

未知なる可能性ケタス®

株式会社キョーリン 経営戦略室 製品戦略部 宇野 隆司

〔ケタス®とは〕

ケタス®（イブジラスト）は、一剤で「気管支喘息」および「脳梗塞後遺症にともなう慢性脳循環障害によるめまいの改善」の適応症を持つホスフォジエステラーゼ（PDE）阻害薬である。キョーリン製薬が開発し、1989年より国内で販売されている。

〔その作用機序は何か〕

ケタス®は、ピラゾロピリジン系誘導体のスクリーニング中に、強力な平滑筋弛緩作用を示す化合物として発見された。動物実験の段階で多様な疾患モデルに対し有効性を示したが、その作用はとくに脳血管と気道において顕著であり、脳循環障害および気管支喘息の治療薬を目指し、開発が進められることになる。

ケタス®の作用機序は、当初からPDE阻害と想定され、実際、*in vitro*におけるPDE阻害作用がきわめて強いことが示された。しかしながら、その作用機序がPDE阻害であることを*in vivo*（生体）の実験系で証明することは困難であった。その後、血管内皮細胞から遊離されるプロスタグランジン₂（PGI₂）と一酸化窒素が、それぞれ細胞内のcAMPおよびcGMP濃度を上昇させて平滑筋を弛緩し、その作用がPDE阻害薬で増強させることが見出された。われわれも、*in vitro*の実験系に血管内皮細胞由来のPGI₂を加えるとケタス®が低濃度でも強力な血管弛緩作用を示し、逆に血管内皮細胞を除去すると作用が減弱することから、血管系においてケタス®が作用を発揮する上でPGI₂は必須であると考えに至った。この新たな知見の寄与もあり、ケタス®

の作用機序がPDEの阻害であることを証明できたのである。

一方、ケタス®の喘息モデルにおける強力な気道炎症抑制作用は、喘息の炎症反応に重要な役割を果たすケミカルメディエーターの一種であるロイコトリエンD₄（LTD₄）に対する拮抗作用であると考えていた。しかし、驚くことにケタス®はLTD₄受容体との親和性がきわめて低く、これと結合しないことが放射性リガンドを用いた実験系において明らかとなり、後にこの作用もPDE阻害を介した間接的な作用であることが証明された。

われわれは、これまでケタス®の有する作用を明らかにしてきた。その多様性は、アイソザイム非選択的なケタス®のPDE阻害作用に基づくと考えられるが、それすら氷山の一角なのではないかと今なお強く感じている。

〔改めて示した製剤技術の重要性〕

ケタス®は、前臨床試験で用いた実験動物のいずれにおいても血中からの消失がきわめて速く、ヒトでの作用の持続性に懸念が持たれた。今日では、ヒト肝細胞あるいはミクロソームを用いた実験系でヒトの体内動態が予測可能であるが、当時は臨床試験を実施してみないとわからない時代であった。また、その血中濃度はng/mlのオーダーまでしか上昇せず、その測定には当時目新しかった「ガスクロマトグラフィー/質量分析」を使用せざるを得ないなど、前臨床から臨床試験への移行には高いハードルを越える必要があった。

このような状況下、脳循環改善薬および気管支喘息治療薬として必要な要件を満たしたケタス®は、臨床試験に移行した。しかしながら、血中濃度の持

持続性の問題をクリアしたのも束の間、第一相臨床試験において嘔気・悪心症状が観察された。幸いなことに、これらの副作用症状は重篤ではなく、臨床使用は可能という判定が下された。精査の結果、これらの副作用症状の発現がケタス®の急峻な血中濃度の上昇が原因であったことが判明、われわれはこれを回避するための徐放性製剤の開発に着手した。数種の溶出率が異なる徐放性製剤を開発し、ヒトで嘔気（悪心）の発現と血中濃度の関係を検討した結果、単純に溶出率を低下させただけでは嘔気（悪心）の発現を回避することができなかった。

そこで、“徐放性顆粒”とその徐放性顆粒に腸溶性コーティングをした“腸溶徐放性顆粒”との配合について、幾度にもわたる検討を繰り返した。その結果、現在のカプセル剤を設計、悪心がまったく発現せず副作用が軽減および血中濃度の持続性が得られた製剤が開発できた。副作用発現頻度の低下および血中濃度の持続性に成功、製品化が実現したのである。

過去、現在を通じ、多くのPDE阻害薬が副作用により開発中止に追い込まれている。そのような状況を考えると、製品化においてこの製剤上の工夫は不可欠の要素であったといえる。

[基礎、臨床両面で 新たな広がりをもせるケタス®]

これまでに、抗血栓作用をはじめ、ケタス®のいろいろな作用を見出してきた。ケタス®については、今なお、基礎および臨床両面での研究が継続されている。

PDE阻害作用については、昨今新しい知見が得られ、各PDEファミリーに対する作用を含め、作用メカニズムがより明確になった(図)。一方、臨床では脳循環障害のみならず多発性硬化症、慢性硬膜下血腫等への有用性が検討されている。海外では、新たな適応症を目指して治験が実施されている最中であり、先般、途中経過も発表された。ケタス®に対する世界の期待もますます大きくなっている。

[未解明な作用を持つことの魅力]

特定のアイソザイムのPDEに対してケタス®が強力な阻害作用を有しているわけではないが、ケタス®固有のPDE阻害バランスが上記のような疾患の有効性に関係している可能性は十分に考えられる。その機序の解明は発症機序の本質、すなわち病態の解明につながる可能性も秘めている。発見から30余年が経ったが、いまだにケタス®は未知なる可能性を秘めていることに、今なお、大いなる魅力を感じ

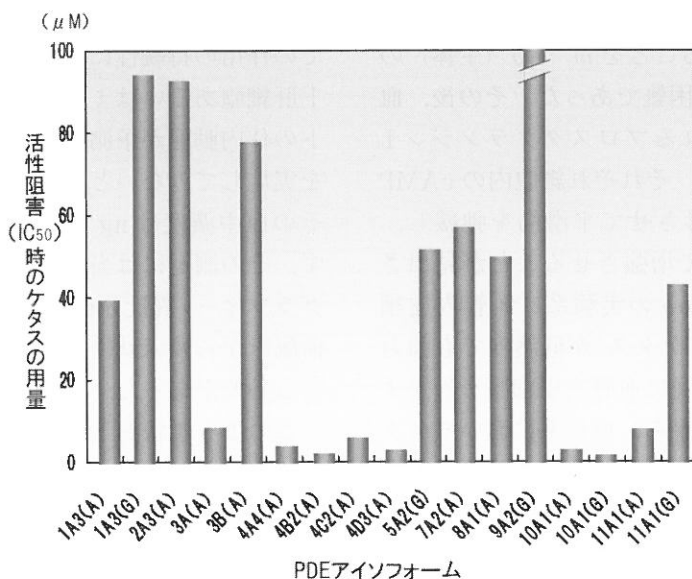


図 イブジラストのPDE阻害作用(ヒト)

Gibson LCD et al, Eur J Pharmacol 2006; 538 (24): 39から一部改変