

新薬開発のプロセスとその具体

- 医薬品開発(創薬)と適正使用
- 古典的医薬品開発
 - ポール・エールリッヒ、色素療法;サルファ薬からの創薬
 - ジェームズ・ブラック卿(医師から薬理学者へ);橋本虎六先生
- ACE 阻害薬(蛇毒から降圧薬)、薬理学者と化学者
- t-PA(血栓溶解薬)、遺伝子工学者と臨床医
- SG-75からニコランジル(シグマート®)へ
 - 東北大学の伝統、カリウム(K⁺)チャネル開口薬の発見

第84回 SH情報文化研究会 (幹事: 飯箸泰宏・貴美子)

20190519 (日) 北とぴあ、王子駅北

柳澤輝行

東北福祉大・健康科学部 / 東北大・医・分子薬理学 (名誉教授)

薬理学の回顧と展望

<http://hdl.handle.net/10097/62969>

著者 橋本 虎六、藪内 洋一、橋本 敬太郎

著者(HASHIMOTO Koroku, YABUUCHI Yoichi, HASHIMOTO Keitaro)

発行年 1996-03

出版者 大塚製薬株式会社

登録日 2016-02-17

公開日(投稿完了日) 2016-02-17

登録者コメント 柳澤, 輝行

生体内情報伝達と医薬品

なぜ薬は効くのか

- はじめに；生体の成り立ち、階層性（分子から）
- 情報伝達系（細胞外、細胞内）、構造と機能
- 受容体、情報伝達物質そして医薬品
- 循環器系、血圧調節と医薬品
- まとめ・メッセージ

講演資料は、<http://id.nii.ac.jp/1330/00000590/>

第82回 SH情報文化研究会（幹事：飯箸泰宏・貴美子）

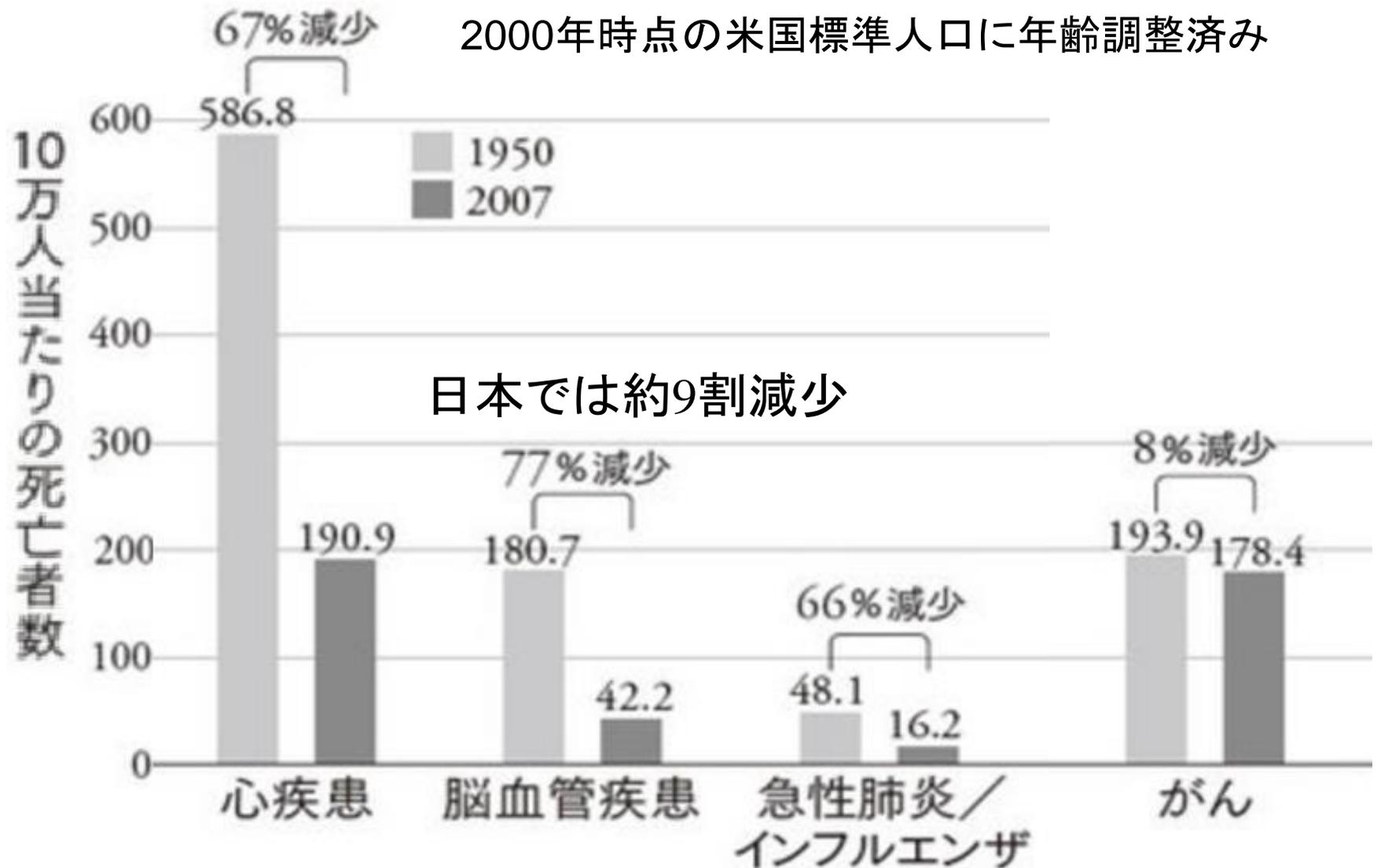
20190224（日）北とぴあ、王子駅北

柳澤輝行

東北福祉大・健康科学部／東北大・医学部・分子薬理学

米国における死因の比率の変化

『ジエンド・オブ・イルネス』より



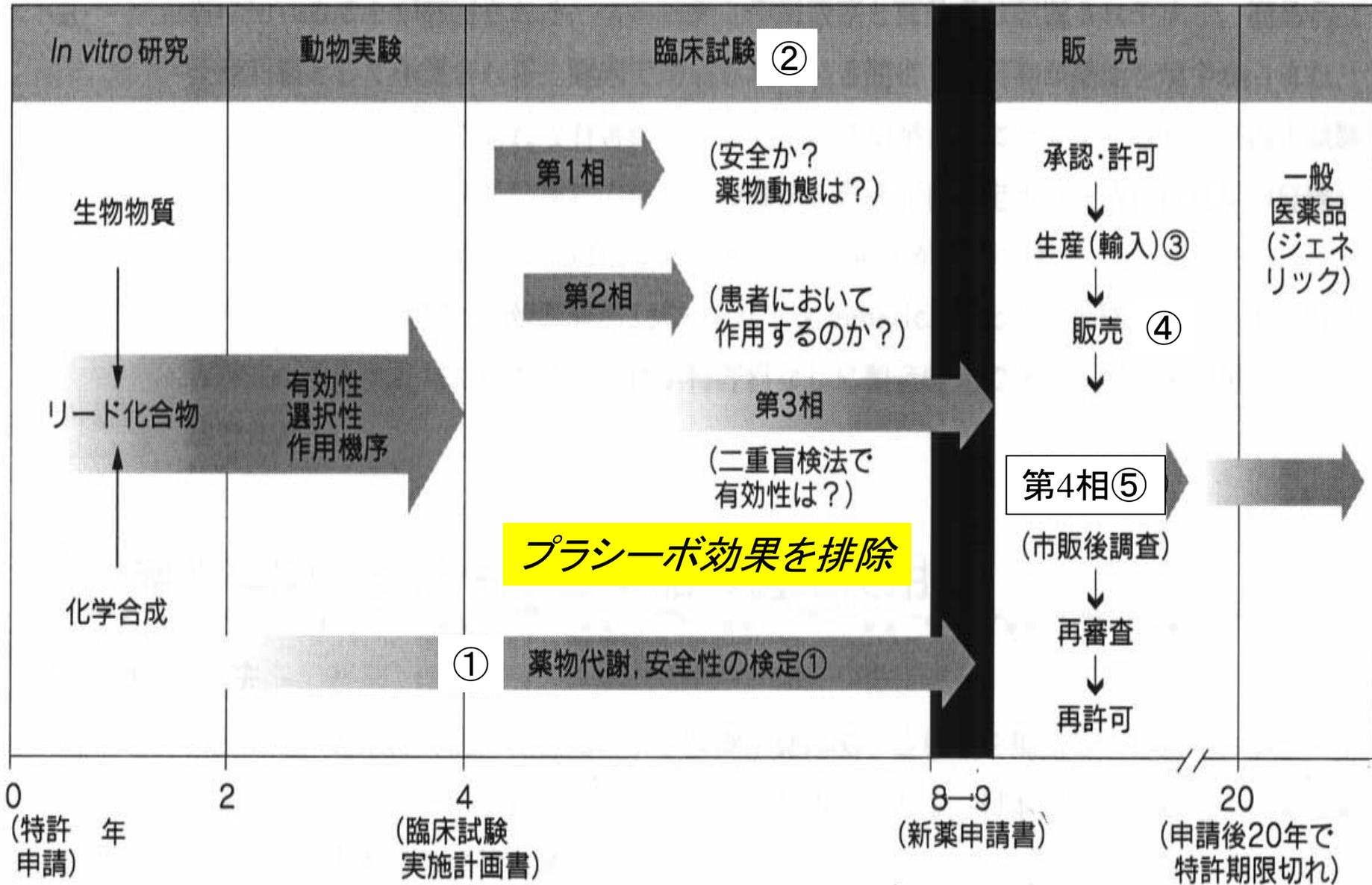


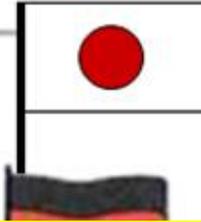
図 1-13 薬物開発と販売までの過程 文献^{1,4,5)}より改変.

①GLP; ②GCP; ③GMP; ④GQP、GVP; ⑤GPSP

新薬開発力のある国はわずか！



第4相 認可

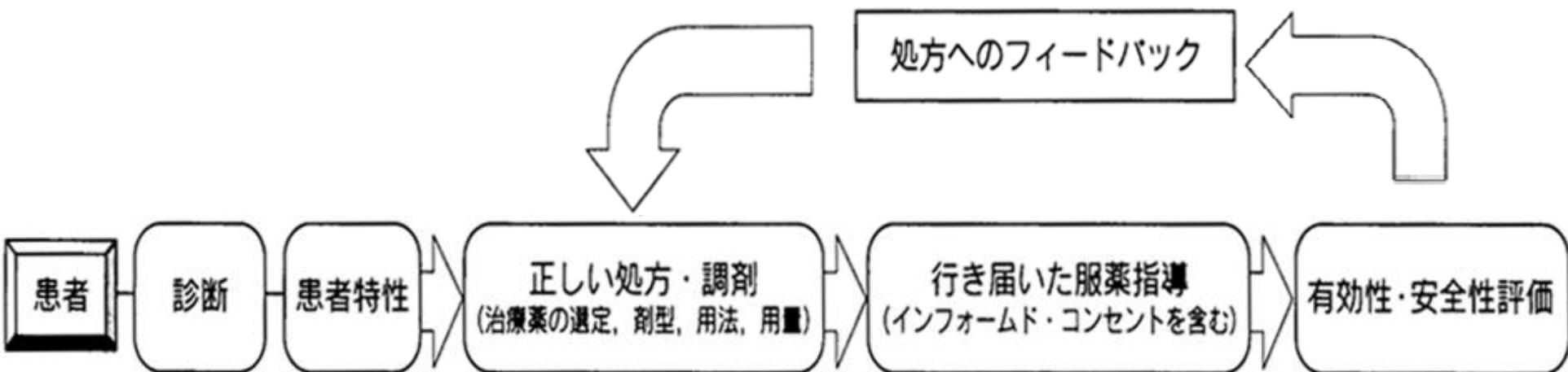


現在用いられている医薬品は消毒薬も含め、**95%は最近の80年間に開発された。**

ジェネリック薬
長期的な評価

新薬の開発においては、医学や薬学だけでなく理学、工学など幅広い分野の技術が必要で、しかもゲノムやITなど最先端で高度な知識・技術が求められる。こうした技術力を備えている国は世界でも10カ国にも満たない。日本はそれらの国々の中でもトップクラスの技術を持つ国として、世界中で認められるような新薬を開発している。日本で開発されたくすりは、欧米をはじめ多くの国々でも発売され、世界中の患者さんの治療に使われている。

医薬品の適正使用法



適正使用法とは、① 的確な診断、② 患者の特性、③ 病態にかなった正しい処方と調剤(治療薬の選定, 剤型, 用法, 用量)、④ 行き届いた服薬指導(インフォームド・コンセントを含む)、⑤ 有効性・安全性評価、⑥ 医薬品についての絶えざる評価の処方へのフィードバックからなっている。

薬物開発シーズの可能性・ニーズの掘起し

副作用は
新薬の種

このような不具合を良くして。

新薬開発のプロセスとその具体

- 医薬品開発(創薬)と適正使用
- 古典的医薬品開発
 - エールリッヒ、色素療法; サルファ薬からの創薬
 - ジェームズ・ブラック卿(医師から薬理学者へ)
- ACE 阻害薬(蛇毒から降圧薬)、薬理学者と化学者
- t-PA(血栓溶解薬)、遺伝子工学者と臨床医
- SG-75からニコランジル(シグマート®)へ
 - 東北大学の伝統、カリウム(K^+)チャンネル開口薬の発見

