

中外製薬ライフサイクルマネジメント・マーケティングユニット
ライフサイクルマネジメント第二部ライフサイクルリーダー

高橋 文明

創薬研究の光と影

—開発の喜び— ◇ 5

エルデカルシトール創製への道

骨粗鬆症とは一言でいえば、骨が脆くなり、骨折リスクが高くなる疾患。現在、日本に約1200万人の患者がいると推定されるが、治療を受けているのは未だ20%程度に過ぎないとされる。脊椎や大腿骨の骨折は、腰痛や寝たきりの原因となり、日常の動作を障害し、生活の質を低下させる。



高齢化社会が進む日本では骨粗鬆症患者のさらなる増加が予想され、介護費や医療費の増大は大きな社会的問題となっている。

骨が脆くなる主な原因は、カルシウムの摂取不足と女性の閉経による急激なエストロゲン低下による骨吸収促進が考えられる。日本での骨粗鬆症治療の歴史は、1980年代から活性型ビタミンD₃のアルファカルシドールやカルシトリオールが、主に活性型ビタミンD₃の持つ、小腸からのカルシウムの吸収促進効果を期待し、現在までの約30年間、基礎治療薬として使用されている。

2000年に入ると、欧米での大規模臨床試験により、骨吸収の抑制による骨量の増加、骨折抑制のエビデンスが証明されたビスホスホネート製剤や選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) 製剤が使用されるようになった。

今回、新しい骨粗鬆症治療薬のエルデカルシトール (製品名: エディロール) を紹介する上で、活性型ビタミンD₃の創薬研究の歴史を紹介する必要がある。抗ケル病因子として発見されたビタミンDは、生体内で肝臓および腎臓で水酸化され、最終的な活性本体である活性型ビタミンD₃に生合成される。ビタミンDはその多様な生理作用から、現在Dホルモンの位置づけられている。

ビタミンDの創薬研究の扉を開いたのは、81年の活性型ビタミンD₃の分化誘導作用の発見。その後、活性型ビタミンD₃の多様な生理作用から、医薬品として有用な作用を分離することを目的に多くの誘導体が合成、

研究された。私が中外製薬に入社した87年は、まさにアルファカルシドール (製品名: アルファロール) に続く、新たな活性型ビタミンD₃誘導体の創薬研究が盛んに行われている時期だった。

中外製薬では、活性型ビタミンD₃の分化誘導作用とカルシウム代謝改善作用に着目、それぞれの薬理作用を分離するスクリーニングが行われた。活性型ビタミンD₃誘導体の医薬品としての創薬・開発で常に直面する問題は、有用な薬理作用と副作用の高カルシウム血症との分離であり、様々な *in vitro* スクリーニングが試みられた。

しかし、成功確率を上げるためには、労力は非常にかかるが、創薬初期段階での *in vivo* 評価が非常に重要というのが結論のように思われる。中外製薬ではその研究の結実として、分化誘導作用に着目して創薬されたマキサカルシトール (製品名: オキサロール) を、二次性副甲状腺機能亢進症と尋常性乾癬の治療薬として世に出すことができた。

エルデカルシトールは、マキサカルシトールと同時に創薬された化合物。活性型ビタミンD₃の、骨に対する作用を強めることを目的に創薬・開発された薬剤。従来の活性型ビタミンD₃も、小腸からのカルシウム吸収促進によるカルシウム代謝改善作用と、副甲

発売後の「育薬」も製薬企業の使命

状腺ホルモンの低下等を介した骨吸収の抑制作用を併せ持つが、海外から導入されたビスホスホネート製剤やSERM製剤に比べ骨吸収抑制作用が弱く、骨量増加、骨折抑制効果は残念ながら見劣りした。一方で、活性型ビタミンD₃は骨粗鬆症の基礎的病態であるネガティブな生体内カルシウムバランスをポジティブにする有用な特性を有しており、長年にわたり安全に使用されている。

エルデカルシトールは従来の活性型ビタミンD₃の優れた特徴を保持し、かつ骨に対する効果を強めた薬剤。長年アルファロールを使用していただいている会社として、より患者に貢献できる後継品を世に送り出すべく、開発した新規・活性型ビタミンD₃誘導体だ。

エルデカルシトールは第Ⅲ相臨床試験において、骨粗鬆症の最終エンドポイントである骨折抑制効果について、アルファロールに比べ優越性が証明され、今年1月に承認、4月に販売された。

骨粗鬆症治療薬の開発は、骨折をエンドポイントとするため、長期の大規模で質の高い臨床試験が要求される。骨粗鬆症の患者さんで治療しない場合の椎体の骨折発生頻度は、年間10%程度。今回エルデカルシトールは、アルファロールに対する優越性を検証するため1000例、3年間の投与試験を実施している。エルデカルシトールは長い年月をかけて創薬・開発された薬剤だが、ようやく「おぎゃー」と産声を上げ、世に出たばかり。

近年、骨形成を積極的に促進するPTH製剤や投与法を工夫した様々なビスホスホネート製剤も使用できるようになった。これからは、患者病態、生活習慣に合わせて、治療薬を選択する時代になっていくと思われる。

その中で、エルデカルシトールが、その製品コンセプト「従来の活性型ビタミンD₃の優れた特徴であるカルシウム代謝改善作用および安全性を保持し、かつ骨に対する作用を強めた薬剤」が臨床現場で、ドクターや患者さんに評価されるよう、育てていくことが製薬会社の大きな使命と考えている。

ファーネット2012 & 2013

「薬剤師を目指す薬学生」のための求人情報サイト!

西日本中心の求人を100社以上掲載 & 病院特集も定期的に掲載!

ファーネットBOOKプレゼント! PRESENT CAMPAIGN

会員登録者にはもちろん薬局に特化した就活情報紙「ファーネットBOOK」をご宅にお届けいたします! (年4回発行)

今すぐアクセス!
<http://www.pha-net.jp/>

ファーネット 検索



株式会社ユニヴ UNIV CO., Inc
<http://www.univ.co.jp>

大阪本社 〒530-0047
東京支社 〒107-0052

大阪市北区西天満 3-4-15 公冠ビル 2F
東京都港区赤坂 3-2-2 アマンド赤坂ビル 7F

TEL: 06-6361-3601
TEL: 03-5549-2420

名古屋支社
九州支社

〒450-0003
〒810-0001

名古屋市中村区名駅南 1-23-14 大和ビル 7F
福岡市中央区天神 4-6-7 天神クリスタルビル 14F

TEL: 052-533-0361
TEL: 092-721-1027

