

挫折乗り越え40年ぶりの『新薬』開発

帝人・近藤研究室長 近藤 史郎

昨年、痛風・高尿酸血症治療薬のフェブキソスタット（フェブリク）が上市した。尿酸産生阻害剤としては40年ぶりの新薬で、構造も従来と全く異なることから注目されている。

新規痛風・高尿酸血症治療薬

「フェブリク」創製研究への道

振り返れば1988年の暮れ、社内のテーマ提案会で痛風薬の探索を提案した時の聴衆の反応は冷やかであった。当時でも、従来薬アロプリノールが上市されてから既に20年が経過し、薬価も低く国内の市場も小さかった。潜在患者が多く、新薬投入で市場が広がる可能性があることなど、いくつか魅力をアピールしたが賛同する意見は出な

った。
アロプリノールは、基質であるヒポキサンチンの構造異性体で、キサンチン酸化還元酵素（XOR）を競合的に阻害して尿酸産生を抑えるが、その強さはIC₅₀が約1μMと決して強くない。
アロプリノール上市後、論文や特許ではプリン誘導体を中心に、強い阻害作用を持つ化合物が多数発表された。中にはアロプリノールより100倍強いものもあったが上市されることはなかった。脱落理由としてプリン構造に基

創薬研究の光と影

一開発の喜びー ◇7

づく副作用も考えられたが、何かもっと異質な要因があるのではと考えられた。原因を追究するも、なかなか分からず、最後に横浜市大医学部の西野武士教授（現日本医大名誉教授）に話をうかがった。

すると、「通常のin vitro 評価系でのアロプリノールの阻害作用は1μM程度だが、実は代謝物のオキシプリノールがXORの還元型に非常に強く結合する。その強さを測定することは容易でないが、K_d値は約0.001μM（1nM）である。みんなアロプリノールの本質的な強さを見逃している」とのことであった。

これは大きな盲点であった。通常の評価系が論文や正書に公開されており、多くの研究者がそのまま踏襲しているので正しいと信じていたが、そこに大きな落とし穴があった。要は基本的な活性の不足であった。単純な結論ではあったが、高活性体を作ればアロプリノールを超える臨床効果が期待できると考えられた。

その一方で大きな絶望感も感じた。アロプリノールは非常に優れた動態特性を持つ上に、分子量が136と極めて小さい。仮にIC₅₀が1nMという強い阻害剤が得られたとしても、分子量や半減期を通常の薬で考えると、

アロプリノール100mgに対し、計算上は2g以上投与する必要がある。ましてやアロプリノールは長い経験を経て安全性が確立された薬剤。これに勝てるかと考えると大きな不安を感じた。それでも何とか新薬を生み出したいと、期間を2年間に限定して探索を開始した。

「副作用を回避するためのプリン骨格からの脱却」は比較的順調に進み、チアゾール母核や他の複素環でも阻害活性は向上し、目標のIC₅₀；1nMを超える化合物がいくつか得られたが、in vivoの尿酸低下作用は全く認められなかった。仮説の検証ができず悶々とする日々が続き、約束の研究期間2年が近づいたが、アロプリノールどころか、それより低いスクリーニング基準さえクリアできなかった。

諦めかけた90年の夏、最後のデザインだった化合物TEI-5524がしっかりと尿酸を下げ、初めてアロプリノールを超える化合物を手に入れることができた。その後は打ち出の小槌のように、作る化合物がいずれも基準を超え、

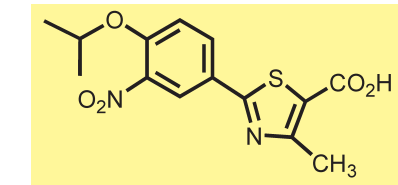


図2 新しいプロトタイプTEI-5524の発見
ところがその充実感もあっさり崩れ落ちた。高活性化合物はすべてニトロ基を含んでいたため、変異原性の不安があった。案の定、Ames試験を行うと全ての候補化合物に変異原性が認められた。この領域でそのようなリスクを持った薬剤の開発などはできない。全てが水泡と歸し、約束の時間も過ぎていたのでプロジェクトを畳む気持ちでいた。

しかし、化合物の絵を見ながらふと立体構造が頭の中に浮かんた。変異原性を起こす要因も突き詰めれば、化合物とタンパクの相互作用である。10化合物を見ているとニトロ基の周辺の立体構造が嵩高いほど変異原性が弱い傾向が見えた。そこで、より高さを発揮できるようなデザインを挙げ、その中から2化合物のみ追加合成した。

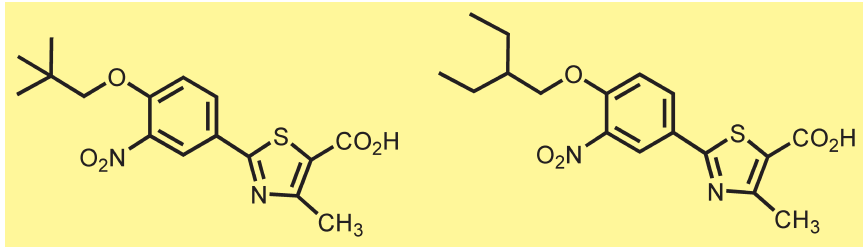


図3 変異原性を回避したデザイン

ニトロ基周辺の立体構造に着目

その結果、わずかな構造の違いではあるが2化合物ともAmes試験は完全なネガティブ。プロジェクトは復活し合成を再開した。2化合物も候補にはなったが、ニトロ基をシアノ基に変換した化合物も同等以上の尿酸低下を示した。詳細な薬効評価や毒性試験などを踏まえ、最終的にはシアノ基を持つフェブキソスタットを採択した。

