

薬剤紹介

脳保護薬 (フリーラジカルスカベンジャー) edaravone

中村 多美子*, 大島 茂**, 谷口 興一**

はじめに

人口の高齢化に伴い、脳血管障害患者が増加しつつある中、brain attackの緊急性は再認識され、医療行政も急性期医療を重視するようになってきた。

現在、脳梗塞急性期の治療は、抗脳浮腫療法に加え、再灌流と側副循環の改善が主体であり、血栓溶解薬、抗凝固薬、抗トロンビン薬、トロンボキササンA₂合成酵素阻害薬、抗血小板薬の使用による治療成績の向上が明らかになってきた。このような状況下で、もう一つの柱である脳保護療法の有用性が検討されてきた。edaravone(ラジカット®)は、脳虚血の増悪因子であるフリーラジカルを消去して脳神経細胞を保護するという全く新しい概念のもとに開発された、世界初のフリーラジカルスカベンジャーである。

化学構造

一般名：edaravone

化学名：3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one

分子式：C₁₀H₁₀N₂O

分子量：174.20

構造式を図1に示す。

薬理作用

(1) 虚血脳内の脂質過酸化障害とフリーラジカルスカベンジャーの生理的意義

正常な脳の血管内皮細胞、脳神経細胞では、SOD (superoxide dismutase), catarase, Vitamin E, Vitamin Cなどの生体内ラジカル消去物質がフ

リーラジカルを消去、無毒化している。しかし、虚血状態ではアラキドン酸代謝系の活性化等によりフリーラジカルの産生が増加する結果、過剰の・OH (ヒドロキシラジカル)により膜脂質中の不飽和脂肪酸の過酸化反応が開始される。

この酸化反応の過程で、LOO・(ペルオキシラジカル, L:アルキル基)やLO・(アルコキシラジカル)等の新たなフリーラジカルが産生され、細胞膜の脂質過酸化が連鎖的に進行する。これにより内皮細胞、神経細胞の障害が生じ、脳浮腫や脳虚血障害が進展する。また細胞膜の脂質過酸化は、虚血後の再灌流により増大するとされている。

(2) Edaravoneのフリーラジカル消去反応の推定機序

edaravone (解離定数:pKa=7.0)は生体内においてedaravone anionの形をとり、これが脳虚血/再灌流時に虚血脳内に産生された・OHなどのフリーラジカルと反応する。その際、edaravoneは保有する1電子をフリーラジカル側に供与することにより、フリーラジカルを消去(アニオンに変換)し、これらを無毒化する。edaravone anionは、フリーラジカルとの反応後edaravone

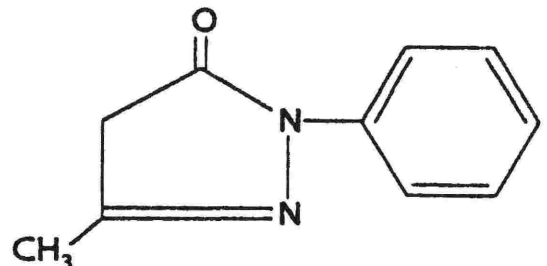


図1 edaravoneの構造式
文献⁷⁾より引用

*群馬県立心臓血管センター神経内科

** 同 循環器内科

radical に変換するが、そのラジカル活性は低く、最終的にラジカル反応後の主要な変化体 2-oxo-3 (phenylhydrazono)-butanoic acid (OPB) となる (図 2)¹⁾。

(3) 基礎試験

ラット虚血性脳血管障害モデルにおいて、 \cdot OH 消去作用^{2,3)}の他、前脳虚血再開通後の海馬 CA1 領域における遅発性神経細胞死抑制作用や³⁾、再開通および非再開通モデルでの脳浮腫抑

制作用^{4,5)}が認められた。

体内薬物動態

健常成人 5 例に edaravone を単回静脈内持続投与したときの血漿中未変化体濃度の推移を検討した結果、1.0 mg/kg、1.5 mg/kg 投与時、投与開始後速やかに上昇し、投与終了後の半減期は 0.15~0.17 時間 (α 相)、0.81~1.45 時間 (β 相)、4.5~5.16 時間 (γ 相) であり、2 相性あるいは 3 相性

