

ラセミ体から光学活性体へ

キラル医薬品
レボフロキサシン

(薬価収載：1993年)

細菌感染症との闘い

細菌感染症はくすりが効かない耐性菌の出現により、優れた抗菌薬が常に求められています。

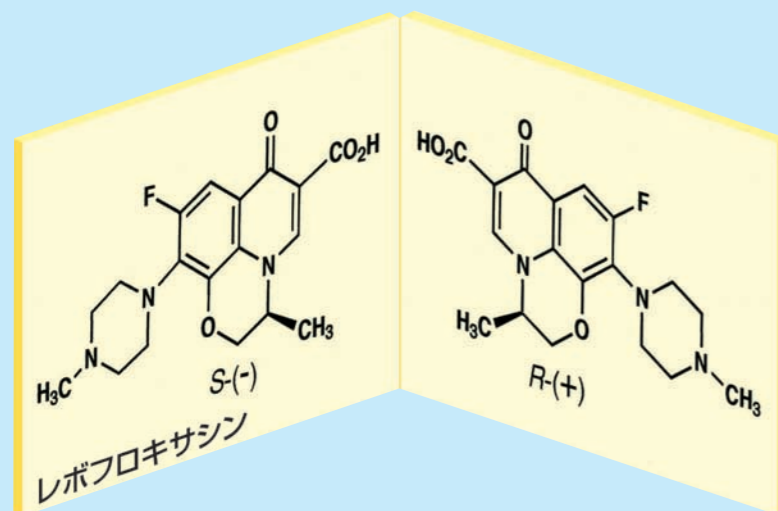
オフロキサシンは我が国で開発された代表的な抗菌薬で、その化学構造に不斉炭素1個を有し、2種類の光学活性体S体とR体の1:1の混合物であるラセミ体です。生体も含めて自然界は不斉(キラル)な場で、一方の光学活性体のみには活性が見られることがしばしばあります。オフロキサシンの両光学活性体が別々に合成され抗菌作用を調べた結果、S体のレボフロキサシンがオフロキサシン(ラセミ体)の約2倍の抗菌活性と高い水溶性を持つことが分かりました。

さらにレボフロキサシンはより安全性の高い優れた抗菌薬であることが臨床的に証明され、細菌感染症治療に広く使われています。また高い水溶性から注射剤としても開発されています。

レボフロキサシンの開発を支えた化学合成技術

一方の光学活性体を医薬品とするには有用な光学活性体のみを効率良く合成する高度な化学合成技術が鍵となります。活性の強さや安全性など医薬品としての合理性を追求し生み出されたレボフロキサシンのようなキラル医薬品は、近年増加しています。

オフロキサシン (ラセミ体)



新しい製剤技術により生まれた 医薬品

徐放性医薬品
リュープリン

(薬価収載：1992年)

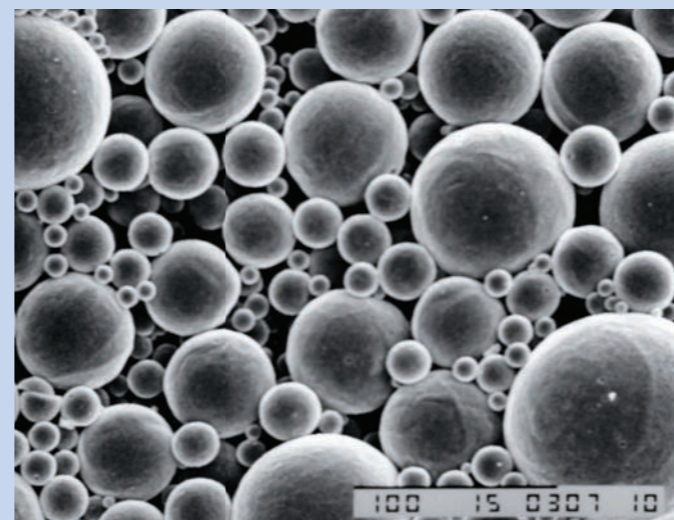
がん治療の新展開

性ホルモン分泌を抑制することでがんを治療する医薬品が日本で開発されたリュープリンです。前立腺がんは男性ホルモンの一種テストステロン依存性のがんですが、テストステロンの産生は視床下部のLH-RH(黄体形成ホルモン放出ホルモン)によって制御されています。リュープリンの主薬はLH-RH誘導体で強力なアゴニスト(作動薬)であるため投与初期に一過性にテストステロン分泌を促進しますが、その後テストステロン分泌を持続的に抑制します。これにより前立腺がんの増殖を抑え高い治療効果を発揮します。従来は女性ホルモン投与あるいは外科的な去勢術が治療の中心でしたが、リュープリンは化学的に去勢状態を達成できることから患者の生活の質(QOL)を維持しながらの治療を可能にしました。