第84回 SH情報文化研究会 (幹事: 飯箸泰宏・貴美子)

20190519 (日) 北とぴあ、王子駅北

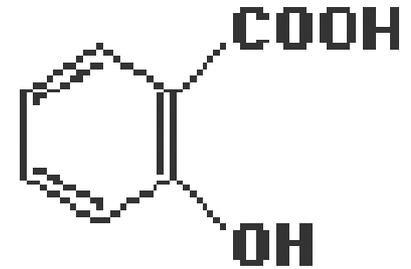
柳澤輝行

東北福祉大・健康科学部 / 東北大・医・分子薬理学 (名誉教授)

楊柳、ヤナギ

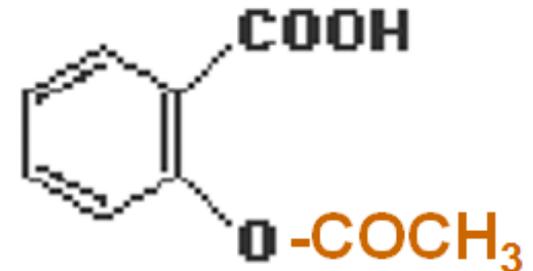
楊柳觀音

Salix alba



サリチル酸

lead compound



Aspirin

昔から、痛みをとる働きがあると伝えられてきたヤナギの木。日本でも、古くから楊枝として使われてきた。その後、化学的な研究を重ね、1819年にヤナギの木から有効成分サリシン、1829年サリチル酸(スピール酸)を発見し、1859年に合成した。

飲みやすいようにと解熱鎮痛薬(**アスピリン®**)をつくり、バイエル社が1899年に販売に成功した。

エールリッヒ「結合せざるもの、作用なし。」



1854-1915。ドイツの医学・免疫学者。ブレスラウ、ストラスブルク大学で学び、コッホ研究所をはじめ諸研究機関を経て、フランクフルト実験治療研究所所長（1899-1915）。

主な業績は組織染色法、毒素と抗毒素の定量法、最初の抗体産生理論である側鎖説の提唱（1900）、**色素療法**、化学療法の開発（梅毒特効薬サルバルサン（606号））。

1908年、ノーベル生理学医学賞受賞。

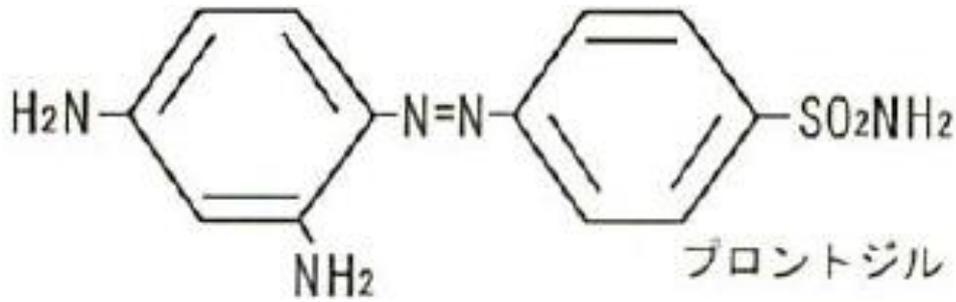
Ehrlich, Paul: Corpora non agunt nisi fixata.

『まんが医学の歴史』茨木保 医学書院、2008

『薬の散歩道－薬理学入門』仁木一郎 メディカル・サイエンス・インターナショナル社、2010

Ehrlichから Domagk, Gerhard (1895-1964) へ

後に、薬効と色とは関係のないことがわかり、サルファ薬という感染症治療薬が生まれた。またこの系列の薬や色素をもとにして、利尿薬、スルホニル尿素薬（糖尿病治療薬）やクロルプロマジン（抗精神病薬）などが生まれた。



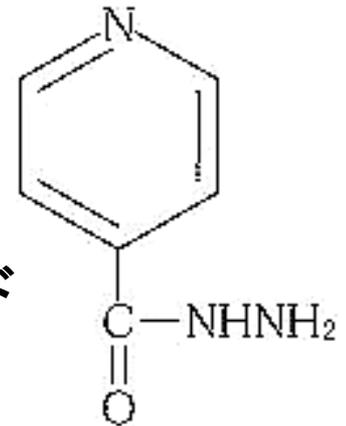
赤色、1935年



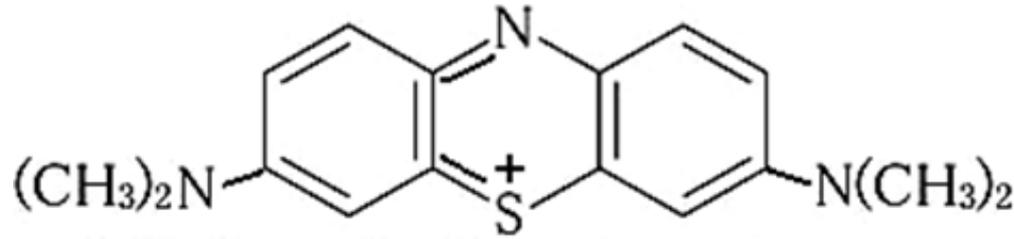
サルファ薬誘導体

ドーマック: 1939年にノーベル生理学・医学賞を辞退、1947年、第二次世界大戦後にあらためて受賞

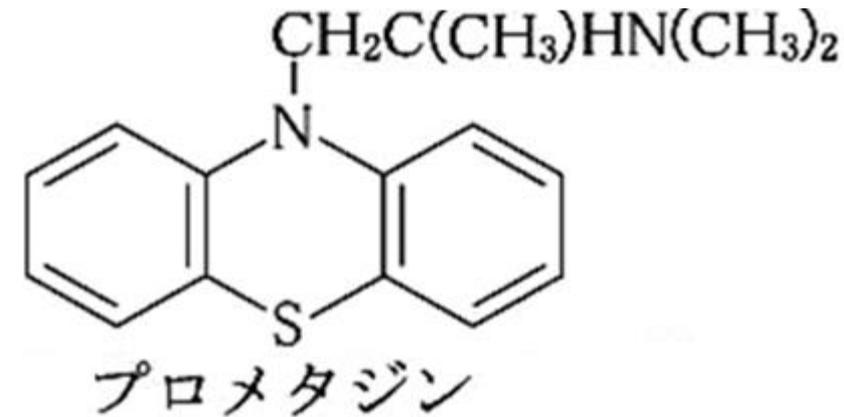
抗結核薬
イソニアジド
1951年



色素療法(メチレンブルー)から



3,7-bis(Dimethylamino)-*phenothiazin-5-ium*

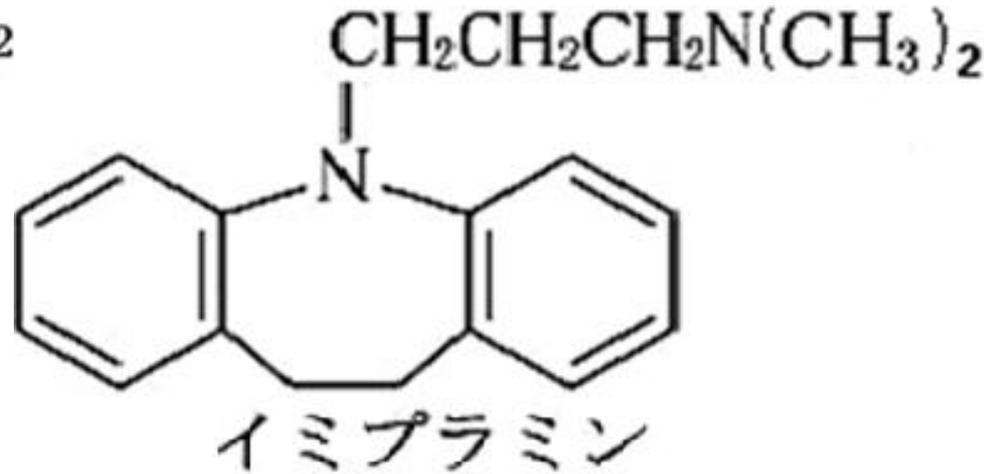
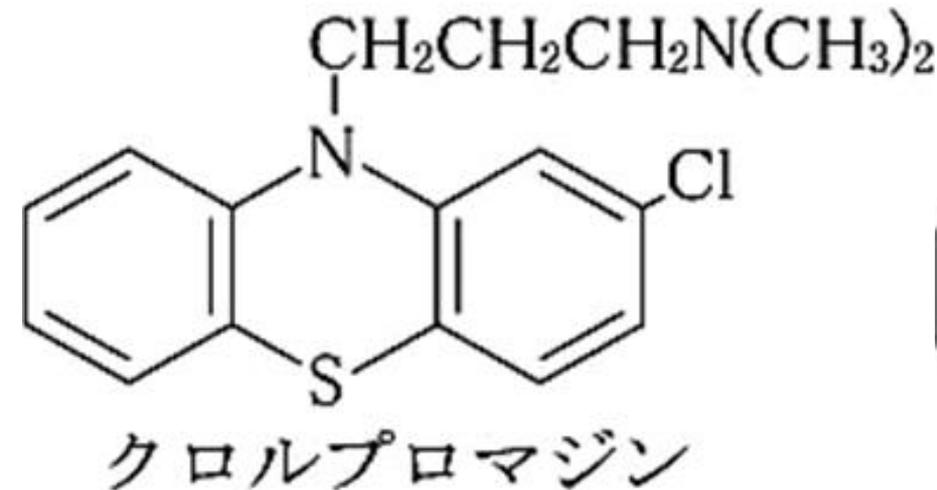


フェノチアジン系抗ヒスタミン薬

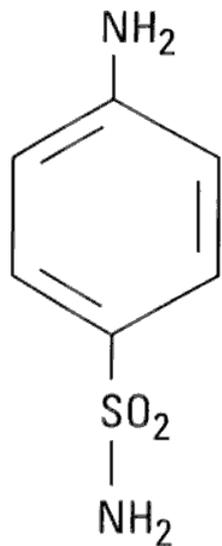


抗精神病薬

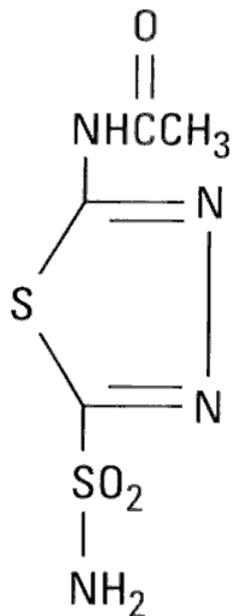
統合失調症・うつ病治療薬



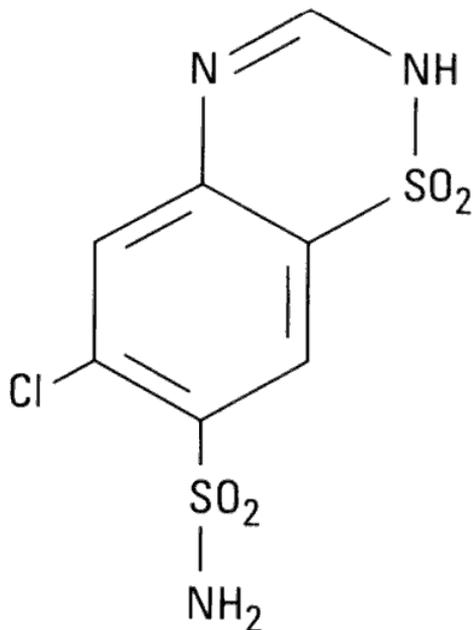
利尿薬の開発はサルファ薬から



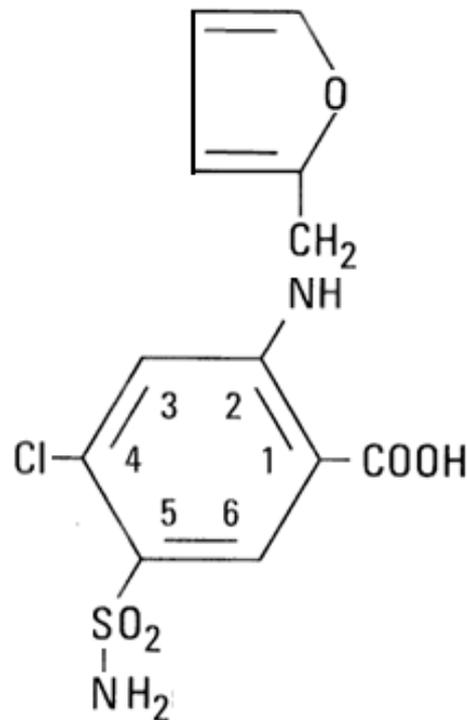
サルファ薬



アセタゾラミド



チアジド系利尿薬
利尿降圧薬

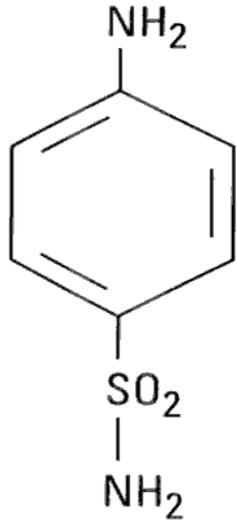


フロセミド
浮腫・肺水腫治療薬

セレンディピティ serendipity (「偶察力」偶然と察知力)

