

塩酸ラモセトロンの研究開発経緯（上市 22 年間の歩み）

アステラス製薬株式会社研究本部 専任理事
宮田 桂司

塩酸ラモセトロン（以下ラモセトロン）の研究開発の歴史は古く、1986年に研究が開始されました。当時は、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗作用に基づく消化性潰瘍治療薬ガスターの後継テーマ、いわゆる「ポストガスター」として、消化管のセロトニンをターゲットとした拮抗薬を目指し、研究を開始しました。セロトニンはヒスタミンとともに生体内の各種情報伝達に広く関与する代表的な生理活性アミンであり、その受容体には 10 数個のサブタイプが存在します。ラモセトロンは多くのサブタイプの中で 5-HT₃ 受容体に対して選択的な拮抗作用を示す薬物であります。

研究開始から 3 年後の 1989 年に合成されたラモセトロンは、作用強度、持続性、選択性などの面で最も優れた Best in the class の 5-HT₃ 受容体拮抗薬であり、まず 1996 年に制癌剤投与に伴う悪心・嘔吐を適応症として注射薬（ナゼア注）が上市され、1998 年には同じく経口薬が上市されました。一方、慢性の下痢、便秘、腹痛、腹部不快感等を主訴とする過敏性腸症候群（以下 IBS）治療薬（イリボー錠）としてはさらに 10 年の歳月を要し、本邦における First in the class として 2008 年に上市されました。

セロトニンは神経伝達物質としても重要な役割を担っていますが、中枢神経系における分布はわずか 1～2%にすぎず、大部分は消化管に分布しています。また、古くからセロトニンをマウスに投与すると下痢を惹起することが知られていたことなどから、ストレスが原因で下痢が起きる IBS におけるセロトニンの関与に着目しました。まず、ラットにストレスを負荷することによって排便異常や下痢が惹起される簡便な評価系を構築し、5-HT₃ 受容体拮抗薬をはじめ各種作用機序の薬物の作用を検討しました。その結果、ストレスによって消化管内に遊離されたセロトニンが 5-HT₃ 受容体を介して下痢を惹起するという作業仮説を導き、臨床試験へと進みました。

第 I 相試験では高い安全性が確認されましたが、第 II 相試験ではプラセボ効果の高さや、効き過ぎと思われる便秘発現など、至適用法用量が設定できずに開発は一時中断されました。その後、IBS の診断基準が改定された（Rome II 基準）こと、効き過ぎを回避するための低用量製剤の開発に成功したこと、米国において同種同効品が上市されたことなどからラモセトロンを開発を再開し、最終的には、男性の下痢型 IBS を対象としたプラセボとの比較において有意な治療効果が認められ、IBS 治療薬としては研究の開始から 22 年後に上市に至りました。現在は引き続き女性の下痢型 IBS を対象とした臨床開発が続けられています。

略 歴

宮田 桂司 (みやた けいじ)

- 1980年3月 北海道大学大学院獣医学研究科修士課程形態治療学専攻 修了
- 1980年4月 山之内製薬株式会社 入社
中央研究所薬理生化学研究部 配属
- 1998年10月 薬理研究所応用薬理研究室 室長
- 2004年4月 薬理研究所 所長
- 2005年4月 アステラス製薬株式会社研究本部薬理研究所 副所長
- 2005年4月～ 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授 (連携大学院)
- 2007年10月 研究本部開発薬理研究所 所長
- 2010年10月～ 研究本部専任理事