

## 協会賞(技術的なもの)

内藤 良氏 佐藤 修一氏  
高岡 幸二氏



内藤 良氏



佐藤 修一氏



高岡 幸二氏

### (業績)「過活動膀胱(OAB)治療剤ソリフェナシンの研究開発と工業化」

過活動膀胱(Overactive Bladder: OAB)は、尿意切迫感(突然襲い掛かる我慢できない尿意)に加えて頻尿や尿失禁を呈する疾患である。これらの症状は日常生活および社会的活動等を制限し、患者の生活の質(QOL)を顕著に低下させる。膀胱の収縮は主にムスカリン M<sub>3</sub> 受容体を介することから、OABの薬物治療にはオキシブチニン等のムスカリン受容体拮抗薬が用いられている。しかし、唾液腺におけるムスカリン M<sub>3</sub> 受容体拮抗作用により生じる口内乾燥の副作用は、治療中止の主たる原因となっており、新規治療薬の創製が強く望まれていた。

本研究は、既存薬の副作用である口内乾燥を減弱した新規 OAB 治療剤として、独自の構造を有するムスカリン受容体拮抗薬の創製とその工業化に関するものである。受賞者らは、研究開始当時、M<sub>3</sub> 受容体拮抗作用を有することが報告されていたジフェニル酢酸エステル誘導体に着目し、エステルをカルバメートに変換し、良好な M<sub>3</sub> 受容体親和性ならびに膀胱への組織選択性を有するベンズヒドリルカルバメート誘導体を見出した。一方、社内ライブラリより見出したフェノキシ安息香酸エステル誘導体に本知見を適用し、ジフェニルカルバメート誘導体を得た。これらの構造活性相関より、分子内のフェニル基の空間的な配置が、活性ならびに選択性発現に影響を及ぼすと考え、環構造の導入によりフェニル基を固定したテトラヒドロイソキノリンカルボキシレート誘導体を設計、最適化することにより、ソリフェナシンを創製した。

本化合物の絶対配置決定の一環として X 線結晶解析を行い、テトラヒドロイソキノリン 1 位の配置に関して、それまでの文献情報とは逆であることを明らかにした。また、最終製品形態として各種塩を検討し、安定性等の観点よりコハク酸塩を選択した。さらに、原薬製造法の検討において、コハク酸塩は精製効果や物質特性の面で優れており、高収率かつ高純度にて堅牢な製造を可能とした。

ソリフェナシンは、各種動物の膀胱と唾液腺から得た細胞を用いた評価ならびにラットにおける評価の双方に

て、他剤と比較してより膀胱選択的な作用を示した。臨床試験において、ソリフェナシンは尿意切迫感、頻尿および尿失禁を改善した。オキシブチニンおよびトルテロジン徐放性製剤(ER)による口内乾燥頻度は、それぞれ 60.8% および 23.4% である一方、ソリフェナシンの口内乾燥の発生率は 5 mg では 10.9%, 10 mg で 27.6% であった。さらにトルテロジン ER と直接比較した試験においても、ソリフェナシンはより優れた治療効果を示すと同時に、副作用に起因する脱落率に関しては両群で同等であった。

ソリフェナシンは、欧州で 2004 年、米国で 2005 年、日本で 2006 年に OAB 治療薬として販売が開始され、現在では 60 を超える国と地域に拡大している。今後、本薬剤がさらに医療の場へ供されることにより、OAB によりもたらされる QOL 低下を改善し、OAB 患者が薬物治療の恩恵を最大限に享受できるようになることが期待される。

ソリフェナシンは、分子内にカルバメート構造を有するテトラヒドロイソキノリンカルボキシレート誘導体という独創的な分子設計により、他剤より優れた膀胱選択性を獲得した日本初の OAB 治療剤である。さらに、絶対配置に関する知見や工業化における高品質で堅牢な原薬製造法の開発においても、有機合成化学が大きく貢献した。よって有機合成化学協会賞(技術的なもの)に十分値すると認められる。

[略歴]内藤 良氏：平成 2 年 3 月九州大学大学院薬学研究科修士課程修了

現在 アステラス製薬(株) 研究本部 化学研究所 創薬化学第五研究室 室長

佐藤 修一氏：平成元年 3 月東京理科大学大学院薬学研究科修士課程修了

現在 アステラス製薬(株) 研究本部 研究推進部

高岡 幸二氏：昭和 60 年 3 月愛媛大学大学院理学研究科修士課程修了

現在 アステラス ファーマ テック(株) 高萩技術センター センター長