

■ 要旨

この「医薬品創製技術の系統化調査」では人類が文明発祥の頃から使ってきた生薬（動植物、鉱物などの天然物医薬品）の時代から、近代科学によって疾病の原因が解明されるようになり、その原因を除くための特定の作用機序をもつ薬が研究開発されるようになるまでの歴史をたどり、系統的に調査したものである。生薬そのもので現在も使われているものは少ないが、生薬の成分には薬効が強力なものやその作用機序に特徴のあるものがあり、これらが現在の創薬技術の発達の基礎となって、医薬品の創製には大きな役割を果たしてきている。

本稿は三つの章で構成されている。

まず第2章では、人類が使ってきた薬の歴史を古代文明の時代から現在までたどり「病気と薬の歴史」としてまとめている。その中は四部構成になっていて、①「太古から近世」では古代のメソポタミア、古代中国、古代インドの昔からギリシア、ローマを経て近代科学の黎明を迎えるまでの間に、呪術と共存した生薬の歴史と人類の最大の敵であった感染症への戦いの歴史を記した。

②「近代科学の黎明と薬」では近代科学の開花によって生薬に含まれる有効成分の分離・同定がなされた歴史と病原菌の発見の歴史を述べた。

③「近代創薬の始まり」では近代医薬品が科学的に創製されるようになるまでに、免疫学、化学療法学、薬理学などの基礎科学がどのように進化したか、欧米に遅れて取り組んだ「日本の薬事情」はどうであったかを書いている。創薬は第二次大戦後さらに急速に進化を遂げるが、その過程は④「新薬から改良新薬さらに画期的新薬へ」として、β遮断薬・消化器系・抗炎症・中枢系の薬を例にとって記した。

次に第3章で医薬品を創製するためのプロセスをまとめ、サイエンスの進化とともに変化していった技術を「創薬技術の進歩（システムサイエンスとしての創薬）」として記した。20世紀後半には創薬は有機合成と薬理の専門家だけの作業で出来るものではなく、多くの他のサイエンスの専門家を必要とする「サイエンスの集積の場」となっていくが、その過程についても述べている。

第4章では各論として今日もっとも患者が多く、関心度の高い『生活習慣病』を選んで近代創薬から現在に至るまでの医薬品の推移を記した。生活習慣病としては「糖尿病」「高血圧」「高脂質血症」「血栓・凝固異常から生じる疾病」「高尿酸血症」に注目してこれらの疾病に対して研究開発されてきた医薬品の系統化調査を行った。

一方、医薬品は広い疾病領域で使われていて当然その種類は非常に多い。本稿で取り上げた生活習慣病以外にも中枢・末梢神経系疾患、心不全等の心疾患、呼吸器系疾患、泌尿器系疾患、ホルモン・内分泌系疾患、消化器系疾患、リウマチ・炎症系疾患、アレルギー・免疫系疾患、感覚器系疾患、病原菌やウイルスによる疾患、がん、オーファン・難病系疾患等があり、麻酔薬など外科手術に必須とされる領域もあるが、これらに関する薬の各論については別の機会にまとめることにしたい。

ただし、医薬品の創薬技術の完成に至る歴史をたどると、第二次世界大戦後急速に創薬技術は発展するが、最初に「近代的な創薬のシステム」を使って登場した幾つかの分野の薬については創薬技術の進歩とも関係するために簡単にそれらの歴史をひもといた。先に述べた「β遮断薬」、「消化器系薬」、「中枢系薬」、「抗炎症薬」である。

また、遺伝子工学の進歩で1972年頃から他種の遺伝子を利用できるようになり、バイオ技術で作られたいわゆる「バイオ医薬品」が誕生した。その製品は近年も増加しているが、これについても21世紀までの歴史の要約にとどめ、「抗体医薬」などの詳細については別の機会にゆずることとした。

図0.1は本稿の内容を簡単に説明したものである。感染症に対する薬とその他の薬に分けて歴史の流れを書いている。

生薬の成分の分析が19世紀に始まり、薬理学、有機化学等の進歩で創薬のプロセスが完成し、創薬技術で取り組みやすい病の薬に始まり、理論的にあるいは偶然に助けられて新薬が創製され、しだいに複雑な病因の疾病が対象となっていった。2000年には人類の全ゲノムが解析され、現在では個別化医療、再生医療の研究が積極的に進められるようになっている。

一方、やはり19世紀に様々な病原菌の同定がなされ、人類を悩ませた感染症への対応策が免疫療法や化学療

法薬として登場する。病原菌への対応は 20 世紀半ばになり抗生物質でさらに大きく進化し多くの患者を救うことになった。

本稿では、生薬から近代創薬技術により理論的に創製された医薬品までを時代的背景を加味しつつ系統化的に調査したものである。

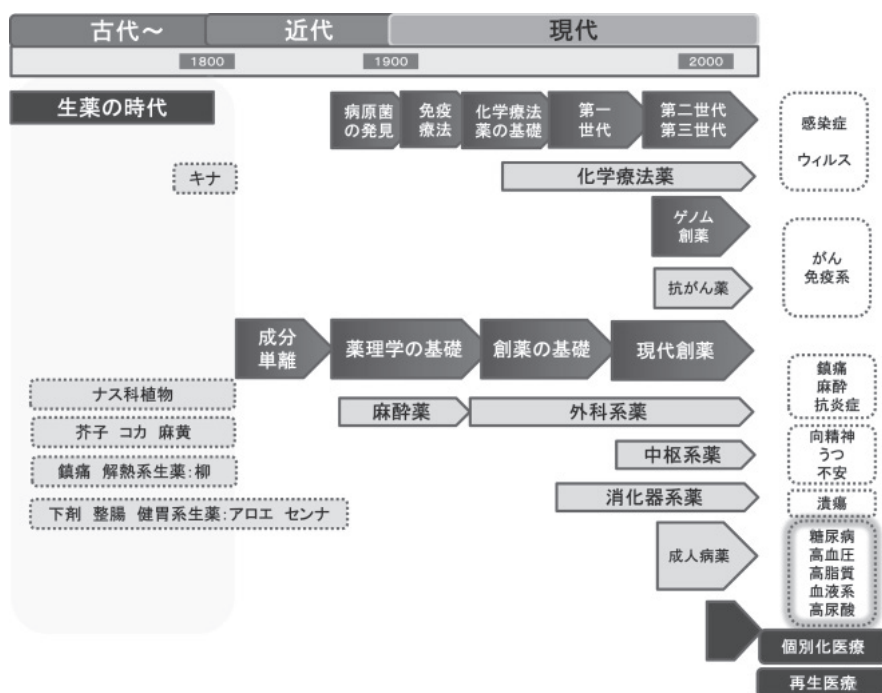


図 0.1 医薬品創製技術の系統化調査の構成

■ Abstract

This Survey on the Systemization of Industrial Technologies for Medicines systematically investigates pharmaceutical technologies by tracing the history of the advancement. It starts with crude drugs (natural drugs derived from minerals, plants, and animal substances), which have been used since the dawn of civilization. Then modern science discovered the causes of many diseases, which led to research and development of new medicines with specific mechanisms of action to eliminate those causes. Although crude drugs are rarely used at present, some of their ingredients are highly effective and others have unique mechanisms of action. These ingredients have made a significant contribution to modern pharmaceutical drug discovery as a basis for the advances of various technologies.

This paper consists of three chapters. The second chapter, *History of Disease and Medicines*, outlines the history of pharmaceutical drugs used from the earliest civilizations to the present day.

This chapter consists of four sections. The first section is History from Ancient to Early Modern Times, which narrates the history of crude drugs used together with remedies from witchcraft as well as the fight against humankind's greatest enemy, pandemic diseases, in Ancient Mesopotamia, China, and India through Greece and Rome to the dawn of modern science.

The second section, *The Dawn of Modern Science and Medicine* describes how modern science identified and isolated the active ingredients from crude drugs and the history of new pathogen discovery.

The third section, *The Origin of Modern Pharmaceutical Drug discovery and Development* explains how basic sciences including immunology, chemotherapeutics, and pharmacology, have evolved into the modern medical system for the scientific drug development. This section also examines the circumstances of the pharmaceutical industry in Japan which started behind Western countries.

The fourth section, *From New Medicines to Improved Medicines and Innovative Medicines*, describes the process of the rapid evolution in Japan of pharmaceutical development after the Second World War using the cases of β -receptor antagonists and digestive, anti-inflammatory, and central nervous system medications as example.

The third chapter, *Technological Advancement of Pharmaceutical Drug Discovery and Development through Systems Science*, illustrates the process of drug development and technological innovation driven by advances in science. In the late 20th century, drug development became too complex to be accomplished just by pharmacologists and specialists in organic synthesis, evolving into a multidisciplinary science that necessitated a wide range of expertise. This process of evolution is also presented in the third chapter.

The fourth chapter discusses the advances of pharmaceutical drug discovery and development from modern times to the present using the example of lifestyle-related diseases, which have attracted attention as one of the most common health issues in current society. The drugs that have undergone research and development for lifestyle-related diseases are systematized, especially medications for diabetes, high blood pressure, hyperlipidemia, thrombosis and clotting disorders, and hyperuricemia.

In addition to drugs for lifestyle-related diseases discussed in this paper, there are numerous medicines available for a wide range of diseases such as central and peripheral nervous system disorders, cardiovascular diseases, heart failure, respiratory diseases, urinary tract disorders, hormonal and endocrine disorders, digestive tract disorders, rheumatism and inflammation, allergic and immune disorders, sensory disorders, bacterial and viral diseases, cancers, orphan and rare diseases, and medications such as anesthetics in surgery. The details of these drugs will be described in other papers.

This paper outlines the history of drug development such as β -receptor antagonists, and digestive, central nervous system, and anti-inflammatory related drugs, as mentioned above, because these were the first drugs created by the modern pharmaceutical drug discovery and development system and thus are closely related to advances of pharmaceutical development technology. This technology has evolved rapidly since the Second World War, and is becoming an established system at present.

Advancement in genetic engineering has enabled us to utilize the genes of different species since around 1972. Application of this biotechnology has opened up the way to develop the biological medicines, which are now growing in number. This progress is briefly summed up in this paper, and the details such as the antibody medicine will be covered in another opportunity.

This figure (Fig.O-1) outlines the discussion of the present paper. The history of medicines for infectious diseases and that of other medicines are shown separately in two chronological flow charts.

Analytical studies on the ingredients of crude drugs started in the 19th century. Afterword, advancements in fields of sciences such as pharmacology and organic chemistry led to establishment of the pharmaceutical drug discovery and development process, and a variety of new drugs have been developed, with some being based on theory and some being discovered by chance. Researchers first tackled the development of simple medicines that were easy to develop by using pharmaceutical technology, and then gradually expanded their efforts to include

medicines for complex diseases. After the human genome was first mapped in 2000, the attention of researchers has recently focused on personalized and regenerative medicine.

A scientific approach to the infectious diseases, involving immunotherapy and chemotherapy, also emerged in the 19th century, when many pathogens were discovered after years of fighting against this enemy. Since the invention of antibiotics in the mid 20th century, treatment of infectious diseases has been significantly improved, saving countless lives.

In conclusion, this survey systematizes the technologies for developing medications by tracing the advances from crude drugs to scientific development of modern medicines along with the historical background.

■ Profile

梅津 浩平 *Kohei Umezu*

国立科学博物館産業技術史資料情報センター主任調査員

1969年 京都大学薬学部卒業
1971年 同大学院薬学研究科修士課程卒業
三菱化成工業(株)入社 中央研究所配属
1977年 ミシガン州立大学薬理学教室留学
1978年 エール大学 医学部 薬理学教室留学
1980年 京都大学 薬学博士
1996年 三菱化学(株) 医薬カンパニー 製品計画部長
2000年 三菱東京製薬 取締役 医薬総合研究所長
2001年 三菱ウェルファーマ(株) 執行役員 研究本部長
2002年 三菱化学(株) 執行役員 ヘルスケア企画室長
(兼)三菱化学安全科学研究所 取締役
2004年 (株)三菱化学ビーシーエル 常務取締役
治験事業本部長 食品事業部長 研究開発部担当
2007年 三菱化学メディエンス(株) 取締役常務執行役員
事業開発本部長 アンチドーピングセンター担当
2008年 和洋女子大客員教授
2009年 三菱化学メディエンス顧問就任
2010年 三菱化学メディエンス退任

■ Contents

1. はじめに	83
2. 病気と薬の歴史	85
3. 創薬技術の進歩 (システムサイエンスとしての創薬) ...	137
4. 各論 (生活習慣病)	147
4.1 糖尿病薬	
4.2 降圧薬	
4.3 脂質低下薬	
4.4 血液凝固に関係する薬	
4.5 痛風・抗尿酸血症薬	
5. むすび・謝辞	203
創薬技術の系統図	206
医薬品産業技術史資料 所在確認	210
医薬開発年表	211

1 はじめに

2012年の日本人の平均寿命は女性が86.4歳、男性が79.9歳であった。国勢調査をもとに5年ごとに作成されている厚生労働省の「平成22年の完全生命表における平均余命の年次推移」によれば日本最初の生命表に書かれた明治24-31年(1891-1898)の平均余命は男子で42.8歳、女子で44.3歳であり、大正15年-昭和5年(1926-1930)で男子44.8歳 女子46.5歳であった。昭和10年でも男子46.9歳 女子49.6歳であった。驚くべき短命である。これが昭和30年(1955年)になると男子63.6歳 女子67.8歳となり、平成22年(2010年)では男子79.6歳 女子86.3歳となっている。

明治時代のデータと今のデータを単純には比較は出来ない点もあるが、この資料によれば昭和10年代でも平均余命は50歳に未達であったが、第二次世界大戦後に急速に平均余命は伸びている。この変化の原因は何であったのだろう。新生児の生死が平均余命に大きく関与していることは事実だが、明治、大正、昭和初期と、衛生環境の改善や栄養状態の改善が教育と同時に進んでいるにも拘わらず平均余命は明治中頃から昭和10年の44年間で3~4歳の延長である。戦後平均余命が急速に伸びたのは環境、衛生状況の改善だけでなく、薬の果たした役割が大きいと思われる。

2011年の厚労省の「人口動態統計」には1899年~2009年の主要死因別死亡率が載っている。(図1.1)この図から110年間の死亡率をみると第二次世界大戦(太平洋戦争)中の空白期間をはさんで大きな変化が見られる。戦前の死因は肺炎、胃腸炎、結核が上位3位までを占め、それに続いて脳血管疾患(脳出血や脳卒中)となっている。胃腸炎による死亡にはコレラ、腸チフス、赤痢、疫痢等が含まれ死因の上位三位までは感染症であり、感染症による死亡率が非常に高かった実態が分かる。

戦後は急速にこれらの感染症由来の死亡率が減少してくる。このことは衛生環境や栄養状態の改善とともに、抗生物質や抗菌薬の出現の重要性をものがたっている。感染症に対してペニシリン、結核に関してはストレプトマイシン、パラアミノサリチル酸(PAS)やイソニアジド等が発見され、死亡率の変化はこれらの薬の画期的な効果を表している。そして平均寿命は戦後延び始める。第二、第三世代の抗生物質や抗菌薬はその後長く日本の医薬品業界の主役となった。

死亡原因のトップであった感染症に対応できるよう

になると、脳血管疾患で死ぬ人が死亡原因疾患のトップになる。未だ冷蔵庫のなかった時代、半年も保存する漬物や自家製味噌には大量の塩が使われ、大量の食塩は毎日これらを食した人々には高血圧の主因となっていたと思われる。やがて、疫学的・医学的に高血圧と脳血管疾患の関係が明らかにされ、高血圧対策が取られるようになり一般人にも降圧の重要性が認識されるようになってくる。血圧を下げるために薬理作用機序の異なる降圧薬がシリーズ的に開発されて、血圧がうまくコントロールされるようになってくると脳血管障害の患者は減少してくる。この死亡率の減少に降圧薬の果たした役割は大きかった。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍は明治以来日本では難病であった。戦後でも手術が必要な疾病であったが、経口薬の「H₂受容体拮抗薬」の創製は外科手術を不要にするほどの成果を上げた。

一方、経済が発達し、衣食足りて人々の生活が安定してくると生活習慣病による患者が漸増するようになり、糖尿病、高脂血症、肥満等生活習慣病が注目される時代が訪れる。いわゆる「メタボ疾患」は動脈硬化を悪化させインスリン抵抗性を増悪させて最終的には虚血性心疾患や脳血管障害を引き起こすことになる。動脈硬化は血液中の過剰なコレステロールや中性脂肪が大きな原因であり、脂質低下薬やコレステロール低下薬が次々と創製されるようになった。日本で発見されたコレステロール低下薬「スタチン」は強力な薬効を示し、世界的に画期的新薬として評価され、虚血性心疾患の減少に大きく貢献した薬物である。糖尿病薬においても、血液の抗凝固薬や抗血小板薬の分野でも、日本で創製された新薬が幾つも成果を上げている。

国民の意識は高まってくるが、グルメ時代、運動不足の時代にあって2007年から厚労省はメタボ対策としての特定健診を実施し、広く国民の意識を上げて増え続ける医療費の削減に結び付けようとしたが、その結果は未だ十分とは言えない。しかしながら、不十分とはいえ教育、新薬の効果もあり、生活習慣病による死亡率の増加は急激なものではなくなっている。

一方、死因の一位は1980年頃からがん(悪性新生物)となっている。「がん」は感染症とは異なっていて、生体外由来の微生物が原因ではなく、自らの細胞が変化したものである。分子生物学、遺伝子工学の進歩により、がんは一種類のものでなく発現する臓器に

より性質が異なり、また個人により抗がん薬への反応性も異なり、一つの薬が全てのがんの有効ではないことが分かってくると、異なるがんに対する薬、あるいは個人の遺伝子、体質を考慮した抗がん薬の研究開発競争が続けられる時代になってきている。

このように時代の変化の中で、人々の健康な生活を維持するうえで薬の果たした役割は非常に大きいですが、本当に有効な理論的、科学的な薬が作られるようになったのは第二次大戦後のことであり、その歴史は未

だ短い。

この調査報告書は人類を苦しめてきた疾病に対する薬の歴史を振り返り、古くは生薬や呪術に頼っていた頃から、近代科学に支援された現在の創薬までの医薬品創製技術の発達を系統的に調査したものである。これが、次世代の若い技術者、研究者に先人たちの歩みを振り返る材料となり、将来の医薬品の研究開発に役立つことになれば幸いである。

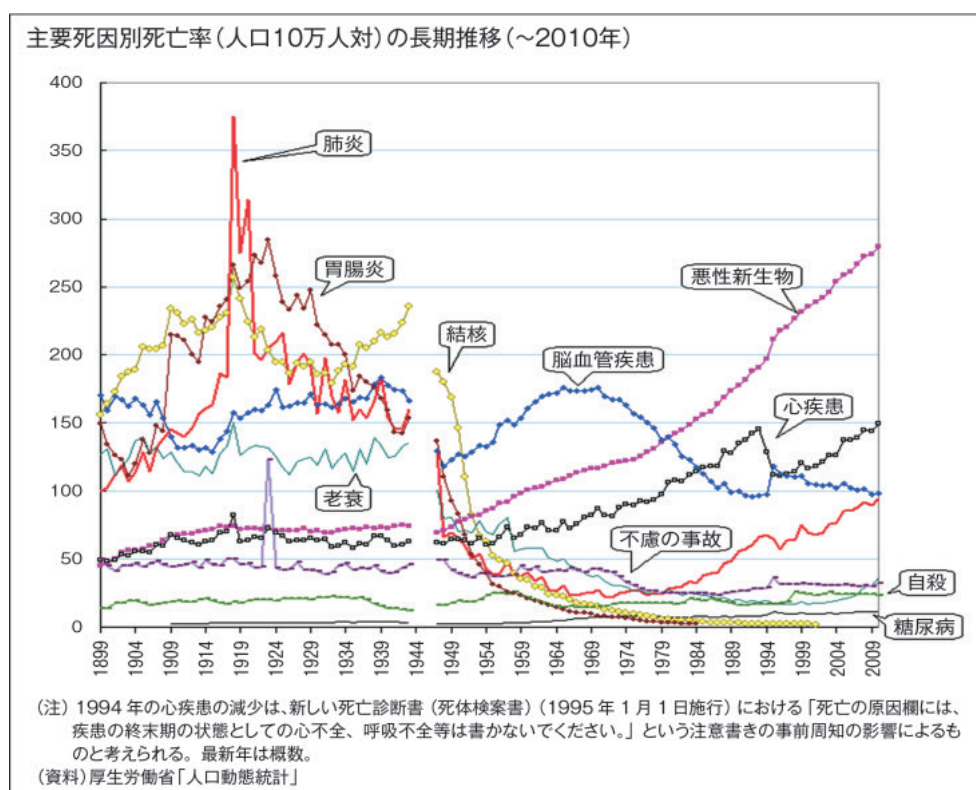


図 1.1 日本の主要死因別死亡率

2 | 病氣と薬の歴史

2章では人類が苦しめられた疾病の歴史とそれに対応する薬の歴史を概略する。

太古から近代までを天然物（生薬）利用の時代とし、生薬と当時の最も恐ろしかった感染症の歴史を要約する。次に、近代科学が始まり天然物からその薬効の核となる物質（薬）が抽出、分離、同定され、また、感染症の原因であった病原菌が同定される近代科学の黎明期を成分の分離同定と有機合成化学の進歩の時代とした。薬理学、生化学の発達に支えられ薬の作用機序が解析され、有機化学を基とした合成技術により現代創薬が完成されるまでを近代創薬の始まりとしてまとめた。以降、第二次世界大戦後、現代創薬技術に支えられ新薬が次々登場し、さらに、1990年代後半からのいわゆるゲノム創薬の時代までを新薬から改良新薬さらに画期的新薬へと薬の進化と創薬の進歩をまとめた。

2.1 太古から近代（生薬の利用の時代）

2.1.1 薬の歴史（古代～1800年前中期）

農耕が確立していない古代を生きた人類の祖先たちは生存のために必死で食物を確保したことであろう。手に入るあらゆる動物や植物を食してはある時は毒にあたり、また腐敗したものを食べて食中毒になり、時には感染症に侵され、経験をとおして食べられるもの、食べられないものを選別していったのであろう。その過程の中で特定の植物や動物や鉱物が解熱や鎮痛や鎮痙に有効であることを知り、また嘔吐や下痢を起こす植物を逆に利用するすべを知りこの情報を子孫に伝承していった。やがて、集団で計画的に狩りをするようになり、あるいは農耕を覚えた人類は長い年月をかけて古代文明を創りあげる。

世界のあちこちに古代文明が開化した時代にはそれぞれの地域で植物や動物あるいは鉱物などの天然物由来の薬（生薬）が体系化されていることが知られている。生薬は砕いて水や湯で抽出したり、乾燥させて飲んだり患部に貼付したりして使用された。

メソポタミアでは今から約5,000年前にシュメール人によって薬としてのさまざまな動植物や鉱物が粘土板に楔形文字で刻まれていたと報告されている。この地域では当時医療は占星術と絡み合っていて、すべての物事や人間の運命は神の意志を表す星の運行に従うと信じられていた。この粘土板と少し時代の下がった

粘土板の記載を合わせると生薬は植物250種以上、動物種180種以上、鉱物120種以上が記され、芥子やヒヨスは鎮痛に、桂皮は胃腸病に、ザクロ根皮は駆虫薬として、アーモンドや甘草は鎮咳に用いられたが、薬は単独では用いられることはなく呪文や呪術と密接に関係していたようである⁽¹⁾。

これらの情報はエジプトに伝えられやがて集大成されるが、3,500年前のエジプト第13王朝時代にパピルスに書かれた「医学薬学全書」（パピルス エーベルス）には傷の薬、皮膚病、婦人病、下剤や吐剤など700種類の生薬が記載されている。病気を治すことは体内に巣くっている病魔を追い出すことであり、吐剤、下剤、浣腸の処方が多かった。時にはその目的で家畜の糞や腐敗した肉や油脂が使われたという。時代は違うが他にも生薬を記したパピルスが複数発見されている⁽¹⁾。

紀元前5～4世紀を生きたヒポクラテス（Hippocrates）はギリシア時代を代表する医師であり現在も彼の思想が高く評価されている。彼の最も大きな功績のひとつに、医学を原始的な迷信や呪術から切り離し、臨床と観察を重んじる経験科学へと発展させたことがあげられる。病気はなんらかの自然の障害であるとし、薬をもって病人の自然治癒力を助けることを重視し、下剤、吐剤、利尿剤などの限られた薬を用いて治療にあたったという。

この発想は近代医学・薬学に通じるものがあり、ヒポクラテスが医聖と呼ばれる所以である。さらに医師の倫理性と客観性について『誓い』と題した文章が全集に収められ、現在でも『ヒポクラテスの誓い』として受け継がれている。

当時の薬としては緩下剤として乳汁や甜瓜（まくわうり）が、浣腸には炭酸ソーダや蜜が、吐剤には蜜と酢の混合物が、利尿薬には葱、海葱などが使われた。帝政時代のローマには広大な占領地から貴重薬や東洋の薬物が輸入され、多くの複雑な処方箋の生薬が発明されたという^(1,2,3)。

1世紀頃には最初の薬学者と言われるペダニオス・デオスコリデス（Pedanius Dioscorides）が登場する⁽⁴⁾。彼が著した『マテリア・メディカ（薬物学 Materia Medica）』は初めての科学的な生薬学・薬物学であり全5巻に600種類の薬物が収載されていて薬用植物には原産地、正名、別名を記し、正確な写生図も載っていた。

一方、その後、薬物療法が盛んであったローマ帝政時代は医学の諸派が乱立し、インチキな売薬商人も横行して混乱状態が続くことになる。2世紀には偉才ガレノス（Claudius Galenus）が出現し、ヒポクラテスの自然治癒力の概念は引き継がれヒポクラテス医学の復活が見られた。ガレノスは、解剖学、生理学、病因論、病理学、診断、治療と広範囲にわたる500以上の論文を著したという。薬物学では薬物の種類、作用、処方記されていた。ガレノスは当時の医学の発展に大きな功績を残した反面、彼の独断と偏見も随所に見られるという問題点も含んでいた。しかし、中世をとおして絶対的な権威書としてルネサンスまで「ガレノスの医学書」が継承されることとなり、この権威書の下で「医学の大きな発見・発明がない時代」が続いた。薬では生薬製剤にガレノスの権威を被せようと後世の人々は「ガレノス製剤」と称するようになり多くの矛盾も含みながら近代まで長く使われてきた。

十字軍による戦争で300万人が死亡したと言われているが、この膨大な損失が科学が発達する前の「暗黒の中世」に幕を下ろすことになる。12世紀からヨーロッパ各地に大学が設立されるようになるがボローニアは外科医学の大学として有名になった。

しかし、外科手術の歴史は古く、シュメール人たちは腫瘍の除去や穿頭術の技術を持っていたという。アレキサンダー帝国時代には、アレキサンドリアでは人体解剖が行われ、また、「マンダラゲ」の浸剤を麻酔としてもちいて外科手術を行うなど、外科技術も進歩していたとされている。12世紀に復活した外科手術には麻酔性の薬用植物液汁が使われ、また、アレキサンドリア期以降に絶えていた人体解剖が1302年に医学研究のために復活した。系統的な解剖学の基礎を築いたのはモンジロー・ルッティで14世紀には『解剖学（アナトミエ）』を著している^(2,3,5)。

11世紀から14世紀にかけてはヨーロッパ各国で薬剤師と薬局が誕生している。解剖学の発達はガレノス医学の誤りを気付かせたが権威に反発するまでには至らず、1543年になって解剖学の創始者とよばれたアンドレアス・バサリウス（Andreas Vesalius）が初めての解剖学「人体の構造について」を発表した時には学会では大波乱が生じたという^(1:94-96頁)。

これらの生薬の歴史をたどると古くより世界の各地どこでも呪術とともに用いられていたことが分かる。生薬自体はその効果が疑われるものも多いが、近代科学によって有効成分が分離されてみると、「芥子坊主」から取れたアヘンやナス科の植物であるヒヨスやペラドンナ等のように当時の使い方は現代でも合理的なも

のもあり、薬効が経験的に知られて使われていたことも分かる。急性疾病の痛みや痙攣、高熱は強い苦痛を伴いそれを抑えるためにあらゆる天然物の生薬が試され、経験的に強い薬効をもつものを知っていったと思われるが、強い作用をもつ生薬で傷みや痙攣を抑えても、疾病の本質に作用する根本療法はほとんど行えていなかっただろう。

外科手術は歴史的には古代より行われていて、強い薬理作用を持つ生薬が早い時期から使われていたが、その麻酔作用は現代医学で使われるものとは異なり、広く中枢神経系の麻痺作用というべきものであった。

解剖学は外科手術のためだけでなく医学の発展に必須であっただろうが、宗教が絡み時代によっては強く抑制されていた。

中国医薬について書かれた最古の本は紀元前3～4世紀頃に周公旦が編纂した『周礼』と言われている。本来は周王朝の官制を書いたものであるが、その中に医師の「五毒五薬」を扱う術が書かれている。「五薬」とは草、木、穀、石、虫で「五毒」は鉱物毒であると云う。この思想は三国時代（紀元3世紀）に作られ世界最古の本草書と言われる『神農本草経』にも継承された。この書の撰者は不詳であり原本も散逸していたが、500年頃、梁の陶弘景は本書を底本に『神農本草経注』3巻を撰し、さらに『本草経集注』7巻を撰した。この中には730種余りの薬物が記載されている。

この『神農本草経』には記載薬物の中の365種の薬物を上品・中品・下品の三品に分類して記述してあると言われている。上品は無毒で長期服用が可能な不老不死に役立つ養命薬120品、中品は養性薬であり無毒にも有毒にもなり得るもの120品、下品は治療薬であるが毒が強く長期服用が不可能とされているもの125品がある。中国の本草の根本には単品による効果でなく、相互作用の発想があり、組み合わせにより独特の効果が生じるとしていた^(6,7)。

インダス下流域周辺で発見されたインダス文明の遺跡から、現在から5,000年前にはこの地域にかなり高い古代文化があったことが知られている。

3,500年前にはバラモン教が形成され経典が出来ているが、その一つである『アユル・ヴェエダ』からは3,000年ほど前に伝統医療体系が成立していたことが窺える。外科、内科、小児科、精神科等医科を8科に分け、治療法は「薬を飲ませて吐かせる」「下痢や浣腸剤を使って腸内をきれいにする」「悪い個所の血を出させる」等があったという。生薬は複雑に混ぜ合わせ多量に用いられた。また、“世に存在するもので薬にならないものはない”との思想があって、インドの

4世紀頃の医聖の一人であるススルタ（Sushruta）によって書かれた医典には熱帯環境でもあり毒へびや虫などの動物毒についても詳細な記述があり、解毒の方法まで記載されている^(8,9)。

薬物としては2,000種類以上あると言われているが、生薬として地域差はあっても基本的には他の地域と大きな差はない。

日本では「古事記」や「日本書紀」によれば、高天原を創めた造化三神のうち、医薬は高皇産靈神（たかみむすびのかみ）を祖神としている。その子少名毘古那神（すくなびこなのかみ 少彦名命とも書く）が因幡の白ウサギを治療したことでも知られる大己貴神（おおなむちのみこと 大国主命ともいう）と協力して人民の病氣治療に努め、ご神徳を発揮し尽力された、と述べられている⁽¹⁰⁾。日本の古代も世界の他の地域と同様に疾病は神や悪魔の仕業であり、呪術が治療の主たる作法であった。その補助として経験的に生薬を利用したのも他の文明地と同様であった。

4世紀以降、大和朝廷は朝鮮半島との往来が盛んになり、大陸の医学・薬学が伝わってくる。553年、欽明天皇は百済に使いを送り、薬草の専門家として藩量豊や丁有陀を来日させた。563年には呉人の智聡が帰化して漢方書など164巻を献上している。

推古天皇時代には四天王寺が建立され、その中に薬草を栽培した施薬院が創られている。孝徳天皇に牛乳を献上した呉国の「智聡」の子供の「善那」は我が国の製薬の祖とされている。

本格的に体系化された薬が日本に輸入されたのは遣隋使、遣唐使の時代であり、聖武天皇に招聘され渡航6度目にして753年にやっと日本に辿りついた鑑真和尚は仏教と共に多くの薬をも持ち込んだ。その当時の薬は現在なお60種類ほどが奈良の正倉院の御物の中に「種々薬帳」なる目録とともに残されている。昭和23-26年に朝比奈泰彦をリーダーとする調査が実施され正倉院薬物では確実に存在するのは29種とされているが、これらの薬はほとんどが輸入品であったことが調査により判明している^(11: 45-47 頁, 12: 337-338 頁)。

遣唐使の往来と共に唐医学が導入され始めると朝鮮医方はしだいに衰退していくこととなり、以後江戸時代まで中国医学が支配することになった。

平安時代に書かれた『本草和名』には1025種の薬物が記され、日本最古の本草書と言われている。また、当時の『医心方』にも多くの薬物が記載されているが、内容は朝鮮の医薬書や唐の『新修本草』からの引用や紹介であった。

鎌倉から安土桃山時代の戦乱の時期は創傷を治療す

る医薬の進歩を促した。また、16世紀になると南蛮文化が伝わり外科手術や先に述べたガレノスの医術が移入された。しかしながら、外科の薬物は傷洗い薬、膏薬、押薬が中心であった⁽¹³⁾。

江戸時代に世の中が安定すると医薬品も最盛期を迎え、「古方医学」という日本独自の“実験漢方医学”が樹立される。これは中国の後漢末期に張仲景が体系化した『傷寒論』を元に漢方医吉益東洞が確立したものである。薬は一般庶民の間では富山の「くすり売り」を始め薬草などを扱う薬種問屋などから売薬を購入し、医師たちは、中国の薬学書の古典である『神農本草経』や、李時珍の『本草綱目』などを参考にして薬を自ら調合して患者に与えていた。

江戸時代の薬は中国からの輸入品であり唐薬とも呼ばれた。江戸時代の慢性の伝染病には梅毒、肺結核、らい病（ハンセン病）があったが、梅毒治療には山帰来、肺結核には人參、肉桂、らい病には大楓子が多用された。梅毒に関する日本での最初の記録は永生九年（1512年）武田秀慶の『月海録』に見られる。江戸時代には江戸、長崎、大阪では10人の病人の内8人が梅毒であると各地を旅した医師永富独嘯庵が書いているという^(15: 25 頁)。江戸時代の唐薬で最も輸入量が多かったのは「山帰来」であるが、これは梅毒治療に用いられたことから梅毒の蔓延度が分かる。後には日本産の土茯苓が同種として代用されている⁽¹⁴⁾。

刈米達夫の「最新生薬学」には「山帰来は古くは梅毒、リウマチに変質薬として用いられたが現在は薬用としてほとんど無用のものである」との記載がある⁽¹⁶⁾。梅毒はスピロヘータの感染により発病するが、山帰来には殺スピロヘータ作用をもつ物質は同定されていない。

三大急性伝染病は赤痢、腸チフス、コレラであった。この治療には大黄、麻黄、黄芩、甘草、附子等が使われた、ともあるが、これらの生薬に直接細菌を殺す効果はなかっただろうと推察される。

世界の古代文明から近代までの生薬を調べてみると、近代科学によって病気の原因が明確になり、それを治療する薬の作用機序がはっきりしてくる以前の数千年間は、どの地方においても呪術や宗教と共に動植物等の天然物を薬としてそのまま利用してきているが、使われた天然物には共通したものも多い。

当時の疾病を現代医学の観点から分類するのは困難なために、生薬の利用法から、①消化器系の病の薬 ②痛みや高熱や痙攣が生じる病の薬 ③創傷、腫瘍除去などの外科手術に関係する薬 ④伝染病に対応する薬 ⑤糖尿病や動脈硬化などの成人病に使われた薬

と分けて考察してみる。

① 古代の世界各地では病気の原因は人知を超えたものの仕業であり、それを体外に排泄するために薬として瀉下剤や緩下剤や吐瀉剤を使った世界共通の思想があった。疾病の原因とその除去に使われた処方はずべてが理論的に整合はしていなかったろうが、これらの処置は食あたりや誤飲した毒物を体外に排泄するには有効であっただろうと推察される。しかし、消化器系も含む感染症に対してはいかほどの効果があったであろうか。

軽い消化器系の病に使われた健胃生薬は数多いが、後述するようにプラセボ効果も無視できない。

② 当時の人々を苦しめた感染症を始めとするいろいろな疾病から生じる高熱や痛みや痙攣には解熱、鎮痛作用を持つ柳の樹皮のような生薬以外に、中枢神経系に強く作用する、現代薬理でいえばアセチルコリン様作用や抗アセチルコリン様作用をもつナス科植物などを用いて神経麻痺等によって苦しみから逃れようとしたと推察される。また、精神的に高揚感をもたらす「芥子」や「麦角」なども痛みを抑える生薬として様々な疾病の治療に利用されたと推察される。しかし、強い神経作用をもつ生薬の使用は併せて強い副作用もまた患者にもたらしたことであろう。

③ 古代以来戦闘や日常生活での創傷は多かったであろう。傷には貼り薬が使われ、時には手術も行われていたが、殺菌の概念は近代になるまでなかった。痛みや炎症などの苦痛を除くためには②で述べたような強力な神経作用系の生薬が使われてきた。

腫瘍も外科手術により除去した記録が世界各地に古くより残されている。腫瘍や傷害を受けた組織を取り除けば生体は元に戻るとの発想は古代からあった。しかし、生薬は使われたが、抗炎症作用としての強力なものはなかった。外科手術にはナス科植物やモルヒネやコデイン等を含む芥子（アヘン）が鎮痛と同時に麻酔薬としても代用されていた記録がある。

日本では安土桃山時代に発達した外科手術を見ると傷が重い時は血縛りをおこない、気付け薬（興奮薬）を与え、血止め薬で出血を抑え、洗薬で傷を洗う。筋肉が切れ、骨が折れた時には接ぎ、矢や鉄砲玉が入った時は抜き薬で抜いた。とある⁽⁵⁾。

しかし、殺菌、滅菌の概念がない時代に手術による患者の延命率はいか程のものであったのだろうか。自然治癒力の強いものだけが生き延びられ、予後は非常に悪かったであろう。

当時の生薬のいろいろな作用はプラセボ効果^(註1)

も多かったと推測される。現代の医学でもプラセボ効果の強さに驚かされることもあるが、呪術と一体化した古代から中世の人々の治療にはそのプラセボ効果は今以上に高かったであろう。

ヒポクラテスが述べたと言われる「臨床上の症状は病気に対する自然の反応であり、わけても熱はこの反応に他ならない。個人個人に賦与された自然の力が治療に向かって進む過程、病に向かって闘う姿である」「病を治すものは自然であり 自然治癒力が人体には与えられている。これを助けるのが医術であり、治療の根本方法である⁽¹⁷⁾」は鋭い指摘であるが、この自然治癒なるものには精神的なプラセボ効果も含まれたであろう。

現在も急性期の薬物治療では強いプラセボ効果が見られることも少なくないが、メタアナリシス^(註2)の結果では長期投与においてはプラセボ効果がなくなり、本質的な治療にはなりえないとする説もある⁽¹⁸⁾。

「プラセボ効果の大きさ」については多数の報告があるが、消化器病学会でまとめたレポート⁽¹⁹⁾によれば、「良く引用される Beecher の論文⁽²⁰⁾では術後の疼痛や咳などが15種の試験の平均で $35.2 \pm 2.2\%$ がプラセボ効果で改善された」と書かれている。1994年に Kienle は「プラセボの総説」の中で胃・十二指腸潰瘍では90%以上という報告もあると書いている。ただし、自然治癒の大きさがプラセボ効果でのみ生じた根拠はないとも書いている⁽²¹⁾。薬の効果を評価する治験（臨床試験）は同じ薬を使って世界各国で行われるが、地域や時期によってプラセボ効果が大きく異なることも報告されている⁽²²⁾。

この様な現在の報告をみると、疾病によっては80～90%がプラセボ効果で治癒が見られるのに驚くと同時に、プラセボ効果には幅の広さがあることも教えらる。

一方、プラセボ効果に疑問をもつ論文では、プラセボ群の人数が少ない試験はプラセボ効果が大きく出るとしている。また、主観的な効果は認めるものの、客観的指標への効果は少ないとも述べられている⁽¹⁷⁾。

最近では臨床試験の倫理面でのプラセボの有益性が良く議論されているが^(註3)、プラセボ効果を生じやすい疾病については科学的に薬効の解析を進め、その効果を活用することを考える必要もあると思われる。

過去の生薬の効果にプラセボ効果が含まれていても生薬の歴史的な貢献を否定することにはならないが、一方では、このヒトだけが持つ「プラセボ効果」が近代に至るまでの長い年月の間、真に有効な生薬の選別

を遅らせる一つの原因になったことも否定できないであろう。

④ しかしながら、大量の人命を一度に奪ったのは感染症であり、感染症の種類は数多く、何度も世界各地をパンデミックは襲っている。いろいろな生薬が使われ、呪術や外科手法が治療や悪魔退散のために処置されたであろうが、生薬の中には特効薬となるものはなかった。現在はカビの中には強い抗菌作用を持つものがあることが知られているが、近代以前にその効果を利用した治療の記録はないようである。

最も恐ろしかった感染症の原因が分からなかった当時は、それに対する治療はもとより予防の知識もなく患者は自然回復を待つだけであっただろう。治療薬は20世紀になり、サルバル酸やサルファ剤やペニシリンが登場するのを待たねばならなかった。しかしながら、何千、何万とあらゆる動植物や鉱物まで薬として試行錯誤したはずの人類の祖先が「青かび」に遭遇しなかったのは非常に不思議な気もするのである。

⑤ 成人病である動脈硬化や糖尿病が古代から存在したことは記録や遺跡から発掘される遺物から推察されるが、病因が解明されるのは20世紀であり、それ以前には、「静かなる病」であった高脂血症や高血圧、動脈硬化をもった患者は病気であることすら知らずに心筋梗塞や脳卒中で亡くなっていったであろう。彼らには成人病への恐怖はなかったと思われる。

人類にはこれらの古代から受け継がれてきた経験的な治療法の時代が長く続いたが、大きく質的に薬が変化するのは近代科学の黎明が訪れてからであった。

註1: Placebo「偽薬効果」ともいう。効果のないはずの成分でつくられた偽薬によってもたらされる効果。

註2: メタアナリシス: 個々に行われた複数のランダム化臨床比較試験の結果を集めて、総合的に統計解析する手法のこと。この解析には賛否両論がある。

註3: 臨床試験において患者を二群に分けプラセボ群には偽薬を投与し薬を与えないことが倫理上問題視され議論されている。

参考・引用文献

- (1) 石坂哲夫: くすりの歴史 日本評論社 1979年
- (2) 松井壽一: 薬の文化誌 丸善ライブラリー 1991年
- (3) シンガー・アンダーウッド著 酒井シヅ・深瀬泰旦訳: 医学の歴史2巻 朝倉書店 1986年
- (4) 大槻真一郎: デイオスコリデス研究

エンタプライズ株式会社 1983年

- (5) 天野宏: 薬の歴史 薬事日報社 2000年
- (6) 大塚恭男: 漢方と薬のはなし 思文閣出版 1994年
- (7) 岡崎寛蔵: くすりの歴史 21-26頁 講談社 1976年
- (8) 山崎幹夫: 毒と薬 日本文芸社 2004年
- (9) 御影雅幸 木村正幸: 伝統医薬学・生薬学 13-20頁 南江堂 2009年
- (10) 根本曾代子: 日本の薬学 9-12頁 南山堂 1981年
- (11) 酒井シヅ: 病が語る日本史 45-47頁 講談社 2002年
- (12) 日本薬学会百年史: 337-338頁 日本薬学会 1980年
- (13) 関水康彰: くすりのルーツ生薬 技術評論社 2010年
- (14) 羽生和子: 江戸時代、漢方薬の歴史 清文堂 93-100頁 2010年
- (15) 酒井シヅ: 絵で読む江戸の病と養生 講談社 2003年
- (16) 刈米達夫: 最新生薬学 廣川書店 1965年
- (17) シンガー・アンダーウッド著 酒井シヅ・深瀬泰旦訳: 医学の歴史1 27-40頁 朝倉書店 1985年
- (18) Hrobjartsson A, Gotzsche PC.: Is the placebo powerless? An analysis of clinical trial comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine* 344 (21): 1594-1602 (2001)
- (19) 日本消化器病学会倫理委員会 監修 中村孝司・寺野彰編: 薬剤治験におけるプラセボ 学会出版センター 3-14頁 1998年
- (20) Beecher H. K.: *Journal of American Medicine Association* 159: 1602-1606 (1955)
- (21) Kienle, G. S, & Kiene, H.: Placebo effect and placebo – concept: a critical methodological and conceptual analysis of reports on the magnitude of the placebo effect. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2: 39-54. (1996)
- (22) Winship D. H.: Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. Review and Commentary. *Gastroenterology* 74: 402-406 (1978)

2.1.2 感染症の歴史（古代～1800年）

古代から中世に到るまで多くの人命を奪ったのは感染症であった。古代には各部族は他の部族との接触の機会が少なく、感染症の大流行（パンデミック）は少なかったであろう。文明の発達とともに人々や物質の交流が盛んになったが、それは人々にとって感染症への接触機会が増えることでもあり、文明の進化によって感染症が広まり始めると被害は急速に拡大していくことになった。

次に主な感染症についてその歴史を記載する。

ペスト

ペスト（黒死病）はグラム陰性桿菌（*Yersinia pestis*）に起因する全身性の侵襲性感染症で、ノミやエアロゾルを介して伝播する。ヒトペストの大半を占める線ペストは局所リンパ節に伝播し、壊死、膿瘍を形成する。その後、リンパや血液を経由して、肝臓、肺、骨髄に伝播して敗血症を起こすことが知られている。

ペストの歴史は古い。4,300年前の古代エジプトのパピルス文書および古典の『シヌーへのロマンス』にはペストについて詳細な記述がある。また、古代エジプトのミイラの肺と肝臓にペスト菌が発見されている。古代エジプトの石切り場でペストが猛威をふるった時には、その場所を立ち入り禁止にして、区域内のものが全員亡くなるのを待ったとパピルスに書かれている。記録に残る歴史的な感染症の大流行のうち、ペストと推定される感染症の最初の大流行は、542年から543年にかけての東ローマ帝国（ビザンツ帝国）で起きている。

1320年頃から1330年頃にかけてペストは中国で大流行し、ヨーロッパへ上陸する前後にはマムルーク朝などイスラム世界でも猛威をふるった。14世紀のヨーロッパではペストにより1/3以上の人が命を落としたと記録されている。恐ろしい話である。当時、モンゴル帝国の支配下でユーラシア大陸の東西を結ぶ交易が盛んになったことが、この大流行の背景にあると考えられているが、抗生物質のない時代の感染症の恐ろしさが分かる^(1: 97-132 頁, 2: 32-36 頁)。

日本ではペストの流行の報告は1899年まで見られていない。この頃アジアではペストが流行していたが、1896年香港に予防法の研究に伝染病研究所長の北里柴三郎と東大医学部内科教授の青山胤通が派遣され、北里は1896年にペスト菌を発見している^(3: 220-221 頁)。また、1926年以降は日本ではペスト患者の報告はない。

マラリア

マラリアとは、ハマダラ蚊によって媒介されるマラリア原虫（*Plasmodium*）によって引き起こされる慢性疾患であり、突然激しい震えに襲われ高熱や頭痛、吐き気が4、5時間続いた後に唐突に平熱に戻り2、3日後には再び熱発作を起こすなどの症状を示す。悪性の場合には意識障害や腎不全などを起こして死亡する。

マラリアは、アジアや中国の古文書に記録されていて、3,500年前にインドで編纂された「アタルヴァ・ヴェーダ」にはマラリア調伏の呪法が書かれているし、紀元前1400年の中国（殷代）で作られた青銅碑文に「瘧（おこり）」を意味する文字が記されている。古代ギリシアの軍隊もマラリアに悩まされたが、熱帯気候の地中海沿岸地帯だけでなく、イングランドの南東部の低湿地帯もマラリアの風土病地帯となっていた^(1: 133-172 頁)。近代になってハマダラ蚊の胃の中に初めて微細なマラリア原虫を発見したイギリスの医師ロナルド・ロス（Ronald Ross）には1902年にノーベル生理学・医学賞が与えられている。

マラリアに対しては長らく薬はなかったが、南米のアンデス山脈に自生するキナ属の植物が1640年頃マラリアの特効薬としてヨーロッパに輸入された。しかしながら、物質として特効薬キニーネがキナの樹皮から単離されたのは1820年のことである。

日本の古文書では、しばしば瘧（おこり）・瘧病（おこりやまい／ぎゃくびょう）と称される疫病が登場するが、これは今日におけるマラリアであると考えられている。瘧の文字は大宝律令の中に現れる。マラリアは日本では古代からありふれた病であつたらしく、『玉藻』や『明月記』の作者であつた九条兼実や藤原定家、さらに平清盛もマラリアを病んだ記録がある^(3: 74-76 頁)。近代以前には西日本の低湿地帯において流行がみられたが、明治以後は沈静化している。

天然痘

天然痘（痘瘡）も古代から近代まで対応する手段のない恐ろしい病であった。高い死亡率と、治癒しても瘢痕を残す後遺症があることから、世界中で恐れられてきた感染症である。天然痘ウイルス（*Variola virus*）による高熱、嘔吐、腰痛があり、全身に発疹し死亡率は非常に高い。すでに1万年前にはヒトの病氣であつたらしく、エジプトのミイラの顔にも天然痘の痘瘡が認められるものがあるという⁽⁴⁾。

16世紀にスペインがアメリカ大陸を侵略した際、フランシスコ・ピサロ（Francisco Pizarro）はこのウイルスをアメリカに持ち込み、インカ帝国の免疫の

ない先住民人口が激減する不幸な事態となったのは有名な話である。また、1770年のインドの流行では300万人が死亡したなどの記録がある。

一方、天然痘が強い免疫性をもつことは世界各地で経験的に知られていた。ペルシャ地方の遊牧民、インド、ロシアのゲルジア地方、中国などでは、天然痘患者の膿を健康人に接種し、軽度の発症を起こさせて免疫を得る方法が科学的根拠を知らずに行われていた。18世紀半ば以降、牛の病気である牛痘（人間も罹患するが、瘢痕も残らず軽度で済む）にかかった者は天然痘に罹患しないことがわかってきた。これが1796年のエドワード・ジェンナー（Edward Jenner）の天然痘ワクチンの開発につながるのである⁽⁵⁾。

日本にも奈良時代に天然痘は侵入してきて大流行を引き起こしている。737年にはじまる天然痘の大流行は古代日本が経験した疫病の中で最もすさまじいものであった。筑紫から侵入した天然痘は平城京から全国に広がり、免疫を持たない人々を倒して全国に広まっていった。権勢を確立し、時の政権の中枢を担っていた藤原不比等の子供の四兄弟も737年に全員感染して死去している。東大寺の大仏の建立の詔勅は743年であり、天然痘の大流行の直後である。聖武天皇はこれら当時の悪疫・飢饉・社会不安・政治的混乱からの脱却を仏教の力、大仏の力に頼ろうとした^(3:34-36頁、6:131-134頁)。

しかし一方では、聖武天皇は天平九年に太政官符を出し、諸国に防疫対策を指示している。その疫病治療法によれば「天然痘の発症直後は焼ける様に熱いが冷水を決して飲ませてはならない。瘡が出終わると熱もひくが、下痢を併発する。布で腹、腰を巻き温め冷やしてはならない。百姓たちは寝具もないだろうが、地面にじかに寝かせてはならない。重湯や粥は与えるが、鮮魚、果実はいけない。生水は厳禁する。無理しても食べさせることが重要。丸薬、散薬を与えてはならない」とある。この対処法は極めて細やかでおおむね的をいっている。「薬は効かない」としているのが面白い^(7:39-40頁)。患者は自然治癒を待つほかはなかったのである。

その後もヨーロッパや中国などと同様、日本でも何度も大流行を重ねて江戸時代には定着し、誰もがかかる病気となった。ただし死亡率は小児で高く、須田圭三医師の精緻な調査によれば岐阜県飛騨地方の寺院の過去帳調査で人口2,733名の村で文化元年（1804年）痘瘡死亡者が93名、その内68名は1～5歳の小児であったという⁽⁸⁾。

ジェンナーの牛痘は1805年には清国の広東まで到着したが、日本への到着は遅れた。日本の先端の医師たちは当時の清国の書物を読み種痘の何たるかは理解

していて、1847年の天然痘の大流行をきっかけに越前藩と佐賀藩が絡んだ二つの牛痘導入計画が発足した。越前藩の計画は挫折するが、佐賀藩は1849年に長崎にいたオランダ医O. G. J. モーニッケを通してバタビア（ジャカルタ）から活性を保った牛痘を入手し、佐賀藩の藩医榎林宗建が我が子に試し効果を得て、広めたのが日本における種痘の最初である⁽⁹⁾。

時は流れ、1958年に世界保健機構（WHO）は世界天然痘根絶計画で天然痘の撲滅に乗り出し、サーベイランス^(註1)と感染者周辺にワクチンを接種する封じ込め作戦を展開した。この結果、天然痘は激減し、1980年5月に世界保健機構による撲滅宣言が行われ、それ以降は自然には天然痘ウイルスは存在しないとされている。これは人類が根絶に成功した初めての感染症である。

結核

結核は抗酸菌に属するヒト型結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）によって発病し、肺などの臓器で炎症を引き起こし、やがて化膿して組織破壊が生じ慢性化する。（実際には牛型結核菌も人に感染し、強い病原性を持つが、日本では畜産結核予防法で管理されていて牛型の人への感染例の報告はない）

結核は太古より存在する病気として知られ、結核の最古の証拠として有名なのは、エジプトの絵画に脊椎性結核（脊椎カリエス）に特徴的な変形が描かれていることである。また先王朝時代（紀元前6,500-5,100年）のアダマイア遺跡から脊椎カリエスの女性の骨が発見されている。ミイラの発掘調査から、紀元前3,700-1,000年ごろのエジプトでは結核が一般的な病気であったことも確認されている。中国でも紀元前2世紀頃、馬王堆遺跡に埋葬されていた女性のミイラのレントゲン写真から結核病変が確認されている^(2:69-73頁、11)。青木の考察によればヒト結核はウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギに存在していたウシ型結核菌が食肉あるいは非常に結核菌の出現の多い牛乳によりヒトの体内に入り適応し、ヒト型結核に変異したものではないかとしている⁽¹⁰⁾。これらの事実から今から既に7,000年前には結核菌が人類を侵していたと思われる。

日本には結核は労咳とよばれ古代より人々を苦しめてきた。最古の結核症例は、鳥取県に所在する弥生時代の考古遺跡青谷上寺地遺跡の発掘調査で検出した5,000体中の2点の脊椎カリエスの進行した人骨である。縄文時代の遺跡からの人骨は多数出土しているがそれらからは結核痕跡が確認されていないので、結核は日本にはアジア大陸から渡来した人びとによっても

たらされたものと考えられている。平安時代は枕草子でも書かれているように、貴族社会で流行したが、慢性の感染症であり爆発的に患者が増加する環境がなかったために、その後江戸時代にいたるまでは小流行しては下火になりを繰り返した^(10, 11)。患者が急増するのは都市に人口が集中し、殖産興業で過酷な労働条件が課せられる明治になってからであった。

インフルエンザ（風疫）

インフルエンザウイルスはマイナス鎖一本鎖 RNA ウィルスであるオルトミクソウイルス科 (*Orthomyxoviridae*) に属し A、B、C 型がある。ウィルスは気道上皮細胞に感染して繁殖し呼吸器疾患を発症する。合併症として肺炎、脳炎、心不全等を引き起こし死亡率も高い。

インフルエンザと推定される病の流行はギリシア・ローマ時代から見られる。B.C.412 年に「ある日突然に多数の住民が高熱を出し、震えがきて咳がさかんになった。たちまち村中にこの不思議な病が拡がり、住民たちは脅えたが、あっという間に去っていった。」という、まさにインフルエンザを示唆する有名なヒポクラテスの記録がみられる⁽¹²⁾。

日本へはインフルエンザも大陸からウィルスが持ち込まれたものである。「インフルエンザは貞観四年（862 年）に既に流行していたことが、『三代実録』に“たくさんの人が咳逆（こみあげてくる激しい咳のこと）を患い、死者多数”と書かれていることからわかる」と酒井シヅは「病が語る日本史」で書いている^(3: 111-120 頁)。平安時代（1150 年）と鎌倉時代（1233 年）の歴史書に咳逆の大流行が書かれているが、いずれもその年に海外からの使節が来日していた事実があり、海外からウィルスが持ち込まれた可能性が高い。

江戸時代になると 1614 年の流行以来 1730 年まで流行がなく、これは鎖国が始まり海外との接触がなくなったためであろうと推察されている。インフルエンザに対する治療としては現在でも健康管理、ワクチンによる予防接種、感染早期に抗ウィルス薬で対処する以外に、発症後にウィルスを完全に除去する薬はない。

スペインかぜは 1918-1919 年に世界的にパンデミックを引き起こし二千万以上の人々が死亡したとされている。米国では 50 万人が死亡し、日本でも 1922 年の内務省衛生局から発刊された「流行性感冒」によれば 38.5 万人（当時の人口 5,670 万人）が死亡している⁽¹⁴⁾。それ以降もインフルエンザは世界的なパンデミックを引き起こしている。また、インフルエンザウィルスは変異しやすく、他の哺乳動物内でも変異するため現在でも最も警戒を要する病原体の一つである。

はしか（麻疹）

麻疹は天然痘やインフルエンザと同様ウィルスにより発症する。麻疹ウィルスは一本鎖の RNA ウィルスであるパラミクソウイルス科 (*Paramyxovirinae*) のモービルウィルス属 (*morbillivirus*) に属する。遺伝子はウシのウィルスである牛痘に近く、ここを起源として 1 万年前頃にウシの家畜化でヒトウィルスに進化したとする説がある。紀元前 3000 年前に中東地域が最初の流行地ではないかと推測されている。感染力は非常に強く、ある地域で流行するとほとんどの人に感染した。感染すると喉や肌が「チクチク、ひりひり」した感じになるが、この感覚を関西では「ハシカイ」と言った。発熱して、結膜炎、咳を伴いやがて高熱が出て発疹が全身に生じる。天然痘と同じく一度感染すると終生免疫を得るが、古来より対処法がなく多くの人が死亡したり、眼病で失明したりしている⁽¹⁵⁾。

日本では藤原道長の権勢の絶頂期 998 年に流行があったことが「扶桑略記」に書かれている。鎌倉時代にも 1256 年に大流行が記録されているが、当時はなす術もなく、流行時には神仏に頼ったり元号を改めたりした。江戸時代には麻疹は 10 年から 20 年の周期で 13 回の流行があったことが知られていて、老若男女麻疹にかからないものはなかったと言う。麻疹そのものによる死亡以外に他の感染症との合併症による死亡が多かったことも推定されている^(3: 192-202 頁)。

人類を麻疹から救ったのは天然痘と同じくワクチンであった。不活性化ワクチン、弱毒性ワクチンの開発により現在患者は減少していて、WHO は天然痘根絶後の次の目標として麻疹の排除計画をたてて実施中である。

梅毒

15 世紀末ヨーロッパに突如侵襲した梅毒はこれまでの性病に見られない凶悪性で多くの生命を奪った。コロンブスがハイティ島から持ち帰り、軍隊に寄生する女性達を介してヨーロッパで進歩を遂げた梅毒には、当時将兵の三分の二が感染していたと言う。

梅毒は主としてトレポネマ・パリズム (*Treponema pallidum*) とよばれるらせん形をした微生物病原体の感染により生じる慢性伝染病である。潜伏期を経て約三か月後、頭痛、微熱、倦怠感を生じる第二期に入り、全身性の梅毒疹や関節炎が発症する。やがてリンパ腺腫脹のみを残し潜伏梅毒となる。感染後三年を経て第三期に入ると全身のあらゆる器官が冒され組織が欠損し、鼻などがつぶれる。10 年後には第四期になり、脳や脊髄が冒され麻痺性痴呆や脊髄癆となる。

1493年コロンブスがバルセロナでイザベラ女王に謁見して、航海の成功を報告している間にバルセロナ全市に広まってしまった梅毒はヨーロッパ全土に驚くべき速さで伝播し、日本には明国経由あるいは倭寇を経由して1512年に関西に出現するが、その後日本でもまたたく間に全国に広がった。ポルトガル人が種子島に漂着するのが1543年であるからそれ以前の話である。

ヨーロッパでは疥癬に対する昔からの療法であった水銀膏薬や燻蒸での治療が行われたが、水銀療法中毒で死んだ患者も多いという^(16: 100-123 頁)。江戸時代には生薬の「山帰来」が特効薬として使われているが、前述したように効果はなかったと思われる。

赤痢

1898年に志賀潔によって発見され、その名にちなんで *Shigella* という属名が名付けられている赤痢菌によって生じる経口感染症である。赤痢菌の感染による腸管上皮組織の傷害や、感染したマクロファージや腸管上皮細胞が放出する「炎症性サイトカイン」によって出血性下痢、発熱が生じる。

「赤痢は日本国内に中国大陸から早い時代から侵入していて流行していたと思われるが、記録が出て来るのは先の『三代実録』からである。意外に赤痢の記述は少ない。」と酒井シヅは書いている⁽³⁾。赤痢は単独で流行するより他の病が流行して体力が衰弱している時に流行したようである。「小右記」の作者の藤原実資は赤痢になった時に高貴薬であった「訶梨勒丸」を使っている。インドの生薬であるが、「薬としてより邪気払いのため」に果実を紐で結んで柱に下げたとある^(2: 187-191 頁)。一般庶民は病が峠を越すのを待つしかなかったであろう。

コレラ

コレラはコレラ菌 (*Vibrio cholerae*) を病原体とする経口感染症であり、小腸下部に定着して増殖し、感染局所で菌が産生したコレラ毒素が細胞内に侵入して激しい下痢嘔吐を起こし、脱水症状に陥る。

コレラのアジア型は古い時代から存在していたにもかかわらず、世界的な流行（パンデミック）を示したのは19世紀に入ってからである。コレラの原因はインドのガンジス川下流のベンガルからバングラディッシュにかけての地方と考えられ、最も古いコレラの記録は紀元前300年頃のものである。その後は、7世紀の中国、17世紀のジャワにコレラと思われる悪疫の記録があるが、世界的な大流行は1817年に始まる。日本での最初の大流行は1822年のことである。この

時に大阪の薬問屋の町、道修町では「虎頭雄黄殺鬼円」なる丸薬を開発して配布したと「洪庵のくすり箱」に書かれている⁽¹³⁾。この丸薬は「病魔予防に身に付けておき、病魔が来た時に燻蒸して用い、最後は砕いて飲め」と指示されていた。現存する丸薬を分析するとヒ素が含まれていたことが分かったが、コレラ菌には有効ではなかっただろう。

1858年にはアメリカのフレガット艦ミシシッピー号が中国経由で長崎に入港しコレラをもたらした。この時にコレラの治療法として、当時マラリア特効薬として知られていたキニーネとアヘンを推奨した日本語訳の小冊子が長崎で印刷され全国に配布されていたとある。キニーネは疫病対策の花形となっていたが、科学的見地からは感染症の万能薬ではなかった。コレラは1877年にも横浜、長崎より始まり大流行となっている⁽¹⁷⁾。

従来の生薬では伝染病の原因である病原体微生物を排除することが出来なかった古代・中世の人々は感染しても対症療法以外になすすべもなかったであろう。この戦いに人類が勝利するのは、近代になり経済の発展により環境衛生が整えられ、栄養学の発達で十分な栄養がいきなり体に抵抗力がつき、さらには病原菌を死滅させる抗菌剤、抗生物質が出現してからであった。

古代から近代にいたるまでの日本の病は欧州と同様に感染症が最大の敵であった。隔離された島国であることが幸いしたために、欧州や大陸で流行している伝染病がすぐには日本に広がることはなかったが、大陸との貿易船と共に侵入してくる菌やウイルスによって日本でも伝染病が広まることとなった。天然痘、はしか、インフルエンザ等ウイルス性疾患は古代から江戸時代までたびたびパンデミックを引き起こしたが、対処できる生薬はなかった。消化器系の感染症（チフス、赤痢）には主として健胃、整腸作用のある唐薬や解熱、鎮痛作用を持つ唐薬が用いられた。

伝染病に対しては栄養事情、衛生事情、特効薬がその防御に大きな役割を果たすが、日本では古代から近代まで十分な対処法はなかったと云える。しかしながら、大森貝塚を発見したエドワード・モース (Edward Sylvester Morse) が1887年に日本に來日した時の印象を『日本その日その日』でつづっているが、それによれば「東京の死亡率がボストンのそれより少ないとは驚きであった。この国の保健状態について多少の研究をしたが、ボストンでは汚れた排水や不完全な便所に起因するとされる病気の種類は日本では非常にまれらしい。すべての排出物質は都市から人の手によって運び出され、彼らの農園や水田に利用されていることに起因するのもかも知れない。ボストンでは下水が自由

に入江や湾に流れ込み水を不潔にして水生物を殺す。腐敗と汚物から生じる臭気が公衆の鼻を襲う」とある。江戸の衛生状況は案外良かったのかも知れない⁽¹⁸⁾。

註1：サーベイランス 調査監視のこと。ここでは感染症の動向を調査すること。

参考・引用文献

- (1) J. L. クラウズリー・トンプソン著
小西正泰訳：歴史を変えた昆虫たち 思索社
(1990)
- (2) 加藤茂孝：人類と感染症の歴史 32-36 頁
丸善出版 2013 年
- (3) 酒井シヅ：病が語る日本史 講談社 2002 年
- (4) 加藤茂孝：モダンメディア [人類と感染症との闘い] 55 巻 11 号 283 頁 2009 年
- (5) 石坂哲夫：くすりの歴史 131-134 頁
日本評論社 1979 年
- (6) 佐藤信編：日本の時代史 4 律令国家と天平文化
143 頁 吉川弘文館 2002 年
- (7) 岡崎寛蔵：くすりの歴史 39-40 頁 講談社
1976 年
- (8) 須田圭三：飛騨○寺院過去帳の研究
医療法人生仁会須田病院 1987 年
- (9) 芝哲夫：適塾の謎 42-52 頁 大阪大学出版会
2005 年
- (10) 青木正和：結核の歴史 講談社 2003 年
- (11) 青木純一：結核の社会史 御茶ノ水書房
2004 年
- (12) Murphy B. R. and Webster R. G. : Orthomyxoviruses
in Fields Virology
Third edition edited by Fields B. N. et al, 1397,
Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996.
- (13) 米田該典：洪庵のくすり箱 111-113 頁
大阪大学出版会 2001 年
- (14) 池田一夫, 藤谷和正, 灘岡陽子, 神谷信行,
広門雅子, 柳川義勢：日本におけるスペインかぜ
の精密分析 東京都健康安全研究センター年報
56 : 369-374 (2005)
- (15) 加藤茂孝：モダンメディア [人類と感染症の闘い]
56 巻 7 号 159-171 頁 2010 年
- (16) 立川昭二：病気の社会史 岩波現代文庫 2007 年
- (17) 日本薬学会編：日本薬学会百年史 7 頁 1980 年
- (18) エドワード・モース著 石川欣一訳：日本その日
その日 講談社学術文庫 2013 年

2.2 近代化学の黎明と薬（成分の分離同定と有機合成化学の進歩）

2.2.1 生薬から有効成分の分離の時代（1800 年前中期）

（成分の分離同定と有機合成化学の進歩）

15 世紀のヨーロッパで始まったルネッサンスに端を発した人間中心主義の運動から、中世から近代への脱皮は始まった。16 世紀半ばには近代の自然科学は従来の哲学や神学から離れ、数学と実験による結果を重視した科学的な方法論で発達するようになる。薬の分野でも近代科学の影響を受け大きな変革が生じようとしていた。

古来より薬として用いられてきた天然物由来の生薬の中には強い効果を示すものがあったが、生薬は混合体の抽出物として利用されることが多かった。中世には医師によって数多くの薬物が習慣的に用いられ複雑な方法で処方となされていた。60 種類もの生薬がルネッサンスの時代にはおごそかな儀式の下に調合されたとの記録もある。医師はこのような「下手な鉄砲も数撃ちゃ当たる」式の生薬の調剤から、科学の進歩によってしだいに解放されるようになっていった。16 世紀以降には各国で近代的な薬局方が作られ、多くの迷信的な薬品が取り除かれるようになっていくのである⁽¹⁾。

19 世紀になり、近代科学の進歩が始まると従来の生薬は近代科学によってその成分が単離、同定され、構造が決定され、さらには有機化学によって物質が合成されるようになってきた。欧州では 19 世紀の初めの数十年間に薬剤師は薬用植物からモルヒネ、ストリキニーネ、キニーネなどの有機化合物を単離して、有機化学発展の糸口を作った。リービッヒ (Justus Freiherr von Liebig) はこれら薬剤師から発した有機化学をさらに発展させるとともに、後世に名を残す多くの有機化学者を育てた。

生薬から分離されたアルカロイド類は強い薬理活性をもっているものが多く、直接の患者への投与は問題もあったが、用法用量を変えて現在まで臨床で使用されているものも少なくない（後述：表 2.6 参照）。また、これらのアルカロイドが薬の作用機序を調べる薬理学の研究試薬 (tool) として使われることとなり、近代薬理学発展に大きく貢献していくこととなった。

ここからは「生薬から発見され、単離された物質」について述べる。

モルヒネ

アヘンは、痛みを和らげ眠りを誘う最高無比の薬と

して、古代より地球上のいろいろな地域で歴史的に脚光を浴びてきた。シュメール人の粘土板にも、古代エジプトの古文書にも、ギリシアの叙事詩にもディオスコリデスの薬物誌にもアヘンは登場する。

芥子の開花後、10～20日経って花卉の落ちた未熟果（ケシ坊主）の表皮に軽く傷をつけると乳液状の物質が染み出てくる（図 2.1 参照）。これはすぐに酸化され黒い粘土状物になるが、これが生アヘンである。アヘンのもとになる芥子の栽培はトルコ周辺で始まりメソポタミアにもたらされた。その後、アレキサンダーの東征やイスラム教の広がりとともに周辺諸国に伝播されていった。日本では江戸時代に青森県で栽培が始まっている。

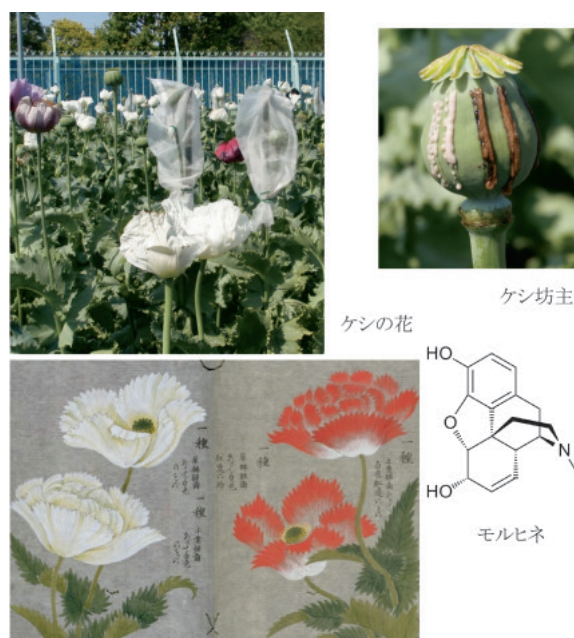
アヘンのもつ苦痛からの回避効果は古代より良く知られていたが、多くの医師の関心にもかかわらず長らくその薬効の本体は謎であった。ルネッサンス以降に始まった近代科学が生薬の薬効成分を解明しようとした時に、まずはアヘンが選ばれたのも歴史的には当然であったといえる。

しかし、アヘンは人類が発見した最も優れた鎮痛作用を示す生薬であったが、歴史上アヘン戦争でも知られるように、その強い耽溺性のために扱いにくい薬でもあった。アヘンは幾つものアルカロイドの混合体であったが、1817年ドイツの薬剤師フリードリッヒ・ゼルチュルナー（Friedrich Wilhelm Adam Sertürner）が単離に成功した分子量 285 のモルヒネはアヘンの主成分であった^(註1)。しかし、モルヒネは立体構造が特徴的で複雑であり、この化学構造・立体構造を決めるためには有機化学の技術の進歩を待つ必要があった。マンチェスター大学の教授ロビンソン（Robert Robinson）が今日知られているのと同じ構造式を提出したのが1925年であり、ゼルチュルナーが初めてモルヒネを単離してから実に120年を経ていた。ロビンソンは1947年にアルカロイドの研究でノーベル化学賞を受けている。現在では疼痛内科が出来て鎮痛薬の研究が盛んに行われているが、モルヒネほど痛みの軽減に有効な薬物はあまり開発されていない。

モルヒネの副作用としては吐き気、嘔吐を催すこと、胃腸のぜん動運動を減退させることによる重度の便秘（医療用に用いる場合、これらの副作用を抑える薬剤の併用が不可欠である）がある。サラセン帝国時代のアラビア医学ではアヘンを赤痢の治療に用いていたが、感染力の強い赤痢を抑えるにはその激しい下痢を止める必要があり、アヘンの強い止瀉作用はなくてはならないものであったとも言われている。現在もモルヒネは鎮咳や下痢治療にも用いられているが、鎮痛薬として

のモルヒネは医療にはなくてはならない薬である^(2,3,4)。

アヘンには20種類以上のアルカロイドが含まれているが、1832年にはコデイン（アヘンの中の含有量0.4～1%）、1848年にはパパベリン（0.4～0.8%）が単離された。コデインの鎮痛作用はモルヒネの1/4であるが、鎮咳、鎮静、鎮痛薬および激しい下痢症状改善薬として現在も臨床で使用されている。パパベリンはフォスフォジエステラーゼ^(註2)の阻害作用をもつことが近代薬理学で確認されていて、鎮痙薬として今日も用いられている。デローネ（Jean-Francois Derosne）の単離したナルコチン（4～7%）には麻薬作用はなかったのでノスカピンと改称され、現在では中枢性鎮咳薬として用いられている^(2,4)。



古代から芥子は世界各国で栽培されてきた植物であり、麻酔、鎮痛等で強い薬理作用と耽溺性が知られていた。「ケシ坊主」からアヘンが取れアヘンから主成分であるモルヒネが1803年にゼルチュルナーにより分離された。日本の本草書にも芥子の絵がある。

写真上：芥子の花とケシ坊主：東京都薬用植物園（小平市）では芥子は二重の柵に囲まれた薬草園で管理されている。写真は岡田嘉仁教授の好意による。
写真下：本草図譜（二十三）より。東京国立博物館画像提供。

図 2.1 芥子からはアヘンが取れ、アヘンからモルヒネが分離された

アセチルコリン関連アルカロイド

アセチルコリンは中枢神経や末梢神経の自律神経、体性神経など多くの神経系の神経伝達物質であり生体にとって非常に重要な役割を演じている。このアセチルコリンに関係する神経薬理学が急速に進歩したのは次に述べるアルカロイド類の発見が大きく貢献している。

同じナス科（*Solanaceae*）の植物に属するハシリドコロ（*Scopolia japonica*）の根茎や根、ヒヨス（*Hyoscyamus niger*）の葉、ヨウシュ（洋種）チョウセ

ンアサガオ (*Datura tatula*) の葉、ベラドンナ (*Atropa belladonna*) の根等は生薬として世界各地で鎮痛、鎮痙、鎮咳、麻酔等に用いられてきた歴史がある^(註3)。古くはシュメール人も鎮痛のために芥子やヒヨスを用いていたことが知られているが、1世紀頃にはギリシアの医師ディオスコリデス (Pedanius Dioscorides) が麻酔作用を報告している。日本では華岡青洲が世界に先駆けて麻酔薬を外科手術に使用したことは有名である。1804年華岡青洲は曼陀羅華 (まんだらげ、チョウセンアサガオの実) や草烏頭 (そううず、トリカブトの根) を主成分とした6種類の薬草混合物に全身麻酔効果があることを試行錯誤の末に確定し、これを使用して患者に麻酔をかけて乳がん手術を実行した。

中世の西洋ではベラドンナを使うと瞳孔が大きくなり美しくなるとして女性に広く使用されたとも言われている。いわゆる散瞳薬である。

非常に多岐にわたる効果を持つこれらのナス科の植物から近代になっていろんな成分が薬剤師たちによって抽出・同定された。これらのアルカロイドが、アトロピン、ℓ-ヒヨスシヤミン (アトロピンはヒヨスシヤミンのラセミ体 (dℓ体) である)、スコボラミン等であり、それぞれ強い抗アセチルコリン作用を持ちその成分は今なお医療現場で使われているものもある。

その後、マメ科 (*Leguminosae*) の植物 (*Physostigma venenosum*) のカラバル豆からフィゾスチグミンやイソフィゾスチグミンが単離され、ベニテングダケ (*Amanita muscaria*) からムスカリンが単離された。ブラジル産のヤボランジ (*Pilocarpus jaborandi*) の葉からはピロカルピンが分離されている。これらのアルカロイドはいずれもアセチルコリンの神経伝達に関係する作用をもっていて、現代薬理学進歩の糸口として重要な役割を果たすこととなった (後述)。

現在、日本薬局方に記載されている生薬「ロートコン[®]」は総アルカロイド (ヒヨスチアミン、スコボラミン) を0.29%以上含むとされているが、その他の関連アルカロイドも含んでいて、基原植物は日本産であるハシリドロ (*Scopolia japonica*) である。同じく薬局方に記載のある「ベラドンナコン[®]」はヒヨスチアミンとして0.4%以上を含むが、アトロピン、スコボラミンの他に数種のアルカロイドをも含む。華岡青洲が使ったヨウシュチョウセンアサガオ (*Datura tatula*) やシロバナヨウシュチョウセンアサガオ (*Datura stramonium*) からは生薬である「ダツラ」が取れるが、現在では危険なため民間での使用は禁止されていて、薬局方には記載されていない (図2.2および図2.3参照)^(2,6,7)。

