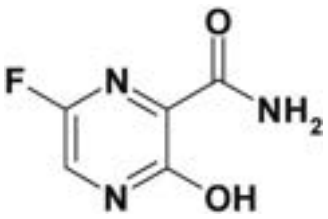
Outstanding Drugs Developed in Japan（日本語版）

Contents

ファビピラビル（アビガン®）	1
イベルメクチン（ストロメクトール®）	2
ファスジル（エリル®）	2
カンデサルタン シレキセチル（ブロプレス®）	3
ドネペジル塩酸塩（アリセプト®）	5
ナルデメジン（スインプロイク®）	6
フェブキソスタット（フェブリク®）	7
エリスロポエチン製剤（赤血球造血刺激因子製剤）	8
α型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド製剤 カルペリチド（遺伝子組換え）ハンプ®	8
コンパクチン（メバスタチン）	9
ナルフラフィン（レミッチ®）	10
セレキシパグ（ウプトラビ®）	11
バロキサビル マルボキシル（ゾフルーザ®）	12

公益社団法人 日本薬理学会
The Japanese Pharmacological Society

1 ファビピラビル（アビガン®）

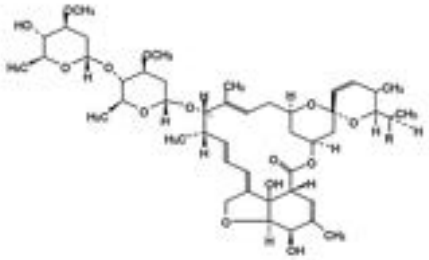


ファビピラビルは、富山大学医学部の白木公康教授と富山化学工業の古田要介博士の研究チームによる共同研究で開発した、RNAウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する薬剤である。共同研究チームは、インフルエンザウイルス活性を指標に化合物ライブラリーをスクリーニングし、新規の小分子、ファビピラビル（T-705: 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide）を発見した。ファビピラビルは、A, B, C型全てのインフルエンザウイルスに対して抗ウイルス活性を発揮し、細胞レベルでは細胞毒性を全く示さない。さらに、5日間のファビピラビルの経口投与 (200 mg/kg/day) により、致死性のH1N1 A型インフルエンザウイルス感染からマウスを完全に回復させた。ファビピラビルは、その活性体である三リン酸体（ファビピラビルRTP）が、宿主細胞のRNA, DNAポリメラーゼ活性に影響することなく、インフルエンザウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼ活性を阻害する。ファビピラビルRTPの正確な作用機序は明らかになっていないが、ファビピラビルRTPはウイルスの新生RNAに取り込まれること、またはインフルエンザウイルスのポリメラーゼに特異的なドメインと相互作用することで、インフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼ活性を阻害していると考えられる。

ファビピラビルはその作用機序が他の薬剤と異なることから、ノイラミニダーゼやM2イオンチャネル阻害剤に対する耐性株に対しても活性を持つ。ファビピラビル本体の耐性化に関しても、各種培養条件下での解析が行われたが、これまでファビピラビルに対して耐性を示したウイルスは報告されていない。実際に、オセルタミビル耐性の致死性H5N1インフルエンザウイルスに対しても、マウス感染モデルにおいてファビピラビルは有意な治療効果を示した。これらに加えて、ファビピラビルはインフルエンザウイルス感染に対して、オセルタミビルと併用することで相乗的な効果を示すことから、新たなインフルエンザ治療法の選択肢と成り得る。これらの報告は、致死性のインフルエンザウイルス感染に対しても、ファビピラビルが重要な薬剤となることを示している。しかしながら、ファビピラビルは催奇形性及び初期胚発生毒性を示すことが報告されている。このため、日本では、ファビピラビルは2014年に条件付きで新型または再興型インフルエンザ感染症かつ他の抗インフルエンザ薬が無効または効果不十分なものに関してのみ承認を得た。また、アメリカにおいてはファビピラビルのフェーズ3試験が既に終了し、承認申請準備中となっている。

ファビピラビルはインフルエンザウイルス以外にも、エボラウイルスにも抗ウイルス活性を示すことが報告され[1)]、エボラ出血熱感染拡大の中で、欧州にて緊急対応としてファビピラビル（アビガン錠）が複数の患者に投与された。また、西アフリカでのエボラ出血熱の流行に際して、日本政府はギニア政府にファビピラビル（アビガン錠）を提供し、患者の治療に使用された。さらに、ファビピラビルは、多くのRNAウイルス対して抗ウイルス活性を持つことが細胞レベルで示されている。以上のことから、ファビピラビルは治療法の確立されていないRNAウイルス感染症の薬剤として期待されている。

2 イベルメクチン（ストロメクトール®）

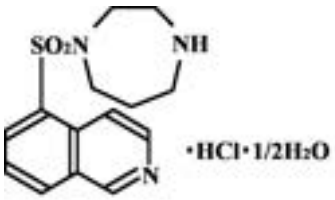


イベルメクチンは視覚障害及び失明を引き起こす熱帯病感染症として知られるオンコセルカ症やリンパ系フィラリア症の治療・予防薬として世界的に用いられている経口駆虫薬である。この薬は大村智博士（北里大学）とウィリアム・キャンベル博士（米国ドリュー大学）によって開発・実用化された。博士らが開発したイベルメクチンはこれらの感染症が蔓延している東南アジアやアフリカから中南米の熱帯地域を中心に無償で提供され、年間で３億人以上の視覚障害及び失明で苦しむ人々を救い、グローバルヘルスに貢献してきた。そして、2015 年にスウェーデンのカロリンスカ研究所は、「線虫感染症の新しい治療法の発見」を受賞理由に、両博士にノーベル生理学・医学賞の受賞を発表した。

