

薬剤紹介

選択的抗トロンビン剤アルガトロバン (argatroban)

岡本一真*, 谷口興一**

はじめに

神戸大学の岡本彰祐名誉教授と三菱化学は、トロンビンがフィブリノーゲンのアルギニン-グリシン結合を切断することに着目し、アルギニンのカルボキシル基とアミノ基の置換基を変えることにより、強力かつ選択的な抗トロンビン剤開発の研究を開始し、1978年にアルガトロバン (argatroban) の合成に成功した¹⁻³⁾。本剤はアルギニン骨格、ピペリジン骨格、キノリン骨格を持つ分子量約527の化合物である (図1)。1990年1月、慢性動脈閉塞症 (パージャー病・閉塞性動脈硬化症) に関し製造が承認され、6月に東京田

辺製薬 (ノバスタン注) より発売された。1996年4月、脳血栓症急性期*1およびアンチトロンビン III (AT III) 低下状態における血液体外循環*2についての効能が追加された。

*1: 発症後48時間以内の脳血栓症急性期 (ラクネを除く)

*2: AT III が70%以下で、通常ヘパリンで体外循環路内凝血 (残血) が改善しないと判断された症例 (血液透析) に限定されている。

体内薬物動態

血中濃度

健常成人6例にアルガトロバン (argatroban) 2.25, 4.5, 9.0 mg を30分間かけて点滴静注したときの血漿中未変化体濃度は、図2のように推移した。血中半減期は α 相で15分、 β 相で30分であり、血中からの消失は速やかであった。また、健常成人5例にアルガトロバン (argatroban) 9.0 mg, 3時間の点滴静注を1日1回、3日間繰り返したとき、血漿中未変化体濃度は各回点滴開始後速やかに上昇した後プラトーに達し、点滴終了後は速やかに消失した。なお蓄積性は認められていない⁴⁾ (図3)。

代謝・排泄

代謝は肝臓のミクロゾームで行われ、尿・便中の主要代謝物は、3-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-8-quinoline 環の芳香環化されたものであり、その抗トロンビン活性は未変化体の1/40であった。健常成人5例にアルガトロバン (argatroban) 9.0 mg を30分間かけて点滴静注したとき、投与後24時間までに排泄されたアルガトロバン (argatroban) の未変化体平均排泄率は尿中で22.8%, 便中で12.4%であった。さらに、アルガトロバン (argatroban) の代謝物は尿中に1.0%

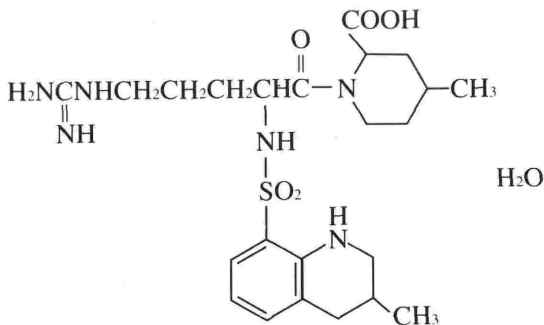


図1 アルガトロバンの構造式

分子式: $C_{23}H_{36}N_6O_5S \cdot H_2O$

分子量: 526.66

一般名: argatroban

化学名: (2R, 4R)-4-methyl-1-[N²-(RS)-3-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-8-quinolinesulfonyl]-L-arginyl]-2-piperidine carboxylic acid hydrate

*群馬県立循環器病センター神経内科

** 同 院長

以下、便中に13.1%排泄された。また、投与開始後24時間までの尿・便中へのアルガトロバン (argatroban) の未変化体と代謝物の総排泄率は平均50.1%であった⁵⁾。なお分娩後6日目のラットに¹⁴C-アルガトロバン (argatroban) 3 mg/kg を静脈内投与したとき、アルガトロバン (argatroban) の乳汁中移行が認められている⁶⁾。