リュープリンを特徴づけるドラッグデリバリーシステム

リュープリンは通常の医薬品とは異なり生体内で分解吸収される乳酸/グリコール酸共重合体を基剤としたマイクロカプセルに主薬を封入した徐放性医薬品です。4週間にわたって主薬を放出し一定の血中濃度に維持し前立腺がんの患者の負担を軽減しています。このような技術を総称してドラッグデリバリーシステムといいます。

現在、リュープリンは前立腺がんのみならず子宮内膜症など他の性ホルモン依存性疾患にも有効であることが認められ、世界50か国以上で承認され高い評価を受けています。

マイクロカプセルの電顕像
(武田薬品工業提供)

リュープリンの主薬の構造(リュプロレリン)

pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt

産学共同研究により生まれた医薬品

抗体医薬品
トシリズマブ

(薬価収載：2005年)

産学連携での成果

難治性自己免疫疾患の治療薬を見出すと企業による病気のそのものの解明研究及び抗体工学技術と大学研究室による最先端免疫研究が結び付き医薬品となったのがトシリズマブです。

インターロイキン-6受容体抗体

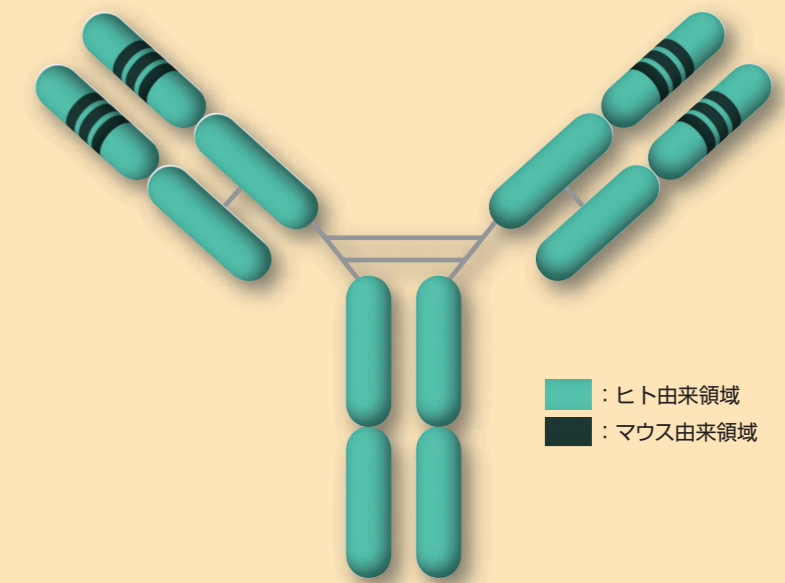
企業による自己免疫疾患の動物研究から、免疫に関与するB細胞活性化を制御できれば治療薬になると考えられていたが関与する因子が不明でした。この壁を越えたのが免疫研究の先端を進んでいた大学研究室で見出されたインターロイキン-6(IL-6)という物質です。このIL-6の作用を抑制すれば自己免疫疾患を緩和できるかもしれない、との仮説からIL-6の多彩な生物活性を封じ込めるという全く新しい発想の抗体による治療薬開発が始まりました。その結果、大学研究室と企業の共同研究によ

り、IL-6受容体の遺伝子がクローニングされ、IL-6を中和するマウス抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体が作成されました。

動物抗体のヒト化

しかし、マウスの抗体をそのままヒトに使うことはできないことから、必要な部分だけを残し他の部分を全てヒトの抗体タンパク質で置き換え免疫原性を減弱させ、医薬品に近づけたのがマウス抗体のヒト化です。抗体工学のあらゆる技術が結集しヒト化抗IL-6受容体抗体を作り出しました。ヒト化することで体内でも異種タンパク質と認識されない為、反復投与してもヒトの抗体が出現し難く免疫疾患治療に求められる長期投与が可能となりました。

こうして産学のナレッジが結集した日本初の抗体医薬は世界初のIL-6阻害剤となりキャスルマン病の初めての治療薬として難病の治療に役立っています。



トシリズマブの模式図 (中外製薬提供)