イベルメクチン開発の発端は、日本の土壌微生物の探索である。

一般に、土壌中から抗線虫効果を有する土壌微生物を発見することは非常に困難である。しかし、大村博士は標的となる微生物の発見に懸命に取り組み、多大な努力と奮闘の末、未知の放線菌を発見した（*Streptomyces avermitilis*、現在の学名：*Streptomyces avermectinius*）。1974 年、大村博士は静岡県伊東市のゴルフ場から土壌サンプルを採取し、グラム陽性菌（NRRL 8165）を単離して培養し、抗寄生虫効果を調べるためにキャンベル博士にサンプルを送った。NRRL 8165 培養物はマウスにおいて腸管寄生線虫感染に対して強力な活性を示したので、活性成分が精製され、マクロライドファミリーが見出された。大村博士はこれらの天然化合物をエバーメクチンと名付けた。エバーメクチンは、A1、A2、B1、および B2 の 4 つの化合物の混合物である。さらに、エバーメクチンの抗寄生虫活性を高め、ほ乳動物への作用をさらに低減するため、エバーメクチン B1 を有機合成等の手法により改良し、ジヒドロ誘導体イベルメクチンが開発された。イベルメクチンは経口および非経口投与により広範囲の寄生性線虫に対して強力な活性を示した。この物質は、1981 年から動物薬として販売され、イヌ、ウシ、ヒツジ、ブタなどの動物の寄生虫駆除に用いられている。また、イベルメクチンはヒトのオンコセルカ症に対しても極めて有効なことが明らかとなった。イベルメクチンは、線虫の運動性、摂食および繁殖に影響を及ぼし、グルタミン酸によって制御されるリガンド依存性クロライドチャネルに対して作用する。また、イベルメクチンは、無脊椎動物の神経細胞および筋細胞において発現するグルタミン酸依存性クロライドチャネルに対して高い親和性を有し、塩化物イオンに対する細胞膜の透過性を増加させる。この作用により、神経細胞または筋細胞の過分極を誘発し、麻痺および寄生虫の死を引き起こす。注目すべきは、このチャネルは線虫の運動ニューロンや神経索に発現するが、脊椎動物には発現していないことである。さらに、イベルメクチンはガンマアミノ酪酸（ＧＡＢＡ）によって活性化されるクロライドチャネルとも相互作用するため、線虫に特異的な効果があり、ミクロフィラリアの産生を抑制することによって線虫の受精能も阻害する。一方で、哺乳動物細胞のクロライドチャネルに対するイベルメクチンの親和性は非常に低く、イベルメクチンは血液脳関門を容易に通過できない。従って、イベルメクチンは広い安全性を持ち、様々な線虫に対して高い効果を発揮する。

3 ファスジル（エリル®）



Rho キナーゼ阻害剤ファスジルは、世界で最初に薬事承認されたキナーゼ阻害剤である。ファスジルの創薬は脳外科医との出会いから始まった。「クモ膜下出血（SAH）患者の手術を成功裡に終えても、その後脳血管攣

縮が発生すると患者が重篤な状態になり死に至る場合も多い、非常に悔しい」と聞いた。調べると脳血管攣縮は脳血管が高度に狭小化することが原因であるとの論文が多かった。様々なメカニズムが脳血管攣縮の原因であると提唱されていたが決定的なものはなく、多くの試みにも拘らず、当時、SAH 後の脳血管攣縮に対する治療薬は存在していなかった。

私たちは、血管収縮において重要なミオシン軽鎖のリン酸化に注目し、ミオシン軽鎖のリン酸化体を減らすことが脳血管攣縮の緩解に有効であるという作業仮説を立てた。それまで細胞内情報伝達の研究のために各種キナーゼ阻害剤を創っていたので、その知見を活用できるだろうと考えた。また、旭化成のライフサイエンス事業を成功させるためにアンメットニーズの高い疾患の新薬を目指していたのでその方針とも一致した。目標のターゲット・プロダクト・プロファイルを定義し創薬を開始した。キナーゼ阻害、血管弛緩、ミオシン軽鎖リン酸化体測定を始め様々なアッセイ系を組み合わせ、創製された多くの化合物を評価した。そして、ファスジルのプロトタイプに出会った。しかし、「興味ある基礎データであるが、それだけでは駄目だ。イヌの二回 SAH モデルで効果を示して欲しい。それが、臨床試験をする価値があるかどうかの判断基準である」と厳しく言われた。当時、このイヌのモデルに全身投与で効果を示したものがなかったからである。名古屋大学医学部脳神経外科と共同で大変な労力をかけてそのモデルを作り候補物質を試した。最終的に、ファスジル全身投与が有効であると発表したところ、大きな注目を集めた。しかし、First in Class の薬剤に分類されるので慎重に開発を進めた。幸い、承認後のファスジルの臨床使用率は非常に高いようである。SAH 患者の 77％にファスジルが投与されているとの論文もある。

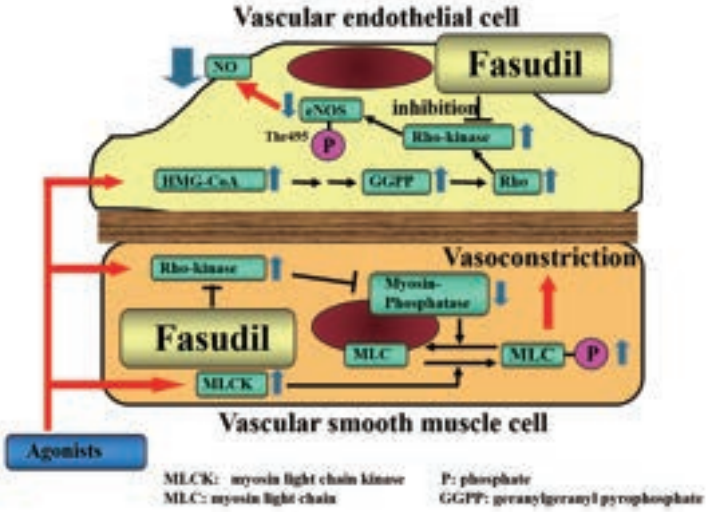
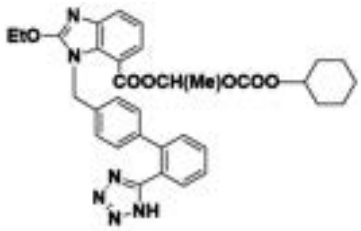


図 1. ファスジルの作用機序

ファスジル創薬で薬理研究者が苦労したことは次の 3 点である。脳血管攣縮の病態が未知であったので様々な基礎研究を行う必要があった。血管疾患の病理における各種キナーゼの機能が不明であった。また、First-in-Class の新薬であったので、ファスジルの副作用の懸念を払拭する研究が必要であった。

ファスジルに続いて、キナーゼ研究は非常に活発になり幾つかのキナーゼ阻害剤が開発された。ファスジルの創薬は多くのキナーゼ研究の先駆けであり、世界の医薬品の研究開発に大きな影響を与えている。

4 カンデサルタン シレキセチル（ブロプレス ®）



アンジオテンシン II タイプ 1（AT1）受容体拮抗薬は、レニン - アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system: RAS) の最終産物であるアンジオテンシン II(AII) の作用を受容体レベルで阻害し、血圧低下作用および高血圧に伴う臓器障害の進展防止効果を発揮する薬剤である。カンデサルタン　シレキセチル（TCV-116）は、武田薬品工業株式会社において創製され、その薬理作用は強力でかつ持続性に優れ、高血圧症に加え慢性心不全に対する効能も有する AT1 受容体拮抗薬を代表

