

## 「オロパタジン塩酸塩」創製への道

## 日本発の第2世代抗ヒスタミン薬の誕生

協和発酵キリン執行役員研究本部長 大島 悦男

## 創薬研究の光と影

## ー開発の喜びー ◇ 3

いか」との仮説を立て、チャレンジを開始しました。

しかし、不用意に構造変換をすると、主作用が消失するなど悪戦苦闘が続きました。その間、薬理担当者は、愚直にラットモデルでの試験を続けました。それも、ただ薬効の有無を確認するだけでなく、投与後の動物のちょっとした変化も見逃さず報告しました。なかなか思うような結果が出ない中でも、合成研究者と薬理研究者がお互いを信頼して、コミュニケーションを絶やさなかったことが、諦めずに試行錯誤が続けられた要因だったと思います。

低い脳内移行性を確認  
中枢作用の分離に成功

最終的に選ばれたオロパタジン塩酸塩は、分子内に酸性官能基であるカルボン酸と塩基性官能基であるジメチルアミノ基を有する両性化合物で、その脂溶性は第1世代抗ヒスタミン薬に比べ、数十倍も低いものでした。放射標識体を使ったラットの体内分布試験により、本化合物の脳内濃度が血漿中濃度の1/25であり、脳内移行性が低いことも確認できました。

また、特異な化学構造が、結果として高い水溶性をもたらしました。当初は化合物の単離精製にも難儀するほどで、厄介な物性だと思っていました。後にこの高い水溶性が、点眼薬としての応用に結びつくのですから、薬の開発とは奥深く、また面白いものです。

健常人における体内動態試験（臨床第Ⅰ相試験）では、経口投与後1時間で最高血中濃度に達し、半減期は7～9時間でした。未変化体の尿中排泄率は58～73%と高く、代謝を受け難い腎排泄型の薬剤であることが

確認できました。これは、1日2回の投与が好ましく、また患者さんが他のお薬を同時に服用されても、薬物相互作用を起こし難いことを意味します。

通年性アレルギー性鼻炎に適応とした、第Ⅲ相二重盲検比較試験での最終全般改善度（改善率）は62.4%でした。中でも、鼻閉（鼻づまり）に対する改善率は78.1%で、従来の抗ヒスタミン薬の課題とされていた鼻閉にも、効果の高い薬剤であることが分かりました。慢性蕁麻疹に対する第Ⅲ相二重盲検比較試験での改善率は77.7%で、皮膚疾患にも効果の高い薬剤であることが分かりました。

オロパタジン塩酸塩は、経口剤「アレロック錠」として2001年にわが国で上市されました。また、抗アレルギー点眼薬としての開発が行われ、「Patanol」の製品名で1997年に米国で最初に上市され、以来105カ国で医療に貢献しています。

本化合物を主成分とする製剤が「日本発の第2世代抗ヒスタミン薬」として、現在世界中でアレルギー疾患の治療に貢献しています。

今年の3月11日、M9.0の大地震と巨大津波が東日本の太平洋沿岸を襲いました。被災された方々に、心よりお見舞いを申し上げます。自然の猛威を目の当たりにして、ただ打ちのめされる思いです。一方、わが国において毎年34万人の命を奪っていく癌との戦いでは、抗体医薬などの分子標的薬の登場により確実に進展があります。わが国の高度な生命関連技術基盤から生み出される画期的新薬を持って、私たちはもっともっと世界中の人々の健康と豊かさに貢献できると信じています。

創薬とは、明日への希望を創ることであり、かけがえのない命のために働くことです。若い皆さんが情熱を持って私たちと共に創薬に取り組んでいただけることを願っています。

点眼薬は世界105カ国で販売  
アレルギー疾患の治療に貢献

## 青本RENEWAL!! 6年制対応の決定版

医学アカデミーは  
35周年をむかえました

## ●薬剤師国家試験対策 参考書(青本)

## POINT1 青本×WEB &lt;よくある質問を、葉ゼミ講師が動画で解説!&gt;

特に理解の難しい箇所や質問が多い箇所をピックアップし、Q&A方式で分かりやすい解説動画をWEB上に公開します。  
青本×WEBの両輪で、より合理的な自主学習を実現できるようになりました。  
2011.5.1より配信開始!

## POINT2 「実務」を重視 &lt;すべてのテキストが実務テキスト(青本⑨)とリンク!&gt;

新国家試験では「実務」に関する問題が多く出題されるため、これまで以上に臨牀的・実践的な知識の獲得が必須です。  
青本では、実務テキスト「青本⑨」と他のテキスト「青本①～⑧」を連動させることで複合問題に対する学習効率をアップします。

## POINT3 症例問題集 &lt;薬学実践問題対策として、症例問題集(青本⑩)を追加!&gt;

新国家試験の大きな特徴は、総合力・問題解決能力を問う薬学実践問題が、全345問中150問(複合問題130問を含む)を占めていることです。青本⑩/症例問題集は、具体的な症例・処方に対して各科目のテキスト「青本①～⑨」とリンクしているので内容のつながりがわかりやすく、複合問題対策も万全です。

「葉ゼミ」には、開校35年の伝統と全国No.1の実績があります。特記すべきことは、近年の受講者数が2000名を超えているにもかかわらず、高合格率を維持していることです。私たち「葉ゼミ」の教室にはあなたを薬剤師国家試験合格へと導くさまざまなサポートがあります。



## ●薬剤師国家試験対策 問題集

## POINT

- ・過去8年分(領域別7年分+第96回)の国家試験問題をすべて新国家試験形式に改編
- ・日本薬局方第十六改正対応

## ●領域別既出問題集(全9冊)

- ・第89～95回までの過去7年分の問題を出題基準に沿って領域別に分冊しました。

## ●第96回既出問題集

- ・最新の国家試験問題を新国家試験形式に改編し、1冊にまとめました。



学校法人医学アカデミー

薬学ゼミナール

フリーダイヤル 0120-77-8903

ホームページ <http://www.yakuzemi.ac.jp>Eメール [info@yakuzemi.ac.jp](mailto:info@yakuzemi.ac.jp) 葉ゼミ 検索

- 川越教室 ●池袋教室 ●大阪教室
- 渋谷教室 ●八王子教室 ●神戸教室
- お茶の水教室 ●名古屋教室 ●福岡教室