

## シロドシンの開発経緯

山崎 芳伸

### Development of Silodosin

Yoshinobu YAMAZAKI

*Pharmacology Research Laboratory, R&D, Kissei Pharmaceutical Co., Ltd., 4365-1 Kashiwabara, Hotaka, Azumino City 399-8304, Japan*

前立腺肥大症 (Benign prostatic hyperplasia : BPH) は中年層～高年層の男性が罹患する疾患の1つである。正常な前立腺はクルミ大であるが、中高年以降になると内腺に相当する部分に肥大がみられるようになり、組織学的には60歳以上の男性の50%以上、85歳以上の約90%に前立腺の肥大が認められている。この前立腺の肥大による尿道の圧迫(下部尿路閉塞)に、交感神経刺激を介する前立腺及び前立腺部尿道の過剰収縮による閉塞が重なり、種々の臨床症状が発現する。交感神経刺激を介する収縮は、神経終末より放出された神経伝達物質のノルアドレナリンが、前立腺及び前立腺部尿道に豊富に存在する $\alpha_1$ -アドレナリン受容体に結合することにより誘発される。

BPHによる臨床症状には、下部尿路閉塞に起因する排尿症状と、膀胱機能異常に起因する蓄尿症状がある。BPHの診断に最も普遍的に用いられているWHO(世界保健機構)により1995年に制定されたI-PSS(International Prostate Symptom Score: 国際前立腺症状スコア)では、排尿症状としては尿線途絶、尿勢低下、腹圧排尿が、蓄尿症状としては昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感が、排尿後症状としては残尿感が上げられている。また、本邦にて2001年に発行された「EBMに基づく前立腺肥大症診療ガイドライン」をみると、BPHに対する治療方針には、無治療経過観察、薬物療法、低侵襲治療(手術)、外科的治療及び尿道留置カテーテルなどが選択され

ており、薬物療法は主に全般重症度が軽症から中等症が適応とされている。

現在、薬物療法には $\alpha_1$ 遮断薬、抗男性ホルモン薬、漢方薬、植物製剤などが用いられているが、効力、使い易さなどからファーストチョイスとされているのは $\alpha_1$ 遮断薬である。1970年代に行われたフェノキシベンザミン(非選択的 $\alpha$ 遮断薬)を用いた臨床研究に端を発して、前立腺及び尿道平滑筋の緊張(収縮)が下部尿路閉塞を引き起こすこと、さらにはその下部尿路平滑筋の収縮は $\alpha_1$ 受容体を介することが明らかとなり、BPHに伴う排尿障害の治療薬として塩酸プラゾシン、塩酸テラゾシン等の $\alpha_1$ 遮断薬が使用されるようになった。しかしながら、これら治療薬は元来降圧剤として用いられていた薬剤であり、起立性低血圧やめまいなどが副作用として問題となっていた。その後、 $\alpha_1$ 受容体にサブタイプの存在が報告され、分子生物学的手法を用いた検討も加わり、現在 $\alpha_1$ 受容体は $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$ 及び $\alpha_{1D}$ の3種類のサブタイプに分類されている。ヒトの各種臓器に存在する $\alpha_1$ 受容体の分布に関する研究も進み、BPH患者の前立腺や男性尿道には主に $\alpha_{1A}$ 受容体が分布していることが明らかとなった。一方、血圧調節に関与している血管系(特に高齢者)では $\alpha_{1B}$ 受容体が多く分布すると考えられている。塩酸プラゾシン及び塩酸テラゾシンによる血圧低下は、これらの薬剤の $\alpha_1$ 受容体各サブタイプに対する親和性にほとんど差がないことに起因すると考えられ、排尿障害の治療薬には $\alpha_{1A}$ 受容体に選択性の高い薬剤が有用となると考えられた。

ついで、高血圧症の適応を持たない排尿障害治療

薬として開発されたのが塩酸タムスロシンやナフトピジルであり、従来の  $\alpha_1$  遮断薬に比べて比較的下部尿路選択性に優れ、血圧低下作用の少ない治療薬として現在繁用されている。これらの薬剤の登場により副作用の軽減は図られたように思われた。一方で、比較的自覚症状が重い場合には  $\alpha_1$  遮断薬は有効性が十分でないとの報告もあり、有効性のみを高めることができれば軽症から重症まで幅広く用いることが可能となり、 $\alpha_1$  遮断薬による治療の幅を広げることが可能となると考えられた。

キッセイ薬品工業株式会社では、1990 年代初頭に、血圧に影響を及ぼさない、下部尿路選択性の高い  $\alpha_1$  遮断薬の創製を目指したプロジェクトが発足した。従来のキノゾリン系若しくはフェニルピペラジン系の  $\alpha_1$  遮断薬は  $\alpha_{1A}$  受容体に対する選択性が乏しいため、インドリン骨格をもとに、カルバモイル基及びトリフルオロエトキシ基を導入して、作用持続性と  $\alpha_{1A}$  受容体選択性を高めるように化合物合成を計画した。そして、摘出動物前立腺・血管標本を用いた評価、並びに生体位動物の下部尿路機能及び血圧に対する評価を経て、下部尿路選択的な新規インドリン誘導体シロドシン（開発コード名：KMD-3213）を見出した（Fig. 1）。

続いてシロドシンの  $\alpha_1$  受容体サブタイプに対する親和性を検討したところ、 $\alpha_{1B}$  及び  $\alpha_{1D}$  受容体に比し  $\alpha_{1A}$  受容体に極めて高い選択性を有すること

が判明した。よって、下部尿路及び血管を用いた評価にて見出されたシロドシンの下部尿路選択性の高さは、その  $\alpha_{1A}$  受容体に対する選択性の高さに起因することが明らかとなった。その後、本邦においてシロドシンの臨床開発が進められ（第Ⅲ相臨床試験より第一製薬株式会社と共同開発）、有効性及び安全性が検証されたことより BPH に伴う排尿障害の治療薬として承認申請に至った。今回は、以下にシロドシンの非臨床薬理、薬物動態及び毒性試験の結果並びに臨床薬物動態試験成績を紹介する。なお、シロドシンは現在、ヨーロッパ、アメリカ、中国及び韓国において臨床開発が進行中である。

厚生労働省の患者調査によると、本邦の BPH 患者は人口の高齢化に伴い増加しており、潜在患者も含めるとその数は今後も増加の一途をたどると思われる。このように増加を続ける BPH 患者に対し、シロドシンがその薬物療法の一助となることを期待したい。

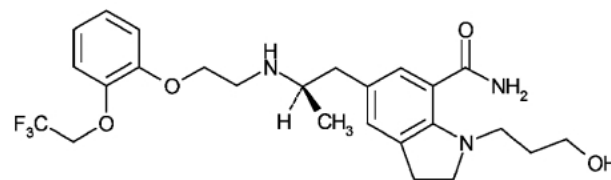


Fig. 1. Chemical Structure of Silodosin