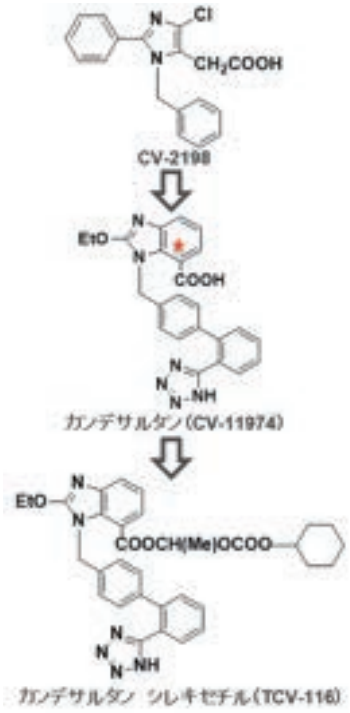


図 1. 構造式：CV-2198（リード化合物）、カンデサルタン（活性体）、カンデサルタン シレキセチル（プロプレス）★7 位カルボン酸

する薬剤になった。

リード化合物となった CV-2198 は、化学研究所における ADAN（2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile）を用いる新規な合成化学反応系の研究過程で合成され、生物研究所において実施していた新規利尿薬の in vivo スクリーニングにおいて 2198 番目に評価された化合物である。その薬理作用は広く検討されたが、著明な利尿作用以外には何ら薬理活性を示さなかった。即ち、新規な合成化学反応系の基礎研究と唯一の薬理作用である利尿作用の発見という巡り合せは、偶然でかつ幸運な出会いであり、まさしく“セレンディピティ”と言える。

興味深いことに、CV-2198 の機序解明の途上で、利尿作用を示さない低用量においても降圧効果を示すことが分かり、最終的に AII による血管収縮を特異的に抑制することが見出された。これが世界に先駆けて非ペプチド型のイミダゾール酢酸を基本骨格とする AT1 受容体拮抗薬を発見した瞬間であり、この発見がロサルタン、TCV-116 に加え、他の拮抗薬の創製に繋がった。

最も作用が強力であった関連化合物 CV-2973 が臨床治験に進められたが、残念ながら有効性が認められず、特許出願後の 1982 年に研究開発は一旦中止された。特許には、CV-2198 や CV-2973 を含む約 200 種類のイミダゾール酢酸関連化合物のウサギ大動脈片における AII 収縮抑制作用が記載されていた。驚く事に 1989 年になって DuPont 社から、武田薬品の特許記載化合物を参照して合成されたロサルタンが報告された。武田薬品では、直ちに大勢の合成研究者を動員して研究を再開した。以前の研究で薬理研究者が構築していた精度の高い in vitro と in vivo 評価系は、正確な構造活性相関の予測を可能にし、ロサルタンを凌ぐ TCV-116 へと短期間の内に到達することができた。

TCV-116 は体内で活性本体であるカンデサルタン (CV-11974) へ代謝される。CV-11974 は競合的な受容体拮抗作用を示すが、AII による血管収縮の最大収縮反応を抑制し、ラットにおける降圧作用は強力で持続的である。その機序として受容体結合後の乖離が緩徐であることが見出され、これが臨床での少用量で強力かつ持続的な作用発現に繋がっていると考えられている。CV-11974 の 7 位のカルボン酸基の位置が 6 位、5 位或いは 4 位にずれただけで極端に作用が減弱するため、宝物として存在していた 7 位カルボン酸置換体 CV-11974 とそのプロドラッグ TCV-116 を発見できたことは、研究の過程で一番ハラハラドキドキした出来事となった。

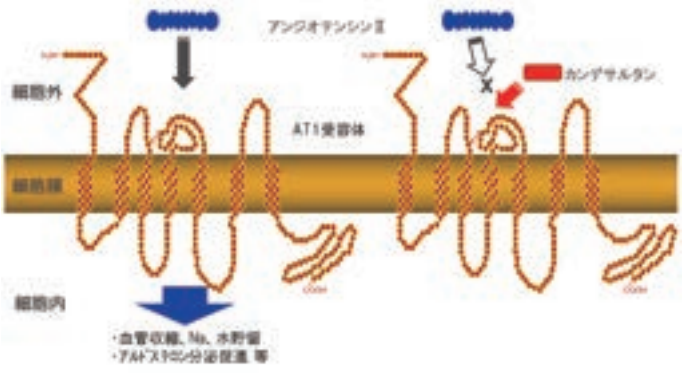
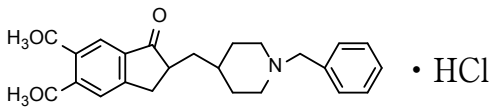


図 2. カンデサルタンはアンジオテンシンⅡの AT1 受容体を介した作用を遮断する事により薬理作用を発揮する。

5 ドネペジル塩酸塩（アリセプト®）



アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における症状の進行を抑制する薬である。アルツハイマー型認知症患者の脳では、記憶に深く関わるアセチルコリンが減少していることが指摘されている。このアセチルコリンの減少を抑制するために、1983 年に杉本らにより代謝酵素であるアセチルコリンエステラーゼ (AChE) の阻害作用を有する薬剤の開発が始まった。このような作用を有する薬物としてタクリンがあったがタクリンは毒性が強いことが大きな欠点であった。このことを回避できる薬物のランダムスクリーニングの中で偶然にも見いだされたのがドネペジルである。杉本らの開発過程を図 1 に示す。化合物 1 をリードにして世界で最も AChE 阻害作用が強い化合物 2 の合成に成功した。しかし化合物 2 はイヌの肝臓で 98％が分解されることが分かった。そこで化合物 2 の体内動態に着目してこれを改善する構造を探索し試行を重ね、ようやく体内動態試験で満足な結果を示すドネペジル（商品名アリセプト）の合成に成功した。記憶に関わる改善効果は明暗ボックス法を用いて評価した。ラットは夜行性の動物で、明室と暗室が連結した実験装置（明暗ボックス）の明室に入れると暗室に移動する。ラットが暗室に入ると床から電気ショックを与え、電気ショックを与えられるという恐怖を記憶させると次回からは暗室に行かなくなる。実験的に前脳基底部・NBM をイボテン酸（神経毒）により破壊して脳内の ACh 含量を低下させた学習障害ラットを明室に置くと、このラットは学習障害を起こしているので電気ショックを受けることを忘れて容易に暗室に入ってしまう。この暗室に入るまでの時間がアリセプトの経口投与で有意に延長し改善効果が認められた。ここにアルツハイマー型認知症のコリン仮説に基づく治療薬が完成したのである。杉本らは、膨大な数の化合物の中からリード化合物の発見に至るまでは大変な苦労をして化合物 1 を発見した。また世界最強の化合物 2 を得た後もバイオアベラビリティーの向上を成し遂げるために相当な努力を要した。さらに、日本での第２相臨床試験の結果により用量依存性がないことが挙がったが、後から臨床試験に入ったアメリカでは大変うまくいき、アメリカでの試験を先行させ成功している。