薬理作用

アルガトロバン (argatroban) は、アルギニン骨格、ピペリジン骨格、キノリン骨格の三本足 (トライポッド) 構造がトロンビンの活性部位と立体的に結合することにより、トロンビンの作用を選択的に阻害する。本剤は、in vitro 試験において、トロンビンによるフィブリンの生成^{2,7)} (表1)、血小板凝集⁸⁾ (表2) および血管収縮⁹⁾ (図4) を強力に阻害した。一方、他のトリプシン様セリンプロテアーゼに対する阻害作用は著しく弱く、作用はトロンビン選択的であった^{2,3)}。(表3) またヒト血漿を用いた in vitro 試験で、アルガトロバン (argatroban) により、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) およびプロトロンビン時間 (PT) が、濃度に依存して延長した⁷⁾。ここで注目される点は、アルガトロバン (argatroban) はヘパリンのような急激な凝固時間の延長を惹起しないことである。これは、ヘパリンがAT IIIの共存下でトロンビン以外の凝固系因子に作用することと、ヘパリンによる阻害が不可逆的であることによるものと思われる。

また、本剤は各疾患の血栓症モデルに対する効果が認められている。脳血栓症モデルとしては、光増感反応による中大脳動脈血栓症モデル (ラッ

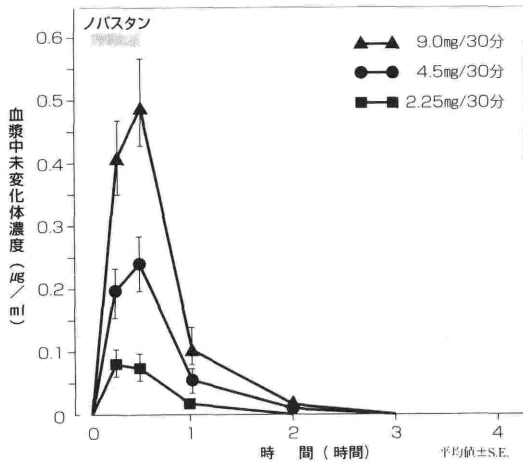


図2 単回投与時の血漿中未変化体濃度推移 (n=6)
測定方法: HPLC-蛍光検出法, 検出限界 0.010 μg/ml (文献4)

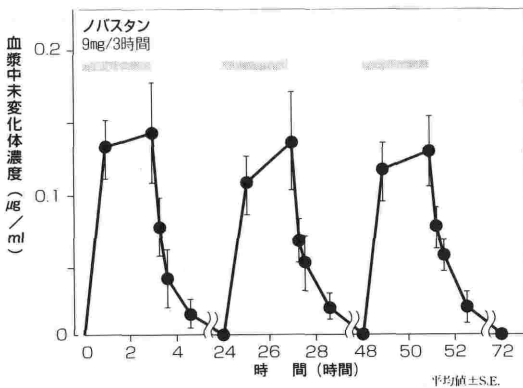


図3 連続投与時の血漿中未変化体濃度推移 (n=5) (文献4)

表1 フィブリン生成阻害作用

	フィブリン生成阻害濃度 I ₅₀ (μM)
トロンビン (ヒト)	0.036
トロンビン (ウシ)	0.032

I₅₀: フィブリン生成 (凝固時間) を2倍に延長するアルガトロバン濃度 (μM) (文献2,7)

表2 血小板凝集阻害作用

血小板*	凝集惹起剤	血小板凝集阻害濃度 I ₅₀ (μM)
ヒト	トロンビン (1 U/ml)	0.040
ウサギ	トロンビン (0.2 U/ml)	0.027
ウサギ	コラーゲン (2 μg/ml)	590
ウサギ	アラキドン酸 (40 μM)	200
ウサギ	A D P (5 μM)	500

I₅₀: 血小板凝集を50%阻害するアルガトロバン濃度 (μM)
*: 多血小板血漿 (文献8)