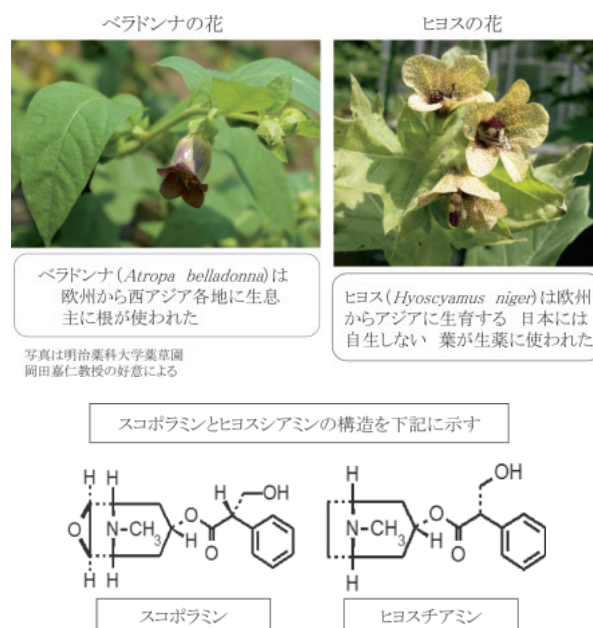


図 2.2 ナス科植物に含まれるアセチルコリン様神経の作用物質 (その1)

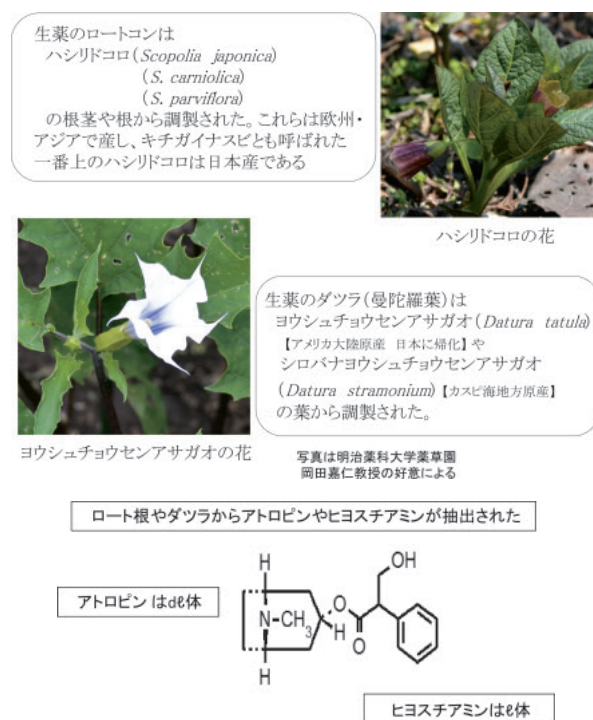


図 2.3 ナス科植物に含まれるアセチルコリン様神経の作用物質 (その2)

アトロピン ヒヨスシヤミン スコボラミン

1833年にドイツの薬剤師ガイゲルとヘスによってベラドンナの根から単離されたアトロピンは近代科学によって神経伝達物質のアセチルコリンの受容体 (レセプター) においてアセチルコリンと拮抗作用があることが分かり、これを材料として受容体や交感神経系の研究が加速化されて近代薬理学の発展に大きく貢献す

る薬物となった。アトロピンはラセミ体であったが、ヒヨスチアミンはその ℓ 体であり1833年にガイゲル (Geigel) らによりペラドンナから単離されたが、その構造は1879年にランデンプルグ (Landenburg) により決定されている。スコポラミンも1881年にランデンプルグによってヒヨスの葉より単離されている。これらのアルカロイドはいずれも生体内神経伝達物質であるアセチルコリンが作用する「ムスカリン性受容体」に拮抗することによって (抗コリン作用)、副交感神経の作用を抑制し 胃腸管の運動抑制、心拍数の増大などの結果を生じさせる作用があることが分かってきた。

現在もアトロピンは抗コリン作用をもつ鎮痙薬として使用され、スコポラミンは抗コリン薬として乗り物酔に使われる薬としては現在も最強の作用をもっている^(4,7)。

フィズスチグミン ネオスチグミン ピロカルピン ムスカリン

フィズスチグミンはヘッセ (O. Hesse) とジョブスト (J. Jobst) によって1864年カラバル豆から単離された。

フィズスチグミンとネオスチグミン (発見者は不明) はアセチルコリンの分解酵素であるコリンエステラーゼの阻害作用をもつために、アセチルコリンの活性が長く続き、全身性にアセチルコリンの作用が増強されることが後に解明された (Bamger Stedam:1923年)。そのため、アセチルコリン神経を抑制する薬物に対する解毒薬としてもちいられた。それ以外に、ネオスチグミンは現在も重症筋無力症の対症療法として使用されている。

ムスカリンは1869年にシュミーデベルグ (Oswald Schmiedeberg) とコッペ (Richard Koppe) によりベニテングタケ (*Amanita muscaria*) から初めて単離された。その薬理作用は節後神経の膜にあるアセチルコリン受容体に結合し、神経伝達物質のアセチルコリンの作用を模倣する副交感神経作用薬 (アゴニスト) であることが分かった。この受容体がムスカリン性アセチルコリン受容体であり、アセチルコリンの受容体が2種類あることを見つけるきっかけとなったアルカロイドである。もう一つのアセチルコリン受容体はニコチンが作用する「ニコチン性アセチルコリン受容体」である (図2.4参照)。

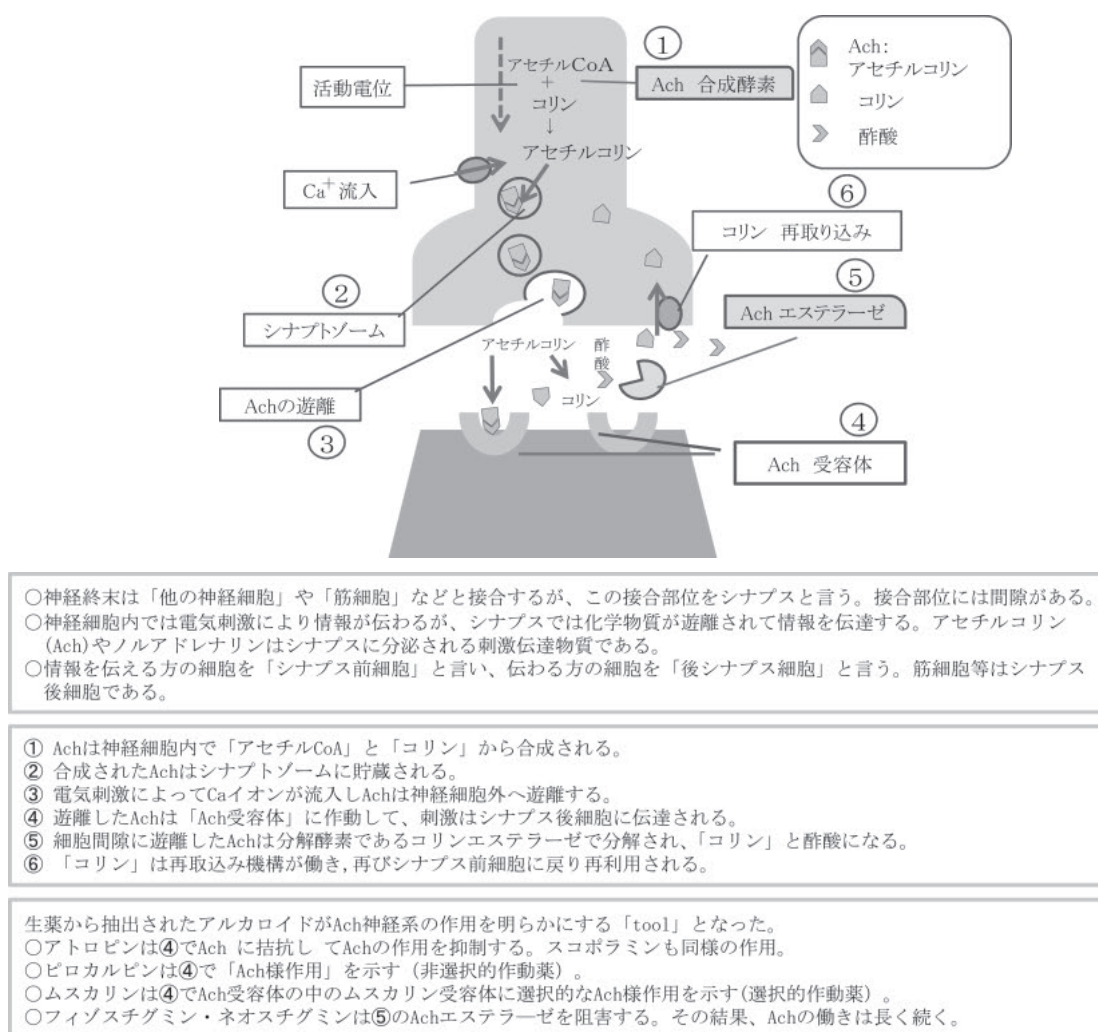


図 2.4 アセチルコリン (ACh) 作動性神経終末における ACh の代謝

ピロカルピンはみかん科のヤボランジの葉 (*Pilocarpus jaborandi*) からハーディ (Hardy) により 1874 年に発見され、その作用は非選択的ムスカリン受容体刺激であることが分かった。

クラレー

16 世紀になり南米にヨーロッパ人が入るようになった時、南アメリカインディアンの間で用いられている矢に付ける毒薬があることが報告され、運動麻痺から呼吸困難で致死作用をもつこの毒薬はクラレーとよばれヨーロッパで非常に注目された。1844 年にはクロード・ベルナール (Claude Bernard) によってクラレーは脳からの刺激を遮断して筋肉の正常なコントロールを失わせることが報告されている。

しかしながら、インディアンの住む場所により調製法が異なり数十種類の成分が混ぜられていたことや元になる植物が異なっていたこともあって、その成分の解析に時間がかかり、ハロルド・キング (H. King) により正体が明らかにされるのは 1935 年と遅かった (8 : 282-289 頁)。

クラレーから幾つかの物質が単離されたが、その一つであるツボクラリンの構造から「四級塩基 ($N-R_4^+$)」が注目されて、外科手術等に筋弛緩薬の「デカメトニウム」や「スキサメトニウム」が、さらに血圧降下薬としての「ヘキサメトニウム (今は使用されていない)」が開発された。ツボクラリンは末梢神経においてアセチルコリンの拮抗作用があり、四肢の骨格筋弛緩作用によって運動神経を麻痺させることが分かっている (10)。

ジギタリス

ジギタリス (*Digitalis purpurea*) は欧州原産の宿根草で古くから毒草として知られていたが 1775 年イギリスのウィンザリング (William Withering) が民間薬の処方からジギタリスの葉に利尿作用があることを発見した。1869 年にはフランスの化学者ナティベユがジギトキシンを分離同定している。

強い強心作用のため心不全の特効薬として用いられたが、ジギタリス製剤は幾つかの強心配糖体の複合体であった。幾つかの化合物が単離されたが、中毒量と有効量の差が小さく安全域が狭いものが多く、比較的安全域の広いジゴキシンとデスラノシドが単体で今日も強心薬として用いられている (4, 5)。

ストロファンチン

古くからアフリカ原住民の間で使われていた毒矢の成分である。キョウチクトウ科植物やフジウツギ科植物の種子からペレチェ等により 1818 年に抽出された。ストロファンチンは不純物が多く、後年 1888 年に Arnaud によりその成分は「配糖体 (註 4)」であってウバイン (G-ストロファンチン) やシマリン等であることがわかった (16)。ジギタリスに似た強心作用があるが (註 5)、悪心・嘔吐、不整脈誘発などの副作用があり毒性は極めて高い。 (8 : 71-75 頁)

コカイン

紀元前 3000 年ごろ、古代インカ帝国では高地アンデス山脈の薄い空気に対応するために、心拍数を上げ呼吸を速める目的でコカの葉を噛んだと言われている。また、コカは嗜好性薬物であり深刻な身体性依存がすみやかに形成される。コカの成分の解析は困難であったが、「1855 年にドイツ人のゲテッケがコカの葉からコカインを分離し、1859 年にドイツの有機化学者アルベルト・ニーマン (Nieman) がさらに確認をした」と記載されている (8 : 21-22 頁)。現在米国では 300 万以上の人が乱用していて問題になっているが、コカインには「局所麻酔作用」があることが 1862 年にシュロフ (Schroff) とデマル (Demarle) らにより発見されていて、これが今日でも臨床で用いられている理由である。

麦角

ヨーロッパでは食糧難の時代には麦角かび (*Claviceps purpurea*) の付いたライ麦 (カビパン) をも食して、その結果血行が妨げられついに壊疽を起こす病気が知られていた。BC600 年頃のアッシリアの粘土板に「穀物の角に有毒な小結節がある」との記載があるとも言われている。このカビは中枢神経に作用して混乱、眠気、痙攣をも引き起こした。しかしながら、このカビパンは適量では妊婦の子宮を降下させ助産婦により分娩に使えることも 2,400 年前には経験的に知られていた。

この多角的な作用をもつ成分の分離は簡単でなく、1906 年になってエルゴトキシン、エルゴタミン、エルゴタミニンが精製分離されたが、更に多くの成分が混入していることから分離の努力が続けられた。複数の成分からなるエルゴトキシンは強い血管収縮作用があり、エルゴタミンは血管収縮と中枢系の作用があり、1935 年に分離されたエルゴノビンには子宮平滑筋収縮作用のあることが分かった。

この麦角の派生物であるL・S・D（化学物質Lysergic acid diethylamideの略 本来は独語）はアメリカサボテンから得られるメスカリンと同様に子宮や偏頭痛の薬ではなくて、中枢神経に作用する薬物であり、幻覚を引き起こし社会問題にもなった^(8:92-108 頁)。薬理作用としてはセロトニン、ノルアドレナリン、ドパミン神経のアゴニスト作用が知られている⁽¹⁰⁾。

サリチル酸

柳の木のもつ鎮痛・解熱作用は世界各地で広く知られていた。ヒポクラテスの書物や、シュメール、アッシリアやエジプトの文書にも記載がある。また、アメリカ原住民もヤナギの仲間を解熱・鎮痛に用いていた。中国や日本でも「歯痛には柳楊枝」として知られていた。

ヨーロッパでは中世に柳の木の需要が増えたため解熱生薬として使われなくなり忘れられていったが、近代になり、1763年にイギリスのエドモンド・ストーン（Edmund Stone）によって柳の解熱作用が再発見された。

その後、1830年にフランスの薬剤師アンリー・ルルー（Henri Leroux）等が解熱成分を分離してサリシンと命名したが、サリシンから分解された物質がサリチル酸であった。サリチル酸は関節リウマチ患者に用いられ、1897年ドイツバイエル社のホフマン（Felix Hoffmann）がサリチル酸をアセチル化したアセチルサリチル酸を有機合成した。これが歴史上最も人類に貢献した薬の一つであるアスピリンである⁽⁹⁾。

サリチル酸自体には皮膚の角質軟化作用や、水虫の菌（白癬菌）をおさえる作用があり、軟膏や液剤、あるいは絆創膏に製剤して、乾癬や角化症、イボやタコ、ウオノメ、水虫などの治療に現在も用いられている^(2,4)。

エフェドリン

麻黄（*Ephedra equisetina*）はマオウ科に属する小低木であり、漢方では発汗鎮咳解熱剤として用いられてきた。西洋においてもその交感神経興奮作用を利用して様々な用途に使われてきた。その主成分であるエフェドリンが麻黄から抽出され同定されたのは1885年であり、分離同定したのは後に日本の初代薬学会会頭になる長井長義であった。長井はエフェドリンの大量合成法も完成させ、広く使用されるようになった。気管支拡張作用のあるエフェドリンは最近まで喘息の発作の予防に用いられていて、多くの喘息患者の苦痛を取り除くことになった。現在では薬効をより緩和し

た誘導体であるdl-塩酸メチルエフェドリンが処方箋医薬として気管支拡張剤で使用されているが、今日でも市販の感冒薬（風邪薬）にはエフェドリン自体を配合しているものもある^(2,4)。

キニーネ

ヘム重合を阻害してマラリア原虫を殺虫するキニーネは多くの人々を救った歴史があり、他の薬物に耐性を示すマラリア感染症の予備薬として現在も使用されている。

キナは南米のアンデス山脈に自生する植物であり、原住民はキナの樹皮をマラリア対策ではなく解熱剤として用いていた。マラリアはヨーロッパには古代より存在したが、アメリカ大陸にはもともと存在せず、ヨーロッパ人の渡来とともに拡散したと推定されている。その後偶然にキナ皮にマラリアを治療する効果が発見され1640年頃にヨーロッパに輸入されるようになったのである⁽⁸⁾。

ポルトガルの医師ベルナルド・ゴメスが1811年にキナから結晶を単離し、シンコニンと名付けたが、1820年に薬剤師のペルティエ（Pierre - Joseph Pelletier）らはゴメスの結晶がキニーネとシンコニンからなることを明らかにしてキニーネを単離し、1908年には化学構造が決定された。1944年には全合成がウッドワード（Robert Burns Woodward）によりなされて、ウッドワードはストリキニーネ、レセルピン、コルヒチンの化学合成の成果も併せて1965年にノーベル化学賞を受賞している。

レセルピン

近代薬理学に大きな影響を与えた生薬由来の物質の一つとしてインド蛇木から抽出されたレセルピンがあるが、キョウチクトウ科のインド蛇木（*Rauwolfia serpentina*）はインドで局地的に使われていたこともあり、ミュラー（J・M・Muller）とシュリッター（Schlittler）によるその成分の分離は1952年と遅い。インドでは古代より生薬として精神病や不眠や錯乱などの治療に用いられていたが、その強い薬理作用が注目されて、欧米でもレセルピンは最初は抗精神病薬として研究された。後に精神興奮の抑制作用だけでなく、降圧作用および鎮静作用があることが明らかになり、1950年代には薬理学の重要な研究試薬ともなったが、レセルピン自体は降圧薬として臨床で広く使われた時期がある^(4,10)。

日本人科学者の貢献

19世紀の後半は日本では明治初期であったが、先に述べた長井長義の他にも日本人科学者の活躍が目立っている。明治新政府の殖産興業政策もあり、国家が欧米からの文化を積極的に取り入れていた時、当時の医療の分野では漢方医学から離れてドイツ医学を中心に取り入れる方針を政府が出したため、日本の若い科学者や医者も積極的に西欧医学の基礎を学びに留学し、それが多くの発明や発見につながっていった。

一方、日本国内でも日本固有の生薬の成分の分離分析が精力的に行われた。朝比奈泰彦は漢薬の人参の成分（1906年）、三山喜三郎は漆の成分（1906年）、馬越幸次郎はトリカブト成分（1909年）を分離同定している。1909年には田原良純がフグの卵巣からテトロドトキシンを抽出し、その化学構造は1964年に三共株式会社の津田恭介らが解明した。近藤平三郎は石蒜（彼岸花）の成分を1927年に同定している⁽¹¹⁾。これら日本人研究者による有効成分の分離も薬学や薬理学の進歩に貢献してきた。

オリザニン（ビタミンB₁）

江戸時代に末梢神経障害から始まり、循環器障害が生じてやがて足腰が弱り最後には心臓に及び（衝心）死亡に至る「江戸疫」なる病があった。この疾病は農村ではあまり見られず江戸や京都などの都会地区によく発生したがこれが脚気である。江戸時代も元禄の頃になると米価も安定して食事も一日三食が定着し、これまで玄米や雑穀を常食としていた江戸市民もぬかを落とした精製白米を食するようになった。いわゆる「銀シャリ」である。これがビタミンB₁欠乏を招いたのであるが、当時の人々は知る由もなかった。この病はヨーロッパにはなくて、日本では明治になってからも脚気になる兵隊が多く、富国強兵策をとった明治政府は大きな悩みを抱えることになった。

日清戦争では陸軍省医務局の記録「陸軍衛生事跡」によれば入院患者は脚気1人に対して総病者数は3.85人とある。戦争中の負傷者を含めた入院患者の1/3～1/4が脚気患者であったことになる。やがて日露戦争が始まり、脚気は日清戦争時と同様に多発する。死傷者21万人にのぼり、病兵の半数が脚気であったという⁽¹⁵⁾。他にも脚気患者は戦傷者の11.24倍の数に上がったとの記録もある⁽¹³⁾。

1888年にはジャワ島で研究を行っていたオランダの薬学者エイクマン（Christiaan Eijkman）が玄米食

をとれば脚気は起きないことを報告したが、日本の医学界と陸軍は伝染病説、中毒説に固執して研究は大きく遅れた。その後、海軍病院長の高木兼寛や、医師の志賀潔らの研究で脚気は伝染病でなく食事に関係することが分かり、ヨーロッパ留学から帰国した都筑甚之助が米ぬかの中に脚気の予防、治癒する物質があることを確認した⁽¹³⁾。

一方、鈴木梅太郎は米ぬかに含まれている脚気予防成分から有効成分の単離に1910年に成功し、1912年にオリザニンと名付けた。

カシミール・フンク（Casimir Funk）が米ぬかから有効成分を分離しビタミンと名付けたのは1911年であり、これがビタミンB₁であったが、単離したのは鈴木梅太郎が早かった⁽¹⁴⁾。しかし、1929年に脚気とビタミンB₁の研究の実績でノーベル生理学・医学賞を受けたのはエイクマンであった。

1923年には日本で脚気による死亡者が27,000人も出ている。この後、ビタミンB₁の重要性が理解され、死亡者は減少するが、死亡者が1,000人を下回るのは多種のビタミンB₁製剤が登場する1950年代後半のことであった⁽¹⁵⁾。1959年には脚気患者の発症率は0.1%前後となった。

アドレナリン

高峰讓吉は廃棄される家畜の内臓物を用いて助手の上中啓三とアドレナリンの抽出研究をはじめ、1900年に結晶抽出に成功した。アドレナリンの発見は、アセチルコリンと同様に神経の伝達物質や受容体の研究を大きく発展させ近代薬理学の基礎を作ることとなった。また、アドレナリン自体も止血剤としてあらゆる手術に用いられ、医学、薬学の発展に大きく貢献した（詳細は後述：2.3.4 参照）。

19世紀から20世紀にかけて「生薬から単離分類されたアルカロイド等」は現在もなお日本薬局方に効能効果が記載され使われているものもある。しかしながら、その種類や量は多くはなく、アルカロイドの作用機序を元に創製された新薬が主として臨床で使用されている。

現在「生薬」として薬局方に記されているのは219種である。生薬から分離されたアルカロイドの一覧を表2.1に、また、薬局方に記載されている生薬由来のアルカロイドの一覧を表2.2に示す。

表 2.1 生薬から分離されたアルカロイド^(註6)

発見年	成分	発見者	生薬
1803	モルヒネ	ゼルチュルナー	アヘン
1818	ストリキニーネ	ベレチェ & カベントウ	ホミカ子
1820	キニーネ	ベレチェ & カベントウ	キナの皮
1820	コルヒチン	ベレチェ & カベントウ	イヌサフラン
1821	カフェイン	ルンゲ	コーヒー豆
1828	ニコチン	ボルセット	タバコ葉
1832	コデイン	ロビキュート	アヘン
1833	アトロピン	ガイゲル & ヘス	ベラドンナ
1833	ヒヨスシアミン	ガイゲル	ヒヨス
1842	パパベリン	ガイゲル	アヘン
1855	コカイン	ゲテッケ & ブランディス	コカ葉
1864	フィゾスチグミン	スタットガット	カラバル豆
1869	ムスカリン	シュミーデルバーグ & コッペ	ベニテングダケ
1869	ジギトキシシ	ナティベユ	ジギタリス
1874	ピロカルピン	ハーディ & ゲマード	ヤボランジ
1881	スコポラミン	ランデンプルグ	ヒヨス チョウセンアサガオ
1885	エフェドリン	長井長義	麻黄
1909	テトロドトキシシ	田原良純	フグの卵巣

表 2.2 第十六改正 薬局方に記載されている生薬由来のアルカロイド

原料生薬	生薬から抽出された医薬品	効能 効果 (薬局方)
アヘン	モルヒネ塩酸塩	麻薬性鎮痛薬
	コデインリン酸塩	麻薬性鎮痛・鎮咳・止瀉薬
	ノスカピン塩酸塩	非麻薬性鎮咳薬
	パパベリン塩酸塩	胃炎・胆道系疾患の内臓平滑筋の鎮痙薬
キナ	キニーネ塩酸塩	抗マラリア薬
	キニジン塩酸塩	抗不整脈
コカノキ	コカイン塩酸塩	局所麻酔薬
サフラン	コルヒチン	抗痛風薬
ジギタリス	ジギトキシシ	強心薬
シナ花	サントニン	駆虫薬
チャ	カフェイン	非麻薬性鎮咳薬
麦角	エルゴタミン酒石酸塩	非麻薬性鎮咳薬 (偏頭痛 高血圧性頭痛)
	エルゴメトリンマレイン酸塩	〃
マオウ	エフェドリン塩酸塩	鎮咳薬 (気管支喘息)
マクリ	カイニン酸	駆虫薬
ヤボランジ	ピロカルピン塩酸塩	縮瞳薬 緑内障治療薬
ラウオルフィア	レセルピン	高血圧性緊急症 (脳出血発作等)
ロートコン	アトロピン硫酸塩	鎮痙薬・散瞳薬・解毒薬
ベラドンナコン	スコポラミン臭化水素酸塩	抗パーキンソン病薬

生薬成分そのものが医薬品として薬局方に収載されているものは約 30 種類である。

ここに示した医薬品のほとんどは化学合成が可能になっているが、大部分は直接生薬を原料として抽出、単離されている。ここに示した生薬は本文中に登場したものである。

参考にした文献：第十六改正 日本薬局方 (条文と注釈) 廣川書店 2011 年

御影雅幸 木村正幸 伝統医薬学・生薬学 南江堂 2013 年

註1：年代の誤差：ゼルチエルナーは1817年モルヒネ発見について論文を書いているがこの論文はドイツでは無視された。彼の報告より前に二人のフランス人薬剤師がアヘンから有効成分を分離していたからである。一人はチャールズ・ドロースで1803年に有効成分を発表したが、これは後日ナルコチンとの混合物であることが分かった。もう一人はエドワール・セガンで1814年にアヘンから微量成分の結晶を報告しているが、純度が低く質・量ともにゼルチエルナーの結晶がより確実であった。石坂によればゼルチエルナーはその論文の中で結晶の単離だけでなく、動物実験と自らを使った人体実験でモルヒネの効果を報告していると言う。最初にゼルチエルナーがアヘンから塩基性物質を単離したのは1803年とする書も1805年とする書もある(3:75頁、8:314-322頁)。

註2：広義にはリン酸ジエステル結合を加水分解する酵素。狭義には環状のリン酸ジエステルを加水分解する酵素を云う。

註3：ナス科植物：トマト、ナス、ジャガイモはナス科ナス属 (*Solanum*) に属するが、チョウセンアサガオはナス科チョウセンアサガオ属 (*Datura*)、ヒヨスはナス科ヒヨス属 (*Hyoscyamus*)、ペラドンナはナス科ペラドンナ属 (*Atropa*)、ハシリドコロはナス科ハシリドコロ属 (*Scopolia*) に属する。ハシリドコロは食した時に異常行動が現れることが知られていてキチガイナスビの別名もある。

註4：植物成分で糖に糖以外の化合物が結合しているものを云う。

註5：最近の研究では、心筋細胞にある「 Na^+ ポンプ」を阻害して細胞内の「 Na^+ 濃度」を増加させる。その結果、細胞内の「 Ca^{2+} 濃度」が増加し、最終的には心筋収縮力を強めることが分かっている。

註6：発見者や発見年が異なる文献もあるが、何を持って発見者と言うか、何時をもって発見したと言うかは判断が難しいこともある。

参考・引用文献

- (1) シンガー&アンダーウッド著 酒井シヅ・深瀬泰旦訳：医学の歴史 3巻 673-679頁 1986年
- (2) 刈米達雄：最新生薬学 廣川書店 1965年
- (3) 天野宏：薬の歴史 薬事日報社 2000年
- (4) リチャード・ハーベイ：イラストレイティド薬理学リッピンコットシリーズ 2012年
- (5) 御影雅幸・木村正幸：伝統医薬学・生薬学 南山堂 2009年
- (6) 日本薬学会編：知っておきたい生薬 100 東京化学同人 2004年
- (7) 第十六改正 日本薬局方 厚生労働省 2011年
- (8) ノーマンティーラ (Norman Taylor) 著 難波恒雄・難波洋子訳：世界を変えた薬用植物

創元社 1972年

- (9) Cooper, K. E. : Fever and Antipyresis: The Role of the Nervous System. Cambridge: Cambridge University Press. pp. 100-105. (1995)
- (10) 田中千賀子・加藤隆一編：New 薬理学 南江堂 2011年
- (11) 日本薬学会編 日本薬学会百年史 1980年
- (12) 天野宏：薬の歴史 薬事日報社 2000年
- (13) 久次米義敬：歴史の主役はみな病人 主婦の友社 2013年
- (14) 三共百年史：39-40頁 三共株式会社 2000年
- (15) 岡崎寛蔵：くすりの歴史 249-252頁 講談社 1976年
- (16) Walter A. Jacobs, Newell M. Bigelow. : Ouabain or g - Strophanthin Journal of Biological Chemistry 96: 647-658 (1932)

2.2.2 病原菌の発見の時代

生薬から有効成分が次々と分離同定されている頃から遅れること50年、感染症の原因となる病原微生物が近代細菌学の下で相次いで発見された。1879年から1900年までの間に少なくとも21の疾患についての特別な病原菌が発見されている。主だった病原菌の発見については表2.3に示す。

1907年にはシャルル・ラヴラン (Charles Louis Alphonse Laveran) はマラリア原虫による疾病の研究によりノーベル生理学・医学賞を受賞するが、マラリア原虫関連でロス・ロナルドに次いで二回目の受賞となった (前述)。この受賞からも当時の感染症マラリアに対する世間の注目度が分かる。同年カール・エーバルト (Karl Joseph Eberth) により腸チフス菌 (*Salmonella typhi*) が発見された。1882年にはロベルト・コッホ (Heinrich Hermann Robert Koch) が結核菌を発見し、翌年にはコレラ菌 (*Vibrio cholerae*) も発見した。1884年にはアルトゥール・ニコライエルによって破傷風菌 (*Clostridium tetani*) が発見されている。

日本人医師や科学者の活躍も目覚ましいものがあり、ドイツに留学しコッホに師事した北里柴三郎は1889年コッホの下でベーリング (Emil Adolf von Behring) と共に破傷風菌の純粋培養に成功している。また彼等は世界で初めて血清療法を発見し、ジフテリア毒素と破傷風毒素に対する抗血清を開発している。この成果で1901年の第1回ノーベル医学生理学賞候補となるが、賞はベーリングにのみに与えられた (後

述)。北里は1894年にはペストの蔓延していた香港に明治政府より派遣され、病原菌であるペスト菌を発見するという業績をあげた。

医師であり細菌学者であった志賀潔は北里柴三郎に師事し、1897年には赤痢菌を発見した^(註1)。赤痢菌の学名には *Shigella* の名が付けられている（前述）。1913年には野口英世が梅毒スピロヘータ (*Treponema pallidum*) を運動失調症、関節障害に至る末期神経梅毒患者の脳標本で発見した。また、野口は蛇毒の血清学的研究で実績を上げ南米のペルーでは「ペルーいぼ」と「オロヤ熱」が同じ「カリオン氏病」の症状であることを証明した。しかし、彼の発表した幾つかの病原体特定の報告は後日否定されたものもある。

表 2.3 病原菌の発見

発見年	菌名	発見者
1849	炭疽菌	ボレンダー
1873	らい菌	ハンセン
1879	淋菌	ナイセル
1880	マラリア原虫	ラヴラン
1880	腸チフス菌	エーベルト
1882	結核菌	コッホ
1883	コレラ菌	コッホ
1883	ジフテリア菌	クレプス
1884	破傷風菌	ニコライエル
1884	ブドウ球菌	オグストン
1885	大腸菌	エシェリヒ
1886	肺炎球菌	フレンケル
1894	ペスト菌	北里柴三郎&イエルザン
1897	赤痢菌	志賀潔
1900	パラチフス菌	ショットミュラー
1905	梅毒スピロヘータ	シャウディン ホフマン
1906	百日咳菌	ボルデ
1909	チフス菌	ニコル

下記資料及び他資料から抜粋

- (1) シンガーとアンダーウッドの医学の歴史 2 巻：
酒井シヅ 深瀬泰旦訳：391 頁 朝倉書店 1986 年
- (2) くすりの歴史：石坂哲夫 179 頁 日本評論社
1979 年

註 1：志賀潔は 1897 年に「細菌学雑誌」に日本語で赤痢菌の発見を報告し、1898 年にドイツ語で論文発表した。

2.3 近代創薬の始まり

生薬からアルカロイドが単離され、病原菌が同定されてきたが、医療としてはまずは病原菌に対する対処法が先んじることになる。18 世紀末にジェンナーが発見した種痘法を倣って医師たちは次々発見される病

原微生物に立ち向かっていった。ここから免疫学の基礎が作られていった。

また、化学療法概念もこの時期に固まってきて近代創薬の基礎も作られた。人体外の生物である病原菌に対する薬は最も取り組みやすい分野であっただろう。

ゼルチエルナー以来数多く発見されたアルカロイドはいろんな病に使用されたが、単独で使用するには毒性が強すぎて現実的には、これらの物質は新しい学問の手段として活用されることになり、なぜその薬が薬効を示すのか詳細な作用機序の検討が行われ薬理学が発達することとなった。

最初は神経系に作用する薬物の研究から薬理学は発展した歴史がある。アセチルコリンに作用するアトロピンやスコポラミン、フィズスチグミンを用いて副交感神経の解析が始まり、アドレナリンによって交感神経の研究が進んだ。しかし、分子レベルの神経伝達機構が明確にされるのは第二次世界大戦後のことであった。

植物生薬からの成分分離に対比されるのが、動物の臓器からの内分泌ホルモンの抽出である。内分泌ホルモンの研究は神経薬理と並行して病態の解析に役立ち、病態生理学、薬理学の発展に貢献した。

2.3.1 免疫療法と化学療法の基礎

人類の最大の敵の一つであった天然痘は古くから全世界で猛威をふるってきたが、同時に天然痘の予防法も世界各地で経験的に知られていた。中国では明の時代から天然痘に罹った人の「かさぶたの膿」を健康人に接種するとその人は天然痘に罹らないことが経験的に知られていた。また、天然痘に罹った乳児の肌衣を健康な乳児に着せると感染が防げることも経験していた。ペルシャ地方の遊牧民にも牛痘に感染した人は天然痘に罹らないことが知られていた。

これらの言い伝えを元にジェンナーは 1796 年に乳搾りの婦人の手に出来た膿痘を八歳の男児に接種し二か月後にヒトの天然痘をその子に接種したが感染はなかった。この成果をジェンナーは 1798 年に小冊子で発表している。人類の医学の歴史上画期的な発表であった。が、当時の医学会はこの成果をしばらくは無視したとある。これに限らず、近代科学の黎明期には幾多の優れた発明、発見がしばしば陋習を破れず無視され、反発されている。

しかしながら、このジェンナーの発見が免疫学の基礎となって 19 世紀後半からは合成薬に先んじて治療法として免疫の研究が先行することとなった^(1, 2, 3)。

近代細菌学の父とよばれるパスツール (Louis Pasteur) が編み出した概念は外部から侵入してくる

微生物に対して血清中に存在している物質が細菌を破壊するとするものであった。1888年にはナツツール (George H. F. Nuttall) は血清中では 50-55℃ で活性を失うが、微生物に関する破壊力をもつ物質を観察している。これが免疫学の液体説の基礎となった。1901年にはボルデー (Jules J. B. V. Bordet : 1919 年ノーベル生理学・医学賞) が補体結合現象を最初に観察している。20 世紀前後には、大食細胞が微生物を破壊する事実もロシアの動物学者メチニコフ (Elie Metchnikoff) 等によって確認されている。こうして免疫学の基礎が作られ、弱毒化した菌を使ったワクチンや抗毒素血清などの免疫療法の研究が進められていった。

フランス人のパスツールはこの免疫手法を動物の伝染病から手がけた。ワクチンは家畜について試され 1880 年には鶏コレラ、1885 年には狂犬病ワクチンに成功している。狂犬病ワクチンはイヌと同時に多くのヒトを助けているが、ヒトの病原菌についてワクチンや血清療法が成功した例は多くはなかった。

これに反してドイツ人のコッホはいきなりヒトの伝染病に挑戦したが、ジフテリア、チフス、結核菌と不成功に終わった。北里柴三郎がコッホの下でベーリングと共に破傷風菌の抗毒素を発見したのは 1890 年のことであった。その後菌体を動物に少量ずつ投与して抗血清を作りだす血清療法を成功させた。この方法をベーリングと共にジフテリアに応用し論文を発表している。ベーリングはその後ジフテリア抗毒素の研究で 1901 年に第 1 回のノーベル生理学・医学賞を得たが、北里柴三郎は最終選考に残ったが受賞はしなかった (前述)。当時はノーベル賞受賞に共同研究の発想がなかったこともその一因と言われている。

19 世紀末から 20 世紀初頭のヨーロッパの小児の死亡の最も大きな原因はジフテリアであり、感染してジフテリア毒素によって心筋がダメージを受けるためであった。ジフテリア抗毒素の発見の成果は大きかった。

エールリッヒ (Paul Ehrlich) は免疫血清の効力検定法や色素を使った組織や細胞の染色法で実績を上げ、その後化学療法薬の分野に入った (1889 年 : フランクフルト実験治療学研究所長)。抗血清やワクチン療法では対応できない感染症は化学物質で攻撃すべきとエールリッヒは考え、「異物である寄生体にのみ反応し生体には影響を与えない魔法の弾丸を発見するのが実験治療学の目的である」と述べている⁽¹⁾。

志賀潔はエールリッヒの下でヒト睡眠病の原因でもあるトリパノゾーマの増殖を阻止する色素 (トリパン・レッド) を発見している。1904 年のことである。

1909 年には細菌学者秦左八郎はやはりエールリッヒの下でベルトハイムが合成した化合物の効果を動物実験で確かめた。現在でいう創薬の合成と評価の関係がこの時成立していたのである。そして、ヒ素化合物 606 号に強い効果が確認されたが、1910 年にドイツの製薬会社ヘキストはこの化合物をサルバルサンと名付けて市販しこれが梅毒の特効薬となった。エールリッヒが当時難題であった抗梅毒薬の共同研究者として秦を選んだのは、日本で長年ペストの研究と防疫に当たってきた秦の実績を評価したと言われている。エールリッヒは 1908 年に抗原抗体反応の理論でノーベル生理学・医学賞を受けている^(註 1)。

シュミーデベルグ (Oswald Schmiedeberg) は薬理学の旗手であり、1878 年に心臓の迷走神経を電気刺激したのと同じ作用が生薬アルカロイドであるムスカリンで生じることを発見している (前述)。1885 年にはウレタンに催眠作用のあることも報告している。彼は当時の薬物と毒物を網羅する研究 (有効成分の薬効についての実験的研究) を行い、1883 年には薬物学の古典書となる『薬物学の基礎』を著した。また、欧米から多くの留学生を迎え教育したことで知られていて、日本からも林春雄 (日本薬理学会初代会長) や森島庫太 (京大医学部長 薬物学者 生薬から多数の有効成分を発見) 等が彼から学んで日本の薬理学を拓いた。

薬理学の進歩に併せて既に存在していた合成化合物が薬として試されるようになり、麻酔薬 (包水クロラル、クロロホルム等) や狭心薬 (亜硝酸アミル) が発見された。その後、有機化学者達は強い薬効をもつ化合物を探すために積極的に多くの化合物を合成した。これが、鎮痛解熱薬のアンチピリン、フェナセチン、アセトアニリドなどの発見につながるのである。

当時、エールリッヒは「薬理学的手法で発見された薬は病気の症状に作用するものであり、真の意味での治療薬ではない」「病態動物を取り扱わない実験は意味がない。キニーネや梅毒に対する水銀こそが至高の薬である。薬理学は研究方法からいってもこれに寄与することは出来ない」と薬の恩恵は認めながらも、薬理学発想による創薬を批判する講演をドイツ化学会でを行っている^(1 : 234-235 頁)。

病因として生体外病原体による場合と生体内異常が原因で疾病が起きる場合があるが、エールリッヒは生体外の病因のみに注目したようである。しかし、生体内の異常から生じる疾病の研究が進むのは未だ先の事であり、エールリッヒが提案した病態動物の作製も感染症以外の疾病で成功するのは 1960 年代以降のこと

であった。

In vitro (試験管内の意味) で病原菌を殺す薬を見つけ、感染動物で薬効を確認して患者に投与するのは近代創薬の基本であるが、当時は抗菌薬 (化学療法薬) 以外の薬に対してはそのシステムを応用するにはあまりに科学の蓄積は少な過ぎた。一方、病原菌の感染モデルは既に完成していて抗病原菌から創薬が始まるのは当然の成り行きであった^(1,2,3)。

しばらく後の1935年にドイツのゲルハルト・ドーマク (Gerhard Domagk) が赤色染料のプロントジルに抗マラリア作用があることを発見したが、プロントジルが連鎖球菌にも効果的であることをも発見し、自分の娘が連鎖球菌に感染した時にプロントジルを投与し命を救った話は有名である。このプロントジルはスピロヘータに対する「サルバルサン」、マラリアに対する「キニーネ」に匹敵する化学療法薬として世界的に注目を集めた。

その後、フランスのパスツール研究所のグループはドイツに対抗してプロントジルを徹底研究した。ドイツのドーマク派は「プロントジルの有効性はスルフォンアミド基に結合している赤色の元であるアゾ色素にある」としてアゾ色素をターゲットとして研究を進めたが、フランス学派は「スルフォンアミド基が重要でアゾ基は意味がない」としてプロントジルからアゾ基を除いた白色スルフォンアミドを合成した。この薬効が赤色スルフォンアミドよりも高く毒性は低かった。スルフォンアミドは誘導体が合成しやすく、これらの情報を元に世界各国で次々とサルファ剤が開発されることになる。プロントジルは有効成分であるサルファミンになって効果を発揮する所謂「プロドラッグ」^(註2) であったのである⁽¹⁾。

サルファ剤は「スルホンアミド ($-S(=O)_2-NR_2$) 部位」を持つ合成抗菌剤・化学療法薬の総称である。(生物由来ではないため、抗生物質とは呼ばない。この調査書では合成化合物で抗菌作用をもつものを化学療法薬として扱っている) ドーマクは後にプロントジルの開発に対してノーベル生理学・医学賞を受けたが、当時のドイツ国策に従い辞退している^(1: 265 頁)。

1940年のノーティスの総説によれば、その頃までに3,000種類のサルファミン化合物が合成され、スファピリジン、スルファチアゾールなどは肺炎菌、赤痢菌はじめ広範囲の細菌感染症に用いられてサルファ剤時代の到来となった。とある^(1: 267 頁)。

日本でも多くの製薬会社がこのプロントジルの情報をキャッチし、すぐに研究開発、試作を行いこの合成に成功した。と数社の社史に記載がある^(4,5,6,7)。当時

の日本には物質特許の規制はなかった。山之内製薬は「ゲリソン[®] (スルファミン末)」を1937年に日本で発売した。1938年には2基スルホンアミドである「アルバジル[®] (スルフィチアゾール末)」を発売している。第一製薬は1937年に「テラボール[®]」を1939年には2基サルファミンである「二基テラボール[®]」を発売している。(後述)

1928年、アレキサンダー・フレミングは (Alexander Fleming) ブドウ球菌を培養していたシャーレの中にコンタミしていたアオカビ (*Penicillium notatum*) の周囲ではブドウ球菌が溶菌していることから、カビが出す物質が溶菌を起こしていると推察し、この物質を「ペニシリン」と名付けた。あまりに有名な話であるが、この時のペニシリンは実際には混合物であり大量生産は出来なかった。1938年にプロジェクトチームを組織し、物質を単離同定し臨床試験を実施し、さらに大量生産をも成功させたのはハワード・フローリ (Howard Florey) とエルンスト・チェイン (Ernst Chain) の「オクスフォードグループ」であった⁽⁸⁾。

このペニシリンは当時注目されていた合成抗菌薬ではなく、微生物由来の物質が強い抗菌作用をもつことを示した最初のものであり、「抗生物質」の始まりであった。また、ペニシリンは当時の合成抗菌薬に比べ副作用が弱く使いやすい特長があった。「ペニシリン」は古来よりこの時代まで人類が闘う術をもたなかった多くの病原体を死滅させ様々な感染症から多くの患者を救う救世主となった。第二次世界大戦で多くの負傷兵を救ったのもペニシリンであった。これ以後抗生物質のスクリーニングが本格化し、カビや菌類の生産物に強い薬効を見つけようとする研究開発が進められるようになる。1945年にフレミングとフローリとチェインはペニシリン発明の功績でノーベル生理学・医学賞を受賞した。「オクスフォードグループ」のプロジェクトは抗生物質研究開発のプロセスの基礎となった⁽⁹⁾。

古代より人類を悩ませた最大の感染症の一つであった結核の原因菌は1882年ロベルト・コッホにより発見された。当時は、産業革命により都市部に労働者が集中した時代であり、過酷な労働条件下、栄養不足、悪環境の中で1870年頃は人口の1%が結核で死亡したという。結核菌の発見後、免疫療法を期待して1890年にコッホは「ツベルクリン療法」を発表するが、効果よりも悪化が生じて結核に対する薬とはなりえなかった。この時期、シアン化金カリ、肉桂酸レシチンなど中世的感覚でいろいろな結核に有効と称する化合物が登場したが、すべて期待は裏切られ、その後

長らく結核に対する薬は出て来なかった。

スエーデンの科学者ヨンゲル・レーマン (Jörgen Lehmann) はサリチル酸が逆に結核菌の増殖を促進する作用があることに目をつけサリチル酸の類縁化合物に阻害作用があることを期待した。この考えはまさに近代創薬の発想であり、やがてパラアミノサリチル酸 (PAS) が結核菌に効くことが1944年に見いだされた。日本でも1950年から田辺製薬で生産が開始されている⁽⁷⁾。

そして、結核に対する特效薬ストレプトマイシンが1944年セルマン・ワックスマン (Selman Waksman) によって放線菌から発見される^(註3)。微生物が作り出す抗生物質であった。ストレプトマイシンはペニシリンやサルファ薬が有効でなかったグラム陰性菌に強い効果を示し、肺結核の症状の改善には劇的な効果を上げた。

しかし、その後ストレプトマイシンの40日治療が終わる頃、肺の病巣に残った結核菌は耐性になり薬を継続しても再び悪化を始める例が多くなった。

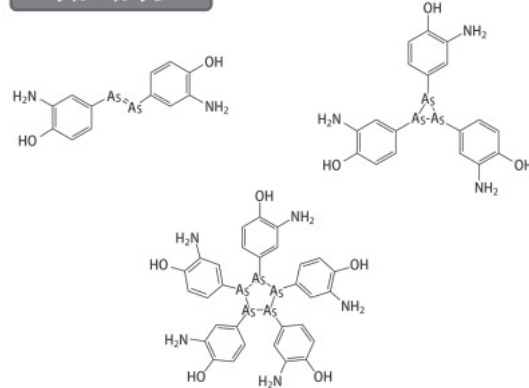
前述のPASは結核の治療には単独効果は弱かったが、ストレプトマイシンと併用することにより耐性菌の出現が阻止され治療率が改善し、それまで運を天に任せて回復を祈るのみだった患者に有効な抗結核作用を供給できるようになった。日本では1952年頃から使えるようになっていく⁽¹⁰⁾。

また、サルファ剤プロントジルの発見者であったドイツの製薬会社バイエル社のゲルハルト・ドーマク (Gerhard Domagk) は1946年にイソニコチン酸ヒドラジド (INH イソニアジド) が結核菌に有効であることを発見した。「イソニアジド」と「ピラジナミド」と「ストレプトマイシン」を合わせた「三剤併用療法」が完成し結核で死亡する患者は激減することになる。

しかし三剤療法でも菌の抑え込みが主流で、菌の完全除去は1970年代にリファンピシンが登場してからになる。リファンピシン、イソニアジド、ピラジナミドの三剤服用にストレプトマイシンを加えた「カクテル療法」は結核菌を病巣から駆逐する優れた効果を示した。

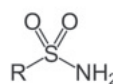
抗菌剤のスクリーニングは最も早く作られた創薬のシステムである。シャーレ内で特定の菌を培養し、化合物を入れてその菌の増殖抑制や死滅を見て薬効を判断するのである。これは評価系が単純であって、ヒトの臓器自体から生じる内因性の疾病に関しては膨大な情報が必要とされることが後年分かってくる。創薬の順路としては化学療法薬から発展したのは当然の結果であった^(9,10)。

サルバルサン



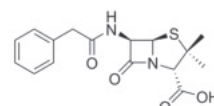
20世紀初頭にエールリッヒと秦佐八郎はサルバルサンを発見したが、実際の構造が明らかにされたのは21世紀の初頭であり、サルバルサンは二量体・三量体・六量体の混合物であった。

サルファ薬 (スルホンアミド薬・スルファミン薬)

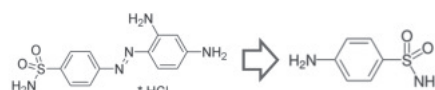


スルホンアミド基の一般構造式: サルファ薬とはスルホンアミド基をもつ合成抗菌薬、化学療法薬の総称のこと。

ペニシリン



1940年フローリとチェインが分離したペニシリンはペニシリンGおよびN等の混合物であった。



ドーマクの発見したプロントジル。活性本体はスルホニルアミド。1933年臨床医師フェルスターがブドウ球菌で効果を報告した。

図 2.5 化学療法薬 抗生物質の発見

註1: サルバルサンとよばれた薬の正しい化学構造が明らかになったのは2005年、つい最近のことである。実際のサルバルサンはエールリッヒの提唱した構造式にもとづく二量体の単一化合物ではなく、環状三量体と五量体との混合物であり、体内ではこれが酸化分解され単量体となって働くことが分かった。(図2.5 化学療法薬・抗生物質の発見を参照。三量体と五量体について次の論文がある。{Lloyd, NC, Morgan HW, Nicholson BK, Ronimus RS: The composition of Ehrlich's Salvarsan: Resolution of a century-old debate: Angew Chem. Int. Ed. Engl. 44 941-944 (2005) })

註2: ある薬自体は薬効がないか弱い、体内で代謝を受けてから活性体になって強く働くことがある。この前駆体をプロドラッグと言う。

註3: 1952年にワックスマンはノーベル生理学・医学賞を受賞しているが、実際に計画し、実験を行いストレプトマイシンを発見したのは医学生シャッツ (Albert Schatz) でありワックスマンは名目的な指導者であった。発見者としての詳細がシャッツ

ツによって主張され、これは訴訟にまで発展した。法廷でワックスマンとシャッツがストレプトマイシンの共同発見者であるとする公式判決が下り、和解により終息している。

参考・引用文献

- (1) 石坂哲夫：くすりの歴史 225-239 頁
日本評論社 1979 年
- (2) シンガー・アンダーウッド著 酒井シヅ・
深瀬泰旦訳：医学の歴史 2 巻 朝倉書店
1986 年
- (3) 天野宏：薬の歴史 薬事日報社 2000 年
- (4) 山之内製薬五十年史：山之内製薬株式会社
1975 年
- (5) 第一製薬九十年史：第一製薬 2007 年
- (6) 武田二百年史：武田薬品工業株式会社 1984 年
- (7) 田辺製薬 330 年通史：田辺製薬株式会社
2007 年
- (8) Ernst Chain, Howard Florey, Penicillin as a
Chemotherapeutic Agent. *Lancet* II: 226-228
(1940)
- (9) 角田房子：碧素・日本ペニシリン物語 新潮社
1979 年
- (10) 日本薬学会百年史：日本薬学会編 1980 年

2.3.2 内分泌研究の進歩

19 世紀の終わりまでに生命現象の営みの謎を解く二つの重要な糸口が現れた。内分泌と栄養素であった。

人体の組織に他の器官から分泌物が作用を与えているのではないかという内分泌の発想は古く、解剖学者であったフレデリク・ルイシュ (Frederik Ruysch) が 17 世紀後半に提案している。19 世紀の半ばになると動物を使った臓器摘出実験と解剖学的観察を通して副腎、性腺などの内分泌器官の研究が盛んになり、さまざまな内分泌疾患と生体内物質の関係が明らかにされてくる。

1836 年にはイギリスの医学者ブライト (Richard Bright) は腎臓病と高血圧、心臓病に注目した研究を行っている。彼の弟子アジソン (Thomas Addison) は副腎の病変が生じホルモンが産生されないと死に至る「アジソン病」を発見している。この着目は高血圧の原因物質の一つであるレニンが発見される 60 年前であった。1849 年にはドイツの解剖学者ベルトホルド (Arnold Berthold) が去勢した雄鶏に他の鳥の

睾丸の抽出物を移植して鶏冠が成長するのを確認している。彼は顕微鏡観察下で生殖腺には神経がまわりついていないこと、精子細胞が存在することから、生殖腺は神経とは無関係に第二性徴の出現に作用し、その変化を惹起するのは化学物質であることを推定した。これが内分泌ホルモンの概念となっていく。

生薬からはさまざまな強い活性をもつアルカロイドが抽出されたが、動物の臓器からの生体内物質の抽出はホルモンから始まった。副腎とすい臓が最初のターゲットオーガン (標的臓器) となり、1907 年には高峰譲吉が副腎髄質から助手の上中啓三と共に最初のホルモンであるアドレナリンを単離した。それに先立ちシェーファ (Edward Albert Sharpey-Schafer) とオリバー (George Oliver) は副腎髄質の抽出物に血管収縮作用、血圧上昇作用、気管支拡張作用のあることを 1895 年に見出している。アドレナリンとエピネフリンは目的とする同一物質につけられた名称であったが、日本と米国のとの間で先発見をめぐる論争が生じた^(1, 2: 217-220 頁) (後述)。

また、18 世紀後半から始まった産業革命により鉱工業の飛躍的な発展、大都市への人口の流入が生じた。この人口を養うための食糧供給は社会的な問題となり、栄養学の発展を促した。ヒトのみでなく家畜の飼育も重要であり、食物と栄養の関係が研究され、1837 年にはプラウト (William Prout) は三大栄養素を提唱している。生体内物質の代謝 (メタボリズム) の概念が生まれ、無機塩類やビタミンの発想が出て来るのも 19 世紀の中頃であった⁽²⁾。

インスリン

古代エジプトの『パピルス・エルベス』には糖尿病の記録が残されていて、人類は未だ食糧事情が充分とは言えない時代から糖尿病は失明などをもたらす最後には死に至る病であることは経験的に理解されていたと推察されている。古代インドの医師たちも本症の尿は甘い臭いのあることに気付いていたとも言われている。古代中国でも口渴、多尿、糖尿について明記した医学書がある。

日本でも古くからこの疾病は知られていて、第 15 回国際糖尿病会議 (1994 年) を記念して発行された 80 円切手の図柄はインスリンの結晶と藤原道長である。平安時代に一世を風靡した太政大臣藤原道長は糖尿病を患っていたことが藤原実資の日記である「小右記」からも推定される。鎌倉時代に書かれた「万安方」にも糖尿の病状が記されている。当時は糖尿病に有効な生薬はなく、治療もなく、すい臓と糖尿病の関係

が認められ糖尿病の原因が明らかにされるのは19世紀に入ってからであった。

1864年にパウル・ランゲルハンス (Paul Langerhans) はランゲルハンス島を発見し、フランスのラゲッセ (Gustave Edouard Laguesse) が1893年にランゲルハンス島と命名した。

1889年にはオスカー・ミンコフスキー (Oscar Minkowski) とヨセフ・メーリング (Joseph Mehring) はイヌのすい臓を除去すると人の糖尿病と同様の症状が発病することを報告し、1903年にはオピー (Eugene Lindsay Opie) がそのホルモンがランゲルハンス島からでていることを報告している。ところが、原因物質であるインスリンの分離同定にはインスリンがタンパク質であったために時間がかかり、フレデリック・バンティング (Frederick Banting) が助手のチャールズ・ベスト (Charles Best) と共にインスリンを発見するのは1920年のことである。当時インスリンの発見競争は激しく、丸山工作著の「新インスリン物語」にはバンティングとベストのインスリンの発見までに400名の医学者・研究者がインスリン発見に挑戦し、その内の5名はインスリンを手にする寸前までいって挫折し、空しく引き下がったと書かれている⁽³⁾。

治療のためにインスリンを投与された糖尿病患者の回復は顕著なものであり、その効果に世界中が驚嘆した (1922年)。その後すぐに製薬会社によりブタやウシのすい臓から抽出分離して量産が開始されている。インスリンの発見者のバンティングと研究の支援者であったジョン・マクラウド (John Macleod) には1923年にはノーベル生理学・医学賞が与えられた。実験の案や実務を行わず、財政支援だけを行ったマクラウドのノーベル賞には異論もあったようだが、彼の支援がなければバンティングの成功はなかったとされている⁽⁴⁾。

1956年にイギリスの分析化学者フリデリック・サンガー (Frederick Sanger) がインスリンのアミノ酸配列を決定し、インスリンの構造は二本鎖で51個のアミノ酸から成っていて分子量は5,807のペプチドと判明した。サンガーは生命科学の解明に最も貢献した学者の一人であり、インスリンの構造の解明とDNAの配列決定で二度のノーベル化学賞を受賞している。

ブタやウシのインシュリンで生じていた免疫反応により患者に生じた副作用はやがてヒトインシュリンの出現で解決する。1979年には遺伝子組み換え技術でヒトインスリンが容易に製造されるようになり、かつ

安全に製造できるようになったのである。世界で初めて遺伝子工学でインスリンを創ったのは日本人の板倉啓壹であった (後述)。

ステロイドホルモン

1924年にはアメリカのアレン (Edgar Allen) とドイジー (Edward Doisy) が卵巣除去手術のラットにエストロゲン (卵胞ホルモン。女性ホルモンともいう。複数のホルモンの総称) を含む抽出物を注入する実験を行っている。精巣や卵巣を摘出することによって生じる症状が性腺の抽出物によって回復する現象が内分泌学の進歩の基礎となった。

1929年にはブーテナント (Adolf Friedrich Johann Butenandt) によってエストロンが妊娠女性の尿から単離され、また男性の尿からは1931年にアンドロステロン (男性ホルモンの一種) が単離されている (1939年：ノーベル化学賞が決まるがナチドイツの方針で辞退。第二次世界大戦後に受賞した)。プロゲステロン (黄体ホルモン) は1934年にコーマーとアレンによって単離されている。エストロゲンの発見者エドワード・ドイジーは1943年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。性ステロイドは最初に同定されたステロイドホルモンであるが、当時は性腺が生殖現象の中核と考えられていた。その後の研究で「間脳-脳下垂体-生殖器」の系が解明されていった。

メイヨークリニックの化学者エドワード・ケンダル (Edward Kendal) は副腎の皮質からステロイドの一つであるコルチゾン (コルチゾン自体は不活性でコーチゾールに変換されて活性が発現する) を分離し、タデウシュ・ライヒシュタイン (Tadeus Reichstein) がその構造を決定した。同じ病院に勤務していた医師のフィリップ・ヘンチ (Philip Hench) はこのコルチゾンをリウマチで苦しむ13歳の少女に投与したところ奇跡的に少女は回復し「奇跡の弾丸」と呼ばれたのは有名な話である。

副腎皮質ホルモンの作用は多岐にわたり、その作用機序は完全には解明されていないが、現在では難病と言われる免疫疾患や炎症性疾患等に著効を発揮する「なくてはならない薬」となっている。ケンダルは副腎皮質ホルモンの発見および構造・機能の解明による功績で、ヘンチ、ライヒシュタインと共に1950年にノーベル生理学・医学賞を受賞した^(1, 2, 5)。

植物生薬からの成分分離に比較すると動物臓器からの未知物質の単離は技術的に難しかった。成分の安定性、成分の量 (特に生理活性物質は極微量であった)、抽出技術、タンパク質の扱い方等の問題が幾つもある

り、単離精製するには技術的な進歩を待つ必要があったのである。

参考・引用文献

- (1) シンガー&アンダーウッド著 酒井シヅ・深瀬泰旦訳：医学の歴史 2巻 539頁 朝倉書店 1986年
- (2) 石坂哲夫：くすりの歴史 日本評論社 1979年
- (3) 丸山工作：新インスリン物語 29-43頁 東京化学同人 1992年
- (4) G. レンシャル, G. ヘテニー, W. フィズビー 著 二宮陸雄訳：インシュリン物語 52-64頁 岩波書店 1965年
- (5) 天野宏：薬の歴史 薬事日報社 2000年

2.3.3 薬理学と医化学 (Medicinal Chemistry) による創薬の基礎

近代科学の発達で生薬からさまざまな化合物が単離されるようになったが、同時にそれらの薬効を持つ化合物を評価する学問も進化した。薬の作用機序を解明する学問は薬理学とよばれたが、薬の合成を行う有機合成科学者との共同研究の関係が成立してくる。この薬の有機合成化学をメディシナルケミストリ (Medicinal Chemistry：医化学) と言う。

1868年ブランドン (T. Lauder Brunton) は「狭心症への亜硝酸アミルの使用についての論文」を発表したがこれは有機化学者が合成した化合物を初めて薬として用いた例と思われる。

1860年代には近代創薬の基本であるメディシナルケミストリの手法を使って、フレイザー (Thomas Richard Fraser) と有機化学者ブラウン (A. C. Brown) は多数のアルカロイド (ストリキンニーネ、コデイン、モルヒネ) の化学構造と薬理作用の関係を調べている。新しく合成された類縁化合物は構造が似ているにもかかわらず、作用が反対であり、拮抗作用 (本来の作用を打ち消す競合作用) を示すものも見られた。誘導体とその薬理作用から得た情報で、構造活性相関の基礎を作り、アゴニスト、アンタゴニストの概念が見出されている。

代謝拮抗の現象はビタミン学や化学療法学では既に知られていたが、自律神経系を使った薬理学へもその理論が入ってきた。注目された生体内物質にはアドレナリ、アセチルコリン、ヒスタミン等があった。

1872年にストラスパーグ大学で最初の薬理学教授となったシュミーデバーク (Oswald Schmiedeberg

前述) は近代薬理学の創始者と評されているが、各国から彼の下に留学した弟子の一人にジョン・エイベル (John Abel) がいた。

米国では1890年にミシガン大学に最初の薬理学講座が設立されたが、その初代教授にはジョン・エイベルが就任した。エイベルは副腎髄質からエピネフリンの単離 (1898年)、脳下垂体からヒスタミンの単離 (1919年)、さらにはインスリンの結晶化 (1926年) と輝かしい実績を持ち、彼の弟子であったハント (Reid Hunt) は1906年に副腎抽出物からアセチルコリンを発見している^(1, 2, 5, 6)。

アドレナリン

生理学会が内分泌という概念を育てつつあった時代の1856年に、ヴュルピアン (E. F. Alfred Vulpian) は副腎髄質から分泌される超微量で強い作用をもつ特異物質を自ら考案した呈色反応で確認した。この物質の単離競争には各国の研究者たちが参加したが44年後に勝利を収めたのは日本人研究者高峰譲吉と上中啓三であった^(3, 4)。

先に述べたエイベルは副腎髄質から1897年にエピネフリンを単離したとドイツの学会誌に報告したが、高峰譲吉もアドレナリンの分離を1900年に報告した。高峰譲吉と雇用したばかりの24歳の青年科学者で薬剤師であった上中啓三が報告したアドレナリンは当時最高の設備を誇ったパーク・デービス社^(註1)や欧州の研究者の試験で確認されたが、エイベルの方法ではエピネフリンは抽出されず、高峰らが発見者と称された。

しかし、高峰の死後この件でエイベルは方法論を高峰らに盗まれたとして科学雑誌「Johns Hopkins Hospital Bulletin や American Journal of Physiology や Science」で物議をかもした。しかし、上中の残した実験ノート^(註2)から1900年には高峰らは結晶を得ていたことが確認され高峰らの名誉は守られた。アメリカ学会ではエピネフリンの名前を今日まで使用しているが、ヨーロッパではアドレナリン名を用いている。しかし、日本では2006年に薬局方でアドレナリンが正式名となるまで、長くエピネフリンを正式名として使ってきた。不可思議な話である^(註3)。

1894年にオリバー (George Over) とシェーファー (Edward Albert Schafer) は副腎髄質には皮膚と内臓領域にある血管を収縮させ、血圧の上昇を起し気管支の弛緩を生じさせる物質があることを見出していた。この物質が高峰譲吉と上中啓三の発見したアドレナリンであるが、その後合成された類縁体である

フェニルエチルアミンには拮抗作用（アゴニスト作用）があり、このアゴニストとアンタゴニストを使って1930年代には交感神経系の薬理作用の解明研究が数多く行われた^(1, 2, 5, 6)。

随意神経系である体性神経（運動神経・感覚神経）系と対照して、不随意神経系である「自律神経系」は循環、呼吸、消化、発汗・体温調節、内分泌機能、生殖機能のような不随意的機能を制御している。自律神経系はホルモンによる調節機構である内分泌系と協調しながら、生体のホメオスタシスの維持をおこなっている。

「自律神経」には交感神経と副交感神経があるが、アドレナリンやノルアドレナリンは交感神経の神経伝達物質であり、アセチルコリンは副交感神経の神経伝達物質である。アセチルコリンは1914年にヘンリー・デイル（Henry Dale）によって発見され、オーストリアの生理学者でありアメリカで薬理学の基礎となる研究を行ったオットー・レーヴィ（Otto Loewi）によって副交感神経の神経伝達物質であることが明らか

にされた。彼らは神経インパルスの化学的伝達理論の業績により1936年にノーベル生理学・医学賞を受賞している（前述）。

当時は神経終末（シナプス）における情報伝達が化学的なものか電気的なものか分かっていなかったが、レーヴィはそれらが相対的にアドレナリンに依存しているという結果を得て、神経伝達は化学物質によって伝えられることを仮説として立てた。やがて、1921年には迷走神経の付いたカエルの心臓と付いていない心臓を摘出してin vitroで心臓実験を行い、化学物質が刺激を伝達していると推察した。後にこの化学物質はアドレナリンでなくアセチルコリンとして同定されたが、有名な実験である。1930年から1940年にかけてアセチルコリン神経の作動薬であるムスカリンや拮抗薬であるツボクラリンやアトロピン、コリンエステラーゼの阻害薬であるフィズスチグミン等を用いて実験が行われ神経薬理学の基礎研究が進んだ^(5, 6)。

図2.6に交感神経終末におけるノルアドレナリンの代謝を示す。

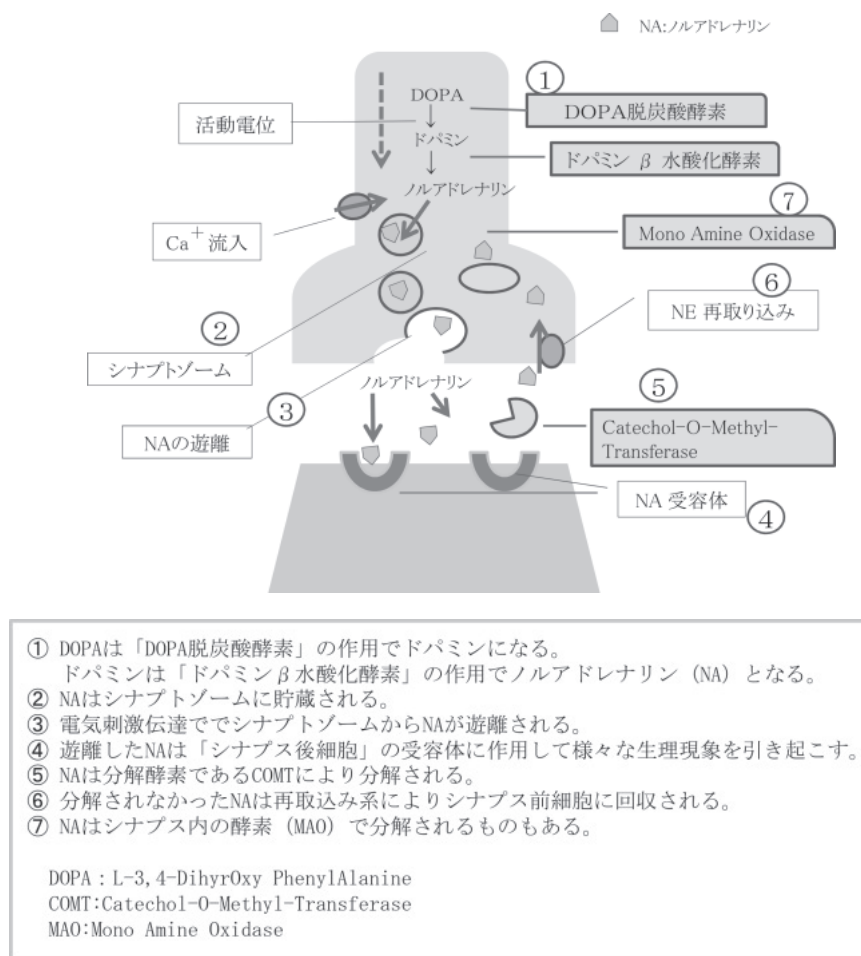


図2.6 交感神経終末におけるノルアドレナリン（NA）の代謝

ヒスタミン

アレルギー誘発の生体内物質であるヒスタミンの発見に至る歴史は長い⁽⁸⁾。19世紀末からジョージ・オリバーを始め、多くの研究者が組織（甲状腺、血液、神経組織）の抽出物を動物に注射すると降圧が起きることを報告していた。有機化学者であるアドルフ・ヴィンダウス（Adolf Windaus）はヒスタミンを1907年に合成し、その薬理作用を調べていたが、バーガー（George Barger）とデイル（Henry Hallet Dale）により生体内から実際にヒスタミンが1911年に単離された。この後、ヒスタミンの生理作用が相次いで報告される。1919年にはエーベルと久保田勉之助が下垂体と胃腸粘膜にヒスタミンが存在することを報告している^(9:562頁)。

同時にアナフィラキシーとヒスタミンの関係も研究が続けられ、損傷を受けた組織からヒスタミンが遊離されるという最終的な証明が1932年にウィルヘルム・フェルドベルグ（Wilhelm Siegmund Feldberg）らとカール・ドラッグステッド（Carl Albert Dragstedt）らにより同時に二つの研究室から報告された。このヒスタミンのショックから生物を守る物質が期待され、アドレナリンやアセチルコリンで発見された拮抗薬の理論を参考にしてヒスタミンの拮抗物質の研究も始まり、ダニエル・ボベット（Daniel Bovet）らは1939年に抗ヒスタミン物質（929F）を合成した。その後も多くの化合物に抗ヒスタミン作用を見出し、活性構造相関の基礎を確立している。ボベットは1957年にノーベル生理学・医学賞を「筋弛緩剤の合成に関する研究」で受賞する⁽⁶⁾。

薬理学実験法の進歩

薬効をみるために動物を使った歴史はギリシア時代に遡る。19世紀では実験動物としてイヌ、ネコ、トリが使われた。その後、内分泌実験だけでなく、中枢神経系に作用する薬物の効果を見るためにラットに投与して行動変化をみる実験は薬理学の進歩を支えてきた。また、病態モデルはラットやマウスやモルモットだけでなく、ウサギ、イヌ、サル、チンパンジーなど多種の動物がそれぞれのヒトの疾病のモデルとして利用されてきた。

しかし、1854年にイギリスでは「動物虐待防止協会」が設立され、アメリカにおいても1865年に「米国動物虐待防止協会」が成立している。研究用の動物の使用はこの法の別枠として長らく考えられていて、多くの病態動物が掛け合わせや遺伝子導入技術により開発された。しかしながら、20世紀も後半になると、

それまで別枠として薬理実験や安全性試験に使用していた動物の使用は限定されるようになり、代替の実験がin vitro（試験管内の意味。細胞や組織、酵素や受容体を使い実験すること）で代行される方向に進んでいる。遺伝子工学で作る病態ラットなども現在では制限が厳しくなっている。

近代になり19世紀にはヒトも使って薬効を調べることがあった。薬効の評価方法も安全性対策も当初は不十分であり、今日の治験に近い概念が出来るのは1942年に「人におけるジギタリスの生物試験」で非侵襲の心電図を使いジギタリスの効果を調べる方法が確立されてからとされている。以後人体を使った試験の規準が徐々に明確にされ改良されて今日に至っている。

今日では臓器や組織を使って薬理の試験をするin vitro 実験方法は一般的であるが、この起源は1900年に遡る。マグヌス（Henrick Magnus）が生理食塩水に酸素をバブルしたガラス管（マグヌス管）の中に小腸の薄片を吊るして筋肉の動きをポリグラフ（当時は煤を付けた回転ドラム管であったが）で取り出す薬理実験の方法論を確立した。1904年にはヘイマン（Jean-Francois Heymans）は哺乳動物の心臓で、また、ベマード（Claude Bernard）は神経－筋標本で実験を行っている。このマグヌス管は簡単ではあるが、組織や臓器がin vitro で生きた状態を再現出来るという画期的な発見であった。現在なお活用されている実験手技である⁽⁶⁾。

外科手術を変革させたものは消毒と麻酔薬であった。生薬由来の麻酔薬は欧州でも用いられたが、効果は完全なものではなかった。1846年ウィリアム・モートンはエーテル麻酔で抜歯手術に成功し、1847年にはジェームス・シンプトムはクロロホルムを使って産科の大手術に成功した。1869年にはオットー・リープライヒ（Liebreich）は包水クロラルがアルカリ下でクロロホルムを遊離することから麻酔効果を推定して多くの臨床試験の結果を得て新しい催眠薬・麻酔薬として報告している。（前述）

この後、ドイツの有機化学者は多くの化合物を合成し、サリチル酸、アスピリン、アセトアニリド、フェナセチン、アンチピリンなどの解熱鎮痛薬を見出していくのである^(7,8)。

19世紀後半から20世紀前半は分析学、有機化学が進歩し生化学が発達し、生体内のアミノ酸や有機酸、タンパク質や核酸の研究が進められた時代であった。1910年のノーベル生理学・医学賞はドイツのコゼル（Kossel）に「タンパク質・核酸の研究によって細胞

科学を完成した業績」として与えられている。また化学賞が「脂環化合物分野における先駆的研究による有機化学・化学工業への貢献」でドイツのオットー・ヴァラッハ (Otto Wallach) に与えられている。

疾病に関する研究は免疫学から進み、1913年のノーベル生理学・医学賞はフランスの Richet「アナフィラキシーに関する研究」で1919年にはベルギーの Bordet (前述) の「免疫における補体結合反応の発見」に対して与えられている。

このように著しい科学の発達があったが、創薬の観点からみると、生薬からの分離した化合物やその周辺化合物の薬効評価に終始し、近代創薬プロセスが完成し優れた新薬が登場するのは第二次大戦後のことである。この原因は病態の機序解析のサイエンスの進歩が未だ不十分であり、薬の標的が明確になっていなかったことや評価する多種のサンプルを合成する医化学の技術も不十分であったこと、さらには理論的に構造活性相関を進める方法論が確定していなくて偶然性に依存することが多かったこと等によると思われる。

註1：1900年パーク・デービス社のオードリッチは副腎髄質から $C_9H_{13}NO_3$ の実験式をもつ化合物を単離した。これは高峰らの報告したアドレナリンの実験式 $C_{10}H_{15}NO_3$ よりも $[CH_2]$ だけ小さかったがオードリッチは高峰らの物質が不純物を含んでいたためだとして両者は同一物質であると評価した。また、彼はエイベルの弟子でもあったが、エピネフリンの実験式 $C_{17}H_{15}NO_4$ も不純物の混入のためと考察している。

註2：上中啓三のノートは国立科学博物館から未来遺産として認定され登録されている。

註3：この経緯については石田三雄著の「ホルモンハンター」に詳しく述べられている⁽⁴⁾。

参考・引用文献

- (1) Oldham F. K, Kelsey F. E, Geiling, E. M. K. : Essential Pharmacology, Lippincott Philadelphia 1955
- (2) Holmstedt. B, Liljestrand. G. : Readings in Pharmacology MacMillan : NY, 1963
- (3) 高峰譲吉博士研究会 会報3号36頁 2013年
- (4) 石田三雄：ホルモンハンター（アドレナリンの発見）京都大学学術出版社 2012年
- (6) Charles C. Thomas : An Historical Account of Pharmacology to the Twentieth Century : Springfield, IL, 1975
- (7) Daniel Bovet : Nobel Lecture : 1957年12月11日

The Nobel Foundation: Physiology or Medicine 1942-1962, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1964

- (8) 石坂哲夫：くすりの歴史 206-207頁 日本評論社 1979年
- (9) シンガー&アンダーウッド著 酒井シヅ・深瀬泰旦訳：医学の歴史2巻 朝倉書店 1986年

2.3.4 日本くすり事情（その1：明治～第二次世界大戦）

日本における西洋医学・西洋薬は明治以降に欧米から本格的に導入された。しかし、江戸時代にも鎖国下ではあったが、蘭学が享保、元文年間に伝えられその影響を受けていた。青木昆陽が八代将軍吉宗の命を受けオランダ語の勉強を始めたのが1740年のことである。1771年日本で最初の腑分けが実施され、見学した杉田玄白、前野良沢、中川淳庵らは机上で教わった臓器と実物の臓器の違いに驚き、洋書の「ターヘル・アナトミア」の精密さに感動を受けその翻訳を「解体新書」として完成させた。

1823年にはオランダからシーボルト医師が来日し西洋医療を伝えている。使われた生薬はジンギベル（生姜）、メンタ（薄荷）、カムホラ（樟脳）、桂皮、アラビアゴム、丁子等230種類で、その効果に当時の日本の医師は驚愕したという。上記のような薬で驚愕するほどの薬効があったのだろうか？との疑問も残るが、江戸後期にオランダ人によって西洋の学術、科学の一部が移入されて日本の近代化への素地が作られることになった。ただ、当時の西洋で化学、薬学が進歩していたのはドイツ、フランス、イギリスであり、オランダは遅れをとっていたようで世界最先端の医療技術や薬はオランダからは入って来なかったとする見方もある⁽¹⁾。

当時の薬事情を残されている日記や記録から拾ってみると、「洪庵のくすり箱」^(2:46-47頁)によれば洪庵が残した薬の中で最も使われていたのは「シナ花（駆虫薬で後にサントニンが分離された）」「將軍（大黃のこと。瀉下薬。後にセンノシドが単離された。正倉院薬物にも大黃は含まれていて、成分であるセンノシドが分析されている）」「桂皮（ニッケイ）」「甘草（グリチルリチンが単離されている）」「ロート根」などであったという。駆虫や下剤や中枢神経に作用するロート根を主として用いて洪庵は当時の患者に対応していたのであろうか。