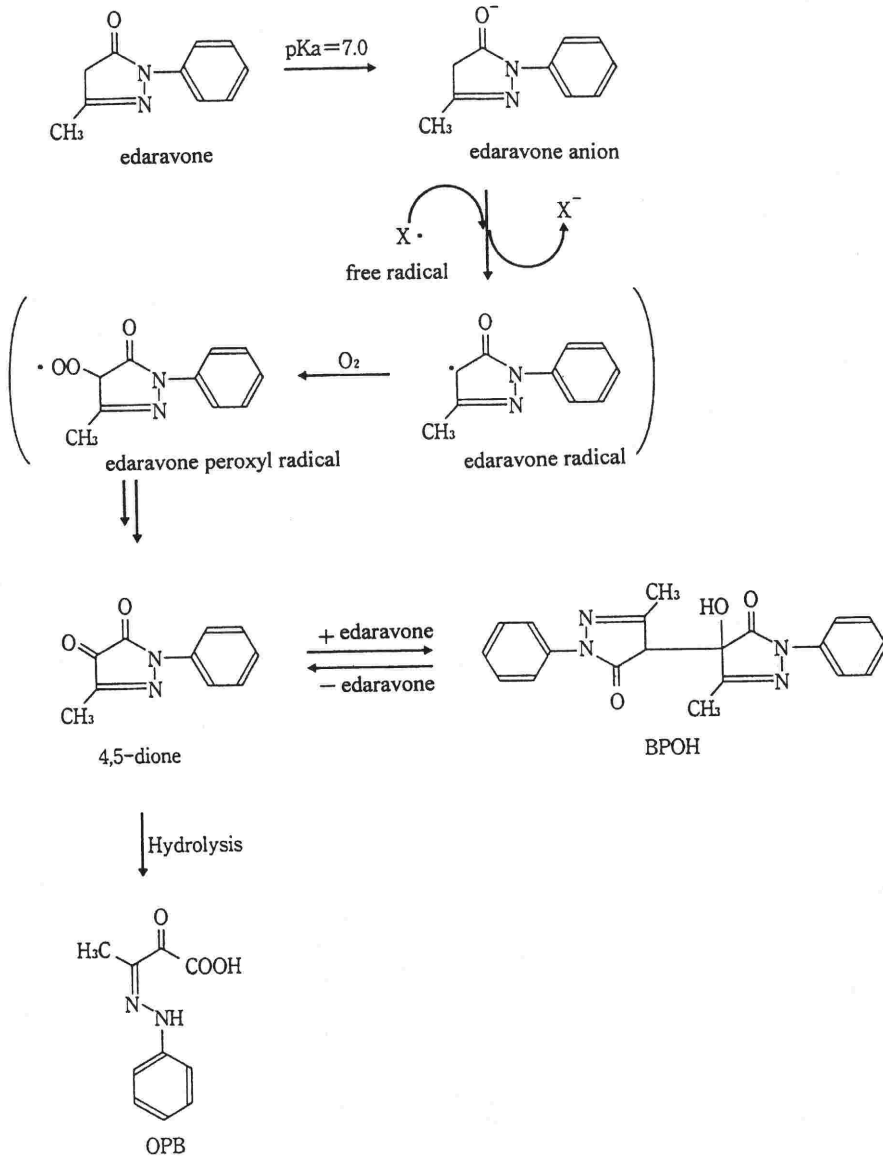


図 2 edaravone のフリーラジカル消去反応の推定機序
文献¹⁾より引用、一部改変

の消失パターンを示した (図3)⁶⁾.

健常成人5例と健常高齢者5例に edaravone を 0.5 mg/kg/30分で1日2回, 2日間反復静脈内持続投与したときの血漿中未変化体濃度の推移を図4に示す. 初回投与時の血漿中未変化体濃度推移から求めた各種薬物動態パラメータは, 両群でほぼ同等であった⁷⁾.

