ラウンジ

抗血小板剤シロスタゾール(プレタール®)の研究開発

西 孝夫*・木村 征夫**

Research and Development of Cilostazol (Pletaal®/Pletal®): An Antiplatelet Agent

Takao NISHI* and Yukio KIMURA**

西 孝夫

木村 征夫

Key words: Drug discovery, Antiplatelet agent, Antithrombotic agent, Cilostazol, Cilostamide, PDE3 Inhibitor, Efficacy pharmacology, Clinical study

はじめに

近年の食生活の欧米化や人口の高齢化により、血栓症特に動脈血栓症(脑梗塞、心筋梗塞、慢性動脈閉塞症など)は増加しつつあり、死因の上位にランクされている。動脈血栓症治療薬をめざして自社開発した抗血小板剤シロスタゾール(商品名:プレタール, Pletaal)は、1988年日本において慢性動脈閉塞症の虚血性諸症状の改善薬として上市された。その後韓国、中国等のアジアを中心に海外6カ国でも上市され、治療に貢献している。日本での臨床使用開始後、米国において1993年より間歇性跛行(intermittent claudication)の臨床試験を行い、本年1月にFDAより認可され5月から販売が開始された(商品名:Pletal)。また、抗血小板剤による治療の最終目標は血栓症の症状改善ではなく、延命に繋がる血栓症の再発予防(血栓予防)である。昨年日本において、この薬剤の脑梗塞の再発予防効果をみる長期臨床試験が終了し、再発予防効果が確認された。この機会にシロスタゾールの研究開発の過程を振り返りつつ、その経緯について記した。

* 大塚製薬(株)徳島第2工場医薬生産部

()

** 大塚製薬(株)血栓・血管研究所

()

* Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Second Tokushima Factory, Bulk Pharmaceutical Chemicals Division ()

** Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Thrombosis & Vascular Research Laboratory ()

()

1. 抗血小板剤研究の開始

血栓症は血管内で形成される血栓または塞栓により発症し、血管の狭窄、閉塞をきたし、脳、心臓、四肢などの臓器に十分な血液が供給されないため、これらの組織が機能障害をきたす虚血性疾患である。正常な血管壁は抗血栓性を有しているが、動脈硬化等の様々な原因で血管壁の内皮細胞の脱落や機能低下が起こると、血小板が様々な刺激で活性化され、凝集して血小板塊をつくり血栓となって、血流が正常に流れなくなる。特に動脈の血栓形成には血小板が重要な役割を演じている。現在では、以上のように血栓形成のメカニズムと血小板の機能が解明されてきている。しかし、我々が抗血小板剤の研究を開始した1970年前半では血小板の生理機能はほとんど解っておらず、ただ血栓形成に関与するとの程度であったが、抗血栓剤の探索を血小板の凝集(機能)阻害剤(抗血小板剤)から開始した。なお、薬剤の投与経路は治療対象が慢性疾患の血栓症であるため、長期服薬に適した経口とした。そのスクリーニングには以下の *in vitro*, *in vivo* の2つの系を用いた。

i) 血小板凝集阻害作用(*in vitro*, ウサギ血小板)

凝集惹起物質: adenosine diphosphate (ADP),
コラーゲン(collagen)

ii) 抗血栓作用(マウス肺塞栓モデル, 経口投与)

2. リード化合物の発見

リード化合物をいかに見いだすかは創薬化学者にとって最大の課題の1つであり、そのリード化合物の良否はその後の長期にわたる研究開発の成否に大きく影響する。探索研究を開始した1974年当時、血小板凝集阻害作用物質としてアスピリン(消炎剤)、スルフィンピラゾン