幕末には多くの分野で外国人が来日し、それぞれの立場から日本の状況を書き記している。1811年日本で捕虜となったロシア船の艦長ゴロウニンは「日本の医師は食事療法に関心はもっていない」「こんな粗末な食事では薬の効能はない」と書いている。また「すべての日本人は下痢止めを持っていた」とも述べている。(日本俘虜実記)。アメリカの東インド艦隊司令長官ペリーは『日本遠征記』で「日本の医師は迷信のため解剖をしない。解剖学の知識のない内科医、外科医は不完全である。化学の知識は乏しく、薬用植物研究は盛んである」とも書いている^(2: 118-124 頁)。

1857年長崎に到着した蘭医師ポンベ(Pompe van Meerdervoort)は5年間日本に滞在し医療の黎明期の日本に大きな影響を与えた。ポンベは幕府に病院建設の必要性を申し出ている。彼は『日本滞在看聞録』の中で「外科では膏薬を使う程度で手術による外科は全く理解していない。サイエンスの知識は皆無であるが、若い医学生の勉学意欲は高かった」とも述べている。また、ポンベは日本古来の医術を「遺憾ながら彼らから原則的な医学の理論すらくみ取れなかった。教育課程が欠けているためだと思われる」、「庶民はもぐさや鍼術により体内にあるガス体の有毒な物質を放散させ、病を自力で治療する」とも書いている^(3: 301-302 頁)。

イギリス総領事として1859年来日したオルコックは『大君の都』の中で日本には皮膚病が多いこと。温泉治療を行っていること。家庭薬として持っている「もぐさ」で年1回は万病を排除している。と書いている^(2: 118-124 頁)。これらの記録から幕末当時の日本の医療および薬事情が推察できる。

西洋において近代科学の発達とともに様々な生薬から薬効の活性本体が分離され、また病原微生物が発見されていった頃、日本は明治の新政になった。明治時代の日本の製薬企業の変遷をみると、鎖国がなくなり従来の唐薬中心の薬種問屋は西洋薬に主体が移り西洋からの輸入薬の取り扱いが増加するようになった。創業企業各社の社史を見ると明治維新前後は伝統的な和漢薬で行くか、洋薬への切り替えを決断するか重要な選択に迫られている。しかし、「洋薬の知識を吸収しようとする気概があり、積極的に新知識を吸収した」と書かれているものが多い^(5, 6)。

洋薬が流入すると贗薬、低純度の薬も出回るようになり、政府は「司薬場」を設置して純良薬品の確保に努めた(1874-1876年)。明治政府は1889年には薬事に関する薬品営業並びに薬品取扱規則(薬律)を公布

した。

医師開業免許制度を含む医制が公布されたのは1874年、医薬品の基準を定めた薬局方が制定されたのは1886年のことであった。

薬種問屋では良質な西洋薬を確保するためには輸入だけでなく西洋薬専門メーカーへと移行する必要性が生じ始めた。大手の薬種問屋の田辺五郎兵衛、武田長兵衛、塩野義三郎はそれぞれ独自に製薬事業を進めてきたが、当時の製造品(特にヨードが問題となった)には粗製なものが多く、西洋に対抗するためには国庫の補助を仰いで薬業会社を設立するしかないとのコンセプトの下に政府の援助を得て三者共同で1883年に大日本製薬会社を誕生させた。

この日本最初の製薬会社において、エフェドリンの発見者であった長井長義は製薬長として機械の設置から薬の製造までを担当し、国産の製薬事業がスタートした。また大阪でも、有力な薬種卸仲買商や問屋が中心となり1897年に大阪製薬株式会社が設立された。しかし、大日本製薬は国策会社に見られる官僚主義によって経営は悪化し、1899年に大阪製薬に経営が委ねられ新生大日本製薬が誕生している⁽⁸⁾。大日本製薬はエフェドリンの製剤化を進め、後日日本人が発見したエフェドリンを気管支拡張、鎮咳薬として1927年に『ナガキ』として発売した^(1, 4, 8)。

高峰譲吉が発見し、既にアメリカで発売されていたアドレナリンが1902年には日本に逆輸入され、1898年にはタカジャスターゼが三共商店から発売された。タカジャスターゼは夏目漱石の「吾輩は猫である」にしばしば登場する胃腸薬である。高峰譲吉は1913年に三共株式会社の初代社長となった。

ジャスターゼ(アミラーゼ)はでんぷんを二糖、単糖に分解する活性が極めて高い酵素であり、醗酵関連事業で用いられていたが、高峰譲吉は清水鎧吉と共に麹菌からジャスターゼを粉末化して取り出すことに成功して1894年に米国で特許化した。これがタカジャスターゼである。パーク・デービス社のジョージ・デービスは翌年これを粉末胃腸薬として米国で発売した⁽⁷⁾。それまでは抽出液を煮詰めた水あめ状のもので取扱いが面倒で、かつ不安定でもあった。粉末化により多剤との配合も簡単になり発売当初から人気商品となり今日でも販売されている⁽¹⁸⁾。

鈴木梅太郎が1910年に米ぬかから世界で初めて発見した「ビタミンB₁」は三共商店から『オリザニン[®]』として発売された。その後当時の日本では重篤な病の一つであった脚気に対するこの薬の効果が認められ脚気患者は徐々に減少するようになっていった。第二次

世界大戦前の1940年代には各種ビタミン剤が販売されたが、戦後になってビタミン信仰はさらに高まり、チアミン（B₁）の誘導体が各社で研究されて創製される。（後述）

国産の医薬産業は1909年に特許法が改正されて工程特許制度がとられた関係上、先進諸外国で開発された新薬の工程を変えて国内で製造すれば国内販売が可能であった。そのため、国内の新薬への研究開発は後手に回ることになる。1914年に第一次世界大戦が起こると、ドイツを含めた海外からの薬の輸入が困難となって西洋薬の価格が高騰し国産化の必要性が高まった。政府は医薬品の国外流出を規制すると共に、戦時特例としてドイツの特許の使用を認めて医薬品助成奨励策がとられた（工業所有権戦時法）。重要な薬であったサルバルサン（抗梅毒）、サルチル酸、サルファ剤、局所麻酔薬、麻酔薬、鎮痙薬などの製造が本格的に開始された。特にサルバルサンの国産化は当時の日本の技術・英知が投入され激しい競争が生まれた。

旧満鉄中央試験衛生科長であった慶松勝左衛門博士がサルバルサンの試作に着手したのは1915年1月のことであった。4月にはその合成に成功し日本国内で製造事業化となった。そこで創設されたのが「匿名組合アーセミン商会（1918年には第一製薬となる）」であり、サルバルサンは「アーセミン[®]」として発売された。注射薬であったサルバルサンは難溶性であり量が多く注射時に患者に苦痛が伴った。これを改善したのが「ネオアーセミン[®]」である。剤型で工夫した第一製薬は大きく売り上げを伸ばすこととなった。

当時、東京帝大農科大学の鈴木梅太郎は大蔵省臨時事件費の助成を受けて1915年3月にサルバルサン製造方法を確立した。同年9月に三共から「アルサノミール[®]」として発売されている。

東京帝大理科大学教授松原行一の命を受けた岩垂亨は1915年4月に試作を完成し自ら出資して萬有合資会社（後の萬有製薬）から「エーラミゾール[®]」として発売した。

京都帝大理工科大学の久原躬弦博士（化学会の初代会長）は1915年5月に施策を終え1917年の京都新薬堂（現日本新薬）から「サヴィオール[®]」として発売されている。

これらの開発活動から新薬国産化の黎明にふさわしい活気が感じられる（12：5-7頁、17：252-253頁）。

昭和前期のサルファ剤の国産化では大手8社が競い合った（8、9）。1918年に創立した第一製薬は、1937年

に国産第一号サルファ剤『テラボール[®]』を発売している。テラボールは後に社長となる宮武一夫が入社後すぐに合成したものである。社史によれば、当時のドイツの有機学雑誌（Justus Liebigs Annalen der Chemie）にこの化合物が紹介されていて、「こんなものが載っているが、すぐ造りたまえ」と当時の技師長に言われた宮武は「割と早く造れた。その頃は動物実験もなかったのである。これが国産第一号の『テラボール[®]』である」と書いている。（12）

時をほとんど同じくして1923年創業の山之内製薬も『ゲリソン[®]（スルファミン末）』を発売し翌年には二基スルフォンアミドである『アルバジル[®]』を製造している。1949年には日本国内でのサルファ剤の生産高は山之内製薬が一位であった（14）。

第一製薬も1939年に二基テラボールを発売し、1942年にはスルファピリジンのテラピリジン[®]を発売している。

同時期に武田薬品、萬有製薬、塩野義製薬、田辺製薬、三共、大日本製薬もサルファ剤の研究開発に参加し各社からそれぞれ製品が販売されている。

田辺製薬は1920年頃、塗って痛みをしのぐ薬として評判だったフランスの『ボーム・ベンゲ[®]』という軟膏の主成分がサリチル酸メチルであることを知り、1921年サリチル酸メチルを主成分とした外用鎮痛消炎薬『サロメチール[®]』を発売している（5）。

第一次世界大戦後、輸入医薬品に依存してきた医薬品業界は生産の基礎を国産化医薬品におくことが出来るようになった。しかしながら、政府の海外薬の工程特許制度などによる国内製造優先政策は「日本発新薬の研究開発への投資」が軽視されることになり、日本の新薬の創製を阻害することにもなっていった。

1930-1940年にはアクリジン誘導体、アゾ色素、有機水銀化合物から調製した消毒薬が急速に伸びて、萬有製薬、武田薬品、第一製薬、田辺製薬、山之内製薬、塩野義製薬等から発売されている（5、6、7、11、12、13）。

1931年の「常用新薬集」（日本新薬編）によれば当時の疾病と、使われていた医療用医薬品の様子がわかる。これをみると（図2.10参照）感染症に関する医薬品が全体の30%を占めている。また、皮膚科薬や耳鼻科婦人科薬が多く、鎮痛解熱・鎮痙薬が10%消化器系薬が9%となっている。21世紀の人々を悩ます糖尿病や高血圧、高脂血症などの成人病に関する薬は未だ扱われていない（9）。

（表2.4は1931年に処方された医療用医薬品の種類と割合（注）常用新薬集（日本新薬株編）と日本医薬産業史（74-75頁）を元に著者が再集計したもの）

表 2.4 1931 年に処方された医療用医薬品の種類と割合

	種類	割合
① 抗菌・治療・抗生剤	570	30%
② 外科関係	94	5%
③ 鎮痛解熱鎮痙	189	10%
④ 消化器系	170	9%
⑤ 生活習慣病	20	1%
⑥ 循環系・狭心薬	139	7%
⑦ 鎮咳去痰	73	4%
⑧ ビタミン・栄養剤	173	9%
⑨ 他 (皮膚薬 耳鼻咽喉薬 婦人科薬)		34%

日本人の排泄物処理法の問題もあり、昔から近代に至るまで多くの人が回虫や蛭虫に寄生されていた。1830 年シナ花からサントニンが発見されて以来、多数の学者により薬理研究、臨床研究がなされてきたが、わが国では市野瀬潜と高田桂がミブヨモギから抽出方法を検討し 1929 年に初めて国産化され、以来回虫の駆除に用いられている⁽¹⁵⁾。1953 年には竹本常松が海人草（紅藻類:Digenea simplex）の生薬「まくり」からカイニン酸を抽出した⁽¹⁶⁾。カイニン酸はアミノ酸の一種であり、回虫や蛭虫の駆除に用いられているが、グルタミン酸受容体に結合して神経の興奮を高め麻痺させることが分かっている。

戦時中にも拘わらず、西欧からペニシリンの治療効果の情報が日本へも伝わってくると^(註1)、陸軍軍医学校の稲垣克彦少佐の主唱のもと、1943 年には梅沢浜夫を含む官民合わせた共同研究が始まり、1944 年には政官学民一体の『ペニシリン委員会』が開かれ、戦時下ながら 1944 年 12 月には工業生産も始まった。工業生産は森永食糧工業三島工場で始められ、少し遅れて萬有製薬でも生産が開始され、1945 年には数 10 本から 200 本内外のペニシリンが一日で生産できるようになった。「碧素・日本ペニシリン物語」によれば「戦時中の生産量のピークは昭和 20 年の 8 月、終戦を迎えた時です」とある。生産量は記録にはなくほとんどが戦場で使われたと推察されている⁽¹⁰⁾。

昭和前期においては国産初と言ってもオリジナルな国産薬は少なく、日本発の新薬が出現してくるのは第二次大戦後のことである。しかしながら、この時代においても田村憲造、石館守三によって樟脳から創薬された強心剤『ビタカンファー』や太田行人、江上不二夫によるエフェドリンの研究から『覚醒アミン』の発見等の日本発の成果も出ている。なお、覚醒アミンである「ヒロポン[®]」は 1894 年の薬学雑誌 139 号に

は長井長義が麻黄研究物質 33 号として発表していて、大日本製薬が 1941 年から発売していると記載されている^(4,8)。

化学療法薬^(註2)の研究開発は第二次世界大戦後に日本の創薬の主流となり、大学、国立研究機関、民間から次々と新しい抗生物質、合成抗菌剤が創られ、日本製薬産業の柱となるのである。この傾向は日本では実に 1990 年代まで続き、抗生剤、抗菌剤を含め世界でも最も化学療法薬が処方される国となるのである。

註1：1943 年枢軸国ドイツからはるばる U ボート 511 号で運ばれたドイツの臨床週報『クリニッシュ・ボッヘンシュリフト (Klinische Wochenschrift)』に掲載されていた「微生物から得られた抗菌物質ペニシリン」のニュースや 1944 年に朝日新聞のブエノスアイレス特派員から「チャーチルの肺炎がペニシリンで全快」のニュースが知らされたことがペニシリン開発の発端となった。これらは有名な逸話であるが、実際には医学雑誌はドイツの U ボートで運ばれたのではなかった。第二次世界大戦中にドイツに派遣された日本の潜水艦は 5 隻あるがその内 3 隻がドイツに辿りつき、日本に帰国したのは「伊八潜」のみであったが、この潜水艦により運ばれたのであることが「碧素・日本ペニシリン物語」で検証されている。チャーチルの治療には実際にはチャーチルの希望でペニシリンでなく、実績のあったサルファ剤（ズルフォン剤：当時はドイツ読みが主）が使われたとのことである⁽¹⁰⁾。

註2：化学療法とは感染症の化学薬品による治療を意味する。抗生物質とは「微生物の産生物に由来する抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、そして抗がん剤」という意味で使っている。本稿では化学療法薬は化学薬品に由来する抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、そして抗がん剤を含めている。

参考・引用文献

- (1) 天野宏：薬の歴史 薬事日報社 2000 年
- (2) 米田該典：洪庵のくすり箱 46-67 頁
大阪大学出版会 2001
- (3) 沼田次郎 荒瀬進 共訳：ボンベ日本滞在看聞記
雄松堂書店 1968 年
- (4) 大日本製薬 100 年史：13-15 頁
大日本製薬株式会社 1998 年
- (5) 田辺製薬 330 年通史：田辺製薬株式会社
2007 年
- (6) 武田二百年史：武田薬品工業株式会社 1984
- (7) 三共百年史：20-28 頁 三共株式会社 2000 年
同 資料編 77
- (8) 日本薬学会百年史：日本薬学会編 352-354 頁
1980 年
- (9) 日本医薬品産業史：日本薬史学会編 80-84 頁
1995 年

- (10)角田房子：碧素・日本ペニシリン物語
133-140 頁 新潮社 1979 年
- (11)吉富製薬五十年の歩み：吉富製薬株式会社
1990 年
- (12)第一製薬九十年史：第一製薬 2007 年
- (13)興和百年史：興和株式会社 2007 年
- (14)山之内製薬五十年史：山之内製薬株式会社
1975 年
- (15)医薬品インタビューフォーム「サントニン」
日本新薬 2009 年
- (16)Murukami S, Takemoto T, Shimizu Z, : Studies
on the Effective Principles of Digenea simplex
Aq. I. Yakugaku Zasshi 73 (9) :1026-1028 (1953)
- (17)岡崎寛蔵：くすりの歴史 講談社 1976 年
- (18)高峰譲吉博士研究会 会報 3 号 35-36 頁
2013 年

2.4 新薬から改良新薬さらに画期的新薬へ

2.4.1 日本くすり事情（その2：第二次世界大戦後）

前述したように戦後の日本では既に基礎の出来ていた抗生物質、化学療法薬、ビタミン剤の開発が先行することになった。明治以来感染症と脚気は日本の二大死亡原因であり薬の要求を考えてみると、戦後の日本でまず始まったのが感染症に対する薬でありビタミン剤であったのは当然と言える。

第二次大戦による製薬企業の生産設備の被害は他の産業に比較すると少なかったために生産は戦後すぐに再開されたが、原料・資材の不足のために生産量は少なかった。一方公衆衛生事情の悪化した戦後の状況の中で医薬品への要望は急増していた。公衆衛生が十分に整っていなかった当時、細菌性重要医薬品に指定されたペニシリンやスルファミンなどは重点生産が行われるようになり、皮膚疾患薬、外科、眼科、歯科に需要の大きかった局所麻酔薬、鎮痛・鎮痙薬もまた生産増の要求を受けている。医薬品の配給統制は1952年まで続けられた。

1950年代に承認された日本発の新薬（新成分）は35種ほどあるが、その内には抗生物質、化学療法薬が10種も含まれている。菌由来の抗がん薬も3種あり、ビタミン剤は3種ある。続く1960年代にも35種の日本発の新薬が承認されているが、内訳は化学療法薬に抗生物質を加えると9種、ビタミン剤が7種、抗がん薬が2種となっていて1950年代と同じ傾向が続いている⁽¹⁾。

化学療法薬や抗生物質は社会的要求に加えて、技術的にはリード化合物が存在し、評価方法も完成していたために各社が競うように改良新薬を出している。ビタミンに関しても同様な事情であった。

（*：製薬と創薬の違いの説明：1980年代までは製薬企業とよぶことが多かったが、1990年代になり、薬の研究開発には多くの科学技術の集積が必要（システムサイエンス）になってくると新薬の研究開発は「製薬」ではなく「創薬」とよばれるようになり、新薬創製に注力する製薬企業は創薬企業とよばれる様になった。現在は剤型改良やDDS（Drug Delivery System）を含む新剤型の研究開発を製薬とすることが多い。）

抗生物質

終戦直後まで研究開発が進められたペニシリンに関しては戦後1946年には「日本ペニシリン学術協議会」が発足し、同時期に製造を企画していた民間会社によって「日本ペニシリン協会」が創設された。メンバーは創立当初39社であったが、医薬品を本業とする会社よりも食品、醸造、化学、製糸企業の参加が多かった。

ペニシリン製造にはケミカルエンジニアリング（化学工学）技術が必要だが、製薬企業はその経験や設備がなく、化学工業、醗酵・食品工業が抗生物質の生産に進出するきっかけとなったのである。1949年の「日本ペニシリン協会三周年記念」でGHQのサムスン大佐は祝辞の中で「現在ペニシリンを自給出来る国は世界で三つしかありません。日本はその一つです。三年前私はあなた方に「国内需要を満たすこと」「第一級のペニシリンを作ること」を要求しました。そしてあなた方は立派に成功しました。第三の目標として国外に輸出すること」を挙げたいと思います」と述べている^(2: 225-226 頁)。これは翌年には現実となった。朝鮮戦争が始まりペニシリン需要が高まり、米軍がそれを買ったため、ペニシリンの生産は急上昇することとなり、海外輸出となったのである。運も味方しているが、日本の醗酵、化学工学技術の優秀さが分かる。

ストレプトマイシンの生産は更に大きな発酵装置と設備が必要であったが、当時の製薬企業はやはり経験と設備がなくて参入せず、他業種の5社（明治製薬、協和発酵、科研化学、島根化学、日本生物研究所）に許可が下り、1950年に国産化が実現することとなった。

化学療法薬に抗生物質が取って代わり、抗生物質の乱用の兆しが見え始める頃、1956年にペニシリンショック死事件が起こり品質と投与法が検討されることになった。1958年には国産で画期的な抗生物質であるカナマイシンが梅沢浜夫（予防医学研究所）と明

治製薬によって開発されている。この後、海外からは新たに開発された抗生物質が導入されるが、ペニシリン耐性菌や抗生剤耐性菌の相次ぐ出現で国内創薬企業の抗生物質は第一世代から第二、第三世代の開発へと展開していくことになった。

これらの抗生物質、化学療法薬の開発では日本が世界に誇れる新薬が多く登場した。これらは、薬の歴史の中で非常に重要な分野であるが、今回は「生活習慣病」についてまとめるので、その詳細は本稿の中では「各論」としては取り扱わない。

ビタミン

第二次世界大戦後の食糧難の中、未だに脚気が結核に並ぶ二大国民病とよばれた重篤な疾病であった当時の事情は理解できるが、先に述べた10種にのぼる新薬のビタミンのすべてがチアミン（Thiamine：ビタミンB₁）誘導体であったことは驚かされる。

戦後の日本には、食糧不足からくる栄養欠乏に対してビタミン剤が歓迎される土壌があった。この時代に各種ビタミンを調製した総合ビタミン剤が各社から発売され、大衆薬としての“ビタミンブーム”が生じることになる。戦後の日本の医薬品売上の第一位の座は12年間にわたってビタミン剤が占めた⁽³⁾（表2.5参照）。

1950年に「パンビタン[®]」が武田薬品から、翌年1951年には東京田辺製薬が「ビタプレックス[®]」、大正製薬が「ビタコリン[®]」を発売し、1952年には塩野義製薬が「ポボンS[®]」を1953年には三共が「ミネビタール[®]」を相次いで発売している。

京都大学医学部の藤原元典らは1952年にビタミンB₁とニンニク成分のアリインが結合したアリチアミンを発見し、これが関節炎に有効であるとの説を出し注目された。この説を追いついて武田薬品の松川泰三らは1954年に活性型ビタミンB₁としてプロスルチアミン（アリナミン[®]）を開発した。これが新ビタミン開発競争の契機になって、1961年には藤沢薬品のオクトチアミン（ノイビタ[®]）、三共のベンホチアミンが上市され、1962年には田辺製薬のビスペンチアミン（ベストン[®]）が、1965年には、塩野義製薬の塩酸セトチアミン（ジセタミン[®]）が1966年には山之内製薬のシコチアミン（コメタミン[®]）が、1967年には大正製薬のビスイブチアミンなどが開発され新薬として厚生省から認可を受けている。この結果、ビタミン剤で製薬会社は大きな利益を上げることになるが、この利益は製薬企業の研究所創設に投資されることとなった^(1,3)。

表 2.5 戦後の日本の医薬品売上

西暦	億円	生産額一位
1957	1,251	抗生物質
1958	1,345	ビタミン類
1959	1,493	ビタミン類
1960	1,760	ビタミン類
1961	2,181	ビタミン類
1962	2,656	ビタミン類
1963	3,411	ビタミン類
1964	4,232	ビタミン類
1965	4,576	ビタミン類
1966	5,071	ビタミン類
1967	5,633	ビタミン類
1968	6,890	ビタミン類
1969	8,425	ビタミン類
1970	10,253	抗生物質

抗がん薬

第二次大戦後急速に増加し1979年には死亡原因の第一位になる「がん」に対する研究が終戦後の日本の公立の研究所と民間企業の協力で行われ、1950 - 1960年代に抗生物質や抗菌薬の研究から派生した有効な抗がん薬が幾つも創製されている。

ザルコマイシン（1954年 予研 明治製薬他）は梅沢浜夫が、マイトマイシンC（1955年 北里研協和発酵）は秦藤樹が発見したものであり、抗生物質系抗がん剤としての初期の代表的抗がん薬として有名である。この頃の抗がん薬はがん細胞だけでなく、非選択的に正常細胞の活動機能を抑制し、細胞分裂を抑制するものが多く副作用も非常に強いものが多かった。がん治療はその後早期発見、外科手術で除去が基本治療となったが、20世紀も後半になると分子生物学、分子細胞科学の飛躍的な発達によってがん発生の機序解明のサイエンスが進んだ結果、「がん」は当時推定されていたよりも数段も複雑な機序で発生し、他の疾病のように一つの機序で説明できるものではないことが理解されてくる（もちろん他の疾病も単純な機序でないものも多いが）。

がん種によって発症原因が異なることや遺伝子に由来する患者の体にも個人差があることも遺伝子工学の進歩によって次第に理解されるようになってきている。今後の大きなターゲットの一つとして「がん領域」には創薬各社が先端技術のバイオ技術を駆使して新薬開発に臨んでいて大きな成果が上がりつつある。例えば抗体医薬はまさにこのがん領域に希望の光をもたらししている。

医薬品産業を取り巻く社会的背景

日本経済がデフレによる安定恐慌にさらされていた1950年に朝鮮戦争が始まり、膨大な軍需・戦略物資の特需が舞い込んで日本は朝鮮戦争特需で一時好況に沸くことになる。この後、医薬品業界は自由競争時代へと入っていく。

朝鮮戦争後に日本の景気は一時停滞するが、1955年には輸出が大幅に増大して好況に転じ「神武景気」に入る。この時期には製薬各社の製造部門は既に技術革新、設備投資に着手していてオートメーション化が進んでいた。1956年の医薬品生産高は1,037億円となり初めて1,000億円を超え、前年度比較で16%の増となった。1957年には景気後退の兆しが見られる日本経済の中でも薬業界はその影響が少なく21%の成長率で生産高は1,251億円となった^(3,4)。

日本の国民健康保険制度は1927年に施行されていたが、1945年には加入者が400万人になっていた。1958年には国民健康保険法が改正されて加入が義務付けられ1961年には全国普及となり国民皆保険が達成された。これによって医療の受診率は向上し、医薬品の生産高も上昇した。1960年に1,760億円であった生産高は年々20%を超える増加を示し、1965年には4,576億円と飛躍している（図2.7参照）⁽³⁾。

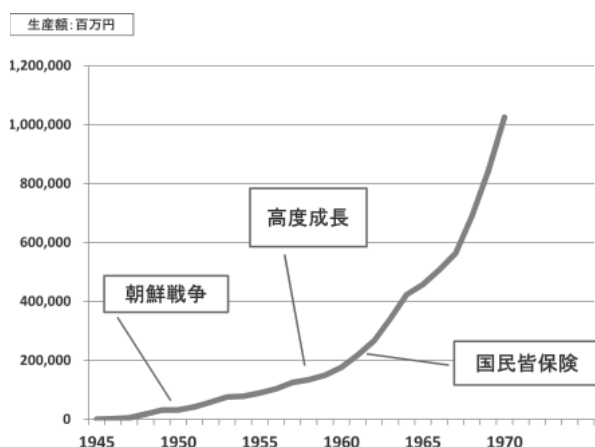


図2.7 医薬品産業生産額の推移

これまで日本の医薬品産業は歴史的背景もあり「新薬指向」ではなかった。当時は世界的にも病因の機序解明が不十分なものが多く、創薬の研究開発のプロセスが完成していない事情もあったが、欧米の製薬産業の製品の導入が製品の模倣だけで充分だったのである。日本の特許は欧米諸国とは異なり製造法特許であり、製造法が変わると製品の特許が取れていた。1950年代には抗生物質、結核治療薬、サルファ剤から抗ヒ

スタミン薬、ホルモン、精神神経用薬品に至るまであらゆる分野の医薬品が導入されていた。一方、技術導出したものはカナマイシン（明治製薬）、アリナミン（武田薬品）、シノミン（塩野義製薬）、アドナ（田辺製薬）等で数も少なかった。

このような状況が続いたのちに、1976年には物質特許制が採用され、今までのように製薬会社は既知の医薬品の製造法改良による類似品開発中心の研究開発から、新薬開発へとシフトすることになり、いわゆる創業企業へと変身していくことになった。

1960年代の日本は高度成長期の急速な産業発展から公害が生じ社会的に大きな問題となって国民の安全に対する意識も高くなっていた。1950年-1960年代には国内での安全性評価の規準も充分でなく海外のデータだけで認可されていた事情もあるが、医薬品産業では相次いで大きな「薬害事件」が起り医薬品の安全性が厳しく注目されるようになり、やがて、大量に使用されてきたビタミン類や保健薬も批判を浴びることになった。

1950年にはペニシリンショック、1959年には世界的に問題となったサリドマイド事件、1955-1970年にはスモン、1962-1971年にはクロロキン網膜症、1964年にはアンブル風邪薬事故等が相次いで発生し多数の患者に重篤な副作用が生じ、死亡者も出た（表2.6参照）。一連の薬害事件は改めて国民に薬のあり方について考えさせることになり、これらの薬害の対策として創薬の規準が厳しく見直され、安全性試験の重要性が増していくことになった。

この事情を背景に薬事法の改正も行われた。薬事法は医薬品の認可を含め薬事行政の規準を定めるものであり、戦後も1948年と1961年に改正が行われていたが、この改正版には「くすりの有効性」と「くすりの安全性」の規定が欠如していた。1979年に改正された薬事法には時代の声を受け「品質、有効性及び安全性を確保することを目的とする」と明記された⁽³⁾。

1980年には医薬品の製造に関してGMP（Good Manufacturing Practice：医薬品の製造管理及び品質管理規則）が施行され、1983年にはGLP（Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の規準）が施行された。厚生省（現厚生労働省）への製造承認申請に必要な安全性試験にはGLPを適用することが義務付けられたのである。

しかし、体内に入れる医薬品の副作用は限られた動物実験や少数患者の治験だけでは安全性が保証されるものではなく、この後も数十年にかけて安全性試験の規準は、行政からの指導だけでなく創業企業側からも

表 2.6 薬害の発生：日本で起きた大きな薬害

発生時期	事件	原因	症状	患者数：[確定]
1950 - 1955	ペニシリンショック	ペニシリン	ショック	被害者 100 人
1959 - 1962	サリドマイド事件	サリドマイド	奇形	被害者 309 人<
1964 - 1965	アンブル入り風邪薬	ピリン系薬剤	ショック	死亡者 11 人被害者> 700 人
1955 - 1970	スモン	キノホルム製剤	神経障害	被害者 11,033 人
1965 - 1970	コラルジル事件	コラルジル	全身性脂質代謝異常	死亡者> 20 人被害者> 1,000 人
1962 - 1971	クロロキン網膜症	クロロキン	視覚・視野障害	被害者> 3,000 人
1970 - 1975	筋固縮症	筋肉注射	注射部位筋肉固縮	被害者 10,000 人
1972 - 1986	ビタミン K 注ショック	添加剤 (HCO-60)	ショック	死亡者> 14 人
1983 - 1987	ホパテ脳症	ホパンテン酸	代謝性脳症	死亡者> 14 人

(※この数字は日本のものであり、サリドマイドは西ドイツで 6,000 名の奇形児童がイギリスでは 500 名の奇形児童が産まれたと推察されている。)

(日本医薬品産業近代史 130 頁より引用。元は別府宏 岡 浜六郎 村井直樹：日経サイエンス 20-21 頁 1991 年 12 月号)

どんどん高くしていくことになった。

そして、厳しい安全性規準は創薬の研究開発費を押し上げることになり、創薬は大きなリスクを抱えた産業となっていく。その後ヒトへの安全性保証のデータは創薬各社単独では不十分で、他社の開発中断になった候補化合物や販売中止になった薬物の安全性のデータを広く集めて、共同で薬物を評価するシステムの作成も検討されるようになった。

創薬のシステムは薬効の評価と化合物の合成だけでなく、安全性の確保のために安全性試験や薬物動態の評価方法も進化し現代創薬の仕組みが国内創薬企業でも完成してくるのである。

現代創薬の仕組みの完成

この頃、欧米では薬の機序解明が進められ次々と新機序の新薬が誕生するが、これを受けて日本企業も新薬の創薬競争に参加することになる。

1960 年代は先に述べた様にビタミンと抗生物質が生産額の一位を取っていたが、1970 年代に入るとようやく自社の創薬技術で開発された中枢系、循環系、第二世代の抗生物質が登場してくることになる^(1,3)。

武田薬品の社史「武田二百年」によれば、武田薬品での薬理部門の体制化は、1953 年に「制がん」、1954 年に「中枢系」、1961 年から 1967 年にかけて「鎮痛・消炎系、内分泌系、消化器系」と徐々に組織化され、化学合成グループや醗酵グループとプロジェクトが組める研究体制の基礎が確立したとある⁽⁶⁾。安全性研究に関しては少し遅れて「1973 年に薬剤安全性センターが新設され、1978 年には薬物動態部門を医薬部門から編入し今日の研究体制となった」とも記載されている。他の創薬企業もほぼ同様、あるいは少し遅れ

てこの様な組織を作っていくことになる。

以上、第 2 章の 3、4 では「近代創薬の始まり」から「新薬から改良新薬さらに画期的新薬」として 19 世紀後半から 1960 年頃までの薬の歴史をたどったが、薬の開発の歴史を整理してみると、以下のように創薬システムの技術の完成に歩調を合わせて、市場が大きくて、疾病の解明が進んでいる取り組みやすい分野から創薬は進んでいることが分かる。まず以下の 4 分野の薬群が現代創薬のシステムから創製され登場してくる。

- ① 抗生剤・抗菌薬など生体外微生物により引き起こされる疾患に対する薬
- ② 中枢・末梢神経に作用する薬（外科手術に関係する薬を含む）
- ③ 消化器系の薬
- ④ 炎症・アレルギーに関する薬

これに少し遅れて「生活習慣病」が注目されるようになり、

- ⑤ 降圧薬・糖尿病薬・高脂血症薬・抗血栓薬・高尿酸血症薬

など「生活習慣病」に関係した薬が研究開発の中心になってくる。

学問的に未だ解明が進んでいなかった分野や需要が少ない（ニッチな）分野はその後 21 世紀になってゲノム創薬とバイオ技術の発達を追い風として研究開発が進んでいく。

- ⑥ ニッチな領域の薬・がん・免疫関係の薬・未だ特効薬のない領域の薬等である。

第 4 章の「各論」では日本の戦後から現在に至るまでの薬の研究開発と上市をまとめるが、まずは「生活

習慣病に関する薬」として降圧薬・糖尿病薬・高脂質血症薬・血液系薬・抗尿酸薬について、戦後日本の創薬企業がどの様に取り組んで成果を上げてきたかを述べていく。

その他の疾病に関する薬の「各論」は別の機会にまとめることとする。

参考・引用文献

- (1) 松下亨：日本薬理学雑誌 110 (5)：277-295
1997 年
- (2) 角田房子：碧素・日本ペニシリン物語 新潮社
1979 年
- (3) 日本医薬品産業史 日本薬史学会編 1995 年
- (4) 井本稔：日本化学会編 日本の化学 100 年の歩み
化学同人 1999 年
- (5) 日本薬学会百年史：日本薬学会編 1980 年
- (6) 武田二百年史：200-203 頁 武田薬品工業株式会社
1984 年
- (7) 各製品については創薬企業各社の社史を参照にした。

2.4.2 現代薬理学の完成

1940 年から 1960 年にかけて欧米では中枢系薬、抗炎症薬、循環器系薬、消化器系薬の薬理学が急速に発達し、創薬の基礎技術や新薬開発のプロセスが完成する。

交感神経の伝達物質であるノルアドレナリンは 1946 年に、ウルフ・フォン・オイラー (Ulf Svante von Euler) およびホルツ (Peter Holtz) により、哺乳動物の交感神経において神経伝達物質として働くことが示された⁽¹⁾。

レイモンド・アルクイスト (Raymond Ahlquist) はアドレナリン神経に作用する作動物質 (アゴニスト) であるイソプロテレノール、アドレナリン、ノルアドレナリンの作用が組織によって異なることの説明として、「ノルアドレナリンの作用は α と β の二つのアドレナリン受容体を介して作用している」とする仮説を 1948 年に提案した。興味深いことには彼の説があまりにユニークだったためこの最初の論文は権威あるアメリカ薬理学雑誌 (JPET: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics) では採用されなかったという。

同時期にはアクセルロッド (Julius Axelrod) がノルアドレナリンはシナプスの末端に貯蔵されて、電気刺激により貯蔵顆粒から放出された後に酵素で代謝さ

れるか、あるいは貯蔵顆粒に再び取り込まれて再利用されるプロセスを発見して、神経化学の発展に貢献をしている。この研究は後のセロトニン選択的取り込み阻害薬 (SSRI: 抗うつ薬) の基盤ともなっているが、アクセルロッドはウルフ (前述) とカツツ (Bernhard Katz) と共に「カテコールアミン系の神経伝達物質の研究」で 1970 年になってノーベル生理学・医学賞を受賞した。

平滑筋や心筋に存在する「アドレナリン受容体」はアドレナリンやノルアドレナリンなどのカテコールアミンに対する受容体であることが分かったが、レイモンド・アルクイストの「アドレナリン受容体には α と β の 2 種類が存在する説」が認められたのは 1954 年のことであった⁽³⁾。これが今なお続く受容体の細分化の源となったのである。 α 受容体は血管収縮を起こし末梢抵抗を上げて、血圧の上昇を引き起こすのが特徴である。 β 受容体はさらに β_1 と β_2 に分類され、 β_1 刺激は心臓の興奮を引き起こし、 β_2 刺激は血管拡張および気管支拡張を引き起こすことが分かった。いち早くこの説を利用して受容体特異的な化合物を合成して薬効を調べたのがジェームス・ブラック (Sir James Whyte Black) であった。(後述)

その後の研究で受容体には幾つものサブタイプがあることが証明されていく。最初は作動薬 (アゴニスト) によって受容体を分類していたが、優れた拮抗薬 (アンタゴニスト) が合成され利用できるようになったことや遺伝子のクローニングによって一連の受容体のサブタイプが同定されその分子的な特徴が明らかになった。例えば、 α 受容体は α_1 と α_2 に分類され、さらに α_1 は α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} に、 α_2 は α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} に分類されるなど受容体は細分化されてきている^(3,4)。

現在の薬の作用機序は①受容体に作用して拮抗あるいは刺激する機序と②酵素阻害の機序でほぼ 50% 以上を説明できる (詳細は 3 章を参照のこと)。

ここでは戦後まもなく受容体の拮抗薬を作る創薬プロセスが完成して実際に有用な薬が創られ始めた例として β 遮断薬 (拮抗薬: アゴニスト)、 H_2 拮抗薬、中枢系の薬を取り上げ、酵素阻害薬の例としては抗炎症薬を取り上げて説明する。

参考・引用文献

- (1) U. S. von Euler: A Specific Sympathomimetic Ergone in Adrenergic Nerve Fibers and its Relations to Adrenaline and Noradrenaline. *Acta Physiologica Scandinavica* 12:73-97 (1946)

- (2) Raymond Ahlquist: American Journal of Physiology 153: 586-600 (1948)
- (3) Raymond Ahlquist: Nature 214: 597-598 (1967)
- (4) 田中千賀子 加藤隆一: New 薬理学 116-118 頁 南江堂 1989 年

2.4.3 β 遮断薬と H_2 拮抗薬の発見

イギリス人のジェームス・ブラックはグラスゴー獣医学の教授であったが、「心臓の働きを抑えて冠血管の酸素不足をなくすると狭心症の薬が出来る」との仮説を持って英国の ICI 社に入社し、有機合成化学者との共同研究で 1965 年に β 受容体の遮断薬であるプロプラノロールを開発した。当時は β 受容体の存在そのものが仮説に過ぎなかったが、この薬は狭心症等に広く使われることになる。この薬の開発では構造-活性相関が使われ、ブラックは現在の創薬プロセスを築いて、その技法を使ってスクリーニングからプロプラノロールを得たのである。

プロプラノロールは世界で最初の β 遮断薬であった⁽¹⁾。交感神経系から放出されたノルアドレナリンは平滑筋や心筋に存在する β 受容体に作用して収縮を引き起こすが、この受容体を遮断すれば心臓の拍動を抑え、冠動脈の収縮を抑制して弛緩させることになることとされた。最初はプロプラノロールは狭心症等に使用され効果を発揮したが、当時は β 受容体が組織によって異なっていることまで解明されていなかった。プロプラノロールは非選択的な β 遮断薬であったために、気管支筋等の β_2 受容体も遮断して喘息などの副作用を惹起することになった。

次にブラックは H_2 受容体の研究に入った。当時は、ヒスタミンが胃酸分泌を促進することは知られていたが、昔からのヒスタミンの拮抗薬では胃酸分泌を抑制することはできなかった。(古いヒスタミン拮抗薬はヒスタミン受容体 H_1 型に拮抗してアレルギーを抑制するが、胃酸分泌にかかわる H_2 型受容体には拮抗しなかったのである)

ブラックはヒスタミン受容体に H_1 と H_2 の 2 つのタイプがあることを想定し、世界で最初の H_2 受容体拮抗薬の開発に取り組んだ。 H_2 受容体のスクリーニングでヒスタミンを部分的に拮抗する「 N^a -グアニルヒスタミン」をスクリーニングから得て、これから H_2 受容体の構造を推定して最初の胃酸抑制薬プリマミドの開発を成功させたのである。プリマミドからさらに効果の高いメチアミドを経て、毒性が弱く、経口投与で有効かつ強力な胃潰瘍薬であるシメチジンの

開発に至った (1976 年に SKF より英国で発売)。これらはブラックがスミスクライン & フレンチ・ラボラトリ (SKF: 現グラクソ・スミスクライン) で行った研究である⁽²⁾。これらの実績でブラックは 1988 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した (ブラックの業績に関しては図 2.8 参照)。

日本でも夏目漱石を始め明治以降多くの患者を出し、少なくない死者を出した胃潰瘍、十二指腸潰瘍に 1982 年以降 H_2 受容体拮抗薬のシメチジン (日本ではスミスクラインと藤沢薬品が開発) が適応されると、当時は一般的な治療法であった外科手術を必要とせず潰瘍を回復させることになった。

その後、胃酸分泌機構の解明が進みターゲットは H_2 受容体からプロトンポンプ^(註1)に移り、阻害剤の開発競争はその後続くことになる。本邦では山之内製薬の H_2 阻害薬ファモチジンや第二世代のプロトンポンプ阻害薬であるランソプラゾール (武田薬品) の登場によって十二指腸潰瘍や胃潰瘍の薬物療法は完成の域に近づくことになり、さらに多くの患者が救われることになった。胃潰瘍や十二指腸潰瘍の病因を解明するのに大きな功績を上げた薬である。

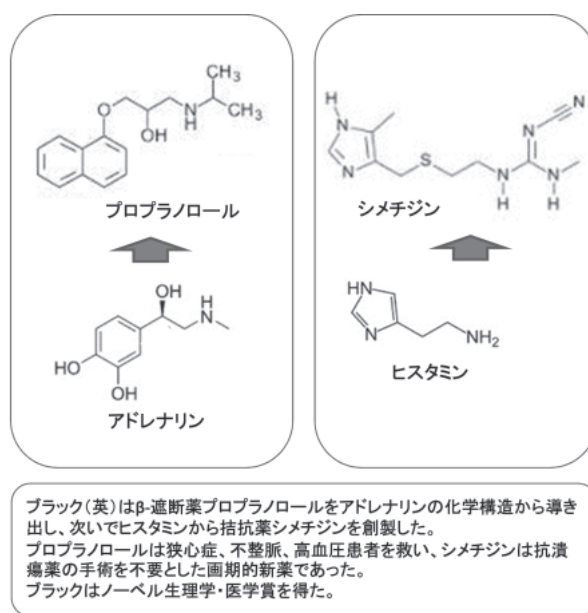


図 2.8 β -遮断薬と H_2 拮抗薬

註1: ヒスタミン、アセチルコリン、ガストリン等が胃壁にあるそれぞれの受容体に作用してプロトンポンプに刺激が伝達されて胃酸は分泌される。プロトンポンプを阻害すると胃酸分泌はアゴニストの種類に関係なく抑制される。

参考・引用文献

- (1) Black JW, Crowther AF, Shanks RG, Smith LH, Dornhorst AC : A new adrenergic beta-receptor antagonist. The Lancet 283 (7342) : 1080-1081 (1964)
- (2) Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, Canellin CR, Parsons EM : Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. Nature 236 : 385-390 (1972)

2.4.4 抗炎症薬（アスピリンからシクロオキシゲナーゼⅡの選択的阻害薬）

抗炎症薬は生薬から得られたキニーネとサリチル酸がその走りとなった。南米の生薬であったキナは1630年頃にヨーロッパに伝えられたとされている。キナは当時まったく薬のなかったマラリアの特効薬として知られるようになったが、併せて強い鎮痛解熱作用も知られるようになった。

キナの主成分であるキニーネは1820年にフランス人の薬剤師ジョゼ・ペルティエー（Pierre-Joseph Pelletier）とジョゼ・キャバント（Joseph Bienaime Caventou）が抽出したが、彼らの発見はフランス国民を熱狂させ、国家はこの若い科学者達の記念碑を建てるという前例のない栄誉を与えた。フランス科学者協会が二人の記念像をパリのサン・ミッシェル通りに建てた際には世界中から献金が集まったという。第二

次世界大戦でドイツにより像は破壊されたが戦後同場所に像が再建されている⁽⁹⁾。

キニーネは当時その強い抗マラリア作用のために需要があまりに多く抽出だけでは間に合わず大量合成の研究が行われた。その合成の過程でピラゾロン誘導体が合成されていた。ところが、これらピラゾロン誘導体が強い解熱、鎮痛作用をもつことが分かり、その中からアンチピリン（Ludwich Knorr 1883年）やスルピリンが合成されている。

これらピラゾロン誘導体の解熱・鎮痛作用は現在では中枢神経系を介しているものとされているが、この薬はまれにピリン疹と呼ばれる発疹を生じさせ、ひどい場合には白血球減少症も生じさせることが分かった。しかしながら、このピラゾロン骨格は後に抗炎症剤の基本骨格としても使われ、1949年には副作用を減じた抗炎症薬としてフェニルブタゾンが発売されている。フェニルブタゾンは、解熱鎮痛作用の他に抗炎症作用を持っているのが特徴であった。

1897年にサリチル酸からアセチルサリチル酸（アスピリン）が合成され、強い解熱、鎮痛、抗炎症作用が臨床で確認されたが、1960年代になると作用機序の解明が進み、アスピリンはアラキドン酸カスケードの最初の酵素であるシクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase : COX）を阻害することにより炎症に関与するさまざまなプロスタグランジン類の生成を抑えて抗炎症作用を発揮することが分かった（図2.9参照）⁽¹⁾。

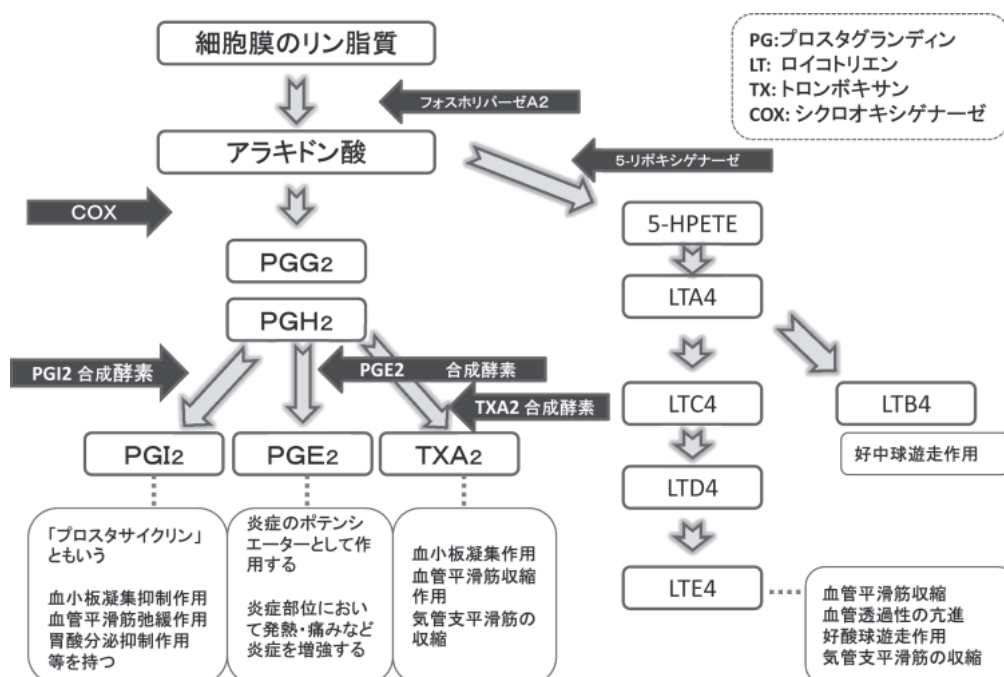


図 2.9 アラキドン酸カスケード

ベイン (John Vane) はこの研究でノーベル生理学・医学賞を得ている。アスピリンは後日、血小板の凝集抑制作用や尿酸排泄促進作用を持つことが知られるようになり、その適応分野は大きく広がって人類史上最も治療に貢献した薬の一つと評価されるようになった。

なお、同じ「ピリン」という言葉が後尾に付くが、アンチピリンやスルピリンは中枢性の解熱・鎮痛作用であり、COX 阻害による抗炎症作用はなくて NSAID (後述) には分類されない。

インドメタシンはメルク社で研究開発され、新規な「炎症の動物実験モデル」で並外れた強い抗炎症作用を示す薬物として注目されたが、臨床においても強い抗炎症作用と鎮痛作用が確認され 1963 年に米国で発売された。後にこの構造をリード化合物としてさまざまなフェニルプロピオン酸やフェニル酢酸の誘導体が合成されて激しい開発競争が生じた。

これらは強い抗炎症作用のある副腎皮質ステロイドとは化学構造が異なるために、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drug) とよばれるカテゴリーの中の酸性抗炎症薬とよばれることになった⁽²⁾。ステロイドを長期使用した時には消化器潰瘍が生じるだけでなく、免疫能が抑制され感染し易くなり、骨粗鬆症や糖尿病や高血圧が生じやすくなるなど多くの副作用が出るが、非ステロイド薬にはこの副作用がないことが期待されたのである。

住友化学の山本久夫はインドメタシンの合成方法の検討を行い、従来不可能と言われていた「アシルフェニルヒドラジン」をインドール環へ直接閉環する方法を見つけインドメタシンを合成した。この方法で高収率、高純度で製品の供給が可能となり逆にメルクに技術輸出された。日本では「リウマチや術後の炎症抑制」の適応で 1967 年に住友化学より発売が開始された⁽³⁾。

この後、日本では酸性抗炎症薬の導入の時代が続き、導入品として 1966 年にはインドメタシンに続き、メフェナム酸が、1967 年にはフルフェナック、イブフェナックが発売され、1971 年にはイブプロフェンが、1974 年にはジクロフェナックが、1978 年にはケトプロフェンやフルビプロフェンやナプロキセンが、1982 年にピロキシカムが導入された。一方、国産の NSAID としては、三共から 1986 年にロキソプロフェンが上市されている⁽⁴⁾。

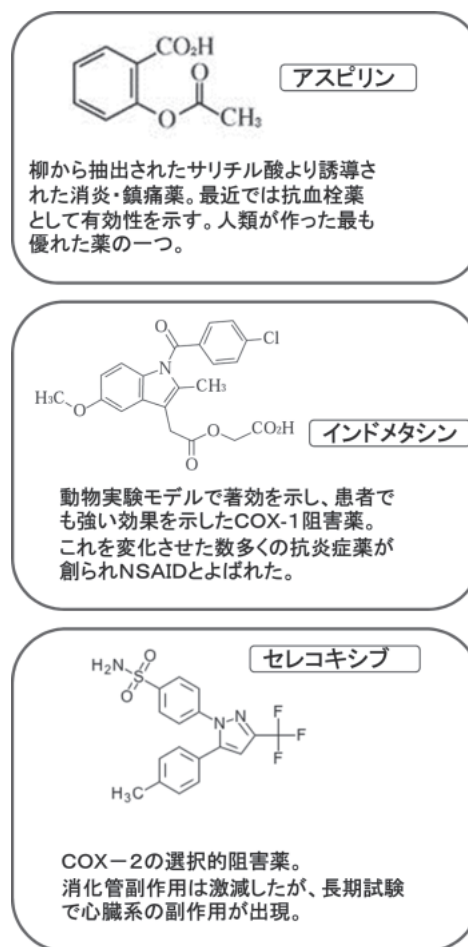


図 2.10 代表的な非ステロイド性抗炎症薬

しかし、やがて酸性抗炎症薬は胃粘膜破壊やその他の副作用が薬効に比例して出現することが分かってきた。特に日本人は胃腸障害が生じやすい傾向があり日本の創薬企業はフェニル酢酸系やフェニルプロピオン酸系の酸性抗炎症薬と異なる化学構造を持つ抗炎症薬の開発を行う戦略に出た。その結果次々と国産の非酸性の NSAID が誕生した。

第一製薬のエピリゾールが 1970 年に、武田薬品のジフェナミゾールが 1973 年に、藤沢薬品からはチアラミドが 1974 年に、塩野義からベリソキサールが 1978 年に、1981 年には、吉富製薬からプラノプロフェンが発売された。これらは「塩基性抗炎症薬」とよばれ、胃障害などの副作用は弱かったが主作用では酸性抗炎症薬に劣ることとなった^(3, 4, 6)。

一方、酸性抗炎症薬は本来リウマチや変形性関節炎の炎症部位から生じる痛みを抑えるために使われたが根本治療薬ではなく、本格的な抗リウマチ薬は免疫系に作用する低分子医薬や抗体医薬の登場まで待つことになる。しかし、日本では酸性抗炎症薬の副作用を抑えるために投与量を下げて、風邪や筋肉痛にも適応さ

れてその売り上げは大きく伸びることになった。

組織に急性の損傷が起こると炎症組織では血管の拡張や血流の増加、血管からの血液成分の組織への漏出、好中球やマクロファージや肥満細胞の炎症組織への浸潤が見られるようになり炎症が進行していく。炎症組織では損傷した細胞や炎症性細胞から血管透過性亢進作用や「発痛物質」であるブラジキニン、トロンボキサン、ロイコトリエン、セロトニン、ヒスタミンや「発痛増強物質」であるプロスタグランジンなどが遊離される。ブラジキニンなどの発痛物質は直接受容器を刺激して痛みを生じさせるが、発痛増強物質であるプロスタグランジン E (PGE₂) やプロスタサイクリン (PGI₂) は受容器の反応性を高める増強物質 (potensiator) であるのが特徴である。炎症で重要な役割を演じているプロスタグランジン類やロイコトリエン類 (これらを総称してプロスタノイドという) はアラキドン酸カスケードから生じてくる。

炎症組織で細胞のフォスホリパーゼ A₂ (Phospholipase A₂) が活性化され細胞膜のリン脂質からアラキドン酸が遊離されると活性化されたシクロオキシゲナーゼ^(註1) II (COX-2: 誘導型) によりアラキドン酸はプロスタグランジン G₂ を経てプロスタグランジン H₂ に変換され、その後、炎症関与物質であるプロスタグランジン類やトロンボキサン類 (両者は合わせてプロスタノイドとよばれる) が生成され炎症が増悪することになるが、COX-2 を抑制すればその下流にある炎症性因子の生成は抑制されることになる (図 2.9 参照)。

一方、COX-1 は「構成型」ともよばれ、胃、血小板、腎臓その他のほとんどの組織で常時発現している酵素であり胃壁ではプロスタサイクリンを産生し胃壁を保護している。腎臓においては血圧や血流の維持に働いている。

例えば、血小板にも常時 COX-1 が発現していて、アスピリンによる血小板抑制作用も COX-1 阻害によるものであることが報告された。アスピリンは少量で血小板凝集抑制作用があるために脳梗塞後の再発防止予防のためにも適応されるようになり、全世界で広く使われている (4.4 血液凝固に関係する薬 参照)。

また、酵素選択性の少ないアスピリンやインドメタシンを使うと、広く COX-1 も COX-2 も抑制するために消化器系の障害が現れ、時には強い胃潰瘍も副作用として出ることがあった。特に重症のリウマチ患者に使用すると胃穿孔が生じ、米国では 1997 年のリウマチ患者の死亡原因の第三位は酸性抗炎症薬の副作用となっている^(5: 120-121 頁)。

その副作用改善のために COX-2 特異的阻害薬の研究が進み、ファイザー社は 1992 年にコキシブ系^(註2)として初めての COX-2 選択的抗炎症薬であるセレコキシブを上市した (サール社が創製)。その結果、想定した様に消化器系などの副作用が軽減され、世界的には COX-2 の阻害薬の開発がブームになった。セレコキシブは日本では 2007 年に「関節リウマチ、変形性関節症の消炎・鎮痛」を適応症として山之内製薬とファイザー社により日本で発売されている。

しかしながら、COX-1 あるいは COX-2 の完全な選択的阻害薬は未だなく、実際の薬効と副作用は COX-1 と COX-2 のバランスで決まることになるが、この酵素選択性だけでなく薬の組織への親和性によっても異なることとなり、さまざまな抗炎症薬が開発競争されることになった。

その後、COX-2 はがん組織では活性化されているとの報告があり⁽⁶⁾、それががんの活性化を進めるとの説も現れた。メルクでは抗炎症作用で安全性が保証されたロフェコキシブ (メルク: 米国での商品名は Vioxx[®] 日本では未承認) の適応拡大を狙い、大腸がん再発予防を調べる臨床試験を始めたのであった。

ところが、本臨床試験において想定外であった「心筋梗塞などの血栓・心血管系合併症の発生リスク」の上昇が認められ問題となった。(ロフェコキシブは 2004 年に自主回収された)。メルクは、多数の副作用被害者およびその家族らから提訴され、最終的に 48 億 5000 万ドルを支払うことになった^(註3)。

心血管イベントのリスク上昇が、コキシブ系薬全てに共通したものであるかどうかは未だ不明であるが、セレコキシブ (ファイザー) については、心血管系合併症との関連性が低いことを示唆する研究結果も報告されている⁽⁷⁾。

COX-2 阻害薬はプロスタノイドの生成を抑制するが、血管内皮細胞では PGI₂ の生成を抑制するのだが、血小板凝集作用を促進するトロンボキサン A₂ の生成は抑制しないことも心血管系障害の原因と考える説もある。代表的な抗炎症薬であるアスピリン、インドメタシン、セレコキシブの化学構造を図 2.10 に示した。

註1: シクロオキシゲナーゼ (COX) はアラキドン酸カスケードの最初に関与する酵素である。アラキドン酸はシクロオキシゲナーゼにより酸化を受けて PGG₂、PGH₂ になり、ここからさまざまなプロスタノイドが生合成される。COX には I 型と II 型がある。

註2: COX-2 の阻害の選択性を得るために新たに立体構造を設計した薬剤に対する分類名のこと。

註3：試験中止後、2005年には試験結果のまとめが発表された。試験は大腸がん手術後12週以内のヒトを対象に行われ、試験の割付けはロフェコキシブ投与群、プラセボ群でそれぞれ1,300名であり、3年間の投与であった。試験終了後に本調査に参加したヒトはそれぞれ1,074名と1,092名であり、非致死性の血管イベントと死亡者を合わせた数はロフェコキシブ群で59名、プラセボ群で34名であり、試験終了後はそれぞれ32名と20名にイベントが発生した⁽⁸⁾。

参考・引用文献

- (1) John Vane : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New biology* 231 (25) : 232-235 (1971)
- (2) Hart F, Boardman : Anti-inflammatory Agent, Indomethacin. A New Non-steroid. *British Medical Journal* 2 (5363) : 965-970 (1963)
- (3) 住友製薬 20 年史 16-17 頁 住友製薬株式会社 2005 年
- (4) 松下亨 : 日本薬理学雑誌 110 (5) : 277-295 (1997)
- (5) 森田育男・水島裕編集 : NSAID の使い方 コツと落とし穴 120-121 頁 中山書店 2006 年
- (6) Watson AJ : Chemopreventive effects of NSAIDs against colorectal cancer : Regulation of apoptosis and mitosis by COX-1 and COX-2. *Histology and Histopathology*. 13:591-597 (1998)
- (7) Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. : Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs : nested case-control study. *Lancet* 365 : 475-448 (2005)
- (8) Robert S. Bresalier, Robert S. Sandler, John A. Baron, et al. : Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *New England Journal of Medicine* 352 : 1092-1102 (2005)
- (9) ノーマンティーラ (Norman Taylor) 著 難波恒雄 難波洋子訳 : 世界を変えた薬用植物 129-132 頁 創元社 1972 年
- (10) 各製品は各社の「インタビュー・フォーム」を参考にした。

2.4.5 中枢神経作用薬

中枢・末梢神経作用薬のカテゴリーに入る疾病は精神障害疾患として統合失調症、不安症、神経症、うつ病などがあり、神経細胞の変性による疾患には認知症、てんかん、パーキンソン氏病などがある。向精神薬とは統合失調症、うつ病、神経症、不安症などに用いられる薬をいう。これ以外に、外科手術に用いられる全身麻酔薬、局所麻酔薬、鎮痛薬も含まれ多岐にわたっている。古くから呪術とともに世界各地で使われてきた生薬には精神・神経に強く作用するものが多く、近代になり抽出されたアルカロイドの研究から神経薬理学は進歩してきた。

抗統合失調症薬

精神的に悩んでいる人は悪霊に支配されている。と信じられていた時代が古代より何世紀も続いてきた。治療するためには悪霊を追い払う必要があると考えられ、激しい治療法では頭蓋骨に穴を開けたり、地下牢に閉じ込めたりした歴史が近代まで続いていたのである。

アルコール、包水クロラル、アヘン、アルカロイド等いろいろな薬が試されるようになったのは20世紀になってからである。これらを患者に高濃度で与えれば鎮静、睡眠をもたらし患者の不安を除けることが分かってきたが、幻覚や他の精神疾患までは除けなかった。この頃ロボトミー（前頭葉の一部を切除する外科的治療）や電気ショック痙攣法などの過激な療法も治療に使われている。

そして中枢系の疾病の薬では、抗精神病薬としてクロルプロマジンが最初に使われた。フランスの外科医アンリー・ラボリ (Henri Laborit) は外科患者に対する麻酔薬の研究の途中で抗ヒスタミン薬が患者の不安や恐怖を取り除くのに有効であることを見出した。この情報を元に周辺化合物のスクリーニングからロン・プーラン (Rhone Poulenc) 研究所では1952年にフェノチアジン誘導体のクロルプロマジンを発見した⁽¹⁾。1952年にはフランスの精神科医ジャン・ドレー (Jean Delay) とピエール・ドニカー (Pierre Deniker) がクロルプロマジンを統合失調症の患者に投与すると、患者の興奮を抑制し幻覚症状を軽減する治療効果があることを見出した。日本には1955年に導入されている。

この新しい薬は統合失調症患者に劇的な効果を示して精神病治療に新たな時代の到来を告げた。この薬の投与によって病院内のある場所に何週間もじっと立っていた患者や凶暴で縛り付けておかねばならなかった患者が他の患者と会話が出来るようになったのである。

る。監督の必要もなくなった⁽²⁾。まさに画期的なことであった。

この結果、投薬による精神疾患のコントロールが出来るようになり、それまでに行われていた電気ショック、インスリン刺激、ロボットミ手術等の方法をまもなく駆逐し、ほとんどの患者が拘束される必要がなくなり世界的に統合失調症患者の入院率を減らすこととなった。

この薬は従来までの催眠鎮静薬とは異なった強力な精神安定薬（メジャー・トランクライザー）であり、その後クロルプロマジンを経典化合物とした多くの「フェノチアジン系」抗精神病薬が開発されていった。

1958年には、下痢止め薬の開発過程で合成された化合物の一つに強力な抗精神病作用が認められ、それがハロペリドールであった。ハロペリドールはクロルプロマジンより幻覚や妄想を抑える作用が強く、効果の発現も早い等の特徴を持っていたことから、これをリードとした「ブチロフェノン系」抗精神病薬もまた開発されていった。

薬理学の研究で1963年にはこれらの薬はドパミン神経に作用してドパミン受容体を遮断することが分かった^(註1)。統合失調症治療における最も重要な作用は中脳の一部である「黒質線条体」におけるドパミンD₂受容体の遮断であると考えられ、D₂受容体の遮断の強さを求めてin vitro、in vivoで薬がスクリーニングされたが、ドパミンの「受容体への結合能」と「臨床用量」には良い相関が認められた。

しかし、これらの抗精神病薬は陽性症状の抑制に対してよく効くと同時に手足の震え（振戦）や固縮、無動や異常な動き、ソワソワして落ち着かなくなる等パーキンソン病と同様の症状（錐体外路症状）が「受容体への結合能」に比例して出現し、副作用が強いことが問題となった。

また、幻覚や興奮などの症状（陽性症状：ふだんは無いはずのものが出てくる）には効果があるものの、自閉や意欲減退などの症状（陰性症状：健康時にはあるはずのものが無くなる）にはほとんど効果が無いという問題も抱えていた。

これらの第一世代の薬は「定型抗精神病薬」とよばれドパミン拮抗作用を指標として次々創製されたが、抗精神病作用と錐体外路症状の副作用は分離できなかった。

しかし研究の結果、クロルプロマジンは選択的なドパミンの拮抗だけでなく、同時にヒスタミン受容体、セロトニン受容体、ムスカリン受容体、アドレナリンα₁受容体も遮断し多彩な作用と副作用を示すことも

明らかになった。また、不安や焦燥に関与する中枢の伝達物質にはノルアドレナリンがあり、アドレナリンα受容体遮断が有効であることも知られ統合失調症の治療薬はD₂受容体の選択的拮抗薬ではなく、各神経伝達物質をバランス良く制御することを必要とする考えも出てきた。

1969年に海外で販売されたクロザピンはD₂拮抗作用のみでなく、5-HT₂、α₁も遮断する作用があり、ヒスタミン1型の作用やムスカリン作用もあったが、主作用から副作用が分離されることが分かり、次世代としての非定型型抗精神病薬の開発の基礎モデルとなった。

やがて、ドパミンの前シナプス^(註2)にセロトニン受容体が存在していて、これがドパミン放出を抑制していることが分かり、ドパミンとセロトニンの受容体に同時に作用する薬が開発されるようになっていった。

リスベリドンはセロトニン・ドパミン拮抗作用（SDA：Serotonin Dopamine Antagonist）をもち陽性症状にも陰性症状にも有効な薬として1996年に日本へも導入された。リスベリドんに少し遅れてペロスピロンが導入された。これらは従来の抗精神病薬とは異なる神経伝達物質にも影響することで陰性症状にも有効であり、錐体外路系の副作用はセロトニン拮抗作用により抑えられると推察されている。

さらに続いて、クエチアピン、オランザピンが開発された。これらは多受容体作用薬（MARTA：Multi-Acting Receptor Targeted Agent）とよばれ、さまざまな神経受容体に作用する性質をもっていた。これらは従来の抗精神病薬（定型抗精神病薬）に対し、第二世代（非定型抗精神病薬）と呼ばれることとなった^(3,4)。

第二世代で国産の代表的な薬をあげると、2006年には大塚製薬がアリピプラゾールを自社開発した。アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体の「部分アゴニスト作用」を有することから、ドパミン作動性神経が過剰活動状態の時には、ドパミンD₂受容体の「アンタゴニスト」として作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下している場合には、ドパミンD₂受容体の「アゴニスト」として作用する薬理学的特性を有し、ドパミン・システムスタビライザー（Dopamine System Stabilizer：DSS）と呼ばれている。アリピプラゾールにはセロトニン受容体の5-HT_{1A}に対しても「部分アゴニスト作用」及びセロトニン受容体の5-HT_{2A}には「アンタゴニスト作用」を併せ持っている。これらの薬理学的な性質から、アリピプラゾールは統合失調症に有効であるが、錐体外路系の副作用が

少なく、またプロラクチン値が上昇しない等の特性を持つと報告されている⁽⁵⁾。

2008年には大日本住友製薬が自社開発したプロナセリンは新規構造を有するドパミン D₂ 受容体遮断作用とともにセロトニン 5-HT₂ 受容体遮断作用を有し、錐体外路系副作用の少ない第二世代の抗精神病薬であった⁽⁶⁾。

今も新たな機序をもつ新薬の研究開発が続いているが、統合失調症の本質は未だ闇の中である。代表的な定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の化学構造を図 2.11 に示す。

ニール・シーマンは「抗精神病薬受容体の発見ものがたり」の中で次の様に書いている^(7:172-178)。

1997 年 DNA 二重らせんの発見者ジェームス・ワトソンがトロント大学で記念講演会を行った。「統合失調症については新しいアイデアがなく、我々はヒトゲノムの配列が決まるまでは待つ必要があるだろう」と。しかしながら、ヒトゲノムの配列の解読が成し遂げられた 2000 年以降、統合失調症と連鎖あるいは関連があるとされるゲノムが毎年 50 から 100 個発表されてきたが、今日になるまで突破口は存在していない。ワトソンの子息は統合失調症である。1993 年に「部位特異的突然変異法」でノーベル化学賞を得たマイケル・スミスの子息も統合失調症であり、アルバート・アインシュタインの子息も統合失調症であっ

た。1994 年にでノーベル経済学賞を受けた「ゲームの理論」を研究中に自ら統合失調症を発症したジョン・ナッシュの例も考慮すれば、神経系内には天才的な創造的発見、主要な思考障害を共に導く遺伝子によって受け継がれる思考様式が存在するのだろうか？」と。

抗うつ薬

モノアミン神経^(註3)は脳機能全体の活性化に関係していることが知られている。図 2.12 参照。

歴史的にはレセルピンは降圧薬として用いられたが、米国のクライン (Kline) は 1954 年に統合失調症にも適応した。しかし、レセルピンを投与するとうつに近い症状も出ることが知られるようになった。その後、レセルピンにはドパミンやノルアドレナリンなどをシナプス小胞内で枯渇させる作用のあることが分かり、うつ病の機序として脳内のカテコールアミンの低下が推察されるようになった。

1951 年に結核治療薬として開発されたイプロニアジドを投与された患者が陽気になることがあり、その原因を調べてみると、イプロニアジドには強いモノアミン酸化酵素 (Mono Amine Oxidase: 神経内でモノアミンを酸化して不活性化する酵素) の阻害作用が発見され、カテコールアミンの不活性化を抑制して興奮状態を生じさせていることが推察された。

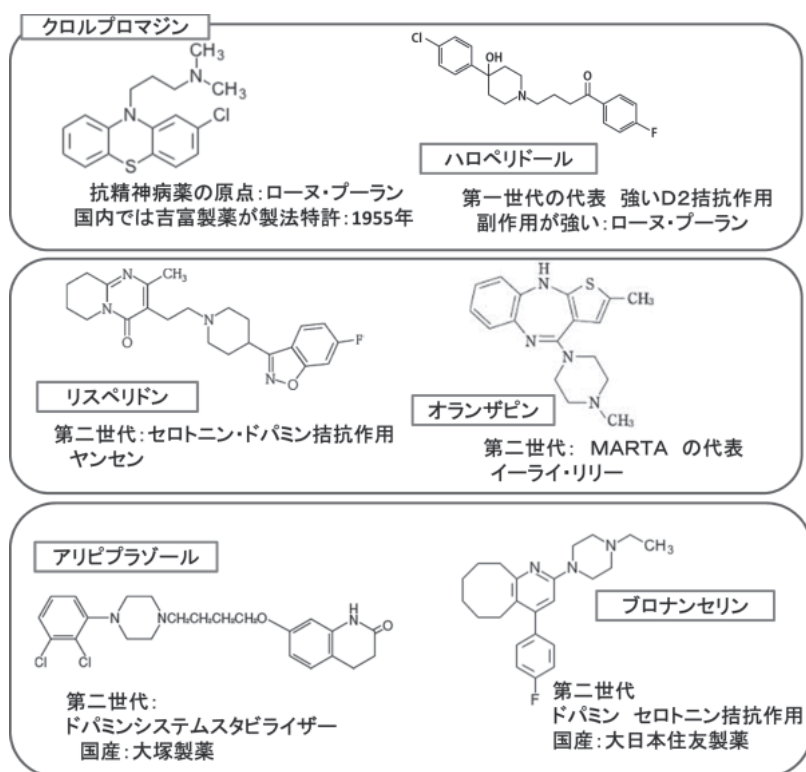


図 2.11 代表的な統合失調症治療薬 (抗精神病薬) の化学構造式

また、1958年には抗精神病薬として開発されたイミプラミンの臨床試験中に、その抗うつ作用が明らかになった。イミプラミンは脳の神経伝達物質であるモノアミンの神経への再取り込みを抑制し、シナプス間隙にモノアミンの量を増やすことにより抗うつ作用を示すことが推定され、モノアミンの低下によるうつ病の発症の理論が出来てきた（イミプラミンは日本へは1959年に導入）。

これらが抗うつ薬の第一世代（従来薬）である。イミプラミンやアミトリプチリンは化学構造が三環系であったため、三環系抗うつ薬と称された。1965年にアメリカの国立衛生精神研究所のシュルドクラウト（Joseph Schildkraut）はうつ病では脳内ノルアドレナリンの量が減少し、抗うつ薬ではノルアドレナリンが回復する仮説を提唱した。その後現れた「三環系抗うつ薬の改良型」や「四環系抗うつ薬」を第二世代とよぶこともある⁽⁴⁾。

しかし、その後うつ患者の脳内ではセロトニンがより病態を反映していることが示唆されて「選択的セロトニン再取り込み阻害薬」の研究が始まった。これがSSRI（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor）の発想を生んだ。新世代薬とも言われる。

第一世代の抗うつ薬はモノアミン再取り込み阻害の作用が特異的ではなく、抗コリン作用やアドレナリン α_1 遮断作用もあったため様々な副作用が出現したが、新世代薬は薬理作用がセロトニン神経に特異的であり、作用機序や副作用が従来薬と大きく異なっていた⁽²⁾。

複雑高度な現代社会においてうつ症状を示す人々が増加した米国や欧州では、この後①「選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）」や、②「セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI：Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor）」の開発へと展開していくが、日本では導入品が多かった。前者①にはフルボキサミン（1999年上市：Meiji Seika ファルマ開発）、パロキシセチン（2000年上市：グラクソ・スミスクライン開発：うつとパニック障害への適応は本邦で初めて）、セルトラリン（2006年上市：ファイザー開発）等があり、後者②にはミルナシプラン（2008年上市：旭化成ファーマ開発 ピエール ファーブール メディカメン創製：初めてのSNRI）やデュロキシセチン（2010年上市：日本イーライリリー）等が上市されている。これらはいずれも導入品で日本でも発売されている。イーライリリー社のフルオキシセチンは広く世界で使用されているが、本邦では未承認であった。

日本で抗うつ薬の創製が進まなかったのは古くよ

り日本ではうつ病を含む精神疾患の発症を隠すカルチャーがあり、需要が少なかったことにもよると推定される。

しかしながら、うつ病の発症の機序は未だ不明瞭な点が多く、今後も機序解明と共に新薬の開発が進められると思われる。

MAO 阻害薬も有効ではあったが、阻害の結果が他の組織や臓器にも影響を与えるため「モノアミン再取り込み阻害薬」の改良にともない使われなくなっていった。

また、最近は抗うつ薬はうつ病だけでなく、「神経症」や「統合失調症」にも投与されるようになっていく。図 2.12 に第一世代と新世代の代表的な抗うつ薬の化学構造式を示している。

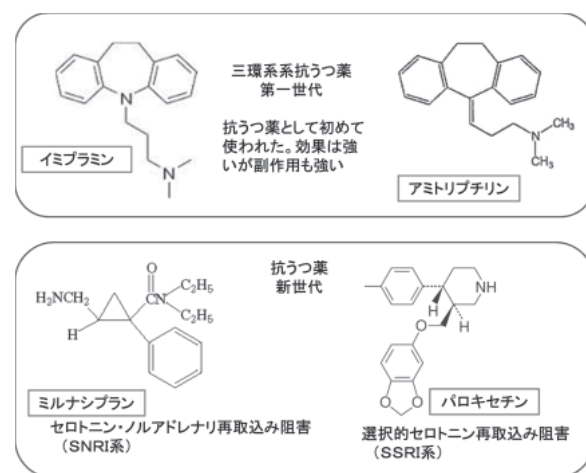


図 2.12 代表的な抗うつ薬

抗パーキンソン病

パーキンソン病は筋肉の固縮、振戦、無動化等を主徴として示す神経変性疾患の一つであるが、1919年には患者の脳にある黒質の神経変性、脱落が確認されていた。黒質はドパミン神経の神経伝達物質であるドパミンを生合成しているが、この部位の変性がドパミン神経の機能低下を引き起こしていると考えられ、この病の発症機序が分かったことから、治療薬は理論的に考えられることとなった。

ドパミン神経の活性化が重要であり、そのための手段として①ドパミンの量を増加させること、②ドパミンの分解に関係する代謝酵素（COMT：Catechol-O-Methyl TransferaseあるいはMAO：Mono Amine Oxidase）を抑制すること、さらに③アセチルコリン量を減少させて、ネガティブフィードバックで黒質のドパミン神経の活性を上げようとするものなどがあつた。

脳内でドーパ（DOPA：L-3,4-dihydroxy phenylalanine）はDOPA-デカルボキシラーゼで脱炭酸されてドパミンとなり神経伝達物質としての役割を果たす。しかしながら、外部からこれらを投与すると脳血液関門^(註4)が脳と血液の間に存在していてDOPAは関門を通過できるが、ドパミンは通過できない。そこで、DOPAを経口投与して脳内に移行させて、脳内のDOPA-脱炭酸酵素の作用でドパミンにしてドパミン不足を補わせようとする方法が考えられた^(註5)。ドパミン製剤（ドーパ[®]）は1967年にはGeorge Cotziasらによって臨床適用されていて長らくパーキンソン治療薬の主流であった。1980年にはドパミン脱炭酸酵素阻害薬との合剤が使われた。

その後ドパミン作動薬である麦角アルカロイドが使われ、1979年にはサンドファーマ社から麦角アルカロイドのプロモクリプチンが発売された。1994年には麦角アルカロイドの誘導体であるメシル酸ペルゴリド（ファイザー）が発売された。次いで、麦角アルカロイドとは異なる化学構造の「非麦角系」も開発され、1996年にはカルトメ社から「タリベキソール塩酸塩」が、2004年には日本ベーリンガーから「プラミオソール」が発売された。その後も2006年に「ロビニール」がグラクソ・スミスクラインから発売されている。

