

## 『ユリーフ®』誕生物語

キッセイ薬品工業株式会社 マーケティング部 和田 恭平

## ■新たな前立腺肥大症治療薬の登場

前立腺肥大症は尿が出にくくなる病気の代表であり、中高年以降の男性にとっては宿命的な病気ともいえます。前立腺はその形状をよくミカンに例えられます。ミカンの外側の部分が『外腺』、内側が『内腺』と呼ばれ、実の中心を貫くように尿道が通っています。通常、大きさはクルミ大ですが、中高年以降になると内腺が肥大し、その結果、尿道を圧迫して種々の臨床症状が発現します。その症状を改善し、QOLの向上をもたらす薬として、ユリーフ®カプセル（一般名：シロドシン）が2006年5月に発売されました。

発売前に実施した調査によると、前立腺肥大症で治療薬を服用している患者さんに治療の満足度について調査した結果、約半数が満足していないことがわかりました。また、今後の前立腺肥大症治療にどのようなことを期待するかという設問に対しては、約半数が“効果”を期待し、次いで約20%が“即効性”を期待していることもわかりました。

このように症状を速やかに改善し、QOLを向上させる患者満足度の高い薬剤が強く待たれる中、選択的 $\alpha_{1A}$ 遮断薬『ユリーフ®カプセル』が登場しました。

## ■ひとつの挫折が始まりでした

シロドシンの開発コンセプトは、「血圧低下作用を示さない、すなわち前立腺選択性の高い $\alpha_1$ 遮断薬」でした。

キッセイ薬品の研究所では、まず $\alpha_1$ 受容体に結合する化合物の調査を開始し、得られた候補の中からインドリン骨格に焦点を当て、構造の最適化を行い、ある化合物にたどり着きました。その活性は良好で前立腺選択性は想像以上、毒性も問題なく画期的な新薬の芽として期待されました。

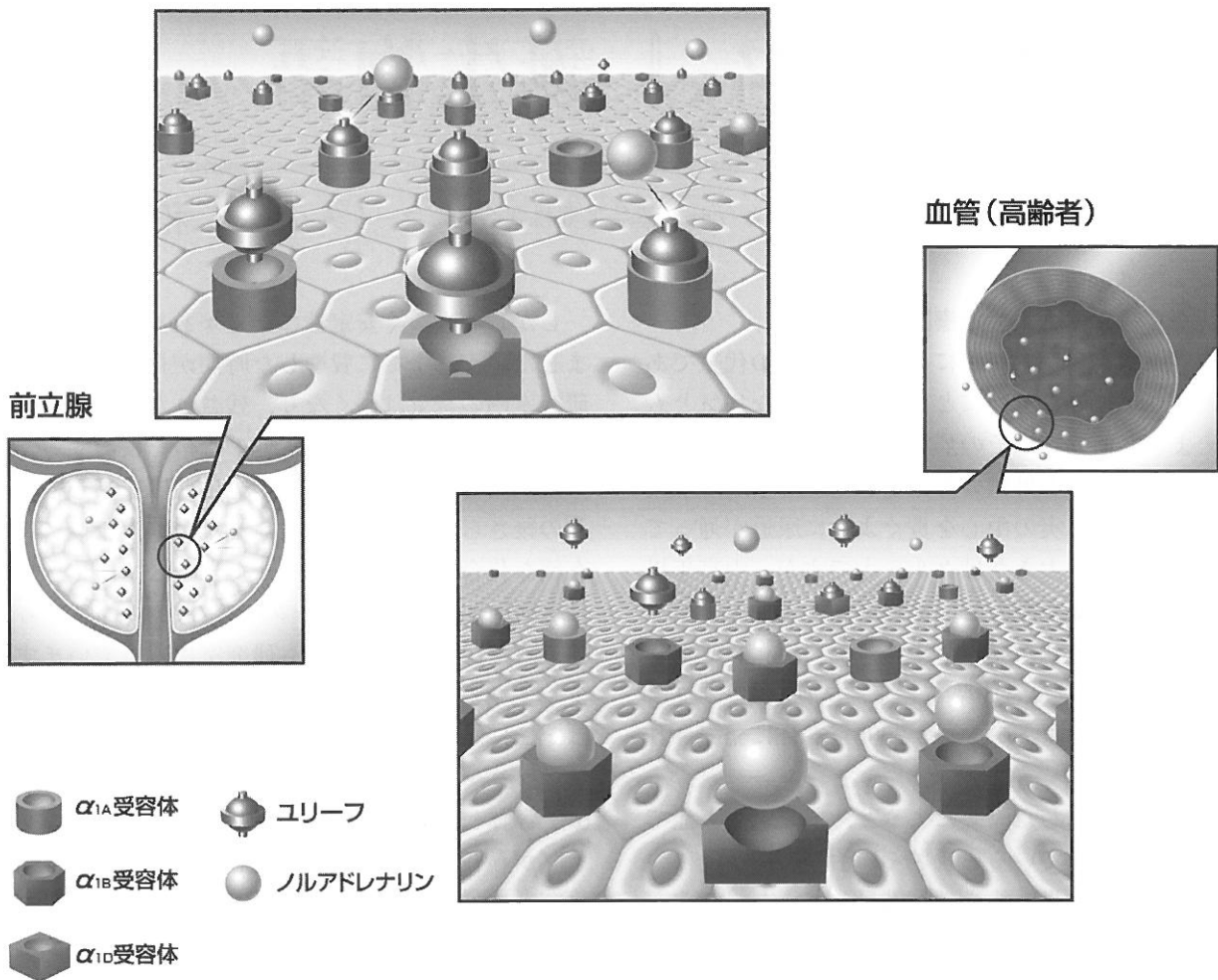
しかし間もなく安定性に問題があることが判明しました。それまでに費やした時間が長かっただけに、研究室の空気は硬くなり、残されたチャンスは少ないように思われました。他の骨格を検討するという選択肢もありましたが、信念は曲げませんでした。その後さらに部分構造の検討を重ね、半年後に再び有望な化合物に出会うことができました。化合物番号KMD-3213：シロドシンの誕生です。何百もの構造式を記した資料が今も研究室に残っています。少しずつ形を変えた“薬の種”，研究員たちがみればそこに試行錯誤の日々がよみがえります。

