◆ 総 説 ◆

GP IIb/IIIa 阻害薬の現状

後 藤 信 哉*

Current Understanding of the GP IIb/IIIa Antagonists

Shinya GOTO*

Key words : anti-GP IIb/IIIa, platelet, thrombus, antiplatelet agents

---

GP IIb/IIIa 阻害薬開発の経緯

不安定狭心症、急性心筋梗塞などのいわゆる急性冠症候群と一括される疾患は、冠動脈内の動脈硬化巣の破綻を契機とする内膜損傷と、引き続き冠動脈の血栓性閉塞により惹起される¹⁾²⁾。冠血流下では、液相で段階的に活性化される凝固系より血小板が血栓形成により深く関与する³⁾。不安定狭心症を対象とした大規模臨床試験で、比較的弱い抗血小板薬であるアスピリンにより、強力な抗凝固薬であるヘパリンと同程度の心筋梗塞発症予防効果が確認され⁴⁾、冠血栓の形成における血小板の役割の重要性が臨床的にも確認された。high risk 症例を対象とした2次予防試験でも、抗血小板薬の有効性が確認され、冠血栓の形成における血小板の役割の重要性が広く信じられるに至った⁵⁾。

血小板血栓が中心的な役割を演じる冠血栓の形成メカニズムは、血小板凝集と相同性があると信じられた。すなわち、冠動脈内の血小板血栓形成メカニズムは、試験管内で血小板をADP, thrombinなどで刺激したのち攪拌して惹起される血小板凝集と同様のメカニズムと想

定された。血小板凝集を効率的に抑制する薬物を開発することができれば、冠血栓の形成を効率的に抑制できると考えられた。

血小板凝集のメカニズムは分子レベルで詳細に明らかにされていた。血小板をADP, thrombinなどで活性化させると血小板表面のGP IIb/IIIaの高次構造が変化し、フィブリノーゲン, von Willebrand 因子(VWF), vitronectinなどの血漿蛋白と結合できるようになる⁶⁾。健常人の血漿中ではフィブリノーゲンの濃度が相対的に高いため、活性化血小板がフィブリノーゲンを架橋として凝集する⁷⁾(図1)。血小板凝集が、活性化GP IIb/IIIaへのフィブリノーゲンの結合をfinal common pathwayとする経路であるので、GP IIb/IIIaとフィブリノーゲンの結合を抑制する薬物を開発すれば、血小板凝集を完全に抑制できると考えられ、GP IIb /IIIa 阻害薬の構想が生まれた。

GP IIb/IIIa受容体阻害物質からの薬物開発

GP IIb/IIIa 受容体阻害薬として、マウスを用いて作成した抗ヒトGP IIb/IIIa モノクロー

---

* 東海大学医学部循環器内科〔〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟谷143〕

Division of Cardiology Tokai University School of Medicine

TEL : 0463-93-1121 (内線2200) FAX : 0463-93-6679 e-mail : shinichi@is.icc.u-tokai.ac.jp

図1 血小板凝集と GP IIb/IIIa 受容体阻害薬

非活性化血小板表面上の GP IIb/IIIa は、フィブリノーゲンなどの血漿蛋白と結合することができない。血小板が ADP, thrombin などにより活性化されると GP IIb/IIIa の高次構造が変化してフィブリノーゲンなどと結合できるようになる。この状態で攪拌すると、血小板同士がフィブリノーゲンを架橋として凝集する。GP IIb/IIIa 阻害薬は、GP IIb/IIIa とフィブリノーゲンなどの血漿蛋白の結合を阻害することにより血小板凝集を抑制する薬物として開発された。

ン抗体が複数作成された。これらのモノクローン抗体の多くは、ヒト血小板の凝集を容量依存性に完全に抑制するのみならず⁸⁾、動物実験の血栓モデルでも強力な血栓予防効果を発揮した⁹⁾¹⁰⁾。Coller BS らは、彼らの開発した抗ヒトマウスモノクローン抗体 7E3 から、ヒトへ投与可能な薬物の開発を目指した。時間と費用のかかる 3 次構造解析による抗体のヒト化を選択せず、ヒト IgG の基本骨格を部分的に導入したヒトマウスキメラ抗体を作成した。本キメラ抗体では、ヒト IgG の基本骨格を導入することにより抗原性が減弱しているものの¹¹⁾、抗原結合部位にはマウス抗体の構造がそのまま残っていた。キメラ抗体の Fab 部分を製剤化した abciximab (ReoPro) をヒトに投与したところ、幸いにして抗原性は大きな問題とならないことが確認された。複雑病変の PTCA に abcix-