「当てにしていけないものを偶然にうまく発見する才能」 科学技術においては、間違いがもたらした偶然から発見や開発につながっていく話がよく聞かれる。

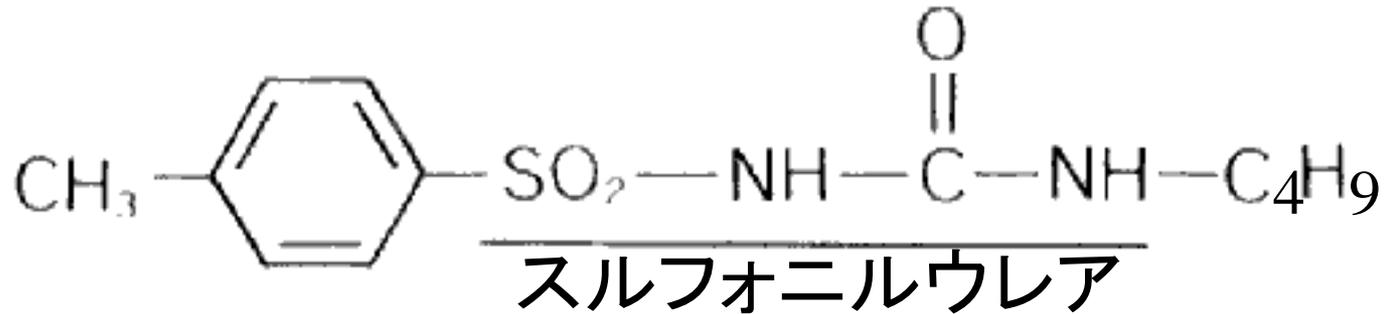
スルフォニルウエア; 血糖降下薬



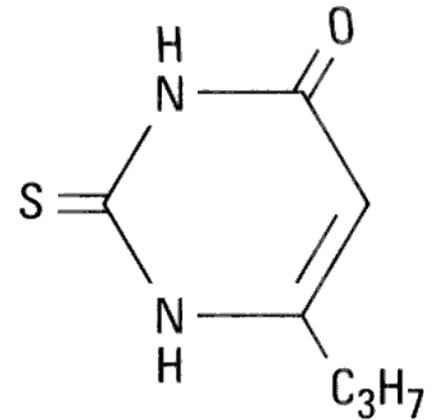
サルファ薬

**低血糖
(副作用)**

トルブタミド



**甲状腺腫
(ラット)
TSH分泌↑
T4生成↓**



プロピルチオウラシル

チオウレア;
バセドウ病治療薬

Sir James W. Black (医師から薬理学者に)

(14 June 1924 – 22 March 2010)



標的は受容体
出発はアゴニスト

橋本虎六先生

1911.3.2

1990.3.14

メキシサミン(β遮断作用発見、1961年)

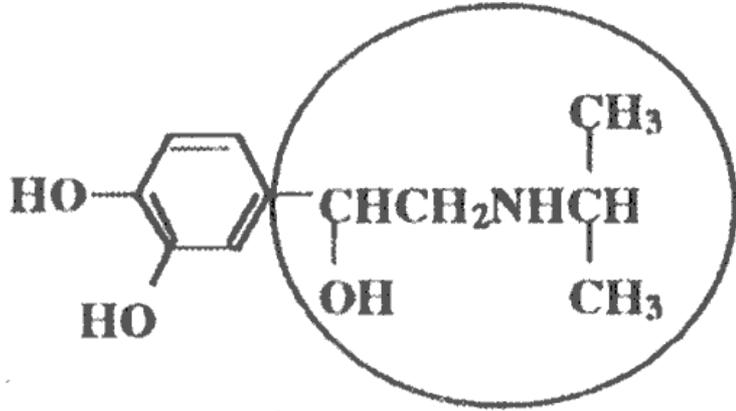
ニフェジピン(カルシウム拮抗薬)

1988年ノーベル賞

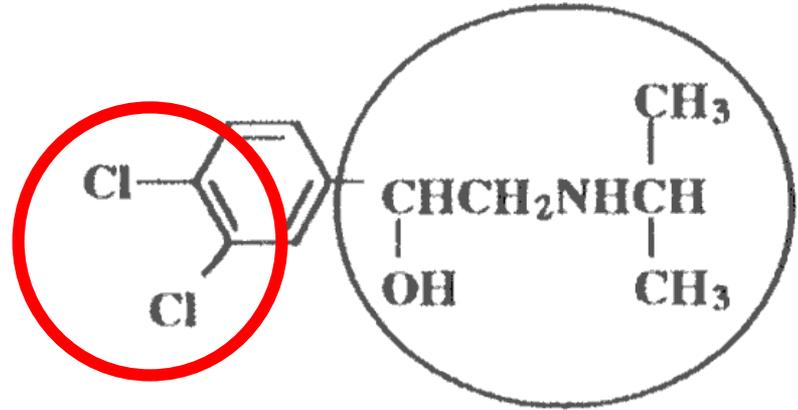
プロプラノロール(1964年、β受容体遮断薬、狭心症治療薬)

シメチジン(1976年、ヒスタミンH₂遮断薬、胃潰瘍治療薬)

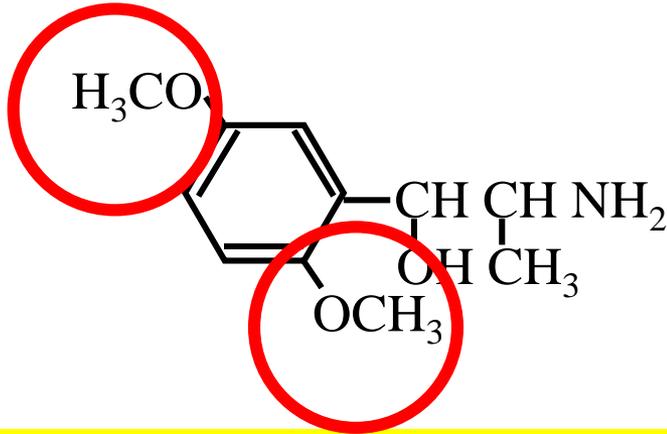
アドレナリンβ 受容体拮抗薬 (Dr. Black)



イソプロテレノール



ジクロロイソプロテレノール(β_2 blocker)

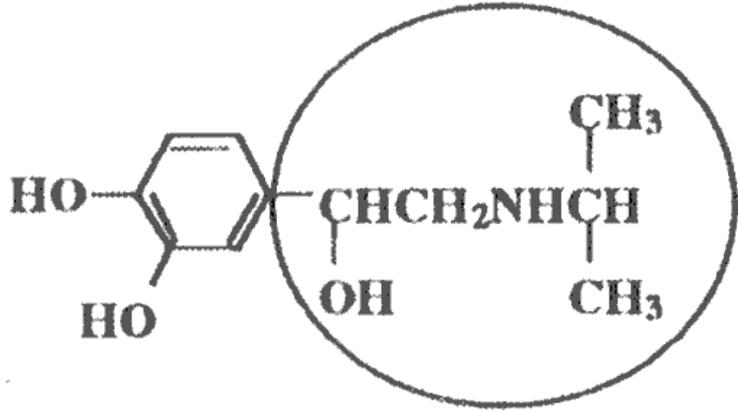


Cf. 橋本虎六先生メキシサミン
(α_1 agonist; β_2 blocker)

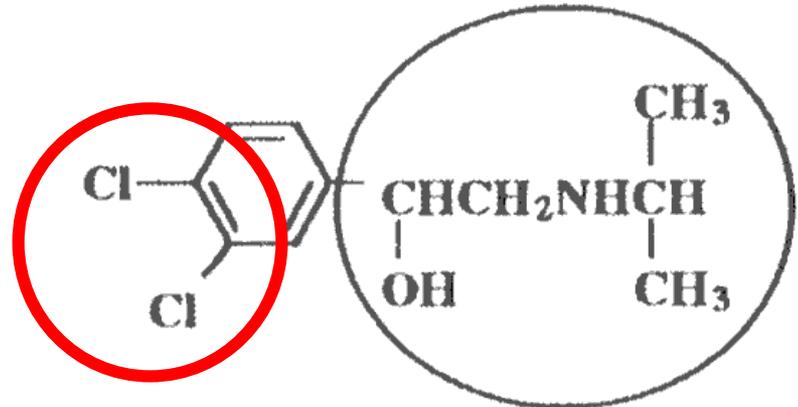
アイデア

選択制と高親和性を保証している側鎖はそのままに、ベンゼン環を大きくすると、 β 受容体の遮断作用を示す。

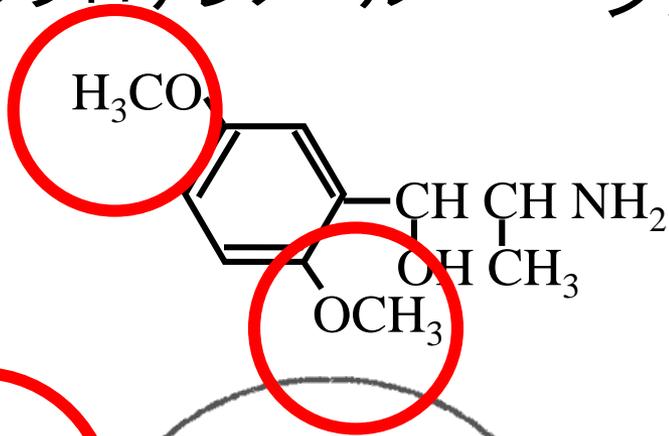
アドレナリンβ 受容体拮抗薬 (Dr. Black)



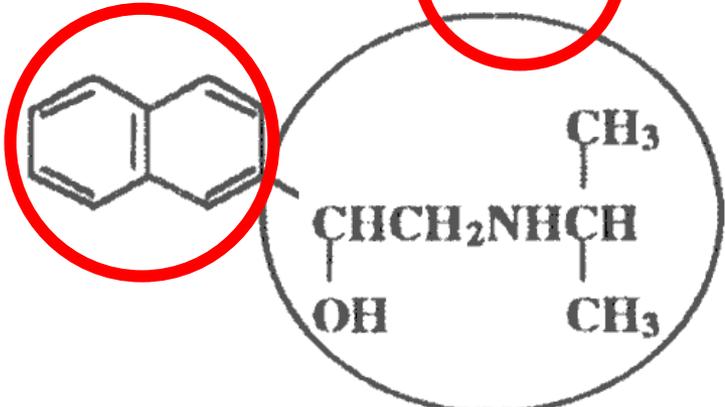
イソプロテレノール



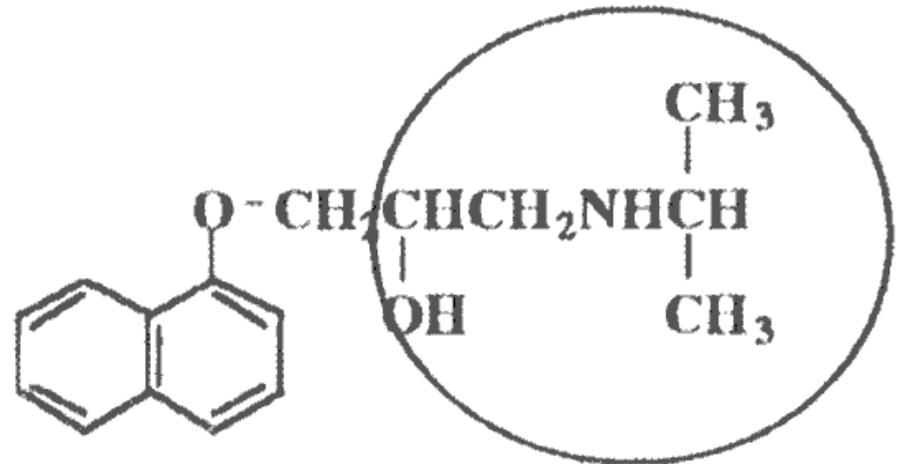
ジクロロイソプロテレノール(β_2 blocker)



Cf. 橋本虎六先生メキシサミン
(α_1 agonist; β_2 blocker)



プロネサロール

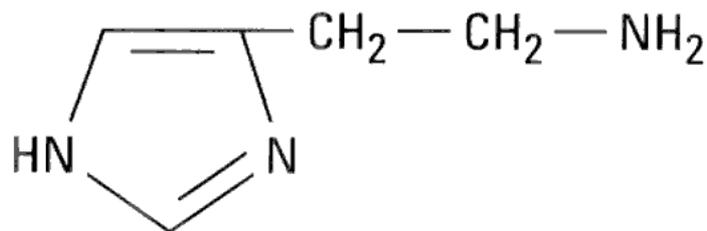


プロプラノロール

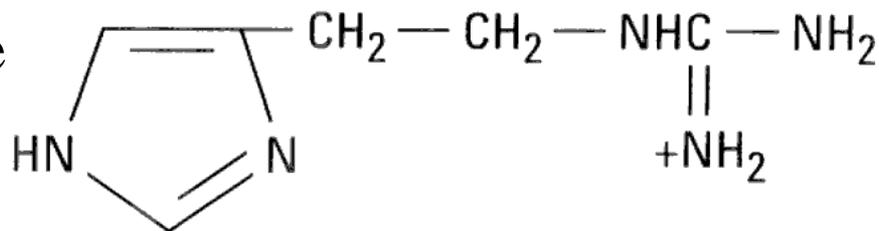
ヒスタミンH₂ 受容体拮抗薬;