血漿中における edaravone の主代謝物は, 硫酸抱合体であり, グルクロン酸抱合体も検出された. 一方, 尿中の主代謝物はグルクロン酸抱合体であり, 血漿中の硫酸抱合体が腎でいったん未変化体に変換された後グルクロン酸抱合体に再変換さ

れ, 排泄される機序が推定されている⁷⁾.

脳脊髄液への移行に関しては, イヌにおいて点滴静注中は, 血漿中 edaravone の約60%が血液脳関門を通過して脳脊髄液中へ移行することが確認された⁸⁾.

臨床効果

第Ⅲ相二重盲検群間比較試験で有用性が示された. 対象は発症後24時間以内の脳梗塞(脳血栓症, 脳塞栓症)急性期患者で, edaravone 群42例, プラセボ群39例の計81例である. 一日1管 (30 mg) を生理食塩水100mlにて希釈し30分かけて1日朝夕2回, 14日間点滴静注で投与した. なお基礎治療薬としてグリセロール注を原則1日400~600ml併用し, 本薬物の薬効評価に影響を及ぼす可能性のある薬物の使用は避けることとした. 臨床症状の変化を投与開始時から経時的に以下の項目について評価した. 1) 意識レベル, 2) 自覚症状, 3) 精神症候, 4) 神経症候, 5) 日常生活動作障害, 6) 臨床症状全般重症度および概括重症度. さらに投与開始14日後と28日後に全般改善度を判定した. 投与開始28日後の最終評価の結果, 最終全般改善度は「改善」以上が edaravone 群73.8% (31/42), プラセボ群25.6% (10/39), 有用度は「有用」以上がエダラボン群69.0% (29/42), プラセボ群20.5% (8/39) であり, 順位和検定にて最終全般改善度と有用度において群間に有意差が認められた. 最終全般改善度を臨床病型別に層別解析した結果, 脳血栓症, 脳塞栓症とも群間に有意差が認められた. 退院日または3カ月後の

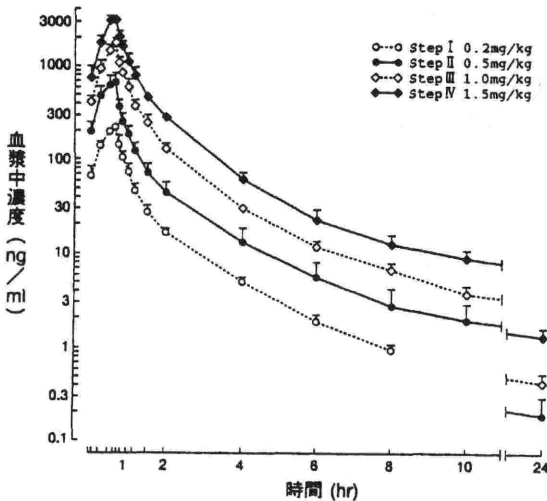


図3 edaravone 単回投与時の血漿中濃度推移 (Step I~IV) 平均値±S.D., n=5 文献⁶⁾より引用

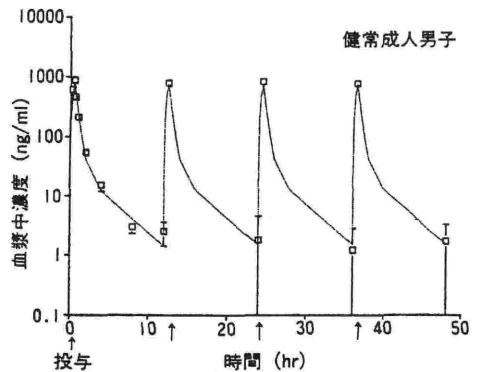
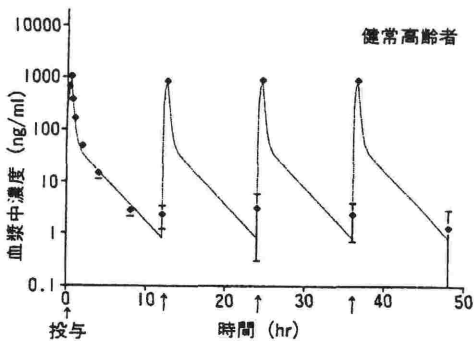