(尿酸排泄剤), ジピリダモール(冠動脈拡張剤), プロスタグランジン(PG)E₁が知られていたが, PGE₁を除いていずれの化合物も凝集阻害作用が弱く, また他の用途で開発された薬剤のため, ドラッグデザインの参考とはならず, 独自にリード化合物を探索することとした。当時我々の研究所では2(1*H*)-キノリノン(慣用名: カルボスチリル)骨格を用いて医薬品の探索研究を行っており, カルテオロール(carterolol, β -受容体遮断剤)¹⁾とプロカテロール(procaterol, β -受容体刺激剤)²⁾を開発中で, カルボスチリル誘導体の化学と生物の情報(薬物動態の性質が良い等)が蓄積されつつあった。そこでこの骨格を用いて独自にドラッグデザイン, 合成し, 血小板凝集阻害作用のスクリーニングに供し, 非常に弱いながらも阻害活性(IC₅₀値: 約100 μ M)を示す化合物として側鎖にエステル基を有するシード化合物(1)を見いだした(図1)。シード化合物(1)を高活性化するため, 側鎖部分, 側鎖の置換位置, 骨格等の構造変換した化合物を数多く合成し, 構造活性相関を検討した。非常に綺麗な構造活性相関(例えば, 側鎖メチレン数は3個および4個が, また側鎖置換位置は6位が最良)が得られ, 最適化された化合物としてシード化合物(1)より約30倍高活性の化合物(2, lead)(IC₅₀値(μ M), ADP:3.4, collagen:2.9)に誘導することができた³⁾。リード化合物(2)は強い血小板凝集阻害活性を有していたが, *in vivo*(経口投与)で母化合物のエステル基は容易に加水分解され, 生成するカルボ

ン酸(3)の凝集阻害活性はなかった。化合物(2)の側鎖部分(酪酸エステル)は血小板凝集阻害作用を示す新規な構造であり, この部分構造にめぐり合えたことが後の成功の鍵となった。

3. シロスタミド(Cilostamide)

経口投与で活性を示す化合物をもとめて, リード化合物(2)への誘導の過程で得られた構造活性相関の知見を基に, エステル基を*in vivo*で安定なアミド基に変換した化合物(A)を中心に多くの化合物を合成した。その結果, 血小板凝集阻害活性(IC₅₀値)が4.2 μ M(ADP), 2.1 μ M(collagen)と強く, 経口投与で抗血栓作用を示す化合物として, 側鎖構造が*N*-シクロヘキシル-*N*-メチル酪酸アミドであるシロスタミド(OPC-3689, 図1)を見いだすことができた⁴⁾。シロスタミドは目標の生物活性に達していたが, イヌでの心拍数増加作用が強く, この化合物の開発を断念せざるを得なかった。後に, シロスタミドの血小板凝集阻害の作用機序は細胞内の cyclic adenosine monophosphate(cAMP)の分解酵素である cAMP phosphodiesterase(PDE)阻害作用であると解明され, その強さ(IC₅₀値: 0.073 μ M, ヒト血小板)はその当時最強であった。またこの化合物はもう一方の cyclic nucleotide PDEである cyclic guanosine monophosphate(cGMP)PDE に対する阻害作用は弱く, cAMP PDE 阻害作用との選択性は約1000倍(ヒト血小板PDE)と非常に高く⁵⁾, 最初に見いだされた選択的 cAMP PDE(PDE3)阻害剤であった。それ以降シロスタミドをPDE3阻害作用研究のprobeとして多くの生化学, 薬理学的研究者に提供し, cyclic nucleotide PDEの isozyme, 血小板機能や強心作用の研究に貢献してきた。側鎖構造の*N*-シクロヘキシル-*N*-メチル酪酸アミドは血小板凝集(PDE3)阻害作用をもつ新規なファーマコファ(pharmacophore)である。この側鎖構造に注目した製薬会社は, カルボスチリルに替わる骨格の探索を行い, この中にはLixazinone⁶⁾(一般名, Syntex: 当時)のように開発段階まで進んだ化合物もあった。現在, シロスタミドは試験研究用の試薬として英国の試薬会社(Tocris Cookson社)より市販されている。

4. コンセプトの再考

1970年頃よりアラキドン酸代謝の研究が盛んとなり強力な生理作用を持つ代謝物としてthromboxane(TX)A₂(B. Samuelsson, 1975年; 血小板で産生され, 血小板凝集作用と血管収縮作用を示す)⁷⁾と, この作用に拮抗するPGI₂(J.R. Vane, 1976年; 血管内皮細胞で産

Fig.1 Lead compound and cilostamide.