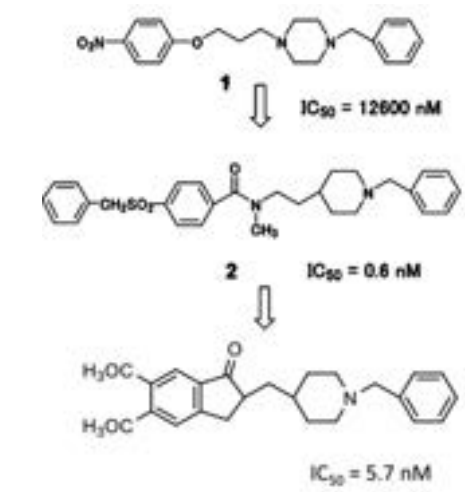


図 1. Donepezil (Aricept®)

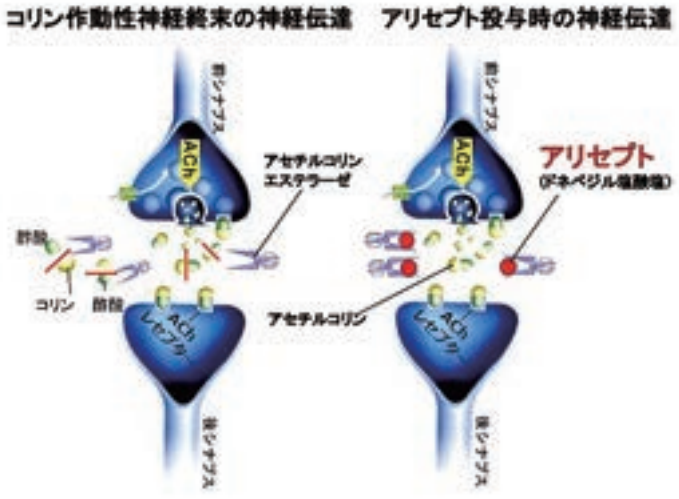
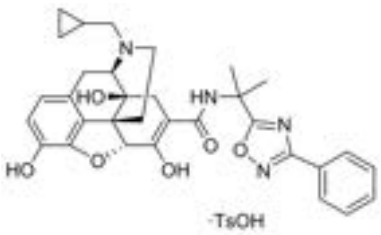


図２. ドネペジル塩酸塩（アリセプト）は、アセチルコリン（ACh）の加水分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼ（AChE）を可逆的に阻害することにより、ACh の分解を抑制し、作用部位（脳内）での ACh 濃度を高め、コリン作動性神経の神経伝達を促進します。
(http://www.aricept.jp/about/behavior.html)

6 ナルデメジン（スインプロイク®）

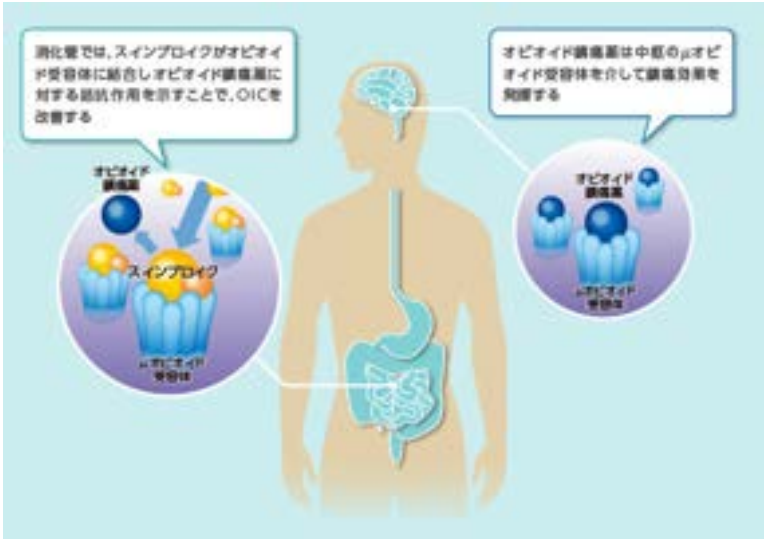


モルヒネなどのオピオイド系鎮痛薬は国内では主に緩和医療で、米国では中等度以上の非がん疼痛を対象に広く使用されている。オピオイド系鎮痛薬は優れた鎮痛効果を示す一方、様々な副作用を呈することが知られている。特に嘔気・嘔吐、便秘、眠気は発現頻度が高く、疼痛管理の妨げになるとともにオピオイド鎮痛薬の使用中止に至ることもある。非臨床試験からモルヒネは鎮痛用量よりも低用量で嘔気・嘔吐や便秘を引き起こすことが明らかとなった。

そこで我々は、星薬科大学の鈴木教授の提案（オピオイド誘発嘔気・嘔吐治療薬としてのδオピオイド受容体選択的なアンタゴニストの創薬）から創薬研究を開始し、より良い疼痛管理を実現し、オピオイド誘発の副作用に苦しむ患者の QOL 改善に貢献することを目指した。そしてその創薬研究の過程ではオピオイドの中枢作用（鎮痛作用）に影響せずに、副作用（便秘、嘔気・嘔吐）を回避するために末梢選択的なオピオイド受容体アンタゴニストを探索することにした。

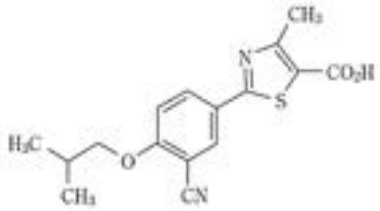
ナルトレキソンはオピオイドの副作用を抑制することが知られているが、同時に鎮痛作用にも影響を与える。そこで高い経口吸収性を保ち、かつ血液脳関門の透過性が極めて低い化合物探索を実施した。これらの特徴を併せ持つ化合物を取得することは難易度が高いものであったが、モルヒナン骨格の 7 位にカルバモイル基を導入することで目的とするプロファイルを持つナルデメジンを得ることができた。ナルデメジンはμ、δ、κオピオイド受容体に対して強力 (0.5 nM、0.27 nM、3.13 nM) なアンタゴニスト作用を有し、ラットにおいて、モルヒネにより誘発される小腸輸送能阻害作用を用量依存的に抑制した。その経口投与における ED50 値は 0.03mg/kg であった。一方、ラットテールフリック試験においてモルヒネによる鎮痛作用の減弱は非常に高用量（10mg/kg 以上）でしか認められず、小腸輸送能試験における抗便秘作用とは大きな乖離が認められた。さらにモルヒネ依存を誘発したラットにナルデメジンを投与しても薬効用量では中枢性の退薬症候は認められず、抗便秘作用と 30 倍の乖離があった。これはナルデメジンの脳内移行性の低さによるものと考えられた。

