

合成屋が新薬開発を夢見て



岩田 宙造*

New Medicine: Dreams of a Synthetic Organic Chemist

Key Words: 「New Medicine」 「Dreams」

新しい薬を開発することは、私共にとっては大きな夢であり、目標でもあります。

近年我が国においても、ピカ新と呼ばれる全く独創的な新薬が生み出されるようになってきました。その新薬の販売権を巡る動きが「世界的な製薬業界の再編の引き金になっているのでは」という観測すら流れる時代になってきています。とはいってもピカ新と呼ばれる医薬品の発明は世界的に見てもまだまだ非常に可能性の低いものであります。現在日本では新薬誕生の確率は約4000個の化合物を合成してそのうち一つという具合です。動物を使った前臨床の段階から臨床試験に進みますと、動物に効いても人間に効かなかったり、動物では認められなかった副作用が人間では認められたり、“お薬”として使用されるまでには多くのハードルをクリアしなければならず大変なことであります。10年前に新薬の開発には10年100億円かかると言われたものですが、今ではその環境はもっと厳しくなり、多くの労力と時間を投資しても“お薬”となる確率は低くそのリスクの大きさに驚かされます。

合成屋の一人としては、ピカ新の開発は第一の夢ではありますが、せめてその次としてゾロ新でもいいから新薬の開発という夢があります。ゾロ新というのは既に使用されている医薬品を先導化合物としてそれらの短所、欠点を補い、例えば副作用を少なくしたり、吸収をよくしたり等をして、さらによりよく効く“お薬”ということであります。私どもは有機合成化学の研究を進める一方、この夢に向かって努力してまいりました。

振り返ってみますと私どもの学生時代には元気のでる薬としていろいろなビタミン製剤及び保健薬がブームになり、国内の多くの製薬会社がそれぞれに苦勞をされて、しかるべき製品を生産販売していました。当時ビタミン類の合成に関する特許は沢山知られていたのですが更に別の良い合成法をとのことから、時々指導教授から外国の新着雑誌に報告されている新反応をビタミン類の新規合成法に応用できるかどうかの実験を依頼され、何度か実験したことを懐かしく思い出します。その当時日本では製法特許の時代でありました。

その後、炭酸脱水素酵素阻害を作用機作とする新しい利尿薬の開発が東大医学部の先生達と共同で始められました。グループの一員として既存のリード化合物(先に発見され、お手本になる化合物あるいは医薬品)を参考に種々のスルホンアミド系化合物の合成を行いました。薬理試験結果の報告が待ち遠しく、不満を持ったことを思い出します。また類縁体の合成の仕事は私どもにとっては労力と成果が比例せず、合

* Chuzo IWATA
1935年3月25日生
昭和40年大阪大学薬学部大学院卒業
現在、大阪大学薬学部製薬化学科
薬品製造学、教授、薬学博士、薬
品製造学、有機合成化学
TEL 06-879-8210
FAX 06-879-8214
E-Mail iwata@phs.osaka-u.ac.
jp



成屋は新薬開発においては縁の下の力持ち的存在であることをつくづく痛感させられました。これらの研究に関して、先生はいくつかの特許を取られたようですが、それまでで終わりました。

しばらく間があいて1976年(昭和51年)日本に物質特許制度が導入され、企業はそれまで以上に積極的に新薬開発に力を入れるようになりました。私も薬品製造学講座を担当することになって、再び本腰を入れて新薬開発のための仕事を再開する事になりました。

一つは制癌剤の開発に大きな夢をかけました。幸い企業の優秀な、特に薬理に詳しい相談相手を得て up-to-date の情報が得られ、励ましあいながら仕事を進めることが出来ました。リード化合物はアルカロイドで、その化合物は私の大学院終了の頃単離構造決定され、その強力な作用から一躍世界的に有名になったものです。当時の合成屋にとっては最高の標的化合物でした。しかし副作用が余りにも強く、いくつかの合成の報告はなされましたが、それ以上“お薬”にまでは発展しませんでした。

しかしその強い効力から日本でその誘導体の詳細な薬理作用の検討がなされ、副作用が大きく軽減され抜群の効力を示す化合物が見付けられ、再び注目を集めることになりました。もとのアルカロイドは中国で生育した植物から単離されたもので、その植物の入手はなかなか困難でありました。この様な事情を知ってか中国は輸出をストップしてきたとの噂も耳にしました。そこでまず流行の組織培養について検討されましたが、当時良い結果は得られませんでした。私達は開発先行の化合物が天然物から直接誘導された化合物であることから、天然物からは直接誘導できない類縁体をデザインし、その合成を行うことにしました。学生さん達の協力を得て数年間いくつかの化合物を合成しその制癌作用を種々条件下で調べ、その有効性および副作用について一応の成果を得つつあったとき、米国の会社が先行している企業と同じ様な考えでデザインした、すなわちアルカロイドから直接誘導される類縁化合物ではありますが、副作用を大幅に低減させたものが見つけられ、Phase