COMTやMAOの阻害薬も使われてきた。近年は薬の効果もあり、パーキンソン病患者の寿命は普通人と変わらないほど長くなっている。

しかしながら本分野でも日本企業の研究開発は少なく、海外からの導入にたよることが多かった。

中枢興奮薬

1885年、長井長義が麻黄からエフェドリンの抽出に成功し、1887年にはエフェドリンからドイツでアンフェタミンが合成され、1893年に長井と三浦謹之によってメタンフェタミンが合成された。

アンフェタミンは1933年、アメリカで吸入式喘息薬ベンゼドリン（Benzedrine[®]）として市販され多くの人々が咳止めとして利用していたが、その際に咳止め以外にアンフェタミンの持つ覚醒作用を患者は知ることになり、これが乱用されるようになった。また食欲減退効果があることからダイエット薬として販売する業者も現れた。こうした乱用の報告を受けてアメリカ食品医薬品局（FDA）は、1959年に処方制限に踏み切っている。

アンフェタミンより数倍の強力な効果があるメタンフェタミンは、ドイツで1938年に市販されたが、ドイツ当局は弊害に気づいて早くも1941年に危険薬物に指定した。

日本では1941年に武田薬品からアンフェタミン製剤を商品名「ゼドリン[®]」、大日本製薬からメタンフェタミン製剤が「ヒロポン[®]」として市販された。第二次大戦中に日本の軍部では生産性を上げるべく、軍需工場の作業員に錠剤を配布し、戦闘員や夜間戦闘機の搭乗員にも配布したことが知られている。戦後の闇市や薬局ではこれらの薬が簡単に入手できたため、乱用者が増加して社会問題になり、覚醒剤取締法が日本で成立したのは1951年であった⁽⁸⁾。

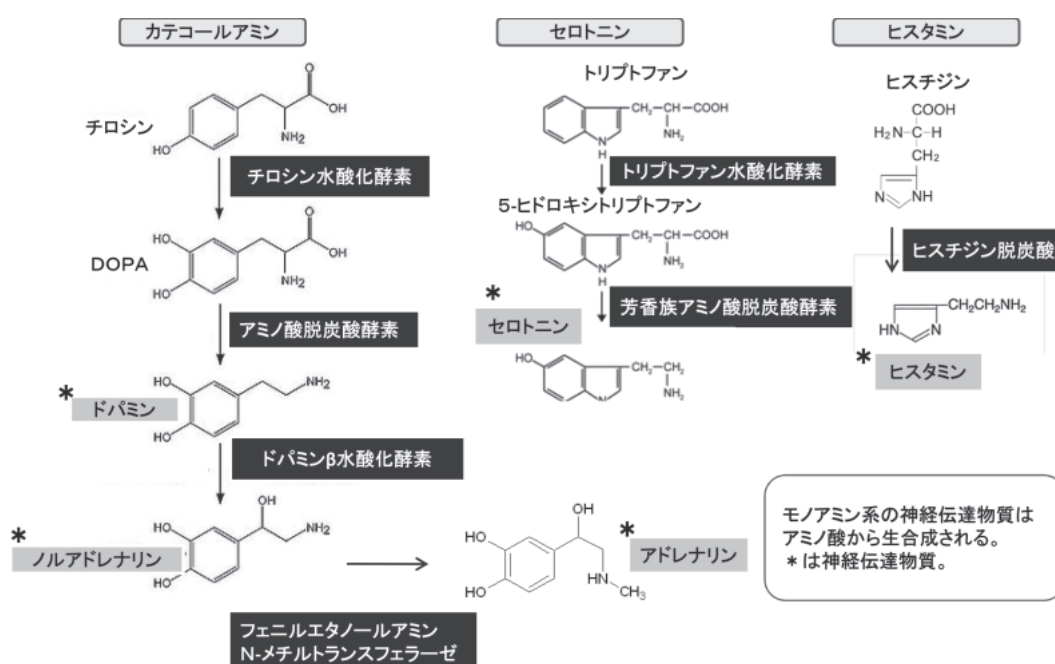


図 2.13 神経伝達物質モノアミン 生合成経路

覚醒剤は薬理実験の試薬としていろんな精神疾患の発症メカニズムの解明に利用されてきた。作用機序の研究によってアンフェタミンはシナプス小胞に取り込まれた神経伝達物質であるノルアドレナリンやアドレナリンを強制的に遊離することが確認された。

中枢神経作動物質（生体内アゴニスト）の生合成について図 2.13 にまとめた。参照にされたい。

以上、中枢・神経系の一部の戦後の研究開発の流れを簡単に解説したが、この他にも中枢系の薬は多い。中枢・神経系の薬の詳細は別の機会にゆずることとする。

註1：ドパミンは単なるノルアドレナリンの前駆物質ではなく、中枢神経系で重要な働きを持つ神経伝達物質であった。ドパミンの神経伝達の生化学的研究、パーキンソン病との関連等の研究でカールソン（Arvid Carlsson）、グリーンガード（Paul Greengard）およびカandel（Eric Richard Kandel）は2000年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。

註2：シナプスは神経細胞と他種細胞（神経細胞や筋線維）間に形成される接合部位であり20nm程度の隙間がある。電気刺激が来る側の細胞が前シナプスで刺激が伝わる方が後シナプスである。図2.4および2.6に詳細を記す。

註3：モノアミンにはセロトニン、ノルアドレナリン、アドレナリン、ヒスタミン、ドパミンなどが含まれる。このうちノルアドレナリン、アドレナリン、ドパミンにはカテコール基があるためカテコールアミンと呼ばれる。

註4：脳血液関門：脳と血液の間にあるバリアーのこと。血液の内皮細胞間隙が脳では非常に狭く、グルコースなど限られた物質しか通さない。さらに血管の外側をグリア細胞が取り巻いていて物質の通過を制限している。

註5：パーキンソン病でDOPAを投与された時に「ビタミンB6の多い食物を取り過ぎてはいけない」と指導されるのは、B6はDOPA脱炭酸酵素の補酵素であり、大量のB6により酵素が活性化されて、血液中でDOPAが代謝されてドパミンになると脳血液関門を通過できなくなり、効果が薄れることが懸念されるためである。

参考・引用文献

- (1) ロバート・L・シュミック著 小林力訳：新薬誕生 50-59 頁 ダイアモンド社 2008 年
- (2) 工藤佳久：神経薬理学入門 朝倉書店 2003 年
- (3) 畝崎榮・竹内裕紀共著：精神・神経疾患の薬物治療：オーム社 2012 年
- (4) 姫井昭男：精神科の薬がわかる本（第2版） 医学書院 2011 年
- (5) 医薬品インタビューフォーム「アリピプラゾール」 大塚製薬株式会社 2014 年1月（改訂第15版）
- (6) 医薬品インタビューフォーム「プロナセリン」

大日本住友製薬株式会社 2012 年3月（改訂第7版）

- (7) ニール・シーマン・フィリップ・シーマン・渡辺雅幸著 抗精神病薬受容体の発見ものがたり 星和書店 2011 年
- (8) 日本薬学会編 日本薬学会百年史 1980 年

2.4.6 バイオサイエンスの進歩と創薬

バイオテクノロジーは「バイオロジー」と「テクノロジー」を合わせた言葉だが定義は統一されていない。ここでは遺伝子組み換え技術をコアに細胞融合技術、細胞・組織培養技術を加えた技術を総称して「バイオ技術」とよび、本技術で創製された「高分子医薬品」を「バイオ医薬品」とよぶことにする。

この「バイオ技術」の元をたどると1953年に米国の生物学者ワトソン（James Dewey Watson）とイギリスの物理学者クリック（Francis H. C. Crick）が発見した“2本鎖の構造が互いに相補的な二重らせんになっているDNAのモデル”に行き着く。この「二重らせん」は生物の生命の秘密を解くための今世紀最大の発見と言われている。（1962年ワトソン、クリックはノーベル生理学・医学賞を受賞）

1972年、スタンフォード大学のポール・バーグ（Paul Berg：1980年度ノーベル化学賞）は、サルウイルスのDNA（SV40）と大腸菌のDNAを試験管内でつなぎ、大腸菌に導入して増殖させることに成功した⁽¹⁾。1973年にはスタンフォード大学のコーエン（Stanley Norman Cohen）とカリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）のボイヤー（Herbert Wayne Boyer）はDNAを切断する制限酵素とDNAの断片をつなぎ合わせるDNAリガーゼを利用して真核細胞と原核細胞DNAを持つハイブリッドプラスミドを作成し、これが大腸菌内でRNAを生成していることを確認した^(2,3)。これらが組換えDNAの技術であり人類はこれで『種の壁』を越えるきっかけを作った。しかし、何故かボイヤーとコーエンはノーベル賞を受賞していない。神経成長因子で1986年にノーベル生理学・医学賞を獲得したコーエン（Seymour Stanley Cohen）は別人物である。

やがて、大腸菌のプラスミドにほかの遺伝子を組み入れると、導入されたDNAは大腸菌の増殖によって増え、増えた遺伝子からは特定のタンパク質が大量に作られる基礎技術が完成した。日本で最初の遺伝子工学による成功例は1977年のことであった⁽⁴⁾。この技術は農作物や畜産界へ積極的に応用されていき、1986年には病気や害虫への抵抗性をもったタバコが作られている。1994年には遺伝子組換えトマトが米国で市販された。

医薬品については、高分子のホルモン、タンパク質である酵素、サイトカイン等がターゲットとなったが、初期にバイオ医薬品として成功したのはインスリンであった。

戦後もインスリンの需要は増えていたにも関わらず、ブタやウシのインスリンの利用で副作用が出現し、ブタインスリンからヒトインスリンの半合成品もコストがかかることが問題でヒトインスリンの大量製造が望まれていた。

米国では1970年代の初頭から、ヒトインスリンの遺伝子を微生物中のプラスミドに組み込んで大量培養し、微生物にヒトインスリンを産生させる研究が始まっていたが、1978年には米国のジェネンテック社およびシティ・オブ・ホープ国立医療センターのアーサー・リッグス (Arthur Riggs) と板倉啓壺は、インスリンのA鎖とB鎖に相当するDNAを化学的に合成してプラスミドに組み込み大腸菌にプロインスリンを作らせた後で、化学的な反応を使って二本鎖にするという「プロインスリン法」を開発した。この方法を採用したイーライ・リリー社は1983年、遺伝子組換えにより生成されたヒトインスリン製剤「ヒューマリン[®]」を発売した⁽⁵⁾。

1987年には、ノボ社が独自に酵母菌にインスリン前駆体 (ミニプロインスリン) を作らせ、ヒトインスリンに変換する「ミニプロインスリン法」に成功した。日本では1985年にはヒトインスリンとして承認が降りている。その後もアミノ酸の一部改変や脂肪酸を結合させて薬効の発現と代謝を調整した「超速効型」、「持効型」、「超持効型」と海外の専門メーカーによりインスリンア

ナログが開発され2014年現在も改良が続いている⁽⁶⁾。

インスリンに続いて成長ホルモンやインターフェロンが遺伝子工学法でつくられ、治療に用いられるようになっていった。

バイオ医薬品はタンパク質を主とした高分子医薬品であり、動物細胞や遺伝子組換えで作られるものである。インスリンの例で示した様にバイオ技術でタンパク質の生産が容易になると、生体内物質であるホルモン、酵素、サイトカインだけでなく抗体医薬も対象とされ、1980年代の後半から市場が大きく画期的な医薬品が出現するとして「バイオ医薬品」には多大な期待がかけられた。

1980-1989年にはインターフェロンは α 、 β 、 γ 型すべての6種類が新薬として認可され、成長ホルモン (ソマトトロピン) も1980-1990年に6種類が認可された。しかしながら、後には治療不可能とされていたC型肝炎の治療の切り札となる「インターフェロン」も当初は副作用が強く、臨床での適用が成功せず薬効が充分に出ずに売り上げは低迷した。

その他にも生体内ホルモンや酵素のバイオ医薬品が開発されたが、生体内物質であっても副作用が出る例もあり、また期待通りの薬効が出ないものもあってバイオ医薬品の成果は、難病や遺伝的酵素欠損病などのニッチな領域に限られるようになった。 α -ガラクトシダーゼ、 α -L-イズロニダーゼ、血液凝固因子などは酵素欠損の難病患者に用いられたが、一般の疾病に広く適応されるものではなかった。(表2.7: バイオ医薬品の上市表参照)

表 2.7 バイオ医薬品の上市表⁽⁷⁾

		1980-1990	1990-2000	2000-2010	2010-2014
酵素		0	1	7	1
血液凝固線溶系	tPA	0	2	0	0
	トロンボモジュリン	0	0	1	0
	血液凝固因子	0	2	2	1
		0	4	3	1
ホルモン	インスリン	1	1	5	2
	成長ホルモン	3	3	1	0
	卵巣刺激ホルモン	0	0	2	0
	他	0	3	0	3
		4	7	8	5
ワクチン	肝炎	2	1	0	0
	HPV	0	0	1	1
		2	1	1	1
インターフェロン	α	3	0	3	0
	β	2	0	2	0
	γ	1	0	0	0
		6	0	5	0
エリスロポエチン		0	2	1	1
サイトカイン	G-CSF	0	3	0	0
	インターロイキン2	0	2	0	0
	FGF	0	0	1	0
		0	5	1	0
抗体					
		0	1	14	13
融合タンパク		0	0	1	3
総計		12	19	42	30

その中でエリスロポエチン（erythropoietin：EPO）と G-CSF（Granulocyte-Colony Stimulating Factor：顆粒球コロニー刺激因子）は大型化したバイオ医薬品であった。エリスロポエチンは赤血球系幹細胞を分化させ、赤血球の産生を促進する分子量 30,000 の糖蛋白ホルモンであり、G-CSF は、サイトカインの一種で分子量約 19,000 のタンパク質で顆粒球産生を促進し、好中球の機能を高める作用をもっている。

熊本大学医学部の宮家隆次は 1977 年にヒトの尿から EPO を精製したと発表した。1985 年には、アメリカのバイオベンチャーである「アムジェン（Amgen）」と「ジェネティック・インスティテュート（Genetics Institute）」が遺伝子組換えで EPO の生成に成功したと発表した。両グループともに宮家の精製した尿由来 EPO（再生不良性貧血患者の尿 2.5 トンから 10mg の純化したエリスロポエチンを精製した）から研究を始めたのである。

その後「アムジェン」と「宮家と組んだジェネティク・インスティテュート」との間に 1987-1992 年に特許係争が続いたが、アムジェン側の勝利に終わった。

日本ではキリンはアムジェンと、中外はジェネティク・インスティテュートと契約して国内臨床開発を行うこととなった。1990 年には透析施行中の腎性貧血の治療薬として、キリンは遺伝子組換え技術によるヒトエリスロポエチン製剤（エポエチン- α ）の製造承認を取得した。中外も 1990 年に「透析施行中の腎性貧血の治療」を効能・効果としてエポエチン- β の承認を受けている。

1990 年当時のバイオ産業の将来予測として「特許庁の特許出願技術動向調査」によれば、2020 年にはゲノム創薬で 5.4 兆円、遺伝子治療で 2.7 兆円、遺伝子診断で 7,200 億円、再生医療で 2.3 兆円の市場になるとしたが、実際には予測は大きく下振れし、バイオ医薬品は 1990 年代から 2000 年にかけて低迷することになった。

しかし、21 世紀になりがんや免疫の領域では特定の細胞の特定のタンパク質に対する抗体が大きな薬効を示すことが分かり^(註1)、多くの企業が研究開発費を投入してバイオ医薬は息を吹き返し大きく発展することとなった。現在は「がん・免疫」の疾病領域はバイオ医薬品の最もホットな領域となっている。

国立医薬品食品衛生研究所の生物部の資料によると、2000-2014 年までに 26 種の抗体医薬品が上市されている⁽⁷⁾。抗体医薬は「マウスの遺伝子をヒト型に置き換えるヒト化技術」と「培養した CHO 細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）を利用してヒトの免疫

グロブリンを作らせる技術」が重要なキー技術であった。まもなく技術の進歩で製品の安定・大量供給が可能になり、ヒト化抗体による副作用は大幅に減少し、治験が行いやすくなって実績が積み上げられた。

また、バイオ医薬品のターゲットとして低分子医薬で充分に対応出来ていない「がん」や「自己免疫疾患」を対象としたこともあり、次々と新しい製品が上場されていった。上記の 26 種の医薬品の中では 14 種が抗がん薬であり、関節リウマチや腎移植などの免疫に関するバイオ医薬品は 6 種類を占めている（表 2.7 参照）。

抗体分野での日本人科学者は大きな貢献をしてきている。生体は、膨大な数のタンパク質に結合する抗体を作ることができるが、限られた数の遺伝子で、このような多種多様な抗体を作る仕組みについては免疫学の長年にわたる謎であった。この問題を見事に解決したのが、1987 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した利根川進の理論であった。H 鎖遺伝子で言えば、V、D、J という領域それぞれに複数存在する抗体遺伝子の断片がランダムに選択され結合されて可変領域の遺伝子が形成され、その組み合わせにより多様性が生ずるというものである。

さらに、抗体遺伝子の成熟には定常領域の配列が変わる「免疫グロブリンクラススイッチ」という現象と、可変領域のさらなる多様性を生み出す「体細胞超変異」という現象が知られているが、これらの現象の解明には本庶佑の研究が大きく貢献している。

この様な技術でヒト型のモノクローナル抗体を大量に生産できるようになったが、抗体医薬品の生産のためには大がかりな培養設備が必要で、多大な研究開発費が必要となっている問題も生じている。

一方、バイオ医薬が逆風に会った頃、バイオ技術は低分子医薬品の創薬の手段（tool：創薬支援技術）として大きな役割を果たすようになっていった。「バイオ技術」として マイクロアレイ等の「チップテクノロジー」、細胞の分離のための「自動セルソーター」、DNA 増殖法である「PCR（ポリメラーゼ連鎖反応；polymerase chain reaction）」^(註2)、自動化された塩基配列の決定装置である「DNA シークエンサー」、たんぱく質のアミノ酸配列を自動的に解析する「ペプチドシークエンサー」などが生み出された。

これらは、「ゲノム創薬」^(註3)として低分子医薬の新規なターゲットの発掘やその検証（ターゲットバリデーション）に活用されるようになった。

新薬の評価には病態動物が必須であり、ある遺伝子を欠損させたノックアウトマウスや遺伝子導入したトランスジェニックマウスが作られ研究開発に貢献して

きたが、近年動物愛護の観点から in vitro で病態動物の代替をする方法が研究されていて、この分野にも「バイオ技術」の活用が期待されている。

また、細胞生物学も発展し 1957 年には岡田善雄により報告されたセンダイウイルスを使った「細胞融合に関する論文」は大きな反響を呼び画期的大発見とされた。これ以後、他動物との細胞融合ができることが分かり、細胞レベルでの遺伝学やウイルスによる発がんの研究が飛躍的に進展し細胞融合はバイオ技術の大きな柱の一つになった。

細胞分化と再生の技術は「遺伝子治療」、「クローン動物」、「ES 細胞」、2012 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した医学者山中伸弥の「iPS 細胞 (induced Pluripotent Stem cell)」と様々な技術を生み出して発展を続けている。これらの技術の利用としては最終的には「再生医療」を目指しているが、薬効や治療面だけでなく、細胞の量産のためには培養液へのウイルスのコンタミなどを防ぐ安全性の確保、培養、精製プロセスでの安定生産や品質の保証、それらの検証システム、時間の短縮化、コスト低下など行うべき項目が幾つもあり今後の課題は少なくない。

これら「再生医療に関する技術」の当面の出口としては「創薬支援のための手段」としての活用である。創薬のプロセスの一つである「ターゲット発掘」や「ターゲットバリデーション」(ターゲットディスカバリーターゲットバリデーションは 3 章を参照のこと) はバイオ技術の集積する場であり 21 世紀型新薬の創製に大きな貢献を果たすことが期待されている。ヒトの細胞や組織を使って初期のスクリーニングすることは困難であったが、iPS 細胞の技術を使えば創薬の初期からヒトの系を使つての薬物の評価が可能になることが期待されている。ノックアウト動物や遺伝子挿入病態動物の作成も技術が進み創薬研究へ活用されている。

註 1：抗体医薬：抗体が特定のタンパク質に特異的に結合するとそのタンパク質は本来の働きをすることが出来なくなる。がん細胞活性化のキーとなるタンパク質の抗体を使うと、がん細胞の活動を抑制して抗がん作用が期待される。

註 2：PCR は 1993 年にノーベル化学賞を受賞したマリス (Kary Banks Mullis) が発明した DNA ポリメラーゼを使った DNA 増幅技術であり、分子生物学に与えた影響は大きい。犯罪捜査でも使われ有名になったが、その DNA 鑑定では PCR 法で数十億倍から数千億倍に増幅した DNA が使われている。

註 3：ゲノム創薬：ゲノムの解析やゲノム関連技術を創薬の中に取り入れること。創薬のターゲットを探しだし、それを検証して創薬につなげていく方法論やスクリーニングの中に技術を使

うこと等を含めてゲノム創薬とよんでいる。3 章を参照のこと。

参考・引用文献

- (1) Jackson DA, Symons RH, Berg P. : Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian 40. Proceedings of National Academy of Science of USA 69 (10) : 2904-2909 (1972)
- (2) Cohen SN, Chang AC, Boyer HW, Helling RB : Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. Proceedings of National Academy of Science of USA 70 (11) : 3240-3244 (1973)
- (3) Morrow JF, Cohen SN, Chang AC, Boyer HW, Goodman HM, Helling RB : Replication and transcription of eukaryotic DNA in Escherichia coli: Proceedings of National Academy of Science of USA. 71 (5) : 1743-1747 (1974)
- (4) K. Nagahari, T. Koshikawa, K. Sakaguchi : Cloning expression of the leucine gene from Thermus thermophiles in Escherichia coli. Gene 10 : 137-145 (1980)
- (5) ノボ・ノルディスクファーマ社 ホームページ (2014 年) より抜粋
- (6) イーライ・リリー社 ホームページ (2014 年) より抜粋
- (7) 公開資料：我が国で発売されたバイオ医薬品：国立医薬品食品衛生研究所生物薬部 2014 年 4 月改正
- (8) 各社の製品の発売年、適応症等は「医薬品インタビュー・フォーム」より抜粋。

2.4.7 日本くすり事情 (その 3：現在の医薬品業界)

医薬品市場の変動

2013 年の厚労省の『医薬品産業ビジョン 2013』によれば 2011 年度の日本の医薬品市場規模は 9.3 兆円であり、医療用医薬品が 8.7 兆円で大衆薬市場は残りの 7%である。2000 年度では、市場規模は 6.7 兆円で、医療用医薬品は 5.9 兆円であり全体の 88%をしめていて大衆薬は 12%であった。この十年間、毎年医療費抑制がさげば薬価引き下げや後発品使用推奨の対策が取られている。しかしながら、通してみれば医療用医薬品市場は売り上げを伸ばしていて、この 10 年間

増加を続ける総医療費の中、薬剤費は 20-22% の率を維持している（図 2.14 参照）⁽¹⁾。

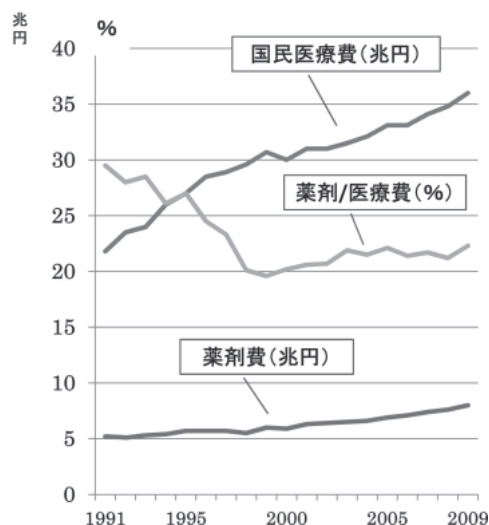


図 2.14 最近の国民医療費・薬剤費の推移 (1991～2009)

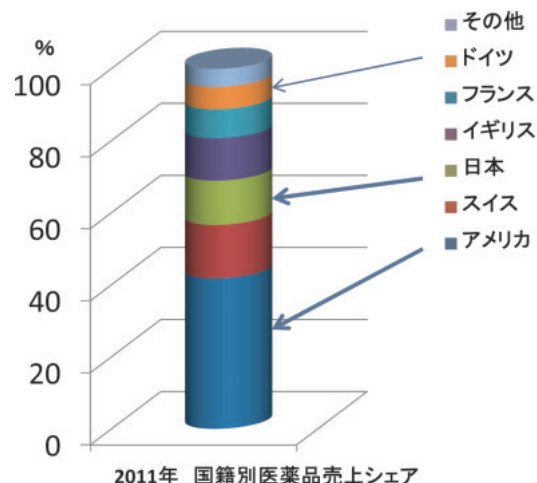
厚労省資料「医薬品産業ビジョン 2013 (資料編 4 頁 2013 年)」より作図

過去に遡ると 1970 年には 7,700 億円であった医療用医薬品生産額は 1980 年には約 3 兆円 (10 年間で 3.9 倍の成長率) になり、1990 年には 4 兆 7,000 億円 (10 年間で 1.6 倍の成長率) に、1995 年には 5 兆 2,000 億円 (5 年間で 1.1 倍の成長率) となっている。

世界市場は 2007 年に 7260 億ドルであったが、日本以外のアジアやアフリカ、中南米の市場が年々増加して 2011 年には 9530 億ドルとなっている。この世界市場の中で日本は 1980 年代からアメリカに次ぐ世界第二の市場規模であり、2011 年ではドイツとフランスにイタリアを合わせた額 1,140 億ドルに匹敵する 1,116 億ドルとなっていて世界市場の 11.7% を占めている。

2007-2011 年の間は北米 (アメリカ+カナダ) が世界市場の 40% - 36% であり、その期間、日本は世界市場のほぼ 10% 前後を占め第二位であった。さらに過去を見てみると世界市場の中で日本の市場は 1985 年には 15% であったが、1990 年には 19%、1995 年には 21% と市場が増えている。この年以降の日本市場は減少を始め 2000 年には 15% となっている⁽²⁾。世界で最も薬の好きな国民と言われた所以である。その後、世界市場が開発途上国の発展で増大していて、そのために日本市場は相対的に減少している。

図 2.15 は医薬品売上高上位 30 社の国籍別にみた医薬品のシェアである。日本企業は上位 10 社以内では武田薬品のみであるが、30 社までの総計では世界で第 3 位のシェアとなっている。



厚労省資料 医薬品産業ビジョン(資料編) 2013 年より

図 2.15 医薬品売上 上位 30 社 国籍別シェア (2011 年)

(厚労省資料「医薬品産業ビジョン 2013 年 (資料編) 16 頁 2013 年」)

これらの数字をどうみるかは意見の分かれるところである。国内向けの医薬品を中心に研究開発を続けてきた日本創薬企業の方針がグローバル変化には追いついていないが、今後のグローバル戦略への対応が重要であると同時に国内中心の創薬も戦略の一つとしてあるのではないかな。

最近の研究では遺伝子多型や SNPs (一塩基遺伝子多型) により個人によってアミノ酸配列に差のあるタンパク質ができ、それが薬の効き方に違いを与えていることが分かってきた。この様な遺伝子の違いは個人だけでなく人種によっても異なる特徴があり、人種を越えて全ての人に効く薬を創製することの困難さも分かり始めている。創薬の方向性は人類共通で使える薬ばかりではなく、特定の個人あるいは人種用に処方されるものが出来て二分化されていくことも考えられる。

先発品と後発品

医薬品は処方箋を必要とする医療用医薬品と薬局で買える大衆薬 (一般薬) があり、医療用医薬品には先発品と特許期間の切れた後に発売される後発品 (ジェネリック品) があり、日本では 2007 年から 2011 年の間に後発品は数量ベースで 17% から 23%、金額ベースで 5.9% から 8.8% へと成長している⁽¹⁾。

先発品の研究開発には費用がかかり、特に臨床試験の規模が大きくなっているために一つの新薬を出すための研究開発費は百億円を超えるようになってきている。新薬の創製には開発中止分を考慮すると数百億円

とも言われる研究開発費が必要とされる。2011年度の医薬業界の平均研究開発費は対売上高の12%であり、情報通信機器製造業の6.44%、電子回路・電子部品製造業の6.39%、電気機械器具製造業の5.9%や自動車・付属品製造業の4.78%と比べると圧倒的に高い比率であり、1980年代からこの比率はあまり変わっていない⁽⁴⁾。

一方、薬剤費の抑制のために後発品の処方推奨されていて患者の意識も変化している。大手企業でも後発品を取り扱う企業が増えてきている。長い歴史で安全性と効果が保証された安価な医薬品の重要性が再認識されてきたのである。

しかしながら、このような状況においても企業側には売り上げ維持や成長のために新薬には成長ドライバーとしての役割が期待されていて研究開発の重要性が強調されてきた。ブロックバスター（画期的新薬で大型医薬品）を上市するためにはターゲットの設定が優れていて疾病の原因の本質に迫るものであること、研究開発のスピードを上げるためには総合的に薬効や副作用が判断されて速やかなフィードバックの仕組みが作られていて効率的な研究開発の準備が整っていること等が要求されてくる。各企業の特徴を活かした独創性のある努力に期待したい。

疾病領域別の国内市場

国内に限って2011年の薬効大分類で出荷額をみると①循環器官用薬（降圧薬・高脂血症・心臓関係薬等）が16.6% ②中枢神経系用薬（うつ・不安・統合失調症・認知症・解熱鎮痛消炎薬等）が10.8% ③その他の代謝性医薬品（糖尿病・肝臓疾患等）が10.3% ④消化管用薬（抗潰瘍薬・健胃・整腸等）が7.4%であり。この上位の4領域は1990年以降ほとんど変わっていない。

大きな変化としては1990年に第2位であった抗生物質が2000年には5位となり、2011年には10位以内にも入っていない。衛生環境や栄養状態の改善と一般人への医療知識の普及によって感染症が減少し、不要な抗生物質や化学療法薬の処方を減らすことになって日本人の抗生物質信仰も下火になっていくのである。

1990年に5位であった代謝性医薬品がその後は4位以内に入っている。2000年には10位以内になかった抗がん薬が2005年には8位に2011年には5位と伸びてきている（表2.8参照）。

表 2.8 薬品薬効分類別国内出荷金額シェア

1990年	2000年	2005年	2011年
薬効大分類(シェア)			
循環器官用薬 13.8%	循環器官用薬 16.9%	循環器官用薬 18.1%	循環器官用薬 16.6%
抗生物質 11.2	消化器官用薬 8.2	代謝性医薬品 9.4	中枢神経用薬 10.8
中枢神経用薬 9.2	中枢神経用薬 8.1	中枢神経用薬 9.3	代謝性医薬品 10.3
消化器官用薬 8.9	代謝性医薬品 8.1	消化器官用薬 8.0	消化器官用薬 7.4
代謝性医薬品 7.9	抗生物質 6.2	外皮用薬 4.8	腫瘍用薬 7.3
外皮用薬 5.7	外皮用薬 5.9	抗生物質 4.6	生物学的製剤 5.3
診断薬 5.6	血液・体液用薬 5.0	血液・体液用薬 4.5	血液・体液用薬 5.1
ビタミン剤 4.7	生物学的製剤 4.2	腫瘍用薬 4.4	アレルギー用薬 4.1
呼吸器官用薬 4.5	感覚器官用薬 3.8	生物学的製剤 4.0	外皮用薬 4.0
血液・体液用薬 3.1	ホルモン剤 3.7	感覚器官用薬 3.6	感覚器官用薬 3.5
その他 25.3	その他 29.9	その他 29.4	その他 25.8

（厚労省資料「医薬品産業ビジョン2013年（資料編）14頁」「薬事工業生産動態統計」より）

この表から「生活習慣病」と「がん」が21世紀の疾病の中心になっているのが窺える。特に現在医薬品の中心となっている「生活習慣病薬」は21世紀になり技術的には薬として完成の域に近づいているが、1950－1980年にビタミン剤や抗生物質がたどった道、すなわち、「新薬が要求された時期」を過ぎても「売上が維持された時期」を経由して「やがて需要が減っていく」というパターンを取ることも予測される。この売り上げを継続するための対応策には今後留意しなければならない。

消化器官用薬の売り上げも大きく長く上位を占めている。経口抗潰瘍薬（H₂阻害薬やプロトンポンプ阻害薬）が多く処方されているが、健胃・整腸薬も他の薬と併用され処方されることも売り上げに寄与している。

抗がん薬はこれからの大きなターゲットであるが、従来の医薬品とは異なるコンセプトが必要な領域であり、「バイオ技術の活用」と「診断検査」も含む「個別化医療のコンセプト」も考慮していかなければならないであろう。

医薬品業界のグローバル化

厚労省の「薬事工業生産動態統計」によれば2011年国内医薬品総出荷額に対する外資系企業の出荷額は36.2%になっている。1991年には18.6%であり10年で2倍強に成長している⁽¹⁾。

日本企業の海外売上比率は2007年以降、総売り上げの35－37%程度で横ばいである。

研究開発をしてみると、厚労省資料の最新資料（日本企業の新薬の内訳について：中央社会保険医療協議

会 薬価専門部会（第82回）2012年8月22日 専門委員 禰宜寛治 加茂谷佳明）によれば2008年4月以降2012年5月までに日本で承認された新有効成分は89品目であり、日本企業が研究から開発まで創製したものが49.4%であり後は海外からの導入品であった。

戦後しばらくの導入品優先の時代から1970年代以降は改良新薬を中心とした国内自社品が増加し、画期的新薬も登場したが、それ以降再び海外からの導入品が増えてきている。個別化医療の時代に向けて国産用薬の開発も必要になる。グローバル化（全世界を視野に入れた戦略）とガラパゴス化（国内重視の戦略）のバランスをどうするかも留意すべきであろう。

参考・引用文献

- (1) 厚生労働省資料：医薬品産業ビジョン2013年「薬事工業生産動態統計調査」（2014年10月1日閲覧）
- (2) 厚生労働省資料：医薬品産業ビジョン2013年「資料編2頁：医薬品市場規模（世界）＜販売額＞の推移」（2014年10月1日閲覧）
- (3) 独立法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター「データで見る俯瞰対象分野」日本企業の新薬の内訳2012年（2014年8月10日閲覧）
- (4) 経済産業省産業技術環境局技術調査室「我が国の産業技術に関する研究開発活動の動向－主要指標と調査データ－」第13版（2013年8月10日閲覧）

3 | 創薬技術の進歩（システムサイエンスとしての創薬）

ここまで時系列で医薬品の進化を述べてきたが、ここでは創薬プロセスの進化を「技術の切り口」から捉えることにする。

3.1 薬の作用点

生体内ではホメオスタシスが保たれているが、外部や内部からある異常な情報（刺激）が加わると情報伝達（刺激伝達）に狂いが出てきてホメオスタシスが乱れる。これが継続すると組織、器官、生体にも非正常な状況が生じることになる。この原因となる異常な情報の発信元を除去するか（例えば病原菌の除去）、異常な情報伝達（刺激伝達）系を正常に近づけるか（例えば炎症部位での炎症物質の除去）するのが薬の役目である。

薬は細胞内あるいは細胞間の刺激の伝達を抑えるか促進することによってその効果を発揮する。例えば酵素阻害薬はある過剰な働きをしている酵素を阻害して次の過程に進まないようにすることにより薬効を発揮する。薬が受容体の拮抗薬（アンタゴニスト）である

場合は受容体に薬が拮抗することにより多量な刺激伝達を抑制して正常に近づけることとなる。薬が受容体の作動薬と同じ作用があるなら、低下している受容体機能を刺激して強い刺激伝達をおこし、正常に近づけることになる。図 3.1 参照。

分子レベルで見れば、薬の作用点はタンパク質であることが多い。薬の作用点を調べた論文によれば、2000 年時点で①受容体（レセプター）：（45%）②酵素（28%）③膜輸送タンパク質（5%）④核内受容体（2%）である。創薬のターゲットは 80% 近くが「酵素」か「レセプター」であると言える⁽¹⁾。

現在の創薬のプロセスの基本となったのは、化学療法薬の選別に使われたプロセスである。化学療法はヒト外部の病原体微生物が標的であったため、比較的単純な系で創薬は進めることが出来た。

1950 年代にはブラックによってヒスタミンの H_2 受容体の拮抗薬が創製され、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の患者に投与され画期的な効果を上げているが、この頃に近代創薬の研究開発プロセスの基本型は完成している。このプロセスをまとめてみたのが、図 3.2 である。

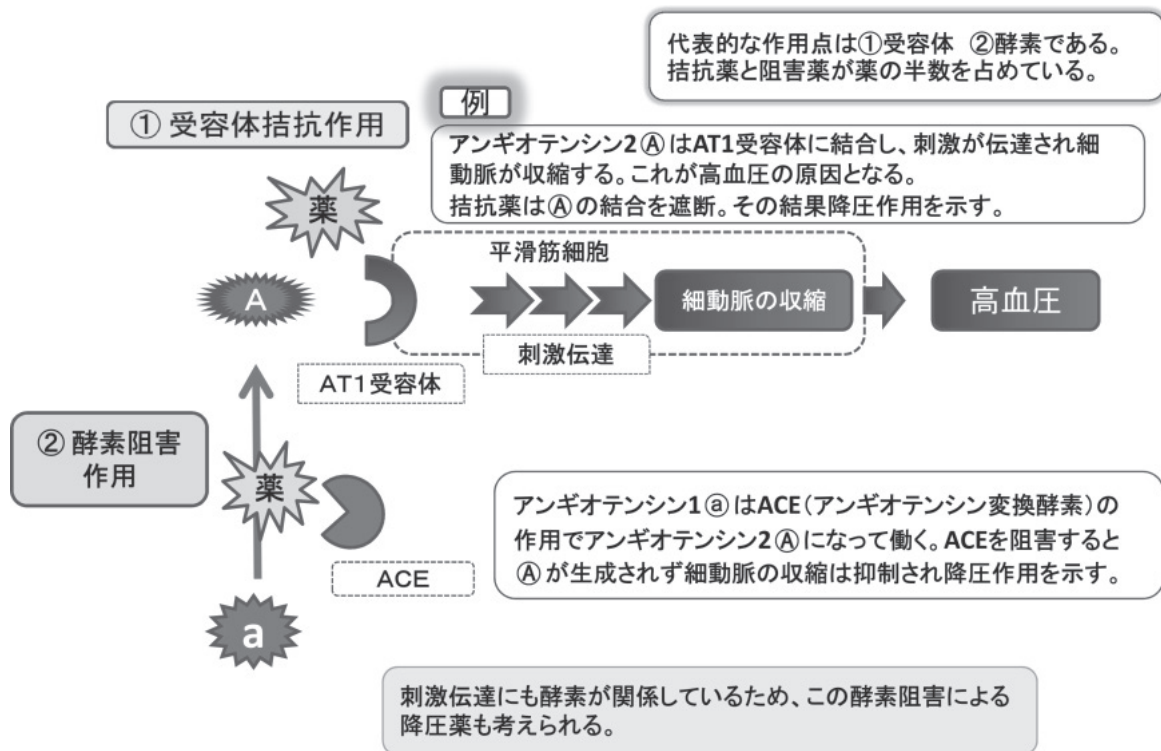
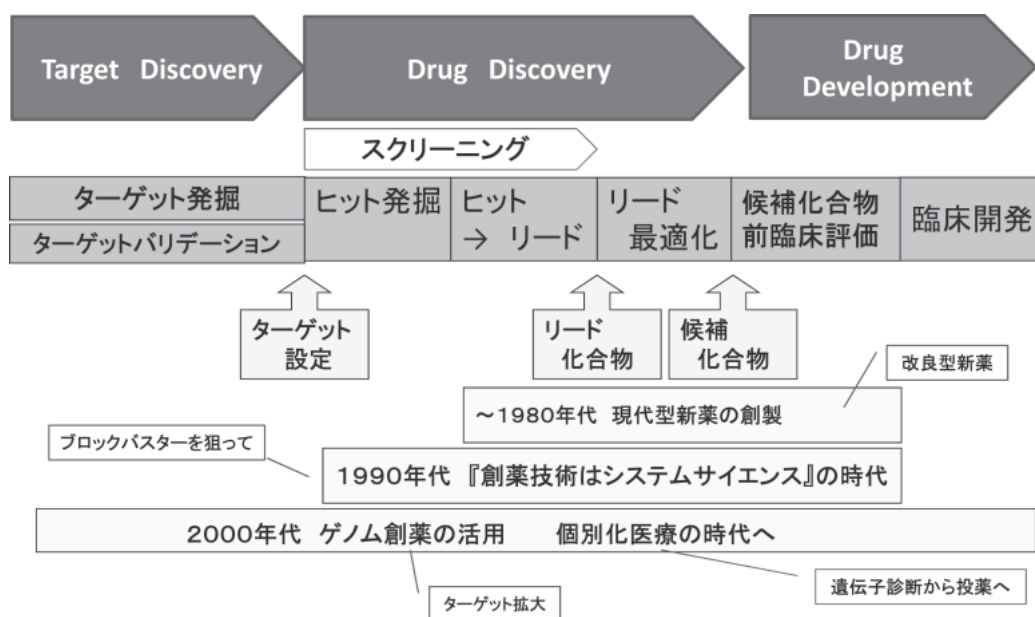


図 3.1 薬の作用点（降圧薬については 4.2.4 レニン・アンギオテンシン系を参照）



1980年代までは新規な構造式の化合物をリードとするよりも既知化合物リードとした「改良新薬」が多かった。1990年代は「創薬はシステムサイエンス」と言われるほどに多くの科学技術の集積の場となり、より多くの化合物から理論的に候補化合物を絞り込むようになった。2000年代に入ると「ゲノム創薬の時代」となり、ターゲットが従来とは発想が異なるものが出現してくる。また、臨床と基礎分野の結びつきが強くなり、「診断」と「薬」は協調して患者を選び、薬効がより確実になる投与方法が模索されるようになった。医薬の上市までには15-20年の歳月を要するため、2010年代の上市製品は1990年代に行われた創薬研究開発の結果と言える。「ゲノム創薬」の結果が出て来るのはこれからのこととなる。

医薬品の研究開発では臨床試験を「開発」と言い、それ以前の過程を「研究」とよぶことが多い。

図 3.2 創薬プロセスの進化

3.2 創薬プロセスの推移

図 3.2 の流れに沿って創薬プロセスについて解説を加える。

(1) 標的（ターゲット）発掘し設定する。

薬のターゲットを決めるためには対象となる疾病を決め、薬が作用するタンパク質（現在のターゲットはほとんどがタンパク質なのでタンパク質で話を進める）を決める必要がある。疾病・患者の動向、臨床現場における必要性、既存する薬の改良点の明確化と差別化だけでなく、事業的にも既存薬とのすみ分けなどを調査し、売上高、採算性等をも考慮してターゲットが決められる。

戦後ターゲットとして選ばれたのはレセプターか酵素であり、先に述べた様に、長い間この二つが薬のターゲットの主たるものであった。ある疾病のターゲットは必ずしも一つではないが、「既に存在する薬」を選べばターゲットは同じである。このような薬では薬効には質的な大きな差はないだろうが、副作用や投与方法で特徴付けをすることが出来る。この様なターゲット選びで始まる創薬を「改良新薬」とよぶ。

1990年代半ばになるとゲノム創薬の時代になり遺

伝子の解析から疾病に関与する新たなターゲットを探す「ターゲット発掘（target discovery）」^(註1)なる言葉も現れた。

(2) 評価・選別系（スクリーニング系）の確立

「ヒット化合物の発掘」から「リード化合物の最適化」までを「Drug Discovery」とよびいわゆるスクリーニングの段階である。この過程でまずは「スクリーニングの系」を作る必要がある。化合物が薬としての可能性をもつかどうかをみる第一段階であり、多くの化合物を処理するためには簡単で再現性の高い系を工夫する。これが各社の独創性が出る場となる。

- ・*in vitro* 試験系（試験管やシャーレ内で行える実験系。酵素やリセプターを未精製あるいは精製して使う。組織、細胞を使うこともある）
- ・*in vivo* 試験系（全動物を使った薬効評価系で評価する。病態動物など）
- ・*in silico* 系（ゲノム創薬では過去の情報を元に、コンピュータだけでヒット化合物やリード化合物をスクリーニングする手法も出現した）

(3) リード化合物の設定

多くの化合物をスクリーニングして、これから評価する化合物の基本子骨格を決めることであり、この

リード化合物には薬効、薬物代謝、安全性などの初期設定の規準（クライテリア）を越えるものが選ばれる。

・既存薬をリードとする場合

基本骨格があるので、設定は簡単であるが化合物の基本骨格から大きく離れられないために新薬としての特徴を出すことは難しくなる。改良新薬と呼ばれる薬は最初からリードとなる化合物が存在しその周辺化合物を合成して評価することが多い。日本の得意とする手法と言われるが、欧米でも画期的な新薬が登場した後は複数の改良新薬が続くのがごく一般的である^(註2)。

・ランダムスクリーニングでリード化合物を設定する場合

参考にする化合物の基本骨格がない時には、ランダムに化合物をスクリーニングしてリード化合物を選んでいくこととなる。ランダムに用いられる化合物群は「化合物ライブラリー」と呼ばれ各社が独自の化合物を描いている。重要なのは化合物の数ではなく、基本骨格の種類が多いほど評価系でヒットする確率は高くなると考えられる。また、各社が保有するライブラリーには各社のもつ化合物の特徴やオリジナリティが現れることになる。

スクリーニングの対象となるのは合成化合物だけでなく、基本骨格の幅を広げるために菌やかびの培養濾液や植物抽出液も用いられる。

多くの抗生物質は菌やかび由来であるが、日本発の世界レベルでの画期的新薬である「プラバスタチン」や免疫抑制薬として世界的ピカ新の藤沢薬品の「タクロリムス」も菌体の培養濾液から発見されている。

短期のスクリーニングで完璧なリードとなる化合物が出現することは少ないが、ある程度の薬理活性をもった幾つかの化合物が発見されることがある。これを「ヒット化合物」と言う。複数のヒット化合物が共通の化学構造（基本骨格）を持つ場合は、『単一かあるいは複数の分子において受容体や酵素に認識され生物学的活性の原因となるひとまとまりの構造的特徴』すなわち「ファルマコア」⁽²⁾があることを意味する^(註3)。

この情報を元に、「メディシナルケミスト：medicinal chemist：前述」は構造活性相関を想定しながら側鎖分子を変化させて、薬効を高め、副作用を低くしながら「リード化合物」を絞り込んでいくことになる。

(4) 最適化

リード化合物からより詳細に化合物の化学修飾を行い、より高活性で副作用の少ない開発候補化合物を選別していく過程を「最適化」といい、メディシナルケミストの発想と技術力が求められる場である。

最適化のプロセスでは薬効は一つのスクリーニングの評価系だけで判断するのではなく、複数の評価系を加えて評価するが、その中には幾つかの全動物モデルも含まれてくる。また、薬効だけでなく、簡単な毒性試験で急性の毒性が出ないことや薬物動態の性質が良いことも確認して開発候補化合物を選別することになる。薬効評価部門、化合物合成部門、安全性評価部門、薬物動態^(註4) 評価部門の連携が重要となる重要な過程である。また、それぞれの部門の判定基準が重要な点であり、基準が高すぎると候補化合物にはなかなか行きつけず、基準が低いと候補化合物は陳腐なものとなる。この各部門連係の仕組みが日本の創薬企業で完成するのは1980年代であった（2.4.1 参照）。

(5) 前臨床試験（非臨床試験）

開発の候補化合物が選別されれば、GLP（Good Laboratory Practice）に従って、臨床入りのための必要な試験が行われる。この試験を前臨床試験とよぶ（あるいは非臨床試験とよぶこともある）。薬効の確認、安全性試験、薬物動態試験、候補化合物の規格設定などが含まれるが、併せて慢性安全性試験や薬効の動物試験、規格設定のために大量合成法の検討が始まる。

GLPは、安全性に関わる非臨床試験の信頼性を確保するために試験所に適応される基準であり、1979年に世界に先駆け米国において制定された。1981年には経済協力機構（OECD）がGLP基準を策定し、これを元にしたGLPの導入を各国に求めた。これを契機として各国において各種のGLPが制定されている。日本では1983年に医薬品GLP基準が施行された。その後厚生労働省令化や安全性薬理試験への適用等の変革を遂げてきた。GLPは1997年に省令化されている（前述：2.4.1 参照）。

日本には、GLPプログラムが6つ（医薬品／医療機器、労働安全衛生（安衛法）、新規化学物質（化審法）、農薬、飼料添加物、動物用医薬品／動物用医療機器）存在しており、それらを管轄する規制省庁は4つとなっている^(3, 4, 5, 6)。

Good Manufacturing Practice（GMP）は「治験薬」を製造する際に遵守すべき適切な製造管理および品質管理の方法ならびに必要な構造設備に係る事項を定めた基準である。

米国で起こった薬害に端を発して1963年に米国でGMPが制定されたが、1969年に世界保健機構（WHO）が「医薬品の製造及び品質管理に関する規範」を勧告した。日本では1974年に「医薬品の製造及び品質管理に関する基準」として厚生省から都道

府県に通知された。一方、日本製薬工業協会は自主的に GMP 作成を検討し 1973 年に同協会の自主規範 (JGMP) を作成している。1980 年に GMP が厚生省令として公布された^(7, 8)。表 3.1 および表 3.2 に創薬プロセスをまとめて示している。

表 3.1 創薬プロセス (探索研究)

探索研究段階		
候補物質の探索・創製		
ターゲットディスカバリー 基礎研究	ドラッグディスカバリー 探索研究前期	ドラッグディスカバリー 探索研究後期
・創薬ターゲットの選定 ・ターゲットバリデーション	・ヒット化合物の発見 ・リード化合物の発見	候補化合物の最適化
・コンセプトの確認 (特許・競合・市場・医療環境 医療ニーズ等)	評価サンプルの確保 ・合成・天然物・バイオ生成物 ・コンビケムサンプル	ドラッグデザイン ・薬効 ・薬物動態(予備試験) ・安全性(予備試験)
・活性評価系の確立 ・ターゲットの バリデーション(検証)	スクリーニング試験 ・セネラルスクリーニング ・in silicoスクリーニング ・HTS	複合評価系による試験 (in vitro/in vivo試験)

MBC 内部資料 2006 を改定 :MBC は三菱化学ビーシーエル(株)

表 3.2 創薬プロセス (前臨床試験段階)

前臨床試験段階	
臨床試験候補化合物の確定 / 適正評価試験	
GLP・GMP 準拠	
合成・バイオ	構造確認・原体製造法研究・大量サンプル確保
製剤	製剤設計・製剤製造法研究・製剤サンプル製造
品質検証	物性及び分析法研究・規格設定
	安定性試験(原体・製剤)
薬効	高次薬効評価・作用機序解析・安全性評価試験
薬物動態	測定法検討・薬物動態および代謝物の検討
安全性	一般毒性(単回/反復投与)・TK試験・遺伝毒性(変異原性) 生殖発生毒性(Seg I, II : 通常臨床ステージ後)・特殊毒性

厚生省令第21号に則り、試験はGLP適合施設で実施する

MBC 内部資料 2006 を改定

(6) 臨床試験

臨床試験は「治験」ともよばれ第一相から第三相に分けて臨床の試験を GCP に基づいて実施している。

- ・第一相 (Phase I) は同意を得た「少数の健康人 (ボランティア)」を対象に、安全性の試験を行う。
- ・第二相 (Phase II) は同意を得た「少人数の患者」を対象に有効で安全な投薬量や投薬方法などを確認する。
- ・第三相 (Phase III) は同意を得た「多数の患者」で、「二重盲検試験」などにより、既存薬などと比較試験を行い新薬の有効性および安全性を確認する。一群が数千人以上に上る治験も少なくない。

GCP (Good Clinical Practice) とは「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」のことで、治験を適正に実施するための国際基準であり、日本では厚生労働省令としてまとめられている。治験に参加する人の人権・安全が守られていること、医薬品の開発が科学的に行

われ、開発中の薬の情報が正確に集められていることの確認を目的としている国際基準である。「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」は 1985 年に公表された後、1988 年に薬務局長による行政指導として定められ 1990 年から運用が開始された。1997 年 4 月には「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 = 新 GCP」が制定され翌年 1998 年に実施されている⁽⁹⁾。

医療上の有効性、有用性及び安全性が確認された後、創薬企業は厚生労働省に製造承認申請を行う。これを受けて厚生労働省は「総合機構」で審査にかけ、その結果を元に薬事・食品衛生審議会 (厚労大臣諮問機関) に諮る。承認された医薬品には厚労大臣から「製造販売承認」が与えられる。その後、薬価が定められて上市に至ることになる。

これ以外にも創薬に関与する大きな基礎技術や応用技術として、薬物吸収・分布・代謝・排泄を制御して標的場所に速やかに到達させ、長く保持し、不要になれば速やかに排泄させるように制御するシステムに関するものがある。DDS (Drug Delivery System) である。薬物輸送システムともよばれている。最初から特徴付けのために DDS が工夫された薬もあるが、臨床で使用されてから薬の弱点に分かり、それを改善するために工夫を加えて剤型追加等で認可を受けることも多い。本技術については別途まとめることとする。

これまでに述べた創薬の基本プロセスは医学、分子生物学、生化学、薬理学の進歩によって疾病の原因が分子レベルで解析されるようになり、1960 年代から改良されて進化していった。また、遺伝子工学や分子生物学が 1970 年代から急速に進歩し、遺伝子情報が増え疾病によっては遺伝子レベルで解析されるものも出てきた。科学の進歩を取り入れて創薬プロセスは複雑になり、より多角的な技術が集積する場となっていくのである。表 3.3 に臨床試験による創薬プロセスをまとめた。

表 3.3 創薬プロセス (臨床試験)

臨床試験段階			
探索的臨床効果検討から検証的臨床効果検討			
第 I 相試験 (Phase I)	初期第 II 相試験 (Phase II a)	後期第 II 相試験 (Phase II b)	第 III 相試験 (Phase III)
健康人での忍容性・薬物動態検討試験	患者での有効性・安全性試験 (瀬踏み試験)	適応症・症状用量依存性・至適用量等の検討	拡大臨床試験で有用性検討・二重盲検比較試験
(臨床試験: GCP 準拠)			
○治験実施計画書 ○臨床試験デザイン ○生物統計 ○治験審査委員会 ○臨床研究会組織 ○初回治験届と治験相談 ○治験医療機関との契約 ○インフォームド・コンセント ○臨床モニタリング ○データ管理 ○データ解析 ○監査と信頼性保証 ○治験総括報告書作成 ○申請前相談			
(非臨床試験)			
○慢性毒性試験(ラット イヌ等) ○生殖毒性試験 ○がん原性試験			

MBC 内部資料 2006 を改定

ある有効な薬がある場合、その化学構造を基本として類縁体を合成して評価し、その薬の薬効を強めることによって投与量を減らし、相対的に副作用を弱める方向で改良新薬が作られてきた歴史があった。しかし、疾病に関与し創薬のターゲットになりうると想定される遺伝子やタンパク質の情報が著しく増加してくると、そのターゲットが本当に疾病に関与しているかどうかを検証することが重要となってくる。

疾病の病因が遺伝子レベルで解析されるようになってくると、多相系の集合体である生物体のホメオスタシスは複数の経路により制御されていて、一つの疾病のターゲットは単純に一つのタンパク質や核酸ではないことも分かってきた。

ターゲットに何を選ぶか、他の薬とどこで特徴づけがなされるか、いかにしてリード化合物の選別をより早く行うか、安全性評価、薬物動態性能の改善をどの時点でどの様な試験で行うか等を創薬各社は独自に工夫をするようになっていった。

1990年代になるとバイオ技術の急速な進歩が始まった。国際ゲノムプロジェクトにより2001年にはヒトのほぼすべての塩基配列の解読が完了したことを受け^(10, 11)、このヒトゲノム情報を有効に利用して新薬開発を行おうとするゲノム創薬研究が加速化されるようになった^(註5)。“DNA⇒RNA⇒酵素・受容体⇒薬(タンパク質)”という新しい研究の流れを元にして疾病の解析が遺伝子レベルで進められるようになった。ファーマコゲノミクス(遺伝子技術を活用した創薬)の始まりである。

基礎研究で年々新しい手法が開発されると基本プロセスに追加されてきて創薬プロセスはより複雑により重装備になっていった。これは研究費の膨張を意味するが、臨床試験も大規模で複雑になっていき、医薬品開発費は膨れ上がるようになっていくのである。

その例を各プロセス別に以下に説明する。

(1) のターゲット設定

現在の医薬品のターゲットとなるのは半数以上が受容体か酵素を阻害(拮抗)、あるいは活性化するものであった。バイオ技術・分子生物学・遺伝子解析技術の発展により、ターゲットとなりうる新たな遺伝子やタンパク質が遺伝子からも続々推定され、発見されるようになったが、それは新しいターゲットの候補が極端に増えたということである。これらの新しいターゲットがある疾病に本当に関係しているかどうか実証する検証実験も行われるようになり、この過程はターゲットバリデーション(標的検証)と呼ばれた。

ある疾病の組織と正常組織を比較することによって両方で大きな差のあるタンパク質や核酸をターゲットの候補として取り出すことが出来るようになった⁽¹²⁾。例えば正常人と患者の遺伝子発現を比較することにより、その差異を mRNA や cDNA から解析し、疾患特異的に変化するタンパク質を同定してターゲットの候補とすることが出来るようになったのである。

タンパク質の機能は立体構造に対応していると考えられるために、同定されたのが未知のタンパク質であったとしても、その立体構造を調べれば他のタンパク質の情報から新タンパク質の性質が推測することも可能になり、活性に関与すると推定される分子や周辺の構造(活性中心)も推察できるようになった。そのためには膨大な情報が必要となったが、情報科学の発達によりコンピュータの活用で汎用化されるようになった。この情報処理を行う技術すべてをバイオインフォマティクス(生物情報学)とよぶ。

推定されたタンパク質が実際に特定の疾患と関係していることを検証することが必要になってくるが、病態動物が使えるならターゲットのタンパク質の元になる遺伝子を発現させなくして(ノックアウトマウス等)病態の変化に出る影響からそのタンパク質の重要性が推定できた。すべての候補タンパク質で実証することは難しいが、in vitro での実験を含めある程度の推定が出来ればそれを候補タンパク質として用いることになった。

(2) の評価系および (3) リード化合物の設定

この過程ではターゲットのタンパク質を使って評価系を作ることになるが、評価系の効率と正確さが重要なポイントになる。より多くのサンプルをより短時間で処理するために「ハイスループットスクリーニング(HTS: High Throughput Screening)」なる手法が登場した。これは1990年代になり米国で創薬メーカーにより始められ、1994年にはHTSの組織としてThe Society of Bio-molecular Scienceが1996年にはThe Association for Laboratory Automationが組織されている。1995年には日本でも「創薬研究ロボット懇話会」が結成され創薬企業が集まり取組を開始した。当初は日本ロッシュが米国の取り組み方を紹介するなど、技術の導入が優先された。また、各社はHTSに合わせた評価系もゲノム技術を使って工夫し、酵素やたんぱく質だけでなく、細胞を使い細胞に対する、あるいは細胞内の特定のタンパク質に対するサンプルの効果を検知する工夫を行っている。

HTSはin vitroのスクリーニングをアッセイロ

ボットが処理するものであり、これによってスクリーニングの効率は格段に上昇したが、逆に評価される化合物が律速となり化合物の数を増やす必要があった。各社は社内の化合物ライブラリーを増やすことに努力したが、合成化合物だけでなく菌体の培養濾液も活用された。

合成化合物に関しては1990年に登場した「コンビナトリアルケミストリー：combinatorial chemistry」が化合物の数を増やす要求を満たすものであった。化合物を一つ一つ手作業で合成するのは手間のかかる作業であったが、固相合成は反応させる基質をポリスチレンなどの特殊な固相単体に結合させ、反応させたい試薬を溶媒に溶かして加えて反応させる。反応が終了してから洗浄すれば目的の最終産物が固相の上に得られることとなる。従来の液相合成のような後処理の面倒さがなく、短時間で化合物を得ることが出来て、試薬を加え反応させ洗浄を繰り返せば多段階反応も行うことができる。この原理を使った「パラレル合成法」とそれを進化させた「スプリットミックス法」によって化合物を短時間に多数合成することが可能になった⁽¹³⁾。

コンビナトリウムケミストリーは当初は創薬分野に革命をもたらす手法として大きな期待を受けたが、ひとつの合成経路の確立には手間がかかり効率が悪いことや、さらに使える反応の数が少ないことから多様性を確保できない欠点があった。また副産物の混入が評価系の妨害になることもあり、しだいに創薬スクリーニングの後半の「最適化」で活用されるようになっていった。

また、バーチャルスクリーニングとよばれるコンピュータに過去のデータをインプットし、化合物の構造を推定させるソフトを使う方法も行われている。

(4) 候補化合物の構造最適化

このようにして絞り込まれた化合物をさらに最適化するためのこのプロセスにも新しい概念、技術が導入される。ターゲットであるタンパク質は精製、結晶化の過程を経てX線解析によってその活性中心の立体構造を調べることができるようになった。この操作のためには一定量のタンパク質の結晶が必要であったが、遺伝子工学手法により生体内にごく微量しか存在しないタンパク質でも大腸菌などで大量に発現させることが出来るようになった。「結晶化の条件を探す過程」がX線の構造解析を進める上で最大の難関であったが、結晶が出来てしまえばそれ以降の解析は確実に進められるほどに環境は整ってきた。

コンピュータ技術の発達やシンクロトン放射光の利用によって、X線構造解析の適応範囲とスピードは驚異的に発展している。兵庫県と岡山県の県境の西播磨地区にある大型放射光施設（Spring-8）は世界に三か所しかない第三世代放射光施設の一つで世界最大級の放射光を作りだせる。

これら新技術でターゲット分子の活性中心が提示されると、メディシナルケミストは過去の経験とひらめき（経験からくる勘）の上にコンピュータが推測する構造を考慮して最適化に取り組んだ。ターゲットタンパク質の構造から薬をデザインする技術はSBDD（structure-based drug design）とよばれた^(註6)。

1992年にFDAは「ラセミックスイッチ」のガイドラインを出した⁽¹⁴⁾。「鏡像異性な構造を持つ医薬品は鏡像体の混合物ではなく、薬効のある一方の鏡像体だけを含むようにすること。混合物のままで市販する場合は不要の鏡像体が無害であることを証明すること」とするものであった。

これは過去の薬には、異性体の一方に強い薬効がある例や、一方に副作用が強い例があり、薬物動態の性質にも差があることから判断されたもので、薬効、安全性の両面からより優れた薬を選ぼうとする考えであった。（日本の画期的新薬であるクラビッドやアルガトロバンはこの光学分割を行い一方のみが活性をもつことを確認している⁽¹⁵⁾。後述：4.4.2）。この指針が出されて以降、鏡像体の一方のみを選択的に合成する方法が研究されるようになった。2001年ノーベル化学賞を受賞した野依良治の発明した「BINAP-遷移金属触媒反応」はBINAPのキラルな構造によって高いエナンチオマー（光学異性体）選択的な反応を可能にする。この方法はラセミックスイッチの目的にあっていて有益な手段となった⁽¹⁶⁾。また、京大の竹本佳司らは酵素反応の原理を利用して人工酵素を作り効率的な鏡像体の大量合成を可能にした^(13：68-75頁)。

(5) 前臨床試験のゲノム創薬

1970-1980年代には一般的には探索段階における候補化合物の選別には簡単な安全性試験、薬物動態試験が評価基準となっていた。ところが、候補化合物の臨床入りのための前臨床試験ではGLPに従って安全性試験が行われるようになり、多くの候補化合物が安全性の問題や体内動態が不十分の理由でドロップすることになった。さらには臨床試験（治験）でも副作用や体内動態の問題で開発中止となる候補化合物が多くなってきたのである。

もし、候補化合物が臨床試験の後半でドロップする

ことになれば、その頃すでに開始されている2年もの長期にわたる慢性安全性試験（NAD：New Drug Application：新薬申請時に必要）が不要になり、大量サンプルの作製や大量動物試験の長期維持にかかった多額の経費が無駄になることになった。この原因として歴史的に探索段階では薬効を中心に候補化合物は評価されていて、安全性や薬物動態性は十分に評価されていなかったことがあげられ、反省材料になった。

これを受けて21世紀に入ると、大量の動物試験を何度も繰り返すことの無いように、より簡便で動物を使わない *in vitro* の安全性試験や少数の動物を使い、バイオマーカーを調べることによる安全性評価法を創薬の早期に導入するための研究が始まり実用化されていった。また、安全性の問題は化合物の基本骨格に由来することもあり、基本骨格が異なるリード化合物を複数選び、同時に開発を進めていく研究手法も一般的になってきた。

安全性試験では複数のサンプルを短時間で評価するためにハイスループットトキシコロジー（High Throughput Toxicology）が取り入れられるようになると同時にヒト由来細胞の利用、病態動物モデルでの安全性試験や毒性と化合物の相関を調べるデータベースの活用も実用化されている。iPS細胞が創薬のToolとして期待されているのはヒト由来の細胞が *in vitro* で創薬スクリーニングや作用機序の解明に活用できる点である。

トキシコゲノミクス（toxico-genomics）は遺伝子発現パターンを同定してこれを元に毒性発現機序を明確にしていく新しい科学領域である。膨大な過去の毒性のデータを集積しゲノミクスとバイオインフォマティクス（bioinformatics）の技術を融合させ、遺伝子発現パターンを確証しながら毒性発現の可能性を予測する精度を高めようとするものである。

またトキシコプロテオミクス（toxco-proteomics）は遺伝子発現に続発した機能性タンパク質を検知して細胞、組織、器官における毒性の発現を予測しようとするものであるが、毒性予測のために検討されている^(17,18)。

ヒトや動物に経口投与された薬は腸管から吸収され門脈を経て肝臓に達し、薬物代謝酵素系で酸化され（水酸化であるが酸素添加反応である）代謝されるものが多い。薬物代謝酵素は肝細胞や小腸細胞などのミクロゾームに存在する酸素添加酵素群で Cytochrome-P450 とよばれる「スーパーファミリー」を形成している。本来、薬物や毒物などの生体外異物（Xenobiotics）の親水性を高め体外に排出しやすくする働きがある⁽¹⁹⁾。

薬物代謝酵素はヒトでは数十種類からなる酵素群であるが、酵素の性質はそれぞれに異なっていて基質（薬）に対する反応性には大きな差がある。また、薬物代謝酵素は個人により遺伝子の多型や一塩基多型（SNPs）があり、酵素活性の低下や欠如、非定型酵素や異常酵素の出現といった表現型（phenotype）となることがある。そのために薬の代謝は個人によって異なり、これが薬効にも大きな差が生じる原因の一つになっている。動物実験の段階でも薬物代謝酵素と薬の関係を充分に捉えておく必要性が生じ、薬物代謝酵素の個人差を無視できる薬の開発が望まれるようになった。さらには、個人の薬物代謝酵素の状態を事前に知ってから投与量を決めるのが望ましいとも考えられるようになった。「個別化医療：personalized medicine（テーラメード医療、オーダーメード医療、最適化医療とも言う。）」が提案されるようになり、これに至るには道のりは遠いが、ファーマコゲノミクスの活用により医療が将来的には向かう道と考えられ始めている⁽²⁰⁾。

さて、候補化合物が決まると薬物動態試験で全動物を使用して薬の代謝を調べていたが、この過程で問題点が生じると安全性試験と同様に開発に大きな痛手となる。薬物動態の欠陥で臨床開発が中止された医薬候補化合物は少なくなく、1997年の薬物研究センターの報告書によれば、英国の臨床試験において開発が中止された198個の医薬候補化合物のうち、39%は薬物動態が不適切であり、30%は薬効が見られず、21%は安全性に問題があったとされている^(18:87頁)。

現在では、創薬ステージの後半で本試験を行うのではなく、薬効評価と同時に薬物動態試験も実施して薬物動態を予測することが重要であることが認識され始め、創薬の早い段階から *in vitro* での評価システムを取り入れようという方策が工夫されるようになってきた。

(6) 臨床試験へのゲノム創薬の応用

創薬企業の研究開発費は増加するが、新薬の上市は減少するという現象が1990年代中頃から米国で生じてきた。一例としてバイオックス（Vioxx）の回収をあげると、メルク社で研究開発されたバイオックスは消化管副作用をもたないCOX-2（cyclo-oxygenase II）選択的な阻害薬として登場し、抗炎症薬、抗リウマチ薬として1999年に米国を皮切りに80数カ国で販売されて、2003年の売上高は約25億ドルと同社の「ドル箱」に成長していた。メルクはバイオックスの適応拡大のための「十二指腸がん再発予防」のための

臨床試験を行ったところ、18 カ月以上服用した患者に心筋梗塞など心疾患イベントの発生リスクが高まることが認められたため、同社は9月末に自主回収を発表した。これは将来の利益を失うだけでなく、患者への補償問題も発生させ、メルクは大きな打撃を受けた(2.4.4 抗炎症薬を参照)。

当時 COX-2 阻害薬以外の薬にも副作用で自主回収する製品が相次ぎ、薬の副作用に世間の注目が集まり企業側も開発の慎重さが要求されるようになった。これは治験や創薬段階でより高い安全性を確保する試験を要求するものであり、治験の長期化、研究開発費の増加へとつながることとなった。

表 3.4 には 2000 年当時米国市場から撤退した年商 1000 億円を超える大型医薬品を示した。

表 3.4 重篤な副作用により米国市場から撤退した医薬品

薬剤名	製造	一般名	適応症	副作用	承認年	撤退年
Rezulin	Sankyo	Troglitazone	Ⅱ型糖尿病	肝障害	1997	2000
Propulsid	Janssen	Cisapride	消化器疾患	心室性頻脈	1993	2000
Raplon	Organon	Rapacuronium	麻酔薬	気管支痙攣	1999	2001
Baycol	Bayel	Cerivastatin	高脂血症	重篤なミオパチー	1997	2001
Vioxx	Merck	Rofecoxib	抗炎症薬	心疾患系障害	1999	2004
Bextra	Pfizer	Valdecoxib	鎮痛薬	Stevens Johnson 症候群	2001	2005

出典：Shiew-Mei Huang et al: Toxicology Mechanisms and methods 16, 89-99(2006) より抜粋

日本でも増加し続ける医療費対策として薬剤費の抑制策もとられる中、より安全性の高い、有効な新薬を出すためにとられた厳しい審査は、研究費増大を招き各企業は研究開発費の効率化を考えなければならなくなる時代に入った。

2000 年代はゲノム創薬を含む創薬技術の画期的な発達によって世界的に新規な作用機序をもった優れた医薬品がぞくぞく登場することが期待されていたが、実際には抗体医薬である「バイオ医薬品」以外には新薬の開発は想定したようには進まなかった。FDA は近年における新しい基礎研究から多くの発見があるが、これがより有用な医薬品につながっていないことに危機感を抱き、有効性と安全性の評価方法が不十分で開発の失敗や開発期間の長期化を招いていると指摘した。

2004 年に FDA が推進した「Critical Path Initiative」は従来型のトライアンドエラー的な開発法ではなく、あらかじめ有効性と副作用を予測した効率的な研究開発法によってより優れた治療法の創出を促すことになった。過去のバイオマーカーは経験的に長く使われてきたが、予測性に理論的裏付けのないものも多かつ

た。今後は優れたバイオマーカーを選ぶことにより、創薬過程でも薬効の判断や副作用の予測が正確に行われて、しかも「臨床試験の診断薬」としても活用できることが期待された。適切なバイオマーカーを選択することで医薬品のドロップする確率を減少させようとするものであった^(21, 22)。

FDA が示したバイオマーカーは生体から出る生化学的あるいは生物的反応であるが、DNA、m-RNA、タンパク質、受容体、糖鎖なども含まれ、広義では血圧や PET (positron emission tomography) も含まれている⁽²³⁾。

適切なバイオマーカーを選び、最終的には個人の遺伝子診断から薬の効果や副作用を予測する「個別化医療」に結びつけようとするものであるが、この方針の取り進めは簡単ではない。

個別化医療は患者個人に合わせて薬を準備することであるから当然薬の種類は増え、患者の遺伝子やタンパク質の発現状態を事前に検査せねばならない。このような多様化は企業側から見れば効率的な研究開発に相反するものとなるかも知れない。また、患者の費用負担が増加する懸念もある。特に医師の責任と負担が増えることが想定される。

このコンセプトの下、診断薬と治療薬の開発は探索の早期から共同して進めることが求められるが、日本では別業界であり未だ試行錯誤の段階でもある。企業グループとして創薬・診断薬・臨床検査事業をもつ三菱ケミカルホールディングでこの試みが 2000 年から始まったが前途は決して平坦ではない。

薬物の代謝や疾病の原因には複数の酵素や受容体等が絡むために特定の限られたバイオマーカーだけで responder (薬効のあるヒト) と nonresponder (薬に反応しない人) を判別することが出来るかという根本的な問題もある。副作用についても同様である。

個人差を越えて万人に有効な薬を開発するのも難しいが、個別化医療の壁も大きい。日本でも 2003 年に製薬協でゲノム創薬コンソーシアム (JPG コンソーシアム) が作られ 11 社が参加してアスピリン抵抗性にかかわる SNPs の探索を目的に臨床でパイロット試験が行われ成果も出たが、その後の展開ははかばかしくない⁽²⁴⁾。

FDA の方針に日本の創薬企業は注目しているが、その方針に対して慎重な態度で接している。一方、クリティカルパスで述べられている個別の内容は、日本の創薬企業各社が経験的にノウハウとして持っている内容でもあり、各社のその経験の活かし方、企画に今後の創薬の展開がかかっている⁽²⁵⁾。

註1：一般的に、薬の作用点（標的）を定めることはターゲット発掘であるが、ゲノム創薬に絡んだ標的の発掘を「ターゲット発掘」とよぶことが多い。

註2：画期的新薬は最近では First in class とよばれる。改良新薬でも優れた医薬品は Best in class とよばれる。画期的新薬を狙うことは科学の進歩のためにも、研究者の本能を満足させるためにも重要であるが、副作用や薬効で先行品の欠点を補完した改良新薬も重要な意味をもつ。市場で売り上げを伸ばし多くの患者に投与されるのは改良新薬であることが多い。

註3：IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) におけるファルマコア (Pharmacophore) の定義は「特定の生物学的標的との最適な超分子相互作用を確実にし、生物学的反応を引き起こす（もしくは遮断する）ために必要な、立体的、電子的特徴の集合体」とある。この概念は古く 1909 年にエールリッヒが既に提案している。

註4：薬物動態：薬はいろんな投与方法で体内に入り (Administration)、分布し (Distribution)、代謝を受け (Metabolism) やがて体外に排泄 (Excretion) される。この一連の流れを薬物動態 (ADME) と言う。薬は一定の時間体内に滞留することにより薬効を保ち、代謝産物に毒性がなく、役割が終われば速やかに排泄されるのが望まれる。

註5：1990 年に国際ヒトゲノム計画プロジェクト (The International Genome Sequencing Consortium) が米国、日本、英国、ドイツ等の参加で開始され、2000 年 6 月に解読結果がクリントン米大統領とブレア英国首相の記者会見で発表された。この国際プロジェクトにはクレイグ・ベンター (John Craig Venter) 率いる民間のベンチャー企業セセラ・ジェノミックス社が対抗し、激しい先陣争いが繰り広げられた。2001 年 2 月「国際プロジェクトチーム」は Nature 誌にゲノム配列を発表し、「セセラ・ジェノミックス社」は Science 誌に結果を発表した。2003 年には完成版が公開されたが、ヒトの 99% のゲノムの配列が 99.99% の精度で読まれたとされている。

註6：従来、候補化合物の最適化はメディシナルケミストの経験と努力、勘や運によると言われてきた。コンピュータ理論や最新技術の進歩でそれらを駆使した最適化が期待されたが、必ずしも新技術だけで完璧な薬が創製されるわけではなく、従来のメディシナルケミストが果たす役割は今なお大きい。また、一個の薬を創製するための成功確率が話題になるがロボットによる合成や化合物ライブラリーの活用で試験出来る化合物数 (サンプル数) は急速に増えているため、成功に至る確率論を言うことにはあまり意味がなく、メディシナルケミストの力量が今なお重要視されている。

参考・引用文献

- (1) Jurgen Drews: Drug Discovery : A Historical Perspective : Science 287 : 1960-1964 (2000)
- (2) Thierry Langer, Rémy D, Hoffmann : Pharmacophores and Pharmacophore Searches 32 巻 Wiley-Blackwell 2006 年

- (3) 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成 9 年 3 月 26 日厚労省省令第 21)
- (4) 蔵並潤一：薬理試験と GLP の今後の展望
日本薬理学雑誌 139 巻 109-112 頁 2012 年
- (5) 永見和之：GLP とは何か その概要と適用範囲
日本薬理学雑誌 130 巻 403-407 頁 2007 年
- (6) 天野宏：薬の歴史 176-177 頁 薬事日報社 2000 年
- (7) 檜山行雄：医薬品の品質確保と GMP : Bulletin of National Institute of Health Sciences 128: 1-16 (2010)
- (8) 榊原敏：治験薬 GMP について 日本薬理学雑誌 139 巻 170-173 頁 2012 年
- (9) 竹澤正行：臨床試験の実施の基準 (GCP)
日薬理誌 138 巻 205~208 頁 2011 年
- (10) The human genome : Nature 409: 745-964 (2001)
- (11) The human genome : Science 291: 1145-1434 (2001)
- (12) Liang P, Pardee A. B. : Differential display of eukaryotic messenger RNA by means of the polymerase chain reaction. Science 257: 967-71 (1992)
- (13) 京都大学薬学研究科：新しい薬をどう創るか
講談社 61-70 頁 2009 年
- (14) FDA : Development of New Stereoisomeric Drugs May (1992)
- (15) R. Kikumoto, Y. Tamao, S. Okamoto et al : Selective Inhibition of Thrombin by (2R, 4R)-4-Methyl-1-[N2-[(3-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-8-quinoliny) sulfonyl]-L-arginyl]-2-piperidinecarboxylic Acid. Biochemistry 23 : 85-90 (1984)
- (16) R. Noyori and H. Takaya : BINAP : An Efficient Chiral Element for Asymmetric Catalysis. Account of Chemical Research 23 : 345 (1990)
- (17) HS レポート No. 36 : ゲノム医療・創薬におけるインフォマティクスの動向 : 56-66 頁
ヒューマンサイエンス振興財団 2002 年
- (18) 石川智久 堀江透 編集 : 創薬サイエンスのすすめ 143-173 頁 共立出版 2002 年
- (19) R. W. Estabrook : Microsomal Electron Transport and Cytochrome P-450 System:, Methods in Enzymology 52 : 43-418 (1978)
- (20) HS レポート No. 54 : 規制動向調査報告書 先端医薬の実現に向けて : 103-120 頁
ヒューマンサイエンス振興財団 2006 年