図4 連続投与時の血漿中未変化体濃度推移 平均値±S.D., n=5 文献⁷⁾より引用

Modified Rankin Scale による機能予後評価では、Grade 0（症状なし）の患者が edaravone 群 34.1%（14/41）、プラセボ群 2.9%（1/35）で、前者で有意に多かった⁹⁾。

同臨床試験は、発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者（edaravone 群125例、プラセボ群125例の計250例）を対象として行われ、有意差が認められたが、保険適応となる発症後24時間以内の症例を対象を限定した解析でより高い有用性が示されたため、後者の結果を紹介した。

臨床的特徴

抗血栓療法は、脳梗塞の病型により保険適応となる治療薬を使い分ける必要があるが、edaravone は脳梗塞の全ての病型が適応となるため、その鑑別に先だって使用することができる。また、血液凝固、血小板凝集、線維素溶解や、出血時間に影響を及ぼさないことが報告されており、出血性梗塞はもとより、消化管出血などの合併例に対しても使用可能である。

副作用

副作用は承認時、全体の4.57%（569例中26例）に認められ、主なものは肝機能障害2.81%、発疹0.7%であった。

薬物との因果関係が否定されない臨床検査値異常変動は21.4%（569例中122例）に認められ、主なものはAST 上昇7.71%、ALT 上昇8.23%等の肝機能検査値異常であった⁹⁾。

市販後、重篤な血小板減少症、重篤な肝機能障害が各3件集積され、重大な副作用として注意が喚起された。

おわりに

脳は他の臓器に比し酸素消費量が多く、虚血に対して非常に脆弱である。脳梗塞超急性期の治療

は、ischemic penumbra に対する治療であることから、therapeutic window が重視されている。edaravone により脳組織の非可逆的变化が抑制されれば、therapeutic window を拡大できる可能性がある。また、従来の治療薬とは作用機序が異なるため、治療法の選択肢の拡大に期待が寄せられている。

承認時には抗血栓療法との併用の試みはなかったが、理論上は安全で相乗効果も期待できるため、保険診療上の問題が懸念されるが、今後両者の併用療法の有用性が認められることを期待したい。

Edaravone の登場により、従来の治療法の限界が打破され、脳梗塞が治る病気となる時代が到来することが望まれる。

文 献

- 1) 渡邊和俊, 渡辺和彦, 早瀬哲郎ら: MCI-186 のラジカル消去機構の検討. 薬理と治療 25, Suppl.7: 1699-1707, 1997
- 2) Mizuno A, Umemura K, Nakashima M: Inhibitory effect of MCI-186, a free radical scavenger, on cerebral ischemia following rat middle cerebral artery occlusion. Gen Pharmac 30: 575-578, 1998
- 3) Yamamoto T, Yuki S, Watanabe T, et al: Delayed neuronal death prevented by inhibition of increased hydroxyl radical formation in a transient cerebral ischemia. Brain Res 762: 240-242, 1997
- 4) Abe K, Yuki S, Kogure K: Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. Stroke 19: 480-485, 1988
- 5) Nishi H, Watanabe T, Sakurai H, et al: Effect of MCI-186 on brain edema in rats. Stroke 20: 1236-1240, 1989
- 6) 柴田久雄, 新井重紀, 井澤美苗ら: MCI-186 (Edaravone) の第1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 29: 863-876, 1998
- 7) 横田眞一, 熊谷雄治, 内海光朝ら: 脳血管障害治療薬 MCI-186 の高齢者における薬物動態. 臨床薬理 28: 693-702, 1997
- 8) 高松康雄, 渡辺俊明: イヌにおける 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (MCI-186) の脳脊髄液濃度に関する研究. 薬理と治療 25, Suppl.7: 1793-1797, 1997
- 9) 大友英一: MCI-186 脳梗塞急性期研究会 (投稿中)