生され、血小板凝集阻害作用と血管弛緩作用を示す)⁹⁾が発見され、脈管系の恒常性はTXA₂-PGI₂のバランスにより保たれていることが判明した(Samuelsson, Vaneの両博士は1982年度のノーベル医学・生理学賞を受賞)。脈管系の恒常性維持機構に血小板が重要な役割を演じているとの情報は血小板の機能が十分に解らないまま抗血小板剤の探索を行っていた我々にとって、抗血小板剤からの抗血栓剤探索が論理的であると非常に勇気づけられた。PGI₂, TXA₂の発見により、抗血栓剤をめざして安定な(経口投与可能な)PGI₂誘導体, TXA₂拮抗剤の開発競争が起こると予想された。シロスタミドは開発中止となったが、我々は抗血小板剤の探索研究を継続することとし、この時点で研究のコンセプトを再考した。虚血性疾患である血栓症の治療を考えた場合、それまでの目標である血栓形成に関与する血小板のみに作用する薬剤とするか、もしくはこの作用に虚血部の血流増加作用(血管拡張作用)を付加した薬剤とするかがプロジェクトチーム内で大きな議論となった。血流増加作用を付加すればより治療効果が高く、臨床での症状改善が期待できると考え「血管拡張作用のある抗血小板剤」をめざすこととした。対象臓器(疾患)は脳(脳梗塞)、心臓(心筋梗塞)および四肢(慢性動脈閉塞症)が考えられたが、医療ニーズの高い脳(脳梗塞)を標的臓器に選択し、抗血小板作用(血小板凝集阻害作用、抗血栓作用)と脳血流増加作用(脳血管拡張作用)のスクリーニングを以下の2つの系で行った。また脳血流量測定時にシロスタミドで見られた心拍数増加作用(副作用)も同時に測ることとした。脳血流増加作用と心拍数増加作用は麻酔犬に薬物を静脈内投与して、パパベリン(比較対照薬)との相対強度で評価した。試験化合物の投与量がパパベリンの30分の1量で、その強度が脳血流増加作用はパパベリンと同等以上、心拍数増加作用はパパベリンの10分の1以下を目標の強さとした。

i) 抗血小板作用

血小板凝集阻害作用(*in vitro*, ウサギ血小板、凝集惹起剤: ADP, collagen)

抗血栓作用(経口投与, マウス肺塞栓モデル, 凝集惹起剤: ADP, collagen)

ii) 脳血流増加作用, 心拍数増加作用(副作用)

麻酔犬, 静脈内投与, 比較対照薬: パパベリン(papaverine)

目標達成のために3つの構造活性相関(構造-血小板凝集阻害作用, 構造-脳血流増加作用, 構造-心拍数増加作用)の解析を詳細に行いつつ, ドラッグデザインし標的の血小板と脳血管に作用し, 心臓作用の弱い(ない)

「臓器(細胞)選択性」をもった目標化合物を見いだすこととした。3つの構造活性相関から目標の薬理学的プロフィールを満たす化合物を見いだすことは大変であると予想されたが、合成済みの化合物と新たに合成したアミド誘導体(代表例, 表1)をこのスクリーニング系に供した。シロスタミド(Run 1)やRun 4の化合物は強い血小板凝集阻害作用と脳血流増加作用を有していたが、アミド誘導体は総じて心拍数増加作用が強く、このアミド誘導体からの探索を断念した。しかし脳血流増加作用と心拍数増加作用とは必ずしもパラレルではなく、両作用は分離できると考えられた。

Table 1 Amide derivatives.

Run	R1	R2	Inhibition of Platelet Aggregation IC ₅₀ (μM)		Increase of Cerebral Blood Flow*	Increase of Heart Rate*
			ADP	Collagen		
1	CH ₃		4.2	2.1	+++	+++
2	CH ₃		7.7	9.0	++	++
3	CH ₃		85	20	not tested	not tested
4	CH ₂ OH		1.4	0.5	+++	++
5			4.6	6.1	+	+++
papaverine					+++	+++

*: anesthetized dog, dosage(i.v.); tested compounds: 30μg/kg, papaverine: 1000μg/kg
+++ equal potency with papaverine(1000mg/kg), ++: × 0.3, +: × 0.1