ト)で, ischemic penumbra におけるフィブリン微小血栓の形成抑制, 局所脳血流量の改善, 梗塞領域の拡大抑制および片麻痺様の神経症候改善作用を示した¹⁰⁾. 慢性動脈閉塞症モデルとしては, 大腿動脈内に5%乳酸を注入した末梢動脈閉塞症モデル(ラット)において, 末梢の血栓性閉塞による指先の黒化, 指の壊死, 脱落などの足病変の出現に対し, アルガトロバン (argatroban) 投与により病変の進展が抑制された¹¹⁾. 血液体外循環関連では, AT III 低下動物モデル(ラット)において, ヘパリンは AT III 低下状態では血栓形成に対し抑制作用を示さなかったが, アルガト

ロバン (argatroban) は血中 AT III 正常および AT III 低下状態ともに血栓形成を抑制した¹²⁾.

臨床効果

脳血栓症急性期

全国52施設でプラセボを対照とした第III相二重盲検比較試験が実施された¹³⁾. 投与方法は, 最初の2日間は60 mg/日で持続点滴静注, その後の5日間は1回10 mg 1日2回の点滴静注で行った. なお, アルガトロバン (argatroban) 群, プラセボ群とも基礎治療薬としてグリセオールを併用した.

投与開始28日後の評価では, 有用以上, アルガトロバン (argatroban) 群53.3% (32/60例), プラセボ群23.7% (14/59例)でアルガトロバン (argatroban) 群が有意に優れていた. 特に, 神経症候(運動麻痺), 日常生活動作(歩行, 起立, 坐位保持, 食事)の改善においてアルガトロバン (argatroban) 群はプラセボ群に比較して明らかに優れていた. また, 発症後48時間以内の症例を対象とした成績では, 有用以上でアルガトロバン (argatroban) 群64.5% (20/31例), プラセボ22.6% (7/31例)と, さらに2群間の差が拡がり, 発症早期に投与することでより優れた成績が得られた. しかも投与早期より症状改善がみられた. さらに, 層別解析において意識障害レベル「なし」「あり」あるいは「穿通枝梗塞」「皮質枝梗塞」とともにアルガトロバン (argatroban) がプラセボに比べて明らかに優れた成績であった. また, 岡田らのSPECTによる検討では, 本剤投与により脳虚血領域を中心に血流量の改善を認めた¹⁴⁾.

副作用は, 脳血栓症開発時4.1% (17例/417例)にみられている. 主なものは, 血尿4例, 出血性脳梗塞3例, 発疹・皮疹・薬疹3例, 頭痛2例であった.

アルガトロバン (argatroban) の神経症候, 日常生活動作についての有用性が得られたことから, 介護者の負担の軽減および患者の activity 増加につながるものと期待される. さらに, アルガトロバン (argatroban) は1週間投与で投与早期より効果を発現するので, 入院期間の短縮が期待でき, 患者のQOL改善のみならず医療費削減という経済効果も見込める.

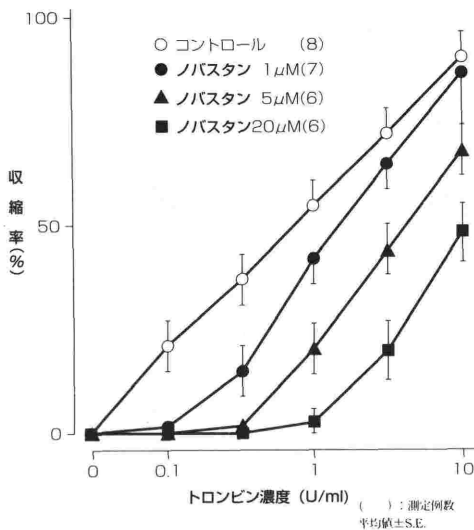


図4 イヌ脳底動脈条片の収縮抑制作用 (文献9)

表3 トロンビン選択性作用

セリンプロテアーゼ	酵素活性阻害濃度 Ki (μM)
トロンビン (ヒト)	0.039
トロンビン (ウシ)	0.019
トリプシン (ウシ)	5.0
ファクター Xa (ウシ)	210
プラスミン (ウシ)	800
血漿カリクレイン (ウシ)	1500