臨床試験においても、ナルデメジンの 0.2mg 投与はオピオイド系鎮痛薬の投与量にかかわらずオピオイド誘発便秘を改善し、オピオイドの鎮痛作用に対しては影響が認められなかった。すなわち、非臨床で認められたナルデメジンがオピオイドによる鎮痛作用に影響することなく、強力な抗便秘作用を有する特徴は臨床試験でも確認されたのである。



図．ナルデメジンの中枢・末梢オピオイド受容体への作用様式の違い（出典：塩野義製薬 製品情報）

7 フェブキソスタット（フェブリク®）



フェブキソスタットは、帝人の近藤史郎氏らにより開発された尿酸合成酵素キサンチンオキシダーゼ（XO）の阻害薬であり、尿酸生成を抑制する高尿酸血症治療薬です（図1）。血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える高尿酸血症状態が長期化すると、尿酸が結晶化し、関節に溜まれば痛風発作を、腎臓に沈着すると腎機能障害や尿路結石をもたらすため、早期の治療が必要です。尿酸生成抑制薬としては、尿酸の前駆物質ヒポキサンチンの類似体であるアロプリノールが 1960 年代に登場しました。その後、数多くの XO 阻害物質が見出されたものの、アロプリノールを超える薬の開発には至らず、尿酸生成抑制薬はアロプリノールの独占状態でした。一方で、アロプリノール自体の XO 阻害活性はさほど強くなく、その主代謝物であるオキシプリノールに強力な XO 阻害活性があることがわかってきました。後続薬が成功しなかった大きな要因は、アロプリノール自体の活性を指標としたことによる後続薬の阻害活性の強度不足にあると近藤は判断し、まずは強力な XO 阻害活性を追求しました。また、プリン骨格に基づく副作用や薬物相互作用の懸念を取り除くためプリン骨格を持たないことにもこだわり、プリン骨格から 5 員環と 6 員環が単結合した構造へと基本骨格を変更し、幾つかの母核を合成しました。その中で XO 阻害活性が認められたフェニルチアゾールカルボン酸をリード化合物として、強力な XO 阻害活性を示す化合物が複数得られました（図 2）。しかし、ここからが苦難の連続でした。これらの化合物をマウスに投与しても、尿酸低下作用が認められません。合成を試みてはマウスで評価するという作業を繰り返すこと 1 年、ようやくマウスでも強い活性を示す化合物の基本構造（TEI-5524, 図 2）に行き着き、10 化合物以上の候補物質が用意できました。しかし、またしても大きな壁が立ちはだかります。この候補化合物に変異原性の可能性が認められたのです。開発中止も頭をよぎりましたが、その元凶と思われるニトロ基周辺の立体構造を再検討することにより、変異原性のない化合物にたどり着くことができました。さらに、ニトロ基をシアノ基に変換した化合物でも同等以上の尿酸低下作用があることを見出し（図 2）、最終的にはシアノ基を持つフェブキソスタットが臨床試験へと進みました。また、アロプリノールとは異なり、尿中だけでなく糞中にも排泄されるため、腎不全患者でも減薬が必要ないことなども明らかとなりました。かくして構想から 23 年、約 40 年ぶりの尿酸生成抑制薬が幾つものメリットを携えて、2011 年に世の中に送り出されました。

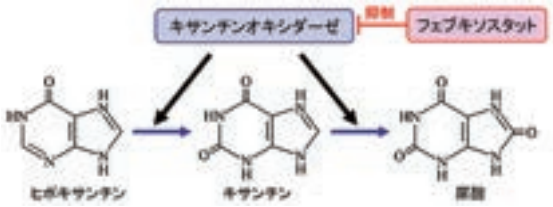


図 1. フェブキソスタットの作用

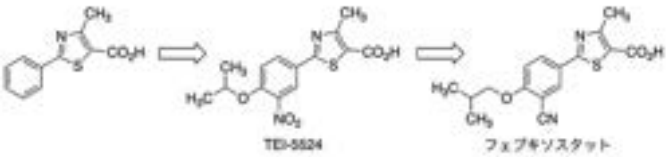


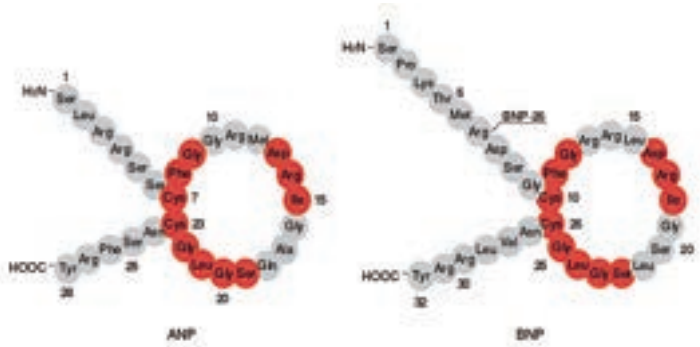
図 2. フェブキソスタットの開発経緯

8 エリスロポエチン製剤（赤血球造血刺激因子製剤）

エリスロポエチン製剤は、今やほとんどの腎性貧血患者に投与される世界で数兆円市場の薬剤である。熊本大学の宮家隆次氏は、1964 年よりおよそ 13 年の歳月をかけて再生不良性貧血患者の尿を約 2.5 トンを使用し、1976 年に世界で初めて純化ヒトエリスロポエチンを得ることに成功した。低温での抽出作業が必要であったが、当時は低温室もなく、真冬に窓をすべて開け放ってカラム操作を行なったという。その後、大学の助手室を改装して低温室を作って精製を進め、活性の測定には年間 3,000 匹近いラットを使用したという。1985 年に精製品を用いてヒトエリスロポエチン遺伝子をクローニングし、組み換え型エリスロポエチンの臨床治験も同年より始められた。日本では 1990 年より透析施行中の腎性貧血治療薬としてエスポーが発売され、今日の腎性貧血患者治療の道が開かれることになった。このように、エリスロポエチン製剤の発見は、日本人の粘り強い研究力が新薬を生み出した典型例である。

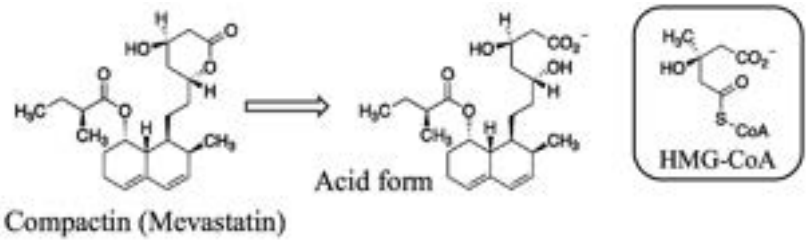
9 α型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド製剤 カルペリチド（遺伝子組換え）ハンプ®

