

## トピックス

日本薬学会第127年会が本年3月末に富山大学にて開催され、当協会がシンポジウムを企画しました。薬学研究に携わる研究者や学生を対象に、開発プロセスや、代表的な医薬品について、医薬品の由来、化合物の探索、医薬品候補化合物の最適化、非臨床試験や臨床試験など創薬の全貌を解説しました。会場の黒田講堂には400名が参加し、活発な質疑応答がありました。

まず開会にあたり、薬学会会頭内海英雄先生より、本学会での創薬の重要性と製薬協との関係重視が述べられ、続いて研究開発委員会光島健二専門副委員長よりシンポジウムの企画趣旨説明がありました。また、座間富明研究開発委員会専門委員長は、医薬品の開発プロセスにおける販売承認を得るためのデータ収集、薬事規制、治験相談、承認申請に添付する資料とその様式（CTD）、信頼性調査、承認審査などを解説しました。

以下、本シンポジウムでのメインテーマであるアリセプトとプロプレスの講演を紹介します。

### アリセプトの創製と最近の話題

エーザイ株式会社創薬第一研究所統轄部長 **小倉博雄**

アリセプトはアセチルコリンを分解するアセチルコリンエステラーゼを選択的に阻害し、中枢神経系のシナプス間隙におけるアセチルコリンを上昇させ、脳内コリン作動性神経を賦活する薬剤です。アルツハイマー型認知症の患者脳では、コリン作動性神経の障害が認められ、数々のコリン作動性神経を賦活して症状を改善する試みが臨床的に行われてきました。フィズスチグミンやタクリンのような従来のコリンエステラーゼ阻害薬は、ある程度の有効性を示しましたが、体内動態や副作用に大きな欠点を持っており、アリセプトは、このような従来の阻害薬の短所を克服することを目指して、新規骨格から出発し、薬理的な評価の工夫を通じて最適な化合物へと導き創製されました。薬理試験では、優れた脳移行性と代謝安定性を背景として、経口投与により安定した脳内の細胞外アセチルコリン濃度の上昇を引き起こし、種々の脳内コリン作動性神経の障害による学習障害を改善することが確認されました。その有効性は、軽度および中等度のアルツハイマー型認

知症患者を対象とした日米の臨床試験において明確に立証され、米国では高度アルツハイマー型認知症に対する承認も取得し、軽度から中等度、高度アルツハイマー型認知症と一貫して処方することができる唯一の薬剤となりました。

### 高血圧治療薬—プロプレスの創製—

武田薬品工業株式会社創薬第一研究所リサーチマネージャー **井村良規**

レニン・アンジオテンシン系は重要な血圧調節系の一つであり、この系の昇圧因子であるアンジオテンシンⅡ（AⅡ）の作用を阻害する化合物が新規な高血圧治療薬になると考えられ、世界中で活発な探索研究が行われました。1980年代にアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬が開発されましたが、咳の副作用などの問題が残されていました。AⅡ受容体拮抗薬（ARB）に関しては、AⅡそのものを基にしたペプチド型受容体拮抗薬の研究が古くからなされていましたが、経口吸収性や短い生体内半減期などの理由により医薬品として臨床応用されるには至りませんでした。1970年代後半になり、武田薬品研究所では2-アミノ-3,3ジクロロアクリロニトリルを用いた新規複素環化合物の合成・薬理研究から、非ペプチド型受容体拮抗薬としては世界初であるCV-2198を発見しました。1982年、当社のベンジリミダゾール酢酸誘導体の特許公開は、これまでペプチド型拮抗薬一辺倒の研究に一石を投じ、ARBの研究に新たな展開をもたらし、その後のロサルタン、プロプレスの創製に繋がりました。世界初のAⅡ受容体拮抗薬発見の経緯からプロプレスの創製に至る創薬研究、さらには臓器障害の治療を目的とした大規模臨床試験成績について概説しました。

（研究振興部長 岡崎 靖）