スクリーニングによりシロドシンが選択された後、 $\alpha_1$ 受容体には $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$ および $\alpha_{1D}$ の3種類のサブタイプが存在し、前立腺や尿道には主に $\alpha_{1A}$ 受容体が、血管系には $\alpha_{1B}$ 受容体が多く分布することが報告されました。それを受けて $\alpha_1$ 受容体各サブタイプに対する選択性の検討がなされ、シロドシンは従来の $\alpha$ 遮断薬よりも $\alpha_{1A}$ 選択性に優れていることが証明されました。しかし、期待が高まる中、新たな懸念が浮上しました。その当時、海外で開発されていた $\alpha_{1A}$ に選択性の高い薬剤の開発が軒並み中止されたという事実。シロドシンは臨床試験でも有効性を示すのか？ この不安が完全に払拭されたのは、第Ⅲ相比較試験の成績がキーオープンされた時でした。前立腺肥大症患者さんにおいて、シロドシンが期待どおり優れた自覚症状改善効果を示したのです。

発売後、『先生、何でこんないい薬をもっと早く紹介してくれなかったんだ！』そんな患者さんからの嬉しい声を聞くこともできました。10数年かけて開発した苦勞が報われる最高の瞬間でした。

## ■日本から世界へ

シロドシンは現在、欧米をはじめ、韓国、中国、台湾などで開発を進めており、米国では昨年10月に



α<sub>1</sub>受容体サブタイプの分布とユリーフ®の選択性

FDAより承認されました。韓国でもすでに承認され、欧州・中国においても承認申請を行っており、シロドシンが全世界へ旅立つ準備は整いつつあります。また国内においては、新剤形である錠剤が昨年承認され、2月より発売を開始しました。従来のカプセル剤に比べて小型化したため、より患者さんが飲みやすい薬剤となりました。

キッセイ薬品の経営ビジョンである『世界の人の健康に貢献できる独創的な医薬品を開発し提供する創薬研究開発型企業を目指す』がまさにシロドシンであり、世界の前立腺肥大症患者さんに処方されQOL改善に貢献することが、われわれの使命であると考えております。