I*に入ったとの情報が入り、ゾロ新としては早くても3番目の“お薬”となり、協同研究している会社の都合もあり開発する環境が厳しい状況になり、中断することになりました。類縁体合成に大変な努力をしてくれた学生さん達には、会社との約束もあり、現時点では公表できず全く申し訳ないことになってしまいました。

一方、別な会社と血栓溶解剤および、トロンボキサンA₂阻害剤の開発を行う事になりました。これも一応それぞれにリード化合物があるのですが、「出来れば新しいスクリーニング(検定)法を考えていただいて」、ということでスタートしました。これに関しては、外国を含めて数件の特許をとることになり、数年間全く順調な展開で、年2回の研究会も希望に満ち、討論も期待にあふれていました。後者のトロンボキサンA₂阻害剤に関しては特に開発候補化合物も決まりその生産製造方法も検討され、いくつかの問題も解決し、前臨床試験も順調に進み、約5年を経ていよいよ臨床試験の第一歩 Phase I* に入ることとなりました。自分達の合成した化合物がいよいよ人間に役立つ“お薬”になるかどうかの最初の関門であります。病院からの結果を一日千秋の思いで待ちました。なかなか会社から連絡がなく心配していたのですが、悪い予感が当たってしまい全くこれまでに動物実験の段階では見られなかった副作用の問題が起こって来ました。当然会社側も色々検討して下さったのですが、人間でしか発生しない副作用ですので現時点ではどうにもならず、結果としてペンディングになりました。この様な問題に対して合成屋としては直接何も出来ず、こんなに悔しい思いをしたことは有りませんでした。種の違い、動物と人間の違いをまざまざと思い知らされました。これまでに費やした時間及び費用は人件費を含めて莫大であり、結果的に会社に対し大変な迷惑をかけたことになりました。ここで新薬の開発について改めてその困難さをつくづく感じさせられ、企業での新薬開発の苦労を痛感しました。

次に検査薬にタッチすることになりました。魚毒、特に時々記事にもなるフグ毒の検査薬の開発です。これは会社からアイデアを提供され、

私共としてはその目的に沿って合成可能な誘導体をデザインし、それをもとにいくつかの化合物を合成しました。免疫反応を利用する方法であり、また検査は直接人間に投与するものではないことから副作用は全く問題にならない仕事でして、これは一応の結果を得、特許を申請することになりました。後はご活用いただければと願っている次第であります。

利尿剤を初めとして、ファイトアレキシン(植物の生体防御物質の総称)の合成と抗菌活性、フェロモンの合成と農薬への応用、アルカロイド類縁体の合成と抗癌剤の開発、複素環化合物の抗高脂血症、および血栓溶解剤の開発、さらにはアミノ磷酸化合物の抗炎症作用等、殆どが私自身の独断と偏見をもとに化合物をデザインし、研究室に所属された学生さん達の忍耐と努力により合成が検討されました。途中私としては幸いに色々と夢を見ながら、新薬開発をトライする事ができました。新薬開発の仕事は有機合成化学の研究とは両立しない点が多いのですが、いくつかの会社の方々のご協力をいただいて進めることができました。最後にいよいよ大学を去る日を前にして、多くの講座出身者の諸

先輩の温かい理解と御援助のもと、さらに沢山の企業の方々のご厚意により私なりに充実した大学生活を過ごさせていただきました事に対し、心から感謝致しますと共に大変幸せに思っています。私が講座を担当することになってからも、卒業生の中には、会社でご自身の努力と勉強でデザインし合成されて新薬を開発されたり、また、開発途中であつたりする人達がおられる事、そのような話を聞くにつけ自分の事のように嬉しく思っています。私にできなかった、ピカ新の開発に、卒業生の人達が次々と成功してくれればと願っております。

〈注〉

*申請するまでに必要とされる臨床試験には、Phase IからPhase IIまでであり、Phase Iは健康な成人に投与して毒性、副作用のチェックをし、どの用量まで安全に投与できるかをみる。Phase II、実際の患者について薬の効果がどのくらいの用量でできるか。Phase IIIは比較試験(二重盲験試験、ダブルブラインド試験)とされている。

