験に移行し、2001年、脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害に対し、発症後24時間以内に投与開始とする効能効果、用法用量によりエダラボン（ラジカット®注）の製造承認を得た。

エダラボンは、既存の脳梗塞治療薬である抗血栓薬、血栓溶解薬と異なり、脳血管や神経細胞の傷害因子であるフリーラジカルを消去する新規メカニズムの脳保護薬である。また、既存薬と異なり脳血栓症のみならず脳塞栓症にも投与可能であり、かつ国際的に汎用されている Modified Rankin Scale により評価した機能障害において有効性が確認された本邦初の薬剤である。

今回、本薬の発見の経緯、非臨床試験、臨床試験成績などについて紹介する。

1. 非臨床試験

- 1) フェノール系化合物が強いラジカル消去作用を有することに着目し、ケト・エノール互変異性を持つ数多くの化合物について検討が行われた。in vitro における脂質過酸化抑制作用及び活性酸素消去作用、in vivo における全脳虚血再開通モデルでの生存時間延長などの脳保護作用をもとにスクリーニングが行われ、エダラボンが見出された。
- 2) in vitro 試験において、エダラボンは人工リン脂質膜リポソームに水溶性または脂溶性のペルオキシラジカル(LOO \cdot)を作用させた際の脂質過酸化をいずれも抑制した。また、ascorbate(VC)及び α -tocopherol(VE)様の作用を併せ持ち、かつVC、VE共存下でその作用は増強されることが示された。さらに、アラキドン酸由来の過酸化脂質 hydroperoxyeicosatetraenoic acid(15-HPETE)による培養血管内皮細胞障害を抑制した。
- 3) エダラボンはラット局所脳虚血後あるいは再開通後の静脈内投与により、脳浮腫及び梗塞巣の進展を抑制し、神経症候を軽減し、虚血周辺部位におけるフリーラジカルの増加を抑制した。また、ラット前脳虚血再開通モデルにおける遅発性神経細胞死を抑制し、再開通後のフリーラジカルの増加を抑制した。

2. 臨床試験

- 1) 健常成人男子及び65歳以上の健常高齢者に本剤を投与したところ、血漿中未変化体濃度はほぼ同様に消失し($t_{1/2}$: 0.17 ~ 0.27hr, $t_{1/2}$: 1.84 ~ 2.27hr)、蓄積性は認められなかった。

- 2) 発症後 72 時間以内の脳梗塞急性期患者を対象に実施したプラセボ対照の二重盲検群間比較試験で、エダラボンは神経症候，日常生活動作障害及び 3 箇月以内の退院日(入院中の場合は 3 箇月後)に Modified Rankin Scale により評価した機能障害の改善を示した。さらに，発症後 24 時間以内の患者について検討したところ，その効果はより顕著であった。
- 3) 脳梗塞急性期患者で，生存神経細胞マーカーとされる N-acetyl-aspartate(NAA)を magnetic resonance spectroscopy(MRS)により測定したところ，本剤投与により NAA の保持が認められた。
- 4) 副作用は 4.57%に認められ，主な副作用は肝機能障害 2.81%，発疹 0.70%であった。(承認時)

承認後，急性腎不全に関する緊急安全性情報が出され，使用上の注意を改訂したが，現在も継続的に市販後の安全性情報の的確な把握と伝達に努めており，脳梗塞急性期治療に未永く貢献したいと考えている。

また近年，多くの疾患でフリーラジカルの関与が示唆されており，今後エダラボンが脳梗塞以外の疾患でも有用な医薬品として役立つよう，育薬を進めて行く所存である。

参考文献

- 1) Watanabe T, Morita I, Nishi H, Murota S. Preventive effect of MCI-186 on 15-HPETE induced vascular endothelial cell injury in vitro. Prostaglandin Leukotriene Essent Fatty Acids. 1988; 33: 81-87.
- 2) Abe K, Yuki S, Kogure K. Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. Stroke. 1988; 19: 480-485.
- 3) Yamamoto Y, Kuwahara T, Watanabe K, Watanabe K. Antioxidant activity of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one. Redox Rept. 1996; 2: 333-338.
- 4) Yamamoto T, Yuki S, Watanabe T, Mitsuka M, Saito K, Kogure K. Delayed neuronal death prevented by inhibition of increased hydroxyl radical formation in a transient cerebral ischemia. Brain Res. 1997; 762: 240-242.
- 5) Mizuno A, Umemura K, Nakashima M. Inhibitory effect of MCI-186, a free radical scavenger, on cerebral ischaemia following rat middle cerebral artery occlusion. Gen Pharmacol. 1998; 30: 575-578.
- 6) Shibata H, Arai S, Izawa M, Murasaki M, Takamatsu Y, Izawa O, Takahashi C, Tanaka M. Phase I clinical study of MCI-186 (edaravone, 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazoline-5-one) in healthy volunteers: Safety and pharmacokinetics of single and multiple administrations. Jpn J Clin Pharmacol Ther. 1998; 29: 863-876.
- 7) The edaravone acute brain infarction study group (chair: Otomo E.) Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction: Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. Cerebrovasc Dis. 2003; 15: 222-229.

略 歴

田中 正彦

- 1981年 慶應義塾大学工学部応用化学科卒業
- 1983年 慶應義塾大学理工学部応用化学科修士課程修了
(油化学専攻：分子篩による高度不飽和脂肪酸エステルの濃縮)
- 1983年 三菱化成工業株式会社入社 医薬開発部門に配属
- 1983年～1996年 選択的抗トロンビン薬アルガトロバンの開発に従事
- 1987年～2001年 フリーラジカル消去薬(脳保護薬)エダラボンの開発に従事
- 2000年～2002年 開発推進部 開発企画グループマネジャー
- 2002年～2003年 臨床薬理部長
- 2003年～ 開発第一部長(現職)
- 2003年3月 平成15年度 日本薬学会創薬科学賞受賞
「フリーラジカル消去作用を有する脳保護剤エダラボンの開発」

所属学会 日本油化学会，日本薬学会

論文

- 1) Concentration of Ethyl Icosapentaenoate from Japanese Sardine Oil by Molecular Sieve Column. Fette Seifen Anstrichmittel. 1984; 86: 8-10.
- 2) 脳卒中の評価と評価尺度に関する批判的検討. 薬理と治療. 1993; 21: 13-23.
- 3) MCI-186(エダラボン)の第 相臨床試験：単回および反復投与試験における安全性と薬物動態の検討. 臨床薬理. 1998; 29: 863-876.
- 4) 脳保護薬(フリーラジカルスカベンジャー)エダラボン(ラジカット注 30mg)の非臨床および臨床プロフィール. 日薬理誌. 2002; 119: 301-308.

趣味

楽器演奏(ウッドベース)及び音楽鑑賞(ジャズ)

Randooga Workshop. BAJ Records, BJCD-0011, East Works Entertainment Inc., 東京(1999)
に参加