imab を併用したところ、急性期の心血管イベントが半減することが示された¹²⁾。この時点では、血小板凝集抑制薬である GP IIb/IIIa 阻害薬に冠血栓形成抑制効果があるとの仮説が臨床的にも証明されたと考えられた。Abciximab はヒトにおける抗原性の問題を理論的には完全に克服してはいないにもかかわらず、実際に人体に投与してもアナフィラキシーの問題をほとんど惹起しなかった。最近は何回投与の安全性試験も行われ、2 回目、3 回目の投与であっても安全性には大きな問題を惹起しないとの結論が得られつつある¹³⁾。

GP IIb/IIIa へのリガンド結合部位が RGD 配列であることはすでに知られていた。そこで、RGD を基本骨格とした GP IIb/IIIa 受容体阻害薬も開発された。抗体と異なり、低分子物質では、血中濃度と薬効の相関のよい、そして抗

表 1 FDA で認可されている GP IIb/IIIa 阻害薬

名称 (製品名)	Abciximab (ReoPro)	Tirofiban (Aggrastat)	Eptifibatide (Integrellin)
製剤	キメラ抗体	非ペプチド化合物	環状ペプチド
特徴	分子量が大きい	低分子	低分子
大規模臨床試験	EPILOG, EPISTENT など	PRISM, RESTORE など	IMPACT II, PURSIT など

原性の問題のない薬物の開発が期待された。このような観点から環状ペプチドである integrin, 非ペプチド化合物である tirofiban が開発された⁷⁾¹⁴⁾。Abciximab を含めた、この 3 者 (表 1) が FDA に認可されている¹⁵⁾。

GP IIb/IIIa 阻害薬：期待と現実

GP IIb/IIIa 阻害薬は血小板凝集を完全に抑制できる薬物である。血小板凝集と冠血栓形成の間に相関性があれば、冠血栓も抑制できると期待された。さまざまな臨床病態に対して大規模臨床試験が施行され GP IIb/IIIa 阻害薬に対する期待の一部が真実であること、しかし GP IIb/IIIa 阻害薬は決して最終的な抗血小板薬とはなり得ないことが明らかにされた。

1. 冠動脈インターベンション時の GP IIb/IIIa 阻害薬の役割

冠動脈インターベンションに併用した場合にはアスピリン、ヘパリンなど従来の抗血栓療法を上回るイベント抑制効果が確認された。表 2 に大規模臨床試験の結果を総括した¹⁵⁾。Tirofiban, eptifibatide などの低分子物質もそれなりの有効性を呈したものの abciximab の有効性が特に優れていた。Abciximab と tirofiban との直接比較試験により、abciximab の優位性が証明された¹⁶⁾。Tirofiban も abciximab と同様の血小板凝集抑制効果を有するにもかかわらず、両者の心血管イベント抑制効果が異なる理由は完全には解明されていない。GP IIb/IIIa 阻害以外の abciximab の薬効によっている可能性がある。

2. 不安定狭心症の治療における GP IIb/IIIa 阻害薬の役割

不安定狭心症は、動脈硬化巣の破綻により惹起された冠血栓が、冠動脈の完全閉塞に至らない場合に発症すると理解されている。不安定狭心症を放置すると、約 20% の症例で冠動脈の完全閉塞により急性心筋梗塞を発症する。アスピリン、ヘパリンはおのおの急性心筋梗塞抑制効果を呈することが確認されている⁴⁾。GP IIb/IIIa 阻害薬の血小板凝集抑制効果はアスピリンとは比較にならないほど強力である。そこで、不安定狭心症症例に使用すれば心筋梗塞の発症を顕著に予防するであろうと期待された。ところが、不安定狭心症症例に対する心筋梗塞発症予防効果はアスピリン、ヘパリンと差がなかったとのショッキングな結果が報告された¹⁷⁾。meta-analysis でも GP IIb/IIIa 阻害薬の薬効はアスピリン、ヘパリンと同等とされており、不安定狭心症に対して GP IIb/IIIa 阻害薬の有効性が乏しいことは事実であると思われる。動脈硬化部位も含めて広範囲の内膜損傷を惹起するインターベンション後の血栓形成と、動脈硬化巣の小範囲の破綻に引き続く血栓形成ではメカニズムが異なる可能性もある。今後の研究の進展が期待される。