5. Bioisosterism

医薬品化学における古典的な構造変換方法として、bioisosterism(生物学的等価性)の概念(図2)がある。前述したエステル基とアミド基は互いに bioisoster である。また代表的な bioisoster の例としてカルボン酸(B)と1-H-テトラゾール(C)が広く知られている。本研究においてはカルボン酸(D, 例: 化合物3)が不活性(血小板凝集阻害作用)であるため、この概念は使えない。しかしエステル体(E, 例: 化合物2)は高活性であったため、1-H-テトラゾールの1位に置換基を導入した1位置換体(F)はエステル体(E)のように活性を示すかも知れないと考え、1位置換テトラゾール誘導体をデザイン、合成することとした。

Fig.2 Bioisosterism.

6. シロスタゾール(Cilostazol)

最初に合成した骨格の3,4位間の結合が二重結合であるカルボスチリル誘導体(表2, Run 1-6)の中には, 例えばテトラゾールの1位がシクロヘキシル基である化合物(Run 2)のように比較的強い凝集阻害活性を有する物が見いだされ, bioisosterismからの推論は的を射たが, この化合物群は心拍数増加作用が脳血流増加作用より強く目標の化合物を見いだせなかった。しかし1位置換テトラゾール誘導体に血小板凝集阻害作用と脳血流増加作用を併せ持つ化合物を見いだせたことがこの探索研究の一大転機となり, ゴールをめざしてこの周辺化合物のデザイン, 合成に精力を注いだ。次に合成した骨格の3,4位間が二重結合の3,4-ジヒドロカルボスチリル誘導体(表2, Run 7-12)はカルボスチリル誘導体に比べて, 血小板凝集阻害作用はやや弱くなったものの, 脳血流増加作用はほぼ同等で心拍数増加作用が弱くなった。この化合物群の中に, 所期の2つの薬理作用(凝集阻害作用, 脳血流増加作用)を有し, 心拍数増加作用(副作用)が弱く, また用量依存的に抗血栓作用(肺塞栓モデル, 経口投与)を示した目標化合物(Run 10, 開発番号: OPC-13013, 一般名: シロスタゾール, 商品名: プレタール, 図3)を見いだすことができた⁹⁾。1-シクロヘキシルテトラゾール基を有し, メチレン数が4個であるこのシロスタゾールはプロジェクト発足から1013番目に合成した化合物で, 安定性, 経口吸収性や血中半減期等の薬物動態, 安全性の予備的試験をパスして, 1979年に開発化合物として選択した。その合成法を図3に示した。後日, シロスタゾールの作用機序もシロスタミドと同様cAMP PDE(PDE3)阻害作用によることが判明した。従って薬物の作用点は細胞内である。なぜシロスタゾールがシロスタミドに比べて血小板, 脳血管, 心筋の間で臓器選択性が出たかの理由は, 全くの推測であるが, 化合物の物性(疎水性)の差が3種の細胞(血小板, 血管平滑筋, 心筋)間で

Table 2 Tetrazole derivatives.

Run	n	R	Inhibition of Platelet Aggregation IC50 (μM)		Increase of Cerebral Blood Flow*	Increase of Heart Rate*
			ADP	Collagen		
1	3		21	37	++	+++
2	3		9.7	7.3	++	+++
3	3		21	12	not tested	not tested
4	3		19	21	not tested	not tested
5	3		250	93	++	+++
6	4		21	16	+++	+++
7	3		21	16	+++	+++
8	3		56	250	++	++
9	3		31	210	+	++
10	4		20	15	+++	+
11	4		29	114	++	+++
12	4		23	250	+	+
papaverine					+++	+++

*: anesthetized dog, dosage(i.v.); tested compounds: 30μg/kg, papaverine: 1000μg/kg
 +: equal potency with papaverine(1000mg/kg), ++: $\times 0.3$, +++: $\times 0.1$

Fig.3 Cilostazol and its synthesis.