Ki: 酵素とアルガトロバンとの解離定数
発色性合成ペプチドを基質として測定した. (文献2, 3)

慢性動脈閉塞症

全国62施設で塩酸チクロピジンを対照薬とした、第III相二重盲検比較試験が実施された¹⁵⁾。対象はバージャー病、閉塞性動脈硬化症と診断され、四肢に阻血性潰瘍を有する症例とした。用法・用量は、アルガトロバン (argatroban) 群は1日量20 mgとし、朝夕2回に分けて各10 mgを生理食塩水またはブドウ糖液で希釈し、2～3時間かけて4週間連日静脈内点滴投与した。塩酸チクロピジンは、1日量500 mgとし、朝200 mg、昼100 mg、夕200 mgの3回に分けて、6週間経口投与した。

アルガトロバン (argatroban) 投与開始4週後、塩酸チクロピジン投与開始6週後の評価では、有用以上でアルガトロバン (argatroban) 群58.0% (29/50例)、塩酸チクロピジン群53.4% (31/58例)であり、アルガトロバン (argatroban) 4週投与の効果がチクロピジンの6週に匹敵する良好な成績が得られた。また、潰瘍の縮小、肉芽の性状、疼痛および冷感のいずれの項目も、チクロピジン群とほぼ同程度の高い改善率が認められた。特に、潰瘍の縮小、肉芽の性状、疼痛に対する改善効果の発現が早期にみられるのが、アルガトロバン (argatroban) の利点である。さらに、田辺らは、プロスタグランジンE₁製剤、塩酸チクロピジンの無効例に対してアルガトロバン (argatroban) が有効であった症例を報告している¹⁶⁾。

副作用は、慢性動脈閉塞症開発時13.3% (24/180例)にみられたが、使用成績調査第1～6年次報告の集計では3.5% (177/5019例)で、主なものは、血小板・出血凝血障害52例、肝臓・胆管系障害35例、消化器障害25例であった。

血液体外循環

対象は血液透析等の血液体外循環を施行されていて、原則として血漿AT III活性が70%以下またはAT III抗原量が15 mg/dl以下で、ヘパリンだけでは透析の実施に問題が生じる患者4例である¹⁷⁾。用法・用量は初回透析時の維持量を25 mg/時間とし、凝固時間の延長、回路内凝血(残血)、透析効率および透析終了時の止血状況などを参考に、次回以降透析時に5 mg/時間の単位で増減して個人ごとの適当用量を設定し、その後試験観察を行うこととした。

成績は、透析回路内残血等の改善が認められ、有用以上は100% (4/4例)であった。アルガト

ロバン (argatroban) は、体内のAT III活性に関係なく直接トロンピンを阻害することにより抗凝固作用を発現するため、血液体外循環を行う患者のAT III欠乏原因が先天的、後天的に関係なく作用を発現する。これらのことより、本剤はAT III濃縮血液製剤とヘパリンとの併用療法に匹敵する臨床的有用性を持つものと考えられた。

副作用は、4例中1例に下痢症状がみられたが、経口止瀉剤の投与により投与継続可能であった。

考 察

近年高齢化社会へ移行しつつある中、ますます、動脈硬化を原因とする疾患が増加している。アルガトロバン (argatroban) の適応は、慢性動脈閉塞症、脳血栓症といったまさに動脈硬化に起因する疾患であり、時代に即した薬剤である。また、久々に脳領域で許可された薬剤でもある。今日、脳血管障害が死因の第一位から第三位に後退したとはいえ有病率は逆に増加しているといわれている。また、慢性期の後遺症に悩む患者が増加の一途をたどる中、急性期治療の重要性が指摘されており、この意味でも医療現場において大いに期待される薬剤である。

