

# ムコスタ<sup>®</sup>開発物語

大塚製薬(株) 医薬品事業部 常務執行役員 山崎 勝也

## 【はじめに】

レバミピド (ムコスタ<sup>®</sup>) の開発研究が開始されたのは今から28年前、1979年<sup>さかのぼ</sup>に遡ります。当時胃潰瘍治療の特効薬として評価を得ていたのはタガメット<sup>®</sup>に代表されるH<sub>2</sub>ブロッカーが主流でありました。しかし、大塚製薬は独創性の追求という企業理念のもと、H<sub>2</sub>ブロッカーではない、全く新しいタイプの治療薬開発に乗り出したのです。会社からの指示は、「H<sub>2</sub>ブロッカーとは異なる抗潰瘍薬」の一言でした。

その研究には多くの困難がともないました。研究の舞台となったのは大塚製薬(株)徳島研究所であります。

## 【ムコスタ<sup>®</sup>の選択】

大塚製薬の創業には大きな特徴があります。それはキノリノン骨格です。この基本骨格をもつ薬剤にはミケラン、メプチン、プレタール、エビリファイをはじめ、多くの薬剤があります。その蓄積されたデータを基にムコスタ<sup>®</sup>の研究はスタートしました。開発当初からこのキノリノン骨格の化合物を出発点とすることは決まっていました。当時、研究所にはベータ刺激剤と胃酸分泌の関連を研究していたグループはあったものの、ムコスタ<sup>®</sup>の研究は小人数のプロジェクトでした。あまり期待されたプロジェクトではなかったかもしれません。

キノリノン骨格の側鎖位置を変えることで、さまざまな作用が発現することはわかっていたのですが、ムコスタ<sup>®</sup>には4位の置換基が割り当てられました。このキノリノン周辺化合物を幽門結紮ラットや胃内還流ラットを用いて胃酸分泌抑制作用をスクリーニングしました。そして、2次スクリーニングとして種々の実験潰瘍モデルで抗潰瘍作用を調べたのです。

いわゆる急性潰瘍モデルといわれているアスピリン潰瘍やインドメタシン潰瘍モデルなどでは、胃酸分泌を抑制する化合物群はほとんど良好な結果を示したものの、最終の薬効評価系に据えていた慢性潰瘍モデルとなると治癒を促進しないか逆に遅延させるものばかりで、研究員たちの途方に暮れる毎日が続きました。会社から突然の研究中断の一報が入る直前に、研究員たちが集まり、この現状を打破するためには何が必要かと夜を徹して語り合い、ヒトの消化性潰瘍に焦点を当てるなら、生理学的に重要な胃酸を抑制してもよいのか、患者さまの消化管にはすでに潰瘍が発症しているなどの、これまでわれわれが行ってきた評価プロセスを全部否定するような話ができました。そして最終的に全員が一致した方針は、これまで最後に薬効を確認していた慢性潰瘍モデルを使って一次スクリーニングをするというこれまでとは全く逆のスクリーニング手順でした。

当時、スクリーニングモデルには向かないといわれていた酢酸潰瘍モデルをあえて使った一次スクリーニングがスタートしました。なぜスクリーニングに向かないかは実験した方なら想像に難くないと思いますが、判定までに2週間近くを必要とし、しかも多くの例数と大量の化合物量を必要としまして、一次スクリーニングモデルの諸要件をすべて満たしていなかったからであります。しかし、それに必要な大量の化合物を有機合成チームは辛抱強く合成し続けてくださったのであります。海外を含めてどの研究所もこのような方法をとったところはないと今でも思っています。

酢酸潰瘍モデルを使ってスクリーニングを開始したものの、なかなか治癒を促進する化合物は見出せませんでした。そうこうしているうちにムコスタ<sup>®</sup>と類似した構造物群に弱いながらも治癒促進する化合物群を見出し、その周辺を集中的にスクリーニングすることにより、最終的にはムコスタ<sup>®</sup>を含む5つの化合物が見出されました。そしてこのムコスタ<sup>®</sup>