膜透過性の差として現れ選択性がでたと考えている。医薬品化学でテトラゾール基が使われるのはカルボン酸の薬物動態(経口吸収, 代謝)の改善を期待した1位無置換のテトラゾールが多く, 他の例でも薬効発現に必須の部分構造(ファーマコファ)としてではない。この一連の研究で1位置換テトラゾール基が新たなファーマコファであることを見いだした。

7. シロスタゾールの薬理作用

7.1. 抗血小板作用とその作用機序

探索研究の初期はただひたすら強い抗血小板作用剤を追い求めてきたが, コンセプトの再考時(シロスタミドからシロスタゾールへの転換時期)以降は治療効果のために血流増加作用を付加したことは前述した。この時抗血小板作用についても考えを進化させ, 変更を加えることとした。すなわち血小板が凝集し血栓を作る刺激は多様であることを強く意識し, そのために可能なかぎり多くの種類の凝集惹起物質で起こした凝集を同程度の濃度で阻害することを必須とし, 実際には4種の凝集惹起物質(ADP, collagen, epinephrine, arachidonic acid)で検討した。図4に示したように, アスピリンがADP凝集を阻害しないことや α 受容体遮断剤のイフェンプロジルがエピネフリン凝集しか阻害しないことと異なり, シロスタゾールは4種の惹起物質による凝集をすべて阻害した(IC_{50} 値(μM), ADP:12.8, collagen:3.86, epinephrine:11.5, arachidonic acid:3.56)¹⁰。この性質は今考えると非常に重要で, 後述する脳梗塞再発予防の大規模臨床試験において高い有効性を与えた原因と考えられた。

図5に血小板の凝集機序を示したが, 凝集を惹起する刺激はセロトニン, ADP, コラーゲン, エピネフリン,

Fig. 4 Effect of cilostazol, aspirin and ifenprodil on human platelet aggregation induced by ADP, collagen, epinephrine or arachidonic acid.

トロンビン等の化学物質によるものの他に, シアースストレス(shear stress, ずり応力)による刺激があることに注目していただきたい。これは固体が流体によって受ける力であり, 血栓形成の場では血小板が血流から受ける応力である。動脈内で血小板血栓が盛上がっていく過程では, 血栓は血流から非常に大きな力を受け, 「やわ(軟)」なものでは吹き飛ばされて決して動脈を詰めるまでには成長しないはずである。しかし, 現実にはこのシアーストレスが血小板の強力な凝集惹起刺激となり大きな血栓が形成されることが近年判明した¹¹。血小板は刺激がいかなる化学物質であっても最終的には糖蛋白(GP) II b と GP III a の複合体を形成し, これが血小板凝集レセプターとなってフィブリノーゲンを糊として凝集する¹²。また, この結合に加え, シアースストレスの刺激が加わると, 血小板間にフォンビルブランド因子(vWF)を介した結合が加わり, 非常に強固な結合を形成する。この結合にも血小板の GP II b / III a 複合体が関与する¹¹。従って, 動脈での血小板血栓形成を阻害するには GP II b / III a 複合体(凝集レセプター)に作用点を持つ GP II b / III a 拮抗剤が理論上最良と考えられ, この10数年来世界の製薬各社が GP II b / III a 拮抗剤の開発競争を繰り広げている。

Fig. 5 Signal transduction of platelet aggregation and mechanism of antiplatelet agents.

最近の検討で, シロスタゾールは GP II b / III a の複合体形成を阻止することが判明した¹³。また, 図6に示したようにシロスタゾールはシアーストレスで惹起した凝集の阻害活性(IC_{50} 値: 15 μM)も化学物質惹起の場合とほぼ等価であった¹⁴。結果としてシロスタゾールは抗血小板剤として最も理論的適性を持っていたこととなった。以上の作用はシロスタゾールが血小板内で大部分の

Fig.6 Effect of cilostazol on shear stress-induced platelet aggregation.

cAMPの分解を司っているPDE3を阻害(IC_{50} 値: 0.19 μ M, ヒト血小板)することによるcAMP濃度の上昇を介した作用である¹⁵⁾。シロスタゾールは世界で最初の選択的cAMP PDE(PDE3)阻害を作用機序とする抗血小板剤である。