- (21)FDA : Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products. March 2004
- (22)FDA : Critical Path Opportunities Report. March 2006
- (23)HS レポート No. 59 : ポストゲノムの医薬品開発と診断技術の新展開 : 83-89 頁
- ヒューマンサイエンス振興財団 2007 年
- (24)M. Tamaoki : Perspectives on the current state of pharmacogenomics in drug development. Yakugakuzasshi 129 : 135-145 (2009)
- (25)HS レポート No. 62 : 創薬プロセスの革新へ向けて : 1-57 頁 ヒューマンサイエンス振興財団 2008 年

4 | 各論（生活習慣病）

この章では生活習慣病を取り上げ、糖尿病薬、降圧薬、高脂血症薬、血液系に作用する薬、高尿酸血症薬について戦後から現在に至る新薬創製の歴史を述べる。

これ以外にも抗生物質・抗菌薬、中枢・末梢神経系薬、上記以外の循環系薬、内分泌薬、抗がん薬、骨粗鬆症薬、腎疾患薬、感覚器用薬など数多い医薬品があるが、これらについては別の機会にまとめることとする。

4.1 糖尿病薬

厚生労働省が3年ごとに実施している「患者調査」の2011年（平成23年）の調査報告によると、糖尿病の総患者数（継続的な治療を受けていると推測される患者数）は270万人であった（男性148万人、女性122万人）。糖尿病が疑われる成人は950万人と云う。

薬効別分類で糖尿病薬に分類される薬の生産金額は2003年で1,125億円、2012年で2,250億円と約10年で倍増している。また、国際糖尿病連合（IDF）によれば、2012年の世界の20～79歳の糖尿病患者数は3億7100万人で、日本の糖尿病患者は710万人であり、国別では中国、インド、米国などに続いて9番目の多さであると報告されている。

糖尿病にはその病態により二種類のタイプがある。一つは1型糖尿病（かつてはインスリン依存型とよばれていた）といわれるもので、ウイルス感染や自己免疫や化学物質などの作用によってすい臓のランゲルハンス島の β 細胞が破壊されて生じる糖尿病である。10歳から20歳までの若年者に多く発症するが、日本では全糖尿病のうち5%と頻度は少ない。インスリンがほとんど出ないために、インスリンを外部から補給することが必須である。

もうひとつは2型糖尿病といわれるもので、遺伝的素因に加え、食べ過ぎ、運動不足、ストレスなどが加わって発症する。その原因は①すい臓からのインスリンが十分に出不いこと。②筋肉や肝臓にあるインスリンの受容体（レセプター）等の機能の低下によるインスリンの作用不足が考えられている。中年で肥満型の人に多く発症し、今日の糖尿病のほとんど（95%）がこのタイプである。インスリンは1922年に初めて患者に投与されて以来今日まで特効薬として1型患者にも2型患者にも投与されてきて、インスリンの注射薬の剤型の改良は現在まで続いている。

これ以外にも妊娠糖尿病や他の病気が元で二次的に

発症する糖尿病もあるが患者数としては少ない。

我々の生体内の細胞は消化器から吸収されたグルコースを利用してエネルギー源として、生命維持のためのいろいろな活動をしている。生体は食後に血糖が上がるが、この高血糖を感知したすい臓のランゲルハンス島の β 細胞はインスリンを放出する。この作用によってグルコースは速やかに組織細胞（肝臓、筋肉、脂肪細胞や脳など）に取り込まれ利用されて血糖は下がる。空腹時には肝臓に蓄えられたグリコーゲンを分解してグルコースに変え、また、アミノ酸や乳酸やグリセロールなどからグルコースを合成（糖新生）して、血中に放出し一定量のグルコースの供給を行っている。正常のインスリン状態ではケトン体（ β ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸、アセトンのこと。グルコース代謝に異常があると、代償的に脂質利用が高まりケトン体が増える）生成は抑制されているが、欠乏時にはケトン体生成が進行して代謝性アシドーシスが生じる。また、高血糖は利尿を促進し、同時に Na^+ 、 K^+ の喪失が生じ、ついには昏睡状態に陥る。

高血糖が続くのは先に書いたように①すい臓に原因があり、インスリン放出のタイミングが遅れること、十分な量が放出されなくなってインスリンが不足していること。②インスリンが存在していてもインスリン受容体以降の刺激伝達が正常に作用しないこと（インスリン抵抗性）。が考えられていて、後者はインスリンに反応する組織側にも原因があることを示している。

食後にだけ血糖値が高くなる「食後高血糖」は、インスリンの分泌不全が始まった兆候であり、すい臓の機能低下の第一歩と考えられている。インスリン不足やインスリンが十分に存在していても組織に抵抗性が現れるとその結果、血糖は長時間下がらないことになる。このような高血糖状態が長く続くとグルコースはタンパク質やペプチドの一部の特定のアミノ酸と反応しやすい性質を持っているため、糖化反応（メイラード反応）を起こし、この糖化の過程を通して組織の様々な細胞のタンパク質を変性させるとする説もある。

糖化反応は連鎖して進み最終的には有害な物質AGEs (Advanced Glycation End Products) が生じる。未だ完全に解明はされていないが、AGEsは、RAGE受容体 (Receptor for AGEs: AGEsの受容体) に結合し様々な障害の原因になるとする報告もある。この変性したタンパク質は糖尿病性神経症・糖尿病性網膜症・糖尿病性腎症などの三大合併症の原因となり、大

血管でも動脈硬化などを引き起こし、心筋梗塞や脳梗塞の原因となる。高血糖による糖化反応は免疫系細胞にも異常を生じ、感染しやすくなるなど疾病の原因ともなる。糖尿病のバイオマーカーである HbA1c は糖化したヘモグロビンのことである（図 4.1 参照）。

高血糖の逆の「低血糖」は、糖尿病の薬物療法に伴って起こることが多い。インスリン注射や血糖低下薬で治療中の人、食事を抜いたり激しい運動をしたりあるいは薬の量を間違えて多く使ってしまった場合に低血糖が生じる。低血糖は様々な症状を誘発するが、意識消失から昏睡に至ることもあり十分な注意が必要とされている^(1,2,3)。図 4.2 はインスリンと血糖の働きを示したものである。

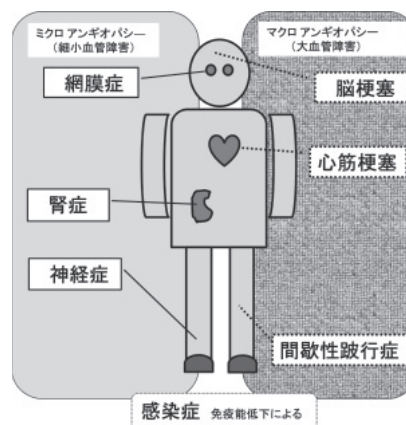
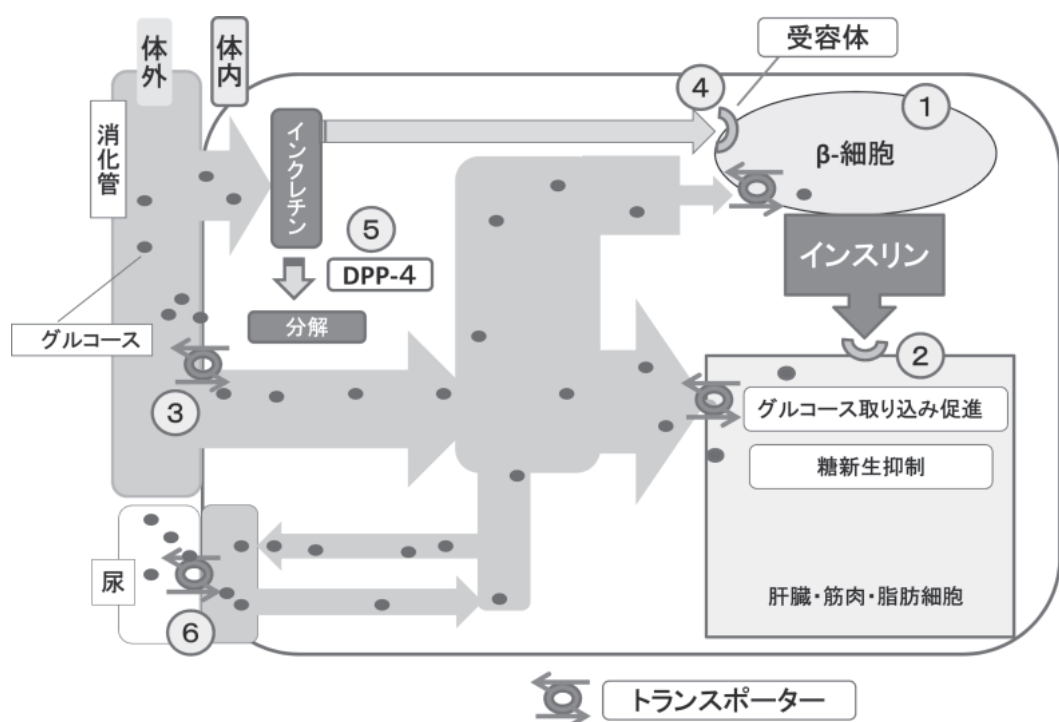


図 4.1 糖尿病合併症



作成者: 梅津 2014

- 血糖はインスリンによってコントロールされている。
- 食事により吸収され血液に入ったグルコース(血糖)は組織(肝臓・筋肉・脂肪組織・脳など)に取り込まれてエネルギー源となる。
- この時にインスリンは「組織への移行」と「組織中でのグルコースの活用」を促進する。
- 高血糖を感知して、インスリンはすい臓のβ-細胞から分泌される。インクレチンは高血糖を感知して消化管から分泌され、異なる機序でインスリン分泌を促進する。
- 血液から尿に排泄されたグルコースは細尿管で再吸収されて血液に戻る。

①～⑥は糖尿病薬の作用点を表している。

- ① SU薬・グリニド薬はβ-細胞に作用し、インスリン分泌を促進する。
- ② インスリンの抵抗性改善薬(ビグアニド・チアゾリジン)は肝臓などの組織に作用する。
- ③ グルコースの吸収抑制薬(ボグリボース)は消化管からの糖吸収を阻害する。
- ④ インクレチンはインスリンの分泌を促進する。
- ⑤ インクレチンの分解酵素を抑制するとインクレチンの効果を増大させる。
- ⑥ SGLT2阻害薬は尿糖の尿細管への再吸収を抑制し血糖を下げる。

図 4.2 インスリンと血糖の動き

生活習慣病と言われる疾病は近代になり注目されているが古代には記載が少ない。しかし、糖尿病だけは古代よりいろんな地域でその記録が見られる。

今から 3500 年前、エジプトのエベレスパピルスには「多量の尿を出す病氣」という記載がある。日本では、藤原道長が糖尿病で亡くなったことが藤原実資の日記「小右記」に記されている。「昼夜を問わず口乾いて無力、水を多量に飲む」、「体が痩せて、体力がなくなった」、「背中に腫れ物ができた」、「目が見えなくなった」という道長の病状の記載が見られるが⁽⁴⁾、これは糖尿病の特徴を良く表していると考えられている。

蛇足であるが「小右記」の長和 5 年 5 月には「頼秀道長ノ死期遠オカラザルカトイフ」の記載もある⁽⁴⁾。

古くから糖尿の出る病は運動不足と栄養過多がその原因であることは理解されていた様である。しかし、バンティングらによりインスリンが発見されるのは 1921 年であり、低分子の糖尿病に対する薬が登場するのは 20 世紀も半ばになってからのことである。

「インシュリン物語」179 頁には「前糖尿病状態にある人の糖尿病を防いだり、延ばしたりはできるのであろうか？ 現在のところ未だ答えは得られていない」と書かれている。当時 1940 年代の医学や薬学の水準では糖尿病の予後に関しては未だ不明と言わざるを得なかったのであろう⁽⁵⁾。

アメリカのマサチューセッツ州オクスフォードの町の住民の年齢構成がニューヨークのそれと類似していたことから 1947 年に 3,516 人の人を対象に糖負荷検査が行われた。その結果 2% にあたる 70 名が糖尿病であったが、糖尿病に気付いていなかった人が半数もいた。また 118 名 (3.5%) が糖尿病の予備群であった。この後世界各国でもこの種の試験が行われたが、当時カナダとアメリカでは約 1~1.5% の患者がいることが推定されている。2011 年の日本では糖尿病の通院患者数は人口の 2.1% で糖尿病推定患者が 7.3% だとすると (前述)、食料事情が悪化していたであろう終戦後間もない時期においても先進国では糖尿病患者数が少なくないのに驚かされる^(5: 184-185 頁)。

「インシュリン物語」(1962 年出版)にはインスリンの歴史が詳細に述べられているが、インスリンの作用機序の分子レベルでの研究については述べられてはいない。2 型糖尿病には肥満や遺伝が関係していること、前糖尿病状態の患者がいることは当時から知られていたが、インシュリン受容体およびその刺激伝達と血糖との関係の研究は生化学や分子生物学が進歩した 1980 年以降急速に解明されていくことになる。

1988 年にリーブン (G. M. Reaven) は生活習慣病である肥満・高血圧・糖尿病の原因はインスリン抵抗性と糖耐性能の消失にあり、これらが集積して心血管疾患を引き起こすという学説 (シンドローム X: Syndrome-X) を発表した⁽⁶⁾。

その翌年にはノーマン・カプラン (N. Kaplan) が肥満症 (上半身肥満)、耐糖能障害 (糖尿病)、高中性脂肪 (高脂血症)、高血圧による心疾患の悪化の相乗効果を「死の四重奏」と命名したのを契機に⁽⁷⁾、インスリン抵抗性症候群の研究が盛んとなり、1998 年には WHO (世界保健機関) が『メタボリック症候群 (シンドローム)』という名称でその診断基準を発表し、この症候群は「メタボ」としても日本でも一般に広く知られるようになっていった。

2008 年から、厚労省は 40 歳から 74 歳までの被保険者と被扶養者約 5,200 万人を対象に、メタボリックシンドロームに着目した特定健康診査・特定保健指導を「医療保険者」に対し義務付け実施している。血糖、脂質、血圧、腹囲等の簡単な検査でメタボ予備群を抽出し、早めの保健指導で健康を維持させ医療費の削減に結びつけようとするものであった。

しかし、2008 年度の実施率は 38.9%、2012 年度は 46.2% であり当初の予測より低い数字であった。診査を受けた人の中で、特定保健指導対象者の割合は 2012 年で 17.7% であり、実際に指導を受けた人の割合は 16.4% であった。年々受診者数の数は増加はしているが、まだまだメタボリックシンドロームに関する国民の意識は低い。

4.1.1 薬としてのインスリンの歴史

糖尿病を救ったインスリンは「奇跡の薬」であった (前述)。1923 年にはイーライ・リリー社によってウシ、ブタのすい臓からインスリンの大量生産が始められ、ついで世界各国でも生産が開始された。当初インスリン製剤には不純物が混入していたため精製が行われたが、精製すればするほど効果は増すが逆に作用時間が短くなるというパラドックスが生じていた。不純物がインスリンの分解を抑えていたのである。そこで、長時間作用するインスリンの研究が進められ、やがて魚の精子から抽出したタンパク質であるプロタミンがインスリンの効果を延長させることがハーゲドン (Hans Christian Hagedorn) により 1936 年に発見された。

さらに 1938 年にはインスリンの結晶化に使った亜鉛と共にプロタミンをインスリンに混ぜると作用時間が延長すること (一日 2 回の皮下注射ですむ) がカナ

ダのスコット (D. A. Scott) とフィッシャー (A. M. Fisher) から報告された。亜鉛とプロタミンの比率を変化させると作用時間は7時間から3日にも及ぶことも分かった。この製剤 (PZI) は極めて広く使われるようになりインシュリン治療を向上させた。この原理は今日まで利用されている^(5: 96-103 頁)。

しかし、臨床に適応してみると PZI 投与で低血糖になる患者が多くなり、速効性の結晶インスリンと長い作用時間の PZI の間の中間的なインスリンを医師たちは望むようになった。剤型の工夫が行われ、グロビンインスリンが1939年にウエルカム社のパロウスによって開発された。赤血球中のグロビンとインスリンを結合させると中間的持続効果が得られたのである。ノボ社のメーカーらは1945年にインスリン以外のタンパク質を含まない剤型を開発した (レンテ・インスリン)。1946年にはハーゲドルンはプロタミンの量を減らした NPH インスリンを開発した。この後、インスリンの作用時間の研究は21世紀の今日まで続き、剤型が工夫されていろいろな製剤が開発されることになった。また、進化した遺伝子工学技術を使い、アーサー・リッグス (Arthur Riggs) と板倉啓壺が1978年に大腸菌からヒトと同じ構造のインスリンを生成させることに成功した。1985年にはイーライ・リリー社が大腸菌から、1987年にはノボ・ノルディスク社が酵母から製造したインスリンを発売した。この製剤によってインスリン治療の安全性は向上し、またインスリン製剤の大量生産が可能になった⁽⁵⁾。

一方、小澤光の新薬50年史によると⁽⁹⁾、第二次世界大戦中から戦後にかけて (1940-1956 年) 国内ではカツオ・マグロなど豊富な硬骨魚類を原料としてインスリンが造られ (清水製薬) 広く用いられていた。日本薬局方第6改正 (1951 年) に収載された「インスリン注射薬」は「食用獣または魚類のランゲルハンス組織の血糖降下成分の水溶液」として規定されていた、とある。欧米で既に戦時中に開発されていた持続型インスリンの国内導入はやや遅れて1951年にプロタミン亜鉛インスリン、1952年にグロビン亜鉛インスリン、1955年にNPHインスリン、1956年にレンティンインスリンが輸入承認を受けている。

インスリン開発の次のステップはより生理的に作用するインスリンの開発であった。すい臓から分泌されるインスリンは単量体だが、速効型インスリンは、製剤中で安定性の高い6量体を形成している。速効型インスリン製剤を注射すると、6量体から2量体、単量体に解離しながら血液中に移行し全身へと運ばれるが、作用が発現するまでには約30分かかるので、食

直前30分に注射する必要があった。一方、プロタミンや亜鉛の添加で作用時間を長くした中間型インスリン製剤も、1日24時間一定量が循環されるので、生体内の分泌を模倣するとは言えない。そこで、アミノ酸配列を少し変えた「インスリンアナログ製剤」に研究が向かっていった。速効型インスリン製剤よりも、速く効き始めてすみやかに効き目がなくなる超速効型のインスリンアナログ製剤はイーライ・リリー社が1995年に、ノボ・ノルディスク社が1999年に、アベンティス社 (現サノフィ社) が2004年に発売した⁽¹⁰⁾。

一方、インスリンを自己注射するためのデバイスの工夫が成果をあげた。大きな注射器を毎日持ち運ぶことは不便であり、登場したのがペン型のインスリン注入器である。ノボ・ノルディスク社は1985年、インスリン製剤をカートリッジ化してペン型の注入器に装填し、注射針のみを使い捨てにした世界初のインスリンペン型注入器を発売した (日本では1988年発売)。見た目はまさにペンであり、それに使い捨ての針をつけ、皮下に針を刺して注入ボタンを1回押せば2単位のインスリンが体内に入る。携帯性は飛躍的に向上して注射に伴う煩雑さも軽減した。今ではインスリン製剤メーカー各社が、自己注射用のデバイスを、バージョンアップしながら多様な注入器を工夫し販売している^(註1)。

日本のインスリン療法は、欧米からの様々なインスリンの導入により、進められていったが、患者による自己注射が法的に認められたのは1981年でインスリンの発見から実に約60年もたってからのことだった。欧米ではインスリンの発見当初から患者による自己注射が当然のこととして受け入れられていたが、日本では医療資格のない患者が注射を扱うことに対する懸念もあり、なかなか容認されなかったようだ。

1978年板倉啓壺らはアメリカのバイオベンチャー企業ジェネンテック社において遺伝子工学手法でヒトインスリンを作ることに成功したが、患者へのインスリン投与の技術で世界をリードしたのはイーライ・リリー社、ノボ・ノルディスク社を始めとする伝統のある欧米企業であり、残念ながら日本の創業企業は出遅れた⁽¹¹⁾。

しかし、一方では自己注射は取扱いに面倒さを感じる患者も多く経口薬の研究は併行して続けられた。特に日本の創業企業は経口糖尿病薬の研究開発に専念して実績をあげることになるのである。

4.1.2 スルホニルウレア (SU) 系の経口糖尿病薬

1942 年ジャンボン (M. Janbon) は腸チフスの臨床試験に用いていたサルファ剤の一つに低血糖を引き起こす化合物を見出した⁽¹²⁾。この化合物がスルホニルウレア系の経口糖尿病薬の最初とされるものであった。この事実を知った多くの化学者が類縁化合物を合成してスクリーニングを開始した。その結果、1955 年にはスルホニルウレア系のカルブタミドが合成され、1956 年には今日も使われているトルブタミドがドイツのベーリンガー・マンハイム社 (Boehringer Mannheim) とヘキスト社 (Farbwerke Hoechst) によって創製された。更に 1969 年にはもう一つの SU 剤グリベンクラミドが登場している。グリベンクラミドも、スルホニルウレア系の薬剤で、約 8,000 種の血糖降下作用を有するこの種の化合物の中から薬効と毒性等について検討を加えて選出されたものである。

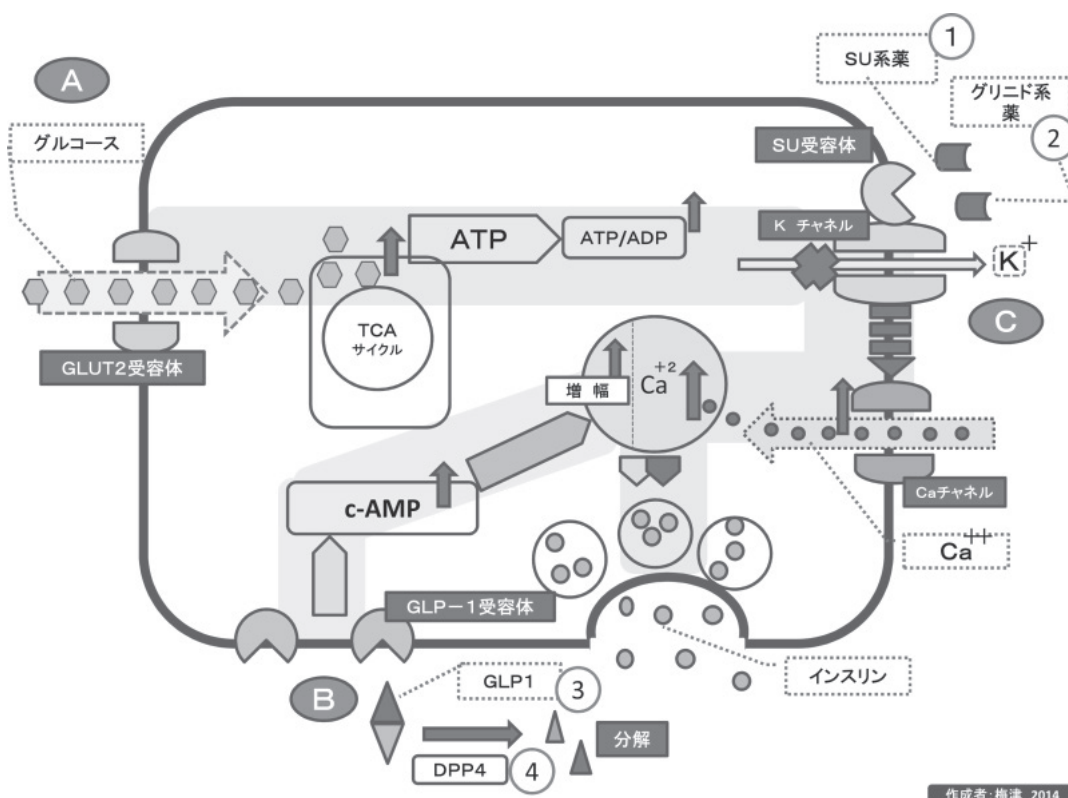
この頃、経口糖尿病の新薬は 1 型糖尿病には不応答であり、2 型糖尿病でも重症患者には不応答であることが報告された。後にトルブタミドはすい臓を刺激し

インスリンを放出させる作用機序をもつことが示され、1 型糖尿病の様にすい臓が疲弊している時にはトルブタミドは作用しないことが分かった。

最近の研究ではスルホニルウレア (SU) 受容体がすい臓の β 細胞の膜上に ATP 依存 K^+ チャンネルと共に存在していて、 K^+ チャンネルの一部であるスルホニルウレア受容体に SU 系薬物が結合すると K^+ チャンネルが閉じて脱分極が生じ、やはり膜上に存在しているカルシウムチャンネルがその影響で開いて Ca^{2+} (カルシウムイオン) が細胞外から細胞内に流入し、その結果インスリンを分泌することになる機構が提案された (図 4.3 参照)⁽¹³⁾。

最初に開発された第一世代の SU 薬 (トルブタミドアセトヘキサミドなど) は力価が小さく治療効果を得るためには高用量が必要とされ、高用量は逆に低血糖を引き起こした。また、血液内で SU 薬がアルブミンと結合力が強く薬剤相互作用が問題視されてきた。

第二世代にあたるグリベンクラミドが日本では 1971 年にヘキストより導入されて中外製薬より販売



β-細胞からのインスリン放出に関して糖尿病薬の詳細な作用機序が明らかになってきている。
A: グルコースによって刺激されるルート。
B: インクレチンにより刺激されるルート。
C: SU (スルホニルウレア) 受容体を経由するルート。

すい臓の β-細胞における糖尿病薬の作用点が①～④で示されている。

図 4.3 β-細胞からのインスリン分泌促進薬の機序

され⁽¹⁴⁾、1984年にはグリクラジドがセルヴィエより導入され大日本製薬（現大日本住友製薬）より発売されている。これらは第一世代に比べると高い力価を持ち、血液アルブミンとも非イオン性結合する性質を持ち他の薬剤との相互作用も少なくなった。2000年に登場したグリメピリド（サノフィ・アベンティ）は第三世代と言われ、インスリン分泌作用が弱いにも拘わらず、他のSU薬と同等以上の血糖降下作用を持ち、すい臓外作用による血糖低下（筋肉でのブドウ糖利用を高め、肝臓からのブドウ糖放出を抑制）が推察されている⁽¹⁵⁾。

日本の創業企業はインスリン放出作用に注目して、この作用を強めた「速効型インスリン分泌促進薬」の研究開発に専念した。これが「速効型インスリン分泌促進薬」であり、第四世代とも言えるもので日本発である^(16:25頁)（後述）。

SU薬はインスリンとの併用で用いられることが多いが、副作用は低血糖が生じやすいこと、また、体重の増加が見られることである。

1970年に副作用に関する重大なSU剤の臨床大規模試験（UGDP）の結果が報告された⁽¹⁷⁾。トルブタミド治療群では心臓血管死がプラセボ群より75%増加したとするものであり、その後SU剤使用の是非論議の中SU剤の使用が減少することになった。その後複数の追試が行われ、1977年から1991年にかけて実施された大規模臨床試験（UKPDS）^(註2)ではSU剤の血糖低下効果と心臓血管死のリスクは否定されている⁽¹⁸⁾。しかしながら、その後の中小規模試験ではリスクを確認する結果も出ていて、さらなる研究が必要とされている。

4.1.3 速効性インスリン分泌促進薬

日本人にはインスリン分泌能は欧米人に比べて低く、また耐糖能異常のある者は食後のインスリン分泌が血糖上昇に比べて遅い例が多いという特徴がある。これを補う目的で日本人向けに創業されたのがグリニド系薬剤であり、作用発現が速くて短時間でインスリン分泌を上げる作用を有しているのが特徴である。30分～2時間で血中濃度がピークに達して肝臓で代謝され、腎臓から速やかに排泄される。作用時間が短いという特性があって、正常なインスリン分泌パターンに近づけているといえる。近年食後高血糖は糖尿病にともなう血管障害を起こし、特に独立した危険因子であることが国内外の研究で報告され注目をあびている⁽¹⁹⁾。

この食後高血糖を抑制するというコンセプトでナテグリニドは1999年、味の素（株）により発売され、次いで2004年にはミチグリニド（キッセイ薬品）が発売

されて国産品が続いた。これはナテグリニドよりも作用が強力であったが、副作用となる食後低血糖は認められなかった。2011年にはレパグリニド（大日本住友製薬がノボ・ノルディスクより導入）が発売された。

グリニド系薬物の薬理作用も、ATP感受性K⁺チャネルのスルホニルウレア受容体のサブユニットに結合してK⁺チャネルを阻害することにより脱分極を引き起こし、最終的にインスリン分泌を引き起こすと報告されている⁽²⁰⁾。SU薬と比べると作用は弱いと、食後血糖が高い軽度の2型糖尿病の患者に適応される。速攻型のインスリン分泌促進薬であるため、食事の直前に服用しないと効果がないという点と、同じ作用を持つ他のSU薬と併用はできないという点に注意が必要である。

スルホニルウレア系の各世代の代表的な薬の化学構造式は図4.5に示す。

4.1.4 ビグアナイド系薬

ビグアナイド系の前身ともいえるグアニジンに血糖作用が見られることは1918年には日本人である渡辺によって既に報告されていたが、1922年の画期的なインスリン発見の影に隠れ内服薬の研究は一線からは遠ざかってしまった。「ビグアナイド系化合物」のメトホルミンが、経口糖尿病薬としての地位を得たのは1961年頃であった。1970年代に同じビグアナイド系薬のフェンホルミンが乳酸アシドーシスで問題になり、その影響からメトホルミンも最大投与量が半減され、適応症にも制限が設けられて評価が低くなった。さらに、SU薬とビグアナイド系薬を使った大規模臨床試験である大学グループ糖尿病プログラム（University Group Diabetes Program : UGDP）の結果が7年間の治療経過後報告された^(17,21)。ここでSU薬であるトルブタミド群とビグアナイド系薬であるフェンホルミン群において、対照群に比べて有意な死亡例の増加が報告され、共にその使用に疑念が抱かれるようになって、ビグアナイド系薬とSU系薬の使用は減少することになった。

その後ビグアナイド系薬で乳酸アシドーシスを引き起こすのはフェンホルミンのみであることが報告された。米国で行われた二重盲検試験 Multicenter Metformin Study（1995年）では、肥満を伴う2型糖尿病における優れた有用性が報告され、Diabetes Prevention Program（2002年）でも血管イベント抑制効果と糖尿病発症予防効果が明らかにされるなどの結果を踏まえて、メトホルミンの有効性と安全性が再び評価されるようになってきた。また、UKPDSでもメトホルミン投与患者において心血管系の予後が改善

することが実証されたが⁽¹⁸⁾、乳酸アシドーシスの疑惑の時代から 30 年近い歳月を要した。

現在はメトホルミンは単独では効果が弱いためインスリンと併用されることが多いが、併用による低血糖が問題となることもある。

ビグアニド系の薬理作用については「すい臓外作用」が主たるものであった。例えば、①肝臓での糖新生を抑制することにより糖放出を抑制、②骨格筋や脂肪細胞でのグルコースの取り込みと利用の亢進作用、③腸管からの糖の吸収速度を低下させる作用であり、インスリン抵抗性の改善作用であった。また、重要な特徴として高脂血症を中程度に改善することもあげられている^(2: 368-369 頁)。

21 世紀になってからは、分子レベルの詳細な作用機序の研究が進み多くの報告がなされている。例をあげると、ミトコンドリアの呼吸鎖複合体 I の阻害により細胞内の AMP/ATP 比を増加させ、その結果、細胞内の AMP 増加により AMP 依存的プロテインキナーゼ (AMPK) を活性化させ糖代謝を改善することや、GLUT4 トランスポーターの細胞膜への移動の刺激やグルカゴンの作用を抑制する結果が報告されている^(21, 22)。

4.1.5 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)

1957 年にスルホニルウレア系であるトルブタミドが上市され、1961 年にビグアニド系のメトホルミンが上市されて以降長い間日本では“新機序”の経口糖尿病薬は出現しなかった。SU 薬、ビグアナイドの副作用の懸念で新規糖尿病薬の研究開発が各社で行われたが、新薬の上市までには時間がかかった。

やがて、経口薬としては日本では実に約 30 年ぶりになる 1993 年に α -グルコシダーゼ阻害薬であるアカルボース (バイエル) が、次いで翌年 1994 年には国産品であるボグリボースが武田薬品から日本市場に参入した。さらにインスリン抵抗改善薬としてチアゾリジン系の薬であるトログリタゾンやピオグリタゾン、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬) であるナテグリニド、ミチグリニドが相次いで臨床応用されることとなり、日本の創業企業の研究開発の成果がようやく水面上に出てくるようになった。

糖尿病とインスリンを考える時、体内でのグルコースの代謝を考えてきたが、「 α -グルコシダーゼ阻害薬」の発想は全く異なっている。食物中の炭水化物は多糖類のでんぷん等として存在しているが、主として唾液やすい臓から分泌されるアミラーゼによって二糖を含むオリゴ糖に分解される。さらに小腸粘膜に存在

する α -グルコシダーゼ (酵素群の名称であり個別の酵素ではない。マルターゼやスクラーゼなどの二糖分解酵素が含まれる) などによって二糖類はグルコースへと分解される。グルコースは体内へはグルコーストランスポーターによって輸送されるがオリゴ糖やでんぷんは運べない。阻害薬で α -アミラーゼや α -グルコシダーゼを完全に阻害するとグルコースは体内に入らないことになる。実際には 100% 阻害はないので、グルコースは少量が、あるいは時間的に遅れが生じて体内に輸送されることになる。食事制限と同じ状態を薬でつくりだすのである。動物実験でこの阻害薬の有効性は確認されたが、炭水化物が未消化で生じる消化管の副作用が懸念された。実際にアカルボースでは放屁や腹部膨満感や胃のむかつきなどの消化管系の副作用が生じた。

バイエルのアカルボースの錠剤は 50mg、100mg であったが、国産のボグリボースは 0.2mg、0.3mg と投与量が大幅に少なくなり副作用の改善が期待された。臨床試験を経て、武田薬品はバイエル社に遅れること 1 年でボグリボースを上市した。「空腹時の血糖値はそれほど高くはないが食後に急激に血糖値が上昇する」という食後高血糖の糖尿病患者に用いられた。結果は良好で懸念されていた消化管の愁訴は生じたが主薬効を否定するほどのものではなかった。

ボグリボースの開発の歴史を武田薬品の「History of Innovative Research and Drug Discovery at Takeda」から抜き出してみる⁽²³⁾。1973 年には武田薬品の研究所で抗肥満薬を目指した基礎研究が開始されている。糖の吸収を抑制して「肥満を抑える薬」を創ろうというものであった。メタボリックシンドロームが話題になる 10 年以上前のことであった。

当時既に α -グルコシダーゼの阻害プロジェクトを走らせていたドイツのバイエルが 1977 年に培養濾液から阻害薬アカルボース (商品名 グルコバイ®) を発見した、との情報が入り武田薬品の研究所でも本格的なプロジェクトが始まった。

アカルボースの構造をヒントに過去の化合物バンクや培養濾液をスクリーニングした結果 1981 年には候補化合物が見出され、その類縁体の合成からボグリボースが最終的に選択されることとなった。当時、生物研究所では抗肥満薬の評価法として病態動物の研究を進め、新しい肥満、糖尿病の病態モデルとして「KKA^y マウス」「Wistar Fatty ラット」を独自に樹立していた (後述 4.1.6 参照)。また、日本人に似た病態を示す非肥満糖尿病ラット (ストレプトゾシン投与ラット) も確立している。これらのモデルを使ってボ

グリボースはアカルボースよりも6-8倍高い抗肥満作用を持つことや「すい臓保護作用」が明らかにされていった。独自に開発した病態モデルを複数持ったことが研究開発を大きく支援することになったと言える。

ボグリボースとアカルボースの薬効の比較実験をみると、ボグリボースは低い用量ででんぷんや二糖類を与えた動物の血糖上昇を強く抑制したが、単糖やラクトースを与えた動物の血糖上昇は抑制しないことも分かった。一方、アカルボースはボグリボースに較べアミラーゼを3,400倍も強く抑制するために未消化物が糞中に出ることも確認された。ボグリボースは極めて強い α グルコシダーゼ特異的阻害活性を持っていたのである。

この後、健常人を対象として国内臨床第一相試験に入ったところ、肝機能の指標である血中のAST (aspartate-aminotransferase: GOTと同じ) とALT (alanine-aminotransferase: GPTと同じ) が高値を示し肝細胞障害が問題視された。しかし、中央研究所は「糖質の吸収が緩徐になったために体内タンパク質からグルコースの産生機構が活性化したことによって肝細胞から酵素の漏出があった」との仮説をたて、高タンパク食を与えたラットにボグリボースを投与したところ、酵素の漏出は抑制されて仮説が正しかったことが証明された。

この頃のボグリボースの第一適応は肥満症であった

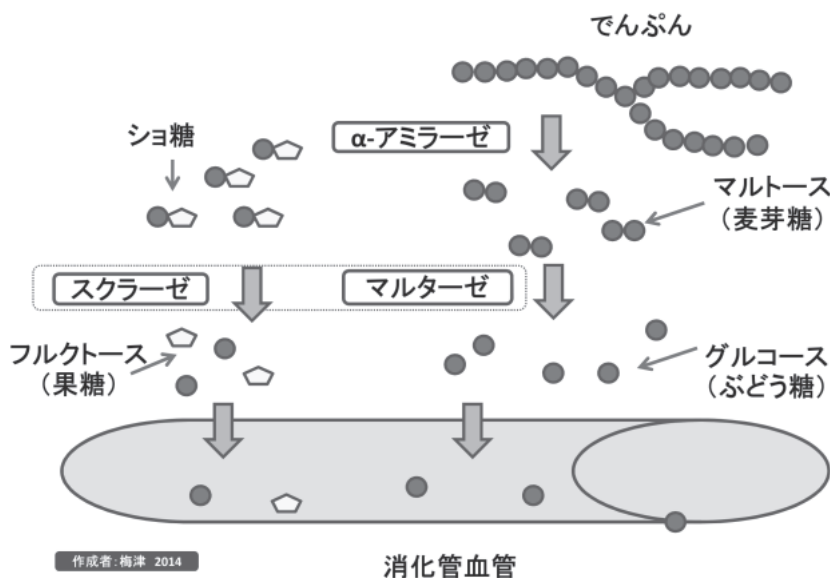
が、欧州での臨床第Ⅱ相試験の前のパイロット試験で強烈な腹部異常症状が出現したために抗肥満薬としての開発を断念せざるを得なくなった。

この後ターゲットを「糖尿病食後過血糖の改善」に変更し投与量を減らす試験プロトコルに変更して臨床試験を継続した。これが予想以上に効果的であり食後の過血糖を抑制する新しいコンセプトとしての「ベイスン[®]」が誕生するのである。成功の元は①臨床適応症の変更もあるが、②基礎研究段階で糖尿病や肥満に関する各種の病態モデルを自社内で作成していた武田薬品の研究陣の厚みによるところが大きいと思われる^(24, 25)。 α -グルコシダーゼ阻害薬の作用機序については図4.4を、化学構造式については図4.5を参照のこと。

4.1.6 チアゾリジン誘導体（インスリン抵抗性改善薬）

糖尿病ではインスリンの枯渇だけでなく、インスリンが充分に分泌されているにもかかわらず、肝臓や筋肉や脂肪組織のインスリン受容体からの情報伝達が作動せずグルコースの利用が出来なくなり、高血糖を生じることがある。これが「インスリン抵抗性」でありメタボリック症候群の原因である。

長らくSU剤とビグアニド系糖尿病薬以外に新機序をもつ糖尿病薬が出現しなかったこの領域で1981年に臨床入りしたシグリタゾン（武田薬品）の「インス



- でんぷんは α アミラーゼによりマルトースに分解され、さらにマルターゼでグルコースに分解されてから体内に吸収される。
- ショ糖はスクラーゼでグルコースとフルクトースに分解されて体内に吸収される。
- スクラーゼとマルターゼは二糖類を分解する α グルコシダーゼ群に属する酵素である。
- α グルコシダーゼを阻害すると単糖の吸収を抑制する。
- アミラーゼを阻害するとでんぷんは代謝されずに体外に排泄される。
- 武田のボグリボースはパイエルのアカルボースに比較して① α グルコシダーゼ特異的阻害・②体内に吸収されない性質を持っていた。その結果、下痢などの副作用が少なく、吸収されないために肝臓のリソゾーム酵素を阻害せず肝グリコーゲン蓄積がないことが大きな特徴となった。

図 4.4 糖吸収阻害作用の機序

リン抵抗性改善薬」のコンセプトは画期的であり、国内海外を含めて多くの創薬会社が新薬開発競争に参加し、周辺化合物のスクリーニングに取り組んで、やがて次々に臨床試験に入っていた。しかしながら、シグリタゾンでは薬効不足で開発中止となり（1983年）、また、その後開発されていた創薬各社の候補化合物も基本骨格であるチアゾリジン構造に問題があったのか副作用で中止する創薬企業が相次いだ。その中で発売に至ったのは三共のトログリタゾン（1997年上市）とほぼ並行してチアゾリジン周辺の研究を進めていた武田薬品のピオグリタゾン（1999年）とGSKのロシグリタゾンであった。

日本から登場したコンセプト「インスリン抵抗性改善薬」の研究開発の歴史を追ってみる。画期的な発想の下でスタートしたこの新薬開発の歴史は副作用との戦いの歴史でもあった。

α -グルコシダーゼ阻害薬（4.1.5）でも述べたが、武田薬品では1960年代初頭から「肥満がすべての成人病の根底にある」とする当時としては非常に大胆な発想に沿って抗肥満薬と脂質低下薬を開発する計画をたてた⁽²⁶⁾。

当時は適切な肥満型病態動物は世の中になかったが、新薬の開発のためには病態動物が必須であるとの発想の下に病態動物確立の努力がなされた。

1963年に名古屋大学から糖尿病を発症するとされていたKKマウスを導入した。このマウスの病態生理を研究中に、肥満させると血中のインスリン濃度が顕著に高くなり、インスリンの作用が低下する「インスリン抵抗性」が存在していることが分かってきた。未だ、「インスリン抵抗性」や「メタボリックシンドローム」の概念すらなかった頃の話である。

食餌を工夫して肥満させると高インスリン血症にすることに成功し、これはヒトにおける糖尿病予備群に相当するモデルとなったのである。しかしこの病態の発症には手間がかかり、マウスを必要数集めるのにも時間がかかったために、自然発症のマウスを名古屋大学と共同で開発することになった。KKマウスに交配によって肥満遺伝子 A^y を導入し1967年には $KK A^y$ マウス（自然発症性肥満糖尿病マウス）の作成に成功し、1974年にはこのマウスを抗糖尿病薬のスクリーニングに安定供給できるようになった。さらに実験動物として、もっと使いやすいラットの病態動物の作成に努力がなされた。当時、京都大学から入手した「自然発症高血圧ラット」のおおもとの系統である「Wistar Kyoto ラット」が軽度のインスリン抵抗性を示すことが分かり、このラットと遺伝的に肥満が生じる「Zucker fatty ラット」の交配を重ねて、肥満糖尿病を示す「Wistar fatty ラット」をつくり出すことに成功した。

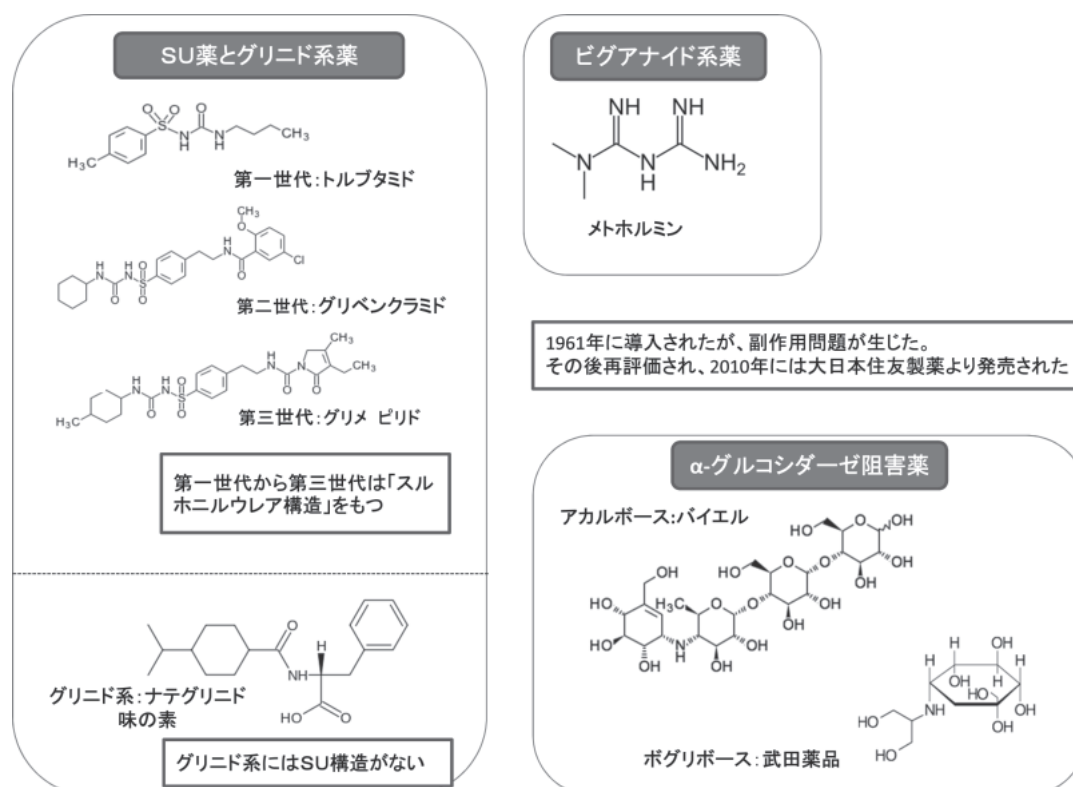


図 4.5 代表的な糖尿病薬の化学構造式⁽¹⁾

これらの病態動物がスクリーニングのみでなく、ピオグリタゾン（1999 年上市）の作用機序の研究やインスリン抵抗性の解明に大きく貢献することとなった⁽²⁶⁾。

KK^A マウスを使ってスクリーニングが行われたが、脂質低下薬のクロフィブレートを取り換え化合物として合成された一群の中で AL-294 が強い作用を示した。これを元にチオリダジンジオンを持つ化合物 AL-321 に辿りつき、さらに誘導体が合成されて最終的には側鎖にシクロヘキサン環を持つシグリタゾンが合成されるのである。シタグリタゾンは 1981 年に米国で臨床試験に入ったが、薬効が及ばず 1983 年に臨床試験は中止となった。

しかしシグリタゾンの代謝物の中に、より活性の強い物質があるという情報からシグリタゾンの「シクロヘキサン環」を親水性置換基の「ピリジン環」に置き換えると、5 - 8 倍活性の強い化合物群が得られた。この中の一つがピオグリタゾンとなる。

この頃三共のトログリタゾンも臨床入りをして競争は激化した。

「インスリン抵抗性改善薬」のトログリタゾンは、ピオグリタゾンとは異なる発想により日本で開発された薬である。1980 年に、三共では「インスリン感受性増強作用を有する糖尿病薬」の研究をテーマに取り上げ本格的な研究を始めた。糖尿病状態で産生が亢進されている「過酸化脂質」が様々な障害を引き起こすとの仮説の下で、その過酸化脂質の産生を抑制する作用をもつ化合物を見つけるために *in vitro* スクリーニングが開始されている。

合成チームは数百種類の合成化合物を試験した結果、ビタミン E の部分構造をもつ CS-045 に活性を見出した。この化合物を *in vivo* で評価してみると正常マウスでは効果がないが、高インスリン血症を特徴とするインスリン抵抗性の病態モデルである KK マウスに混餌で投与した結果、マウスの血糖値とインスリン濃度を驚異的に下げることが分かった。1984 年には前臨床試験に入っている。この化合物は純度が上がると吸収が悪くなる性質があったが、原体の非晶化によって不規則な分子配列の固体分散体を作り吸収率を上げることに成功した。動物実験では肝臓や筋肉組織や脂肪組織などでのブドウ糖の利用を促進して血糖値を下げる画期的な作用機序が確認され、日米欧で共同臨床開発が開始された。臨床治験を経て 1997 年には日本（ノスカル[®]）とアメリカ（レズリン[®]）で同時発売され、半年後にはイギリスでも販売が開始された（ロモジン[®]）。上市はピオグリタゾンよりも早く世界初の「インスリン抵抗性改善薬」となった。

臨床ではインスリンが分泌されているが、インスリンの働きが悪い患者に対して優れた効果を発揮する結

果が得られた。しかしながら、上市後一部の患者に肝障害が発生し問題視され 2000 年にトログリタゾンは自主的に発売を中止することとなった⁽²⁷⁾。

一方、武田薬品のピオグリタゾンは 1980 年から米国ではアップジョン（現ファイザー）と共同開発していたが、1990 年の米国での臨床試験結果から効果が不十分としてアップジョンは撤退し開発は中止となった。しかし、FDA とも相談し臨床試験のプロトコルを検討し直して 1995 年に臨床試験再開となった。安全性担保のためには 2 万例の臨床試験が実施されている。その後は順調で 1999 年に日米で、2000 年に欧州でピオグリタゾンは発売されることとなった⁽²⁷⁾。

病態動物から選別されたインスリン抵抗性改善という新しいコンセプトは 1990 年代になって明確になっていった。「PPAR α 」が肝臓でペルオキシゾーム増生を活性化する受容体として発見されていたが、そのサブタイプとして「PPAR γ 」が見出され、チアゾリジン誘導体はこのリガンド（作動物質）であることが分かってきた。ピオグリタゾンは核内受容体の「PPAR γ 」に作用して脂肪細胞の分化を促進し小型脂肪細胞に変換させ、この脂肪細胞がインスリン感受性を向上させて糖取り込みを促進することが分かった。また、肝臓や筋肉では糖新生を抑制して血糖値を低下させることやピオグリタゾンの投与によってインスリン抵抗性を促進させる TNF- α （Tumor Necrosis Factor）や IL-6（Interleukin-6）等のアディポサイトカインが低下すること、抗動脈硬化作用を持つアディポネクチンの血中濃度が上がることやマクロファージに対する血管内皮機能改善など多くの研究結果が報告されている。日本発のインスリン抵抗性を改善する薬であり、作用機序も斬新なものであったが、学術的な研究が海外の研究者中心で進められているのは残念でもある^(27, 28, 29)。

この機序と実験系が明らかになり国内ではインスリン抵抗性改善薬の研究開発に 10 社以上の創業企業が参入したが、安全性が保証されずに各社は撤退した。結局、チアゾリジン誘導体の中で残ったのはグラクソ・スミスクライン（GSK）のロシグリタゾン（欧米では上市したが、日本では未上市であった）と武田薬品のピオグリタゾンであった（日欧米で上市）。

これらの薬の作用はインスリン抵抗性の改善であるために SU 剤やインスリンとは基本的に異なる作用機序であり、単剤で服用する時には低血糖は起こさず、インスリン濃度が低下する傾向を示すのが特徴である。一方、作用機序とも関係して体重が増加することが知られており体液が貯留するために心臓に負担がかかることに注意が必要であると言われていた。

ロシグリタゾン（GSK）は欧米で優れた糖尿病薬として販売されていたが、2007年にプロトコール^{（註3）}の異なる複数の試験を統合したメタアナリシスにおける分析結果をSteven NissenとKathy Wolskiが『ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌（New England Journal of Medicine）』に「心筋梗塞のリスクと心血管死亡に対するロシグリタゾンの影響」と題して発表したことが大きな問題提起となった^{（30）}。メタ解析で彼等は「2型糖尿病に対するロシグリタゾンの投与は、心血管系への重篤な有害作用をとまう可能性があることを考慮すべきである」と結論づけた。これに対してGSKは過去の臨床試験の例を出し、メタアナリシスの結果だけでは判断できない。と強く反発したが世間は心疾患の発生がおきる可能性があることを重視して大きな社会問題となりGSKの売り上げはその年38%の減少することとなった。

結局、欧州では発売中止になったが、FDAは当初は条件付きで米国での使用を認め、2013年6月には付加条件をも解除した。しかし、GSKの受けた傷は大きかった。

ピオグリタゾンは斬新な機序と薬効で米国や日本において有望な薬として順調に売り上げを伸ばしていたが、2005年ヨーロッパ（フランス+ドイツ）における臨床試験で膀胱がんが発生した患者があり、添付文書には膀胱がんの危険性ありとの注釈をつくることになった^{（註4）}。

米国の臨床試験の結果をみるとピオグリタゾンの非服用者（対照群にあたる）は膀胱がんが6.9人/1万人の発生に対して、ピオグリタゾン服用者は8.2人/1万人の発生という結果であり、FDAはピオグリタゾンの販売継続を承認している。（2014年4月）

また、2014年8月末に武田薬品は厚労省、FDA、EMA（欧州医薬品庁）に対して10年間の疫学研究結果を報告した。それによると「主要解析では、ピオグリタゾン投与と膀胱がん発生リスクとの間には関連性は認められなかった」とある。

4.1.7 インクレチン関連薬（GLP-1 アナログ）

インスリンが発見された当時から血糖値を下げるのはインスリン以外にもあるとする仮説があり、その物質をインクレチンと呼んでいた。1964年には、健常人を使って血糖値が同程度になるように経口投与と静脈注射でグルコースを負荷して血中のインスリン濃度を測定してみると、圧倒的に経口投与した時の方がインスリンの濃度が高くなることが報告され、腸管にはグルコースを感知してすい臓のβ細胞に刺激を伝えインスリンを分泌させる何らかの仕組みがあると考えられた。

その後、1969年には消化管ホルモンであるグルコース依存性インスリン分泌刺激ホルモン（GIP：gastric inhibitory polypeptide）が、1983年にはグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1：glucagon-like peptide 1）が発見された。

GIPは小腸上部のK細胞から分泌され、すい臓からインスリンを分泌させることが分かったが、糖尿病状態下ではインスリン分泌促進作用が乏しく、さらには脂肪細胞への脂肪の取り込みを促進して肥満を誘発する作用も見られて創薬企業のGIPに関連する関心はうすれていった。

一方、その後の研究でGLP-1（29のアミノ酸からなるポリペプチドで特定の配列である7-36のペプチドがインシュリン分泌促進作用を持つことが分かっている）は血糖依存的にβ細胞に直接作用してc-AMP濃度を上げインスリンを分泌させる作用と、α細胞に作用してグルカゴンの分泌を抑制する作用を持つことが分かった。グルコースがβ細胞のインスリン分泌促進を生じさせるが、GLP-1のこの作用はインスリン分泌機構のCa²⁺の作用の増強と言われ「potentiator」として位置づけられている。「initiator」であるSU薬は、低濃度グルコース存在下でもインスリン分泌をきたすので低血糖をひきおこす可能性があるが、「potentiator」であるインクレチンは、低濃度グルコース存在下で細胞内Ca²⁺濃度の上昇がみられない状態ではインスリン分泌を促進せず、細胞内Ca²⁺濃度が上昇してインスリン分泌が生じる条件でのみインスリン分泌を促進するので低血糖をきたしにくいことが予測されている^{（31）}。それ以外にもβ細胞の増生、自然死（アポトーシス）の抑制作用があることや胃排出能抑制、食欲抑制作用も近年報告されて、GLP-1そのものを薬とする研究が加速化されていった。

ポリペプチドであるGLP-1は血中のタンパク分解酵素（DPP-4：Dipeptidyl Peptidase -4）により2分間で95%が速やかに分解されるため、本来の働きをする膵臓には5%以下しか届かないことになる。そこで、分解されにくく改良したアナログが合成され注射薬として市場に登場することになった。注射はインスリンと同様にペン型注射器で患者がおこなう。

「リラグルチド」と「リキシセナチド」はGLP-1アナログで一部のアミノ酸を変換してDPP-4による分解を受けにくくしてある。また、「エキセナチド」（イーライ・リリー）は「アメリカドクトカゲ」から取られた39のアミノ酸からなるペプチドをDPP-4の作用を受けないように作用部位を変換して化学合成で創ったものである。興味深いことにオオトカゲの唾液腺にあるこ

のペプチドの53%はヒトのGLP-1と同じ構造である。

日本では2010年に海外からの導入品として上市されているが、国内品の開発は行われず、日本の創薬企業は経口薬であるDPP-4阻害薬の研究から市場に参入していく。ここにも注射薬を嫌う日本の医療業界の特質が出ている。

4.1.8 DPP-4阻害薬

1994年にはインクレチンの分解酵素がDPP-4であることが特定され、DPP-4を阻害するとGLP-1が長く血中に残りインスリン分泌作用が増強されることからこの酵素の阻害薬の研究が開始された。

DPP-4阻害剤は、既存の治療薬とは異なり、グルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用を示すために低血糖の発症例が少なく、体重増加もないという特徴を有している。

そのため、米国では2007年に発売となったシタグリプチン（メルク）は、承認後わずか3年目でブロックバスターの仲間入りを果たした。国内のDPP-4阻害剤の発売動向を見ると2009年に、やはり導入品であるシタグリプチンが最初に登場している。次いで2010年ビルダグリプチン（ノバルティスファーマ）、アログリプチン（武田薬品）、2011年にリナグリプチン（日本ベーリンガーインゲルハイム／日本イーライリリー）、2012年にはテネリグリプチン（田辺三菱製薬）、

アナグリプチン（三和化学）、2013年にサキサグリプチン（協和キリン）が上市し、2010年から2013年の間に新規7成分が投入されることとなった。日本の新薬承認システムは欧米より時間がかかることが上市の差になったが、この新薬競争では7新薬中4品が日本創薬企業による自社開発であり改良新薬の開発を得意とする日本企業の健闘が目立つ。先発のシタグリプチンは腎臓を経由して尿から排泄される腎排泄型であったために、腎臓病の患者には使いにくいことが予測され、胆汁排泄型のDPP-4阻害薬の売れ行きが注目されたが、シタグリプチンは投与量を下げることで腎臓病患者にも対応していて第一上市の特権を活かしている。

これらのDPP-4阻害薬は投与量、投与回数、排泄経路、代謝系、血中半減期等で差があるが、副作用も含めてその有用性は今後の結果を待たねばならない。

日本国内においては、DPP-4阻害薬の市販後の早い段階において、「SU薬」に「DPP-4阻害薬を追加投与」した場合に重篤な低血糖による意識障害を起こす症例報告が出て問題が発生した。

その原因究明と対策のために糖尿病学会内に「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」が発足し、SU薬とDPP-4阻害薬併用時の対策案がRecommendationとしてまとめられ、それ以降、重篤な低血糖の発生頻度が減っている。図4.6に代表的な糖尿病薬の化学構造式を示す。

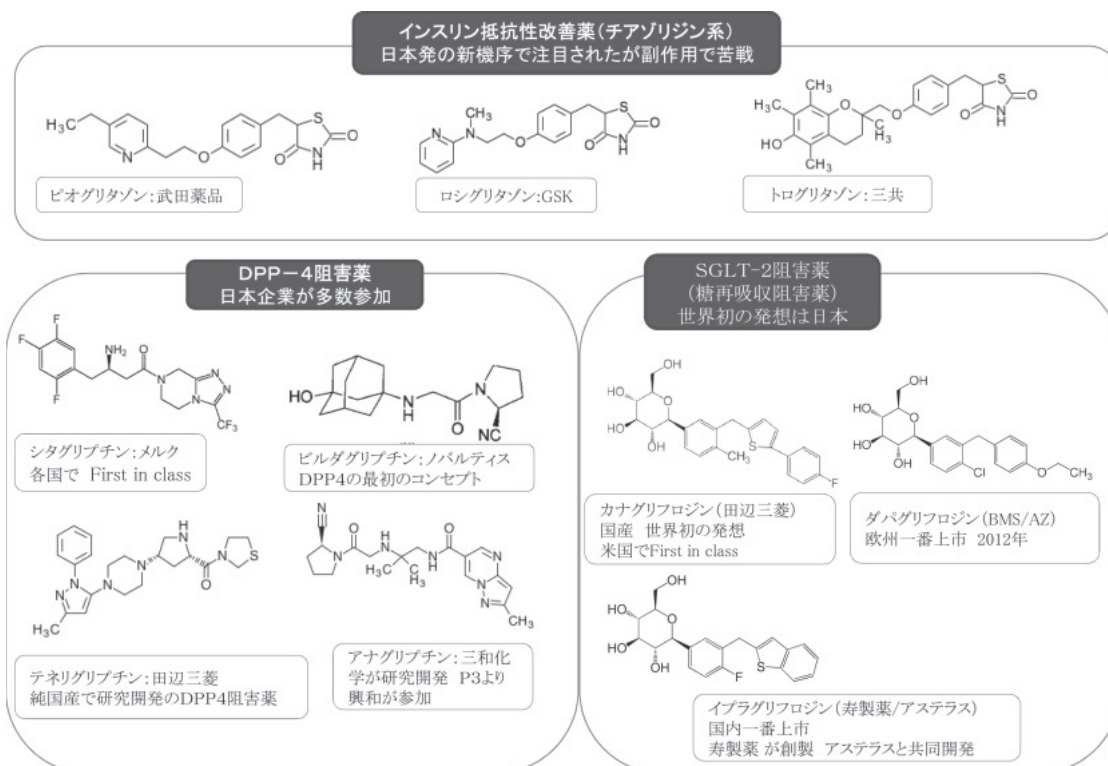


図 4.6 代表的な糖尿病薬の化学構造式⁽²⁾

4.1.9 SGLT-2 (Sodium Glucose Transporter-2) 阻害薬

激しい DPP-4 阻害薬の競争の場にさらに新しい機序をもつ糖尿病薬が登場した。これが SGLT-2 阻害剤である。2013 年に世界でも初めての SGLT-2 阻害剤として米国で最初に承認されたカナグリフロジンは、日本発（田辺三菱製薬）の新薬であった。この薬はジョンソン エンド ジョンソン傘下のヤンセン・ファーマシューティカルズに導出されて 2013 年 3 月に米国で承認を獲得して、直ちに販売が開始された。

ポリフェノールの一種である「フロリジン」という化合物は 1835 年にリンゴやナシの樹皮から抽出されたものである。その後 1966 年には腎性糖尿を引き起こす作用があり、その機序はブドウ糖が腎臓で再吸収されるのを妨げる結果であることが報告されている⁽³²⁾。しかし、これはある種の腎毒性であるとして長らく本化合物は無視されてきた。

ところがこの薬理作用に興味を持った人物がいた。田辺製薬の研究員であった辻原健二は「尿中に糖が出る」病気（糖尿病）を「尿中に糖を出す」薬剤で治療できないかと逆転の発想をしたのである。数ある糖尿病の薬の中でも際立ったユニークな発想である。

動物実験を行ってみると、経口投与では効果がなかったが、注射で投与すると確かに尿糖排泄の促進が見られ血糖は低下することが分かり、研究プロジェクトが 1990 年に始まった。経口投与で薬効のない理由は、「フロリジン」は「糖」と結合した配糖体であったが、経口投与では消化管内の β -グルコシダーゼで「フロレンチン」と「グルコース」に加水分解されて薬効を失うことが原因であった。辻原健二ら、田辺製薬の研究者はこの化合物をリードとして構造活性相関を追求し 1996 年に初期の研究成果を薬学雑誌に発表し⁽³³⁾、さらに候補化合物の T-1095 を絞り込み、1999 年には米国の化学会雑誌に発表した⁽³⁴⁾。その後、2000 年より協業パートナーとなったヤンセンファーマ社が米国において臨床試験を開始した。

ところが、これらの発表に国内外の多くの創薬企業が注目し、この新規糖尿病薬の研究開発に参加することとなるのである。一方、臨床試験中であった T-1095 は消化管内で少なからず分解を受け、効果の発現には大量投与が必要であることが分かり開発に赤信号が点りバックアップが必要となった。他社の追従は厳しく新規作用機序を発案しながら、田辺製薬は先陣争いから一歩後退することになったのである。この時にメディシナルケミストであった野村純宏は過去の知見を活用し独創性を発揮して短期間でバックアップ

を完成させた。これが TA-7284（カナグリフロジン）であった⁽³⁵⁾。そして、2006 年後半から海外ではヤンセンファーマ社、国内では田辺製薬によりそれぞれ、臨床試験が再開された。

それ以降、一万人以上の 2 型糖尿病患者を対象に臨床試験が行われた。一部の医師は腎機能が悪い患者には安全上の留意点があるとしているものの、概ね良好な忍容性と高い有効性が評価され、米国でファースト・イン・クラスの新薬として承認を受けた。アナリストによるとこの薬は全世界で年間 20 億ドル超の売り上げが見込まれている。

腎臓には糸球体とよばれる組織があり、血液がこの糸球体を通る間に動脈血の圧力で濾過されて原尿となり尿細管を通して排尿される。尿細管は近位尿細管と遠位尿細管に分かれていて、ここを通過する間に原尿の中に高濃度で存在しているグルコースは、近位曲尿細管で SGLT-2 とよばれる輸送体タンパク質（sodium-glucose co-transporter-2）でほぼ 90% が再吸収される。続く近位直尿細管で残り 10% のグルコースが SGLT-1 で再吸収されて 100% が血液に回収される。

SGLT-1 はグルコースを輸送する腎臓の尿細管上皮細胞以外に小腸の上皮細胞にも発現していて体内へのグルコースの取り込みに重要な役割を果たしている。ここで、SGLT-2 を選択的に阻害すると尿細管からは大部分のグルコースが再吸収されずに尿糖として排出され、その結果血糖は低下することが予測される。さらに、SGLT-2 に選択性があるため、SGLT-1 による尿細管からの再吸収は阻害せずに、また、消化管からの糖の吸収も妨げないために「過度の低血糖」を引き起こすことはないと推察された。

膀胱など泌尿器系の感染症の心配があったが、治験では副作用は懸念したよりも少なく、現在国内では SGLT-2 阻害薬の開発が進み、2014 年には 5 種類が競って発売されている。

5 種の SGLT-2 阻害薬の内では日本起源であるのは寿製薬 / アステラスが共同研究開発した「イブラグリフロジン」、中外製薬により創製された「トホグリフロジン」、大正製薬により創製された「ルセオグリフロジン」。そして、世界で最初に米国で上市された田辺三菱製薬の「カナグリフロジン」がある。

ここでも日本創薬企業の研究開発力の強さを実感させられる。

4.1.10 アルドース還元酵素阻害薬

エパルレスタット（キネダック）は小野薬品が開発したアルドース還元酵素（AR）阻害薬である。生体

内のグルコースは主として最初に解糖系で代謝を受けるが、アルドース還元酵素によってグルコースがソルビトールに還元され、ソルビトール脱水素酵素 (SDH) によってソルビトールはフルクトースに代謝される経路が1956年に発見され、ポリオール代謝経路とよばれた。ポリオール代謝経路で代謝を受けるグルコースはわずかであるが、糖尿病で高血糖状態が続くとARが活性化され、グルコースからソルビトールへの変換が増大し、細胞内のソルビトール生成量が増加する。1973年には、Gabbayらが糖尿病性神経障害の発症にソルビトールの増加が重要な役割を果たしていることを実験的に示し、さらにARが末梢神経、網膜、水晶体、腎臓などで確認され、それまで原因が明らかでなかった糖尿病性合併症の発症機作としてポリオール代謝の亢進が目された。

小野薬品は、このソルビトール生成の抑制に注目し、AR阻害剤の研究開発を進め1992年に「糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状（しびれ感、疼痛）、振動覚異常、心拍変動異常の改善（糖化ヘモグロビンが高値を示す場合）」の効能・効果で製造承認を得た。

エパルレスタットは市販開始後から6年の間にその因果関係が否定できない肝機能障害が17例報告されたため、1998年に厚生労働省から注意喚起が行われている。他の開発中のアルドース還元酵素阻害剤は撤退したものが多い。臨床で生じる肝障害を前臨床試験から予測する完全な方策は未だにない。

註1: ノボ・ノルディスク社 ホームページ (2014年) より抜粋。

註2: UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) では2型糖尿病患者について、血糖値を正常に近付けることで糖尿病による血管合併症の発症・進展を抑制できるかどうかを検証するために企画された試験が行われた。厳密に血糖がコントロールされ、薬剤の違いも見る複雑な試験であり、英国の23施設で実施された。

註3: プロトコルとは臨床実験の計画や詳細な進め方の手順を書いたもの。

註4: 平成23年度薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (第2回) の報告によればビオグリタゾン投与群で14/2,605例 (0.5%)、プラセボ群で6/2,633例 (0.2%) で膀胱癌が発症した。投与開始から1年以内に発現した膀胱癌の症例を除くと、膀胱癌の発症率は、ビオグリタゾン投与群6/2,605例 (0.23%)、プラセボ群3/2,633例 (0.11%) であった。とある。元の資料は: Lancet 366: 1279 2005年。

参考・引用文献

- (1) 日本糖尿病学会 編: 糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第5版 診断と治療社 4: 2012年
- (2) Harvey RA 他編 丸山敬、柳澤輝行 監訳: イラストレイテッド薬理学 原書5版: 丸善出版 2012年
- (3) Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G.: Advanced glycoxidation and lipoxidation end products: an overview of their mechanisms of formation. *Free Radical Research* 47 (12): 3-27 (2013)
- (4) 東京大学史料編纂所編纂: 大日本古記録 小右記 八巻 40、43頁 岩波書店 2001年 同 四巻 187頁 岩波書店 2001年
- (5) G. レンシャル、G. ヘテニー、W. フィーズビー著 二宮陸雄訳: インシュリン物語 岩波書店 1965年
- (6) Reaven GM: Banting lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-607 (1988)
- (7) Kaplan NM.: The deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of Internal Medicine* 149: 1514-1520 (1989)
- (8) Scott DA, Fisher AM: Studies on insulin with protamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 58: 78-92 (1936)
- (9) 小澤光 村井ユリ子 小澤輝高: 新薬50年史 (糖尿病治療薬) 薬史学雑誌 38 (1): 11-27 (2003)
- (10) 葛谷 健 編: インスリン、分子メカニズムから臨床へ 講談社サイエンティフィック: 12巻 講談社 1996年
- (11) 丸山 工作: 新インスリン物語 166-168頁 東京化学同人 1992年
- (12) Janbon M et al: Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiazol. *Montpellier Med.* 441: 21-22 (1942)
- (13) Inagaki N et. al. Reconstruction of IKATP: An inward rectifier subunit plus the Sulfonylurea receptor. *Science* 270: 1166-1170 (1995)
- (14) 医薬品インタビューフォーム「オイグルコン」 中外製薬 2010年
- (15) 加来浩平 新規スルホニルウレア剤グリメピリドの肝糖産生に及ぼす影響 新薬と臨床 49: 147-151 (2000)

- (16)清野裕編集：インスリン分泌促進薬 SU 薬とグリニド フジメディカル出版 2006 年
- (17)University Group Diabetes Program (UGDP) : A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. : Mortality results. *Diabetes* 19: 785-830 (1970)
- (18)UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) . *Lancet* 352: 837-853 (1998)
- (19)The DECODE study group, glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnosis criteria. *Lancet* 354: 617-621 (1999)
- (20)Ikenoue T et al. : *British Journal of Pharmacology* 120: 137-145 (1997)
- (21)Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ (2013) . Biguanides suppress hepatic glucagon signaling by decreasing production of cyclic AMP : *Nature* 494 (7436) : 256-60 (2013)
- (22)Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, Depinho RA, Montminy M, Cantley LC: The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 310: 1642-1646 (2005)
- (23)小林裕之 古山直樹 : History of Innovative Research and Drug Discovery at Takeda 68-75 頁 武田薬品 2011 年 2 月
- (24)Kameda Y, Asano N, Yoshikawa M. Matsui K. : Valienamine as an α -glucosidase inhibitor. *Journal of Medical Chemistry* 29: 1038-1046 (1987)
- (25)Horii S, Fukasse K, Matsuo T, Kameda K. Asano N, Masui Y. : Synthesis and α -d-glucosidase inhibitory activity of N-substituted valiolamine derivatives as potent oral antidiabetic agents : *Journal of Medicinal Chemistry* 29: 1038-1046 (1987)
- (26)杉山康雄 百瀬祐 : History of Innovative Research and Drug Discovery at Takeda 92-99 頁 武田薬品 2011 年 2 月
- (27)三共百年史 三共株式会社 365-369 頁 2000 年
- (28)Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkinson WO, Willson TM, Kliewer SA. : An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Journal of Biological Chemistry* 270: 12953-12956 (1995)
- (29)Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. : Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 79: 1147-1156 (1994)
- (30)Steven E. Nissen, and Kathy Wolski : Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *The New England Journal of Medicine* 356 (24) : 2457-2471 (2007)
- (31)竹田加里、稲垣 暢也 : 膵 β 細胞における GLP-1 受容体を介する c-AMP 制御機構の数理 モデル化とシミュレーション研究 : 内分泌・糖尿病・代謝内科 35 (2) : 141-148 頁 2012 年
- (32)McKee, F. W, Hawkins W. B. : Phlorhizin Glucosuria. *Physiological Reviews* 25: 255-280 (1945)
- (33)Tsujihara K, Hongu M, Saito K, et. al: *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 44: 1174-1180 (1996)
- (34)Kenji Tsujihara, Mitsuya Hongu, Kunio Saito, Akira Saito et. al. Na^+ -Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors as Antidiabetic Agents. 4. *Journal of Medicinal Chemistry* 42: 5311-5324 (1999)
- (35)Sumihiro Nomura, Shigeki Sakamoto, Minoru Tsunoda-Tsukimoto et. al Discovery of Canagliflozin : a Novel C-Glucoside with Thiophene Ring, as Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Medicinal Chemistry* 53: 6355-6360 (2010)

4.2 降圧薬

厚生労働省が3年ごとに実施している「患者調査」の2011年（平成20年）の調査報告によると、高血圧性疾患の総患者数（継続的な治療を受けていると推測される患者数）は907万人であった（男性382万人、

女性 526 万人)。受診していない高血圧患者はこの数倍はいるとも推定されている。高血圧の自覚症状はほとんどないが、脳卒中や心疾患の原因となることは今日では一般の人に良く理解されている。

2014 年 4 月に、日本高血圧学会は「高血圧治療ガイドライン 2014」(JSH2014) を公表した。今回の改訂では、高血圧の診断基準(降圧薬治療開始基準)は従来の「収縮期 140mmHg 以上、拡張期 90mmHg 以上」を維持した一方で、血圧を下げる努力目標である降圧目標を「若年・中年者高血圧」の場合、「130/85mmHg」から「140/90mmHg」とゆるやかな方向に改訂し、診断基準と統一した(診察室血圧)。後期高齢者(75 歳以上)は「140/90mmHg」から「150/90mmHg」に降圧目標を変更している。全てのバイオマーカーについて言えることでもあるが、診断の重要な手段であるバイオマーカーの規準は、時代によって、国によって変化していて一般人には戸惑いや疑問も生じる。

ガイドラインでは第 1 選択薬は、今まで含まれていた β 遮断薬を除き、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、利尿薬(サイアザイド系利尿薬、サイアザイド類似薬)の 4 剤になっている。併用もこの 4 剤で行う。ただし、 β 遮断薬は、「心不全、頻脈、狭心症、心筋梗塞後では第 1 選択薬として推奨する」となっている。

高血圧が長期間続くと、①動脈硬化の進行がおこり血管壁の肥厚が生じ血管腔は狭くなって、その結果、脳血管の損傷による脳出血や血管の狭窄、閉塞による脳梗塞が生じやすくなる。2009 年(平成 18 年)の統計では脳血管障害による死亡者数は 13 万人年で心筋梗塞や虚血性心疾患による死亡者数は八万四千人の数字がある。梗塞と出血の患者数はそれぞれ約 60%、40%とされている。くも膜下出血も高血圧によって生じる重篤な疾患の一つである。②心臓では高血圧によってポンプ作用が亢進し、この状態が長期間続くと心肥大を生じる。すると、相対的に心筋血流量が減少し冠状動脈や小動脈の肥厚が生じて心筋梗塞や狭心症が生じやすくなる。③高血圧に糖尿病や高コレステロール血症や肥満などのリスクファクターが重なると虚血性心疾患の発症率は非常に高くなる。これらのことは今日では周知の事実となっている。

しかしながら、生活習慣病である高血圧が脳出血や虚血性心疾患のリスクファクターとして認知されたのは第二次世界大戦後のことであり、その歴史は意外に短いのである。かつては降圧薬のエースであった Ca 拮抗薬が本格的に高血圧に投与され始めたのは 1980 年代になってからである。しかしそれ以降、降圧薬は臨床

で良く使われ 2007 年度の薬効分類別の生産額は「時報社の薬事ハンドブック 2010 年版」によれば「降圧薬は 5,940 億円、血管拡張薬は 3,284 億円」と書かれている。この数字は薬効分類ではトップの売り上げである。

厚労省のホームページによれば、収縮期血圧の平均値がいちばん高かったのは、1960 年代前半で、この時期をピークに、男女ともに平均血圧は下がってきている。平均血圧が下がってきている理由の一つに、高血圧性の病気で治療を受ける人が増えていることが上げられる。1955 年には、高血圧性の病気で治療を受けている人は人口 10 万に対して 61 人であったのに対し、1975 年には 475 人と急上昇していて、2005 年では 513 人となっている。

まえがきで述べた主要死因別死亡率(厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態・保健統計課「人口動態調査」より)からは 1970 年頃から急速に脳血管障害による死亡者数は減り始めていることが読み取れる。

これらの結果を総合してみると高血圧に対する一般人の意識が高まっていて食事や生活習慣にも気を遣っていることが窺えるが、同時に医師に処方された降圧薬が果たした役割も大きかったことが推察される。

高血圧研究の歴史をみると、1896 年にイタリアのリバ・ロッチ(Riva-Rocci)が血圧計を考案してから臨床医が高血圧を客観的にとらえられるようになった。20 世紀初頭は中枢神経性の血圧調節研究が始まり 1936 年にはクーパ(Astley Cooper)が犬の総頸動脈を結紮すると血圧が上昇することを見出している。