Sir James W. Black (薬理学者)

ヒスタミン
(アゴニスト)

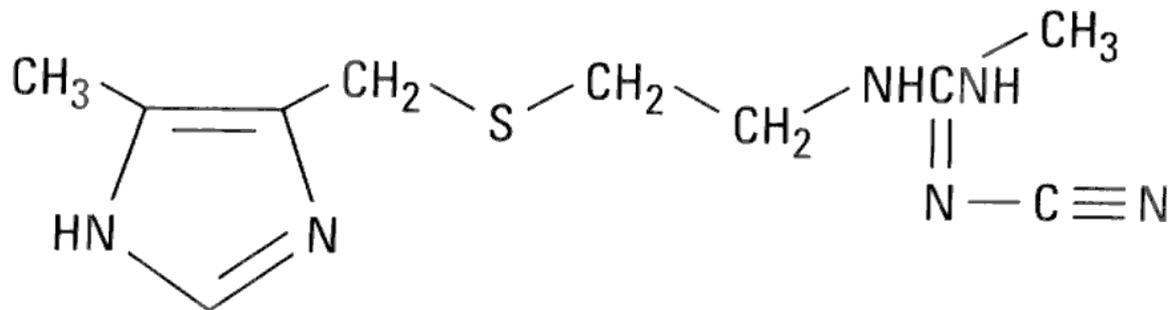


N-Guanylhistamine
(部分アゴニスト)



metiamide (1973) 白血球減少症の副作用

シメチジン
1976年



新薬開発のプロセスとその具体

- 医薬品開発(創薬)と適正使用
- 古典的医薬品開発
 - エールリッヒ、色素療法; サルファ薬からの創薬
 - ジェームズ・ブラック卿(医師から薬理学者へ)
- ACE 阻害薬(蛇毒から降圧薬)、薬理学者と化学者
- t-PA(血栓溶解薬)、遺伝子工学者と臨床医
- SG-75からニコランジル(シグマート®)へ
 - 東北大学の伝統、カリウム(K^+)チャンネル開口薬の発見

第84回 SH情報文化研究会 (幹事: 飯箸泰宏・貴美子)

20190519 (日) 北とぴあ、王子駅北

柳澤輝行

東北福祉大・健康科学部 / 東北大・医・分子薬理学 (名誉教授)

新薬の標的：酵素（構造と機能）

The Albert Lasker Clinical Medical Research Award (1999)



Ondetti MA 薬理学者

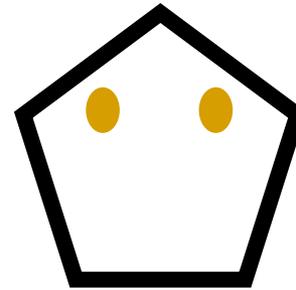
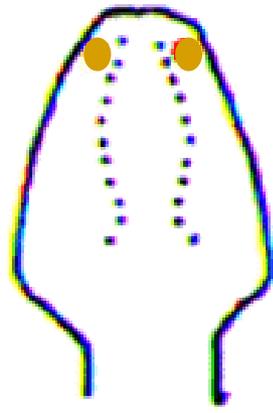
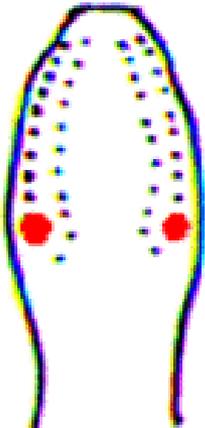
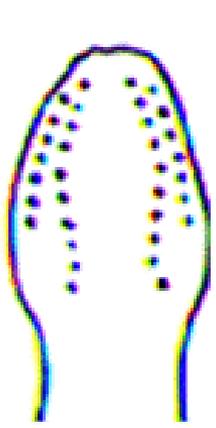


Cushman DW 化学者

ヘビ毒からACE阻害薬へ

ヘビ毒; 痛み、ショック
ペプチド毒

ブラジキニン増強作用
神経刺激・血管拡張作用
分解阻害⇒毒



プロリンの五角形
イミダゾール基

無毒ヘビ
(アオダイショウ等)

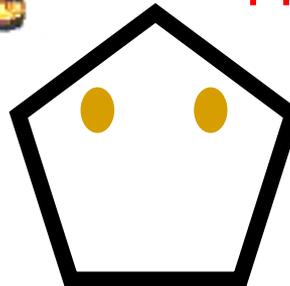
ヤマカガシ
(後牙類)

マムシ・ハブ
(前牙類)

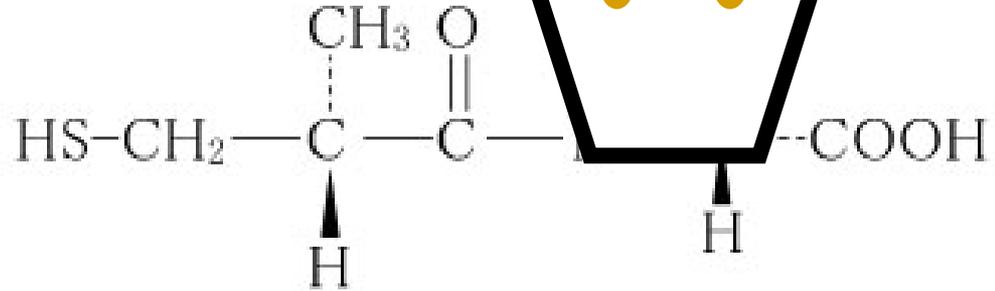
ヘビ毒からACE阻害薬へ

ヘビ毒; 痛み、ショック
ペプチド毒

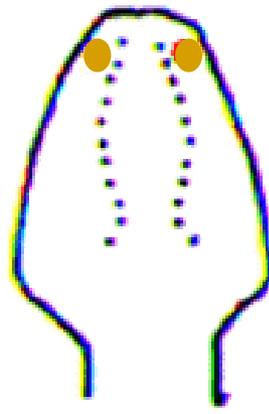
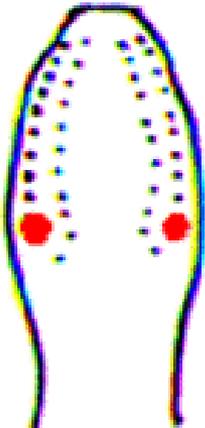
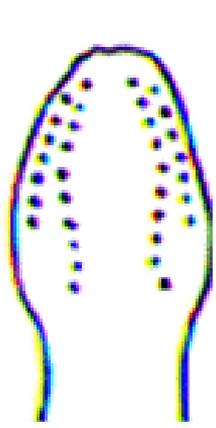
ブラジキニン増強作用
神経刺激・血管拡張作用
分解阻害⇒毒



カプトプリル 分子量 217.28



.....
プロリン



無毒ヘビ
(アオダイショウ等)

ヤマカガシ
(後牙類)

マムシ・ハブ
(前牙類)

ACE 阻害薬の開発

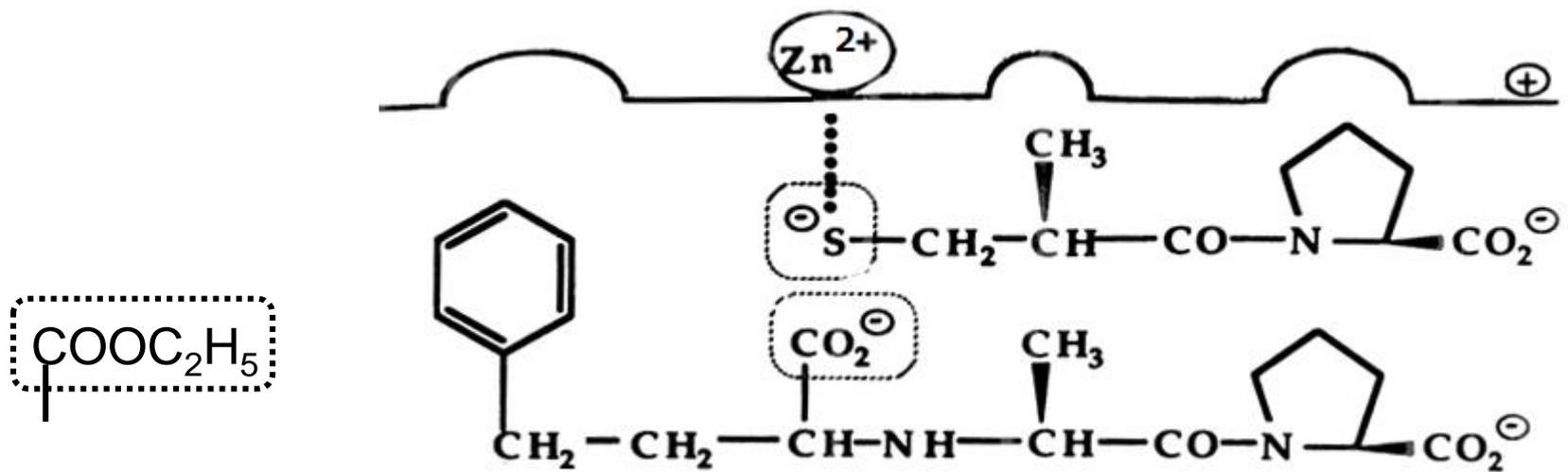
毒研究の有用性

- ブラジキニン増強因子 (BPF) in 蛇毒
- BPFはキナーゼII とACEの酵素活性を阻害する
- 両酵素は同一のペプチダーゼである
- BPFは確実に血圧を下げる。
- 効果に必要なアミノ酸配列はTry-Ala-Pro、Phe-Ala-Pro;
C末端にプロリンが必須
- 類似酵素C末端ペプチダーゼ(亜鉛)の構造が判明

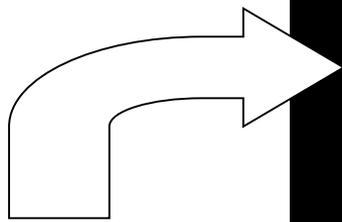
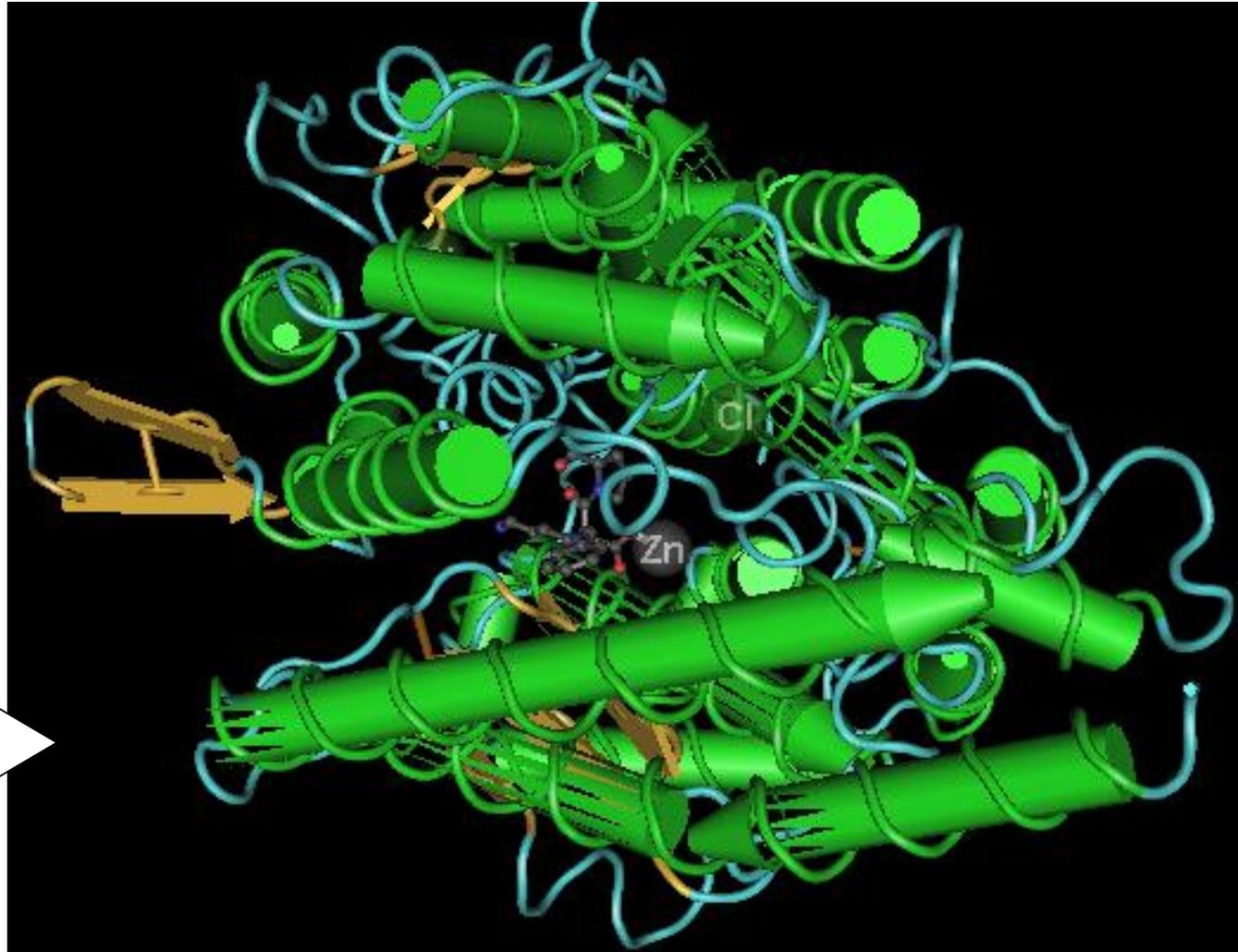
Product inhibition 酵素の活性部位を基質と似た阻害薬でふさぐ。