7.2. 抗血栓作用

抗血栓作用が最も顕著に現れたデータとして、イヌの経皮的冠動脈血栓溶解術(PTCR)後の再閉塞阻害効果を示した(図7)^{16,17)}。イヌ心臓の冠血管にトロンビン(thrombin)で生じさせた血栓をtissue-type plasminogen activatorで溶解した後、すぐに再形成されてくる血小板血栓による再閉塞の阻害効果を検討したものでシアーストレスも強く関与するモデルである。アスピリンは対照群と差がなく7例中6例が再閉塞したが、シロスタゾールとGP II b/III a拮抗剤である抗GP II b/III aモノクローナル抗体(7E3F(ab')₂)フラグメントはそれぞれ7例中6例、6例中6例が再閉塞を免れた。前述したこの

rt-PA	antiplatelet drug	no. of reoccluded dog / all
17 μ g/kg/min		6/7
17 μ g/kg/min	aspirin (35mg/kg)	6/7
17 μ g/kg/min	beraplast (200ng/kg/min)	5/7
17 μ g/kg/min	cilostazol (0.03mg/kg/min)	1/7
0.45mg/kg		5/5
0.45mg/kg	GP II b/III a antagonist (0.8mg/kg) (7E3-F(ab') ₂)	0/6

Fig.7 Effects of antiplatelet agents on reocclusion after PTCR in dog.

薬剤の持つ抗血小板作用の特徴が反映された結果である。

7.3. 血管拡張作用

脳血流増加作用を有する化合物として選択したシロスタゾールの各種動脈での血流量増加作用をイヌに薬物を動脈内投与して検討した。結果は目標どおり椎骨動脈(vertebral artery)、内頸動脈(internal carotid artery)および総頸動脈(common carotid artery)の脳への血流量を増加させた。しかし予測に反して、足の血管である大腿動脈(femoral artery)の血流量増加が最も顕著であった(図8)¹⁸⁾。また、イヌに静脈内投与した場合でも脳血流量と大腿動脈血流量は確実に増加した¹⁹⁾。このデータは当初の臨床試験計画になかった四肢の疾患(慢性動脈閉塞症)治療薬への可能性を示した。

Fig.8 Vasodilating effects of cilostazol by intra-arterial administration in anesthetized dogs.

8. 臨床試験

8.1. 慢性動脈閉塞症(日本)

このプロジェクトの対象疾患であった脳梗塞(脳梗塞後遺症の症状改善)の臨床試験はその評価法が主観的评价だけであったため開発は上手く行かず断念した。しかし前述したようにシロスタゾールは大腿動脈の血流量を最も増加させた。そして足の虚血性疾患である慢性動脈閉塞症の治療効果は客観的な評価が可能であったことから慢性動脈閉塞症を対象疾患に選んだ。慢性動脈閉塞症(日本の患者数は約70万人)は、四肢末梢動脈の閉塞により循環障害を呈する症状で、四肢の冷感、痺れ感、下肢では間歇性跛行の症状を、重症になれば安静時疼痛、潰瘍、壊疽を生じる。1981年より慢性動脈閉塞症の虚血性諸症状改善を目標に、下肢潰瘍の縮小を主評価項目として2重盲検比較試験を行った。177例を6週間追跡検討した結果、シロスタゾール(100 mg×2/day)は潰瘍の

縮小改善を示した²⁰⁾。この試験成績を基に、1988年に日本で慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛および冷感等の虚血性諸症状の改善薬として承認され、上市することができた。

8.2. 間歇性跛行(米国)^{21, 22)}

間歇性跛行は慢性動脈閉塞症をはじめとする四肢血流障害患者が持つ普遍的機能障害で、一定の距離を歩行すると足の痛み等により歩行が困難になり、かなりの休息の後でないと再歩行できなくなる症状を呈し、患者の日常生活活動(Quality of Life)を大きく低下させる。日本での臨床使用開始後の1993年から米国において間歇性跛行患者(米国の患者数は約400万人)の歩行可能距離(痛くなって歩けなくなるまで距離をトレッドミルで測定)の増大を目的とした臨床試験を行った。主試験の1つであるプラセボを対照とした2重盲検比較試験(239例)の結果を図9に示したように、シロスタゾール(100 mg×2/day)は明確な治療効果(歩行距離の増加)を示した。この歩行距離伸長を基に1999年1月に米国FDAから間歇性跛行の改善薬として承認を得た。間歇性跛行の薬剤としては15年ぶりの新薬であり、本年5月よりPharmacia & Upjohn Inc. と共同で販売が開始された。欧州では現在申請中である。この効果は大腿動脈の血管拡張作用が主因と考えられ、この薬剤の持つ血管拡張作用が確実に実証された結果と考えている。

Fig.9 Effects of cilostazol on maximal walking distances in patients with intermittent claudication.