当時はリスクファクターとしての高血圧の位置づけは未だ明確でなく、降圧薬が登場して間もない 1954 年に出版されたフィッシュバーグ(A. M. Fishberg)著の『Hypertension and Nephritis, 5th ed. Lea & Fibiger, 1954』⁽¹⁾には“症状のない高血圧の患者には血圧値を知らせない方が患者のためになる”という一説が書かれている。

「高血圧の医学」⁽²⁾によれば“1944 年米国のルーズベルト大統領は自らの高血圧に対して厳しい食塩制限と体重減少の治療を行っていた。イギリスのチャーチル首相が見舞った時に「大統領は食事の摂取はしておられないように見受けられ、やつれて、やせて、老けて生気もない様子であった」と語っている。それほど厳しいライフスタイルの改善にも拘わらず、当時は優れた降圧薬がなく、大統領は 1945 年の春、脳出血を発症して死亡しました。”と書かれている。降圧薬の重要性が示唆される話である^(註 1)。

米国政府が心疾患について学問的に疫学調査で検証を始めたのが 1948 年のことであり、同年心血管合併

症増加への対策として米国マサチューセッツ州の Framingham で住民の協力の下で大規模前向きコホート研究^(註2)が開始された。これが有名な Framingham 研究である（後述：4.3 高脂質血症の項参照）。この研究で血圧がリスクファクターとして記さるのは 1960 年代から 1970 年代の報告書であった^(4: 14 頁)。

高血圧は原因が明確な「二次性高血圧」の患者は約 1 割程度と言われている残りの方の大半は現在なお原因が特定できない「本態性高血圧」に分類される。しかし本態性高血圧の原因を探る研究によって直接血圧を上げ下げするいろいろな要因が分かってきた。

血圧は血管壁にかかる圧力のことで、「心拍出量」×「末梢血管の抵抗」で表される。「心拍出量」は心拍数と 1 収縮で送り出される血液量の積であり、「血管抵抗」は血管の硬さに比例し、断面積に反比例する。

理論上、血圧を低下させるためにはこれらの要因を減らせばよいことになり、心拍出抑制や血液量の減少につながる手段としては心拍数を減らす薬や血液量を減らす利尿薬が最初に注目された。（図表 4.2.1 参照）

末梢血管の抵抗性の増加は主として細動脈の血管収縮によるが、収縮因子として中枢性あるいは末梢性の交感神経作動物質の受容体に対する特異的拮抗薬の開発が進むことになった。

1949 年フォン・オイラー（Von Euler）はノルアドレナリンが交感神経活動の神経伝達物質であることを明らかにし、交感神経と高血圧の関係が分かってくる。経験的に降圧作用が知られていたレセルピンは交感神経終末（シナプス）における神経伝達物質の貯蔵顆粒への神経伝達物質の再取り込みを阻害し、その結果カテコールアミンの枯渇を引き起こすのが降圧の原因と分かった。1953 年レセルピンは FDA で認可を受け、1960～1970 年代は多く処方された薬である。

この時代に、今は使用されていないが、降圧法として交感神経の遮断が考えられ、交感神経遮断薬（guanethidine や α methyl dopa や clonidine 等）や自律神経節遮断薬（hexamethonium 等）が開発されていった。その後昇圧を起こす原因物質が次々に明らかにされて、アドレナリン、ノルアドレナリン、アンギオテンシン等が候補になり、それぞれに対処するために様々なタイプの薬が開発されていくことになった。

1967 年に「米国退役軍人病院グループによる研究」（VA: Veterans Administration Study）によって大規模な臨床介入試験^(註3)が行われ、初めて降圧薬治療が心血管合併症を抑制することが報告された⁽³⁾。本試験はプラセボ群との比較試験で、薬物投与群は当時の有力降圧薬であった三剤の併用であった（ヒドロク

ロールチアジド+レセルピン+ヒドララジン）。

以後、主に利尿薬を用いて臨床試験が行われた。1977 年の米国公衆衛生局研究（USPHS）では、軽症高血圧症例では降圧薬治療は重大な心血管イベントを抑制しないものの、病態の悪化を抑制することが示された。相次いで「ANBPSS (1980)」や「Oslo 研究 (1980)」などの介入試験の結果が報告されたが、これらの結果では降圧薬は脳卒中の発症は有意に抑制したが、虚血性心疾患の発症には有効ではなかった。その後 β 遮断薬が開発されて、心筋梗塞の二次予防の結果が報告されて降圧薬の有効性が示されることとなり、 β 遮断薬と利尿薬の比較試験が幾つか行われた。心疾患発症のエンドポイントでは β 遮断薬が有効であったが他の指標では差がつかなかった^(4: 124-128 頁)。

これらの臨床試験の結果に基礎研究の結果を踏まえ高血圧の原因を減らすための創薬が続くようになった。体液量を減らすためには「利尿薬」、心拍数を減らすためには「 β 遮断薬」、末梢血管の抵抗性を減らすためには「 α 拮抗薬」、「Ca 拮抗薬」が開発され、さらに腎臓から放出されるレニンとその関連物質であるアンギオテンシンの系が注目されていて、「アンギオテンシン変換酵素（ACE: Angiotensin II Converting Enzyme）阻害薬」「アンギオテンシン II 拮抗薬」が開発された。幾つもの機序の異なる薬の開発で降圧薬は薬としての満足度が高い分野となっていく。

最近では腎臓の血圧に関する重要性が明らかになり、直接昇圧を生じる幾つかの要因も分かってきたが、各因子の関与は患者により異なると考えられ病態に適した降圧薬が投与される。しかし、今日でもこれらの昇圧の直接因子のさらに上流を支配する本態性高血圧の成因に関しては未だ定説は確定していない。

降圧薬の作用点を図 4.7 に示す。

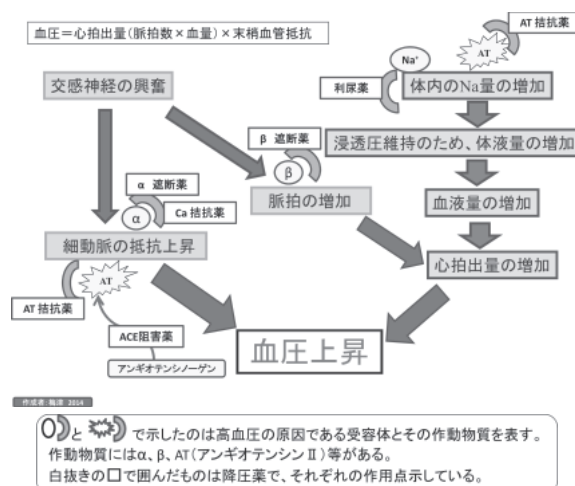


図 4.7 降圧薬の作用点

4.2.1 利尿薬

利尿薬の歴史をみると、サルファ薬には利尿作用があることが20世紀始めには認められていた。その後これは炭酸脱水酵素の阻害の結果であることがわかり類縁体が合成されるようになった。この歴史の中から、1957年頃からサイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬、カリウム保持性利尿薬が開発されてきた。

この三種類の利尿薬の作用は全て尿細管における Na^+ と水の排泄促進であるが、その作用点は異なっている。各利尿薬の作用点は図4.8を参照。

サイアザイド系利尿薬は主として遠位尿細管の Na^+ 、 Cl^- 再吸収阻害によって利尿作用を起こす。ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチルアジドなどが使われてきたが、利尿薬としての利尿作用は弱から中程度である。しかしながら、降圧薬としての作用は満足すべき効果が発現することや安価であることからアメリカの降圧ガイドライン（JNC7）においてはその使用が今日なお推奨されている。

フロセミドなどのループ利尿薬はヘレンループの上行脚に作用する^(註4)。降圧作用は強くないが利尿効果が強く腎機能を悪化させないので、腎機能障害を伴う高血圧疾患や浮腫性疾患の浮腫改善に効果がある。低カリウム血症や高尿酸血症を起こしやすい。

カリウム保持性利尿薬は遠位尿細管および集合管のアルドステロン依存性の Na^+/K^+ 交換部位でアルドステロン（鉱質ステロイドとよばれるホルモン）と拮抗して Na^+ と水の排泄を促進する。 K^+ の排泄を抑制するので K^+ の喪失がないのが特徴である。スピロノラクトン、エプレレノン等がある。スピロノラクトンは、1957年に米国G. D. サール社のKagawaらにより、アルドステロン拮抗物質についての系統的探索研究の結果、開発された化合物である⁽²³⁾。エプレレノンはファルマシア（現ファイザー）で開発されミネラルコルチコイド受容体へのアルドステロンの結合を選択的に阻害する。最近の研究ではアルドステロンは副腎皮質以外にも心臓、血管細胞でも産生されることが明らかとなった。また、アルドステロンが作用するミネラルコルチコイド受容体も腎臓以外の心臓や血管壁など全身の様々な部位に存在していることも報告されてきて、アルドステロンの心血管疾患における重要性が認識され始めていて、アルドステロン拮抗薬の臓器保護作用も期待されている。エプレレノンは国内で1997年から臨床試験が始まり、2007年に高血圧症で適応を取った。

トリウムテレンはアミロライド感受性の Na^+ チャネルを阻害することにより K^+ 保持性に利尿作用を示

すが、逆に高 K^+ 血症を起こすことがある。

利尿薬は古くから認められた穏やかな降圧薬であったが、血糖値や尿酸値を上げる副作用があることが指摘されたこともあった。しかし、これは利尿薬の用量が多く水分排泄が多すぎる結果として血糖値や尿酸値が上がるのが分かり、低用量で利尿薬を用いる用法が主流となってきた。

1980年代に入ると確実に血圧を下げる α 遮断薬、ACE阻害薬、Ca拮抗薬が開発された。これらの降圧薬は当初は利尿薬との併用薬の位置づけであったが、従来の利尿薬のような代謝系副作用（低 K^+ 血症 高尿酸血症 高脂血症 耐糖能低下）はなく、日本ではやがて利尿薬よりも使いやすい患者があり、画一的な治療プロトコルよりも個別治療が提唱されるようになった。

今ではさまざまな副作用の少ない降圧薬が開発されていて、臨床現場では病態に適したオプションが選択可能な時代となっている。利尿薬は再評価されているが、低カリウム血症や腎機能障害の頻度は高く、単剤として用いられることは少ない。

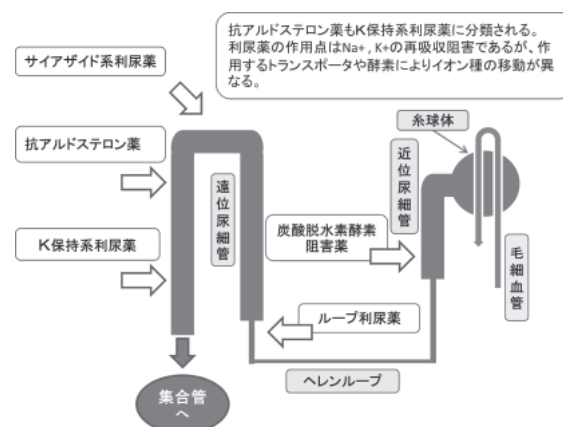


図4.8 利尿薬の作用点

4.2.2 α 拮抗薬・ β 遮断薬（ β ブロッカー）

アドレナリン受容体には α 受容体と β 受容体が存在しているが、 β 受容体について言えば心筋には主として β_1 受容体が、気管支平滑筋には β_2 受容体が存在している。 β_1 受容体の遮断によって①心筋の収縮力の低下 ②心拍出量の低下 ③房室伝導抑制 ④副腎でのレニン分泌の低下が生じ降圧効果が起きるとされている。しかしながら β_1 選択性のない β 遮断薬は広く体内に分布する他の β 受容体の遮断につながるため、様々な副作用を生じやすく、特に β_2 受容体の遮断は気管支の収縮を引き起こすことがあるので喘息患者には禁忌である。

ところが、 β 受容体は「交感神経側（シナプス前細

胞側)」にも存在していて、その受容体の刺激によってノルアドレナリンが遊離される機序も発見された。非選択的な β 遮断薬では交感神経の活動が抑制され降圧作用に関与することも推察されている。また、「部分アゴニスト活性」をもつ β 遮断薬も現れ、その薬理作用の解析はさらに複雑になった。

日本では β 遮断薬のプルプラノロール（ゼネカ：現アストラゼネカ）が不整脈と狭心症の適応症で1966年に発売され1978年に降圧薬の適応拡大を受けている。降圧薬として日本で最初に認可された β 遮断薬はピンドロール（チバガイギー：現ノバルティス）であり、1973年に発売された。 β 遮断薬には多くの日本製薬企業が開発に取り組み、1974年にはプフェトロール（吉富製薬）が国産初の β 遮断薬として上市した。ただし、降圧の適応症は取っていない。1980年にはインデノロールが山之内製薬より、1981年にはカルテオロールが大塚製薬から、1988年にはニプラジロール（興和）が相次いで発売されている。これらが第一世代の β 遮断薬である。

次いで副作用を減らすために β_1 選択性をより高めた薬がアストラゼネカで合成され、ノバルティスと共同開発された。メトプロロールとして服薬を一日一回投与として1983年に日本で発売されている。アストラゼネカはまた1983年にアテノロールを選択性がより高く、一日一回投与の β 遮断薬として登場させた。アストラゼネカ社内ではメトプロロールはアテノロールに置き換えられた。

1986年には非選択性であったが、一日一回投与で服用のコンプライアンスを上げたナドロール（スクイブ社により1970年に創製／大日本製薬開発）が発売された。1990年には田辺製薬がEメルク社のビソプロロールを導入し1990年に承認を得ている。これが国内で20番目の β 遮断薬であったが売り上げは上位にランクされた。

β 遮断薬は心拍出量を低下させ心臓の仕事量を減弱させることから虚血性心疾患や不整脈にも有効であるが、投与は徐々に増量していく「さじ加減」の薬と言われ、使用量が多すぎると心臓への負荷がかかり様々な心障害を引き起こす使いにくさがあった。やがて「Ca拮抗薬」や「ACE阻害薬」が登場すると売上は減少することになっていく。

β 遮断薬の化学構造上類縁体が合成しやすかったこともあろうが、日本では第一世代に多くの会社が名乗りを上げた。しかし、第二世代の製品は少なかった（註5）。

一方 α 受容体のうち、 α_1 受容体遮断薬は細動脈平

滑筋に存在する受容体に作用して平滑筋の収縮を抑制し、末梢血管の抵抗を下げて血圧を下げる。 α 受容体は広く生体に分布していて α 受容体自体も多くのサブタイプがある。 α_1 受容体は平滑筋細胞に存在しているが、 α_2 受容体は「シナプス前細胞側」にもあってカテコールアミンの放出を抑制している。この受容体を遮断するとカテコールアミンの放出を促進することになり、副作用の原因となってくる。そのために α_1 選択的遮断薬が望まれた。 α_1 選択的拮抗薬であるブラゾシン（1981年 ファイザー）、ブナゾシン（1985年 エーザイ）などは糖質代謝改善、脂質代謝改善作用があるために高脂血症、耐糖能異常のある患者には第一選択薬として使われていたが、起立性低血圧や副作用のため、しだいに使われなくなっていった。

α と β 双方の受容体を遮断する薬として開発されたものにアモスラロール（1988年 小野製薬／大日本製薬）、アロチノロール（1985年 住友製薬）、カルベジロール（ベーリンガーマイハイム）等がある。アロチノロールは強力な β 遮断作用とその1/8程度の α 遮断作用をもち、心拍数や拍出量を減少させ、末梢血管の抵抗性の亢進を抑制する新しい降圧薬で住友製薬発足直後に発売された自社開発品であった。

図4.9に代表的な利尿薬と β -遮断薬の化学構造式を示す。

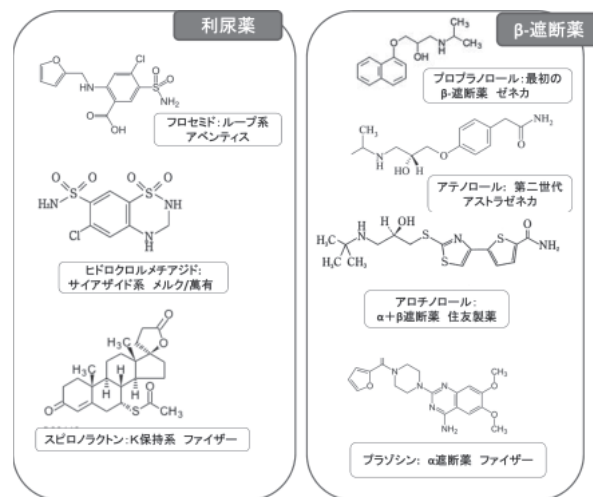


図 4.9 代表的な利尿薬と β -遮断薬の化学構造式

4.2.3 Ca拮抗薬

Ca拮抗薬の歴史は、新しい「冠血管拡張薬」として開発されたベラパミルの心抑制作用が、ニトログリセリンと異なり心筋の収縮を抑制することが明らかにされた時から始まった。心房細胞の脱分極が早期の Na^+ の流入と後期の Ca^{2+} の流入によって引き起こ

させることが報告されたが、ベラパミルの作用機序は Ca^{2+} の流入を遮断することであることが分かったのである。

Ca拮抗薬の概念は1972年にドイツのフレッケンシュタイン (A. Fleckenstein) が提唱したが⁽⁵⁾、当時欧州では狭心症治療薬はジピリダモールと β ブロッカーが主体であり、彼の概念は理解者が少なかった。また1972年には金沢大学の村上元孝によってニフェジピンに降圧効果のあることが報告されている⁽⁶⁾。

このCa拮抗薬の概念を裏付けしたのが日本発のジルチアゼムであった。ジルチアゼムは1974年に田辺製薬によって「 Ca^{2+} の流入遮断の作用機序をもち心筋収縮抑制作用、除脈作用を有する狭心症薬」として発売され、その後世界110ヶ国で使用されて売上はピーク時に1,000億を超えた製品である。

田辺製薬の社史によれば、1976年頃からそのユニークな作用機序で欧米の企業がジルチアゼムに興味を示すようになり、幾つかの国際シンポジウムを経て国内でも安全性と有効性が高いとの評価が定着し、1982年の米国発売時には「生命を救う薬」として迎えられた。もともとジルチアゼムは太い血管の攣縮を抑制し安定狭心症に有効であったが、労作性狭心症にも冠状血管の攣縮が関係していることが明らかになり労作性狭心症に適応が拡大され、1982年には適応症として高血圧症が追加された。血管平滑筋細胞へのカルシウムの流入抑制による血管拡張作用が降圧作用につながったのである^(7,8)。

しかしながら、「心筋梗塞患者へのジルチアゼムの投与は発症率で非投与群と差がない」とする臨床試験結果が出て狭心症、心筋梗塞への効果に疑問が呈された⁽⁹⁾。作用時間の短いこの薬剤は急速な血管拡張をもたらすものの、すぐに作用が減弱し血管収縮を生じて血圧が動揺しやすい可能性が指摘された。これに対応してジルチアゼムの1～2回/日の徐放製剤が開発されて、狭心症の効果が良好になると共に降圧効果も良好となった。この後、Ca拮抗剤の開発競争は激しくなるが「Ca拮抗作用をもつ降圧薬」としての臨床における有用性の基礎を築いた化合物の一つとして日本発のジルチアゼムは大きな成果を上げたと言える。

Ca拮抗薬の基本骨格はフェニルアルキルアミン系 (ベラパミル等)、ベンゾチアゼピン系 (ジルチアゼム等)、ジヒドロピリジン系 (ニフェジピン等) の三群に分類されるが、これらの第一世代のCa拮抗薬が降圧薬として有用性が高く評価されるようになってくると、半減期が短いために投与回数や投与量が多すぎることや副作用の課題が抽出され、作用が穏やかで副作

用の少ないものが求められ投与回数の少ない薬が第二世代として次々に登場してくるようになった。しかし、最近では剤型の工夫で持続時間の延長策がとられ第一世代Ca拮抗薬の再評価も注目されてきている。

第二世代として一日二回投与のニルバジピン (1989年 藤沢薬品)、一日一回投与のニソルジピン (1990年 バイエル)、マニジピン (1990年 武田薬品)、ベニジピン (1991年 協和発酵：名古屋市大薬学部との共同研究)、バルニジピン (1992年 山之内製薬) が登場した。これら以外にも国産品としてエホニジピン (1994年 日産化学創製/ゼリア新薬と共同開発)、シルニジピン (1995年 富士レリオ/味の素)、アラニジピン (1996年 マルコ/大鵬薬品) が上市された。ニトレンゼピン (バイエル) も1998年に登場してくる。かくして日本の降圧薬市場は β 遮断薬の後、Ca拮抗薬が次々と上市され百花繚乱の感を示した。

これらの薬剤の降圧効果は良好であったが、投与量を増やすとニフェジピンと同様に急激な血圧低下にともなう反射性交感神経の緊張に由来する顔面紅潮、動悸、頭痛といった副作用が多くなる欠点は未だ残っていた。その後さらに持続性が長くて、副作用の少ないCa拮抗薬が開発されてくる。作用持続時間が第二世代よりはるかに長くなったアムロジピン (1993年 ファイザー) は半減期が36時間にもおよんだ。これはアゼルニジピン (2003年 宇部興産/三共) も含めて第三世代のCa拮抗薬とよばれている。

現在では十数種類のCa拮抗薬が使われていて病態に合わせて最も適するものを選択する時代になっているが、心筋梗塞急性期や糖尿病性腎症、うっ血性心不全等をもつ患者には使用が禁止されている^(10,11)。

1995年以降Ca拮抗薬の安全性に疑問を呈する論文が発表され、「Ca拮抗薬論争」が展開された。そのなかで、Pahorらの一連のケースコントロール研究による報告で⁽¹²⁾ Ca拮抗薬が「発癌のリスクを高める可能性」が指摘された。しかし、これらの報告は試験方法や規模・服薬歴が不明である点などで批判が相次ぎ、長期前向き試験の必要性が指摘された。

一方、「Syst-Eur研究」⁽¹³⁾ や「STONE試験」⁽¹⁴⁾ ではCa拮抗薬は発癌性を高めないことが確認されている。 β 遮断薬服用者との発癌相対危険度の報告⁽¹⁵⁾ でも、Ca拮抗薬が発癌のリスクを高めるということはなく、WHO/ISH^(註6) の特別小委員会報告⁽¹⁶⁾ や、米国の高血圧治療のガイドラインであるJNC-VI^(註7) (1997年) においても、Ca拮抗薬の発癌の危険性については否定的な見解であった。

4.2.4 レニン・アンギオテンシン系

1898年スウェーデンの医学者ティーゲルシュテット (Robert Tigerstedt) とベルクマン (Per Bergman) は実験動物の腎臓の抽出物を他の動物に投与して血圧上昇反応を観察して、腎臓にあると推定される物質を「レニン」と名付けた。1934年には米国の医学者ゴールドブラット (Harry Goldblatt) はブライトが述べた「腎糸球体細動脈硬化が先行して高血圧になるのか、高血圧が先にあって細動脈硬化が進むのか」を実験動物で検証した結果、「高血圧の原因は細動脈狭窄そのものではなく、狭窄された腎から放出されるホルモン様の物質が原因である」との考察を述べ、さらに、「ティーゲルシュテットが述べているレニンがその起因物質である」と述べている。(2: 76-85 頁)。

その後レニン研究は進み、レニン-アンギオテンシン系は血圧調節機構の一つであることが分かった。腎臓から分泌されたレニン（タンパク質分解酵素）は、血中にあるアンギオテンシノーゲンに作用してアンギオテンシンⅠを生成する。このペプチドはアンギオテンシン変換酵素（ACE：Angiotensin-Converting Enzyme）とよばれる酵素の作用でアンギオテンシンⅡに変換されることや、アンギオテンシンⅡは生体内物質としては最も強い循環性血液収縮物質の一つであることが分かってきた。アンギオテンシンはⅢおよびⅣがあるが、その作用はアンギオテンシンⅡよりも弱い。アンギオテンシンⅡは細動脈の平滑筋にあるアンギオテンシンⅡ受容体（AT1）に結合して血管を収縮させ、心臓では心拍出を増加させて高血圧状態をつくり出す。また腎糸球体の輸出細動脈を選択的に収縮させ糸球体濾過量を増やし、副腎皮質の受容体に結合すると副腎皮質からのアルドステロンの分泌を促進させる作用も知られている。このアルドステロンの働きによって、腎集合管でのナトリウムの再吸収が促進されて、体液量が増加し昇圧作用をもたらす。この様にレニン-アンギオテンシン系は血圧の調整に重要な役割をしていてレニンの分泌過剰は高血圧を引き起こすと推察され、この一連の流れを止めれば降圧が生じるとの仮説が出来た^(17, 18)。

そのターゲットとして① ACE の阻害によってアンギオテンシンⅡを生成させないこと、②アンギオテンシンⅡが作用する受容体 AT1 の拮抗薬を使い刺激の伝達を抑制すること、③レニンの活性を抑制すること、が創薬のテーマとなった。この結果は推定どおり①、②の薬は確かな降圧効果があることが臨床試験で示された。

ACE 阻害薬

最初の ACE 阻害薬であるカプトプリル（1983 年三共 / スクイブより導入）は臨床的に広く使用され検討された。その中で、降圧作用の発現が急激なこと、降圧作用の持続時間が短いために 1 日 3 回投与が必要なこと、また「皮疹」「味覚障害」「空咳」等の副作用の発現率も比較的高いことなどの問題点が報告されるようになってきた。1988 年には国産初の ACE 阻害薬として投与回数を減らしたアラセプリル（大日本製薬）が上市されたが、カプトプリルのプロドラッグであり、SH 基は残っていた。

第二世代としてのエナブラプリルはカプトプリルなどにあるSH基をCOOH基に変換し副作用の軽減を狙ったものであった（1986年 萬有 / メルクより導入）。SH基を変換することにより皮疹や味覚障害は抑えられた。日本の各社はこれらの課題を克服する新薬の開発を急ぎ、この後は日本発の「非SH基型」のACE阻害薬が発売されることとなった。1989年には緩徐で持続的な降圧効果を示すデラプリル（武田薬品）が上市されている。1990年にはRoche Products社（英国）からの導入口であり1回投与で有効であるシラザプリルがエーザイから上市されている。1993年には降圧薬としてイミダプリル（田辺製薬）が上市されるが、2002年には1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の治療剤として承認を取得している。1994年にはテモカプリルが三共から降圧薬として発売されるがテモカプリルは胆汁、腎排泄型であり腎機能の低下した患者にも使いやすい利点を持ち、プロドラッグで1回 / 日投与であった。

アンギオテンシン I は ACE によって昇圧物質であるアンギオテンシン II に変換されるが、肥満細胞から分泌されるキマーゼによってもアンギオテンシン II が生成される (図 4.10)。

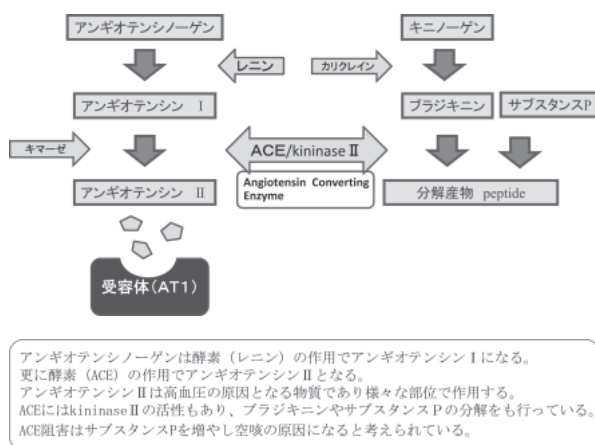


図 4.10 レニン・アンギオテンシン系とカリクレイン・キニン系

ACE は二つの酵素活性を持っていて「キニナーゼ II」としてブラジキニンやサブスタンス P を分解し代謝する。このルートにおいても ACE (キニナーゼ II) は血圧低下作用や発痛作用を持っているブラジキニンを分解して昇圧の方向に作用しているのである。しかし、ACE 阻害薬を使うとアンギオテンシン II の生成を抑制するのみでなく、ブラジキニンやサブスタンス P (正常な飲食の嚥下や咳を誘発させる神経に作用する) が正常に分解されずに過剰産生になることを意味し、アンギオテンシン系ではないブラジキニン系による種々の作用や「空咳」などが引き起こされて副作用となっていると推察されたのである^(8,9)。

図 4.11 は Ca 拮抗薬と ACE 阻害薬の代表的な化合物の化学構造式を示している。

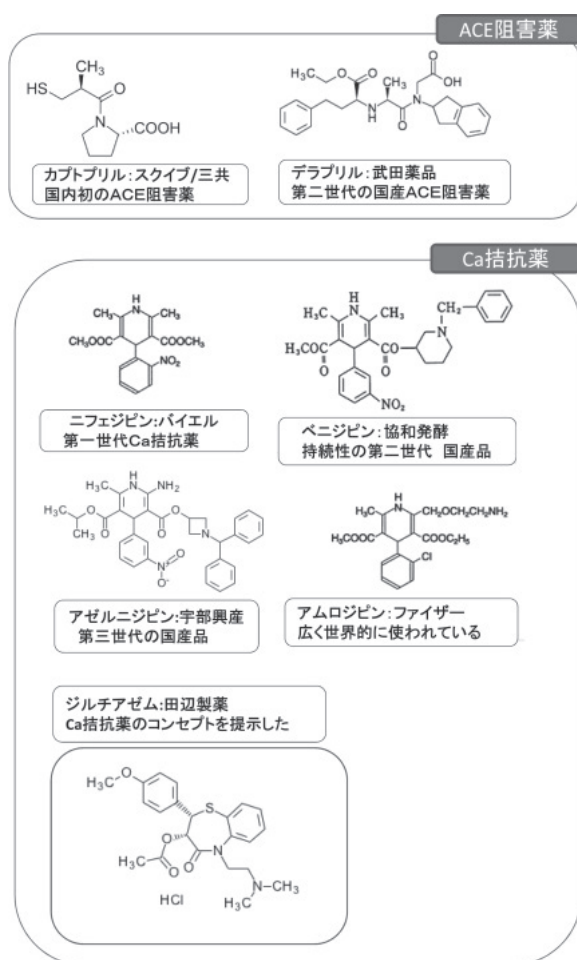


図 4.11 代表的な Ca 拮抗薬と ACE 阻害薬の化学構造式

アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB: Angiotensin Receptor Blocker)

この ACE 阻害薬の欠点を補うべくアンギオテンシン II 受容体拮抗薬の研究は開始された。ACE を完全に抑制してもアンギオテンシン II は別酵素で合成されることが既に知られていた。また、ACE 阻害薬でプ

ラジキニン系が活性化されれば副作用の原因となりうることも予測されていたが、アンギオテンシン II 受容体を直接拮抗すれば、これらの懸念は除かれ、ACE 阻害薬投与で副作用の患者には有用な薬になりうることを推察されたため、この分野にも創薬各社が一斉に参加した。アンギオテンシン II 受容体はタイプ I と II が知られていて降圧薬のターゲットとなったのは「タイプ I 受容体 (AT1)」である。

1998 年にはロサルタン (メルク) が日本で発売になった。翌年には武田薬品がカンデサルタンを上市した。カンデサルタンの投与量はロサルタンの一日投与量 25 - 50mg や翌年発売されたバルサルタンの 40 - 80mg/ 日に比べると圧倒的に少ない 4 - 8mg/ 日であった。バルサルタンは 1989 年スイスのノバルティス ファーマ社で合成されたが、日本では 2000 年に日本チバガイギー社 (現ノバルティスファルマ) から発売されている。これら初期の第一世代は予測どおり優れた降圧効果を示し、しかも ACE 阻害薬で課題となっていた副作用の空咳や血管浮腫は回避された。この後、第二世代として付加価値を付けた ARB が続いて発売されていく。2002 年には日本ベーリンガー・インゲルハイムがテルミサルタンを、2008 年には塩野義製薬と大日本製薬が共同開発したイルベサルタンが上市されるが、これらは糖尿病や心不全にも使用可能な ARB として発売される。これらの ARB 薬は PPAR γ への結合作用が強く糖尿病薬のチアゾリジン類縁体と同様のインスリン抵抗性作用の改善作用を有することが報告された。(4.1.6 糖尿病 チアゾリジン 参照) チアゾリジンは転写因子である PPAR γ へ結合してインスリン抵抗性の発端となる幾つかのタンパク質の生成を抑制し、糖尿病薬として使用されてきたが、この作用を併せもつことが期待されたのである。また、PPAR α への結合も基礎研究で示されたが、それはフィブレート系薬がもつ作用機序であり、中性脂肪の増加を抑制するものであった。(4.3.3 高脂血症 フィブレート系脂質低下薬 参照)

AT1 拮抗作用をもつ ARB 第二世代の降圧薬にこの新規作用を持つ薬が現れたことは高血圧、高脂血症、糖尿病などを合わせたメタボリックシンドロームの病因からみても非常に興味深いことである。

三共は 2004 年に AT1 受容体に結合の強いオメルサルタンを上市した。スーパー ARB とよばれるアジルサルタンが武田薬品から上市されたのは 2012 年のことである。

これらの ARB は ACE 阻害薬とともに腎臓の輸出細動脈を拡張し、糸球体内圧を下げることによる直接

的な腎保護作用があることも報告されている。図 4.12 は代表的な ARB の化学構造式を示したものである。

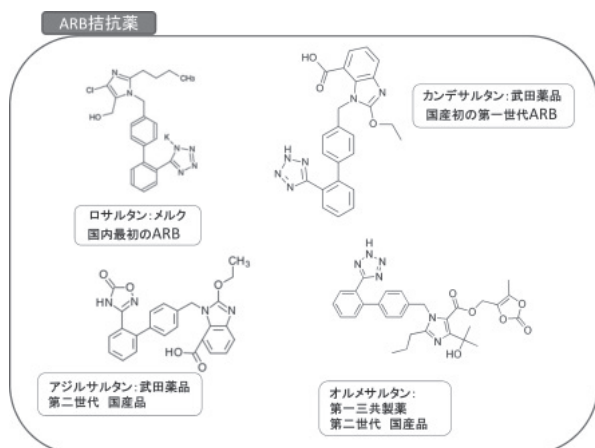


図 4.12 代表的な ARB 薬の化学構造式

レニン阻害薬

ARB で最初であるロサルタンが承認されてから 10 数年後、新機序のレニン・アンギオテンシン系の降圧薬「アリスキレン」が 2009 年に日本で承認された。適応は「高血圧症」であり、一日一回の服用で降圧作用を示した。チバガイギー（現ノバルティス・ファルマ）が創製したものであり世界で広く上市されている。レニン阻害薬であるアリスキレンは、ACE 阻害薬や ARB よりも上流で、アンギオテンシン I の生成を抑制するために、ARB 拮抗薬投与によるアンギオテンシン II の増加はなく、また、アンギオテンシン I の生成が抑制されるため、「ACE 阻害薬で抑制出来ない ACE 酵素以外の系や酵素で生合成されるアンギオテンシン II」も減少することが期待された^(註 8)。

また、ACE 阻害薬のようにブラジキニンの分解は阻害しないため、空咳等の副作用はないと考えられた⁽²³⁾。

4.2.5 降圧薬と配合薬

漢方薬や感冒薬では配合剤もあったが、1990 年代には医療用医薬品では行政の規制があり慢性の成人病疾患では配合剤は積極的には承認されない状況であった。ある疾病で同種の薬効を持つ二種類以上の薬を飲む時などは単剤を同時に複数服用することになっていた。しかし、複数の単剤の処方よりも配合剤（合剤）として用いると、服薬コンプライアンスが良いことが分かり、また海外では配合剤が多く使われていて 21 世紀になると国内でも配合剤が注目されるようになった。そのため、厚生省は 2005 年に規制緩和の通知を出した。

特に降圧薬は幾つかの薬を複数服用することが多いが、現在単剤では最も売上高の多い ARB 系薬と利尿

薬（ヒドロクロチアジド：HCT やトリクロルメチアジド：TCM）あるいは ARB とカルシウム拮抗薬との配合剤が認められ、2006 年には MSD 社からプレミネット[®]が ARB と HTC の合剤として上市された。

作用機序の異なる降圧薬の相乗効果により各成分の用量を下げて薬効を上げるのみでなく副作用も減少しているため、基本薬の寿命の延長にもつながり、創薬企業の新しい戦略となっている。

降圧薬とスタチン（コレステロール低下薬）の配合剤や複数の、作用機序の異なる糖尿病薬の配合剤も登場するようになり、成人病の配合剤の今後の動きが注目される。

4.2.6 高血圧ガイドライン

臨床試験（治験）によって薬の有効性が評価され申請されるのであるが、上市後も薬効（適応症・併用薬・投与量）と副作用を精査するために、降圧薬に関しても多数の患者を集めて、何年にもわたる日数をかけて大規模な臨床試験が数多く行われている。臨床試験において本来求めたいものは、投薬によって①死亡率の低下があるか、②主としている疾患の発症率の低下があるか、③副作用が減少するか、④ QOL (Quality of Life) が向上するか、などであり、これらを判断する基準は、真のエンドポイント (true endpoint) と呼ばれている。しかしながら実際には、直接の死亡率や疾病発症を「短期間で判定する」ことは困難であるため、一般には、短期間で評価できる代用エンドポイント（サロゲートエンドポイント）が採用される。代用エンドポイントは多数のデータを集めることが出来るが、直接の薬効を示すものではないことが多い。これらのエンドポイントを使った多くの臨床試験が行われ、そのデータから国としてのガイドラインが作成された。

高血圧は先進国では患者数も多く各国でガイドラインが作成されているが、日本では 1990 年に厚生省と医師会の協力の下に最初の高血圧症のガイドライン、「高血圧診療のてびき」が発刊された⁽¹⁹⁾。その後は日本高血圧学会 (JSH) が中心となり「高血圧治療ガイドライン」が 2000 年に出され⁽²⁰⁾、2004 年には改定版が出て、2009 年、2014 年と改定され発刊されている。

米国ではガイドラインとして 1977 年に高血圧の発見・診断・治療に関する合同委員会の第一次報告が出されている (JNC-1: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)。この中では正常血圧と高血圧の定義、高血圧患者の危険因子や臓器障害および合併症等の評価、具体的な治療指針等が述べられている。

降圧薬について、第一選択薬の変遷をみると、JNC-1 および JNC-2 (1980 年) ではサイアザイド系利尿薬だけであったが、JNC-3 (1984 年) ではサイアザイド系利尿薬に β 遮断薬が追加されている。JNC-4 (1988 年) ではこれらに加え、Ca 拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬が加えられた。しかし、JNC-5 (1992 年) になると再びサイアザイド系利尿薬、 β 遮断薬が第一選択薬となり、患者に使えない時の代替として ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、 α 遮断薬を用いるとしている。1997 年の JNC-6 では、第一選択薬としての利尿薬、 β 遮断薬の使用は合併症のない高血圧に限定して、有用性が期待される時には他の降圧薬を選択するという方針に変わっている。

一方、世界保健機構 (WHO) によるガイドライン (WHO/ISH1989, WHO/ISH1993) が JNC-1 の翌年に「軽症高血圧患者」に限って発表された。患者の 80% を占めていて投薬による経過が重要なのは軽症患者であるとのコンセプトがあったためである。

このガイドラインによれば利尿薬、 β 遮断薬、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、 α 遮断薬の五種類の降圧薬が第一選択薬とされていて⁽²¹⁾、米国のガイドラインとの間に差がみられた。

荒川規矩男の説明によれば「米国は JNC-5 で突然おのおのの薬剤には「エビデンス^(註9)」が必要であると主張し、「エビデンス」が累積している利尿薬と β 遮断薬を優先させ、他の薬剤はこれらが使えない症例に限るとして世界中で議論的となった」とある⁽²²⁾。これは 6 種類の薬剤を使う WHO のガイドラインと大きく食い違うこととなった。しかも JNC の説明した利尿薬や β 遮断薬の過去の試験が充分コントロールされていたか等疑問点や矛盾点も指摘され、エビデンスについて再考論が生じた。

1995 年には Ca 拮抗薬の安全性に関する議論が起こり、いくつかの臨床試験でその危険性が報告された。否定する結果報告も多かったが、JNC-6 では Ca 拮抗薬使用は認めるものの、短時間作用型 Ca 拮抗薬の使用は制限され長時間作用型 Ca 拮抗薬が推奨された。

なお、JNC-7 (2003 年) では、廉価であることを重要視して利尿薬をもっとも優れている降圧薬と評価して第一選択として用いることとしている。JNC-8 (2014 年) では Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB、利尿薬が第一選択であるが、コストからしてやはり利尿薬が第一優先になっている。

WHO/ISH2003 でも同様の理由ですべてのリスクカテゴリーで利尿薬を第一選択薬とすることを明記しているが、現実的には高血圧患者では多くの症例で薬剤併

用が必要となることから、「第一選択薬を特定し、強調することは意味がない」とするスタンスを取っている。

日本のガイドラインは基本的に WHO の考え方を支持し、JSH-2004 では合併症のない高血圧患者には第一選択薬は順序を決めず、年齢や性別を考慮して好きな薬剤を使えることとし、日本で使用されている降圧薬が使用頻度の多い順に薬剤名を列挙している。

JSH-2009 では第一選択薬として利尿薬、 β 遮断薬 (α β 遮断薬を含む)、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB、の 5 つをあげていて α 遮断薬は推奨しておらず、 β 遮断薬については「合併症のない高齢者や脂質代謝異常合併例には必ずしも第一選択とならない」と、条件付きの第一選択薬としている。日本では利尿薬が最も安価であるが、サイアザイド系利尿薬の投与に伴って生じる低 K 血症、耐糖能異常、高尿酸血症や脂質への影響が懸念されることと、少量投与では降圧効果が弱いことから、利尿薬は併用薬としての価値を強調している。JSH-2014 では、利尿薬、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB の 4 種が推奨されることになった。 β 遮断薬は依然として主要降圧薬の一つであるが、とくに国内外のエビデンスから脳卒中抑制に関しては他剤に劣ると判断され、合併症のない患者の第一選択薬からは除外された。ただし、心疾患を合併症としてもつ患者に対しては「積極的な適応」となっている。日本のガイドラインのスタンスが正しいように思える。

エビデンスが確認されるのは大規模臨床試験である。降圧薬に関して言えば、築山久一郎、大塚啓子らの調査資料^(4: 113-142 頁)では世界で 1990 年代だけで 80 本の降圧薬に関する大型臨床試験の報告書が公開されている。

真のエンドポイントである死亡率や重篤疾患の発症は例数が少なく、投薬群と非投薬群 (実薬ではなくプラセボを投与された群) の間に統計学的に有意な差があるかどうかを示すのは簡単なことではない。そのため同様の試験を繰り返しても、臨床試験によっては異なる結果が出ることも少なくなかった。

これらの試験で使われたプロトコルは試験ごとに異なっている。また、投薬の対象となる患者背景、つまり遺伝子差、病歴の違い、生活環境の違い、服用態度の差も各試験間で当然出てくるものと思われる。再現性のある結果を得るためには出来るだけ条件を合わせて母数を増やさねばならない。そのためにメタアナリシスも行われているが、別々のプロトコルの下で出た臨床試験の結果を全て包括することは困難であり、疑問が残る。エビデンスを得るための大規模試験と言われる試験の意味づけも再考する時にきているのであ

ろう。この様に臨床試験の難しさが窺われるが、2000年以降も大型介入臨床試験の数は増え続けている。

非臨床試験では実験動物を使って薬効を判断する。実験に用いられるげっ歯類（ラットやマウス）は純系であり、感染症を防ぐため無菌動物になっている。この様に遺伝子的にあるいは環境的に条件を揃えて、単純なサロゲートマーカー値を調べてみても数値に偏り（標準偏差）が出て来るのが現実である。生物を使った実験の難しさがここにあるが、病態動物では条件を揃えることがもっと難しくなる。

まして、ヒトの場合のだと遺伝子が異なり、過去の病歴がことなり、食事の習慣が異なり、生活環境が異なっている集団を一つにまとめて他の集団と比較するのであるが、その困難さは「推して知るべし」であろう。将来的にはより理論的な試験方法の探索が必要である。あるいは全世界に散らばる人類をまとめて十把一絡げで評価するのは少し無理があるのかも知れない。

註1：1945年2月にヤルタ会談が開かれルーズベルト大統領、チャーチル首相、スターリン書記長が参加したが、彼らは全員高血圧であり全員脳出血で死亡している。享年はチャーチル91歳、スターリン75歳、ルーズベルト63歳であった。

註2：コホート研究 疫学研究の中でも、特定の集団（コホート）を対象として長期的に経過を追跡する調査手法のこと。他にも九州大学による福岡県の久山町研究^(*)が世界的に有名である。
*：久山町研究 九州大学医学研究院（清原裕教授）は、1961年より久山町（人口8,400人）と共同で精度の高い生活習慣病の非介入疫学調査（特定の条件を定めない自然のままの前向き試験）を進めていて多くの疫学データが得られている。死後解剖の剖検率が高く正確なデータが得られていて、住民の追跡率は99%という。：九州大学の医学研究院環境医学分野 ホームページより。

註3：臨床介入試験 臨床試験の対象者の治療内容及び生活習慣・生活行動を、試験のために意図的に条件を付けコントロールすること。

註4：ヘレン係蹄とは尿細管の部分の名称：腎臓内を走るすべての尿細管が途中で長いループをつくるがこの部分を云う。図4.8参照。

註5：作用機序により明確に分けられるものもあるが、販売戦略上名付けられたものもあり、一般論で言えば第一世代、第二世代に全て明確な定義があるわけではない。

註6：WHO（World Health Organization）世界保健機構
ISH（International Society of Hypertension）国際高血圧学会

註7：JNC（Joint National Committee）高血圧に関する米国合同委員会

註8：アンギオテンシンⅠはACEだけでなく、肥満細胞から組織障害時に分泌される酵素であるキマーゼによりアンギオテンシンⅡに変換される。また、これ以外にも生成ルートが存在する。図4.10参照

註9：理論に基づいた臨床試験結果

参考・引用文献

- (1) Fishberg, A. M. : Hypertension and Nephritis. Fifth Edition. London. Balliere, Tindall and Cox. (1954年)
- (2) 塩之入洋著：高血圧の医学 62頁 中央新書 2002年
- (3) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. I Results in patients with diastolic blood pressures averaging 129mmHg. Journal of the American Medical Association 202: 1028-1034, (1967)
- (4) 日和田邦男 編集：高血圧研究の歴史 11章：大規模臨床試験 築山久一郎 大塚啓子 124-128頁 先端医学社 2002年
- (5) Fleckenstein A, Kammermeier H. Döring H. : Zum Wirkungs-mechanismus Ueuartiger Koronardilataoren mit gleichzeitig Sauerstoff-einsparenden, Myokard-Effekten, Prenylamin und Iproveratril. Z. Kreislaufforsch 56: 716-744, 839-853 (1967)
- (6) Murakami M. et. al. : Antihypertensive effect of Nifedipine , a new coronary dilator. Japanese Heart Journal 13 (2) : 128-135 (1972)
- (7) 田辺製薬 330年通史 50頁 田辺製薬株式会社 2007年
- (8) Sato M, Nagao T, Yamaguchi I et al. : Pharmacological studies on a new 1,5-Benzothiazepine derivative : Arzneimittelforschung 21: 1338-1343 (1971)
- (9) The Multicenter Diltiazem Post-infarction Trial Research Group (MDPIT) :The effect of diltiazem on mortality and re-infarction after myocardial infarction, New England Journal of Medicine 319: 385-392 (1988)
- (10) 猿田亨男 日和田邦男 萩原俊男：Ca拮抗薬のすべて 24-28頁 先端医学社 1999年
- (11) 柳澤輝行：[目でみる循環器病シリーズ13]『循

環器病の薬物療法』：Ca拮抗薬の分と作用機序
132-143 頁 メジカルビュー社、1998 年

- (12) Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. : Calcium channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* **348**: 493-497 (1996)
- (13) Staesen JA et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* **350**: 757-764 (1997)
- (14) Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. : Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE) . *Journal of Hypertension* **14**: 1237-1245 (1996)
- (15) Jick H et al. *Lancet* **349**: 525-528 (1997)
- (16) Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organisation and the International Society of Hypertension: Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *Journal of Hypertension* **15**: 105-115 (1997)
- (17) Arakawa K, Maruta H: Ability of kallikrein to generate angiotensin II -like pressor substance and a proposed 'kinin-tensin enzyme system' *Nature* **288**: 705-706 (1980)
- (18) Arakawa K, Urata H : Hypothesis regarding the pathological role of alternative pathway of angiotensin II formation in atherosclerosis. *Hypertension* **35**: 638-641 (2000)
- (19) 厚生省・日本医師会：高血圧診断のてびき
日本醫事新報社 東京 1990 年
- (20) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：
高血圧治療ガイドライン 2004：日本高血圧学会
東京 2004 年
- (21) WHO Expert Committee: Arterial Hypertension. Technical Report Series No 628. Geneva, World Health Organization (1978)
- (22) 高血圧研究の歴史：日和田邦男編集
荒川規矩男：高血圧治療ガイドライン 150 頁
先端医学社 2002 年
- (23) 各製品の情報については製品の「インタビューフォーム」を参照にした。

4.3 高脂質血症薬（高脂血症薬）

厚生労働省の「患者調査」の2011年（平成20年）の調査報告によると、高脂血症の推定患者数（継続的な治療を受けていると推測される患者数）は189万人であった（男性53万人、女性136万人）。継続的に治療を受けていない実際の高脂質血症の人はこの数倍と推察される。メタボリック症候群の一因である高脂質血症は近年テレビでも特集がしばしば生まれ、善玉、悪玉コレステロールをはじめとする一般人のこの疾患に対する知識や意識は非常に高くなっている。しかしながら高脂血症薬（hyperlipidemic drug）の薬効名が用いられるようになったのは1990年代からで、確実にコレステロール値を下げる新薬が登場したのは他の生活習慣病と同様で1990年前後であった。

まずはコレステロールや中性脂肪を含む高脂質血症の歴史を振り返ってみる。

1908年、ロシアの病理学者であったニコライ・アニチコフ（Nikolay Nikolaevich Anichkov）はウサギにコレステロールを与えると動脈壁に粥状硬化が出来ることを観察し、病変部を観察してマクロファージ、リンパ球、平滑筋細胞が集積しているのを認めている。彼はコレステロールと粥状硬化の関係を「コレステロールなしには粥状硬化は生じない」とも報告していて、1930年には来日して大阪で行われた国際病理学会でも講演している。しかし、当時は動脈硬化は老化による自然発生的な要因が大きいとする説が主流で、アメリカの医学界を始め学会ではヒトとウサギでは「種」が異なるとしてアニチコフの説は評価を受けていなかった^(1,2)。

その後40年を経て1950年代に入るとアメリカでは狭心症と心筋梗塞に代表される冠動脈疾患で死亡する人が死亡原因の半数近くになっていた。カリフォルニア大学バークレー校のゴフマン（John William Gofman）はアニチコフの論文を再評価し、当時の先端技術を使ってコレステロールは血中ではVLDL（超低比重リポ蛋白）、LDL（低比重リポ蛋白）、HDL（高比重リポ蛋白）として存在することや高脂肪食はLDLを高炭水化物食はVLDLを増加させることを報告している⁽³⁾。

この頃からコレステロールと動脈硬化の関係が注目され始めるが、食事に含まれるコレステロールが研究の中心であった。栄養学者であったキース（Ancel Keys）は1940年代から心疾患と生活スタイルの関係に注目して研究をしていたが、1955年に食事、生活習慣と心疾患の関係をヒトの大規模研究（疫学調査）でコレステロールと心疾患の関係を科学的、継続的

に調査するという新しい提案をしている。その結果、1958年には日本も含む7か国が参加した「7か国研究」が始められコレステロールと心疾患の関係が明らかになってくる。この研究の中で動物性脂肪の少ない「地中海型食事」は心疾患を抑えるが、高動物脂肪食は心疾患を増やすことなどが報告された。この試験は今日の標準からみれば不十分な点多かったが、最初に食事、生活スタイルと心疾患の関係を調べた疫学試験として評価されている。この研究の中では肥満と心疾患、運動の重要性や高血圧と脳卒中についても考察されている^{(4,5) (註1)}。

1948年には、米国公衆衛生局の国立心臓研究所(National Heart Institute)は住民28,000人の町 Framingham市 (Framingham: マサチューセッツ州) を選り大規模な前向き疫学研究: コホート研究) を企画した。当時アメリカでは心冠動脈疾患 (虚血性心疾患) が増加していてその対応を検討するための基礎研究であったが、これが今日まで継続されている Framingham 研究 (Framingham Heart Study) である⁽⁶⁾。当時は心疾患のリスクファクターは知られていなかったために、どのリスクファクターがどの程度心冠動脈疾患に関与しているかを調べるのが目的であり、リスクファクターとして喫煙、高血圧、コレステロール、糖尿そして加齢等が選ばれ、将来の研究のために残りの血液は凍結保存されることになった。

この研究は当時のルーズベルト大統領が高血圧であり、食事療法等で対応したが及ばず脳卒中で死亡したため、その原因を究明するために始まったとも言われている (前述: 4.2 降圧薬 参照)。

Framingham 研究では1,000以上の報告書が既に公開されているが、経過報告として大きなものを上げると、1960年代には「喫煙、高血圧、高コレステロール、そして肥満が心疾患発症のリスクファクターであること」や「運動は発症を下げる効果のあること」等が報告されている。1970年代には「高血圧が脳卒中を増加させること」や「ストレスが心疾患を高めること」等が、1980年代には「HDLが心疾患を抑えること」等が、1990年代には「高血圧、喫煙、耐糖能低下、高コレステロールが複合すると心疾患発症を高めること」等が報告されている。2000年に入ると遺伝子研究の進歩を受けて遺伝子と心疾患の関係や様々な新規バイオマーカーと心疾患の関係も報告されてきている。 Framingham 研究の成績は臨床医の経験に基づいた見解と一致するものが多く、同研究の膨大な成績から心疾患の解析や管理のための多くの知見が得られ、 Framingham 研究の果たした役割は大きい。

血液中でコレステロールや中性脂肪は遊離した状態ではなく、タンパク質と結合したりリポタンパクの状態 で存在している。フレドリックソン (Donald S. Fredrickson) はリポタンパクの概念を臨床の場へつなぎ複数のアポタンパクを発見し、コレステロール値の異常患者をリポタンパクの量により分類した。彼の高コレステロール血症の分類が「フレドリックソン分類」であり、1972年にはWHOによる国際分類となった⁽⁷⁾。

この様な背景の中で、ゴールドスタイン (Joseph Leonard Goldstein) と ブラウン (Michael Stuart Brown) は、コレステロールの代謝を明らかにした。肝細胞がLDL受容体をもつことを発見するとともに、遺伝病との関係を調べて家族性高コレステロール家系 (FH) にはLDL受容体が不足しているためにコレステロールが肝臓に取り込まれず、血中で増加することを証明して「LDL受容体とLDL代謝に関する研究」で1985年にはノーベル生理学・医学賞を受賞した。

ゴールドスタインとブラウンの高コレステロールによる心疾患の誘発の仮説はLDLを低下させると動脈硬化が予防出来て、心疾患や脳卒中を減らせることの検証が必要であった。当時はコレステロール低下薬としてはコレステラミン、中性脂肪を下げるものとしてフィブラート、HDLを上げるものとしてナイアシンが臨床では使われていたが、動脈硬化の病巣に最も多く見られるコレステロールを強く下げる薬は未だ開発されていなかった。その中でコレステラミンが選ばれ、1973年には Coronary Primary Prevention Trial (CPPT) が NHLBI (National heart Lung and Blood Institute) の Lipid Research Clinics で始まった。この試験は二重盲検 (ダブルブラインド) 下で行われた一次予防試験 (虚血性心疾患の既往症がないヒトを対象にして、イベントの初回発生をどの程度抑えるかを調べる臨床試験) であったが、コレステラミンを使って血中のコレステロールを下げた患者群は明らかに冠動脈心疾患が少なくなっていることが検証できた⁽⁸⁾。この結果は1980年に発表され、医学界に血中の高コレステロールが虚血性心疾患を増大させることを認めさせることになった。

しかしながら、コレステラミンでは冠動脈疾患の患者の発症は低下したが総死亡率ではプラセボ群との間に有意差が認められていなかった。1970年から1980年代に行われた多くの高脂質症の大規模介入二次予防試験 (虚血性心疾患の既往症をもつヒトのイベント再発をどの程度抑えるかを調べる臨床試験) ではクロフィブレート、ナイアシン、EPA が用いられたが、総コレステロール値は下げても、やはり総死亡率では有意な差はつかなかった (表 4.1 参照)。

表 4.1 スタチン以前の介入試験

試験名	薬剤	症例数 (人) 対照/投与	期間 (年)	TC (治療前) mg/dl	TC (低下率) %	心疾患 発症率 (%)	死亡率 (%)	発表 年
WHO	クロフィブレート	5,331/5,296	5.3	250	△9	△20	+22	1978
LRC-CPPT	コレステラミン	1,906/1,900	7.4	292	△13	△19	NS	1984
Helsinki Heart Study	ジェンフィプロジル	2,051/2,030	5	270	△9	△34	NS	1987
VA Drug	ナイアシン	45/83	5	246	△4	NA		1974
CDP	ナイアシン	1,119/2,789	6.2	250	△10	△34	NS	1975
	クロフィブレート	1,103/2,789	6.2	250	△6.5	NS	NS	1975
DART	EPA	1,015/1,018	2	NA	NA	NS	△29	1989

日本内科学雑誌 98(9)281—290(2009)より引用 NS: Not Significant

この後10年ほどの空白期間を経て再び高脂質血症大規模介入試験が始まることになったが、この新時代の主役が強力なコレステロール低下作用を持つスタチンであった。二次予防試験を見ると、表4.2に示すように、総コレステロール値は以前の薬と異なり二ケタの低下率を示し主要血管イベントおよび総死亡率が有意に改善された試験が多い。スタチンの強いコレステロール低下作用が総死亡率を下げることを示し、スタチンはコレステロール低下薬として不動の地位を得たのである。

表 4.2 スタチンの介入試験

試験名	薬剤	症例数 (人) 対照/投与	期間 (年)	TC (mg/dl)	TC低下率 (%)	心疾患イ ベント(%)	総死亡率 (%)	発表年
二次予防試験								
4S	シンバスタチン	2,221/2,223	5.4	261	△25	△34	△30	1994
CARE	プラバスタチン	2,081/2,078	5	209	△20	△24	NS	1996
LIPID	プラバスタチン	4,512/4,502	6.1	218	△18	△24	△22	1998
スタチン メタ解析	スタチン	45,054 /45,002	4.7			△23	△12	2005

日本内科学雑誌 98(9)281—290(2009)より引用 NS: Not Significant

1990年代には動脈硬化の成立の機序も詳細に解明されて、酸化LDLやマクロファージの働きも明らかになっていった。図4.13に動脈硬化がどのようにして起こるかを示した。最初の血管内皮細胞傷害のリスク因子としては高血圧、高血糖、老化、喫煙、酸化等が知られ、傷害後内膜部にはLDLが蓄積し内皮細胞から生成された活性酸素（スーパーオキシド、ヒドロキシラジカル、過酸化水素、一重項酸素）によってLDLは変性する。次に内膜に単球が侵入し、活性化されてマクロファージとなって酸化や変性を受けたLDLを貪食する。このマクロファージにはスカベンジャー受容体が存在していて、酸化LDLを無制限に取り込みやがてコレステロールエステルで膨らんだ泡沫化細胞となる。コレステロールエステルは内膜に蓄積しプラークを形成する。

最終的にはプラークに血小板が粘着し、さらに血液凝固系が働き血栓が生成して梗塞が生じる。この過程には生活習慣病のさまざまな危険因子が絡んでいることが明らかになっている。

高脂血症は高コレステロールだけでなく、高中性脂肪も含まれるが動脈硬化との関連は高コレステロール血症が重視されてきた歴史がある。近年、中性脂肪が動脈硬化に及ぼす影響が研究され注目されるようになってきている。動脈硬化巣のコレステロールはHDLにより引き抜かれて肝臓に逆転送されるが、中性脂肪を含むVLDLの増加はHDLを減少させることが知られている。また、VLDLの増加はLDLを小型LDLに

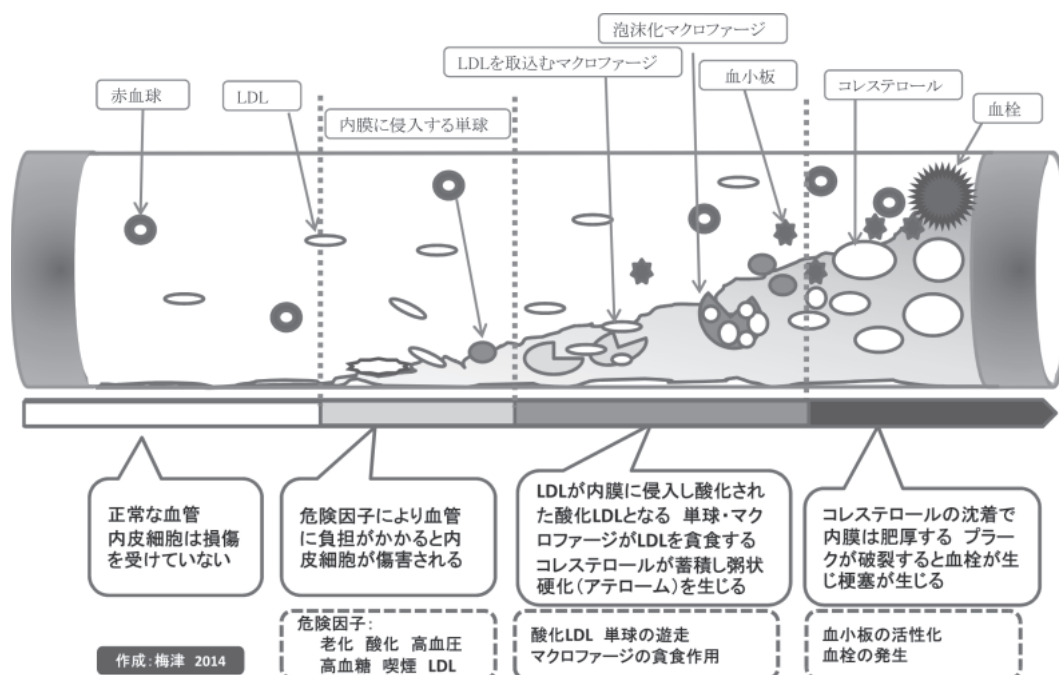


図 4.13 動脈硬化の成因

変換し、リボタンパクの分解産物であるレムナントを増やすことも知られている。小型 LDL もレムナントもマクロファージによって貪食されやすく粥状化効果を進めることにつながる。その他にも中性脂肪が血液粘度を高めることや炎症を強めるとする報告もある。

この様に動脈硬化と高脂血症の関係がミクロでも明らかにされていく過程の中で脂質低下薬の歴史を追ってみる。

4.3.1 ナイアシン

ナイアシンはニコチン酸とニコチン酸アミドの総称で、水溶性ビタミンである B 複合体の一つでありビタミン B₃ ともいい、糖質・脂質・タンパク質の代謝に不可欠な栄養素である。1950 年代から脂質低下作用のあることが知られていて米国では臨床で用いられていた。LDL 悪玉、HDL 善玉説はこの当時から出ていたが、HDL が善玉であることを証明するために 1965 - 1974 年には Coronary Drug Trial が実施されており、薬として当時 FDA が最も HDL を上げる薬として承認していたナイアシンが使われたが、結果は LDL も中性脂肪も下がり、最も有力な善玉因子は特定できなかった⁽⁹⁾。

ナイアシンは高脂血症患者の LDL コレステロール、VLDL を減少させ、HDL - コレステロールを増加させて、血中脂質を良好にコントロールするが、その作用は緩やかであった。

ナイアシンの作用機序は不明であったが、近年の基礎研究ではナイアシンは血中の遊離脂肪酸のおもな生成源である脂肪組織での脂肪分解を阻害することが報告されている。肝臓では遊離脂肪酸から中性脂肪 (TG) が生合成されるが、ニコチン酸は TG を低下させ、TG の低下は VLDL 濃度の低下を、ひいては血中の LDL 濃度の低下をもたらす。

その後の研究ではナイアシンは血漿プラズミノーゲン活性化因子 (t-PA) の分泌を増やし、血漿フィブリノーゲンの濃度を下げ、粥状動脈硬化と関連した血管内皮細胞の機能障害から内皮機能を回復させる作用があることも報告されている。が、いずれも強い作用ではない。

1968 年、スウェーデンのボフォーズ (Bofors) 社はニコチン酸エステルの一連の研究から、吸収されてから体内で加水分解されニコチン酸になるプロドラッグであるニセリトロールを発見した。三和化学研究所は 1970 年にボフォーズ社から技術導入を行い 1982 年に「高脂質血症」の適応症を得て発売した。

日本発ではナイアシンのプロドラッグであるニコモール (杏林製薬) が販売されているが、これはニコ

チン酸の誘導体 65 種の中から選択されたもので 1971 年に製造承認を得ている。また、吉富製薬も 1972 年にニコチン酸誘導体の自社品プロニカートを開発しているが、適応症は閉塞性動脈硬化症等で脂質低下薬ではなかった。

4.3.2 天然物系脂質低下薬

第二次世界大戦後、脂質低下薬として日本で最初に開発されたのは興和化学 (現興和創薬) による多糖類デキストラン硫酸エステル (MDS コーワ[®]) であった。興和百年史によれば、「それまでは高脂質低下薬としてヘパリンが用いられていたが、経口では無効であり、長期投与により出血傾向が見られる欠点があった。これに対してヘパリンと構造的に類似した多糖類デキストランを名古屋大学医学部山田弘三教授の発案で開発した」とある。毒性が低く、コレステロール低下作用が認められて 1963 年には販売を開始している⁽¹⁰⁾。最近の研究では血清 LPL (リポ蛋白リパーゼ) および HTGL (肝性トリグリセリドリパーゼ) を活性化し、血中トリグリセリドを低下させ、現在も高トリグリセリド血症の治療に用いられている。

1974 年には味の素と森下製薬が脂質低下薬としてソイステロールを発売した。ソイステロールは植物ステロール 40~50% 及び天然トコフェロール 18~22% を含む抽出物である。ステロールは腸肝循環する胆汁のミセルにとけ込み、動物性脂質であるコレステロールの腸管での取り込みを競合阻害してコレステロール値を低下させるとされ、またコレステロールの異化排泄を促進することによってもコレステロール低下作用を示す。現在では特定保健用食品 (トクホ) としても活用されている。

アザラシなどの海棲類を主食としていたグリーンランドの先住民族イヌイットは、心疾患による死亡率がデンマークの白人に比べて非常に低いことが、1970 年代の疫学調査により認められていた。先住民族の血中にはアザラシ等の脂肪に多く含まれる EPA (エイコサペンタエン酸) の濃度が高く、EPA が注目されるようになった。日本でも千葉県や京都府の久美浜で疫学調査が行われ、EPA の虚血性心疾患の再発予防効果が確認された。やがて EPA は 1990 年に持田製薬が「閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善」の効能で医療用医薬品として承認を受けたが、1994 年には「高脂血症」への効能が追加されることになる。(4.4: 血液に関する薬の項 参照) 日本人の高脂血症患者における高純度 EPA 製剤の長期投与による冠動脈イベントの発症抑制効果を調べる

ための大規模無作為化比較試験 (Japan EPA Lipid Intervention Study: JELIS) が 1996 年から実施され、冠動脈疾患を予防できることを示唆する結果が 2007 年に論文発表された^(註2)。その後、同じ成分の特定保健用食品 (トクホ) も販売されている。

DART 試験の結果も EPA 投与群は総死亡率で有意な改善を示している。(図表 4.3.1 参照)

Studer らの報告では総死亡に差を認めたのはスタチンと EPA の二剤のみであるという⁽¹¹⁾。

4.3.3 フィブレート系脂質低下薬

フィブレート系薬剤は脂質低下薬として長い歴史をもつもので、フランスで 1953 年にはラットや臨床で効果が認められる候補化合物が発見されている。これに英国の ICI 社 (Imperial Chemical Industries) が注目して、ラットを使ったスクリーニングで抗コレステロール作用が強く、毒性の弱い化合物を 1962 年に絞り込んだ。これがクロフィブレート (ethyl- α -4-chlorophenoxyisobutyrate) であった⁽¹²⁾。当初は作用機序は不明であったが、ラットでの実験や臨床試験では VLDL や LDL を下げる作用が確認され、VLDL への作用は強く、LDL への作用は弱かったことが報告されている。その後、ラットへの長期投与では肝臓に肥大が生じ、ペルオキシゾームが増生することが分かり副作用が懸念されたが、ペルオキシゾームの増生と脂質低下作用は異なる機序であるとして 1967 年には FDA の承認を得てアメリカでは脂質低下薬として使われるようになった。日本では 1965 年にクロフィブレートが承認されている。

その後ラットの慢性毒性試験でフィブレート系薬は発がんの危険性があるとして再度注視されたが、追加実験を経て発がんはラット特有の現象で霊長類にはこの現象は生じないことが確認された^(13, 14)。

その後、米国ではジェムフィブロジルやフェノフィブレートが使われ、ヨーロッパではベザフィブレートやシプロフィブレートが処方されてきた。

これらのフィブレート系薬にもペルオキシゾームが増生する類似現象が認められたが、これが後に PPAR 受容体と関連することが分かり中性脂肪低下の機序であることが明らかになった^(15, 16)。

フィブレート系の研究開発が日本でも進み、1971 年には吉富製薬 (現田辺三菱製薬) の自社開発のシンフィブレートが承認を受けている。クロフィブレートが油性であるのに対し、服用しやすい固形製剤 (カプセル、細粒) であり、吸収が良くプロドラッグの始まりともいえる薬であった。1980 年頃には HDL - コ

レステロールを増加させる作用があることが判明し、海外でも注目され導出されている⁽¹⁷⁾。

1981 年にはクリノフィブレート (住友化学: 現大日本住友製薬) が自社開発されているが、その後フィブレート系はコレステロール低下作用の弱いことや副作用の問題もあり売上は伸びなかった。しかし、その後海外では TG 低下作用が強力で、HDL 増加作用も持つ製品が出てくるようになった。いわゆる第二世代である。TG の動脈硬化への関与の基礎研究も後押しして日本でも 1991 年にはベザフィブレート (キッセイ薬品開発: ベーリンガー・マンハイム社: 現ロシュ社創製) が導入され、1999 年にはフェノフィブレート (グレラン製薬: 現あすか製薬: フルニエファルマから導入 科研製薬と共販) TG 低下作用の効果に加えて、用法用量が一日一回投与と利点をうたい承認されている。

肝臓には核内受容体のスーパーファミリーに属する脂質代謝を調整する「ペルオキシゾーム増生薬応答性受容体 (peroxisome proliferator-activated receptor: PPAR)」がある。「PPAR- α 」はリポタンパク質の構造と機能に関与する遺伝子の発現を調節しているが、「PPAR- α 」にリガンドであるフィブレート系薬が結合すると転写が始まる。リポタンパクリパーゼ (LPL) の発現は促進され、VLDL やカイロミクロンの異化は亢進される。また、TG のコアであるアポリポタンパク質 C- II の発現は抑制され、濃度は低下して TG は低下する。逆にアポ A- I とアポ A- II の発現は増加して HDL を増やす。この作用が中性脂肪の低下、VLDL 濃度の減少を引き起こすと推定されている。

一方、脂質低下作用とは異なる機序がフィブレートから日本人研究者により発見されることとなる。1975 年武田薬品の研究者がスクリーニング中にクロフィブレート誘導体の中に病態モデルである糖尿病マウスに投与すると脂質低下だけでなく、血糖値も低下する薬物を発見した。これから絞り込まれたのが糖尿病薬である「シグリタゾン」である^(18, 19)。

シグリタゾンは PPAR ファミリーである「PPAR γ 」に作用し、血糖低下作用を示すことが分かり糖尿病薬として脚光を浴びることとなった (4.1.6: 糖尿病チアゾリジン誘導体 参照)。

また、ベザフィブレートも他のフィブレート系薬と異なり、インスリン抵抗性に関与する「PPAR γ 」にも働くことから、「PPAR γ 」の活性化を介してインスリン抵抗性を直接改善する可能性が示唆されている。インスリン抵抗性についてベサフィブレートとプラセボ群の比較臨床試験が幾つか実施され、投薬群でインスリン抵抗性の増加を抑制することや一次エンドポイ

ントの致死性、非致死性心筋梗塞及び突然死がプラセボ群に比べて有意に低下したことが認められた⁽²⁰⁾。

フィブレート系薬剤の副作用は骨格筋の溶解、壊死によって細胞成分が漏出してくる横紋筋溶解症があるが、それ以外に肝機能異常や頭痛、悪心等が報告されていて副作用はスタチンと比較して少なくはない。しかも、強力なコレステロール低下作用をもつスタチン系薬剤と比べるとフィブレート系薬剤のコレステロール低下作用は弱い。このため、スタチン系薬剤の登場で市場はスタチン系薬剤に置き換わることが予測されたが、動脈硬化への影響がコレステロール以外にTGについても再注目されるようになり、スタチン系薬剤に優るTG低下作用をもつフィブレート系薬剤はスタチン系薬剤との棲み分けがなされるようになった。

各作用機序の代表的な高脂血症薬の化学構造式を図4.14に示した。各薬物の薬効の特徴は表4.3に示した。

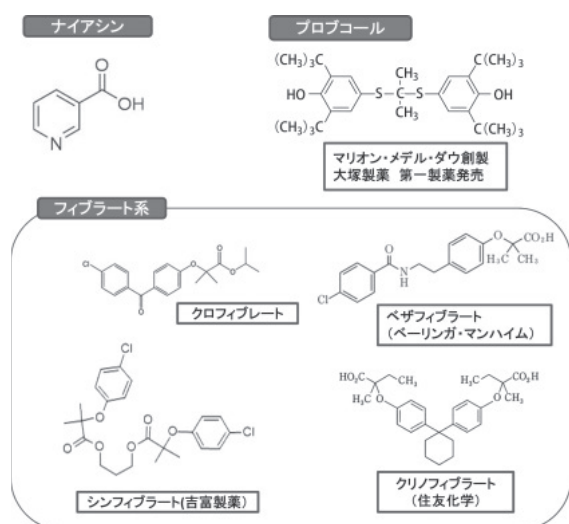


図 4.14 高脂血症治療薬の化学構造式

表 4.3 高脂血症治療薬の効果

	LDL コレステロール	総コレステロール	中性脂肪	HDL コレステロール	主な薬(一般名)
スタチン系	↓↓↓	↓↓	↓	↑	プラバスタチン ロスバスタチン
イオン交換樹脂	↓↓	↓	—	↑	コレステラミン コレステミド
フィブレート系	↓	↓	↓↓↓	↑↑	ベサフィブレート フェノフィブレート
ニコチン系	↓	↓	↓↓	↑	ニコチン酸トコフェロール
プロブコール	↓	↓	—	↓↓	プロブコール
EPA	—	—	↓	—	エイコサペンタ酸エチル

↓↓↓: 25%以上の低下 ↓↓: 20~25%低下 ↓: 10~20%低下
↑: 10~20%増加 ↑↑: 20~30%増加
—: 10~10%

日本動脈硬化学会 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年」

4.3.4 腸管からの脂質吸収阻害薬（陰イオン交換樹脂）

コレステラミンはメルク社によって1960年代に開発された陰イオン交換樹脂である。この薬は最初はメルクにより「キューミッド®」という商品名で胆汁酸肝硬変に併発される掻痒症の薬として開発された。その後この研究を引き継いでコレステロール低下薬として「クエストラン®」の名前でミードジョンソン社が発売した^(21:140頁)。

高分子であるため経口投与しても体内へは吸収されないが、小腸において負に帯電した胆汁酸と結合する。結合された胆汁酸は糞便と共に排泄される。胆汁酸は本来「腸肝循環」で再度肝臓に回収されることを繰り返しているが、胆汁酸が陰イオン交換樹脂と共に体外に排泄されるために肝臓に戻る胆汁酸量は少なくなり、肝細胞はこれを感知して胆汁酸の合成を上げる。胆汁酸はコレステロールより生合成されているため、胆汁酸の合成が上がることは肝細胞のコレステロール量が減少することを意味する。減少したコレステロールを補填するために肝細胞表面にあるLDL受容体の数が増加して、これによって血液中を流れるLDLがLDL受容体に結合し肝細胞内に取り込まれ、結果として血液中のLDLコレステロールは減少することになる。詳細は図4.15を参照のこと。

ゴールドスタインとブラウンのコレステロールの代謝実験でもイオン交換樹脂が使われている。最初に脂質低下療法が虚血性心疾患の予防につながる事が証明された有名な臨床試験であるLRC-CTTP (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial)⁽⁸⁾で用いられた薬でもある。この試験でコレステラミン投与群では総コレステロール値が13.4%減少し、LDLコレステロール値は20.3%減少した。一次エンドポイントである心臓疾患による死亡と虚血性疾患の発症は19%抑制された。

重篤な副作用がないこと、コレステロール低下作用が明らかであることが期待されたコレステラミンは日本では1985年にブリストル・マイヤーズから販売されたのであるが、投与量が8-12g/日と多くまた、便秘、腹部膨満感などの消化器系副作用のため服薬（コンプライアンス）がうまくいかないことから用量を下げる新製品が求められた。

日本では改良型としてコレステミドが東京三菱製薬から1999年に発売された。2-メチルイミダゾールとエピクロロヒドリンの共重合体で、胆汁酸の吸着活性に優れ、セルロース系基剤にてコーティングした錠剤は飲みやすく、コレステラミンのように水に懸濁する

ことなく直接服用することが可能となった。投与量は 3 – 4g/ 日と少なくなった。

作用機序が他の薬剤と異なることからコレステロール低下効果の弱い患者への併用が行われてきたが、服薬に関しては投与量を問題視する患者も未だ多い。

腸管において、コレステロールエステルを加水分解するコレステロールエステラーゼ (cholesterol esterase) の作用や腸管粘膜細胞内でコレステロールをエステル化する ACAT (acyl CoA cholesterol acyltransferase) を阻害することにより食事由来のコレステロールの吸収を抑制する薬として住友化学よりメリナミドが 1983 年に上市されている。