- 1) C末端にはプロリンを置く
- 2) 結合はアミド結合
- 3) 中間には疎水構造
- 4) 活性中心の亜鉛を標的に -SH、-COOH、-POOH-
基を置く

1977 **カプトプリル**。次いでエナラプリル。



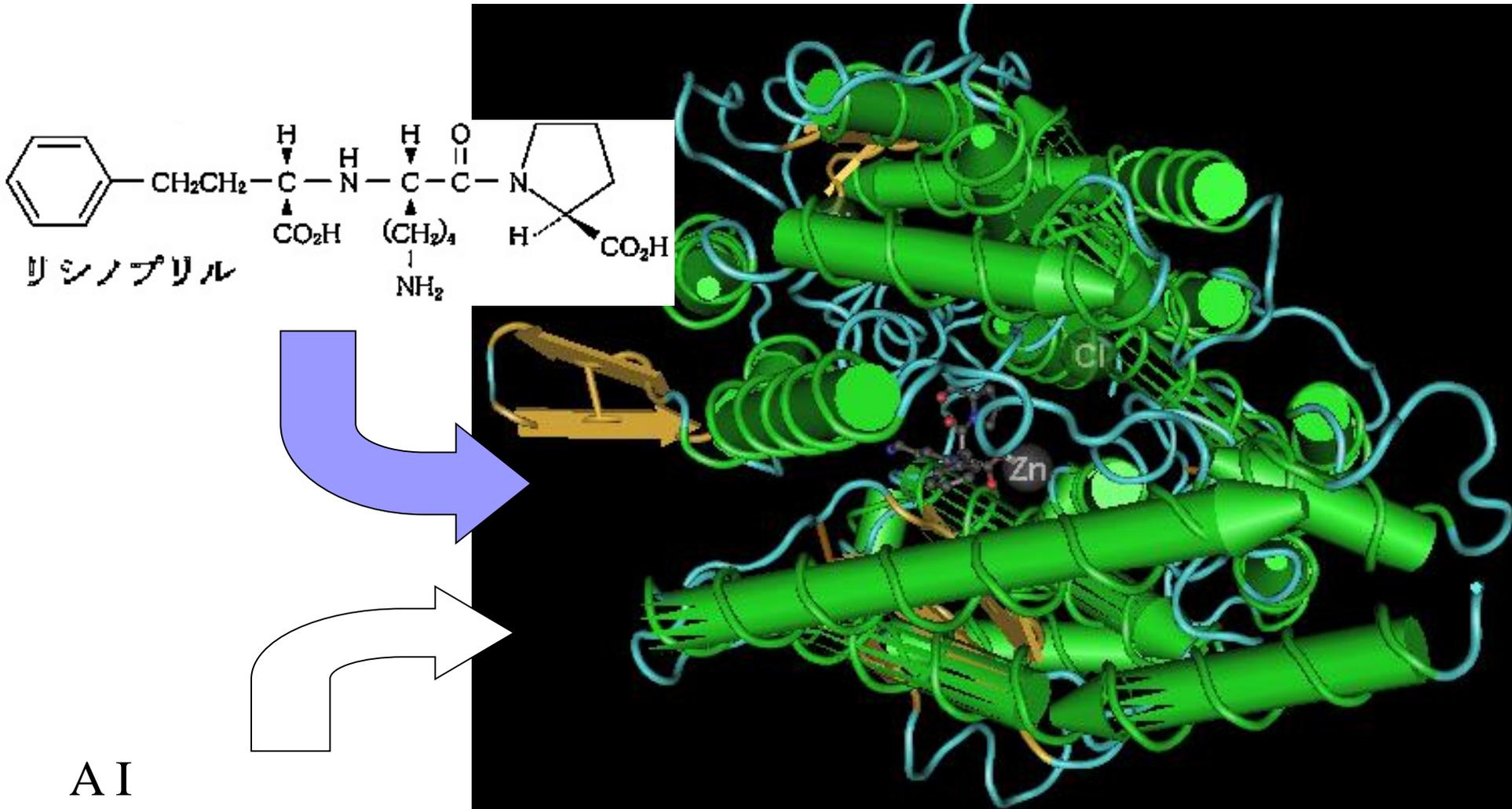
ACE & リシノプリル



AI

NH₂-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-[-His-Leu-COOH

ACE & リシノプリル



AI

NH₂-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-[-His-Leu-COOH

事例研究：遺伝子組換え組織プラスミノゲン アクチベータ(rt-PA)の発見と開発 -1

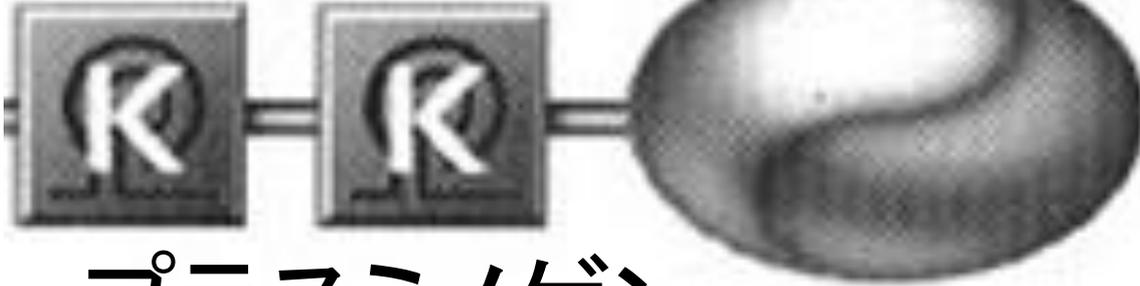
アイデア： 心血管病の血栓合併症は死亡と障害の主要原因である。しかしながら血栓溶解薬を使用するようになったのは比較的最近でほんのここ10年である。最近の血栓溶解療法やバイオテクノロジーを用いた薬物発見における進歩の明らかな例。

1980年にベルギーの医師研究者デジレ・コーレンがほとんど研究されていなかったフィブリン選択性をもつ血栓溶解物質(t-PA)の製造源としてヒト細胞株を用いはじめた。体内ではほんの微量しか見られなかった。

バイオテクノロジー企業ジェネンテックGenentech のダイアン・ペニカがある学会でコーレンが予備段階のデータの発表を聞いた。話し合っているうちにアイデアが生まれ、血栓溶解療法の価値を確立し、企業を成功させた。

プラスミンへの活性化 by t-PA

クリンゲル構造



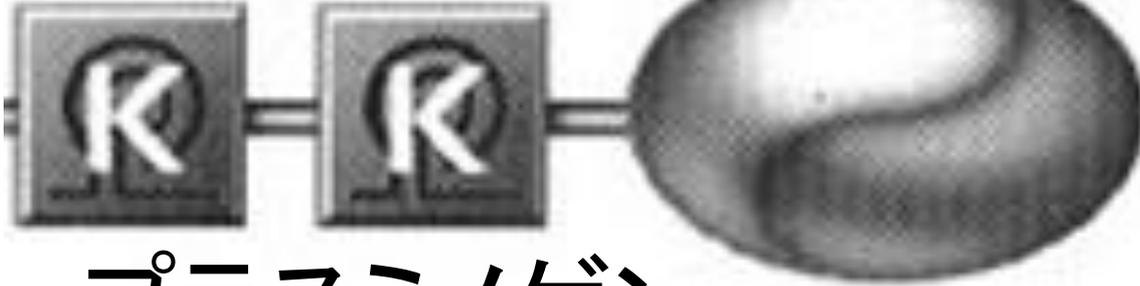
プラスミノゲン
(不活性)



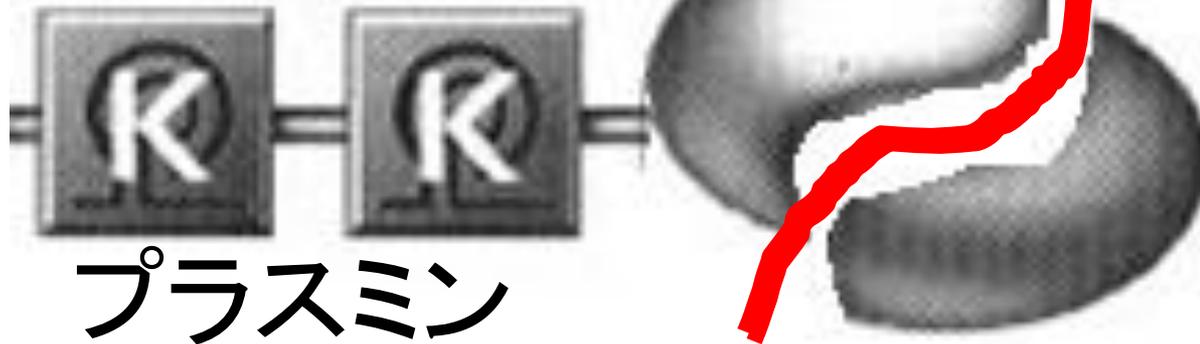
プラスミン

プラスミンへの活性化 by t-PA

クリングル構造



プラスミノゲン
(不活性)



プラスミン

フィブリン



フィブリン分解物(血栓溶解)

臨床の需要： 1980年代初期に入手できる血栓溶解薬は天然のストレプトキナーゼ(連鎖球菌由来)とウロキナーゼ(培養ヒト腎細胞由来)だけであった。欠点(抗原性、フィブリン選択性がない)のために使用は大学病院などに限られていた。選択的でより有効性の高い血栓溶解薬は劇的な臨床効果を持つという信念はますます強くなってきていた。

生物学的仮説： コーレンは有効性と安全性を改善したなおかつ効率よく製造できる血栓溶解薬を探索していた。生体の内因性血栓溶解物質であるt-PAは抗原性はなく、フィブリンに高親和性なのではないかと考えた。

ペニカがコーレンと出会ったのがたまたまであった(セレンディピティ)。彼女は学会に早くやってきたが、誤って学会はすでに始まっていると告げられた。実際彼女が誤って参加したのは学会の前に開かれるコーレンのサテライト学会であった。

現在、血栓溶解はなくてはならない目覚しい治療法である。数年前にジェネンテクの廊下でペニカの同僚が彼女に会いたいという人に数分間会ってくれないかと頼んだ。その人は心筋梗塞の治療にrt-PAを使った最初の患者だった。

新薬開発のプロセスとその具体

- 医薬品開発(創薬)と適正使用
- 古典的医薬品開発
 - エールリッヒ、色素療法; サルファ薬からの創薬
 - ジェームズ・ブラック卿(医師から薬理学者へ)
- ACE 阻害薬(蛇毒から降圧薬)、薬理学者と化学者
- t-PA(血栓溶解薬)、遺伝子工学者と臨床医
- **SG-75からニコランジル(シグマート®)へ**
 - 東北大学の伝統、カリウム(K^+)チャンネル開口薬の発見

第84回 SH情報文化研究会 (幹事: 飯箸泰宏・貴美子)

20190519 (日) 北とぴあ、王子駅北

柳澤輝行

東北福祉大・健康科学部 / 東北大・医・分子薬理学 (名誉教授)