3. 経口 GP IIb/IIIa 阻害薬の役割

アスピリンの 2 次予防効果は明確に示されている⁵⁾。冠血栓の形成メカニズムと血小板凝集に相関性があれば、血小板凝集抑制効果の強い経口 GP IIb/IIIa 阻害薬の 2 次予防効果はアスピリンを上回る筈である。図 2 に示すように大規模臨床試験は、この仮説を完全に否定した。

図2 経口 GP IIb/IIIa 阻害薬をもちいた大規模臨床試験

経口 GP IIb/IIIa 阻害薬を用いた臨床試験の結果をまとめた。いずれもアスピリンと比較して、優位性を示すことはできなかった。

GP IIb/IIIa 阻害薬は、血小板凝集抑制効果はアスピリンを上回るもののイベント抑制効果はアスピリンに劣った¹⁸⁾。アラキドン酸によるトロンボキサン A₂ の産生抑制効果のみを有するアスピリンのイベント抑制効果が、血小板凝集の final common pathway である GP IIb/IIIa 受容体阻害薬を下回った原因の解明は今後の課題である。不安定狭心症に対する有効性が劣ったことと併せて、動脈硬化巣の破綻に引き続く冠血栓の形成メカニズムが、インターベンション後の冠血栓形成メカニズム、血小板凝集メカニズムとは相同性を有しないとの仮説を支持する結果であった。

GP IIb/IIIa 阻害薬の経験はわれわれに何をもたらしたか？

GP IIb/IIIa 阻害薬は、疾病のメカニズムを分子レベルに還元し、関与する蛋白同士の間相互作用をターゲットとして論理的に開発された薬物の成功例として医学史に残る画期的なエポックであった。作用メカニズムが単純明解であるため、大規模臨床試験の結果から疾病のメカニズ

ムを考えるという視点でも、多くの貴重な情報を提供した。1) 冠血栓の形成メカニズムは、必ずしも血小板凝集メカニズムと相同性がない、2) インターベンション後の血栓形成メカニズムと、動脈硬化巣の破綻に引き続く冠血栓形成メカニズムは異なる可能性がある、3) 同じように GP IIb/IIIa 阻害効果を有する薬物であっても、そのイベント抑制効果は同一ではない、などの情報は GP IIb/IIIa の臨床応用によりもたらされた。

血小板凝集と冠血栓の関係に関しては、1) 試験管内で血小板を活性化させる程度の ADP, thrombin などが冠動脈内に存在する可能性が少ないこと、2) 冠血栓の形成に関与する重要な因子である血流と損傷血管壁の存在が血小板凝集では考慮されていないこと、など両者の相違を示唆する意見が従来から唱えられていた³⁾。われわれは、損傷血管壁と血流の存在に着目して、血流条件下の血小板活性化、血小板凝集に重要な役割を演じる VWF の役割に着目した冠血栓形成メカニズムを提唱した³⁾¹⁹⁾²⁰⁾(図3)。われわれの仮説では GP IIb/IIIa 阻害薬は VWF と GP IIb/IIIa の結合を抑制することに

図 3 血流条件下、損傷血管壁上の血小板血栓形成メカニズム

血管内皮が損傷され、コラーゲンなどの内皮下マトリックスが血流に曝露されると、血漿蛋白である von Willebrand 因子がコラーゲン結合部位を介してコラーゲン上に固相化される。血流により運搬された血小板は、固相された von Willebrand 因子、コラーゲンなどと相互作用する過程で活性化され、コラーゲン上に強固に固着する。活性化の過程で microparticle を放出して、局所的な procoagulant activities の上昇に寄与するとともに、表面上に P-selectin を発現して、白血球系細胞を取り込む。活性化し、コラーゲン上に粘着した血小板表面には von Willebrand 因子が結合し、次々に流れてくる血小板をトラップして血小板血栓が血管内腔方向に成長する。このモデルでは、GP IIb/IIIa 阻害薬は von Willebrand 因子と血小板の結合を阻害することにより抗血栓効果を発揮することになる。