国立循環器病研究センターの寒川賢治氏は、心房で合成される心房性ナトリウム利尿ペプチド Atrial Natriuretic Peptide (ANP) を発見し、1984 年に公表した。その後、ANP は直ちに日本国内で急性心不全の治療薬、あるいは心不全診断薬としての開発が進んだことから、今では日本のトランスレーショナル・リサーチの大成功例として語り継がれている。特筆すべきは、寒川氏独自のペプチド解析技術により、研究開始からわずか 2 カ月でヒト心房から ANP の単離と構造決定が終了し、直ちに降圧や利尿作用などの ANP の薬理学的作用が実験的に明らかにされたことである。このようなスピーディーな研究開発は、日本の科学技術によって創薬活動が加速化された典型的な例であると言えるでしょう。これに次いで、脳で合成される脳性ナトリウム利尿ペプチド Brain Natriuretic Peptide (BNP) も寒川氏によって発見され、1988 年に公表された。この BNP は心室でも合成・分泌されることが示され、今では最も頻用される心不全診断薬となり、海外では治療薬としても使用されている。以上、寒川氏により発見され、臨床応用されるようになった ANP と BNP は、今や世界中で心不全の診断・治療薬として使用されており、最近では癌の転移抑制薬などへの応用開発も進んでいる。



出典：ナトリウム利尿ペプチドとその受容体を介する心臓・血管保護作用 . 心臓 . 41(12): 2009.

10 コンパクチン（メバスタチン）



コレステロールには、食事により摂取する外因性コレステロールと、主に肝臓で合成される内因性コレステロールがあり、ヒト体内では内因性が多くを占めます。内因性コレステロールの合成を抑制し、補償的に LDL 受容体を増加させ血中 LDL コレステロールの肝臓への取り込みを促進して、その血中レベルを低下させるのがスタチン系薬です（図 1）。スタチンは、三共の研究者だった遠藤章博士により発見されました。遠藤博士はコレステロール低下薬の開発を目指し、そのターゲットとしてコレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素に狙いを定めました。リソースは博士が得意とする菌類です。6,000 余株の菌類の探索により、1973 年に青カビ *Penicillium citrinum* の培養液中にコレステロール合成を阻害する活性を見出しました。初のスタチン、コンパクチン（メバスタチン）の発見です。しかし、そう事はうまく進みません。ラットにコンパクチンを 1 週間投与しても血中コレステロールの低下は認められませんでした。一方、1 回だけの投与なら 3 － 8 時間は効果が認められます。実は、肝臓の HMG-CoA 還元酵素が 10 倍にも誘導されていたのです。この結果を受け、コンパクチンの開発は中止されました。しかし、界面活性剤 Triton WR-1339 の投与により血中コレステロールを上昇させたラットではコンパクチンの効果が認められたことから、遠藤博士は血中コレステロールが正常のラットだから効果が出ないのではと考え、コレステロール含量の高い卵を毎日生んでいる産卵鶏に目を付けました。産卵鶏ではコンパクチンにより血中コレステロールが劇的に低下し、またイヌやサルでも効果が確認されました。コンパクチンの復活です。かなりの高用量でラットに肝毒性が認められるという障害はあったものの、家族性高コレステロール血症ホモ接合体の患者でも副作用なく血中コレステロール低下効果が認められたことから、1978 年に臨床試験が開始され順調に進んでいました。しかし、1980 年にコンパクチンの開発は突如打ち切られました。理由は開示されていません。一方、1978 年に三共を退職して東京農工大に移っていた遠藤博士は、コンパクチンにメチル基がついたモナコリン K を紅麹菌から発見しました。これはメルク社が別のカビ *Aspergillus terreus* から発見したメビノリンと同一物質で、後にロバスタチンとして商業化スタチンの第 1 号となりました。その後、続々とコンパクチンの HMG-CoA に酷似する部分（上図）を含む半合成

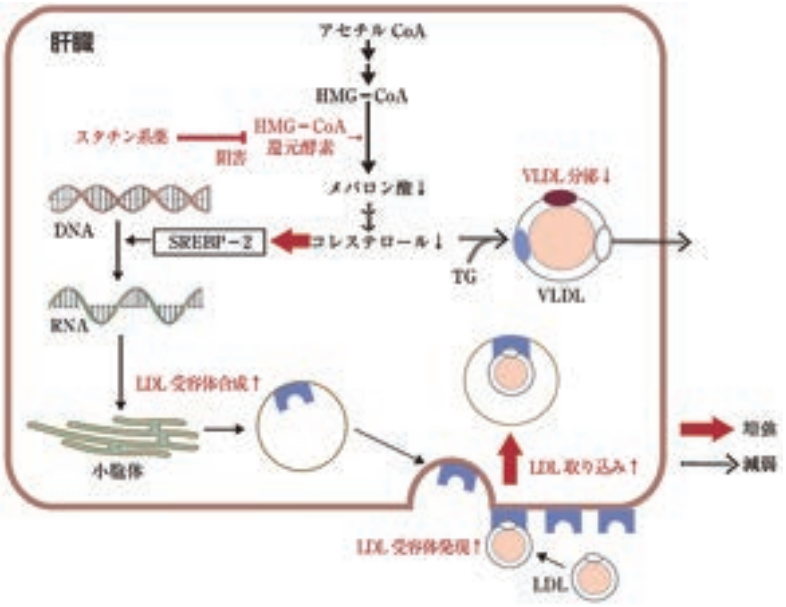
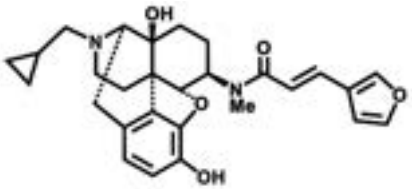


図 1. スタチン系薬の血中 LDL コレステロール低下作用
（「学際的創薬科学論」（京都廣川書店）より引用）

スタチンが開発され、コレステロール低下薬としてのスタチンの地位は確立していきました。後に急増した虚血性心疾患の治療に、スタチンが欠くことのできない薬となったことは言うまでもありません。

