

年老いたニワトリが運んだ奇跡

高脂血症治療薬・メバロチン

日本発の画期的医薬品として誰もが筆頭に挙げるのが、高脂血症治療薬のメバロチンと言っていいだろう。世界約100カ国で販売され、ピーク時には年間5000億円以上も売り上げたブロックバスターは、動脈硬化の防止が大きな課題となっている今もなお、当時の輝きを失っていない。世界を代表する大型製品の座を欲しいままにしたメバロチン。ドロップアウトと背中合わせだった研究開発の中、奇跡をもたらしたのは、「年老いたニワトリ」だった。

メバロチンのプロジェクトがスタートしたのは1970年代の初め。プロジェクトが始まった当時、コレステロールと動脈硬化の関係は仮説に過ぎず、研究は黎明期にあった。これに呼応するようにメバロチンの開発が進められていったのは、まさに時代が引き寄せた幸運だった。

当時の新薬開発は、いわゆる「無作為探索」が主流。研究者が目的の化合物に巡り合えるかどうかは、まったく偶然に左右されるという時代である。それだけにメバロチン誕生の大きな原動力は、研究者の諦めない姿勢にあった。ハイスループットスクリーニングなど、革新的な技術が全盛期の今では泥臭く聞こえるかもしれないが、こんな研究者の熱い気持ちがメバロチンの開発を最後まで力強く支えたのである。

三共（現、第一三共）は69年、“宝物”を見つける機会を高めようと発酵研究所を新設。コレステロール生合成の阻害をターゲットにし、酵素阻害薬の探索を始めた。当時この試みは疑問視する向きもあり、一つの冒険でもあった。

プロジェクトが本格的にスタートすると、約6000種の微生物を培養し、培養液のコレステロール生合成の阻害活性を測定する毎日が始まった。そんな日々が続いたが、天命は予想外に早くやってくる。研究をスタートさせてからわずか2年目の73年、京都産の米粒に付いていた青カビの一種から、強力なコレステロール生合成阻害作用を持つML-236Bが発見された。二十数段階に及ぶコレステロールの生合成反応のうち、ML-236BはHMG-CoA還元酵素を特異的に阻害することも突き止められた。

都合のいいことに、HMG-CoA還元酵

素はコレステロールを生合成する反応系全体の速度を左右する律速酵素であり、コレステロール合成阻害薬として最も望ましいターゲットと考えられた。しかも、試験管内の実験での作用は強力だった。「目的とする酵素阻害薬を手に入れた!」。十分な手応えに研究者たちは色めき立った。

高揚する気分を内に秘めながら、研究者たちは早速、ラットにML-236Bを投与してみた。ところが、投与方法を変えたり、投与量を多くしても、ラットの血中コレステロールは全く低下しない。「試験管内の実験の手応えは何だったんだ」。期待を裏切る結果に研究者たちは呆然とした。

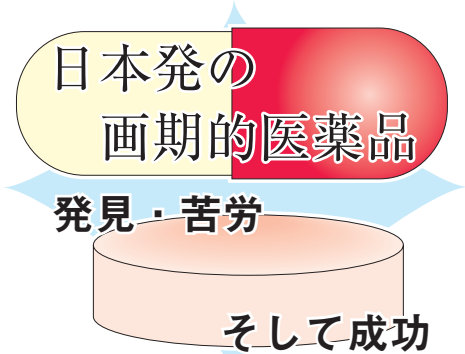
「開発中止!」は納得できない

本当に効果がないのか——。視点を変えて実験をしてみてもコレステロールはほとんど合成されず、確かに効いている。その結果がまた、研究者たちを悩ませた。「なぜコレステロール合成を阻害しても血中コレステロールは低下しないのか?」

通常ならば、この段階で開発中止になる。しかし、あまりに納得できない結果に、足踏み状態での議論が2年間も続いた。絶対にうまくいくはずだ。開発をやめるにはあまりにも悔しい。そんな研究者の思いとジレンマが複雑に絡み合った2年間でもあった。

崖っぷちのML-236Bを救ったのは、年老いたニワトリだった。ニワトリの卵にはコレステロールが多く含まれる。だったら、ニ

世界席卷したブロックバスター



ワトリで試したらどうか。事情を聞いた動物薬の研究グループが、引退間近のニワトリを譲ってくれたのだ。早速試してみると、効果は劇的だった。この実験が、世界で初めてHMG-CoA還元酵素阻害薬の血中コレステロール低下作用を実証したものとなった。

息を吹き返したメバロチンの開発は、定石通り、誘導体や類縁体の合成に進んだが、なかなかML-236Bを上回るものは合成できない。そこに飛び込んできたのが、「イヌの尿中におもしろい代謝物がある」という天の知らせだった。そこで、ML-236Bが水酸化されたものではないかとの推測を立てて検討した結果、イヌの尿中から得られた物質、つまり水酸化されたML-236Bは、微生物からも作られることが分かった。それがメバロチンだ。

強いコレステロール合成阻害作用を持ち、副作用も少ないメバロチンには、前臨床段階から熱い視線が集まった。それもそのはずで、動脈硬化とコレステロールとの関係が続々と明らかになってきたからだ。それだけにメバロチンへの期待も高かった。

周囲の期待に応えるように、臨床試験ではハードルを次々とクリアするばかりか、基礎的な検討では予想できなかったHDLコレステロールの上昇作用や、中性脂肪の低下作用も明らかになったのである。

これらの成果をもとに、87年にわが国で製造承認申請が出され、89年3月にメバロチンは承認を受けた。研究が開始されてから18年半のことだった。全世界を席卷した日本発のブロックバスター、メバロチン。既に特許切れを迎えたが、高脂血症が重大な生活習慣病として注目される現代にあって、その輝きはますます磨かれていくだろう。



定価 本体3,200円（税別・送料別）
B5判 約400頁（2色刷）

株式会社薬事日報社

第15改正 日本薬局方製剤総則に準拠

病院・薬局の実務実習テキストに！
6年制薬学教育のテキストに！

調剤現場の常備手引書に！

- 新しい医療体制における「かかりつけ薬剤師」としての役割・存在意義を明確化 ー地域医療におけるリスクマネージャーとしての役割ー
- 薬事法改正により、副作用等の報告や生物由来製品の管理が義務化され、医薬品の安全性確保の責務について明確化

第十二改訂

調剤指針

日本薬剤師会編

FAX 03-3866-8408

<http://www.yakuji.co.jp/>