

オノンカプセル[®]112.5mg(プラナルカスト)の紹介

小野薬品工業株式会社 学術部 もうりてつや 毛利哲也

〔世界初の LT 受容体拮抗薬〕

プラナルカストは、ロイコトリエン (LT) 受容体拮抗薬であり、システイニル LT₁ 受容体に強く結合し、LT が受容体に結合しておきる生理作用を阻害する薬剤である。

1979年にスウェーデンにあるカロリンスカ研究所のサムエルソン博士により、喘息の遅発型過敏性反応を示す物質として知られていた SRS-A が LT であることが示され、同時に LT はアラキドン酸代謝物の一つであることも示された。アラキドン酸酸化物の生理作用が、プロスタノイド以外にも認められたのである。アラキドン酸には不飽和結合が4カ所あり、5位の二重結合が5-リポキシゲナーゼにより酸化されると LT 類が産生され、8,11,14位の二重結合がシクロオキシゲナーゼにより酸化されるとプロスタグランジン (PG) 類が産生される (図1)。多くの生理活性物質は微量でかつ不安定なものが多く、技術の進歩と相まって構造の決定そして大量合成の過程を経て、生理作用と薬理学的作用が

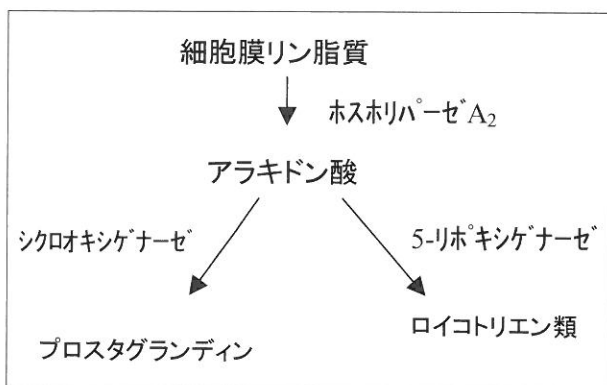


図1 アラキドン酸カスケード

詳しく研究される。

LT もハーバード大学のコーリー教授により化学合成された結果、研究が加速された。われわれも LT を大量に得ることで、初めてその作用のスクリーニング系を確立することができた。その系を用いて LT の作用に拮抗する化合物を検索し、その中からプラナルカストを得ることができた。この化合物が気道平滑筋の収縮を阻害する作用を示すことを確認し、喘息治療薬として臨床応用を試みた。なお、サムエルソン博士は、アラキドン酸代謝物の生理活性物質の研究で1981年にベルグシュトローム博士とベイン博士とともにノーベル医学生理学賞を受賞され、さらに1990年にはコーリー教授がアラキドン酸代謝物などを含む生理活性物質の合成手法の確立でノーベル化学賞を受賞されている。

プラナルカストは、1986年に第一相臨床試験を開始し、第2および第3相臨床試験を経て、安全性・有効性が確認され、1995年に日本で成人気管支喘息の適応を獲得した。治験が進むに連れて、既存薬との臨床効果の違いが明らかとなり、承認が待ち望まれるようになっていた。成人の気管支喘息患者を対象とした臨床試験で68%の有用率を示し、治験は順調に進行したが、研究の開始からは15年の歳月を必要としていた。しかし、オノンカプセル[®]は、LT 受容体拮抗薬として世界で初めて上市された薬剤となった。

〔喘息治療・研究に貢献〕

LT 受容体拮抗薬が上市されたことにより、喘息患者における LT 受容体の存在やその作用が臨床的にも明らかになってきた。オノンは、さらに剤形変更からドライシロップ薬が開発され、小児の気管支

喘息患者を対象にした臨床試験を行い、安全性・有効性が確認されて、1999年に承認された。一方、オノンカプセル®は鼻炎に対する効果が喘息の治験の段階から観察されていたことから、通年性のアレルギー性鼻炎での臨床試験を行い、2000年にアレルギー性鼻炎の効能が追加された。喘息の原因には種々あることが知られているが、LTは喘息の病態と密接に関連しているメディエーターの一つであることがその後の研究で明らかにされ、LT拮抗薬の評価が現在確立されるまでに至っている。オノンカプセル®は、従来の抗アレルギー薬とは異なり、患者さんが有効性を実感できる薬剤として認識され、成人および小児の喘息治療ガイドラインの中で長期管理薬として記載されている。

現在のゲノム研究の進展と共に種々レセプターの

研究が進展する中で、LTの役割やLT受容体拮抗薬の作用メカニズムが実証されてきている。オノンカプセル®が発売されて12年が経過し、多くの患者さんに使用され、その効果と使い方も明らかになってきている。一方で、喘息症状の進展ばかりでなく、喘息の発症にもLTが関与していることが、免疫研究から明らかにされつつある。われわれは、脂肪酸研究の中からプロスタグランジン類やLT類に関する薬剤を作りだし、さらに、これらエイコサノイドの受容体研究から新たなメカニズムの探索やより有効な治療薬の開発など、興味深い知見を得ることができた。

プロスタグランジン研究の中から、世界に先駆けてLT受容体拮抗薬を開発できたことはわれわれの誇りとするところである。



図 2