

パリエット[®]開発物語

エーザイ株式会社 元創薬研究本部/現医薬部 村上 学 Ph.D.

■はじめに

エーザイ筑波研究所でのパリエット[®]開発プロジェクトの発足は、奇しくもオメプラゾールがラット・カルチノイドの発生によりFDAから臨床試験中止勧告を受けた年であった。

エーザイでは、1984年粘膜防御剤のテプレノンがセルベックス[®]として発売され、日本の消化性潰瘍治療におけるベース薬としての基盤づくりがスタートした年でもあった。その時期はシメチジンがH2受容体拮抗薬（H2RA）として大いに話題となっており、セルベックス[®]を補強すべきパイプラインが必要であった。粘膜防御剤を有するエーザイとして次なる戦略として酸分泌抑制剤を開発するために立ち上げたのがPPIプロジェクトである。セレンディビティーと課題を背負っての船出であった。

■3番手のPPI

「3番手の薬剤は完成された薬剤であるべし」。H2RA開発でも、パイオニアでありかつ画期的であったSmith-Klineのシメチジン（タガメット[®]）はその後ラニチジン（ザンタック[®]）に追い越され、さらに3番手の国産第1号であるファモチジン（ガスター[®]）が最終的に市場をほぼ独占した。ファモチジンは、3番手の完成度の高いH2RAとして、海外でも高い評価を受けている。ちなみに、シメチジンもブリママイド、メチアマイドに継ぐ3番目の化合物として成功したものである。

PPIの研究は、当時のヘッスレー社（現アストラ・ゼネカ社）がH83/69（最初の化合物）の発見を契機として1972年に研究を開始し、世界で初めてオメプラゾールの開発に成功した。臨床試験中止勧告など大きなハードルを越えながら欧州で1988年、米国では1989年、国内では1991年に発売となった。日本の発売までに19年。われわれも、オメプラゾールの開発に触発され、ラベプラゾール（パリエット・ア

シフェックス[®]）の開発に成功し、国内では1997年、米国・欧州では1999年、国内外で20社以上の競合の中で完成度の高い3番手のPPIとして発売できたことは幸いであった。日本での発売までに13年である。現在、世界70カ国以上で酸関連疾患で悩む患者さんへ提供している。

■パリエット/アシフェックス[®]に輝いた女神

画期的新薬開発は、そのコンセプト創生からPOC確認（臨床での開発コンセプトの検証）、さらにPhⅢ試験を経て申請・承認に15年、1,000億円の投資が必要であるといわれており、開発に成功すれば大きなリターンをもたらすが、半面、安全性・有効性などの大きなリスクを有している。

一方、いわゆる改良医薬品の場合はPOCが確認されていることもあり、開発リスクは大幅に低下するが、先行医薬品に対する医療、とくに患者様におけるメリットがなければ日米欧各国で承認取得するのは難しく、画期的新薬と同じくらの開発費と努力がいる。

パリエット[®]開発の最大の課題は、すさまじいまでの先行メーカーによる特許資料の分析から特許化合物群の合成戦略策定、PPIのカルチノイドの懸念を回避するための開発戦略、すなわち開発コンセプト・クライテリア設定およびスクリーニングシステムの構築であった。

開発コンセプトは、①最強のプロトンポンプ阻害活性、②酸分泌抑制作用の早期発現と③酸分泌能の早い回復とした。オメプラゾールのラット・カルチノイドとヒトでの安全性に対する危惧が、その72時間にも及ぶ持続的な酸分泌抑制作用による高ガストリン血症に基づくものと仮説を立て、胃にやさしいプロトンポンプ阻害剤を目指すことにした。

その目的を達成するために、ラットや摘出標本試験がスクリーニングとして一般的であったが、われわれは最初から犬での酸分泌抑制活性とその回復性

をスクリーニング評価法として採用した。毎日フィストラ犬（胃瘻管装置を付けた実験モデル）との格闘の連続であったが、約1,000化合物の中から、われわれの評価クライテリアを満足する強力でかつ48時間で酸分泌能が回復する2化合物を見出した。その1つは特許で断念したが、1化合物（Rabeprazole）が次のステップに進行し、長期安全性試験、各種臨床試験を経て、後のパリエット®となったというきわめて幸運な化合物でもある。プロジェクト立ち上げから申請まで9年であった。

臨床では先行品との差別化を念頭に患者様での有効性と安全性を確認しつつ推進した。臨床試験において最も有効量が少なく（10mg）、酸分泌抑制作用の発現が最も速いことが検証され、データが出る度に研究員一同が手に手を取って喜んだものである。

■臨床試験では予知できなかったパリエット®の特長 —CYP2C19遺伝多型—

非臨床試験ではまったく考慮していなかった知見が得られた。ヒトにおけるCYP2C19の遺伝多型による代謝の影響である。PPIはいずれも薬物代謝酵素であるCYP2C19による代謝を受けることが知られているが、CYP2C19には遺伝多型が存在することも知られている。

CYP2C19の遺伝多型の中で、欠損患者（PM: poor metabolizer）は、白人では約6%、モンゴリアンでは約20%といわれている。そのPMでは血中濃度がきわめて高くなる一方、多く発現している患者（EM: extensive metabolizer）では血中濃度があがらないという現象がおきる。そのために個体間の

薬動学的なばらつきが生じてしまうことになる。遺伝多型による影響は、PPIの有効性にも影響があることが報告されており、日本をはじめとしたアジアの患者様では適切なPPIを選択する必要もある。

パリエット®は吸収されると非酵素的な代謝を受けチオエーテル体となることから、他のPPIに比べCYP2C19による代謝は相対的に低い。実際、パリエット®での逆流性食道炎の治療ならびにHp除菌効果においてCYP2C19遺伝多型によらず安定した有効性が得られている。これらは非臨床試験では決して予測できなかったことであり、パリエット®にとっては幸運な特長を備えていることが判明したわけである。また、代謝酵素との相互作用も少ないことが明らかにされており、多剤併用が多い高齢者医療における安全性の観点からもパリエット®の特長が支持されている。

■最後に

パリエット®開発における種々の課題を解決しながら特長ある国産の国際的医薬品のパリエット®を市場に提供できたことは、われわれ創薬研究に携わる者として冥利に尽きる。今後、さらに幅広い臨床試験を通して、そのポジショニングをさらに明確にし、テーラーメイドあるいはUnmet medical needsに応えられるPPIとして、酸関連疾患の患者様のQOLを確実に高めるパリエット製剤ならびにその適切な情報提供を続けていくのがエーザイとしての使命であると考えます。ご理解とご支援をお願いしたい。