11 ナルフラフィン（レミッチ®）



オピオイド受容体がμ、δ、κの3つに分類され、薬物依存性がμ受容体に起因することが報告されて以来、熾烈なκ作動薬の開発競争が始まった。世界中がアップジョン社の報告したU-50488Hの構造を模倣した化合物を開発する中で、我々は、メッセージ－アドレスの概念と内因性オピオイドの部分構造とアクセサリー部位の概念に基いて内因性κオピオイドペプチドのダイノルフィンのN末端と共通の構造にこだわり下記の独自構造を開発した[2,3]。100社以上がU-50488Hの模倣品を開発し、依存性は分離できたが、ほとんどすべての類似品は重篤な薬物嫌悪性のため、臨床試験初期で撤退した。唯一、我々、東レによるナルフラフィンのみが依存性および嫌悪性の分離に成功したが、眠気などの鎮静作用のため、術後疼痛の適用はかなわなかった。この時点で開発中断を余儀なくされたが、ナルフラフィンの他の適用を模索する中で、κ作動薬の止痒効果が報告され、腎透析の患者の重篤な痒みの特効薬がないことに注目した。そこで、止痒薬としての開発を志したが、痒みの動物モデルがなく困っていた矢先に、幸いにも富山医大の倉石らによる動物モデルが発表され、このモデルでの止痒効果を確認できた。このデータを腎透析の医師に見せたところ、医師のほうから積極的な臨床試験を提案され、すぐにこの効果は臨床試験で確認できた。この結果により2009年に承認が得られ、鳥居薬品より「レミッチカプセル」として発売が開始された。本薬物は市販後調査で80％以上の効果が確認され、さらに、肝疾患患者の重篤な痒みにも適用拡大に成功し、現在まで順調に販売されている。本薬物の特徴は投与量が非常に微少（2 μg/body）のため懸念される副作用はほとんどないことである。さらに注目すべきは、重篤な痒みに対する薬物がなかったため、患者の痒みは病気と見なされず、我慢を強いられてきた。レミッチが市場に出た後は、その効果により、治療対象と見なされるようになり、積極的治療が行われている。また、レミッチの市販以来、痒みの機序の解明も進むようになり、ピッツバーグ大学のRossらと共同研究により、長年の謎であった痒いと引っ掻く理由の解明にも繋がった[4]。

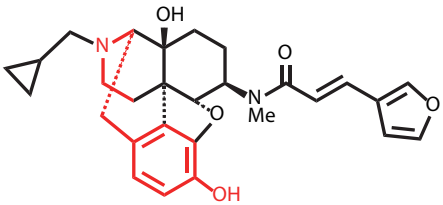
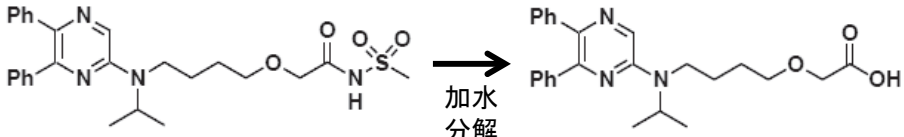


図1. ナルフラフィンの構造（赤の部分はチロシンの部分構造）
モルヒナン骨格を有するためオピオイド受容体以外の受容体には結合しない。κ受容体に選択性が高いため、依存性の発現はないが、他社のκ作動薬の有する嫌悪性も発現しない。

12 セレキシパグ（ウプトラビ®）



セレキシパグ　　活性代謝物　MRE-269

日本新薬がプロスタサクリン（PGI_2）受容体アゴニストの研究に着手したのは、今から約 20 年前のことになります。PGI_2 は、血管内の PGI_2 受容体（IP 受容体）を刺激して、血管拡張作用などを示す内因性物質です。PGI_2 はその有用性から医薬品に応用されていますが、血中半減期が極端に短いことが課題でした。これを改善した PGI_2 誘導体が開発されたものの、より効果が持続する薬剤が求められていました。

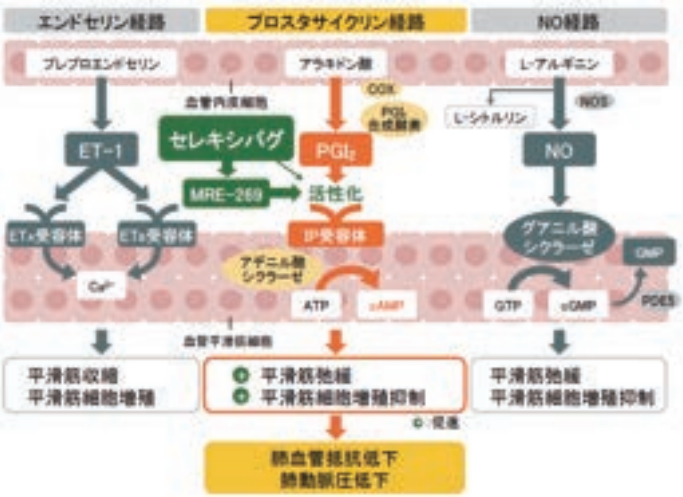
そこで私たちは、経口投与可能で有効性が持続する IP 受容体アゴニストの創出を目標に研究を進め、非プロスタノイド構造のセレキシパグ（開発記号：NS-304、商品名：ウプトラビ® 錠）を見出しました。セレキシパグは、経口投与後に体内で MRE-269 に変換され、MRE-269 の血漿中濃度が長時間一定水準で維持されます。そして、MRE-269 が強力かつ選択的な IP 受容体アゴニスト作用を示します。

このような特性を持つセレキシパグの適応症として、動脈硬化性の疾患を第一に考えましたが、より適した疾患として肺動脈性肺高血圧症（PAH）が有力と考えました。PAH は、肺動脈圧が異常に高くなる致死的な稀少疾患です。PAH への十分な治療法は長年存在しませんでしたが、中心静脈から PGI_2 を持続注入する治療法が開発されて、予後は大きく改善しました。しかし、本治療法には患者さんの利便性が課題となりました。その後、経口の PAH 治療剤が複数開発されて、治療環境はさらに改善したものの、今なお PGI_2 持続注入療法が最も有効な治療法です。そこで、効果が長時間持続する経口の IP 受容体アゴニストは PAH に有用と考え、セレキシパグの適応症に PAH を選定しました。

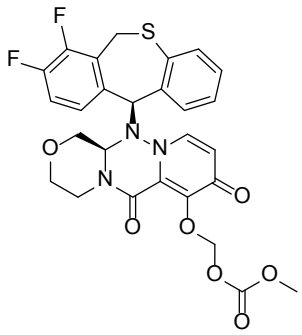
しかし、患者数から考えて日本のみでの治験実施は困難でしたので、欧州での開発を先行させました。Phase I 試験では、セレキシパグ投与後の MRE-269 の半減期は約 8 時間と良好な薬物動態特性を示し、セレキシパグの用法・用量の根幹である用量漸増法での安全性も確認できました[5]。

これに続く欧州 Phase II 試験は、全例で他の PAH 治療剤を併用している難易度の高い条件下での薬効評価でしたが、肺血管抵抗（PVR）の主要評価項目を達成できました[6]。ここが、成否の分岐点であったと考えています。その後、Phase III 試験（GRIPHON 試験）が、世界 39 カ国、1156 例を対象に国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験として実施されました。主要評価項目である病態悪化イベントの発現を、セレキシパグ群はプラセボ群と比較して 40% 有意に低下させました[7]。国内でも PVR を主要評価項目とした非盲検 Phase II 試験が行われ、有効性が確認されました[8]。

