

ラジカット®開発研究物語

田辺三菱製薬(株) 研究本部薬理研究所薬理第一部 薬理1A グループマネージャー ゆき さとし
幸 敏志

【はじめに】

脳卒中は「卒然として邪風に中（あた）る」という意味の言葉で、脳の血管の閉塞（脳梗塞）や出血（脳出血、クモ膜下出血）によっておこる病気の総称である。昔は「中風病み」と呼ばれ、正確な診断も特別な治療も受けることなく、寝ているほかなかった。それが1980年代になって、脳卒中、なかでも脳梗塞の病態の進行に、フリーラジカルとそれによって引き起こされる細胞膜の脂質過酸化の関与が報告され始めた。ラジカット®の探索研究は、まさにこの時期と重なる1982年、茨城県阿見町にあった三菱油化薬品研究所の小部屋で開始された。

【候補化合物の選定】

ラジカル消去と脳の脂質過酸化抑制を評価する二つの *in vitro* 実験系は比較的早く構築でき、これら両方で効果を示す薬剤の探索を開始した。フェノール、ビタミンEならびにビタミンCなどの、当時ラジカルスカベンジャーと称されていた化合物を検討したところ、いくつかのピラゾリン系化合物が初めて二つの系で活性を示した。ところが、脳循環改善薬や脳代謝賦活薬が全盛期の時代に定番であった低酸素負荷モデルには、これら化合物は効果がないか、あっても活性は弱いものであった。このモデルは虚血モデルではなく、脳梗塞の病態を必ずしも反映しているモデルではなかったため、この結果はある程度予想はついていた。そのため、病態にあった新規の *in vivo* スクリーニング系の構築が急務となった。

【新規脳虚血モデルの開発とラジカット®の発見】

脳浮腫の増悪などによって示される再灌流障害に、とくにラジカルが関与していそうだと知見が報告されるようになっていたので、新規モデルは再灌流が簡単に行えることを第一条件とし、Hossmann らがイヌなどの大動物で実施していた、胸腔内で脳を灌流する主要な3本の血管をクリップし、全脳虚血負荷する方法をラットに応用した。また、スクリーニング系ということで、結果を早期に得る必要があり、これには再灌流後の脳波の回復と生存時間を指標とした。このようにして完成したモデルは、10分間の虚血負荷で消失した脳波は回復することなく、再灌流1時間程度ですべての動物が死亡した。

ラジカット®はこのモデルで最初に効果があった化合物である。それまで回復することのなかった脳波が復活し、生存時間も延長した。関係者一同唖然としたが、何度も追試をして再現性を確認し、いくつかの類縁化合物も作用を示すにいたって、初めて効果を確信した。続いて完成した脳浮腫を指標としたラット半球脳虚血モデルでもよい結果が得られ、さらに東京医科歯科大学の室田教授や東北大学神経内科の小暮教授の教室などから、相次いで血管内皮細胞傷害抑制作用や抗脳浮腫作用が発表され、基礎研究としては比較的順調に推移した。しかし、虚血脳内でのラジカル消去作用など、医薬品としての開発に必要な作用機序を解明するためには、さらに10年以上の歳月が必要であった。

【作用機序解明プロジェクト】

三菱油化と三菱化成が合併し三菱化学となり、横浜にある総合研究所に研究の場は移っていた。総合研究所は医薬だけでなく、総合化学関連のいくつか

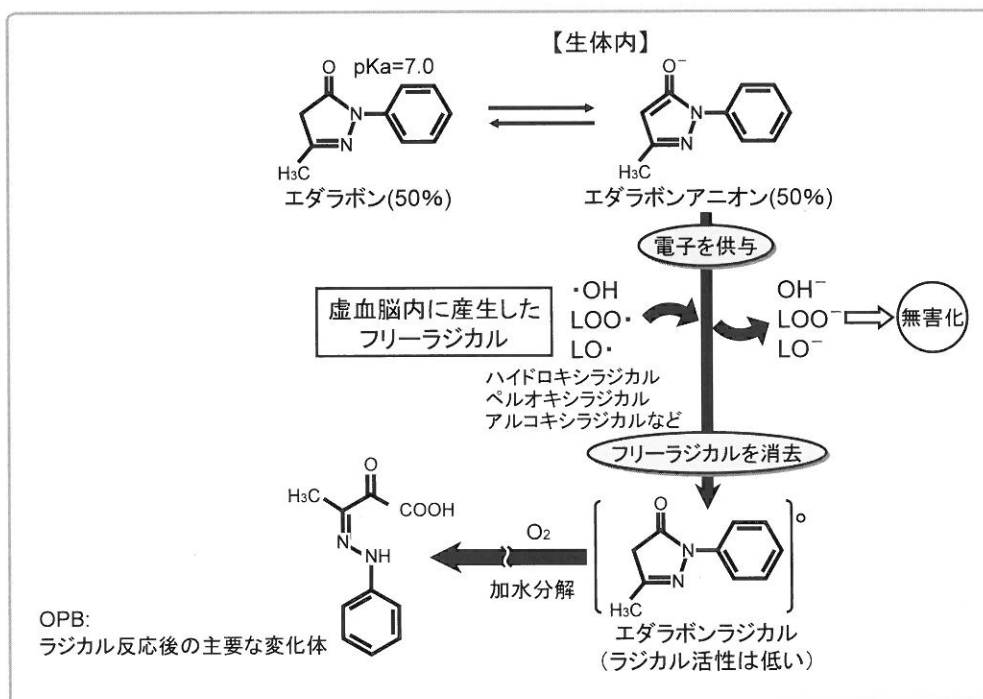


図 エダラボンのフリーラジカル消去反応の推定経路

の研究所が集まっている。90年代の中頃、これら研究所をまたがり、各研究所と臨床開発の叡智を結集した「作用機序解明プロジェクト」が発足した。現在の技術をしても困難である生体内におけるラジカル消去作用を証明するためには、三菱化学の技術力ならびに総合力に頼るほかなかった。

ラジカット[®]がラジカルを消去した後の最終代謝産物として、OPBという物質ができるであろうことは東京大学工学部の山本助教授（現、東京工科大学教授）の作用機構検討でわかっていたが、高度な分析技術を駆使して初めて、虚血後の脳内で実際に検出することができた。また、微小透析技術を応用したラジカル反応物質の検出とラジカット[®]による抑制効果は、社内のみならず浜松医科大学薬理学の梅村教授の教室からも報告されている。

以上はプロジェクトの成果の一部であるが、その陰には数多くの失敗・挫折が積み重ねられており、何度も大きな壁に阻まれていた。その壁をなんとか越えることができたのは、プロジェクトリーダーであった研究所長の「私は三菱化学の研究者の力を信じている」という言葉であった。

【終わりに】

以上のような研究から臨床試験を経て、2001年4月に脳梗塞急性期にともなう神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善を効能効果として承認され、世界初の脳保護剤となった。また、薬価算定に当たっては「画期性可算」が適用された。

しかし、承認後、急性腎不全に関する緊急安全情報が出され、使用上の注意を改訂した。腎障害については現在も基礎研究ならびに市販後の安全性情報の的確な把握と伝達に努めている。

今後も育薬を進め、脳梗塞治療に末永く貢献することを願っている。