は、慢性潰瘍モデルばかりでなく、長期間の経口投与が必要であります。ストレス潰瘍に代表される急性潰瘍モデルでも胃潰瘍の発症を抑制することが確認されました。ところが困ったことにムコスタ®の治癒促進の作用機序がわからなかったのです。胃酸分泌を測定しても、胃液分泌には影響を与えないし、ペプシンに代表される消化酵素にも何の変化も示さなかったのです。ただ、幽門を結紮して採取したラットの胃液には粘液様物質がたっぷり観察されたのです。

われわれ研究員が困惑している中、何気なく読んだ米国消化器病学会誌にサイトプロテクションなる文字が飛び込んできました。A. Robertらの、胃酸やペプシンなどから胃壁を守る防御機構を胃粘膜内のプロスタグランジンが制御し、粘膜の恒常性を保持しているという論文でした。また、プロスタグランジンを投与しておく、引き続いて壊死惹起性物質を胃内に投与しても胃粘膜を正常のままに保護する。しかも、プロスタグランジンを内因性に増加させることによって同様の効果が得られるという論文が次々と発表されたのであります。私たちはここに大きなヒントを見つけ出し、慢性潰瘍で治癒を促進した化合物群の胃粘膜内のプロスタグランジン濃度を調べたのです。そうすると治癒促進作用とプロスタグランジン増加作用はみごとに相関し、最も活性の高いムコスタ®を最終候補として選び出したのです。

そして基礎実験を積み重ねる過程でムコスタ®の優位性を決定付ける、新たな知見が次々と発見されました。この発見は、「何故ムコスタ®は、プロスタグランジンを枯渇させる非ステロイド系抗炎症薬で誘発される胃潰瘍モデルを抑制するのか」と「何故ムコスタ®は、ラット酢酸潰瘍再発モデルで再発を抑制するのか」という2つの大きな実験事実に基づいています。

## 【ムコスタ®への光】

ムコスタ®は、開発開始から現在まで、多くの研究者による精力的な研究で、新たな薬効が発見されました。

とくに、胃の炎症に関与する研究からは、1) 胃粘膜における炎症性細胞浸潤の抑制、2) 活性酸素

消去能、3) 炎症性サイトカインの抑制、4) 活性化白血球接着分子の抑制、5) *H. pylori*の胃粘膜細胞接着抑制作用等が報告されています。

ムコスタ®の活性酸素種に対する抑制作用は、最初はルシゲニンやルミノールを用いた化学発光法によって報告されました。その後、電子スピン共鳴法を使って、最も傷害性の強いヒドロキシラジカルに対する代表的なスカベンジャーであるジメチルスルホキシド(DMSO)に対し、ムコスタ®は約2.5倍の反応性を持つことが明らかにされ、構造上の消去部位も同定されました。ムコスタ®は非常に強力な消去剤であるといえます。さらに、活性化好中球からのスーパーオキシド産生を抑制することなどが次々と明らかにされました。

## 【おわりに】

消化性潰瘍に対する治療では、*H. pylori*除菌療法の開発は、これまでの薬物治療で解決されなかった消化性潰瘍、とくに十二指腸潰瘍の再発という問題に関しては明らかな回答を与えるものになりました。しかしながら、消化性潰瘍の治療の目的は、自覚症状の改善、治癒の促進、合併症の防止、再発の防止であるといわれていまして、消化性潰瘍の治療の目的からすると、*H. pylori*除菌後の問題も含めてまだまだ解決すべき課題は残っているといわざるをえないと思います。さらに、非*H. pylori*消化性潰瘍が存在することや、病態が患者毎に多様であること、しかも治癒のphaseにより治療方針を変え、こと等を考えあわせると、作用機序のはっきりとした薬剤が根拠を持って処方されるようになります。このように治療という目からみた場合には、本報で紹介したムコスタ®は、胃粘膜内の炎症という事象に焦点を当てて研究開発を行ってきた薬剤であり、今後、何故効くかといった重要な問いかけに対しても、答えの出せる数少ない薬剤になると思われれます。

現在、ムコスタ®は日本、中国、韓国をはじめ世界9カ国で発売されています。上述したように、潰瘍を防ぐためには胃酸分泌抑制が最も重要であるとする欧米の考えから米国での開発は断念しましたが、逆にいえば、日本人のあるいは東洋人の胃に最も焦点をあてた薬剤といえるのかもしれない。