ベイスン®誕生秘話

武田薬品工業株式会社　医薬学術部　くすり相談室

製薬企業の創薬研究は，企業目的を達成するためのニーズ指向型プロジェクト研究といえる．

1970年頃，武田薬品・発酵生産物研究所では，糖を原料とした医薬品の研究が進められていた．稲の紋枯病に効く無公害農薬として定評のあるバリダマイシンという糖類を出発物質として，有用な医薬品を作り出す研究が始まった．この時期，微生物が産生する医薬品として，緑膿菌や結核菌によく奏効するゲンタマイシンやストレプトマイシンなどが高い評価を受けていた．しかし，これらの薬物は，共通して耳や腎臓への副作用が強く現れる側面があった．このような状況下で，研究の狙いは，副作用の少ない抗生物質の合成研究に向けられた．しかし，彼らが工夫して合成した化合物は，いずれも満足な抗菌力を示すことができなかった．

そのような折，バリダマイシンの持つ化学構造がドイツの製薬会社バイエルで研究されていた「アカルボース」という抗肥満薬の構造と類似していることに着目した研究者が社内でも密かに研究をすすめていた．その物質は，アカルボースに比べ100倍も活性が強く，さらに作用機序もアカルボースとは微妙に異なる特徴を持つことが明らかになった．二糖類水解酵素（α－グルコシダーゼ）に対し，α－アミラーゼより強い阻害作用を示す疑似アミノ糖「バリエナミン」の単離に成功し，さらに，特異的な阻害薬の探索研究を行い，バリエナミンよりも強いα－グルコシダーゼ阻害活性を示す新規疑似アミノ糖「バリオールアミン」を1981年に発見した（図1）．

以来，本化合物の誘導体についての阻害活性や安全性，安定性等を検討した結果，これらの点で最も優れた合物として，ボグリボースが選定された．

ボグリボースは，アカルボース同様，当初，抗肥満薬として開発が進められた．しかし，抗肥満薬は薬として認可されるには大きな問題があった．その

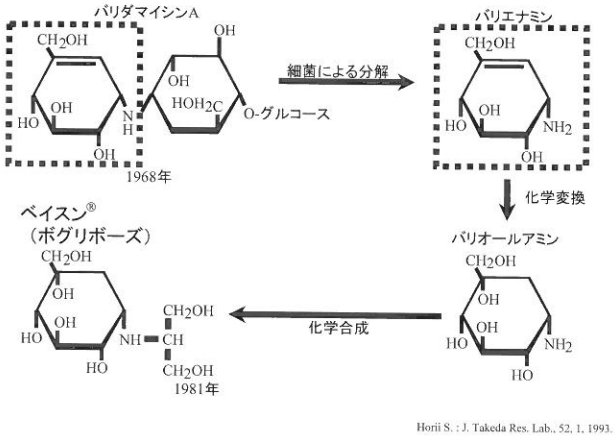
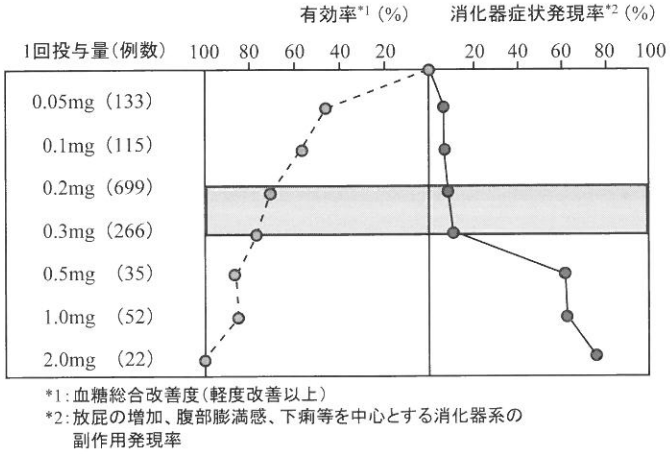


図1　発見，合成の経緯

問題は「肥満は病気ではない」ことである．病気でない以上，肥満を抑制する物質は医薬品であるとはみなされず，承認されない．アメリカでも，日本でも，その他多くの国においても，病気を未然に防ぐという名目で「薬」として承認を得ることができる薬剤はワクチンに限られている．肥満という症状が，いかに万病の元であると主張しても，抗肥満作用だけで薬としての効能を取得することは難しい．ボグリボースの抗肥満薬としての開発は中断した．

ところが，「肥満は病気ではないが，肥満と密接な関係にある2型糖尿病の治療薬ということなら話は別．そんなユニークな物質が見つかったのならとりあえずパイプラインに入れて考えよう」という，当時の開発担当部長の意見が通った．こうして，ボグリボースは，糖尿病用薬として開発され，1985年に着手された臨床試験において，単剤，および，スルホニルウレア系薬剤，あるいは，インスリン製剤との併用において，食後の過血糖を改善することが確認された．用量は，糖質の吸収を阻害する量の10分の1以下で，α－グルコシダーゼを選択的に阻害することにより，糖質の消化・吸収を遅延させた

Global Standard Drugs Developed in Japan No. 33
Inside Look at Birth of the BASEN®



(武田薬品集計)

図2　効果・副作用発現の用量依存性

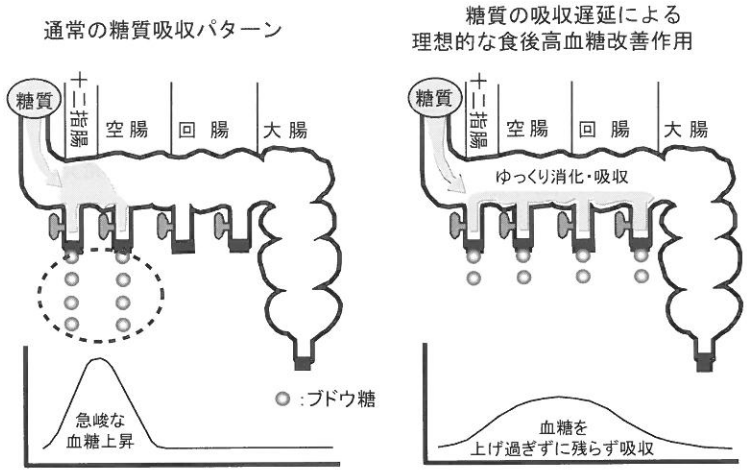


図3　理想的な高血糖改善作用

(図2)．その作用から，主な副作用として消化器症状が発現し，用量設定には大変な苦労があった．しかし，消化器症状が最も少なく，かつ，最大の有効性が得られる用量を設定し，ついに，糖尿病にみられる食後の過血糖を改善する経口糖尿病用薬として，1994年7月，承認を受けた．その後，水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠も2004年2月に承認を受けた(図3)．

また，市販後の調査・試験の成績を基に，再審査を受け，有用性が確認された(2004年9月9日通知)．ベイスン®のようなαグルコシダーゼ阻害薬は，インスリン分泌を促さないタイプの経口糖尿病薬に位置づけられている．そのため，低血糖リスクの少ない薬剤として軽症例にも，大変意義のある糖尿病用薬である．食後の高血糖は，血管内皮障害を助長させ，動脈硬化を進展させることが，種々の実験からわかってきたが，ボグリボースにより大血管障害が抑制できることが期待されている．類薬アカルボースにおいて，IGT(耐糖能異常)症例におけるイベント抑制効果が確認されており，ベイスン®への期待は高まるばかりである．無公害の農薬から始まったユニークな開発経緯を持つベイスン®が，ジャパンオリジナルとして世界の糖尿病治療に役立つことを願ってやまない．