8.3. 脳梗塞の再発予防(Cilostazol Stroke Prevention Study: CSPS, 日本)

シロスタゾールは脳梗塞を対象疾患としてスクリーニングし、選択した脳血管拡張作用を有する抗血小板剤であり、抗血小板剤の最終目標は血栓症の症状改善ではな

く再発予防である。シロスタゾールの最終ゴールである脳梗塞(日本の患者数は約140万人)の再発予防の臨床試験を、臨床使用開始2年後の1990年に立案し、1992年から1996年にかけて脳梗塞発症後1カ月から6カ月経過した患者1,095名でプラセボ対照の2重盲検比較試験を実施した。投与期間は最長5年、最短1年で、平均投与期間はシロスタゾール投与群で632日、プラセボ群で695日であった。試験結果の集計と解析は1998年8月に行われ、脳梗塞を再発した患者はシロスタゾール(100 mg×2/day)投与群で526名中30名(年間再発率: 3.37%)で、プラセボ群では526名中57名(年間再発率: 5.78%)であり、シロスタゾールは統計的に有意に脳梗塞の再発リスクを軽減(軽減率: 41.7%)した²³⁾。現在、脳梗塞再発予防の適応(拡大)で申請準備中である。この試験(CSPS)は日本で初めての再発リスク軽減を目的とした大規模な前向き(prospective)臨床試験であった。

おわりに

ここ20数年来、血小板機能を抑制して血栓症の治療、予防(再発予防)をしようとする試みがなされてきた。また抗血小板作用を持つアスピリンと抗血小板剤として開発されたチクロピジン(ticlopidine)とが欧米での脳梗塞再発予防の大規模臨床試験で有効性が確認され、米国で脳梗塞再発予防薬として使用されており、抗血小板療法は確立した感がある。我々はより理想に近い抗血小板剤の開発を目標に、血管拡張作用を付加した抗血小板剤シロスタゾールを開発した。シロスタゾールは10年前より日本で慢性動脈閉塞症の治療薬として臨床使用が始まり、現在年間約10万人の患者に投薬され著明な治療効果を示している。本年5月よりは米国において慢性動脈閉塞症の主症状である間歇性跛行の初めての特効的な治療薬として使用が開始された。また、昨年抗血小板剤の最終ゴールである脳梗塞の再発予防の大規模臨床試験が終了しその有効性が確認された。特に日本人の脳梗塞患者は出血しやすい等の特殊性がいわれており、日本で初めての大规模な試験でその予防効果が証明された意義は非常に大きいものと考えている。

この抗血小板剤の研究開発は探索研究開始から新薬として日本でのゴールまで15年、米国でのゴールまで四半世紀を要した。またこの薬剤の最終ゴールである脳梗塞の再発予防には昨年やっとゴールテープに辿り着いたばかりで、これからその走りぶりの審判を仰ぐところである。薬づくりは研究開始からゴールまで10年以上もかかる障害物リレーで、探索研究を担当する第一走者はゴールに辿りつけるであろうバトン(化

合物)を創り、次の走者に渡してからは幸運を祈りながら伴走者、応援者となってバトンを受けた走者が幾多の障害物乗り越えゴールインしてくれることをひたすら願うのみである。この間バトンを持って数々の険しい障害物乗り越えて走って下さった方々、ご指導、ご協力、ご声援をいただいた社内外の非常に多くの方々に心からのお礼を申し上げます。本稿が創薬研究者に少しでも参考になれば幸いである。

(平成 11 年 8 月 30 日受理)