以上のように、長期血中持続性と作用の選択性を示すセレキシパグは、PAH への有効性が臨床試験で証明され、国内では 2016 年 9 月に承認、11 月に発売されました。現在セレキシパグは、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）及び閉塞性動脈硬化症（ASO）でも国内で治験中であり、適応の広がりも期待されます。



13 バロキサビル　マルボキシル（ゾフルーザ®）



バロキサビル　マルボキシルは、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を治療する薬である。インフルエンザウイルス感染症の治療に広く使用されているノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬は、ハイリスク因子を有する患者や重症患者で明確な治療効果を示した例が限られていること、薬剤感受性低下ウイルスが流行する恐れがあること、NA 阻害薬の吸入剤については吸入可能な患者や年齢が限られることなどから、幅広い患者に対して簡便に投与可能で、より有効性の高い治療薬が望まれている。

NA 阻害薬の課題を解決する新薬の標的として、我々はキャップ依存性エンドヌクレアーゼ (CEN) というインフルエンザウイルスのメタロ酵素に着目した。CEN は、宿主細胞由来 mRNA のキャップ構造をウイルスの mRNA 合成に転用するという特徴的な反応を担う酵素であり、ウイルス選択的な薬剤標的として最適と考え、2006 年に探索研究を開始した。当時は、ウイルスゲノムの転写反応を *in vitro* で再現する簡便なアッセイ系の報告が無かったが、宍戸らは、高感度で多検体処理可能なアッセイ系構築に成功し、ヒット化合物として化合物 1 を見出した（図 1）。河井らは、化合物 1 に対して疎水性ファーマコファの探索を行い、酵素阻害活性と抗ウイルス活性が大幅に改善した化合物 2 を見出した。極性官能基であるカルボン酸部分の除去とコンホメーションの固定化を検討することで活性が更に 100 倍向上し、様々なインフルエンザウイルス株に対して低濃度でウイルス増殖抑制を示すバロキサビル活性体を導いた（図 2）。最後に、メタル結合部位をマスクすることで経口吸収性を改善したプロドラッグであるバロキサビル　マルボキシルに到達した。本薬は 2013 年から前臨床研究を開始し、2015 年 10 月に厚生労働省より先駆け審査指定制度の対象品目に指定され、2018 年に 1 回のみの錠剤の服用で治療が完結する新しい薬剤として、日本と米国でそれぞれ承認された。

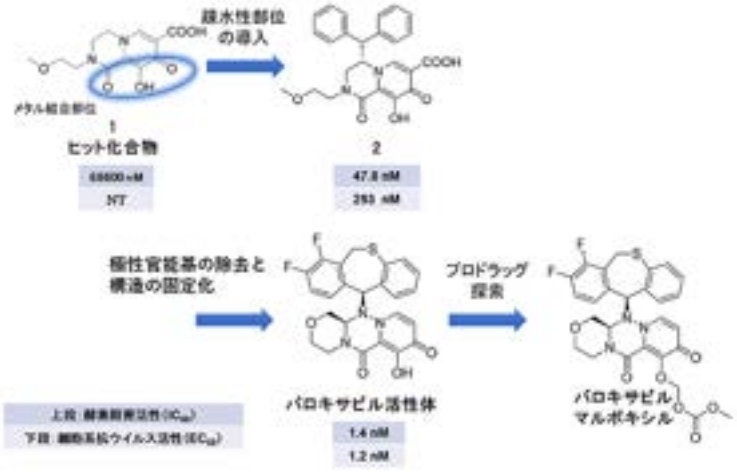


図 1. メタル結合部位を有する CEN 阻害剤の探索研究

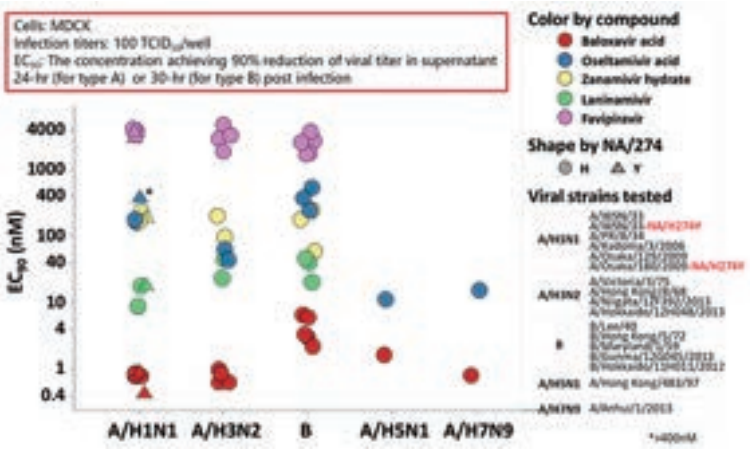


図 2. 機々なインフルエンザウイルスに対する増殖抑制効果

参考文献

1) Guedj J et al., PROS Med. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002535, 2018
2) Nagase H et al., Chem. Pharm. Bull. 1998;46:366-369
3) Kawai K et al., Bioorg. Med. Chem. 2008;16:9188-9202
4) Gordon A et al., Neuron 2014;82:573-586
5) Priska K et al., Am. J. Cardiovasc Drugs 2015;15:195-203
6) Simonneau G et al., Eur. Respir. J. 2012;40:874-880
7) Sitbon O et al., N. Eng. J. Med. 2015;373:2522-2533
8) Nobuhiro T et al., Circ. J. 2017;81’1360-1367

執筆協力者（敬称略）

ファビピラビル；椎森 仁美、今井 由美子（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所）
イベルメクチン；市田 悠、今井 由美子（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所）
ファスジル；浅野 敏雄（旭化成株式会社）
カンデサルタン　シレキセチル；野田 昌邦、西川 浩平（武田薬品工業株式会社）
ドネペジル；杉本 八郎、山西 嘉晴、土　裕、小倉 博雄、飯村 洋一、山津 清實（エーザイ株式会社）
ナルデメジン；金政 利幸（塩野義製薬株式会社）
フェブキソスタット；近藤 史郎（帝人株式会社）
コンパクチン；遠藤 章（株式会社バイオファーム研究所、東京農工大学）
ナルフラフィン；長瀬 博（筑波大学）
セレキシパグ；桑野 敬市、舟木 俊治（日本新薬株式会社）
バロキサビル　マルボキシル；宍戸 貴雄、河井 真（塩野義製薬株式会社）

編集者（日本薬理学会研究推進委員会）

赤羽 悟美　岩崎 克典　石川 智久　高井 真司　戸村 裕一
成田　年　西山　成　福永 浩司　若森　実　渡邉 裕司