

塩酸ドネペジル (アリセプト®) の研究開発戦略

京都大学大学院 薬学研究科 杉本八郎

(元エーザイ株式会社 理事 創薬第一研究所・所長)

【はじめに】

神経変性疾患のなかで最も患者数が多い疾患はアルツハイマー病 (AD) である。一昔前は患者が病院に来て「あなたはADです」と診断されても医師はまったく処方する術がなかった。病院に来て治療法がないから「家にかえりなさい」という意味でADは別名Go Home Diseaseと呼ばれていた。

ADは脳内の細胞が原因がわからず (現在は原因が解明されつつあるが) に脱落して、脳が萎縮してしまう病気である。記憶が失われるだけでなく人格の崩壊がはじまる。神経変性疾患のなかでも最も悲惨な疾患のひとつといわれてきた。

この難病に対して開発された治療薬はコリン仮説に基づいて成功した。

【コリン仮説】

1976年にBowen D. M. らがAD患者の死後脳でのコリン作動性神経の異常を報告した。彼らはAD患者脳の大脳皮質において、記憶に関係している神経伝達物質アセチルコリン (ACh) の合成酵素、コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性が異常に低下していることを見出した。また1978年にPerry E. K. らはAD患者の認知機能をスコア化した後に死後脳でのChAT活性が相関することを報告した。これらの背景からAD患者の脳内ACh濃度を高めれば記憶を改善できるというコリン仮説が唱えられた。

コリン仮説からの創薬アプローチはAChの前駆物質の投与やChAT活性を高める方法、AChの代わりに立体構造が似た化合物をACh受容体に結合

させる方法、そしてAChを分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ (AChE) の働きを止めるAChE薬に基づく方法がある。塩酸ドネペジル (以下ドネペジル、商品名アリセプト®) はAChE阻害作用に基づく考え方から生まれた。

【アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の開発】

タクリンは1931年に抗菌剤を目的として合成された。その後AChE阻害作用があることがわかりコリン仮説に基づきADの治療薬として臨床の場で試みられていた。Summers W. K. らは1986年にThe New England Journal of Medicineにタクリンの臨床試験結果を報告した。タクリンはADに有効であるあるという報告を端緒に大規模な試験が実施され1993年にFDA (米国食品医薬品局) はこれをADの治療薬として世界で初めて承認した。しかしタクリンは肝機能障害を引き起こすという重大な副作用のために現在ほとんど使用されていない。

タクリンの承認から3年後の1996年にFDAはドネペジルをAD治療薬として承認した。ドネペジルはタクリンのように従来から知られたものとは異なり新規化学構造式を有するという点では世界で初めてのAD治療薬である。肝機能障害の副作用はなく1日1回投与を実現したことから世界で最も多く使用されているものである。ドネペジルは偶然発見されたリード化合物を手がかりに4年間の探索研究で1,000化合物以上合成した中から選ばれたものでAChE阻害薬としてはきわめて完成度の高い化合物といえる。

3番目にAD治療薬として承認されたのはリバスチグミンである。リバスチグミンはタクリンと同

じく昔から知られているフィズスチグミンと似た化合物である。フィズスチグミンは *Physostigma venenosum* という植物の種から発見された (1911) アルカロイドの一種であり構造の特徴としてカルバメート基を持つ。リバスチグミンも同じカルバメート基を持っている。やや作用時間が短い。4番目に承認された治療薬はガラタミンである。ガラタミンも *Caucasian snowdrops (Galanthus woronowii)* という植物から発見された (1947) 化合物で筋無力症 (*myasthenia gravis*) の治療に使われていたものを AChE 阻害作用があることから AD 治療薬として開発に成功したものである。現時点で AD の治療薬として認められているのは以上の4つの化合物と最近、欧米で承認された NMDA 受容体拮抗作用に基づくメマンチンがある。しかしわが国で承認されている AD 治療薬はドネペジルのみである。

【ドネペジルの研究開発経緯】

研究の初期は従来から知られている AChE 阻害薬タクリンの誘導体から着手したがこれらは強い副作用のために断念した。そのとき他の目的で合成した化合物が偶然 AChE を阻害する作用があることを発見した。これをリード化合物として合成展開したが初期のころは薬効に種差があることがわからずインビボの結果が得られなかった。その後酵素をすべてラット脳由来のものに変えてインビボの結果が出てきた。しかし世界でも最も強い AChE 阻害薬を発見しながらイヌの生体利用率が低いために臨床導入直前でテーマは終結した。

その後、目標を体内動態の改善に絞りテーマ名も新たにプロジェクトは再開した。その後インダノン化合物を発見することによりきわめて体内動態に優れた化合物ドネペジルを創製することに成功した。研究に着手してから4年の歳月が過ぎ、1,000化合物

を合成していた。

ドネペジルは新規性の高い構造を有し強力でかつ AChE に対して選択性の高い薬剤である。脳内移行性に優れ、用量依存的に脳内の AChE を阻害する。また良好な体内動態に裏打ちされ、1日1回の投与を可能にした。ドネペジルはきわめて完成度の高い AChE 阻害薬といえる。

米国では1991年より臨床第一相試験が始まった。薬効の評価は記憶障害改善の指標として ADAS-cog を、患者の日常動作改善の指標としては CIBIC-plus が用いられた。この2試験はいずれも統計学的にきわめて有意な改善効果が得られた。1996年11月に米国 FDA はドネペジルを AD 治療薬として承認した。申請から承認までわずか8カ月というきわめて短期間で承認を得たことは異例なことであった。日本では米国の試験開始より2年前の1989年に臨床第一相試験が開始された。ドネペジルの米国における臨床試験の用量は1日5mgと10mgであるのに対して日本では3mgと5mgであった。日本の臨床第一相試験の結果は米国の試験結果に優るとも劣らないよい結果が得られた。この国内の結果に基づいて1999年10月に厚生省により承認され11月より発売されている。米国の承認から遅れること3年であった。

【おわりに】

ひとつの新薬の発見がその後、治療薬の分野を切り開くことはよく知られたことである。初めてその分野で開発された新薬であればその波及効果は計り知れないものがある。やや大げさではあるが AChE 阻害薬はそのひとつの典型であろう。難病中の難病といわれた AD に対して制限はあるものの治療薬が出現したメリットは大きい。今後ドネペジルを先鋒として近い将来根本治療薬が登場することを期待している。