ニコランジル SG-75 の開発



- 橋本一平—柳澤 東北大学医学部薬理学教室の伝統の中で生まれた
- 血液灌流心標本を駆使して
- 新作用機序発見のセレンディピティ



平 則夫先生
1931.11.14

平 則夫
三浦 傳
千葉茂俊
橋本敬太郎
遠藤政夫
佐藤 進
中山貢一
飯島俊彦

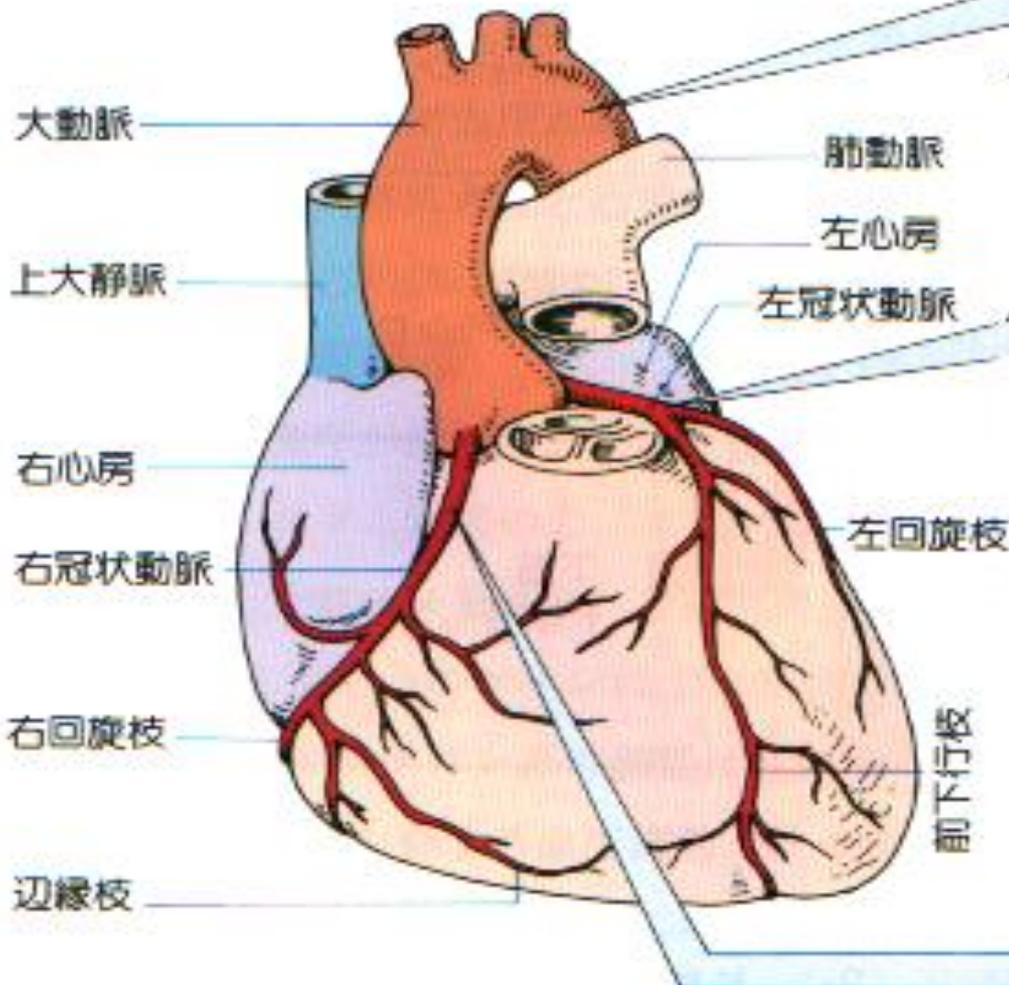
元村 成
今井 潤
佐藤慶佑
柳澤輝行
布木和夫
石井邦明

布木和夫
村上 学
横山 斉
助川 淳
佐藤栄作
折戸謙介

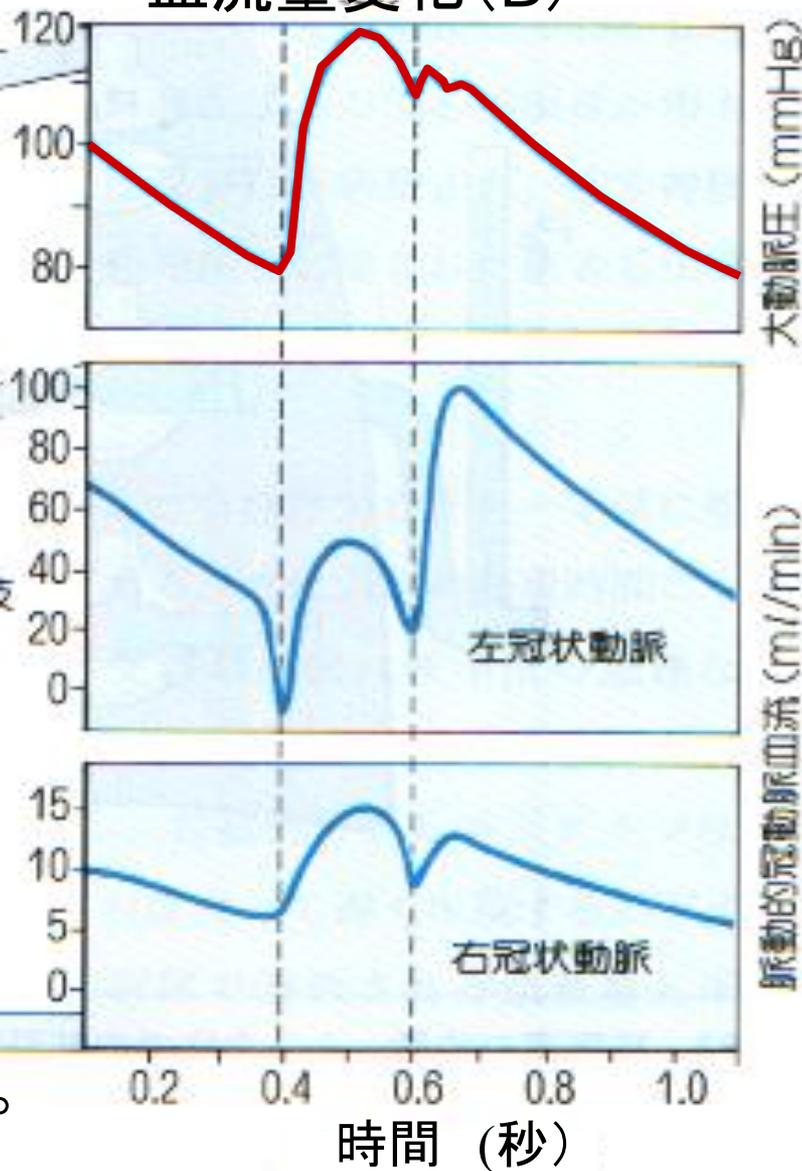
境一成(中外製薬)



冠動脈の分岐(A)

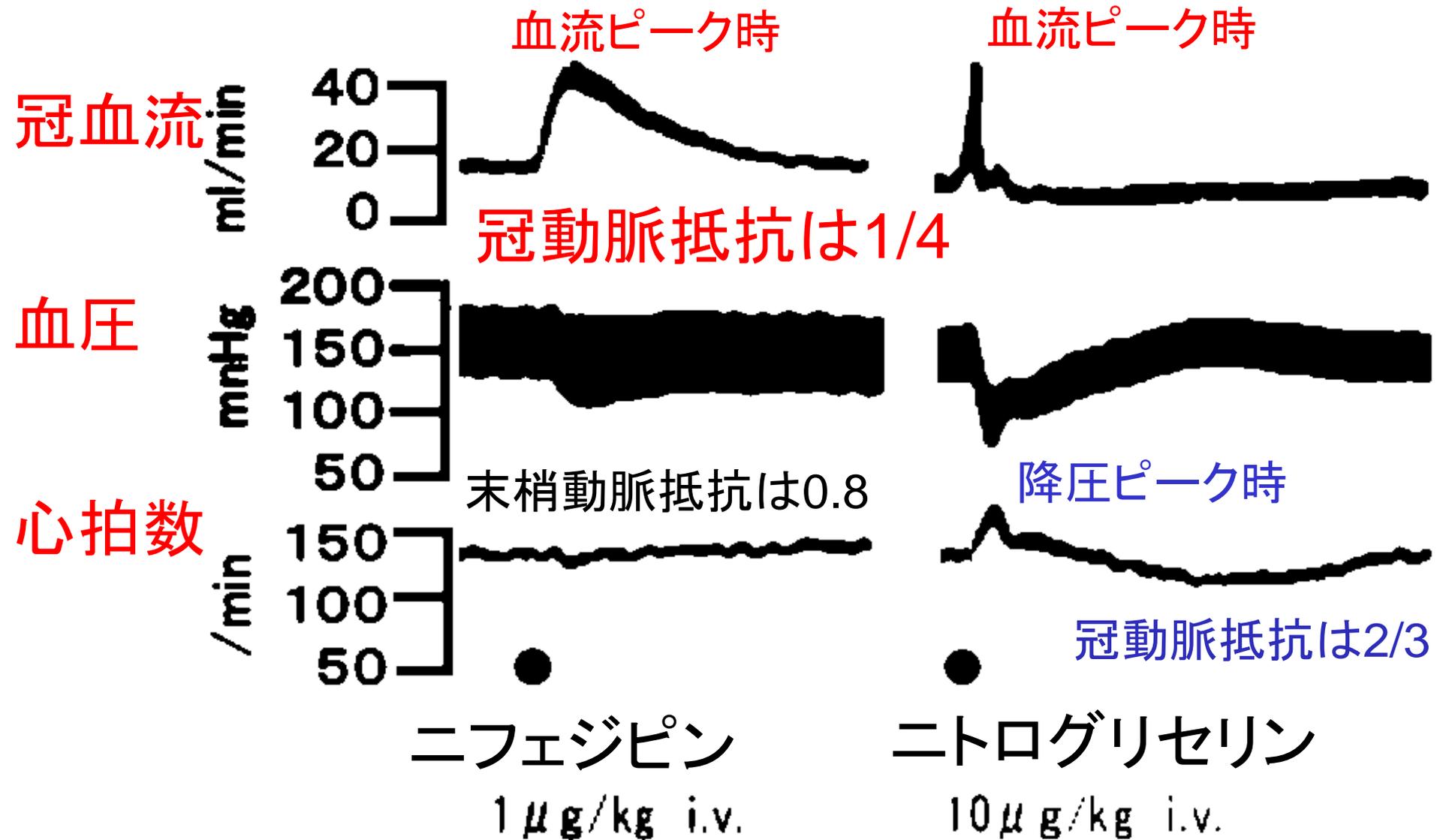


血流量変化(B)

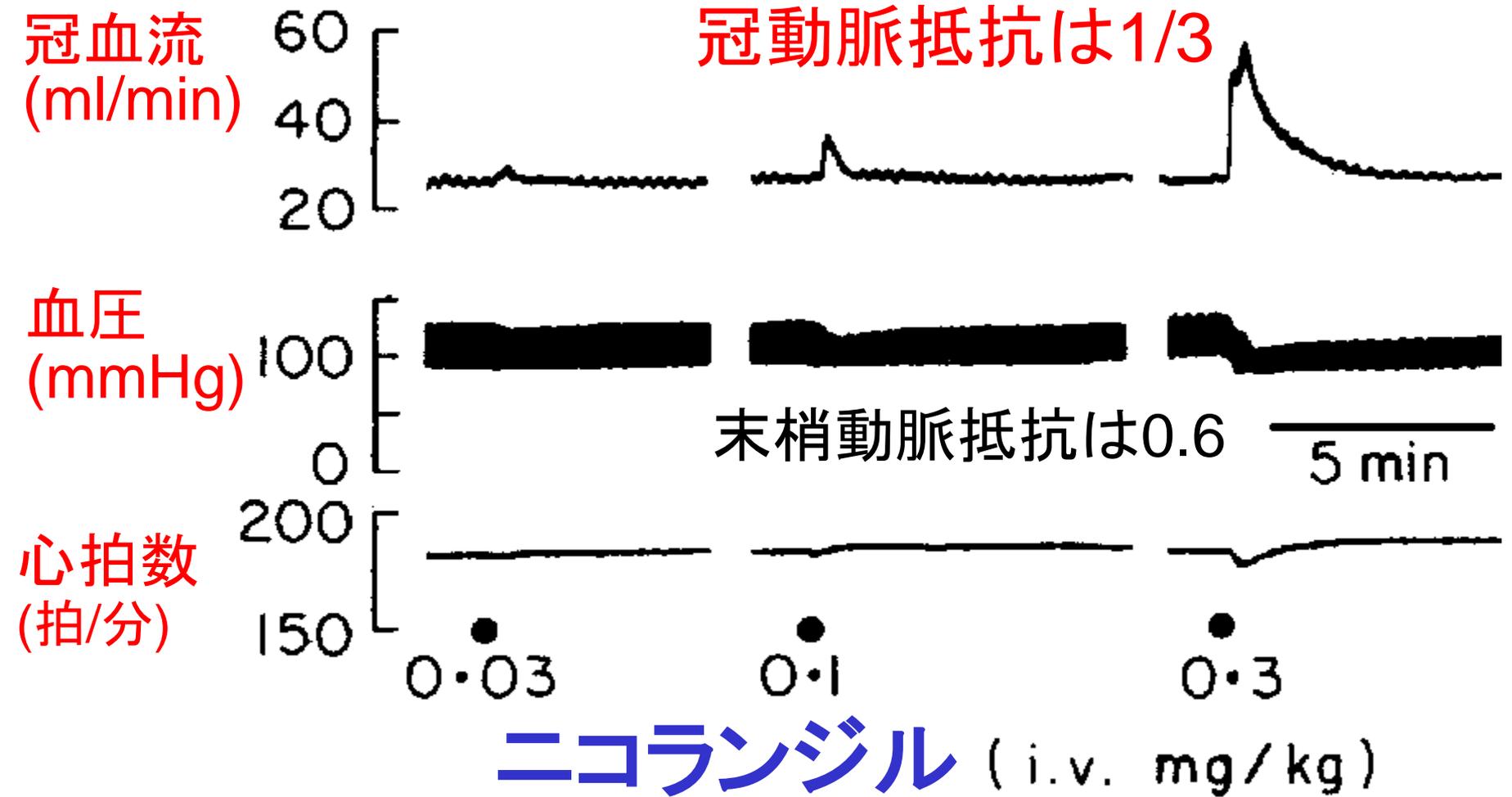


心周期中に冠動脈の血流は変化する。2本の点線の間は心室の拍出期で、大動脈圧は高いが、左心室の内圧がさらに高いために左冠状動脈の血流は減少している。(図15-30、大地陸男:生理学テキスト)

