

講演番号：2D12a02

講演日時、会場：3月27日 09:11～ D 校舎 12 会場

新規脳梗塞治療薬 SMTP の非臨床および臨床開発

Nonclinical and clinical development of SMTP as a novel stroke drug

○蓮見 恵司^{1,2}、西村 直子²、長谷川 啓子²、澤田 裕伸²、鈴木 絵里子¹ (¹農工大応用生命化学、²株式会社ティムス)

○Keiji Hasumi^{1,2}, Naoko Nishimura², Keiko Hasegawa², Hironobu Sawada², Eriko Suzuki¹ (¹Tokyo Noko University, ²TMS Co., Ltd.)

【背景・目的】 SMTP は、真菌 *Stachybotrys microspora* 由来のトリプレニルフェノール代謝物の一群であり、血栓溶解酵素プラスミンの不活性前駆体プラスミノゲンのコンホーメーション変化を誘導し、生理的血栓溶解を促進する。SMTP 同属体のいくつかは、血栓性および塞栓性脳梗塞モデルで著効を示す。本発表では、SMTP 同族体の薬効薬理試験を中心とした非臨床試験の結果および臨床第 I 相試験の概要を説明する。

【結果・考察】 SMTP-7 は、60 種以上の SMTP 同族体の 1 つであり、優れた薬理活性を示す。SMTP-7 によるプラスミノゲン活性化促進作用は、プラスミノゲンのコンホーメーション変化に起因するものであるが、その作用にはリン脂質やガングリオシドなどの両親媒性内因性因子が必須であることを明らかにした。血栓中には豊富にリン脂質が含まれ、それゆえ、SMTP-7 は血栓中で効率的なプラスミノゲン活性化誘導すると考えられる。一般に、血栓溶解剤は止血の遅延を来すが、薬効用量の SMTP-7 は止血時間に影響しなかった。マウスおよびスナネズミの塞栓性脳梗塞モデルでは、臨床利用される組織プラスミノゲンアクチベーター t-PA よりも広い治療可能時間域を示した。霊長類 (カニクイザル) の血栓性脳梗塞モデルでは、梗塞領域、浮腫、神経欠損症状の改善と梗塞性出血の抑制が確認された。また、カニクイザルの重篤な塞栓性脳梗塞モデルにおいて t-PA を凌ぐ薬効を示した。さらに、マウス脳虚血再灌流モデルでは、t-PA が梗塞性出血を助長するのに対し、SMTP-7 はそれを抑制することが明らかとなった。

t-PA は临床上、脳梗塞後の出血リスクを増加させることが知られており、そのため、t-PA の適応は脳梗塞患者の 5%程度に限られている。本開発の結果から、SMTP 同族体のいくつかは、t-PA では治療できない患者を救う脳梗塞治療薬となり得ることが示された。

これらの優れた活性には、血栓溶解促進作用に加え、抗炎症活性に関わることも明らかとなった (鈴木絵里子ら「新規脳梗塞治療薬 SMTP の抗炎症作用機序の解析」参照)。

これまでに、GLP 毒性試験・安全性薬理試験、GMP 原薬・製剤製造検討等を完了し、2014 年 10 月から臨床第 I 相試験を開始した。本試験は、6 段階の用量漸増試験であり、SMTP 同族体の 1 つ (TMS-007) の、健康成人における安全性、忍容性を確認するとともに、薬物動態および薬力学を解析する。

stroke, thrombolysis, plasminogen