幾度かの挫折を経ながらも何とか候補化合物が選択できた。その後も本プ

ロジェクトに対する見方はすぐには変わらなかったが、徐々に賛同者が増え、加速度的に研究は進展、臨床効果が確実になると一躍「期待の星」となった。いつ中止を宣告されるか、いつ自ら投げ出すかといった状態が続きながら、何とかプロジェクトを続けてこられた。

特に後半は徐々に研究者の輪が拡大し、開発担当者も一緒になり、臨床開発および承認取得へ向けて多くの力が結集できた。

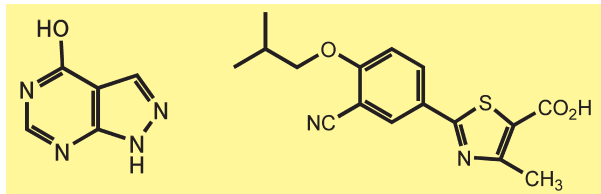


図1 アロプリノールとフェブキソスタット

臨床の専門家がコンパクトにまとめた医薬品情報集

ポケット版
**臨床
医薬品集
2012**

編集責任
星 恵子

薬事日報社

ポケット版 臨床医薬品集 2012

編集責任：星 恵子
(聖マリアンナ医科大学客員教授・
昭和薬科大学薬物治療学客員教授)
A6判(ポケットサイズ)
約1,100頁 2色刷り
定価 4,200 円(税込)

診療・治療ガイドライン
の要点などを集約
＝特記すべき事項
＝臨床に役立つ重要な
基本的注意事項
＝製剤の特性など

54 認知症治療薬

■1 コリンエステラーゼ阻害薬 673 ■NMDA受容体拮抗薬

【1】多量な認知症(アルツハイマー病)の患者が存在する。
①記憶障害、②失行、失認、実行能力の低下、
2. 認知機能障害、④運動機能障害からのいずれか1つ以上
に著しく低下。
3. 認知に急性・持続的障害がある。
4. 1の認知障害は、①認知機能障害(脳血管性
正常性失神、慢性硬膜下血腫、CJD等)、全身性成
欠乏症、②脳血管障害、③物質中毒(薬物の副作用
等)のいずれかである。
5. 1の認知障害が、せん妄時のみに現れるものではない。
6. 他の疾患を除外する。

【2】認知症治療薬のアルゴリズム
認知症治療薬は重症度に応じて選択が異なる。適宜、保
持薬は中等度以上の重症度でコリンエステラーゼ阻害
薬(1)とNMDA受容体拮抗薬(2)の併用はできない(図1参
照)。

【重症度の評価】
認知症は臨床状態に基づき診断を行う。認知症テストの
以下が重症度を評価する上で目安となる。なお、純良
型は、認知症に併発する心理行動症状、興奮、焦燥、
無能や興奮に依らない。
軽度：上記に認知症(物忘れ)による生活や社会活動の障
害が認められない。複雑な道具・変化製品(リモ
ーター)の使用や読字・計算に困難や誤差があること。
中程度：認知症治療薬による基本的な生活や社会活動の
障害、簡単な道具を使う際に失敗あり、最近の出来
事や場所を覚えていないこと。日常生活の維持に
困難が生じていること。
重度：認知症治療薬による基本的な生活活動の著しい障
害(例)「アタリやセリ」の認知症が認められる。最近
などとしていない。家事や日課を忘れ

【1】コリンエステラーゼ阻害薬
donepezil hydrochloride
アリセプト
【2】NMDA受容体拮抗薬
memantine hydrochloride
レミニール
【3】コリンエステラーゼ阻害薬
tacrine hydrochloride
アリセプト
【4】コリンエステラーゼ阻害薬
rivastigmine hydrochloride
レミニール
【5】コリンエステラーゼ阻害薬
galantamine hydrochloride
レミニール
【6】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【7】コリンエステラーゼ阻害薬
physostigmine
レミニール
【8】コリンエステラーゼ阻害薬
neostigmine methylsulfate
レミニール
【9】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【10】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【11】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【12】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【13】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【14】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【15】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【16】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【17】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【18】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【19】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【20】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【21】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【22】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【23】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【24】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【25】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【26】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【27】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【28】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【29】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【30】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【31】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【32】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【33】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【34】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【35】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【36】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【37】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【38】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【39】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【40】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【41】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【42】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【43】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【44】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【45】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【46】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【47】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【48】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【49】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【50】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【51】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【52】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【53】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【54】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【55】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【56】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【57】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【58】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【59】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【60】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【61】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【62】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【63】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【64】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【65】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【66】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【67】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【68】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【69】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【70】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【71】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【72】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【73】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【74】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【75】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【76】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【77】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【78】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【79】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【80】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【81】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【82】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【83】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【84】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【85】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【86】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【87】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【88】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【89】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【90】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【91】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【92】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【93】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【94】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【95】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【96】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【97】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【98】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【99】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール
【100】コリンエステラーゼ阻害薬
pyridostigmine bromide
レミニール