より抗血栓効果を発揮することになる。VWF 依存性の血小板活性化を指標として abciximab, tirofiban, eptifibatide の効果を検討すると、abciximab のみが VWF 依存性の血小板活性化抑制効果を呈した²¹⁾。Abciximab は血小板活性化のみならず、VWF 依存性に惹起される血小板の procoagulant activities も阻害した²²⁾。Abciximab に特異的な procoagulant activities 抑制効果は、 $\alpha_v\beta_3$ などのほかのインテグリンに対する抑制効果がある²³⁾ ことよりも、abciximab の臨床的優位性を説明しやすい。

インターベンション後のイベント抑制効果と、自然発症の冠血栓抑制効果が一致しなかった事実は、両者の形成メカニズムが異なることにより説明することが妥当であろう。すなわち、動脈硬化巣が自然に破綻した時に血流に曝露される内膜下マトリックスは、インターベンションにより内膜が損傷して曝露されたマトリク

とは異なる。マトリックス上の血栓形成メカニズムはマトリックスの性状により影響を受けるため、曝露されるマトリックスの種類が異なれば、血栓形成メカニズムも異なると予想される。動脈硬化巣は組織因子を多く含んでいるため、動脈硬化巣の破綻に引き続く血栓の方が凝固系の関与が大きいことも理由の一つとなろう²⁴⁾。

将来展望

必ずしも予想通りの大成功とはならなかったものの、GP IIb/IIIa 受容体阻害薬の開発が、血栓形成に関与する標的分子同士の相互作用を直接抑制する薬物の最初の成功例であったことに間違いはない。本薬物の効果に限界があったとすれば、出発点である血小板凝集を阻害する薬物を開発するという方向性に問題があったと理解すべきであろう。血小板凝集抑制=イベント抑制でないことは、GP IIb/IIIa 阻害薬を用い

た臨床試験により初めて明確になったので、GP IIb/IIIa 阻害薬の開発とその臨床試験は、理想的な抗血栓薬の開発に至る過程の止むを得ぬ試行錯誤の一つであったとも考えられる。

GP IIb/IIIa 受容体阻害薬に限らず、特異的な蛋白相互作用の阻害薬を臨床応用することにより、その疾病の発症におけるその蛋白相互作用の関与の度合いを明確にすることができる。疾病の発症メカニズムを検討し、標的とする蛋白相互作用を明らかにする、その特異的阻害薬を臨床応用して薬効の有無を確認する、その薬物の効果の検討からさらに疾病のメカニズムを正確に解明するという positive feedback cycle がうまく作動すれば、血栓形成メカニズムを正確に理解するというメリットと有効で安全な薬物を開発するという臨床医学的メリットの双方を享受できる。その意味で、近未来には 1) 血流条件下の血小板活性化と血栓形成に関与する VWF-GP Ib α の特異的阻害薬^{25)~27)}、2) 内膜損傷時に血流に暴露されるマトリックスの中心成分であるコラーゲンと血小板のコラーゲン受容体の結合の特異的阻害薬、3) 活性化とともに周囲に放出される ADP と血小板表面上の ADP 受容体²⁸⁾ の特異的阻害薬、などの臨床応用が期待されている。