その後、コレステロール及び植物ステロールの腸管からの吸収を阻害する薬「エゼチミブ」が米国の MSD で創製されたが、2007 年には日本で MSD 社から発売された。本薬はプラセボに比べコレステロールの吸収を 58% 抑制すると報告されている。陰イオン交換樹脂は投与量が多いことが問題視されてきたが、エゼチミブは錠剤でスタチンとの相乗効果が期待され、配合剤も開発されている。作用機序はコレステロール吸収を担う小腸コレステロールトランスポーター (NPC1L1) に結合することで、胆汁性および食事性コレステロールの吸収を選択的に阻害するものでイオン交換樹脂とは全く異なるコレステロール低下の作用機序である。

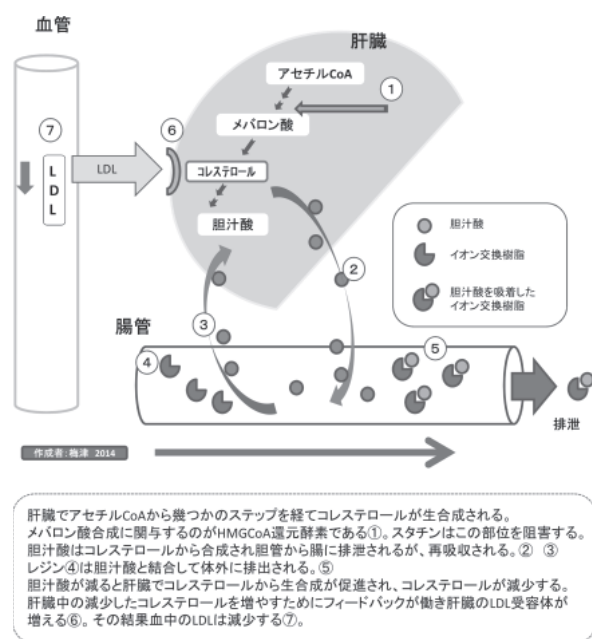


図 4.15 スタチンとイオン交換樹脂の作用機序

4.3.5 プロブコール

プロブコールは、米国コンソリデーション・コール社にて抗酸化剤として合成され、その後米国ダウ・ケミカル社により研究開発されたビスフェノール系化合物で、抗酸化作用及び血清総コレステロールの特異的な低下作用を有している。1968 年より米国にて臨床試験を開始し、1977 年 FDA の承認を得て上市されている。日本においては、ダウ・ケミカル日本、大塚製薬及び第一製薬により 1979 年から共同開発が行われ、「シンレスタール®」として第一製薬から、「ロレルコ®」として大塚製薬から 1985 年に上市されている。

LDL を緩やかに下げ、血中コレステロールを減少させる。その作用機序は未だ不明の点もあるがコレステロールの胆汁酸への異化排泄促進作用があり、コレステロール生合成も阻害する。特に注目されたのはその抗酸化作用であった。LDL は血中で酸化されて泡沫細胞に取り込まれ、動脈硬化の一因となっているが、抗酸化作用のあるプロブコールはその過程を抑制し動脈硬化の進行を抑制するとする説である⁽³⁰⁾。

プロブコールには当初より、HDL コレステロールを下げることが知られていて問題となっていたが、最近ではスカベンジャー受容体の一種で HDL の取り込みにも携わる SR – BI (scavenger receptor class B type I) 受容体の発現を増やして、HDL の異化を促進することでコレステロール逆転送系を活性化させ、HDL の低下はその結果とする報告も出ている。

抗酸化作用は魅力的であるがその効果は疫学試験では証明されていないこと、プロブコールの投与量が 500 – 1000mg/ 日と多いにも拘わらずスタチン系薬剤と比較するとコレステロール低下作用が弱いこともあって使用は下降気味である。

4.3.6 スタチン系

スタチン (スタチンは HMGCoA 還元酵素がもつ基本骨格の名称) は血中コレステロールを確実に下げる画期的な高脂血症治療の新薬として登場した。人類の開発した最も優れた薬の一つであろう。

国内では 1987 年にロバスタチンがメルク萬有から 1989 年にプラバスタチンが三共から上市され、2005 年には 7 番目のスタチンとなる塩野義のロスバスタチンが上市された。2011 年にロバスタチン (メルク) の特許が切れ、それ以降も特許切れとなる製品が続くが、2003 年から 2012 年の 10 年間の先発スタチンの総売り上げの年平均は日本国内で 2,383 億円 (出荷ベース: 薬事ハンドブック じほう社 各年) であり、2013 年には 2,245 億円と減少傾向だが、この 10 年間

は毎年 2,200 億円以上の売上高であった。2005 年の世界で最も売れた薬はファイザーのアトルバスタチンで 130 億ドルであった。

スタチンを発見し治療薬として完成させた日本の創業企業「三共」とその研究員であった遠藤章（現東京農工大名誉教授・バイオフィーム代表取締役所長）の功績は大きい。彼らの「苦難のスタチン研究開発の歴史」を幾つかの資料を参考にしてたどってみる^(21, 22, 23, 24)。

遠藤章は「三共」に入社して 1971 年に「コレステロール合成阻害薬」を探索するプロジェクトを立ち上げている。当時は植物ステロールなどのコレステロール吸収阻害薬、胆汁酸吸着薬であるイオン交換樹脂、中性脂肪を下げるフィブラート系などが高脂血症の治療薬として国内外で使われていたが、明確な作用機序で強力にコレステロールを低下させる薬はなかった。

遠藤は「当時は動物細胞膜の構成成分であり、胆汁酸やステロイドホルモンの材料であるコレステロールを下げることは副作用につながる恐れがあるとして社内ではコレステロールを低下させること自体を危惧する見方が多かった」と述べている⁽²²⁾。しかし、遠藤は異常値を下げて正常値に戻すのであるから問題はないとの考えの下で、コレステロール生合成系の律速酵素である HMGCoA 還元酵素 (hydroxymethylglutaryl-CoA reductase) をターゲットとして選んだ。ヒト血中のコレステロール値は外因性コレステロールよりも内因性コレステロールが大半を占めているため、その合成を止める方が合理的と考えたのである。

彼は少年時代よりカビやキノコに興味を持ち「カビとキノコの中には他の微生物との生存競争に打ち勝つ手段としてコレステロール合成阻害物質を作るものがある。と考えていた」とも書いている^(22:17 頁)。評価系には、当時高価であった放射性同位元素を使うために、少量で済みまた数をこなせるスクリーニング系を考案して、ランダムスクリーニングをカビとキノコの培養濾液を材料として使って実施した。In vitro のスクリーニングであった。1 年間で 6,000 株のスクリーニングを行った結果、1973 年に青カビの 1 種からヒットが得られた^(註 3)。この濾液を精製して同定されたのが ML-236B である。

ML-236B は in vitro で 0.07 マイクログラム /ml で阻害活性をもつ強力な阻害物質であった。これをリード化合物として類縁体を合成し候補化合物を絞り込むのであるが、その前にマウスで急性毒性のないこと、in vivo でコレステロール値が下がることの確認が必要であった。

ここで最初の危機が訪れる。急性毒性の基準はクリアできたが、若い雄ラットに 1 週間混餌で投与したところ血中のコレステロール値は変化しなかったのである。対照群（試験薬物の効果を客観的に見るために既に効果の分かっている薬を投与した群と比較する）には既に臨床で使われていたクロフィブレートが投与されたが、この群ではコレステロールが 21%、中性脂肪が 32% 低下していた。当時の薬効評価のグローバルスタンダードはまず、ラットで脂質が下がることであったため、この結果は社内、社外から否定的にみられた。

遠藤は代謝回転の速い若いラットを薬効評価に使うことを疑問視して高齢のラットで ML-236B の薬効を調べたところ、投与後 8 時間までは 20 - 30% のコレステロール値の低下を認めたが、それ以降はコレステロール値が元に戻り、薬を追加投与しても低下作用は認められず悲観的な結果が出た。ラットでは HMGCoA 還元酵素が阻害を受けるとその結果、代償機構の働きで酵素量が増加することが明らかになるのはもう少し後のことであった⁽²³⁾。

遠藤はラットのデータの結果だけから ML-236B をドロップさせるのは納得できず、三共の他部門で鶏を使って動物薬の試験をしている友人に頼んで、試験が終了し屠殺することになった雌鶏に ML-236B を投与してもらおう交渉に成功する。この結果は驚くべきものであった。0.2% の ML-236B を含んだ飼料を与えた雌鶏は 2 週間でコレステロール値は 2/3 に下がり、1 カ月で 1/2 まで低下したのである（1976 年）。雌鶏は卵を産むために大量のコレステロールを必要とし、内因性のコレステロール合成系の活性が高かったのであった。ラットの結果を合わせると動物種によってコレステロール合成阻害が生じた時の代償機構に差があることが推察されたが、種や条件によりスタチンは非常に強い効果を示すことが確認された。

この後、犬でもコレステロール値が低下することが確認され ML-236B はリード化合物となったのである。メディシナルケミストは ML-236B の周辺化合物を合成して絞り込みを行ったが、それ以上の化合物は見つからず、最終的には ML-236B そのものが開発候補化合物として選ばれた⁽²⁵⁾。

ところが、この頃ヒヤリとすることが生じる。ML-236B そのものが科学雑誌に英国のビーチャム社から新しい抗生物質として論文発表されたのである。（この化合物は既に“コンパクチン”と呼ばれていた。以後 ML-236B を便宜上コンパクチンとよぶ）論文を調べてみると幸いなことにコレステロール低下作用には

及んでいなかったため、三共が出していた用途特許が優先すると思われた。

前臨床試験ではヒトの安全性確保のために GLP 規準に準じて動物で安全性試験が行われるが、この試験で二度目の危機に直面することになる。1977 年にコンパクチンを 5 週間投与されたラットの肝臓内の小器官であるリソゾームを病理試験で詳細に顕鏡したところ、微細結晶が観察されたのである。この結晶が有害か無害かは慎重派の安全性の担当グループと開発推進派の薬理グループで議論があり意見が分かれたが、会社としては安全サイドをとりコンパクチンは臨床入りを一度は断念することになる。この頃、コンパクチンを海外の創薬企業にサンプル提供して興味を打診したが、サンド（現アベンティス）、イーライ・リリー、ワーナー・ランバート（現ファイザー）のいずれもラットでは有効でなかった事実を重視して興味を示さなかったという。

一方で、大阪大学医学部教授の山本章から、薬がなく重症化を待つだけの家族性コレステロール血症（遺伝子により生まれつきコレステロール値が高い人）の患者に是非投与したいとの要望があった。そこで、「医師主導の治験」としてサンプルを提供し、臨床試験をおこなったところ、II a 型高脂血症（FH ヘテロ接合体）の患者に劇的な効果が得られた。1978 年のことであった。（最初に投与した FH ホモ接合体患者ではコレステロールは良く下がったが、ミオパチー（横紋筋融解症）が生じたことも報告されている）^(21, 22)。

この頃、ラットの肝臓の微細結晶はコレステロールエステルであると推察されたが、安全性グループの態度は慎重で更なる追加長期安全性試験を要求した。しかし、予備臨床試験とは言え、数名の患者ではあったが実際に効果が認められたことが後押しして、1979 年には本格的な臨床第 II 相試験に入ることになるのである。この予備臨床試験の結果や臨床開始のニュースは世界的に注目を集めることとなった⁽²⁶⁾。

1980 年 5 月にミラノで開催された第 8 回 DAIM 国際シンポジウムのワークショップで臨床予備試験の結果が報告されるとスタチンは大きな反響をよんだ。しかし、喜びもつかの間、この後 3 ヶ月後に三度目の危機が訪れる。

1980 年 8 月に臨床試験の途中で同時に進行していたイヌの反復毒性試験（1 年投与）で高投与群において「ホジキンリンパ腫」と思われる結果が認められたのである。高用量（100、200mg/kg）ではあったが、三共はコンパクチンの開発を中止することを再度決定した（注：ヒトでは 1mg/kg で有効）。後に三共のド

ル箱となる「プラバスタチン」は「コンパクチン」のバックアップ化合物としてこの後開発に入ることになるのである。

遠藤は 1979 年 1 月に三共を退社し東京農工大の教授となった。その直後 2 月には新しい実験室で紅麹菌 10 株を二種類の培地で培養したところ、その内の一株がコンパクチン系の物質を産生することを発見している。まさに「勘」というか「運」である。その中の活性の強い物質を「モナコリン K」と名付け、1979 年 2 月に日本特許を申請した。

（注：三共の社史では 1974 年に醗酵研究所で ML-236B の関連物質として *Monascus ruber* の中から MB-530B（モナコリン K）を発見したとある⁽¹⁸⁾）

しかし、運命は不思議である。コンパクチンよりメチル基が一つ多い物質であったが、このモナコリン K はほぼ同時期にメルクが他の菌より見出した「MK803」と呼ぶ物質と全く同じものであった。これが後にメルクが北米で発売するロバスタチンである。メルクの特許出願は 1979 年 6 月であり、発見は 1978 年 12 月のことであった。遠藤の「モナコリン K」の特許出願は 1979 年の 2 月であった。

その結果、「先発明主義の国」（アメリカ、カナダ等）ではメルクの特許が認められ、「先出願主義の国」（日本、ヨーロッパ、オーストラリア等）では遠藤の特許が認められることになった。遠藤は三共にモナコリン K の特許を譲渡したために、メルクは三共から実施権を得ない限り日本やヨーロッパやオーストラリアでは発売が出来なくなるが、「メルクから三共へ実施権の譲渡の要請はなかった」と書かれている^(22: 68 頁)。

メルクは 1980 年 4 月にロバスタチン（MK803：モノコリン K と同一物質）を臨床試験に入れるが、「反復投与試験で発がんの疑いの結果コンパクチン開発中止」の情報が入ると同年 9 月には臨床試験を中断する。しかしながら、4 年後 1984 年に再びメルクはロバスタチンの開発を開始する。この一時中断の間に動物での十分な毒性試験は終了し、発がんについて十分に議論・考察を加え安全性を確保した上での判断であった、と言われている。

この間に日本においてコンパクチンで行われた予備臨床試験（医師主導臨床試験）の結果が金沢大学医学部の馬淵宏から発表され、再度スタチンが世界で注目を集めた。これも「メルクのロバスタチン開発」の後押しとなったであろう。メルクは 1986 年 11 月ロバスタチンを FDA に申請する。そして、FDA は異例の速さで 1987 年 9 月にはロバスタチンを認可するのである。「新薬スタチンの発見」によれば「同年 3 月

10日のニューヨークタイムスはロバスタチンを“コレステロール：治療のブレイクスルーと賞賛される新薬”との見出しで大きく報道した、とある⁽²²⁾。この一連の速やかな動きはスタチンの将来性を予測した米国の国策であったのだろうか。

その後、三共は開発化合物をコンパクチンからプラバスタチンに変更し、メルクも三共から特許譲渡を求めず、ヨーロッパ、アジアに進出が難しいロバスタチンからグローバル市場を目指して主製品をシンバスタチンに替え、スタチン類は世界市場を席卷するのである。(図 4.17 スタチンの研究開発の経緯 参照)

コンパクチンとロバスタチンをスタチンの黎明期の第一世代とすれば、プラバスタチンとシンバスタチンは第二世代となる。コンパクチンやロバスタチンは培養濾液からの抽出、精製品であるが、構造式の一部を変えたプラバスタチンやシンバスタチンは抽出、半成品である。プラバスタチンはコンパクチンに水酸基が一つ付いたものであるが、三共ではこの反応を発酵法で行おうとしたのである。当初生産性が低く工業規模の生産は難しかったが、青カビから生産されるコンパクチンをオーストラリアで見つけた新種の放線菌(*Streptomyces carbophilus*)により水酸化させるという二段階発酵法が完成し、世界でも珍しいこの方法でプラバスタチンは大量生産が可能になった⁽²⁴⁾。

スタチンの薬効が明らかになり売上が急増するとグローバル創薬企業が相次いでこの領域に参加した。第三世代は構造的に第二世代と異なる母核を持つ合成品であった。その後のノバルティスのフルバスタチン、ワナー・ランバートのアトルバスタチン、塩野義のロスバスタチン、日産化学／興和のピタバスタチンは全合成品であり、in vitro 試験や動物試験の活性は第二世代よりもはるかに強くなっていた。

スタチン以前のクロフィブレートやコレステラミンはコレステロールの低下で冠動脈疾患のリスクが低下する傾向は確認されたが、総コレステロール値や疾患発生率や死亡率の低下は十分とは言えなかった。しかしながら、スタチンを使い2000年までに発表された五つの大規模臨床試験をまとめるとLDLコレステロール値で25 - 35%の低下、心疾患による死亡率は20 - 40%減少していて、今日スタチンのコレステロール値低下作用を疑う人はいない。その原理はHMG-CoA還元酵素を阻害して肝臓のコレステロールが減少するとLDL受容体が増加し、血液からLDLを肝臓に取り入れコレステロールを利用すると同時に血中のコレステロール値は低下することになった。(図 4.15 参照)

スタチンのHMG-CoA還元酵素の活性中心への結合についても研究が進み、酵素タンパクとスタチンの結合結晶をX線回析した結果がタンパク質のX線回析でノーベル化学賞を受賞したダイゼンホッファー(Deisenhofer)らから報告されている⁽²⁷⁾。

HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutarylCoA) とNADPHを基質としてメバロン酸は合成される。この酵素がHMG-CoA還元酵素である。さらに数ステップを経てコレステロールは生合成されるが、HMG-CoA還元酵素がその律速酵素となっている。プラバスタチンやシンバスタチンはRのラクトン環(a)が開裂して(b)、酵素の活性中心に入りHMG-CoAと拮抗する。また、スタチンのメバロン酸相当部位には二つの不整炭素(3, 5)があるが立体的に(3R, 5R)であることが必須である。全合成される第三世代のスタチン(フラバスタチン・アトルバスタチン・ピタバスタチン)は、第二世代のもつブチル基部分はフッ素化フェニル基で置換され、より親和性を高めている。また、第二世代のもつ「デカリン環」部分をより大きな疎水性基で置換して活性中心への親和性を増しているのが特徴である(図 4.16)⁽²⁸⁾。

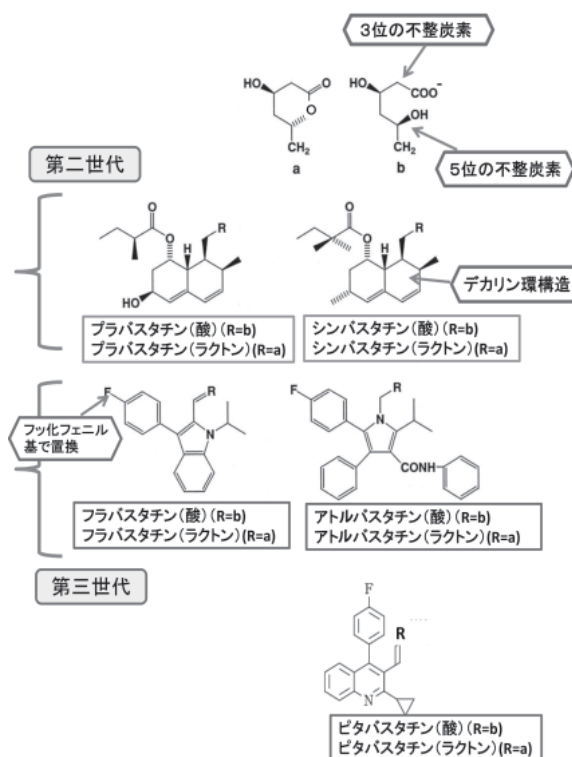


図 4.16 スタチン類の化学構造式

最近ではスタチンの新しい薬効が基礎研究や臨床で次々と報告されている。脳卒中へのスタチンの効果やアルツハイマーと関係するとされているアポリポ蛋白タイプ4との関係は今後の研究が注目される。

一方、副作用としては横紋筋融解症（ミオパチー）が知られている。これは骨格筋の細胞が融解、壊死することにより筋肉の痛みや脱力などを生じる病態で、重症になると血液中に流出した大量の筋肉の成分（ミオグロビン）により、腎臓の尿細管がダメージを受ける結果、急性腎不全を引き起こすことがある。スタチンのみではなく、フィブレート系薬や抗菌薬であるニューキノロンなどにも見られることがある。2011年にFDAはシンバスタチンに対して最高用量である80mgの使用については12カ月以上使ってミオパチーのなかった患者に限定することを推奨するとしている。

ブラウンとゴールドスタインはコレステロール代謝の研究でノーベル賞を得たが、遠藤は受賞していない。彼らのノーベル賞はスタチンの発見が強く後押ししたことは周知の事実であり、彼らも遠藤には賛辞と期待の言葉を送っている。

スタチンは人類の創製した優れた薬ベスト10に入る薬であり、日本人研究者と日本の創薬企業が深く関与した事実を再認識したい。図4.17はこれまで述べたスタチンの開発経緯をまとめたものである。

4.3.7 その他

その後も異なる作用機序をもつコレステロール低下薬の研究開発は進められている。HDLコレステロールの増加を期待したACAT（Acetyl-Coenzyme A acetyltransferase）の阻害薬やCEPT（Cholesteryl ester transfer protein（CETP）の阻害薬等。コレステロール合成系でHMG-CoA還元酵素の下流に存在するもう一つの律速酵素である「スクワレン合成酵素」の阻害薬等である。

ここで改良新薬、ゾロ新について述べたい。先行する創薬企業が画期的新薬を出したとする。特許に抵触しない範囲で他の創薬企業は構造が類似して活性が高く、あるいは副作用が少ない、あるいは服用しやすい二番手、三番手を出そうとする。これが改良新薬である。十番手くらいまで市場に参加することがあるが、これらはゾロ新薬と称されることもある。日本の創薬企業は改良新薬を得意とする特徴をもっているが、画期的な薬を発見する能力は弱いと言われてきた。しかし、スタチンに関して言えばメルクのロバスタチンも、年間日本円で1兆円を超える売り上げを出

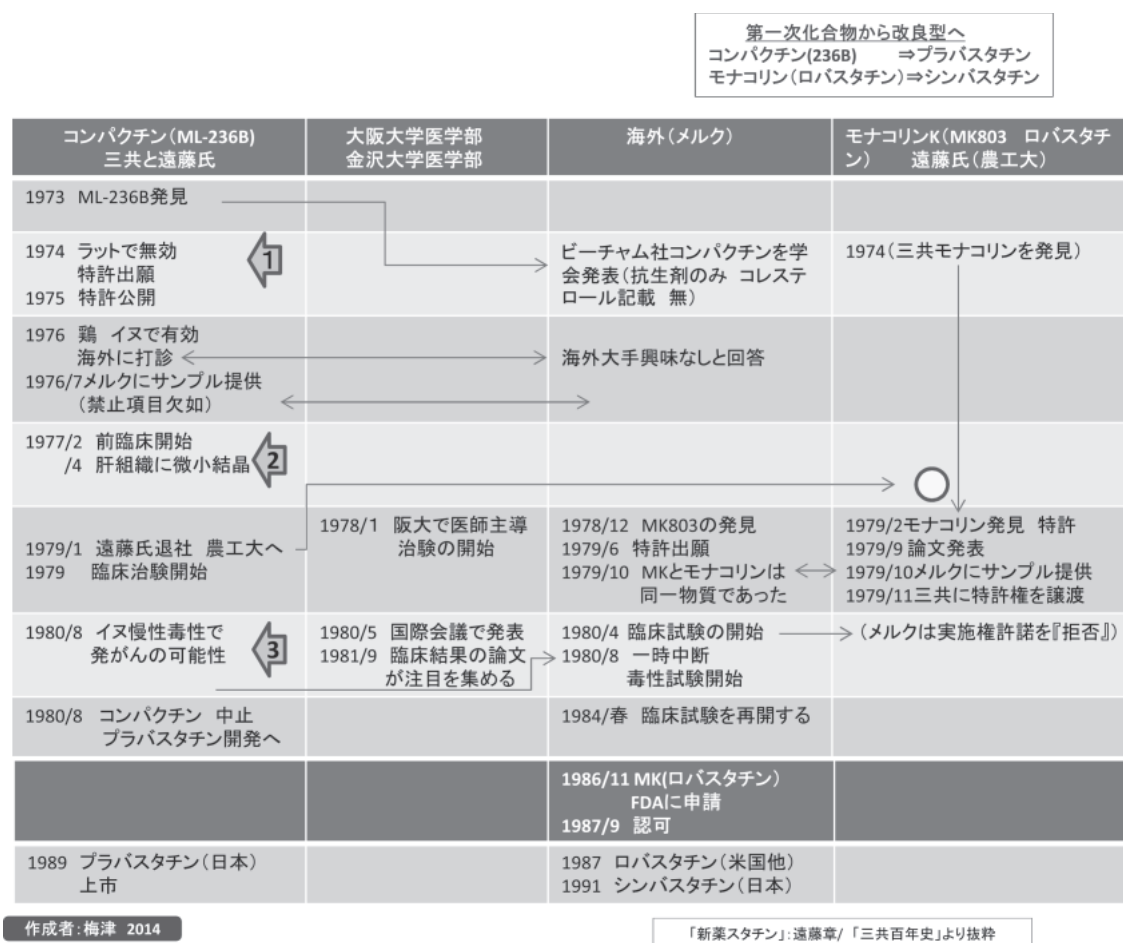


図 4.17 画期的新薬 スタチンの研究開発の経緯

したアトルバスタチン（パーク・デービス社：ワーナ・ランバート社の一部門：ファイザー販売）も改良新薬である。

コンパクチンにメルクの研究部長ロイ・パジェロスが興味をもち三共とコンタクトしたのは1973年で、ロバスタチンを発見するのが1978年12月で5年後のことである⁽²⁹⁾。

パーク・デービスの研究員であったブルース・ロスらがコンパクチンの公開データを徹底的に検討し始めたのは1982年であり、6年後には候補化合物を発見している。しかし、これは既にサンド社の特許として公開されていたことが分かった。パーク・デービスのグループは再度探索を開始するが、やはり5年後の1993年にはアトルバスタチンを見出している。

ここでは改良新薬を高く評価することが必要であることを強調したい。新しい機序の薬を創ることがミッションではなく、人類にとって優れた薬を供給するのがミッションであるから、ある情報を元により速くより優れた薬を創れる仕組みを持つことが創薬企業にとって重要であると思われる。

先のスタチンの例では「ある有力な情報」があれば新規の候補化合物を5～6年で創製できる能力・仕組み（システムサイエンス）を持つ創薬企業が存在しているという事実である。「仕組み、ポリシー」を持つ企業とそうでない企業で大きな差がつくのであろう。

註1：幾つかの試験の後1976年にアメリカ心臓学会（American Heart Association）は大量のバター、卵、ラード、牛肉は冠動脈疾患を起こす可能性が高いと発表し、その後アメリカ政府も低脂肪食を推奨すると発表している。

註2：JELIS：日本人の高脂血症患者18,645例（冠動脈疾患の一次予防14,981例、二次予防3,664例）を対象として、EPA＋スタチンの投与群とスタチンのみのEPA非投与群における主要冠動脈イベント累積発生率を5年間（平均4.6年）追跡した世界初の前向き無作為化非盲検比較試験。主たる冠動脈疾患がコントロール群で324名（3.5%）、投与群では262名（2.8%）であった。

註3：創薬のスクリーニングプロセスの詳細は第3章：創薬技術の進歩で説明。

参考・引用文献

(1) Cholesterol and Controversy: Past, Present and Future : Scientific American By Jeanne Garbarino, November 15, (2011) <http://blogs.scientificamerican.com/guest-blog/2011/11/15>

- (2) Anitschkow N and Chalutow S : On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes. *Centralblatt fur Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie* 24: 1-9 (1913) Translated in *Arteriosclerosis*. 3: 178-182 (1983)
- (3) Gofman JW, Jones HB, Lyon TP, et al. : Blood lipids and human atherosclerosis. *Circulation* 5: 119-134 (1952)
- (4) Keys A (Ed) : Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Harvard University Press. Cambridge, Massachusetts. 1980
- (5) Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. : *Circulation*, 28: 381-95 (1963)
- (6) Syed S. Mahmood, Daniel Levy, Ramachandran S. Vasan, Thomas J Wang: The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet* 383: 999-1008 (2014)
- (7) Fredrickson, D. S, Levy R. I, Lees R. S. : Fat transport in lipoproteins: an integrated approach to mechanisms and disorders. *The New England Journal of Medicine* 276 (1) : 34-42 (1967)
- (8) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial : Results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *Journal of American Medical Association* 251 (3) : 351-64 (1984)
- (9) Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P: Meta-analysis of the effect of nicotinic Acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis: *Atherosclerosis* 210 (2) : 353-361 (2010)
- (10) 興和百年史 興和株式会社 373-374 頁 1994 年
- (11) Studer M, et al. : Effect of different anti-lipidemic agents and diets on mortality : a systematic review. *Archives of Internal Medicine* 165: 725-7 (2005)
- (12) Thorp J. M, Waring W. S. : Modification of metabolism and distribution of lipids by CPIB. *Nature* 194: 948-949 (1962)
- (13) Blumcke S, Schwartzkogff W, Lobeck H, Edmondson N. A, Premtice D. E, Blane G.

- f. : Influence of fenofibrate on cellular and subcellular liver structure in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* **46**: 105-116 (1983)
- (14) Bentley P, Calder I, Elcombe C, Grasso P, Stringer D, Wiegand HJ. : Hepatic peroxisome proliferation in rodents and its significance for humans. *Food and Chemical Toxicology* **31**: 857-907 (1993)
- (15) Martin G, Schoonjans K, Lefebvre A, Staels B, Auwerx J. : Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transporter protein (FATP) and acyl CoA synthetase (ACS) genes by PPAR α and PPAR γ activators. *Journal of Biological Chemistry* **272**: 28210-28217 (1997)
- (16) Schoonjans K, Watanabe M, Suzuki H, et al. Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in the C promoter. *Journal of Biological Chemistry* **270**: 19269-19276 (1995)
- (17) 吉富製薬五十年の歩み 172-173 頁
吉富製薬株式会社 1990 年
- (18) Kawamatsu Y, Asakawa H, Saraie T, Imamiya E, Nishikawa K, Hamuro Y. : Studies on antihyperlipidemic agents. II Synthesis and biological activities of 2-chloro-3-arylpropionic acids. *Arzneimittelforschung* **30**: 585-589 (1980)
- (19) Sohda T, Mizuno K, Imamiya E, Sugiyama Y, Fujita T, Kawamatsu Y. : Studies on antidiabetic agents. II : Synthesis of 5- [4-(1-methylcyclohexylmethoxy) -benzyl] thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) and its derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **30**: 3580-3600. (1982)
- (20) Alexander Tenenbaum et. al : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligand Bezafibrate for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* **109**: 2197-2202 (2004)
- (21) 山内喜美子 : 世界で一番売れている薬 140 頁
小学館 2007 年
- (22) 遠藤章 : 新薬スタチンの発見 岩波書店 2006 年
- (23) 塚崎朝子 : 新薬に挑んだ日本人 ブルーバックス
講談社 2013 年
- (24) 三共百年史 三共株式会社 2000 年
- (25) Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. : ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *Journal of Antibiotics* **29**: 1346-1348 (1976)
- (26) Yamamoto A, Sudo H, Endo A. : Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* **35**: 259-266 (1980)
- (27) Istvan Eva S, Johann Deisenhofer: Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* **292**: 1160-1164 (2001)
- (28) Vaughan Carl J, Antonio M. et al. : Update on Statins. *Circulation* **110**: 886-892 (2004)
- (29) ロバート・シュミック著 : 小林力訳 : 新薬誕生
ダイヤモンド社 2008 年
- (30) 医薬品インタビューフォーム「プロブコール」
大塚製薬 2013 年 (改訂 13 版)
- (31) その他医薬品の情報については各製品の「医薬品インタビュー・フォーム」及び「医療用医薬品添付文書」を参考にした。

4.4 血液系に作用する薬

ここでは血液の本来の働きを妨げ重要な機能障害を引き起こす血栓、出血、循環障害などを治療するための薬についてまとめる。

常に血管内を流れている血液が凝固することによって生じる血栓性疾患としては急性心筋梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、急性虚血性脳卒中等があるが、これらの疾患は抗凝固薬と血栓溶解薬によって治療されている。厚生省発表の「平成 20 年 (2008 年の患者調査の概況)」によれば、虚血性心疾患で継続治療を受けている人が 81 万人、脳梗塞と脳出血を含む脳卒中で継続治療を受けている人は 134 万人で、高齢化社会の到来でその数は今後ますます増加することが予想されている。また、深部静脈血栓症、肺塞栓症の増加もエコノミークラス症候群 (ロングフライト症候群) の言葉と共に近年注目されている。

一方、出血性疾患では血友病のような先天的なものや手術後に発生する線溶状態のような病的状態に起因するものがあり、抗凝固薬もまた使用後に出血を起こす危険性がある。

現在ではこれら出血性の疾患は血栓・塞栓疾患に比べると患者数は多くはないが、出血の制御は生命の維持に非常に重要であることは言うまでもない。

血液作用薬を分類すると、①抗血小板薬 ②抗凝固薬 ③血栓溶解薬 ④出血治療薬 等になる。

血栓症は主として動脈硬化に伴う血管壁の損傷、血液成分の変化、血流の異常により血液凝固系が亢進し血管内でフィブリンが生成すると共に、血小板凝集塊が生成して血管を狭窄（血管が狭くなり血液が通りにくくなること）や閉塞（血管が詰まること）することにより発症する。

血栓形成はフィブリン産生にかかわる凝固系と血小板が主体であり、生体内では血小板と凝固カスケードとは連動して血栓を形成している。血管に傷害が生じた時にまずは血小板が血管内皮に接着し、血小板相互が凝集して傷口周辺で一次止血栓を形成する。その後、ここから各種凝固因子が放出されることによって、血液中にあるフィブリンが凝固し、二次止血栓が形成される。

フィブリンの凝固は図のような仕組み（図 4.18）で起こる連続した反応であり、「血液凝固カスケード」とよばれている。内因性の原因^{（註1）}による凝固経路も外因性の原因による凝固経路も幾つかの血漿因子（酵素の前駆体）から活性化体酵素（主としてセリンプロテアーゼ）への段階的な変換を通して連鎖反応が続いて伝達されていく。（このカスケードは 12 種類の凝固因子があり、発見された順にローマ数字で番号が付けられている。）このカスケードの最後のステップにはプロトロンビンをトロンビンに変換する酵素である「活性化第 X 因子（Factor Xa：FXa）」や活性化された第 V 因子が関与している。FXa の酵素作用等によって活性化されたトロンビンは血栓の網目状マトリックスであるフィブリンの前駆体であるフィブリノーゲンに作用してフィブリンモノマーを生成し、フィブリンモノマーは電気的な結合でフィブリンポリマーへと凝集し、FX III a の酵素作用で最終的には安定化フィブリン塊が形成されて凝固が完成する。トロンビンは活性化された第 II 因子である。

一方では、生体には過剰な凝固系の促進を防ぐ仕組みがある。一つはアンチトロンビン（AT）であり、AT はトロンビン、FXa、FIXa などと結合しこれらの作用を抑制して凝固を局所的にして過剰な血栓の生成をコントロールしている。もう一つはトロンボモジュリン（TM）とプロテイン C による制御系である。TM はトロンビンと結合して血液中のプロテイン C を活性型（APC）に変える。活性化されたプロテイン C は血液凝固系の V III a および Va を分解する。このため、フィブリンが生成されずに血栓形成がコントロールされる。

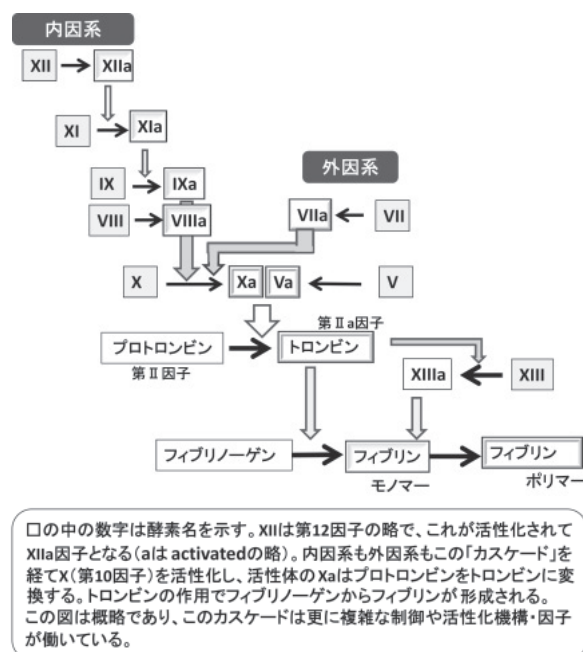


図 4.18 血液凝固カスケード

－アンチトロンビン製剤（ベーリング・ベルゲ創製）は 1987 年に日本でヘキストジャパンが開発し上市され、活性化プロテイン C 製剤も血液製剤として 2000 年に上市されている。－

一方、出来上がったフィブリンは線維素溶解系（線溶系）で分解される。この線溶系の主役はプラスミンである。血中に前駆体として存在しているプラスミノノーゲンは t-PA（Tissue Plasminogen Activator: 組織プラスミノノーゲン活性化因子）等の作用で酵素の活性体であるプラスミンに変換されてフィブリン塊を分解することになる。生体の血液はこの凝固系と線溶系のバランスの上でコントロールされている（図 4.19 参照）。

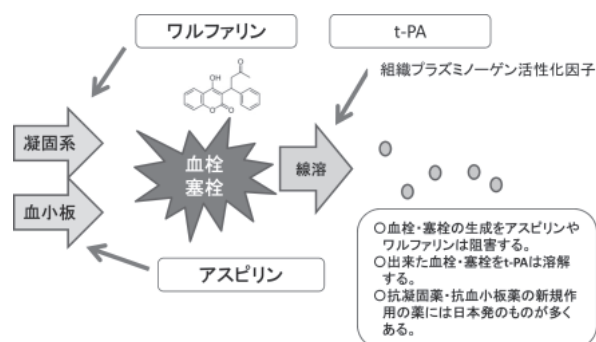


図 4.19 凝固・線溶系と薬

血小板とは巨核球の細胞質に形成された突起が分断された血球細胞であり、核はなく形は不定形である。血小板の膜にはトロンビン、セロトニン（5HT）、

ADP、露出されたコラーゲン等と結合する受容体が存在している。血管に傷害の無い時には血小板は血中を自由に循環していて血小板は抑制された状態にあるが、これらの受容体にリガンドがついて活性化されると血小板細胞内の顆粒が血液中へと放出され、顆粒内に含まれていたADP、セロトニンなどが他の血小板の受容体に作用して反応が連鎖するという現象が引き起こされ、血小板と血小板の相互作用の結果、凝集につながる（一次止血栓）^(註2)。活性化された血小板は同時に凝固系をも活性化し、フィブリンの重合体からなる血栓が形成されて血餅を形成する（二次止血栓）。

最近では脳梗塞や心筋梗塞の患者が増大しているが、急性期後の再発予防が注目されていて、これに対処するために抗凝固薬や抗血小板薬への期待が高まってきている。また、ロングフライト症候群（エコノミークラス症候群）として知られる肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症の増加が注目されていて、現代人は日常的にも“血液の凝固（血栓）”を原因とする疾患に苦しめられている。血液凝固系の基礎研究は古くから進んでいたが、血小板の受容体から凝集へつながる仕組みの基礎研究も近年急速に進歩し、血栓に至る情報伝達のルートを各パートで阻害する薬が次々に登場している^(1,2)。

「止血薬」の部では、第二次世界大戦の戦争の傷が癒えずまだ創薬の仕組みが完全でなかった頃に、日本の大学と民間企業の共同作業によって世界で初めての低分子化合物による止血薬を現代創薬のアプローチ法で創り上げた例を紹介する。

4.4.1 止血薬

出血が生じた時の治療薬としては天然の生物の抽出物である硫酸プロタミン（魚の精巣、精液から抽出されたもので、多くのアルギニンによりプラス荷電になっていて、ヘパリンの抗凝固作用に拮抗する）がヘパリン^(註3)による抗凝固療法中の患者にヘパリンの作用の中和目的で用いられてきた。その他には止血のためにはアプロチニン（ウシ肺臓由来のタンパク質であり、セリンプロテアーゼ分解酵素の阻害作用を持ち、プラスミンを阻害する）の他にビタミンKなどが使われていたが、1950～1960年代には低分子の合成薬としてアミノカプロン酸とトラネキサム酸が登場する。

これらの合成止血薬は日本独自に研究開発されたものであり日本の創薬の歴史を見る上で興味深い。これらの合成止血薬は神戸大学医学部教授の岡本彰祐が中心となって創薬したものであるが、戦争の傷跡が残る1947年に財団法人林研究所（直木賞作家でもある林礪が私財を投じて創立させた研究所）と三菱化成の共

同研究として始まった。林研究所の代表として当時慶応大学医学部にいた岡本彰祐と、三菱化成の代表としての長沢不二男研究所次長が企画、指導したものである。研究は川崎の溝の口にあった三菱化成の研究所で始まった。1947年のことであった。

「世界を動かす日本の薬 岡本彰祐編 築地書館2001年」⁽³⁾を見てみるとこの共同研究のコンセプトがユニークである。コンセプトは、まず「第一に国際的な水準を抜くこと、第二としてターゲット領域は従来の学者によって荒らされていない未開の分野であること、第三として病気の治療に役立つ薬であること」であった。

戦後の製薬界はズルフォン薬、ペニシリンなどの抗生物質、あるいは抗ヒスタミン薬が流行であったが、その時代にこのプロジェクトで選ばれたテーマは独創性の高い世界的にも競合者のいない「抗プラスミン薬の研究」であった。

血液の中にはフィブリンを分解する特殊な酵素があることは昔から知られていたが、オクスフォード大学の研究者であるマックファーレンとビッグズが血液中からフィブリンを急速にかつ選択的に分解するタンパク分解酵素を見出し、これにプラスミンという名が与えられた直後のことであった。

「スクリーニングには動物を使わず実験効率の高いin vitroの系を選んだ。試験管内にフィブリンの溶液を作り、馬の血漿を弱酸性で処理してプラスミンを含む沈殿物を作り、これをフィブリン溶液に加えて分解速度を測るというものであった。手元にある化合物から順次スクリーニングされ、マイナスに荷電したグルタミン酸とアスパラギン酸が弱いながらプラスミンの作用を促進するようにみえたが、プラスに荷電したアルギニンとヒスチジンはプラスミンの作用を抑制するような成績がみられたので、同じプラス荷電アミノ酸であるリジンに注目した。しかし、戦後直後のその頃はリジンなどのアミノ酸を入手することはほとんど不可能であった。」と岡本は書いている^(3:14頁)。

リジンがようやく入手出来て活性を調べるとリジンには強い活性が認められた。リジンの阻害活性を発見して間もなく、リジン類縁化合物としてのナイロンに着目して、ナイロンストッキングを塩酸加水分解して得られた針状結晶をテストしたところ、リジンを上回る強い阻害活性があることを見出した。これが、抗プラスミン剤イブシロン（ ϵ -アミノカプロン酸）の誕生であった。リジンはカプロン酸を骨格としてアルファ位とイブシロン位にアミノ基をもつが、アルファ位のアミノ基を除いたものがイブシロンで、その抗プラスミン作用を調べるとリジンの約10倍の活性が

あった。イブシロンの毒性は極めて低く臨床への応用は可能であろうと考えられたが、世になかったコンセプトの薬であるから臨床適応は漠然としていた。

この頃アレルギーや子宮の機能性出血の際にプラスミンが増えるということが分かり始めていて、慶応大学の小児科と産婦人科で臨床試験が実施され、アレルギー性の小児慢性湿疹や子宮の機能性出血でその効果が確認されて、本格的な治験は第一製薬が担当することとなった^(4: 81-85 頁)。

当時は日本の医薬品の許認可は主として安全性に関するものであり、数十例から数百例の患者で副作用がなければ許可される時代であった。そのため、イブシロンを1950年代に米国特許出願した時には米国特許局より「薬効についてデータ不足として徹底的な再吟味が要請され、これに慶応医学部の各科の医師が多数参加したプロジェクトチームで対応して結果を出した」との記載もある^(3: 19-21 頁)。

プラスミンを抑制すれば治療につながるという仮説は証明されたが、肺手術の際などにおきる大出血や重症のプラスミン性出血にはイブシロンでは効果が十分とは言えなかった。このため更に活性を高める努力がなされた。

イブシロンの構造は5個の炭素原子がならぶ5オングストロームの炭化水素の両端にプラスとマイナスの荷電がある単純なものである。この距離を固定するために鎖状炭化水素を環状に置き換え、幾つかの化合物が合成された中にアミノメチルシクロヘキサノン酸（トラネキサム酸）があった。トラネキサム酸は立体異性体であり当時はこの分離は簡単でなかったが、第一製薬の清水正夫らが分離に成功した^(3: 25 頁)。その結果、椅子型（トランス型）の薬効が強く、ボート型（シス型）には活性はほとんどなかった。このようにして創製されたトラネキサム酸はイブシロンの10倍の活性をもっていた。

イブシロンアミノカプロン酸は1954年に、トラネキサム酸は1965年に上市されていて、これらの薬は現在も経口薬、注射薬として日本だけでなく、国際的に広く使われている。「線溶状態はε-アミノカプロン酸あるいはトラネキサム酸の投与によってコントロールできる。両薬物は合成品であり経口投与で有効であり、尿排泄タイプであって、プラスミノーゲンの活性化を抑制する」と2012年版の米国のリッピンコットシリーズの薬理学教科書にも書かれている⁽¹⁾（図4.20参照）。

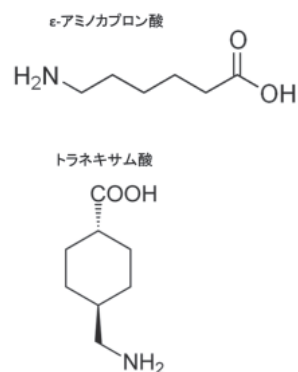


図 4.20 世界で最初の合成止血薬

戦後の困難期でもものの無い時代に、流行を追わないターゲットの設定、国際レベルで評価される薬の創製と高い思想を掲げて産学共同プロジェクトで成功した創業の精神は学ぶべきものが多い。まずターゲットの酵素や受容体の阻害薬を創製してから治療疾患を考える発想は21世紀のゲノム創業時代の「ターゲット発掘」でも取り入れられているが、(3章参照) 68年前に既に日本で同様の発想があったことは驚くべきことである。またこの時に活性体の光学分割も行っている。

これらの止血薬は第一製薬から販売されたが、1969年にはアレルギー性炎症疾患に追加効能が認められ、最高時には40億円を売り上げたと言われている^(4: 130, 5)。1965年の日本国内医薬品生産額が約4,500億円程度であり、イブシロンおよびトラネキサム酸が学問的のみならずビジネス的にも大きな発明であったことが分かる。

4.4.2 抗凝固薬

出血と凝固は相対するものであるが、生体内では両者のバランスが重要である。岡本は次に抗凝固薬の創製を目指している（後述）。1970年当時は日本では生活習慣病も少なく血栓症は欧米諸国ほど問題にはなっていなかった。むしろ出血性疾患が注目されていた。しかし、高度成長で食習慣、生活習慣が欧米型に近づいてくると血栓症の患者も増加し始め日本でも血栓症への取り組みが始まろうとしていた。

一方、欧米では1970年代当時には血栓療法は多くの研究が行われていて、血液凝固系を抑制する「ヘパリン療法」、「ワーファリン療法」や血栓を溶かす「線溶系療法」などの基礎がすでに出来上がっていたが、それぞれに問題点を持っていた。ここからはその歴史について記載するが、日本で始めた抗凝固薬の創業について詳細に述べたい。

ヘパリン

抗凝固薬の歴史はヘパリンに抗凝固作用のあることが1916年に医学生であったマクリーン (J. McLean) によって1916年にイヌの肝臓から発見されたことから始まったといえる。

ヘパリンはヒトの細胞内にも存在するウロン酸とグルコサミンの反復単位で構成される直鎖の酸性ムコ多糖類の混合物であり、分子中に多数の硫酸基を含んでマイナスに帯電している。長らく薬として使用されているものはブタの腸粘膜から抽出されたヘパリンである。

ヘパリンはヘパリン補助因子 (アンチトロンビンⅢ^(註4)) と結合して構造を変化させ、アンチトロンビンⅢの作用を1,000倍にも促進する。アンチトロンビンⅢはトロンビン、FXa (第X因子の活性型) およびその他のセリンプロテアーゼ (活性中心にセリンを持つタンパク分解酵素群のことで、凝固系の酵素にはこの分類に入るものが多い) の活性部位と結合することによってそれらの酵素活性を阻害している。つまり、アンチトロンビンⅢは凝固系を抑制する。ヘパリンはこのアンチトロンビンⅢと結合し、その構造を変化させて阻害作用をより強化する作用を持っている。

医薬品としての開発はカナダ (1937年) およびスウェーデン (1939年) で行われ、日本ではナトリウム塩が1962年に動脈・静脈血栓性疾患の予防および治療薬として販売が開始された。

ヘパリンは注射薬として長く臨床で使われているが、その副作用としては①ヒト以外の動物 (ウシ肺またはブタ腸粘膜から精製され、分子量は約30,000-35,000と単一ではない) から生成されているため、抗原性をもつ可能性がある。②本来の作用ではあるが、出血性合併症が生じることがある。その他に③血小板減少症や④血栓症も副作用として見られる。これらの副作用のために使用には注意が必要であったが、特に出血は大きな欠点であった。また、ヘパリンの作用はアンチトロンビンⅢの量によって大きく左右されるため、患者の個人差によって副作用の強弱が変わるのが問題であった。

これらの副作用軽減を期待して分子量6,000以下の低分子ヘパリン (LMWH: Low Molecular Weight Heparin) が未分画ヘパリンより酵素的、化学的脱重合で生成された。LMWHは、ヘパリンのような集中的なモニタリングを必要としないために臨床の場でヘパリンと置き換わっているが、副作用としての血小板減少症以外の副作用にあまり差が認められていない。日本にはダルテパリン ナトリウム (1992年承認)、バルナパリン ナトリウム (1994年承認)、レビパリ

ン ナトリウム (1999年承認) 等が適応症を「血液透析時の凝固防止」に限定して開発され承認されているが、すべて海外からの導入品であり、国内での独自研究は少なかった⁽¹⁸⁾。

ワルファリン

ワルファリンは1920年頃、米国やカナダの牧場で腐ったスイートクローバを食べた牛が出血死する現象が起こったことから原因究明の研究が始まり、腐敗したスイートクローバからウィスコンシン大学のリンク (Karl Paul Gerhard Link) 等によってクマリン化合物が分離された。これが牛の出血性疾患の原因であることがわかり、その類縁体であるジクマロールが合成されて殺鼠薬として使われた。ジクマロールはその後、臨床でも抗凝固薬として使われたが、その誘導体として登場したワルファリンは消化管吸収が良く、凝固抑制薬として1945年に特許申請をしている。その効果が確認されて1950年代には米国で抗凝固薬としてヘパリンに次いで使用されるようになった。

血液凝固因子であるプロトロンビン (第Ⅱ因子) や第Ⅶ因子、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子の生合成は肝臓で行われ、これらのアミノ末端の変換酵素の補酵素としてビタミンKが関与している。研究の結果、ワルファリンは、ビタミンKの作用に拮抗してこれらの生合成を抑制し、間接的に血液凝固を抑制する作用をもつことが分かった。先に述べたビタミンK依存性凝固因子の中でもプロトロンビンは血液凝固系に特に重要な位置を占めているが、他の凝固因子の半減期が6~36時間と短いのに対して、プロトロンビンの半減期は60~72時間と長く、ワルファリンが抗凝固作用を発揮するのは主としてこのプロトロンビンが生合成されず、量が低下しているためと考えられている。したがって服用から効果の発現には3~4日以上かかり、逆に投薬を中止しても4~5日間は効果が継続することになる。

ワルファリンは安価であり抗血栓効果が確実に見られることから世界で広く一般に使われてきているが、ワルファリンもヘパリンと同様に至適用量が個人によって大きく変わるために使い勝手が悪いのが昔からの問題点であった。現在も使われている優れた薬ではあるが血中濃度のモニタリングは必須である。

抗トロンビン薬 アルガトロバン

岡本彰祐 (前述) は当時の欧米の抗血栓事情を調べ、「このような状況下では臨床対応のためには抗生物質のように血栓治療薬を数種類準備しておくべきではな

いかと考えた。」と書いている。^(3: 38 頁) このターゲットとして選んだのがトロンビンであった^(註5)。プラスミンはアミノ酸のリジンのC末を切断したが、トロンビンはアルギニンのC末を切ることからアルギニンの周辺に阻害物質がないかとの仮説で研究が始まった。1970年のことである。アルギニン周辺には残念ながら候補になる化合物は見つからなかったが、枠を広げてスクリーニングした結果、トロンビン活性の定量試薬である「トシル-アルギニン-メチル-エステル (TAME)」に弱い活性を見つけることが出来てこれをリード化合物として選んだ。

岡本は止血薬の成功経験を活かすために再び三菱化成と共同研究を行うことにした。そこで、有機合成化学者であった菊本亮二をリーダーとする三菱化成医薬部に研究チームが立ち上げられた。菊本はこのプロジェクトで「メディシナルケミスト」としての能力を発揮してトロンビン特異的阻害薬を作り上げていくことになる。このプロジェクトで菊本は当時1970年の情報を元にすぐに分子設計のコンセプトを提案している。トロンビンの三つのポケットを想定した「トリポット構造体」である (図4.21 参照)。

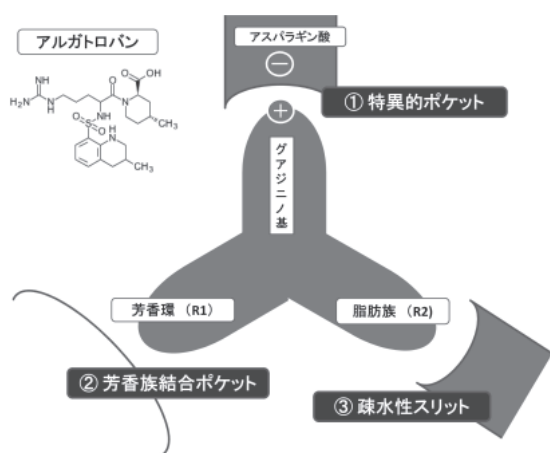


図 4.21 トリポット仮説

トロンビンはアルギニンのC末側を選択的に切断する。つまり基質であるフィブリンノーゲンのA_α鎖の16-17の間、B_β鎖の14-15の間、そしてXIII因子の36-37の間にあるアルギニン-グリシン結合を限定分解する。これはトロンビンの活性中心の近くにはC末及びN末側に特定の構造を持ったアルギニン残基を認識する部位があることを意味している。

また、トロンビンの活性中心に入るのはL型アルギニンであり、リジンあるいはD型アルギニンでは阻害効果はなかった。

L型アルギニンの特徴は塩基性基であるグアニジノ基を持つことから、これに対応する酵素側部位 (①) には強酸性基であるカルボキシル基をもつアスパラギン酸がくるであろうと推察した (特異性ポケット)。そして、①にはアスパラギン酸残基に対応する有機塩基をもつアミノ基、イミノ基およびグアニジノ基を想定して検討したが、グアニジノ基がベストであった。トリポット構造体の②には疎水性置換ポケットを想定した。トロンビンで加水分解されるフィブリンノーゲンのA鎖のN末から9番目は哺乳動物では種を問わず必ずフェニルアラニンであることから、活性中心近傍に芳香族の疎水性アミノ酸残基が存在して基質特異性に重要な役割を果たしていると考え、芳香族疎水性の置換基を選んだのである (芳香環結合ポケット)。③はアルギニンのC末側にあたる部分であり、酵素側の壁はスリット状の狭い疎水性構造になっていると想定した (疎水性結合スリット)。

この仮説を元にして合成作業は一つのポケットを固定してポケット毎に基を変えて系統的に化合物を合成し、「構造-活性相関」関係を調べたところ、①には炭素数4-5の長さに相当する特異的ポケットがあり、②は4-メチルピペリジンが最適であった。これらを固定して③を変化させるとin vitroの評価系で阻害活性はリード化合物のTAMEよりもどんどん高くなり、No. 205はTAMEに比較するとI50 (トロンビンの活性評価法で凝固時間を2倍に延ばす濃度を表す。小さいほど効果は強いことになる) は1万倍にまで強くなった。

同時にトロンビン以外のセリンプロテアーゼに対する阻害作用を調べると、トロンビンへの特異性が非常に高く、トロンビン特異的阻害薬であり、No. 205は仮定したトリポットの三点でトロンビンの活性中心に結合していると推定された。「トリポット仮説」が当たったのである⁽⁶⁾ (表4.4 アルガトロバンの酵素選択性参照)。

表 4.4 アルガトロバンの酵素選択性

酵素	Ki(μM)
トロンビン	0.039
FXa	210
プラスミン	800
カリクレイン	1,500
トリプシン	5.0
t-PA	210
U-PA	>1,700

アルガトロバンはトロンビンに強い選択性をもっていた。

しかしながらこの化合物は急性毒性が強いことがラットを使った試験で分かり、その回避のために幾つもの化合物を合成することになる。その一つにC末端側にカルボキシル基を導入したところ、急性毒性がNo. 205の10分の1まで低下した化合物No. 407を得た。菊本の推察によれば、「これら一連の化合物はトロンビンに特異的であったが、例外としてシュードコリンエステラーゼには非常に親和性が高くトロンビンと同程度の阻害作用を示していた。No. 407はカルボキシル基の導入によってシュードコリンエステラーゼへの阻害作用はなくなり、これが毒性軽減のポイントではないか」と云う。

更なる最適化を図るために②に親和性を持つ(R1)の構造を変化させ、最終化合物に辿りついた。TAMEから始まり700番目の合成化合物であったが、この4-メチルピペコリン-2-カルボン酸には4つの異性体が存在した。菊本は4つのうち、2R、4Rが最も強い活性を示すだろうと推察していたが、まず、4R-メチルピペコリン-2R-カルボン酸を合成する新製法を開発し、4つの立体異性体を分割してそれぞれに対応する異性体を合成した。その結果、最も強い(2R、4R)体と一番弱い(2S、4S)体の間では活性では15,000倍という驚くべき差が認められた。2R、4R体が医薬品となるアルガトロバン(No. 805)であった⁽⁷⁾(図4.22および4.23参照)。

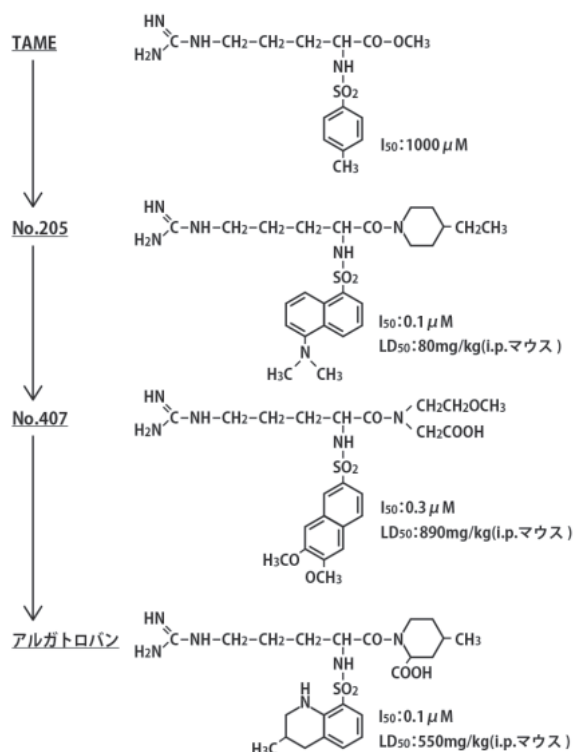


図 4.22 抗トロンビン薬の最適化

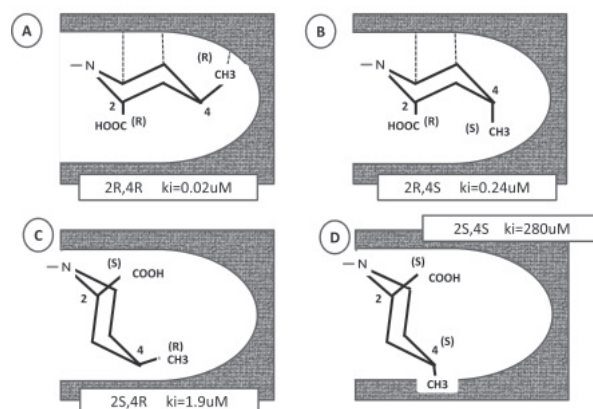


図 4.23 トロンビン活性部位へのアルガトロバン光学異性体の結合模式図

後に同研究所でアルガトロバンとトロンビン複合体をX線解析した結果、結合部位の詳細な構造が明らかになったが、それは探索研究で菊本らが想定したアルガトロバンと活性中心の関係と同じであった。

No. 805を抗血栓症として開発するには動物試験での薬効の検討が必要であったが、薬理のリーダーであった玉尾嘉邦らはウサギの露出させた頸動脈の外部を酢酸で浸漬させる新規モデルを考案した。塗布された酢酸が動脈内皮細胞に浸透し血管内皮に傷害を与え2～3時間で血栓が生じた。走査電顕で見るとこの血栓は血小板血栓であり、当時は血小板血栓にはアスピリンの様な血小板凝集阻害薬が有効で、ヘパリンやワルファリン等の抗凝固薬は無効とされていたがこの実験でもその結果を得た。しかし、静注されたアルガトロバンは強い効果を示し、ヘパリンのアンチトロンビンⅢを介する効果とは異なり、直接にトロンビンを阻害して抗血栓作用をすることが明らかになり臨床での大きな期待を抱かせた⁽⁸⁾。

また、アルガトロバンはトロンビン阻害によるフィブリン形成の抑制以外に第XⅢ因子のフィブリン安定化作用の抑制、血小板凝集抑制作用を示した。

1970年代にメディシナルケミストが主体となり、経験と勘で構造-活性相関を追求した創薬の代表的な例としてアルガトロバンの研究歴史を記した。最初に立てた仮説を元に800個以上の化合物を有機合成して試行錯誤を通してターゲットまでアプローチして世界初のトロンビン阻害薬を上市にこぎつけたのは評価に値する。しかし、アルガトロバンは水に溶けにくく、経口投与が困難であり注射薬として1990年に慢性動脈閉塞症を適応症として上市された。2000年には米国でヘパリン起因性血小板減少症(HIT)への適応が認められた。日本では2008年に同適応が認可されている。

この後、抗トロンビンと競合するFXa薬阻害薬であるファンダパリヌスクが2007年に注射薬として登場している。サノフィ・サンテが研究開発したが、日本ではGSKが譲渡されて臨床開発を行った。これは、アンチトロンビンⅢによるFXa阻害の選択性を一層高めたもので、静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）の予防や治療に用いられている。また、フォンダパリヌスクの登場によって、トロンビンを阻害が弱くとも、その凝固カスケードの上流のFXaの阻害でも血栓症を予防・治療できることが実証された。

経口抗凝固薬

注射薬は患者への長期投与が難しく、投与しやすい経口抗トロンビン薬や経口抗FXa薬を求めて各社の研究開発競争が始まった。アルガトロバンの構造活性相関で説明されたようにグアニジノ基が活性中心に入りトロンビンやFXaを阻害すると考えられてきたが、同時にグアニジノ基は体内吸収性の低下の原因であることも分かってきた。

そのためアルギニン類似構造の代わりにクロロチオフェン構造や、ピリジン環を導入した新規化合物が登場し、「経口抗トロンビン薬」としては2011年にはダビガランが「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を適応症として日本ベーリンガーインゲルハイムより上市され、同年に第一三共からは経口FXa阻害薬としては日本初のエドキサバンが「下肢整形外科手術・施行患者における静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）の発症抑制」を適応症として上市された。2012年には抗FXa作用を持つリバーロキサバン（バイエル薬品）も同様の適応症で上市された。

アピキサバンはブリストル・マイヤーズスクイブ（BMS）とファイザーによって共同開発されたFXaを可逆的に阻害する経口抗凝固薬である。国内では「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を効能として承認を取得し2013年より発売された。近年発表されたこれら経口抗凝固薬のワルファリンとの比較臨床試験のメタ解析では頭蓋内出血の相対危険度は有意に優れているとの結果が出ている⁽⁹⁾。特にアジア人では頭蓋内出血が発現しやすい副作用が問題視されていたが、これらの経口抗凝固薬によりリスクの軽減が期待されている。

これらの新規経口抗凝固薬は心房細動患者における脳卒中予防についての効果も今後注目されている⁽¹⁰⁾。

高分子性抗凝固薬

ある種の蛇毒に血液凝固に関する物質が含まれていることは古くから知られていたが、1960年ペンタファーム社（スイス）は、中南米から南米にかけて広く棲息する毒蛇（*Bothrops atrox*）の毒液から、トロンビン様酵素を分離した。さらに蛇毒を比較検討してこの中に血中のフィブリノーゲンを低下させるタンパクを見出した。これがバトロキソビンであり臨床でもフィブリノーゲン低下作用が確認され、各国で血栓性疾患等に対して認可され国内では東菱製薬が本剤の末梢循環改善作用に着目し開発し、1993年に抗血栓性末梢循環改善剤として承認されている。

旭化成ファーマが鹿児島大学の丸山教授、三重大大学の鈴木教授らと共同で遺伝子組換え技術により創製した「トロンボモジュリンアルファ（TM- α ）」は世界で初めてのヒトトロンボモジュリンであり、DIC（播種性血管内凝固症候群）^(註6)を適応症として2008年に注射薬として発売された。

トロンボモジュリンは、血管内皮細胞表面に存在して、血中のトロンビンと複合体を形成して抗凝固作用を示す糖タンパク質であり、トロンビンの異常な活性化を抑える作用がある。これを注射することにより、抗凝固作用が期待されるが、天然型トロンボモジュリンは血管内皮細胞上に存在している膜蛋白質であり難溶性である。医薬品としては可溶性であることが好ましいことから、旭化成ファーマの研究陣はトロンボモジュリンの活性部位を含む細胞外部分のみを可溶化型分子とすることをバイオ技術で成功させ、「トロンボモデュリン α （rsTM）」を開発した。rsTMは、DICの患者を対象とした前向き臨床比較試験で、世界で初めてヘパリンに対する優越性を示した薬剤である。rsTMはプロテインCの活性化を促進することによりトロンビンの活性化を阻害してDICの発生を抑制することが証明され、rsTMはヘパリンと比較して出血作用が低いことも証明された⁽¹¹⁾。

4.4.3 血小板凝集抑制薬

血小板の凝集はアスピリンで抑制される。もともと抗炎症薬として解熱、鎮痛作用で良く使われてきたアスピリンであるが、1967年、ワイス（Weiss, H. J.）らによりアスピリンが低用量で血小板凝集抑制作用を有することが見出されて以来⁽¹²⁾、アスピリンの抗血小板剤としての有用性は、多数の大規模臨床試験によって証明されてきた。アスピリンは1998年には、米国食品医薬品局（FDA）がアスピリン製剤（一般用医薬品）全体について、動脈硬化性疾患における血

血栓形成抑制の目的の適応を追認するなど、現在では世界各国で抗血小板剤として使われ、日本においても抗血小板薬としてアスピリン腸溶錠が2001年からバイエルから発売されている。適応症は心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）における血栓・塞栓形成の抑制等である⁽¹³⁾。

アスピリンの薬理作用機序はシクロオキシゲナーゼ-I（COX-1）の活性中心にあるセリン残基を不可逆的にアセチル化してCOX-1を阻害するものであることが分かった。その結果COX-1の下流にあるトロンボキサン A_2 （TXA $_2$ ：急速な血栓形成に必須である塊形成を促進する）の産生が抑制されて血小板凝集も抑えられることになる。血小板には核がなく、その寿命の間（7～10日）は新たなタンパク質の合成はないため、アセチル化されたCOX-1は不活化されたままであり、抗血小板作用が持続する。そのため炎症性疾患やリウマチでの過度のアスピリン療法は出血時間を延長し、高濃度においては消化管出血や脳出血の原因ともなった。

アスピリンの抗血小板作用には個人差があってアスピリン不応例（aspirin-non responder）の患者ではTXA $_2$ の生合成が抑制されない。この患者では血管死のリスクが有意に増加することが知られていて不応例では他の抗血小板に変更する対策が取られている⁽¹⁴⁾。

世界初の抗プラスミン薬の研究開発で岡本や三菱化成と共同プロジェクトを組んだ第一製薬は（4.4.1 止血薬参照）、1971年には次の血液関連プロジェクトとして「血小板凝集抑制薬」に取り組むことになった。やはり当時の流れから将来的には抗血栓症の薬の要望が大きくなるだろうとの予測からであった。

第一製薬では血小板の測定装置を考案しスクリーニングを開始したが、なかなかリード化合物が見つからない状況にあった。この状況の中で、1974年にフランスのパルコール社（現サノフィ・アベンティス）で発見されてまもないチクロピジンに注目して導入することとした。第一製薬の研究陣は動物実験でチクロピジンを投与したラットの血小板ではc-AMPが上昇するが、他の臓器では変化しないことを認めた。その後の研究で体内に入ったチクロピジンは代謝を受けて活性体になり、血小板のADP受容体（ADPが着くとアデニルシクラーゼを抑制する抑制性Gタンパクの活性を亢進する性質をもつ）で拮抗作用してc-AMPを高濃度に保ち血小板凝集を阻止することも明らかになった。

「血小板凝集を抑制すれば、本当に抗血栓効果が得られるか」は当初からの課題であったが、「血小板凝集阻害で血栓の発生は防いでも溶かすことは出来ない」とする意見や「血栓の場合は血栓のターンオーバー

があるはずなので新規の血栓形成を抑えることに意味がある」との意見が錯綜した、と「第一製薬九十年史」に記載がある^(4: 202-205頁)。

アスピリンを対照薬とした臨床試験において、チクロピジンには優れた血小板凝集抑制作用が確認され、末梢動脈閉塞症で有用性が認められて、1981年に発売に至った。その後の臨床試験で、一過性脳虚血、脳梗塞、くも膜下出血時の脳虚血などの虚血性脳障害に対する有効性が立証された。チクロピジンの薬効はフランスで発見されたが、抗血小板療法の研究で日本がこの市場の有意性を世界に認識させる先導的な役割を果たすこととなった。第一製薬で名付けた「抗血小板薬（Antiplatelet）」なる言葉は今日では世界で通用する単語となっている。抗血栓領域におけるこのコンセプトの意義は大きい。

しかし、臨床で長く使われるようになると、チクロピジンは作用が強い反面、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、肝障害などの副作用が知られるようになり、新しい抗血小板薬が期待されることになる。

そして、この領域では作用機序の異なる日本製の抗血小板薬が数多く登場する。

アスピリン以外の血小板抑制薬として古くから使われてきたものとしてジピリダモールがある。ジピリダモールは1951年にFisherとRochによって研究され、ドイツの製薬会社「Dr. カール・トーマー」によって狭心薬として発売された薬であるが、その後、血小板の凝集を抑える機能があるため脳卒中などの治療薬としても半世紀以上世界中で広く使用されてきた。血小板への作用はc-AMPの分解酵素であるフォスフォジエステラーゼ（PDE）を阻害して血小板のc-AMP濃度を上げ凝集を抑制するものであった。日本では1960年に「冠動脈疾患治療薬」として日本ベーリンガー・インゲルハイムから上市されている。

しかし、近年欧米で施行された大規模臨床試験でジピリダモールの抗血小板薬としての効果は否定される結果が出た。この結果が日本人にも適応できるか否かは議論が必要とされている^(14, 15)。

1988年に上市されたシロスタゾール（大塚製薬）は国産品であり、ジピリダモール同様にc-AMPの分解酵素であるフォスフォジエステラーゼ（PDE）を阻害して血小板のc-AMP濃度を上げ、血小板の凝集を抑制するが、慢性動脈閉塞症に基づく虚血性諸症状の改善で認可された。脳梗塞再発予防における有用性もランダム化比較臨床試験で確認されている。

同じく1988年にはリマプロスト・アルファテクス（PGE $_1$ 誘導体制剤）（小野薬品、大日本製薬）が上市

された。プロスタグランジンの研究で実績を持つ小野薬品が研究し、大日本製薬と二社で共同開発された薬でありこれも日本で研究開発されたユニークな抗血小板薬である。経口投与でPGE受容体に結合してアデニルシクラーゼを活性化しc-AMP濃度を上げて血管拡張作用、抗血小板作用を発揮する。生体内のリガンドであるPGE₁よりも活性が強い。末梢動脈閉塞症に臨床適応されている。

同様の機序をもつ「血管拡張薬」に分類されているのが、アルプロスタジル（静注用PGE₁製剤）でミドリ十字（現田辺三菱製薬）と大正製薬により開発され1988年に末梢動脈閉塞症の適応で発売された。発想は当時東大医学部教授であった水島裕によるもので、微細な脂肪乳剤粒子中にPGE₁を溶解したいわゆるリポ化（リポPGE₁）製剤であり、この脂肪粒子をPGE₁の担体として利用したものである。微細な脂肪粒子が特に障害された血管などに分布しやすい特性をもつことにより、病変部位に効率よくPGE₁を集積させることが出来た。生体内では不活性化されにくいため少量投与で優れた有効性を発揮した。DDS（Drug Delivery System；薬物送達システム）の考えにより開発された製剤である。既存のPGE₁製剤の1/4～1/8の用量で効果が発現した。

プロスタサイクリン（PGI₂）は1976年に英国のウエルカム研究所（現グラクソ・スミスクライン社）のヴェイン（J. R. Vane）らにより発見された強力な血小板凝集抑制作用や血管拡張作用をもつ内因性生理活性物質である⁽¹⁷⁾。ヴェインは、一連のプロスタグランジンに関する業績により1982年にロイコトリエンの発見者であるサミエルソン（B. Samuelsson）、プロスタグランディンE₁とF₁αの構造決定をしたバーグストム（S. Bergstrom）と共に「PG群および関連した生理活性物質の研究」によってノーベル生理学・医学賞を受賞している。

全身投与による血栓形成防止作用を期待して、このプロスタサイクリンそのものを薬とする試みがウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）でなされたが成功せず、腎透析時の体外循環における抗血液凝固剤という限られた効能でウエルカム社がエボプロステノール（静注用プロスタサイクリン）として1981年に英国で承認を取得し発売した。国内では1999年に原発性肺高血圧症、2004年に肺動脈性肺高血圧症で承認を受けた。

一方国内ではPGI₂の誘導体の研究が進められ、1992年にPGI₂の誘導体であるベラプラストが日本企業（東レ/科研製薬）によって研究開発され上市された。本薬剤は抗血小板薬であり、PGI₂作用を示して膜上のア

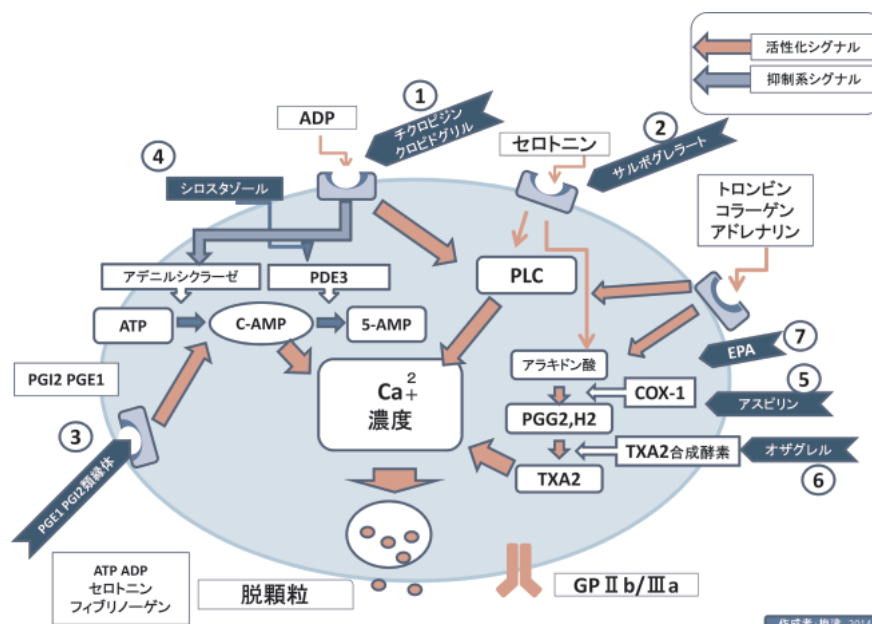
デニルシクラーゼを活性化してc-AMP濃度を上げて血小板凝集を抑制する。「慢性動脈閉塞症に伴う虚血性諸症状の改善」を適応症として認可された。

オザグレルはプロスタグランジンの分野で強さを持つ小野薬品^(註7)とキッセイ薬品が共同で研究開発した選択的TXA₂合成酵素阻害薬である。TXA₂を抑制することにより血小板凝集抑制作用を示すが、強い凝集作用をもつPG-endoperoxideは抑制しないためにアラキドン酸凝集やコラーゲン凝集は完全には抑制しなかったが、TXA₂による攣縮の抑制作用があり、1988年にくも膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善で承認を得て、1992年には脳血栓症に伴う運動障害の改善で適応追加承認を得た注射薬である。本薬は経口薬の開発も同時に行われたが、注射薬以上に標的疾患を見つけるのに苦労した歴史がある。イヌを使った気道過敏症モデルで実験したところ、効果が見られ臨床試験を行った後、気管支喘息を治療対象として1992年に商品名ベガ[®]として上市されている。

1993年に上市されたサルボグレラート（三菱化学）は血小板膜のセロトニンⅡの受容体でセロトニンに拮抗して血小板凝集を抑制するという新しい機序を持つ抗血小板薬であった。セロトニンはまた血管収縮を引き起こすが、その抑制作用も臨床ではメリットになっていると考えられている。末梢動脈閉塞症に適応されているが、エビデンスが更に必要と考えられている。

クロピドグレルは1988年にサノフィ・サンテとオルガノンが海外で研究開発を進めた製品で、世界的にはアスピリンに次ぐ評価を受け、商業的には大成功をおさめた薬である。国内では1996年からサノフィ・アベンテスにより臨床開発が始められ、2006年に「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」を効能・効果として承認された。2012年には「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」の効能・効果の追加が承認されている。この薬はチクロピジンのもつ副作用を改善する目的で創製されたとされ、チクロピジンに比べて「好中球の減少や肝障害などの副作用が有意に低い」臨床結果が得られている。