脳血栓症は血管の障害部位に血栓が徐々に形成され、閉塞に至る結果生じる。従って、脳血栓症の急性期においては最初の症状発現後虚血部位の拡大に伴い、新たな症状が時間の経過とともに出現し、通常、数時間～数日後に症状的に安定するといわれている。これは発症後の凝血的な報告からも支持されている^{18,19)}。すなわち、脳血栓症発症後もトロンピン活性の指標であるフィブリノペプチドAが発作後3日をピークとして7日まで上昇が観察されること、および脳梗塞患者や脳血栓症モデルにおいて一次血栓形成による血管閉塞後、二次的にフィブリンを主体とした微小血栓が経時的に形成され、これにより微小循環が障害されることから、脳血栓症急性期では発症後も引き続きトロンピンが生成され続け、凝固亢進状態にあることが示唆されている。

アルガトロバン (argatroban) の作用機序は、血液凝固の要の酸素であるトロンピンの活性部位に立体的に結合し、トロンピンによるフィブリン生成、血小板凝集、血管収縮の3つの作用を抑制することにある。また、脳血栓症急性期には機能

的には障害されているが、いまだ死に至らない程度の脳血流低下状態にある領域が虚血周辺部に存在する (ischemic penumbra). 虚血発症後できるだけ早期に血流を回復させれば、バナンプラの機能は回復し、梗塞巣の形成も最小限にとどまるといわれている。アルガトロバン (argatroban) は光増感反応による中大脳動脈血栓症モデル (ラット) において、機能回復とそれに連動した神経症候の改善作用が証明されており¹⁰⁾、臨床の場でも同様な作用により梗塞への移行を抑制し、症状の改善を示すものと推察される。

末梢の領域では、発売以来6年が経過していることもあり種々の報告がみられる。近年増加傾向にある糖尿病合併 ASO については、大石²⁰⁾、鹿野²¹⁾、中村²²⁾、永田²³⁾等多数の報告が、また、やはり増加傾向にある透析患者に併発した ASO については阿岸^{24,25)}の報告がある。その他にも透析関連では植木²⁶⁾により維持透析患者の免疫学的パラメーターへの影響についての検討が行われアルガトロバン (argatroban) 投与により、血清 IL-1 β , TNF- α , VLA4 が低下したとの報告がある。

結 語

今回、世界で初めての選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバン (argatroban) に、脳血栓症急性期、AT III 欠乏時の血液体外循環に対する効能が追加された。これらの疾患は動脈硬化に関連が深く患者数が増加しており、治療の選択肢が狭かった領域でもあり、アルガトロバン (argatroban) の登場は医療の質の向上に役立つと考えられる。