橋本虎六先生ニフェジピン 1968年



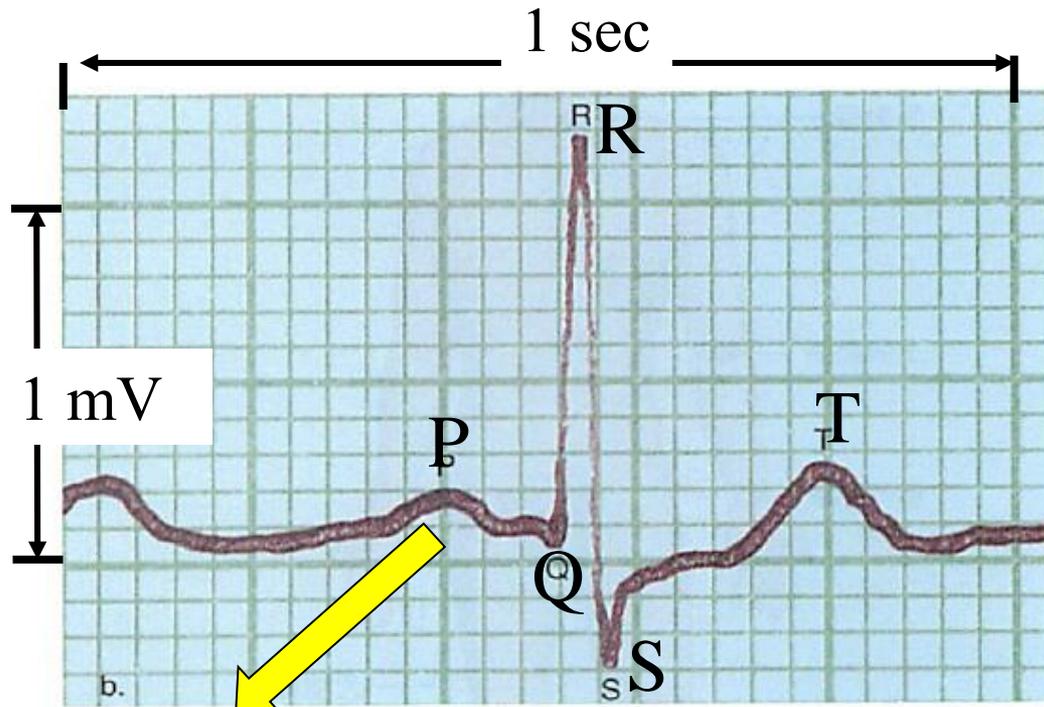
ニコランジルの冠血流増加作用



Taira N et al. Clin Exp Pharmacol Physiol 1979; 6:301-316.

i. v.: 静脈内投与

心電図electrocardiogram (ECG)

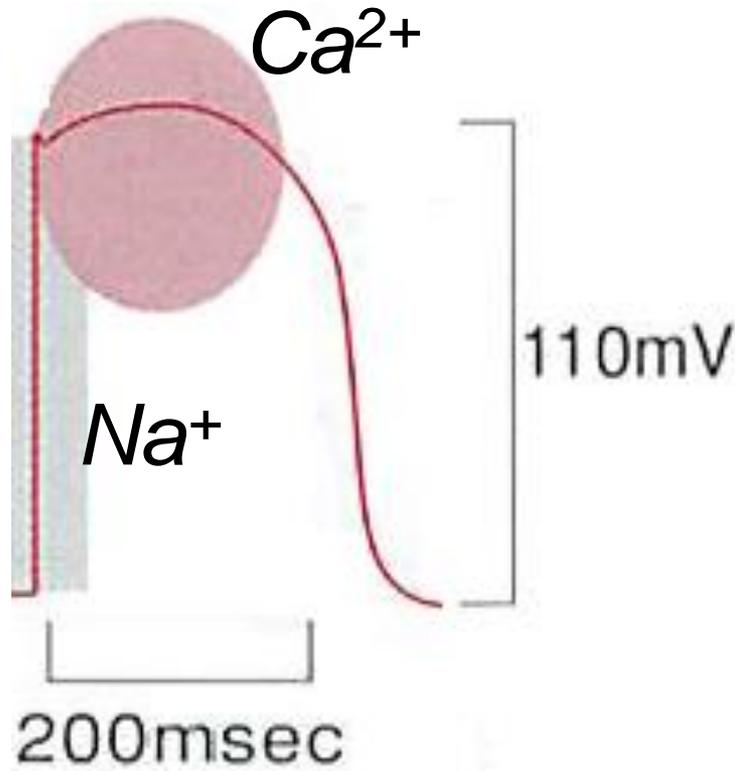


心房の
興奮波

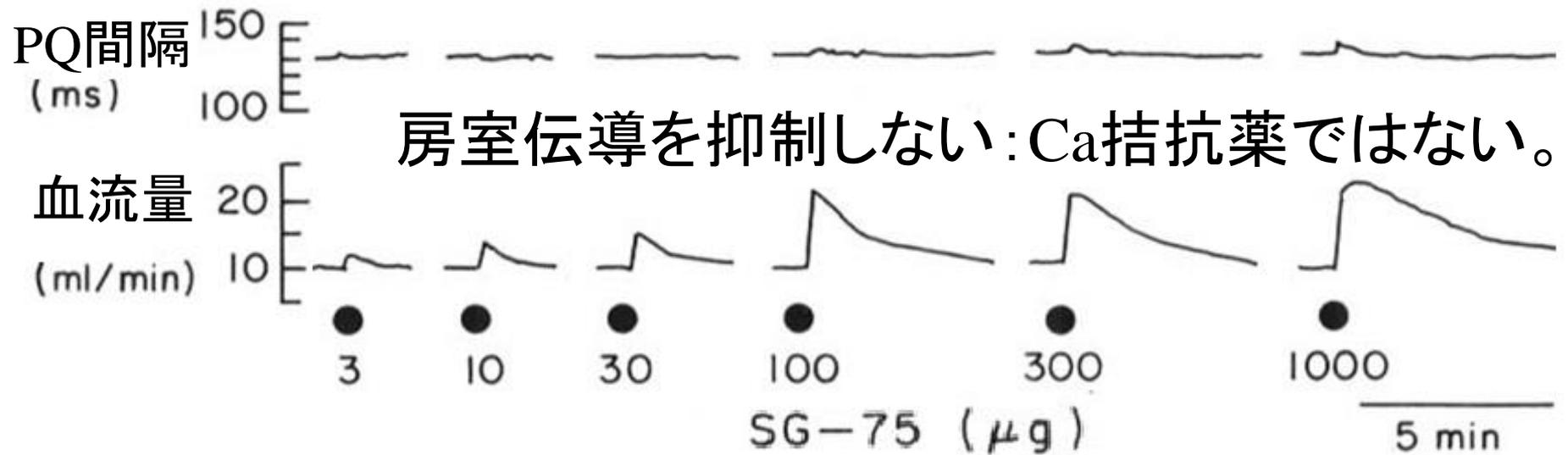
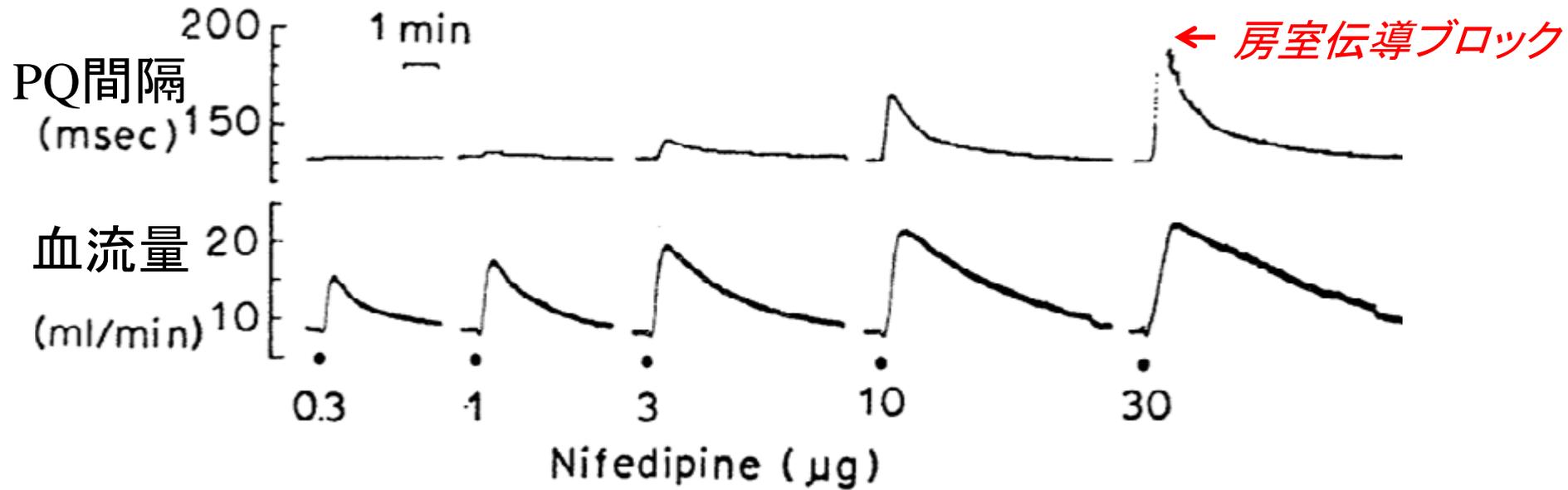
心室の
興奮波

心室の
再分極波

心室筋細胞の
活動電位振幅は
110mV

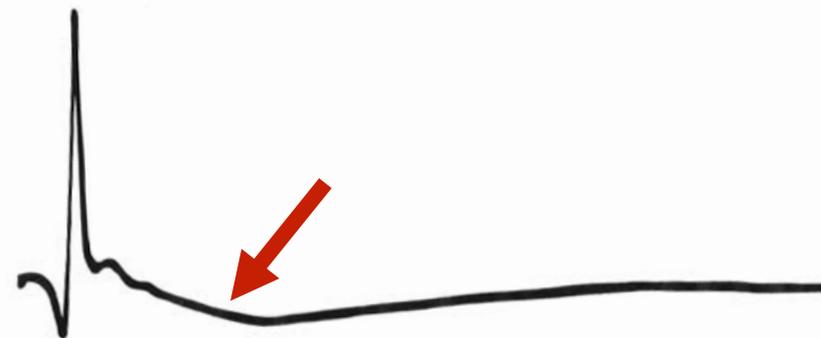


房室伝導に対するニコランジルとニフェジピンの作用



ニコランジル1mg動脈注

細胞外電位



収縮力



血液灌流乳頭筋標本

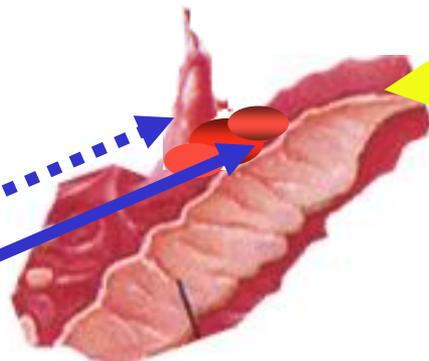
収縮力

張カトラスデューサー

動脈血

細胞外電位

ニコランジル



血液灌流標本で明らかになったこと

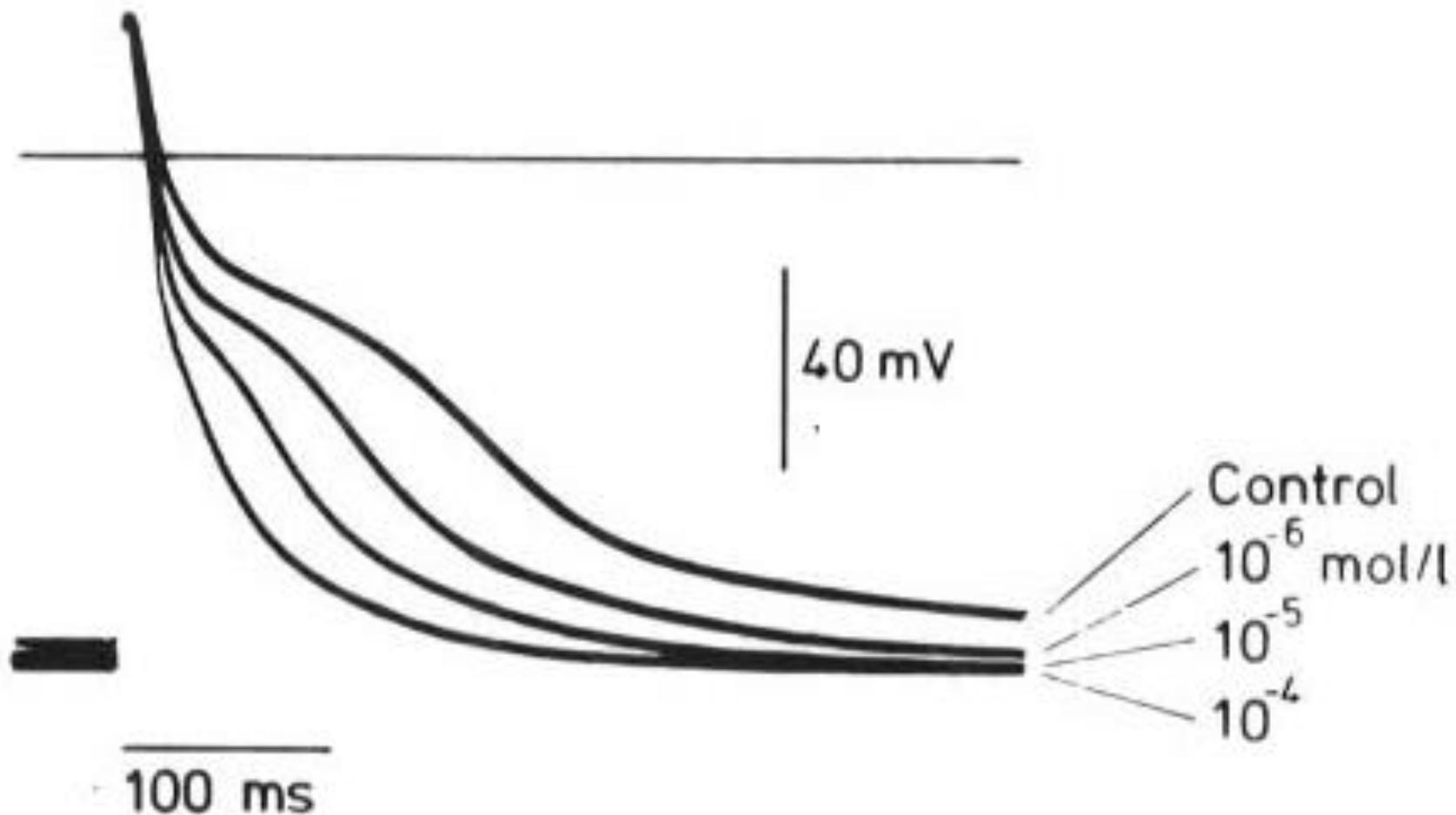
- ニコランジルSG-75は冠血流量を増加する。
- 房室伝導にはほとんど影響がない。
- QT時間の短縮を生じる。
- 心室筋の再分極を速める。