文 献

- 1) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebrough JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* **326**: 242-250, 1992.
- 2) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebrough JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* **326**: 310-318, 1992.
- 3) Goto S, Handa S: Coronary Thrombosis—Effects of Blood Flow on the Mechanism of Thrombus Formation—. *Jpn Heart J* **39**: 579-596, 1998.
- 4) Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P, et al.: Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* **319**: 1105-1111, 1988.
- 5) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy —I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Brit Med J* **308**: 81-106, 1994.
- 6) Ginsberg MH, Du X, Plow EF: Inside-out integrin signalling. *Curr Opin Cell Biol* **4**: 766-771, 1992.
- 7) Lefkovitz J, Plow EF, Topol EJ: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* **332**: 1553-1559, 1995.
- 8) Collier BS, Peerschke EI, Scudder LE, Sullivan CA: A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thrombasthenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb and/or IIIa. *J Clin Invest* **72**: 325-338, 1983.
- 9) Yasuda T, Gold HK, Fallon JT, Leinbach RC, Guerrero JL, Scudder LE, Kanke M, Shealy D, Ross MJ, Collen D, et al.: Monoclonal antibody against the platelet glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor prevents coronary artery reocclusion after reperfusion with recombinant tissue-type plasminogen activator in dogs. *J Clin Invest* **81**: 1284-1291, 1988.
- 10) Gold HK, Collier BS, Yasuda T, Saito T, Fallon JT, Guerrero JL, Leinbach RC, Ziskind AA, Collen D: Rapid and sustained coronary artery recanalization with combined bolus injection of recombinant tissue-type plasminogen activator and monoclonal antiplatelet GPIIb/IIIa antibody in a canine preparation. *Circulation* **77**: 670-677, 1988.
- 11) Knight DM, Wagner C, Jordan R, McAleer MF, DeRita R, Fass DN, Collier BS, Weisman HF, Ghayeb J: The immunogenicity of the 7E3 murine monoclonal Fab antibody fragment variable region is dramatically reduced in humans by substitution of human for murine constant regions. *Mol Immunol* **32**: 1271-1281, 1995.
- 12) The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* **330**: 956-961, 1994.
- 13) Tcheng JE, Kereiakes DJ, Lincoff AM, George BS, Kleiman NS, Sane DC, Cines DB, Jordan RE, Mascelli MA, Langrall MA, Damaraju L, Schantz A, Effron MB, Braden GA: Abciximab readministration: results of the ReoPro Readministration Registry. *Circulation* **104**: 870-875, 2001.
- 14) Gould RJ, Polokoff MA, Friedman PA, Huang TF, Holt JC, Cook JJ, Niewiarowski S. Disintegrins: a family of integrin inhibitory proteins from viper venoms. *Proc Soc Exp Biol Med* **195**: 168-171, 1990.
- 15) Topol EJ, Byrzo TV, Plow EF: Platelet GP IIb-IIIa blockers. *Lancet* **353**: 227-231, 1999.
- 16) Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann FJ, Stone GW, DiBattiste PM, Demopoulos L.: Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* **344**: 1888-1894, 2001.
- 17) Simoons ML, et al.: (GUSTO IV-ACS Investigators) Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* **357**: 1915-1924, 2001.

- 18) Gurbel PA, Serebruany VL : Oral platelet IIb/IIIa inhibitors : from attractive theory to clinical failures. *J Thromb Thrombolysis* **10** : 217-220, 2000.
- 19) Goto S, Ikeda Y, Saldivar E, Ruggeri ZM : Distinct Mechanisms of Platelet Aggregation as a Consequence of Different Shearing Flow Condition. *J Clin Invest* **101** : 479-486, 1998.
- 20) Goto S : Role of von Willebrand Factor for the Onset of Arterial Thrombosis. *Clinical Laboratory* **47** : 327-334, 2001.
- 21) Goto S, Eto K, Ikeda Y, and Handa S : Abciximab not RGD peptide inhibits von Willebrand factor-dependent platelet activation under shear. *Lancet* **353** : 809, 1999.
- 22) Goto S, Tamura N, Li M, Handa M, Ikeda Y, Handa S, and Ruggeri ZM. Inhibition of Shear-Induced Release of Procoagulant Platelet Microparticles by Abciximab but not Other GP IIb-IIIa Antagonists. *Circulation*, submitting.
- 23) Tam SH, Sassoli PM, Jordan RE, et al. : Abciximab (ReoPro, chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and alpha (v) beta3 integrins. *Circulation* **98** : 1085-1091, 1998.
- 24) Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W : The coagulation cascade : initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* **30** : 10363-10370, 1991.
- 25) Bellinger DA, TC Nichols, MS Read, RL Reddick, MA Lamb, KM Brinkhous, BL Evatt, and TR Griggs : Prevention of occlusive coronary artery thrombosis by a murine monoclonal antibody to porcine von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA* **84** : 8100-8104, 1987.
- 26) Yao SK, JC Ober, LI Garfinkel, Y Hagay, N Ezov, JJ Ferguson, HV Anderson, A Panet, M Gorecki, LM Buja, and JT Willerson : Blockade of platelet membrane glycoprotein Ib receptors delays intracoronary thrombogenesis, enhances thrombolysis, and delays coronary artery reocclusion in dogs. *Circulation* **89** : 2822-2828, 1994.
- 27) Ikeda Y, Murata M, Handa M, Goto S : A new approach to antiplatelet therapy : Inhibitor of GP Ib/V/IX-vWF Interaction. *Hemostasis* **30** (supple 3) : 44-52, 2000.
- 28) Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, Yang RB, Nurden P, Nurden A, Julius D, Conley PB. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* **409** : 202-207, 2001.