文 献

- 1) K. Nakagawa, N. Murakami, S. Yoshizaki, M. Tominaga, H. Mori, Y. Yabuuchi, S. Shintani, *J. Med. Chem.*, **17**, 529 (1974)
- 2) S. Yoshizaki, K. Tanimura, S. Tamada, Y. Yabuuchi, K. Nakagawa, *J. Med. Chem.*, **19**, 1138 (1976)
- 3) T. Nishi, K. Yamamoto, T. Shimizu, T. Kanbe, Y. Kimura, K. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 798 (1983)
- 4) T. Nishi, F. Tabusa, T. Tanaka, H. Ueda, T. Shimizu, T. Kanbe, Y. Kimura, K. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 852 (1983)
- 5) H. Hidaka, H. Hayashi, H. Kohri, Y. Kimura, T. Hosokawa, T. Igawa, Y. Saitoh, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **211**, 26 (1979)
- 6) G.H. Jones, M.C. Venuti, R. Alvarez, J.J. Bruno, A.H. Berks, A. Prince, *J. Med. Chem.*, **30**, 295 (1987)
- 7) M. Hamberg, J. Svensson, B. Samuelsson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**, 2994 (1975)
- 8) S. Moncada, R.J. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature (London)*, **263**, 663 (1976)
- 9) T. Nishi, F. Tabusa, T. Tanaka, T. Shimizu, T. Kanbe, Y. Kimura, K. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1151 (1983)
- 10) Y. Kimura, T. Tani, T. Kanbe, K. Watanabe, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, **35(II)**, 1144 (1985)
- 11) Y. Ikeda, M. Handa, K. Kawano, T. Kamata, M. Murata, Y. Araki, H. Anbo, Y. Kawai, K. Watanabe, I. Itagaki, K. Sakai, Z. Ruggeri, *J. Clin. Invest.*, **87**, 1234 (1991)
- 12) D.R. Phillips, I.F. Charo, L.V. Parise, L.A. Fitzgerald, *Blood*, **71**, 831 (1988)
- 13) Y. Kimura, et al. in preparation
- 14) N. Minami, Y. Suzuki, M. Yamamoto, H. Kihira, E. Imai, H. Wada, Y. Kimura, Y. Ikeda, H. Shiku, M. Nishikawa, *Life Sci.*, **61**, 383 (1997)
- 15) H. Umekawa, T. Tanaka, Y. Kimura, H. Hidaka, *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 3339 (1984)
- 16) S. Saitoh, T. Saito, A. Otake, T. Owada, M. Mitsugi, H. Hashimoto, Y. Maruyama, *Arterioscler. Thromb.*, **13**, 563 (1993)
- 17) 斎藤富善, 斎藤修一, 矢尾板裕幸, 菅谷道人, 丸山幸夫, 保田常宏, H.K. Gold, D. Collen, 医学と薬学, **29**, 89 (1993)
- 18) K. Kawamura, K. Watanabe, Y. Kimura, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, **35(II)**, 1149 (1985)
- 19) S. Shintani, K. Watanabe, K. Kawamura, T. Mori, T. Tani, Y. Toba, H. Sasabe, N. Nakagiri, O. Hongoh, S. Fujita, T. Aogi, Y. Kido, M. Umezato, M. Ishikawa, T. Hiyama, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, **35(II)**, 1163 (1985)
- 20) 三島好雄, 田辺達三, 坂口周吉, 勝村達喜, 草葉昭, 内田發三, 医学のあゆみ, **139**, 133 (1986)
- 21) S.R. Money, J.A. Herd, J.L. Isaacsohn, M. Davidson, B. Cutler, J. Heckman, W.P. Forbes, *J. Vasc. Surg.*, **27**, 267 (1998)
- 22) D.L. Dawson, B.S. Cutler, M.H. Meissner, D.E. Strandness, *Circulation*, **98**, 678 (1998)
- 23) 後藤文男, 東儀英夫, 平井俊策, 赫彰郎, 福内靖男, 大友英一, 篠原幸人, 伊藤栄一, 松田保, 澤田徹, 山口武典, 西丸雄也, 大橋靖雄, 脳卒中, **21**, 158 (1999) (第 24 回日本脳卒中学会総会, 横浜, 講演要旨)