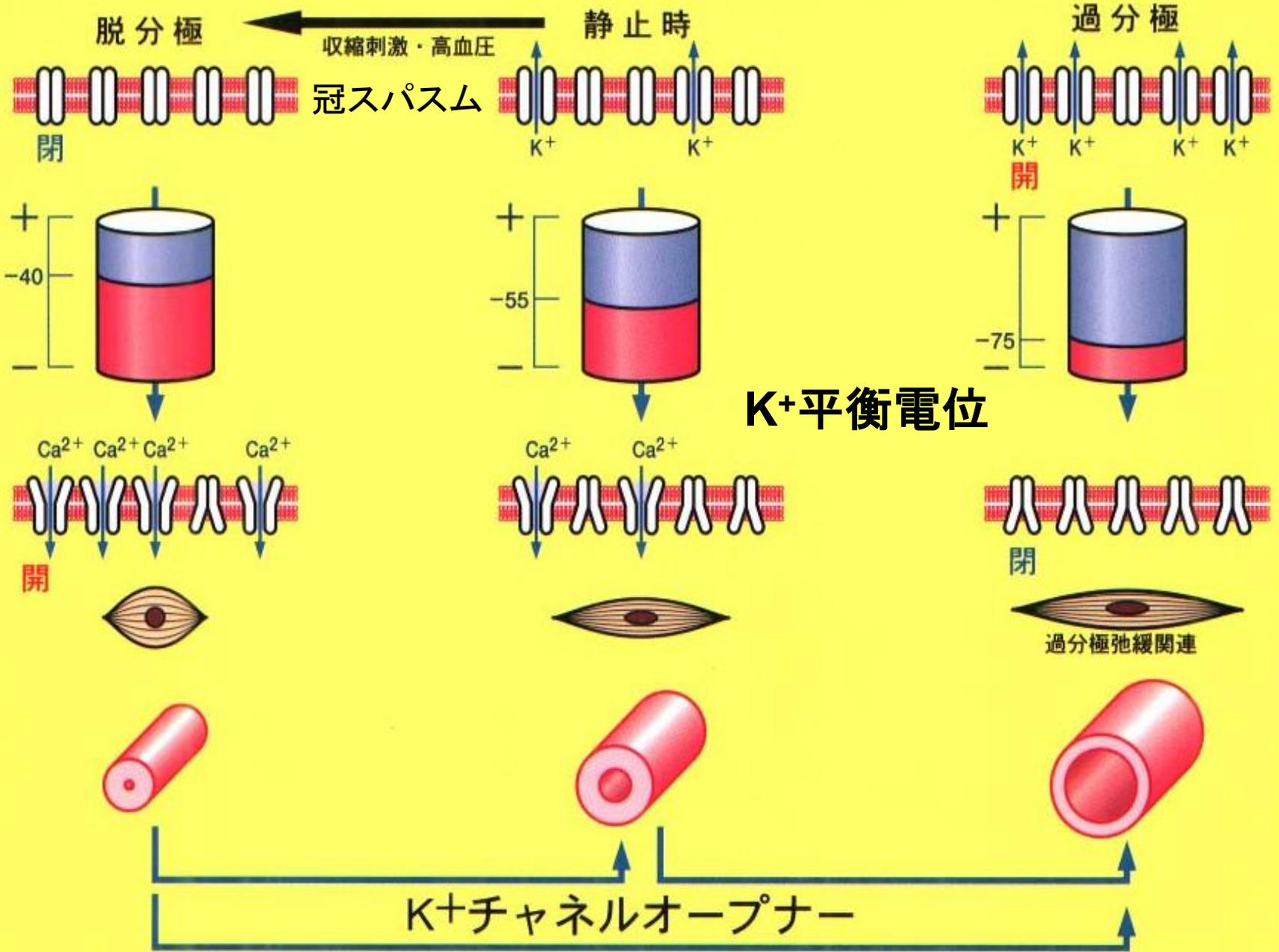
Ca拮抗薬とは異なった作用機序に違いない。

K⁺ チャネル開口作用に違いない。

心房筋活動電位 SG-75

Untreated





IONA

(Impact Of ニコランジル in Angina)

- 出典 : Dargie et al. 2001 AHA
- Lancet 359: 1269-1275、2002

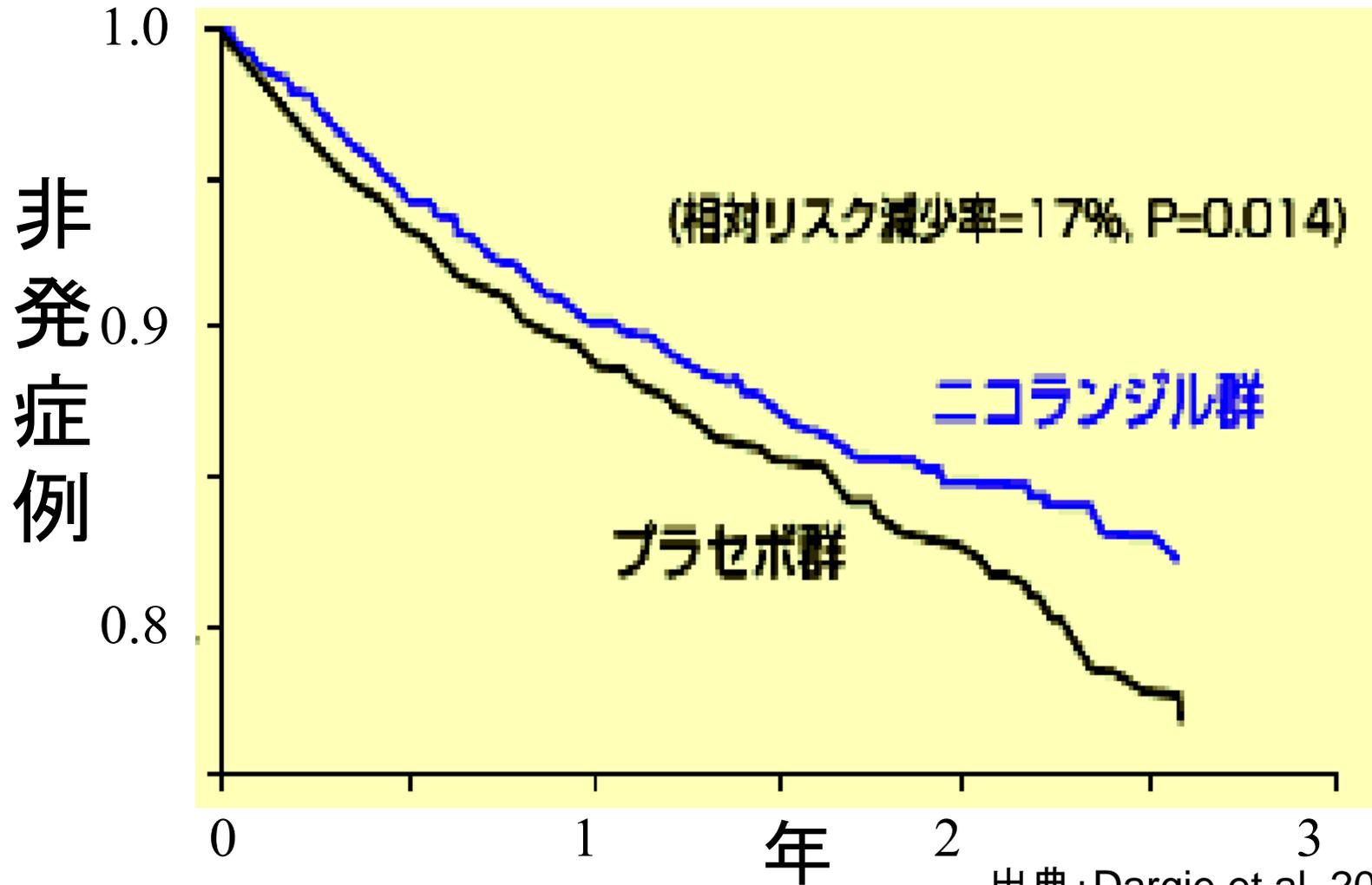
目的：安定労作狭心症例に対する「通常治療へのニコランジル追加」が、予後に与える影響を検討する。

標準的薬物治療を受けているハイリスク安定狭心症の男女。従来服薬していた薬剤を継続した上で、ニコランジル群（2、565例）またはプラセボ群（2、561例）に無作為割り付けされ、二重盲検法にて平均1.6年間（1～3年間）追跡。

なぜニコランジルなのか？

- ニコランジルは硝酸薬様の作用に加え、ATP感受性カリウム (K_{ATP}) チャンネルを開口することにより、血管拡張作用をもたらす。ニコランジルはこの K_{ATP} チャンネル開口により、さらに、「心筋保護作用」を示す。その機序の1つが「薬理的プレコンディショニング」といわれる効果。
- 「プレコンディショニング」: 先行する短時間の虚血により心筋細胞が虚血耐性を獲得し、その後の長時間虚血の際に心筋傷害が軽減される現象。
- この現象の機序として K_{ATP} チャンネル開口が考えられている。 K_{ATP} チャンネル開口作用を持つニコランジルは、ヒトにおいて薬によるプレコンディショニングをもたらすことが確認されている (J Am Coll Cardiol 2000; 35: 345、Eur Heart J 1999; 20: 51)。

第一評価項目「冠動脈疾患死、非致死的心筋梗塞、胸痛による予定外の入院」はプラセボ群に比べニコランジル群で相対的に17%有意に減少していた($p=0.014$)



出典: Dargie et al. 2001 AHA

IONA (Impact Of ニコランジル in Angina)

「薬理的プレコンディショニング preconditioning」 実証

初めて抗狭心症薬の予後改善

これからの安定狭心症治療

抗狭心症薬

硝酸薬

β 遮断薬

Ca拮抗薬

ニコランジル

予後改善薬

抗血小板薬

スタチンHMG-CoA還元酵素阻害薬

ACE阻害薬

ニコランジル



将来への展望

- **硝酸薬 + K^+ チャンネル開口薬**
- 心筋保護作用、心不全への適応
- 内皮機能補完薬＜動脈硬化予防治療＞
- 抗不整脈作用（特に虚血性）
- 肺水腫・肺高血圧症治療薬の可能性
- 骨格筋運動量の増加、歩行距離の延長



新薬開発のプロセスとその具体 最後に

- 医薬品開発(創薬)と適正使用
- 古典的医薬品開発
- ACE 阻害薬(蛇毒から降圧薬)、薬理学者と化学者
- t-PA(血栓溶解薬)、遺伝子工学者と臨床医
- SG-75からニコランジル(シグマート®)へ
-東北大学の伝統、カリウム(K⁺)チャンネル開口薬の発見

第84回 SH情報文化研究会 (幹事: 飯箸泰宏・貴美子)

20190519 (日) 北とぴあ、王子駅北

柳澤輝行

東北福祉大・健康科学部 / 東北大・医・分子薬理学 (名誉教授)

「創薬」を支える社会経済的基盤

1 先端医学研究活動が活発である

2 質の高い研究者(生物・医学・薬学・化学・情報工学・工業技術)が確保できる

3 知的財産権制度が確立されている

4 発達した精密化学・精密機械・情報技術など周辺関連産業がある

5 組織だった臨床評価が可能な医療システムがある

6 開発投資に見合う市場がある

7 人々の理解と協力が得られる

参考図書・文献

柳澤輝行(編著):新薬理学入門 第3版、南山堂、2008

渡邊建彦、上崎善規:分子を標的とする薬理学 第2版、医歯薬出版、2008

Katzung BG (Ed.): Basic & Clinical Pharmacology、(13th Ed.)
McGraw-Hill、2014; 柳澤輝行他(監訳):カッツング薬理学、丸善 2009

Hardman JG et al. (Eds.): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics、(13th Ed.) McGraw-Hill、2018

Pratt WB & Taylor PM (Eds.): Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology、(3rd Ed.) Churchill Livingstone、1990

Rosenthal W.: Encyclopedic References of Molecular Pharmacology、Springer Verlag、2003

大地陸男:生理学テキスト(第8版)、文光堂、2017

日本薬理学雑誌122巻5号 2003年11月 365-366、463; 367-374