文 献

- 1) Okamoto S, Hijikata A, Kikumoto R, et al: A synthetic thrombin inhibitor taking extremely active stereostructure. *Thromb Haem* 42: 205, 1979
- 2) Okamoto S, Hijikata A, Kikumoto R, et al: Potent inhibition of thrombin by the newly synthesized arginine derivative No. 805. The importance of stereostructure of its hydrophobic carboxamide portion: *Biochem Biophys Res Commun* 101: 440-446, 1981
- 3) Kikumoto R, Tamao Y, Tezuka T, et al: Selective inhibition of thrombin by (2R, 4R)-4-methyl-1-[N²-(3-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-8-quinolinyl) sulfonyl]-L-arginyl]-2-piperidinecarboxylic acid. *Biochemistry* 23: 85-90, 1984
- 4) 長沢 洋, 福武勝幸, 羽田雅夫ほか: 合成抗トロンビン剤 MD-805の第一相試験～単回および連続投与試験～. *臨床薬理* 12: 359-375, 1981
- 5) 井澤 修, 香月正行, 小松貞子ほか: ヒトにおける Argipidine (MD-805) の体内動態に関する研究. *薬理と治療* 14: 1113-1125, 1986
- 6) 飯田成宇, 小松貞子, 佐藤朋以ほか: ラットにおける Argipidine (MD-805) の体内動態に関する研究. *薬理と治療* 14: 1091-1097, 1986
- 7) 玉尾嘉邦, 山本登志弘, 平田倫子ほか: 血液凝固に対する Argipidine (MD-805) の影響. *薬理と治療* 14: 869-874, 1986
- 8) 原 啓人, 玉尾嘉邦, 菊本亮二: 血小板機能に対する Argipidine (MD-805) の影響. *薬理と治療* 14: 875-881, 1986
- 9) Nakamura K, Hatano Y, Mori K: Thrombin-induced vasoconstriction in isolated cerebral arteries and the influence of a synthetic thrombin inhibitor. *Thrombosis Res* 40: 715-720, 1985
- 10) 中島光好, 梅村和夫, 川井 洋: 脳血栓症における選択的抗トロンビン剤アルガトロバンの効果. *医学と薬学* 35: 1061-1071, 1996
- 11) 岩本政博, 原 剛, 小河秀正ほか: Argipidine (MD-805) の末梢動脈閉塞症モデルに対する予防効果. *薬理と治療* 14: 903-911, 1986
- 12) Kumada T, Abiko Y: Comparative study on heparin and a synthetic thrombin inhibitor No. 805 (MD-805) in experimental antithrombin III-deficient animals. *Thrombosis Res* 24: 285-298, 1981
- 13) 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫ほか: 脳血栓症急性期に対する抗トロンビン薬 MD-805の臨床的有用性—プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験—. *医学のあゆみ* 161: 887-907, 1992
- 14) 岡田 靖, 佐渡島省三, 入江克実ほか: 脳血栓症急性期患者に対する抗トロンビン薬, MD-805 (アルガトロバン) の局所脳血流量に及ぼす影響～SPECT による検討～. *臨牀と研究* 69: 4055-4062, 1992
- 15) 田辺達三, 三島好雄, 古川欽一ほか: 慢性動脈閉塞症に対する抗トロンビン剤 MD-805の治療成績～多施設共同試験～. *臨床医薬* 2: 1645-1655, 1986
- 16) 田辺達三, 安田慶秀, 三島好雄ほか: 慢性動脈閉塞症に対する抗トロンビン薬 argipidine (MD-805) の治療成績～Ticlopidine との二重盲検比較試験～. *循環器科* 22: 185-202, 1987
- 17) 太田和夫, 越川昭三, 平沢由平ほか: アンチトロンビン III 欠乏症の血液透析患者に対する MD-805 (アルガトロバン) の臨床的有用性に関する検討. *新薬と臨牀* 41: 971-983, 1992
- 18) 新名主宏一, 大勝洋祐, 納 光弘ほか: 脳梗塞急性期における血漿 fibrinopeptide A の動態. *医学のあゆみ* 134: 111-112, 1985
- 19) 井形昭弘, 新名主宏一: 血栓症の病態生理と治療. *日内会誌* 76: 28-31, 1986
- 20) 大石まり子, 辻井 悟, 赤澤好温: 糖尿病に合併した下肢血流障害および神経障害に対するアルガトロバンの効果について. *IRYO* 46: 907-911, 1992
- 21) 鹿野昌彦: 糖尿病性壊疽に対するアルガトロバンの使用経験. *新薬と臨牀* 42: 414-418, 1993
- 22) 中村保子, 片貝重之, 大島喜八ほか: アルガトロバン製剤により改善した糖尿病性壊疽の2例. *糖尿病* 36: 139-145, 1993

- 23) 永田真人, 徳永裕之, 溝口義人: 糖尿病に合併した下肢の虚血性病変に対するアルガトロバンの使用経験. 医学と薬学 32:1271-1276, 1994
- 24) 阿岸鉄三, 長沼信治, 仲里 聡ほか: 維持透析患者の末梢血行障害と lipo PGE₁による治療. 透析会誌 25:1133-1138, 1992
- 25) 阿岸鉄三, 佐藤雄一, 佐藤純彦ほか: 維持透析患者の虚血性末梢循環障害に対する lipo PGE₁・argatrobanを主体とする薬物療法. 腎と透析 38:127-132, 1995
- 26) 植木幸孝, 長田征三, 三宅清兵衛ほか: 下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO)を併発した維持血液透析患者に対するアルガトロバンの免疫学的パラメーターへの影響に関する研究. 臨牀と研究 71:2725-2727, 1994