血小板の凝集の抑制に関わる物質としてc-AMPがあり、c-AMPが増加すると血小板の凝集が抑制される。c-AMPはアデニル酸シクラーゼ（AC）によって生合成されるが、この酵素を抑制する方向に働いているのがADP受容体である。クロピドグレルはADP受容体に不可逆的に結合し、ADPによるアデニル酸シクラーゼの抑制を排除してc-AMPの量を増加させることが明らかにされた⁽¹⁵⁾（図4.24血小板の凝集と抗血小板薬の作用機序、図4.25抗血小板薬の化学構造式 参照）。



血小板凝集の機序

- 血管壁が損傷すると、血管壁のコラーゲンが露出し内皮細胞で生成された「vWF因子」がコラーゲンに結合する。これに血小板が自らの「GPIb受容体」を介して結合する。すると血小板は血管内皮組織に粘着し停滞することになる。これを一次凝集という。
- 粘着した血小板では刺激伝達系が働き活性化され、TXA2の増加やc-AMP低下等により細胞内のCa²⁺が上昇する。その結果、脱顆粒が生じて顆粒内に含まれていたADPやセロトニンやトロンビン等が細胞外に放出される。これらの活性化物質により周辺の血小板も二次的に活性化され、血小板表面にGPIIb/IIIa受容体が発現する。この受容体にフィブリノーゲンや前述の「vWF因子」がつながり血小板の二次凝集が生じる。
- 一方、外因性凝固の開始因子である組織因子 (tissue factor:TF) は「VIIa」と結合して血液凝固系のカスケードが活性化されることになる。

抗血小板の作用機序

【受容体拮抗薬】

受容体拮抗としてチクロピジン(ADP受容体①)に、サルボグレラートはセロトニン受容体(②)に作用する。

【c-AMP作用薬】

細胞内のc-AMP濃度を増加させるものとしてPGI2やPGE1がある(③)。シロスタゾールはc-AMP分解酵素を抑制してc-AMP濃度を上げる(④)。

【アラキドン酸代謝阻害薬】

アスピリンはCOXを阻害し(⑤)、オザグレルはTXA2合成を抑制し(⑥)、EPAもω3系を活性化してω6系を抑制して、刺激伝達を抑えてCaの増加を抑制し血小板の凝集を抑制する(⑦)。

図 4.24 血小板の凝集と抗血小板薬の作用機序

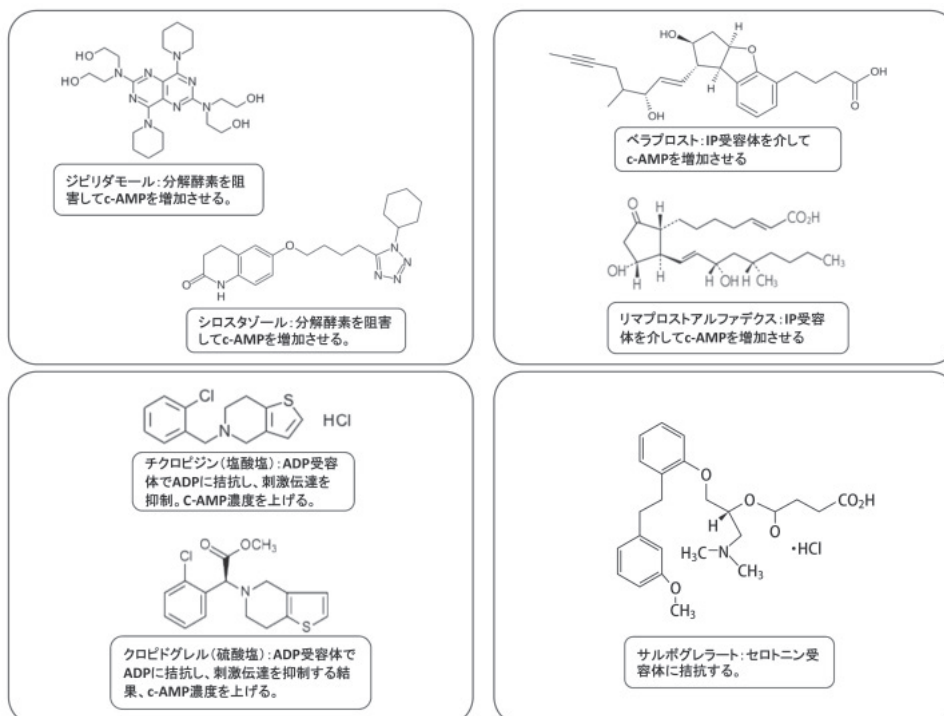


図 4.25 抗血小板薬化学構造式

アザラシなどを主食としていたグリーンランドの先住民族には、心血管系疾患による死亡率がデンマークの白人に比べて非常に低いことが、1970年代の疫学調査により明らかにされたことは4.3.2（天然物系脂質低下薬）でも述べた。この原因追跡の研究から、魚やアザラシの脂肪に多く含まれるエイコサペンタエン酸（EPA）が抗血小板作用を介して心血管系疾患を抑制していることが推察されるようになった。

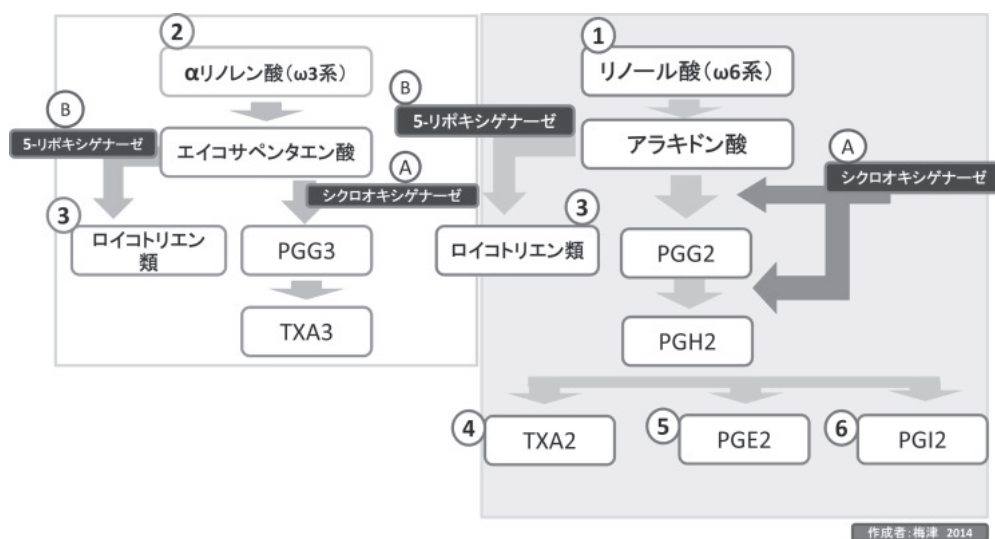
日本水産㈱は1980年、世界に先駆けて魚油中のエイコサペンタ酸をエチルエステル化することにより高純度に精製（85%以上）することに成功した。1981年にはエイコサペンタエン酸エステル（EPA-E）をカプセルにつめて、持田製薬との共同で医療用医薬品としての開発を開始した。EPA-Eは1990年には「閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」の適応が承認された。魚油から医薬品を創薬した発想はユニークで評価に値する。

基礎研究ではEPA-Eの抗血小板作用が解析された。リノール酸などの ω -6系からはアラキドン酸が

作られ、さらに炎症惹起・関連物質であるプロスタグランジン（PG）やトロンボキサン（TXA）が生成されるが、 α -リノレン酸の ω -3系からもPGやTXAが生成されることが分かり、EPA-Eを長期摂取すると血小板膜のリン脂質のアラキドン酸（AA）とEPAは置換する。EPAはAAと同様にフォスホリパーゼA2の基質になり、プロスタグランジンカスケードを流れるが、AAからはPGI₂とTXA₂が、EPAからはPGI₃とTXA₃が生じる。PGI₂とPGI₃は同様の作用であるが、TXA₂の強い血小板凝集作用はTXA₃にはないため、EPA摂取のヒトの血小板ではゆるやかな凝集抑制が生じていると推察される（図4.26参照）。

この緩和な作用と、副作用がないことが大きな特徴である。1994年には「高脂血症」の適応症が追加された。

その他にも血小板の粘着に必須のGP II b/ III aの阻害薬やPAI-1（plasminogen activator inhibitor-1）が抗凝固薬として研究開発されている。



- リノール酸①からアラキドン酸を経由してPG（プロスタグランジン）やLT（ロイコトリエン）が生成されるルートは ω 6系であり、 α -リノレン酸②からエイコサペンタエン酸を経由してPGやロイコトリエンが生成されるのは ω 3系である。
- ④はCOX（シクロオキシゲナーゼ）でアラキドン酸やエイコサペンタエン酸をPGG2やPGG3に変換する。また③の5-リポキシゲナーゼはアラキドン酸やエイコサペンタエン酸をロイコトリエン類（数種類）③に変換する。
- PGH2下流にはTXA2やPGE2やPGI2があり（④ ⑤ ⑥）、炎症、血栓、血管拡張に強く関わっている。ロイコトリエンはアレルギー発症に強く関与している。
- ω 3系のPGやTXAは ω 6系とは異なり起炎作用や血栓促進作用はない。

図 4.26 アラキドン酸カスケードと EPA カスケード

4.4.4 線溶系に関する薬

血液凝固には凝固系と線溶系があり線溶系の活性化によって血栓が溶けるために、凝固系を阻害して血栓形成を抑制することだけでなく、血栓の溶解を促進する「線維素溶解系」の活用も考えられてきた。

1933年にティレット (William S. Tillett) は偶然にストレプトキナーゼの作用を見出しているが、この後1958年には早くも急性心筋梗塞患者に使われている。ストレプトキナーゼは溶血性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) が細胞外に分泌するタンパク質であり、ヒト体内に投与した時には、プラスミノゲンと複合体を形成して特異的なセリンプロテアーゼ活性を示すようになる。これがプラスミノゲンに作用してプラスミンに変換して線溶系を亢進させることになる。安価であるため欧米では心筋梗塞や肺塞栓症に対して長らく用いられてきたが^(註8)、抗原性由来の副作用の問題が大きく、これに代わるヒト型 t-PA などが開発されるとあまり用いられなくなっている。

生体内の線溶系活性化因子としては1947年に尿から発見されたウロキナーゼ型プラスミノゲン・アクチベーター (u-PA: 尿型プラスミノゲン活性化因子) と組織型プラスミノゲン・アクチベーター (t-PA: 組織型プラスミノゲン活性化因子) があり、共にプラスミノゲンを活性化してプラスミンに変えることにより線溶を亢進する。この二つの酵素はフィブリンへの特異性で大きな差があった。t-PA はフィブリン分子に結合してフィブリン血栓上でプラスミノゲンを活性化させ、生じたプラスミンにより効率的にフィブリン分解を生じさせる。

ところが、u-PA ではフィブリンへの親和性が低く、主に血中のプラスミノゲンをプラスミンに活性化することで血栓の溶解を起こしている。このため治療薬としての u-PA の使用は限定されることとなった。製品としてはヒト尿から精製されたウロキナーゼはミドリ十字と持田製薬が開発し1983年に上市した^(註9)。ヒト腎細胞の組織培養から製品化したウロキナーゼはアボットから導入した大日本製薬と三菱油化薬品が開発し1983年に上市している。ミドリ十字は、よりフィブリン親和性の高いウロキナーゼ前駆体であるナサルプラザーゼを開発し1991年に承認を受けている⁽¹⁸⁾。

t-PA は u-PA と異なり遺伝子工学で大量生産される様になり、後には遺伝子の一部を改変した、より安定性の高い第二世代の t-PA が登場してくる。

ヒト t-PA は1981年にコレン (Collen) が精製し、その翌年には米国のジェネンテック社が遺伝子工学の技

術を使い大量生産することに成功した。日本では三菱化成が導入し協和発酵と共同で臨床開発し、「急性心筋梗塞に対する血栓溶解剤」として1991年に承認を取得した。2005年には「虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症後3時間以内)」の適応拡大を受けた。これがアルテプラザーゼである。1996年には三井東圧・三井製薬・持田製薬はヒト線維芽細胞の t-PA をマウス細胞で発現させナテプラザーゼとして発売した。

旭化成と興和は t-PA を組織培養で生産させ、1991年にチソキナーゼとして発売した。

エーザイは1986年から生物学的半減期が長く単回静脈内投与が可能な t-PA 誘導体の研究に着手した。遺伝子組換え技術を応用して t-PA のアミノ酸配列改変の検討を行った結果、チンパンジーにおいて抗体産生が認められない特徴を有する誘導体 (t-PA の N 末端から84番目のアミノ酸残基の Cys を Ser に置換したもの) を臨床開発候補化合物として選んだ。

この t-PA 誘導体は臨床試験でフィブリン結合性を有し、持続性の血栓溶解作用を示すことが確認され、1998年に「急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解 (発症後6時間以内)」が承認されて同年6月から発売されている。これが血栓溶解剤の「モンテプラザーゼ」である。臨床試験を始めてから9年後のことであった。

1999年には山之内製薬がパミテプラザーゼの販売を開始した。パミテプラザーゼは遺伝子操作で t-PA の クリッグル1を欠失させ、275位の Arg を Glu に変換したものであり天然型の作用時間の短さが改良された。

註1:「内因系凝固」とは血管内の原因で凝固因子が活性化され起こる凝固を指し、「外因系凝固」とは、外因により破壊された組織からトロンボプラスチンが第VII因子と結合して活性化 (FVIIa) され、FVIIa は Ca^{2+} の存在下で直接第X因子 (FX) を活性化する (FXa)。その後は内因凝固系と同様にフィブリンの形成に至る。

註2: 血小板の凝集には、血管内皮細胞下組織に粘着して停滞する一次凝集と、その活性化された血小板から放出される様々な生理活性物質により、周辺の血小板が二次的に活性化され凝集する二次凝集がある。一次止血と二次止血は血液凝固系を含めた止血作用である。

註3: ヘパリンは生体内にある抗凝固作用をもつムコ多糖の硫酸エステル。詳細は4.4.2を参照のこと。

註4: アンチトロンビンⅢは1994年に国際血栓止血学会でアンチトロンビンと呼ぶことになった。古くは生体にアンチトロンビンはⅠからⅥまでであると推定されたが、実際はⅢのみであった。

註5：トロンビンを阻害する薬としてはメシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタットがある。これらは急性腎炎治療薬として1977、1986年に承認を受けていたが、1989年にDIC（播種性血管内凝固症候群）に適応拡大されている。しかし、その作用機序はトリプシン、カリクレイン、プラスミン、トロンビンを含め「セリンプロテアーゼ」を広く阻害するものであり、特異的阻害薬ではなかった。

註6：DIC（播種性血管内凝固症候群）とはエンドトキシンなどによる炎症性サイトカインネットワークの活性化によって凝固系の異常な亢進が生じ、トロンビンが過剰生成して全身性に微小血管内に血栓が多発する疾病である。この結果、虚血性の臓器障害が生じる。

註7：小野薬品は1965年以来、当時の社長の小野雄造の判断で全社を挙げて「プロスタグランジン（PG）の研究開発」に取り組んできた。ノーベル生理学・医学賞を受賞したペインの「炎症とPG」、サミュエルソンの「TXA₂」「ロイコトリエン」の成果で「PG系」が華々しく脚光を浴びる5～10年前のことであった。その後、PG関連で小野薬品は12の新製品を上市することになった。1974～1979年は天然型PGの医薬品化を行い、PG関連では世界初となるPGF₂ αを1974年に陣痛促進薬として、1976年にはPGE₂を陣痛誘導薬として上市している。1984～1988年は誘導体の医薬品化を行い、PGE₁誘導体のリマプロスト・アルファデクスを末梢動脈閉塞症で1984年に上市し、1988～1995年はTXA₂の合成阻害薬のオザグレルやロイコトリエン受容体拮抗薬のプラナルカストを上市している。先駆者のない新領域に挑戦しシリーズ化して各分野の製品を生み出していった信念と努力には学ぶところが多い。

註8：ストレプトキナーゼは日本では血腫の除去等の適応はあるが、血栓溶解薬としての適応では発売されていない。

註9：尿由来のウロキナーゼは血栓・塞栓症疾患を適応として1965年に承認されているが、用法用量で欧米との差が大きく有効性にも疑問が生じたため医薬品の再評価が行われた。

参考・引用文献

- (1) Richard A. Harvey 等編 柳澤輝行 丸山敬監訳：イラストレイテッド薬理学 [原書5版] 丸善出版 2012年
- (2) 竹内幸治・岡淳一郎編集：最新基礎薬理学 廣川書店 2011年
- (3) 岡本彰祐編・菊本亮二・玉尾嘉邦・大津國幹ら著：世界を動かす日本の薬 築地書館 2001年
- (4) 第一製薬九十年史 第一製薬株式会社 2007年
- (5) 三菱化成社史 三菱化成株式会社 1981年
- (6) S. Okamoto, R. Kikumoto, Y. Tamao et al. : 1. Ester derivatives of N α (arylsulfonyl) -L-arginine, *Journal of Medicinal Chemistry* **23**: 827-830 (1980)
- (7) R. Kikumoto, Y. Tamao, S. Okamoto et al.

: Selective inhibition of thrombin by (2R, 4R) -4-methyl-1- [N² - [(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinoliny) sulfonyl] -L-arginyl] -2-piperidinecarboxylic acid. *Biochemistry* **23**: 85-90 (1984)

- (8) H. Hara, Y. Tamao, R. Kikumoto, S. Okamoto: Effect of a synthetic thrombin inhibitor MCI-9038 on experimental models of disseminated intravascular coagulation in rabbits *Thrombosis and Haemostasis* **57**: 165-172 (1987)
- (9) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* **383**: 955-962 (2014)
- (10) 今井希、藤井裕、天野学：経口FXa阻害薬アビキサパン（エリキュース®）の薬理学的特性と臨床効果. *日本薬理学雑誌* **142** : 247-256 (2013)
- (11) Perzborn E, Frank Misselwitz et al. : The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nature Reviews Drug Discovery* **10**: 61-75 (2011)
- (12) Weiss H. J, Aledort LM. : Impaired platelet/connective tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet* **2**: 495-497 (1967)
- (13) 医薬品インタビューフォーム「バイアスピリン（第9版）」 バイエル薬品 2008年
- (14) ダイジェスト版：循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン：班長 堀正二 11頁（2009年改訂版）
- (15) 後藤信哉 編集：抗凝固・抗血小板療法 Update：7-14頁 医歯薬出版株式会社 2010年
- (16) 医薬品インタビューフォーム「トロンボモデュリンアルファ（遺伝子組換え）製剤」 旭化成ファーマ 2013年（改訂第9版）
- (17) Vane J. R. : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology* **197**: 232-235 (1971)
- (18) 小澤光 我孫子雍史 秋元健：新薬50年史（止血薬および抗血栓薬） *薬史学雑誌* **38** (1) : 93-108 (2003)

4.5 痛風・高尿酸血症薬

2004年度の厚労省の国民生活基礎調査によれば「痛風」で通院中の人は全国で87万人とされており1995年と比べると約二倍の数字になっている。痛風の予備群と言われる高尿酸血症の患者数は1,000万人とも言われている⁽¹⁾。

痛風は風が吹いても痛いと言われる激痛を伴った病で、古くはギリシアのヒポクラテスが報告している。彼の観察によれば、去勢された男性には痛風は生じない。女性は閉経後でないと痛風は起きない。若い男性でも成熟するまでは痛風は出ない。痛風の炎症は40日以内に鎮まる。痛風は春と秋に活発になる。等の医師として正確な事実が記されている⁽²⁾。

2000年前ローマ帝国のネロ皇帝の軍医であったディオスコリデス（前述）も「薬物誌」の中でセイヨウヤナギ^(註1)やイヌサフラン (*Colchicum autumnale*) が痛風に効くことを記している。

西洋史上の人物で痛風に苦しめられた人は多い。「痛風財団」の説明によればアレクサンダー大王、フランスのルイ十四世、マリチン・ルター、フランシス・ベーコン、ニュートン、ダーウィン、ゲーテ、スタンダー、モーパッサンらの名前があげられている^(2:5頁,3)。一方、日本では明治以前にはない病とされてきた。安土・桃山時代に日本に来たポルトガルの宣教師ルイス・フロイスは「日本人には痛風はない」と記録しているという。明治になって忽然と痛風なる病は出現する。そして患者が急増し始めるのは1960年代であり、食事内容の変化と関連していると推察されている。

血中や組織液中の尿酸量が増加すると飽和点(7.0mg/dl以上)を越えて尿酸ナトリウムは結晶として体の組織に沈着する。関節や腎臓の組織には蓄積されやすいが足の親指の付け根は特に蓄積しやすく最初の発作の70%はこの場所で起こると言われている。この沈着した結晶がやがて関節液に落ちて生体から異物と認識されると炎症細胞の白血球により攻撃を受ける。白血球は貪食作用により尿酸を細胞内に取り込むが、尿酸の結晶を分解処理することが出来ないためにリソゾーム（細胞内にある小器官。分解酵素等を含む）が損傷して酵素が漏出し、同時に白血球はサイトカインを始めとする炎症性生理活性物質を放出する。この放出された生理活性物質（プロスタグランジンやタンパク分解酵素や活性酸素）が誘引となって炎症反応を引き起こすのは他の組織

における炎症反応と同じである。痛風の関節における炎症の場合は「短期間」で「きわめて激しい痛み」の発作が特徴である。

痛風の原因物質である尿酸は、DNAやRNAの構成成分のアデニンやグアニン（これらを化学構造からプリン体と言う）が代謝されて「ヒポキサンチン」や「キサンチン」を経て、酸化還元酵素である「キサンチンオキシダーゼ」の作用によって「尿酸」に変化することにより生合成されている。

一方、尿酸を過剰に作らせない逆向きの代謝系酵素としてはHGPRT: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferaseがある。この酵素が遺伝的に欠損している「レッシューナイハン症候群」の患者では尿酸値が異常な高値となっている（図4.27 尿酸生合成経路と合成阻害薬 参照）。

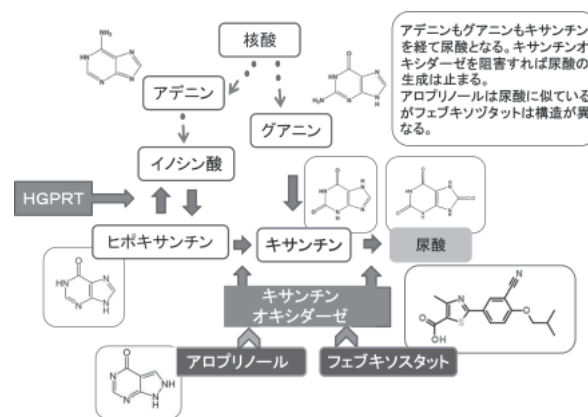


図 4.27 尿酸生合成経路と合成阻害薬

尿酸は体内で生合成されるものと食物由来のものから供給され、尿や糞便と共に排泄されるが、体内では尿酸量として一定の定常状態が保たれている。ヒトの尿酸の供給は80-90%が生体内合成であり10-20%が食事由来である。

尿酸は食事由来が圧倒的に少ないため、なぜ明治以前に痛風がなかったか説明しにくい点もあるが、食事の西洋化のみでなく、生活環境の変化も日本人の生体内の代謝系の変化の原因になったのかも知れない。明治になり、富国強兵・殖産興業の時代を迎え日本人の多くに男性ホルモンやアドレナリンの分泌が増えたのも理由になるのだろうか？

痛風患者のほとんどは男性であり、30-40歳代に患者は多いが近年若年化が進んでいる。女性に患者が少ないのは女性ホルモンが尿酸の体外排泄作用を助けるためとされ、閉経後は女性でも高尿酸血症が多くなっていく。男性では思春期に尿酸値は増加すること

が知られている。

何らかの原因でこの尿酸代謝のバランスがくずれると血液中の尿酸量が増加して高尿酸血症となるが、原因としては①尿酸産生の過剰型と②尿酸排泄の低下型があるが、日本人の約60%が②のタイプである。動脈硬化症や高血圧症、糖尿病、腎炎は腎機能の低下を引き起こし尿酸の排泄を低下させる。しかし、遺伝的に日本人は尿酸排泄能力が低いことも示唆されている。激しい運動、ストレス、過度の飲酒、肥満、薬剤（利尿薬、免疫抑制薬）、遺伝的体質等は尿酸過剰の原因であるが、同時に尿酸排泄低下の原因ともなる。

痛風の前症状である高尿酸血症は痛みなどの自覚症状がほとんどないので病気の発見は遅れがちになるが、これは生活習慣病である高血圧、高脂質血症や高血糖が自覚症状を示さないのと同じである。

無症候性高尿酸血症期から痛風間欠期（痛風発作が繰り返し起きる時期）を経て常に痛みがある慢性痛風期に入ると痛風結節を生じ、痛風腎や高血圧症、高脂質血症など様々な合併症が進行する。そこで、その前に高尿酸血症を治療する必要性が重要視されている。例えば、無症候性高尿酸血症を薬物投与群と非投与群で比較すると44週間の観察で尿路結石の発症率は薬物群で0%、無治療群では7.6%とする結果が出ている⁽⁴⁾。最近では肥満者に痛風が多いことが分かり、内臓脂肪型肥満由来の代謝異常による高尿酸血症の進行も議論されていて痛風はメタボリックシンドロームで包括される生活習慣病に加えられるようになってきた⁽¹⁾。また、血中の尿酸値はメタボリックシンドロームの他の指標よりも初期に生じることからメタボの早期診断のバイオマーカーとして使えるとの説も出ている。

4.5.1 痛風の薬

痛風の治療薬はイヌサフランの種子や球根がギリシアの昔から使われている。有効成分である「コルヒチン」は1820年にフランスの化学者ペルティエとカヴェントウによって初めて分離された。（前述：2.2.1）

コルヒチンは痛風薬として優れた効果を発揮したが、1937年にはブラッケスリーによってこの物質には「植物細胞の染色体の倍化作用」のあることが発見された。毒性が強く、米国薬局方では「極めて有毒である」と警告されている⁽⁵⁾。しかし、コルヒチンは痛風の痛みの特効薬であり今なお、欧米では第一選択薬として使用されている。コルヒチンの薬理作用としては微小管の主要タンパク質である「チュー

ブリン」に結合してその重合を阻害して微小管の形成を妨げることが知られているが、それ以外にも好中球の活動（遊走、活性化）を阻害して抗炎症作用をもたらすことも知られている。この抗炎症作用は痛風に特異的であって他の関節炎やリウマチには無効だが、その詳細な機序については未だ解明されていない。

一方、日本では痛風発作には非ステロイド性抗炎症薬療法が主体で副腎皮質ステロイドとコルヒチンも用いられる。非ステロイド薬としてはインドメタシン、ナプロキセン、オキサプロジン、プラノプロフェン等が適応されている⁽⁶⁾。

4.5.2 高尿酸血症の薬

痛風は間歇期では発作が繰り返して生じその間には寛解期もある。痛みがなくなると治療を放置する患者も多く、高尿酸血症を改善する意識が薄かったこともあって高尿酸血症の治療薬の種類は多くはなかった。その後、高尿酸血症は痛風の予備群であり、この段階で尿酸を下げる必要があるとされるようになり、生活習慣の改善、食事療法と共に薬物療法も21世紀になって積極的に行われるようになってきた。高尿酸血症を抑えるには尿酸の生合成を抑制するか、尿酸の排泄を促進する方法が取られるが、日本の創薬企業は高尿酸血症の新薬の研究開発に貢献している。

尿酸産生抑制薬

痛風の病因は明快であり、尿酸生成に重要であるキサンチンオキシダーゼの阻害薬であるアロプリノールは古くから使われてきた。アロプリノールは英国のウェルカム研究所のエリオン（Gertrude Belle Elion^(註2)）とヒッチングス（George Herbert Hitchings）によって発見され、1957年にはin vitroでキサンチンオキシダーゼの阻害作用をもつことが見出されている⁽⁷⁾。

当時抗腫瘍薬として使われていた「6-メルカプトプリン」がキサンチンオキシダーゼの作用で活性を失うことが分かりアロプリノールとの併用投与が試された。この時にRundlesらは血中および尿中の尿酸値が低下することを見出している⁽⁸⁾。これ以降、痛風、高尿酸血症への投与が行われるようになった。日本ではウェルカム社から導入して1969年から田辺製薬が「ザイロリック[®]」として販売を開始した^(9,10)。

日本では、痛風薬は売上が少なく創薬企業の参加は少なかった。アロプリノールの後継品は40年の間登場せず、治療上の選択肢は限られていたが、2011年に帝人ファーマより国産品であるフェブキソス

タットが上市された。アロプリノールは化学構造はプリン体の類縁体であったが、本化合物は非プリン体化合物であり、「キサンチンオキシダーゼ」に強い阻害作用を示すのが特徴である⁽¹¹⁾。また、本化合物の特徴として肝臓で代謝された後に糞便中、尿中にほぼ均等に排泄されるため腎機能が低下している場合でも減量することなく投与できる。米国での発売は2009年と日本よりも早かったが、米国でもやはり40年ぶりの尿酸生成抑制薬であった。欧州では2010年に発売された。

帝人株式会社（現帝人ファーマ）は1988年より自社で創薬研究に着手し1991年にプリン骨格を有しない新規フェブキソスタットを発見した。塚崎朝子の「新薬に挑んだ日本人科学者たち」によれば^(12:116-128頁)「合成者の近藤史郎はテーマ設定で大手が競っている分野を避け、中規模な市場を狙った。しかしこの痛風の領域には多くの特許が存在していて、活性ではアロプリノールを上回るものが既に50以上あったが、いずれも薬として開発されていなかった。アロプリノールはエリオンらの時代に推定された作用機序以上に複雑な機序でキサンチンオキシダーゼを阻害していることが分かり、近藤らは基本骨格のプリン体から離れ、非プリン体で共通構造となる母核を作り上げた。やがて、フェブキソスタットが合成されたが、酵素のヒポキサンチンが入り込むポケットに強固に入り込んでいることが分かった」とある。

アロプリノールは腎臓排泄型であったが、フェブキソスタットは肝臓代謝で糞と尿排泄があり腎臓への負担は軽かった。米国で2009年に、欧州で2010年に、日本では2011年に発売された。日本では初めて「高尿酸血症」の適応を取った医薬品である。

フェブキソスタットは1995年から臨床試験が開始されたが、臨床試験を終えて発売に至ったのは2011年であった。新薬が上市するまでに研究開始から23年、臨床入りしてから16年の歳月がかかっている。この様に国内での臨床試験で10年以上かかるのはまれなことではなかったが、国際化の時代にあって臨床試験、承認審査の在り方に対する疑問も20世紀後半から生じてきた。

さらに、キサンチンオキシダーゼを選択的かつ可逆的に阻害する新薬が富士薬品から創製された。トピロキソスタットである。臨床開発は2004年から開始され、第三相試験からは三和化学と共同で進められ2013年に承認され、販売を開始した。

代表的な尿酸合成阻害薬の化学構造式を図4.28に示す。

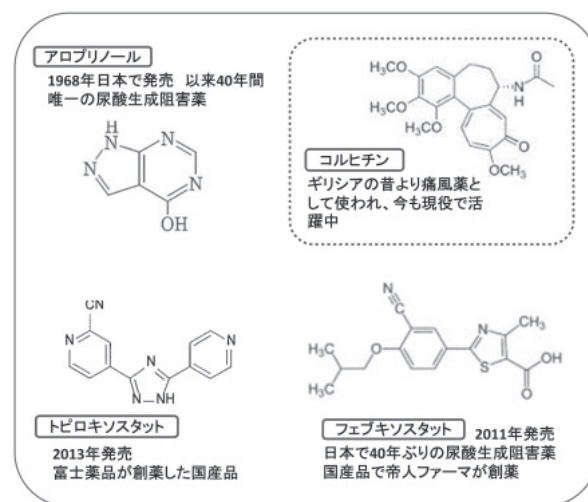


図 4.28 コルヒチンと尿酸生成阻害薬

尿酸排泄促進薬

血中の尿酸は腎臓の糸球体で100%濾過されるが、尿細管において再吸収された後に再度、尿細管へ分泌がおこり、もう一度再吸収された後に尿中へ排泄されるという過程を経る（4-コンポーネントモデル）。最終的に尿中に排泄される尿酸は、濾過された量の6～10%程度である。

糸球体に近い近位尿細管の上皮細胞にはURAT1（Uric acid transporter1）とよばれる尿酸トランスポーターが存在していて、有機アニオン（マイナスイオン荷電のアミノ酸、乳酸、ニコチン酸ら）と交換して尿細管側から血管側に尿酸輸送を行っている。すなわち尿から血液への尿酸の再吸収である。URAT1を阻害すれば尿酸の再吸収は抑制され、血液からの排泄は促進され尿酸は減少することになる。URAT1は尿酸排泄促進薬の標的となっている。

その後尿酸は再び尿細管内で血液から尿中に再分泌されることになる。その後、尿酸トランスポーターによって再度血液に再吸収される。このトランスポーターを阻害しても尿酸の再吸収は阻害される。

プロベネシドはもともとペニシリンの排泄を抑制する薬として使われてきた。第二次世界大戦中には新規の抗生物質であったペニシリンの活性をいかに長く保つかと言う研究に貢献した薬である。先に述べた尿酸産生抑制薬の主たる薬であったアロプリノールもまた、抗腫瘍薬の「効果の持続」に用いられて来た歴史があり興味深い。プロベネシドはその後高尿酸血症への適応が拡大されている。

プロベネシドは主として尿細管から分泌された尿酸が最初に再吸収されるのを抑制する作用機序をもつことが知られている。この薬理作用のため、プロ

ベネシドは抗菌薬をはじめ多くの薬物の代謝に影響を与えることが知られていて併用には慎重な投与が必要である。またその性質から、昔から薬理の基礎研究のツール (Tool) としても使われてきた歴史がある。

一方この後に開発された尿酸排泄促進薬は「再度分泌」された後の尿酸の再吸収を主として抑制して薬効としては後半の再吸収抑制薬の方が強くなっている。

ブコロームはNSAID (非ステロイド性抗炎症薬) の1つとして日本で研究開発された薬剤であり尿酸排泄促進作用も有している。岐阜大学の藤村および岐阜薬科大学の千田との共同研究で武田薬品はピラゾリジンジオン誘導体から周辺化合物を検討し、抗炎症薬であり尿酸排泄促進作用を併せもつ本化合物を見出した。本品は抗炎症薬のもつ副作用が少なく循環器、腎臓に対する影響も少ないことから長期投与に耐えられる高尿酸血症の薬として1967年に販売されている。

ベンズプロマロンは鳥居薬品がフランスのLabaz社より導入して開発した尿酸排泄促進薬であるが、その作用が尿酸排泄促進薬の中で最も強く、半減期が18時間と長いため一日一回投与で良好な尿酸低下作用を維持できるとして今日一番多く使用されている薬である。

尿酸トランスポータのURAT1を阻害することが知られているが⁽¹³⁾、二度目の尿酸再吸収阻害が強いと言われている。

ベンズプロマロンは薬物代謝酵素の一つである「CYP2C9」により代謝されて活性代謝物になるだけでなく、CYP2C9阻害作用もある。そのため他の薬との併用がある時にはCYP2C9で代謝される他の薬の代謝が遅れることになり血中濃度が増加するので注意が必要である。

例えば、「血液さらさら」の薬である「ワルファリン」は血液中の濃度をモニタリングしながら使用する薬であるが、ベンズプロマロンとの併用時には濃度が上昇する恐れがあり、慎重な投与が求められている。

また、これらの尿酸排泄促進薬は尿中に排泄される尿酸の量が増えるので腎臓や膀胱や尿道に尿酸結石が出来やすくなるので注意が必要であるとされている。

図4.29に代表的な尿酸排泄促進薬の化学構造式を示す。

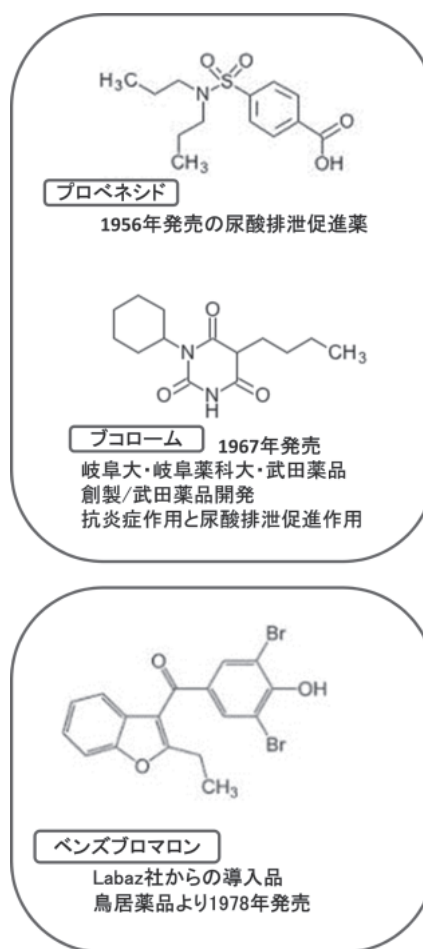


図 4.29 尿酸排泄促進薬

痛風および高尿酸血症の新薬が日本から数多く創製されているのは興味深い。

註1：厳密に言えば近代の調査では「セイヨウヤナギ」ではなく、「セイヨウナツユキソウ」から分離されたのは「サリシン」であるが、現在ではこれは鎮痛効果はあったが痛風には有効ではなかっただろうと推察されている。

註2：エリオンはヒッチングスとブラック (2.4.3 参照) と共に「新薬の合理的創製の成果」で1988年にノーベル生理学・医学賞を受けている。彼女の創製した世界的に有名な新薬はアロプリノールの他に、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、アシクロビル等5種類もある。

参考・引用文献

- (1) 日高雄二：痛風・高尿酸血症 20-21 頁 高橋書店 2014 年
- (2) 木原弘二：痛風 中公新書 1990 年
- (3) 公益財団法人 痛風財団 ホームページ 2014 年より
- (4) 細谷龍男 河野英男 池田斉 他：無症候性高

- 尿酸血症の予後に関する研究－Ⅰ．リウマチ
25,369-371 (1985)
- (5) ノーマン・テイラー原著 難波恒雄・難波洋子訳：
世界を変えた薬用植物 300-306 頁 1972 年
- (6) 日本痛風・核酸代謝学会編：抗尿酸血症・痛風の
治療ガイドライン (2012 年追補版)
メディカルレビュー社 2012 年
- (7) Feigelson P, Davidson J. D, Robins R. K.
: Pyrazolo-pyrimidines as inhibitors and
snbstrates of xanthine oxidase. *Journal of
Biological Chemistry* 226: 993 (1957)
- (8) Rundles R. W, Metz E. N, Silberman H. R. :
Alloprinol in the treatment of gout: *Annals of
Internal Medicine* 64: 229 (1966)
- (9) 医薬品インタビューフォーム「アロシトール[®]」
田辺三菱製薬 2008 年改訂
- (10) 医薬品インタビューフォーム「サロベール[®]」
大日本住友製薬 2011 年改訂
- (11) Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et
al. : Selectivity of febuxostat, a new non-
purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine
dehydrogenase. *Life Science* 76: 1835-1847
(2005)
- (12) 塚崎朝子：新薬に挑んだ日本人科学者たち
講談社 2013 年
- (13) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Endou
H. at al. : Molecular identification of a renal
urate anion exchanger that regulates blood
urate levels. *Nature* 417: 447-52 (2002)
- (14) 各製品についてはそれぞれの医薬品インタビュー
フォームを参考にした

5 | むすび・謝辞

人類にとって近代科学によって創製された薬の恩恵は大きい。人類誕生以来最大の敵であった伝染病を抑え込み、乳幼児の死亡率を下げ平均寿命を著しく延長したのは抗生物質、抗菌薬の輝かしい実績であった。病原菌との戦いの後、創薬は成人の疾病に向かうがその詳細は本稿で紹介した。本稿の中で例をあげると、例えば「降圧薬」では「 β 遮断薬」、「Ca拮抗薬」、「ACE阻害薬」、「アンギオテンシン2受容体拮抗薬」と作用機序の異なる薬が経時的に創製されてきて高血圧患者に適応されてきた。その成果が脳血管障害による死亡率の激減として表れている。

糖尿病薬に関しては、「すい臓の β 細胞刺激薬」、「インスリン抵抗性の改善薬」、「小腸からの糖吸収阻害薬」、「インクレチン分解抑制薬」、「尿糖再吸収阻害薬」と新薬競争が続き、新しい作用機序の薬が次々と研究開発されてきた。これらの薬が糖尿病の治療に大きく貢献したが、この領域で世界に先駆けて「インスリン抵抗性改善薬」や「尿糖の再吸収の阻害作用」など新規な機序の薬を創製したのは日本人研究者でありその功績は大きい。

抗コレステロール薬として研究開発された「HMGCoA還元酵素阻害薬（スタチン系）」は虚血性心疾患の患者の死亡率を低下させる画期的な効果をあげた。これも日本人科学者の功績である。「抗血小板薬のコンセプト」や第二次世界大戦後まもなく「止血薬」を開発したのも、「抗トロンビン薬」を創製したのもまた日本人科学者の実績であった。彼等の成果には偶然の関与もあるが、他の研究者の考えない逆転の発想や繰り返す失敗を乗り越える強い信念が成功に大きな役割を果たしている。これからの世代の研究者たちも参考にしてほしい点である。

世界で初の画期的新薬だけでなく、改良新薬においても本稿で紹介したように日本の創薬企業は数々の優れた薬を創製してきている。改良新薬は多少の非難を含めて「日本人の得意とするところ」と言われたこともあるが、コンパクトに省コストでメディシナルケミストの「経験と勘と運」によって、先行品よりも優れた薬を創り上げることが出来るのは優れた研究者としての能力を持っていることに他ならない。また、欧米の巨大創薬企業においても同様に改良新薬として上市し世界を席卷した薬も数多い。一番乗りを競うのではなく、人類に貢献する薬を創るのが創薬の目的であるから、近年はFirst in classでなくBest in classの評

価が見直されてきている。日本の創薬には特定の企業だけでなく、少ない資源を工夫しながら優れた改良新薬を創製してきた会社が少なくないという独特の歴史がある。各社独自の改良新薬の技術を温故知新して、また、伝統ある改良新薬狙いの方針に自信を持って今後の創薬を進めていくべきであろう。

近代の薬は、患者数が多く、病因の解明が進んだものから創薬されてきた歴史がある。疾病の病因別にみると病原菌やウイルス感染は対象が明確であり、胃潰瘍は胃酸の過剰分泌を止めれば抑制出来た。炎症性疼痛には抗炎症薬が効果を示した。高血圧の機序も高脂血症の機序も解明されて有効な新薬が登場した。しかし、単純でない病因による疾病やニッチな疾病は未だ数多く残されていて、今後、これらの領域の薬がターゲットとなるはずである。

しかしながら、現在の創薬競争はこの新領域だけでなく、ほぼ満足できる薬がある領域でもブロックバスターを狙い、異なる作用機序をもつ新規な薬を求めて続けられている例もある。ある程度満足される薬がある疾病に、さらなるブロックバスターを狙って新機序の薬を創ることは本当に必要であろうか？ 現在ある薬をより確実に効かせる仕組みを考える方が合理的な気もする。

アスピリンは全世界で認められ、使われている鎮痛・解熱薬であり、優れた血小板凝集抑制薬でもあるが、実際には「アスピリン不応答」の患者もいる。少量でも強い副作用が出る患者もいる。事前の遺伝子発現検査でアスピリン応答性患者を選び出して投薬すれば薬の作用はより確実になる。そのための工夫が行われてきたが、このような仕組みを広く他の薬でも考えることも重要であろう。

近代になって科学的に創製された薬はどのくらい効くのであろうか？

薬の臨床試験（治験）ではGCPに準拠したプロトコールの下で二重盲検法によって主観的指標あるいは客観的指標が測定されて薬の効果が判定される。医師や患者には薬を飲んでいるか偽薬であるかは分からない条件であり、本当に効く薬なら明確な結果が出そうだが、実際にはなかなか対照群と実薬投与群で差が出ないことが多い。表5.1から分かるように薬の効果は臨床試験によってかなりバラツキが出る（抗病原菌薬は除いてある）。十分にコントロール（管理）されている臨床試験でもこの結果であるから上市后一般の患

者に投与した時の薬効の差はさらに大きなものとなるであろう。

表 5.1 薬はどのくらい効くのか

疾患	薬	効果あり
リウマチ	NSAID COX-2阻害薬	50-80 %
がん	各種抗がん薬	0-30
うつ	SSRI阻害薬	60-80
糖尿病	スルホニルウレア	50-70
胃潰瘍 十二指腸潰瘍	プロトンポンプ阻害薬	10-80
高脂血症	スタチン	25-70
高血圧	利尿薬	25-50
〃	β-遮断薬	70-80
〃	ACE阻害薬	70-90
〃	ARB拮抗薬	70-90
偏頭痛	セロトニン拮抗薬	50-75

出典: BM Silber, "Pharmacogenomics, Biomarkers, and the Promise of Personalized Medicine," Pharmacogenomics, W. Kalowand, U. Meyer, editors, Marcel Dekkerpublishers, New York ,2001; Perlegen analysis.

プラセボの話は本稿で述べたが、その他にも環境や生活様式の差がある。それ以外にばらつきの最も大きな原因は「薬の作用が不完全なもの」ではなくて、「患者の個人差や人種差によるもの」とも考えられている。ある薬が効かない患者がいるのである。各患者の疾病に關与する遺伝子の発現がそれぞれ異なっていることや、薬の代謝が個人によって異なっているために薬の効く程度も異なってくることになる。

患者の遺伝子発現検査やバイオマーカーの検査から薬の効果と副作用を予測して特定の薬を投与するコンセプトとして「最適化医療／個別化医療 (personalized medicine)」がある。患者個人に最も適した薬が使われる医療は理想的であり、本稿でも述べたがこの医療は診断と薬を一体化させたものとして20世紀末頃から研究が行われている。しかし、その前途は単純ではない。診断法や薬の種類が増えれば医療費は高くなる。医師や医療関係者の負担も増加し、製造側の企業のコストも増える。まずは遺伝子診断を始めとする最適のバイオマーカーを探すことから研究は始めなければならない。医薬品業界だけでなく、診断機器業界、検査業界、大学等の基礎研究者との密な連携・共同作業が求められるなど今後解決しなければならない問題も多い。しかし、進まなければならない道の一つである。自社にヒット製品をもつ企業はその製品のより高い効果と副作用を減少させる方策として取り組んでもらいたい道である。

未だ満足な薬のない領域では積極的に創薬研究は続けられている。過去の経験の延長で解決する領域では「ブロックバスター狙い」も戦略の一つであろう

が、数多くの病因遺伝子が關与する複雑な病因の疾病もあるだろう。現在はゲノム創薬の時代に入っているが、それぞれの疾病でその成因に關与しているとされる候補遺伝子が数多く発見されている。統合失調症で100以上もの病因候補遺伝子があるなら、どれが本当の病因遺伝子か判断は難しい。逆に、多くの遺伝子が關与して疾病が生じていると考えることも出来る。そして、多くの遺伝子が疾病に複雑に關与していることは逆に言えば「一つの作用機序による完全な薬」は出来ないことを意味している。

こういった領域へは従来の医療とは異なった斬新なアイデアで治療が進められるべきで、創薬もその方針に沿った進め方がなされるべきであろう。ある患者の症状とその患者の疾病に關与する関連遺伝子との相關が良く理解されねばならない。複数の作用機序の薬が必要であろうし、患者のプロファイリングも必要であろう。個別化医療の一部とも言える。

今後の創薬の進む方向は様々なケースが考えられる。日本の創薬企業は過去の実績をしっかりと認識して従来の創薬法にこだわることなく斬新なコンセプトで独創性をもって進めてほしいと願うものである。

人類の寿命はどこまで延びるのだろうか？

本稿の「はじめに」で明治以降平均余命は徐々に延び、第二次大戦後大きく延長されてきた、と書いたが、それは新生児や小児さらには青年が様々な感染症で死亡するのを防いだだけで、成人の平均寿命は大きくは延びていないとする説もある。

明治以前には死亡に關する公の正式な記録がなく、明治以降と単純には比較できないが、例えば、岐阜県の医師須田圭三の労作『飛騨の寺院過去帳の研究』(1973年)によれば、明和八年(1771年)から明治三年(1870年)までのその地域の平均死亡年齢は男子28.7歳、女子28.6歳であるが、21歳以上の平均死亡年齢は男子61.4歳、女子60.3歳であったという。立川昭二が求めた歴史上の人物の平均死亡年齢は戦国時代で60.4歳、江戸時代で66歳、明治・大正時代で60.6歳とある(日本人の病歴 中公新書 62-67頁1988年)。

江戸時代、明治時代は寝たきり病人の長期にわたる医療の延命策はなかったであろうから彼ら成人の平均死亡年齢は健康寿命^(註1)と考えられる。平成26年版(2014年版)の厚生労働白書(健康長寿社会の実現に向けて)によれば2010年で男子の健康寿命は70.4歳。女子は73.6歳であった。須田の資料と比較すると今日まで143年から243年経過しているがその間に男子で9歳、女子で13.3歳しか健康寿命は延びていない

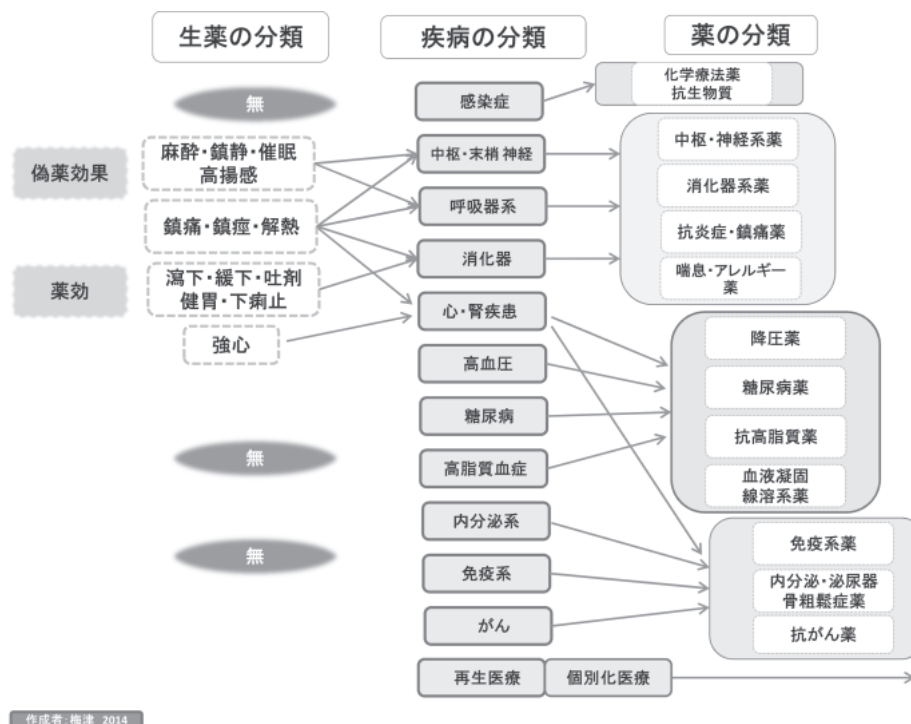


図 5.1 生薬から現代薬までの流れ

ことになり、先に述べた成人病薬の効果は案外少ない気もする。明治までは元々遺伝的に健康体であった人々が病原菌による淘汰を生き延びて、成人や高齢者になった確率が高く、現代の成人は感染症や他の疾病から医療の力で守り抜いた結果の成人でもあるため、単純に比較は出来ないとも言えるが、薬で健康寿命を延ばすのは限界に近づいているのであろうか。

これからは「遺伝的に差のある人々を全て対象にして健康寿命をいかに延ばすか」というのが大きな課題になってくる。新薬によって動脈硬化を予防し、糖尿病にも対応できる様になってきているが、健康な日常生活を妨げる疾病は他にもある。骨、筋肉の脆弱化、感覚の衰えから来る「アクシデントによる骨折に伴う寝たきり」や疼痛による日常生活の質的低下、免疫機能の低下により生じる疾病、精神的な活力の衰え、認知症など未だ多くの健康寿命を終わらせる疾病や要因が残されている。ある組織や臓器の機能が低下すると他の部位も影響を受け体全体の働きが低下してくる。健康寿命を延長するためにはバランスのとれた肉体的、精神的な老化が重要な要因となるであろう。そのためには薬だけでなく、医療・健康維持は総力戦になるのであろう。

遺伝的に健康な人の健康寿命だけでなく、遺伝子の異なるすべての人々の健康寿命を延ばすための基礎研究は非常に深く、遼遠である気がするが、遣り甲斐のある目標である。

再生医療が現実味を帯びてくる時代になっているが、創薬が活躍する場もまだまだ多い。先人たちの創り上げた創薬の歴史を知ると同時に、彼らの辿ってきた道の延長で新薬を求めるのではなく、新しいコンセプトで、薬以外の「医療全体」との協力も視野に入れて人類の健康寿命の延長のためにこれらの疾病・老化に挑戦して欲しいと願うものである。

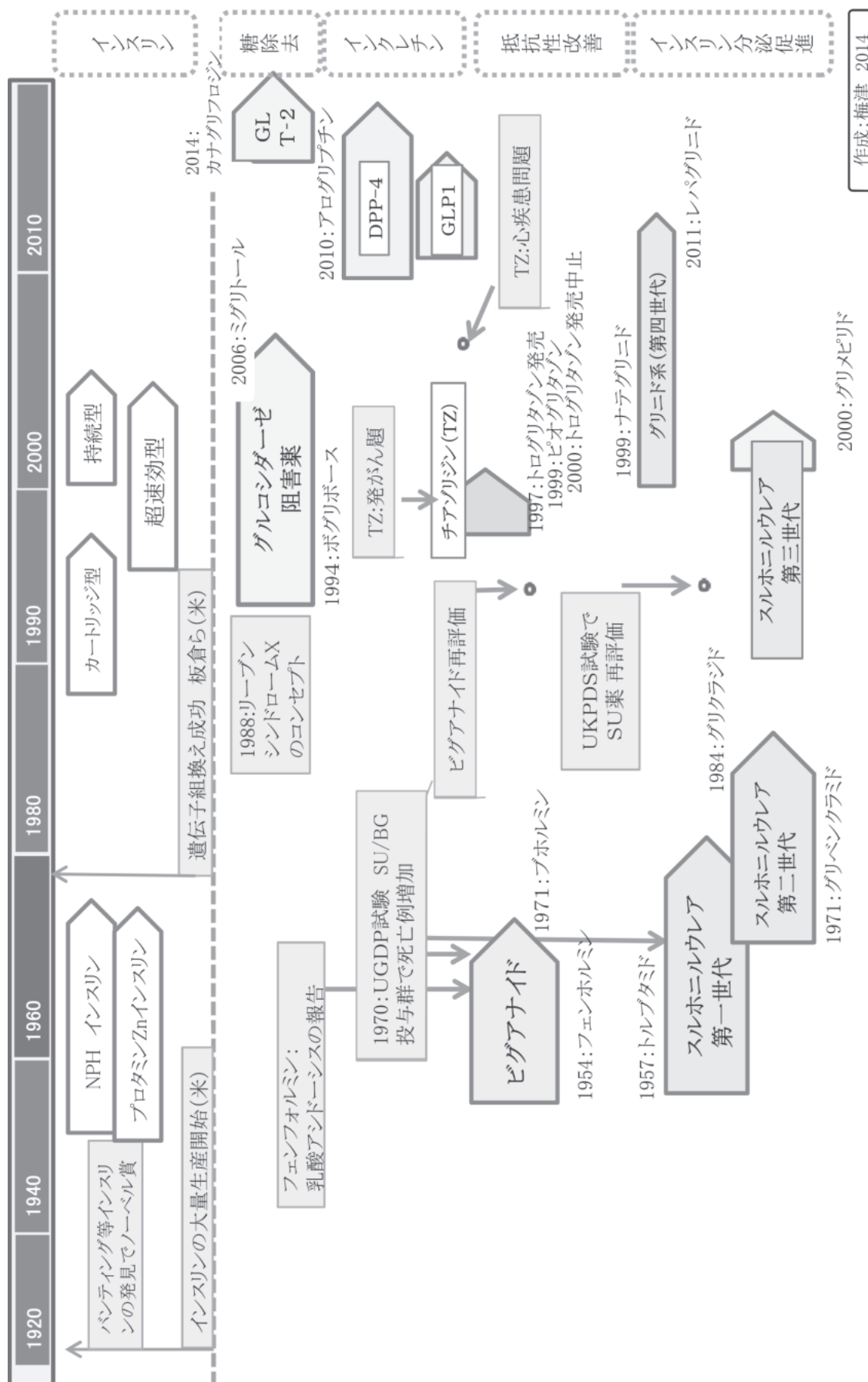
(図5.1 は本稿の流れを模式化したものである。生薬、疾病と絡めて薬を大きく4分類したが、生活習慣病について本稿では各論として調査した。)

註1：健康寿命 健康の問題で日常生活が制限されることなく生活できる寿命のこと。

謝辞：本調査にあたり資料や情報提供でご協力を頂いた第一三共株式会社の近藤俊哉氏、酒井純一氏、田島量造氏、武田薬品工業株式会社の小林一三氏、田辺三菱製薬株式会社の榊敏郎氏、野村純宏氏、山本登志弘氏、石井伸一氏、アンジェスMG株式会社の山田英氏、大津國幹氏、大日本住友製薬株式会社の兒子智浩氏に感謝の意を表します。

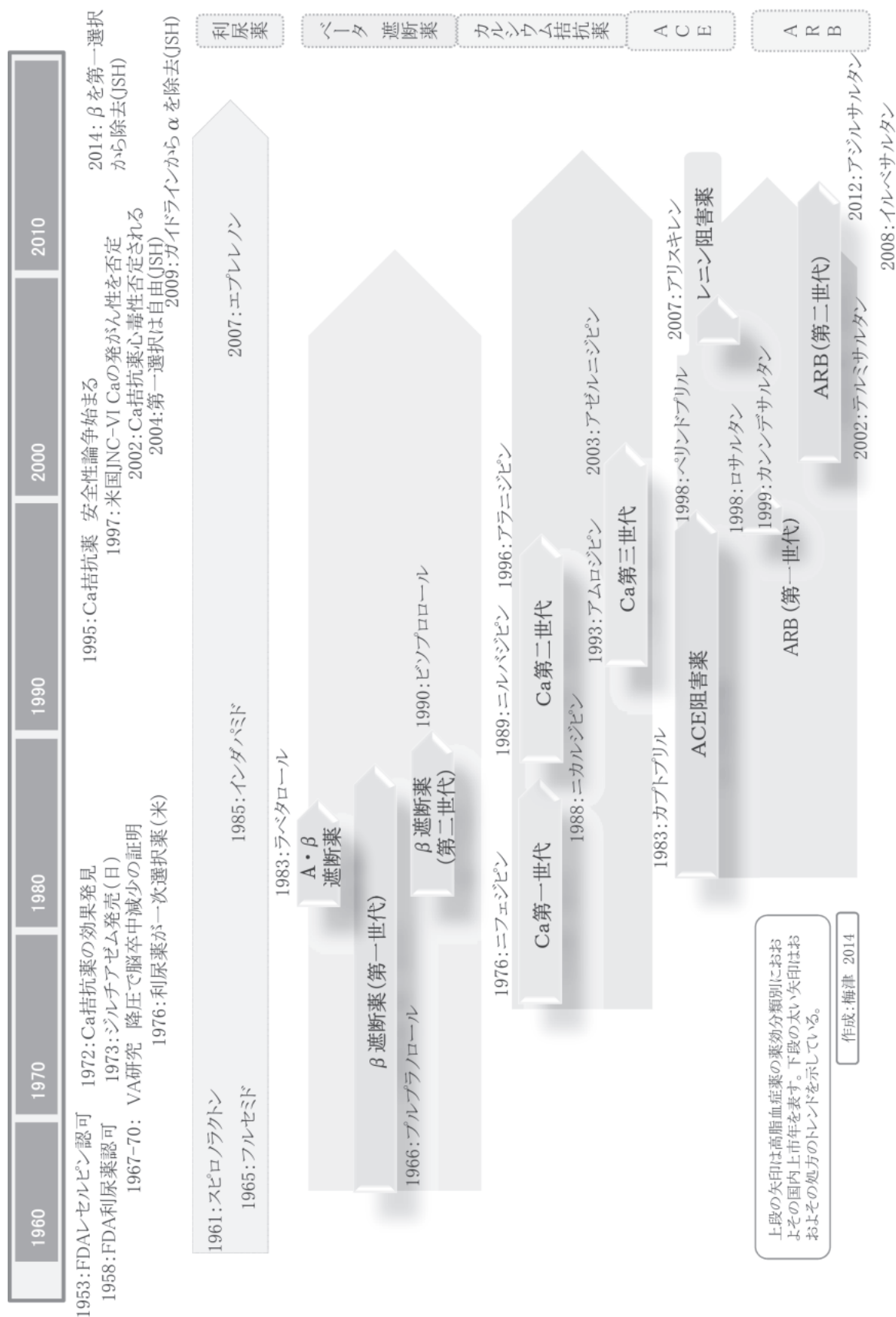
また、社史を快くお貸し頂いた創薬企業各社様に御礼申し上げます。

日本における創薬技術の系統図（主な糖尿病薬の作用機序別上市の歴史）

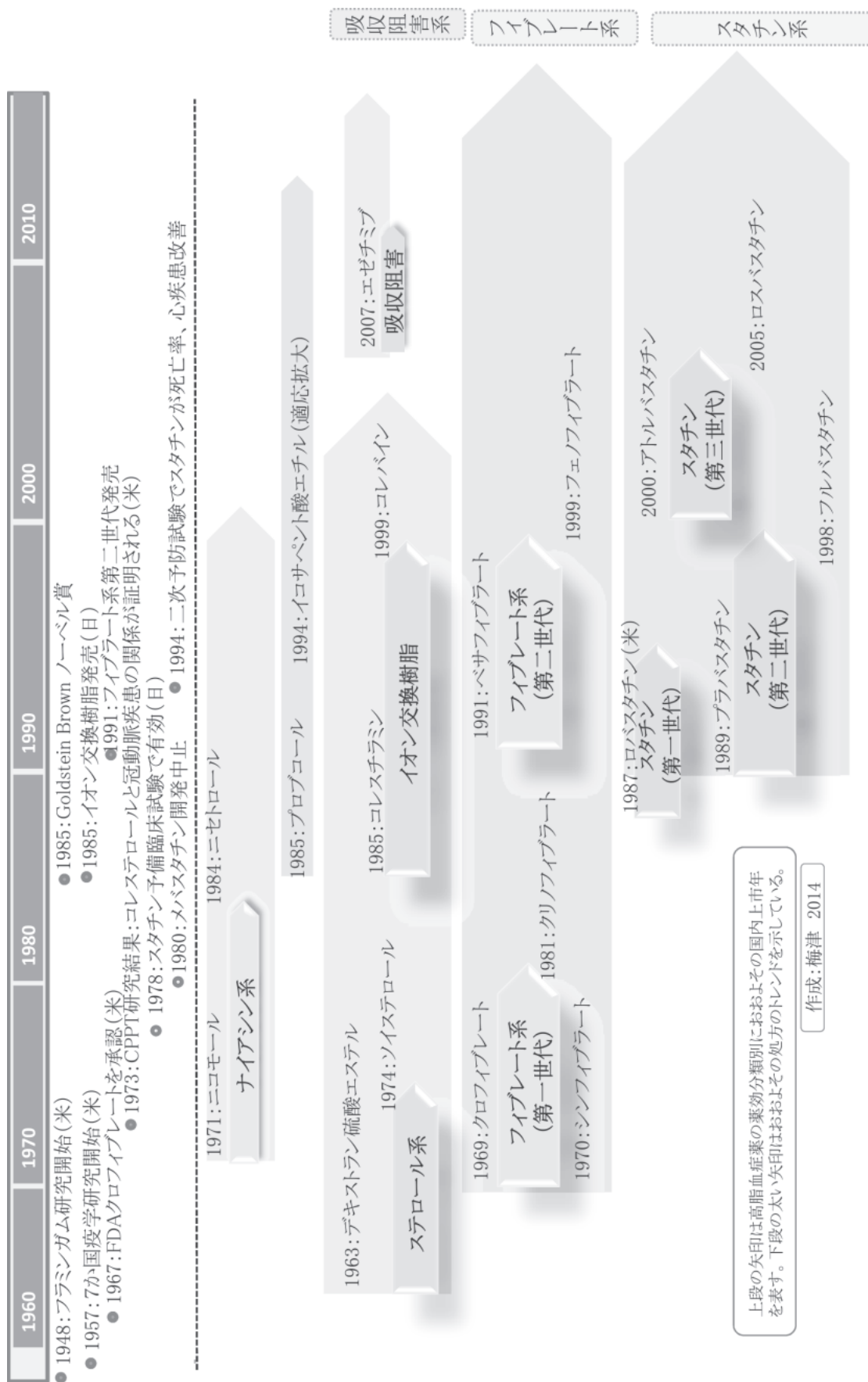


作成: 梅津 2014

日本における創薬技術の系統図（主な降圧薬の作用機序別上市の歴史）



日本における創薬技術の系統図（主な高脂血症薬の作用機序別上市の歴史）



医薬品産業技術史資料 所在確認

番号	名 称	製造年	製作者	資料種類	資料現状	所在	選定理由
1	菌体培養濾液から成分 ML-236 の分離精製を記した実験ノートと月報（世界初の HMGCoA 還元酵素の阻害薬）	昭和 48 年	遠藤 章	ノート類	東京農工大 科学博物館	東京都小金井市 中町 2-24-16	世界で最初に発見された HMGCoA 還元酵素の阻害薬 ML-236 の発見時の記録。この薬が基になり多くのスタチンが創製され、動脈硬化に起因する疾病から多くの患者を救った。
2	タカジヤスターゼの薬瓶	明治 41～ 大正 2 年	三共合資会社	薬瓶	第一三共株式会社 高峰譲吉博士記念室	東京都品川区広町 1-2-58	高峰譲吉によって研究開発された消化器系薬。日本発の医薬品の薬瓶としては最古のもの。
3	塩化アドレナリンの薬瓶とパッケージ	大正 9 年～ 昭和 7 年	三共株式会社	薬瓶とパッケージ	第一三共株式会社 高峰譲吉博士記念室	東京都品川区広町 1-2-58	高峰譲吉と上中啓三によって発見されたアドレナリンを医薬品にしたもの。

医薬品開発年表（糖尿病薬）

分類	作用機序による分類	発売年	一般名	研究／開発元 ^(註1)	国産
インスリン分泌促進	スルホニルウレア系	第一世代	トルブタミド	アプジヨン創製	
			クロルプロパミド		
			アセトヘキサミド	イーライリリー／塩野義製薬	
			グリクロピラミド	杏林製薬開発	
			グリベンクラミド	B.mannheim, F.Hoechst 創製／ 中外製薬開発	
		第三世代 (第四世代)	グリクラジド	セルヴィエ創製／大日本製薬	
			グリメピリド	サノフィアベンテイス	
			ナテグリニド	味の素	○
			ミチグリニド	キッセイ薬品	○
			レバグリニド	大日本住友製薬	○
糖除去系	速効性インスリン 分泌促進薬 (グリニド系)	1993	アカルボース	バイエル	
		1994	ボグリボース	武田薬品	○
		2006	ミグリトール	三和化学	
		2014	カナグリフロジン	田辺三菱製薬	○
		2014	イブラグリフロジン	寿製薬・アステラス	○
		2014	ダバグリフロジン	アストラゼネカ・BMS	
		2014	ルセオグリフロジン	大正富山製薬	○
		2014	トホグリフロジン	中外製薬／サノフィ・興和・中外製薬	○
		1954	フェンホルミン		
		1961	メトホルミン	アロンラボラトリ創製	
インスリン抵抗性改善	ビグアナイド系	1971	ブホルミン		
		1997	トログリタゾン	三共	○
		1999	ピオグリタゾン	武田薬品	○
		2010	リラグルチド	ノボノルディスク	
		2013	エキセナチイド	アストラゼネカ	
		2009	シタグリプチン	メルク	
		2010	ビルダグリプチン	ノバルティス	
		2010	アログリプチン	武田薬品	○
		2010	リナグリプチン	ペーリン・ゲンゲルハイム	
		2012	テネリグリプチン	田辺三菱製薬	○
インクレチン系	GLP-1 アナログ (インクレチン系)	2012	アナグリプチン	三和化学	○
		2013	サキサグリプチン	協和発酵キリン	○
インクレチン系	DPP-4 阻害薬				

医薬品開発年表 (降圧薬)

分類	作用機序による分類	発売年	一般名	研究 / 開発元 (註1)	国産
利尿薬	ループ系	1965	フロセミド	ヘキスト	
	サイアザイド系	1959	ヒドロクロロチアジド	メルク / 萬有製薬	
		1960	トリクロロメチアジド	シェーリングブライウ / 塩野義製薬	
	サイアザイド類似系	1975	メフルシド	バイエル / 吉富製薬	
		1982	トリパミド	エーザイ	
		1985	インダパミド	セルヴィエ (仏) / 京都薬品・住友化学	
	K 保持性	1961	スピロラクトロン	G.D. サール創製 / ファイザー	
		1962	トリアムテレン	SKF / 京都薬品・住友化学	
		2007	エブレレノン	ファイザー	
		1966	プルブラノロール	アストラゼネカ	
β 遮断薬	(選択的アルドステロン阻害)	1973	ピンドロロール	ノバルティス	
		1974	ブフェトロール	吉富製薬	○
		1980	インデノロール	山之内製薬	○
		1981	カルテオロール	大塚製薬	○
		1986	ナドロロール	スクイブ / 大日本製薬	
		1988	ニブラジロール	興和	○
		1992	チリソロール	日清製粉 / 富山化学	○
		1981	アセプトロール	アベンティス	
		1983	メトプロロール	アストラゼネカ	
		1984	アテノロール	アストラゼネカ	
	β 1 選択性	1990	ビソプロロール	E メルク / 田辺製薬	
		1993	ベタキソロール	サンテラボ / 三菱化成	
		1983	ラベタロール	グラクソスミスクライン	
		1985	アロチノロール	住友化学・小野薬品	○
		1988	アモスラロール	山之内製薬	○
		1993	カルベジロール	ベーリンガーマンハイム / 第一製薬	
		1981	プラゾシン	ファイザー	
α 拮抗薬	α 1+ β 遮断	1985	ブナゾシン	エーザイ	○

医薬品開発年表 (降圧薬)

分類	作用機序による分類	発売年	一般名	研究 / 開発元 (註1)	国産
Ca拮抗薬	ジヒドロピリジン系	第一世代	ニフェジピン	バイエル	
			ニカルジピン	山之内製薬	○
		第二世代	ニルバジピン	藤沢薬品	○
			ニソルジピン	バイエル	
			マニジピン	武田薬品	○
			ニトレンゼピン	バイエル / 田辺製薬	
			ベニジピン	協和発酵	○
			バルニジピン	山之内製薬	○
			エホニジピン	日産化学 / ゼリア	○
			フェロジピン	アストラ・ヘスレ / 日本チバガイギー・ヘキストジャパン	
	第三世代		シルニジピン	富士レジオ・味の素	○
			アラニジピン	マルコ・大鵬薬品	○
			アムロジピン	ファイザー	
			アゼルニジピン	宇部興産・第一三共	○
			ジルチアゼム	田辺製薬	○
			カプトプリル	スクイブ / 三共	
			アラセプリル	大日本製薬	○
			エナラプリル	メルク / 萬有	
			デラプリル	武田薬品	○
ACE阻害薬	SH型		シラザプリル	エーザイ	
			リシノプリル	メルク・ICI / アストラゼネカ	
			ベナゼプリル	ノバルティス	
			イミダプリル	田辺製薬 / 日本シエーリング	○
			テモカプリル	三共	○
			キナプリル	ワーナーランバート / 田辺製薬	
	COOH型		トラントプリル	ヘキスト創製 / ヘキストジャパン・日本ルセル	
			ペリンドプリル	セルヴィエ / 第一製薬	
			ロサルタン	メルク / 萬有製薬	
			カンデサルタン	武田薬品	○
			バルサルタン	日本チバガイギー	
			テルミサルタン	日本ベーリンガーインゲルハيلم	
アンギオテンシン受容体1阻害薬	第一世代		オルメサルタン	三共	○
			イルベサルタン	サノフイ / 大日本住友	
			アジルサルタン	武田薬品	○
	第二世代		アリスキレン	ノバルティスファーマ	
レニン阻害薬					

医薬品開発年表 (高脂血症薬)

分類	作用機序による分類	発売年	一般名	研究 / 開発元 (注1)	国産
天然物系		1963	デキストラン硫酸エステル	興和	○
		1966	ニコチン酸トコフェロール	エーザイ	○
		1974	ソイステロール	味の素・森下製薬	○
		1994	イコサペント酸エチル	持田製薬 / 大日本製薬	○
ナイアシン系		1971	ニコモール	杏林	○
		1984	ニセリトロール	ボフォーズ社 / 三和化学研究所	
プロブコール系		1985	プロブコール	ダウケミカル	
		1985	コレスチラミン	BMS	
吸収阻害系	イオン交換樹脂	1999	コレバイン	三菱化学	○
		1983	メリナミド	住友化学	○
	コレステロール吸収阻害	2007	エゼチミブ	MSD	
		1965	クロファイブレート	ICI 創製 / 住友化学	
フィブレート系	第一世代	1970	シンファイブレート	吉富製薬	○
		1981	クリノファイブレート	住友化学	○
	第二世代	1991	ベサファイブレート	B. マンハイム創製 / キッセイ薬品	
		1999	フェノファイブレート	フルニエ創製 / グレラン製薬	
スタチン系	第一世代 (培養液から単離)		メバスタチン	三共 (1980 年 開発中止)	○
		1987(米)	ロバスタチン	メルク (米国他 日本未発売)	
		1989	プラバスタチン	三共	○
		1991	シンバスタチン	メルク	
	第二世代 (半合成)	1998	フルバスタチン	ノバルティスファーマ	
		2000	アトルバスタチン	ファイザー	
	第三世代 (全化学合成)	2003	ピタバスタチン	日産化学・興和創薬	○
		2005	ロスバスタチン	塩野義製薬	○

医薬品開発年表（血液系に作用する薬）

分類	作用機序による分類	発売年	一般名	研究／開発元 （注1）	国産
止血薬系	プラスミン阻害	1954	アミノカプロン酸	林研究所・三菱化成／第一製薬	○
		1965	トラネキサム酸	神戸大学・三菱化成・第一製薬／第一製薬	○
抗血小板	COX I 阻害	1900	アスピリン	バイエル（商標登録 1908 MR 活動開始）	
		1960	ジピリダモール	カールトーマ／日本ベーリンゲンゲルハイム	
	PDE 阻害	1988	シロスタゾール	大塚製薬	○
		1988	アルプロスタジル	ミドリ十字・大正製薬	○
	プロスタグランジン系	1988	リマプロスタアルファテックス	小野薬品・大日本製薬	○
		1992	ベラプロスト	東レ・科研製薬	○
		1999	エボプロステノール	GSK	
		1988	オザグレル	小野薬品・キッセイ薬品	○
	TXA2 合成酵素阻害	1993	サルボグレラート	三菱化学	○
	エイコサペンタエン酸	1998	EPA-E（エイコサペンタエン酸エチルエステル）	日本水産・持田製薬	○
		1981	チクロピジン	Parcor／第一製薬	
	ADP 受容体拮抗阻害	2006	クロピドグレル	サノフィアベンテイス	
		2014	プラスダレル	宇部興産・三共	○
抗凝固系	ビタミン K 拮抗	1962	ワルファリン		
	抗トロンビン（注射）	1990	アルガトロバン	三菱化学／第一製薬	○
	抗トロンビン薬（経口）	2011	ダビガトラン	日本ベーリンゲンゲルハイム	
	抗 FXa（注射）	2007	フォンダパリヌクス	サノフィサンテ創製／GSK（開発）	○
	抗 FXa（経口）	2011	エドキシaban	第一三共	○
		2012	リバロキサaban	バイエル薬品	
線溶系 （血栓溶解薬）	トロンボモジュリン	2013	アピキサaban	BMS・ファイザー	
		2009	トロンボモジュリン α （組換え 改変型）	旭化成ファーマ	○
			ストレプトキナーゼ		
		1983	ウロキナーゼ（抽出 精製）	ミドリ十字・持田製薬	○
	細菌由来線溶 ウロキナーゼ	1983	ウロキナーゼ（組織培養）	アボット／大日本製薬・三菱油化薬品	
		1992	ナサルプラーゼ（組織培養）	ミドリ十字	○
	t-PA （天然型）	1991	アルテプラーゼ（遺伝子組換え）	ジェネンテック／三菱化成・協和発酵	
		1991	チソキナーゼ（組織培養）	旭化成・興和	○
		1996	ナテプラーゼ（遺伝子組換え）	三井東圧・三井製薬・持田製薬	○
	t-PA 遺伝子改変型 （第二世代）	1998	モンテプラーゼ（遺伝子組換え）	エーザイ	○
		1999	パミテプラーゼ（遺伝子組換え）	山之内製薬	○

医薬品開発年表（痛風・高尿酸血症薬）

分類	作用機序による分類	発売年	一般名	研究／開発元 ^(註1)	国産
痛風 高尿酸血症	尿酸排泄促進薬		プロベネシド	科研製薬開発	
		1956	ブコローム	岐阜大・岐阜薬科大・武田薬品 ／武田薬品	○
		1967			
		1978	ベンズブプロロン	Labaz（仏）創製／鳥居薬品	
		1968	アロプリノール	ウエルカム研究所創製	
痛風	尿酸生成抑制薬	2011	フェブキソスタット	帝人ファーマ	○
		2013	トピロキソスタット	富士薬品	○
		1964	コルヒチン		
	痛風特異的抗炎症薬		インドメタシン		
	抗炎症薬の効能追加		ナプロキセン		
			オキサプロロジン		
			プラノプロフェン 等		
			省略		
	副腎皮質ステロイド				

註1

（／）のある場合は（／）の左は新薬研究の主体となった会社を示している。

（／）の右は臨床開発から参加した会社、あるいは臨床開発を主体となつて行つた会社を示す。

ここでは創製は新薬研究の意味で使っている。（・）は共同研究や共同開発を示す。