

ヒスタミンH₂受容体遮断薬ガスターの研究開発

山之内製薬(株)創薬研究本部 柳沢 勲

はじめに:

消化性潰瘍の成因を判り易く説明するのに良く使われるのが天秤説です。

通常は、胃酸などの攻撃因子と胃粘膜防御因子とのバランスが保たれていますが、何らかの原因でこの均衡が崩れて攻撃因子が防御因子を上回ると潰瘍が形成されるというものです。

攻撃因子としては先に挙げた胃酸の他にペプシンなどがありますが、潰瘍を発生させる主な原因物質は胃酸です。このことを端的に表現しているのが、No acid, no ulcer (酸が無いところに潰瘍は生じない) という言葉です。ですから胃酸分泌を抑制する物質があれば有用な抗消化性潰瘍薬となることが期待されます。これ迄に動物実験で胃酸分泌を抑制する化合物は幾つか知られてはいましたが、メカニズムが不明であったり、安全性等に問題があったりして医薬品として使用されているものは有りませんでした。

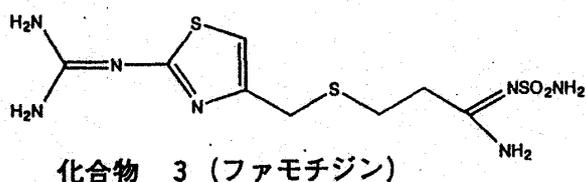
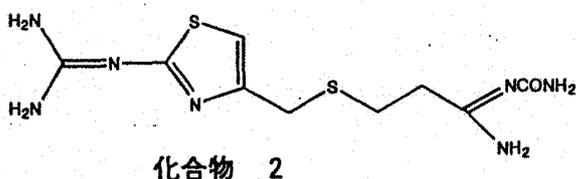
そこで、これ迄の消化性潰瘍の主な薬物療法は、炭酸水素ナトリウム、ケイ酸マグネシウム等の制酸剤による胃酸の中和に頼っていました。しかしながら、これらの制酸剤では十分胃酸を中和することは不可能であり、胃酸分泌自体を抑制する新しい抗消化性潰瘍薬の開発が望まれていました。一方、オータコイドと呼ばれる一連の生理活性物質のひとつであるヒスタミンには強力な胃酸分泌促進作用があることが知られており、1960年代にその作用はヒスタミンのH₂受容体を介して発現することが明かにされました。

そこで、ヒスタミンのH₂受容体遮断薬を創製すれば有用な抗消化性潰瘍薬になることが予想され、スミスクライン社はこの点に着目し世界で最初のヒスタミンH₂受容体遮断薬シメチジンの開発に成功しました。

我社では1970年代より研究を開始し、飛躍的に薬効の優れたスルファモイルアミジン誘導体、ファモチジン(商品名:ガスター)を見出し、1985年1月厚生省より製造承認を受けました。

ファモチジンの研究開発:

特許、文献等の調査を経て1975年8月に合成研究を開始しました。合成した化合物はモルモットを用いてヒスタミンによる心拍数増加に対する抑制作用を指標にして評価すると共に、イヌ、ラットでの胃酸分泌抑制作用についても調べました。自社独自の構造として種々の置換基を有するアミジン誘導体を合成していったところ、カルバモイルアミジン誘導体(1)に対照薬のシメチジンとほぼ同等のH₂受容体遮断活性を見出すことが出来ました。そこで次にイミダゾール環の変換を意図とし種々のヘテロ環誘導体の合成を行なったところシメチジンよりもイヌでの胃酸分泌抑制作用が50倍も強力な化合物(2)を見出すことが出来ました。しかし、残念ながらこの化合物は化学的に不安定で医薬品として開発していくには問題がありました。不安定であることの原因はカルバモイルアミジン部分にあると考えられたので、更にアミジン部分の置換基の変換を試みたところ、スルファモイルアミジン誘導体(3)を見出すことが出来ました。この化合物は非常に結晶性が良く、化学的にも安定で、シメチジンに比ベイヌの胃酸分泌を約40倍強力に抑制しました。^{1),2)}この化合物、ファモチジン、について安全性、体内動態、安定性試験等を行なった後、スクリーニング開始より約5年経た1980年に臨床試験が開始されました。その結果、ファモチジンのヒトでの安全性また胃、十二指腸潰瘍に対する用法、用量検討試験、二重盲検比較試験を通じてその有用性が次々に明かにされて行きました。国際開発はアメリカのメルク社により行なわれ、国内開発と同様にかかなりの短期間で進行し、現在では、アメリカ、ドイツ等世界80ヶ国以上の医療に供されています。



- 文献: 1) Takagi, T.; Takeda, M.; Maeno, H. Arch. Int. Pharm. Ther. 1982, 256, 49-58.
2) Yanagisawa, I.; Hirata, Y.; Ishii, Y. J. Med. Chem. 1987, 30, 1787-1793.

Research and Development of Histamine H₂ Receptor Antagonist, Gaster

Isao Yanagisawa (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.)