

第 47 回

東邦大学薬学部公開講座

＝薬と健康の知識＝

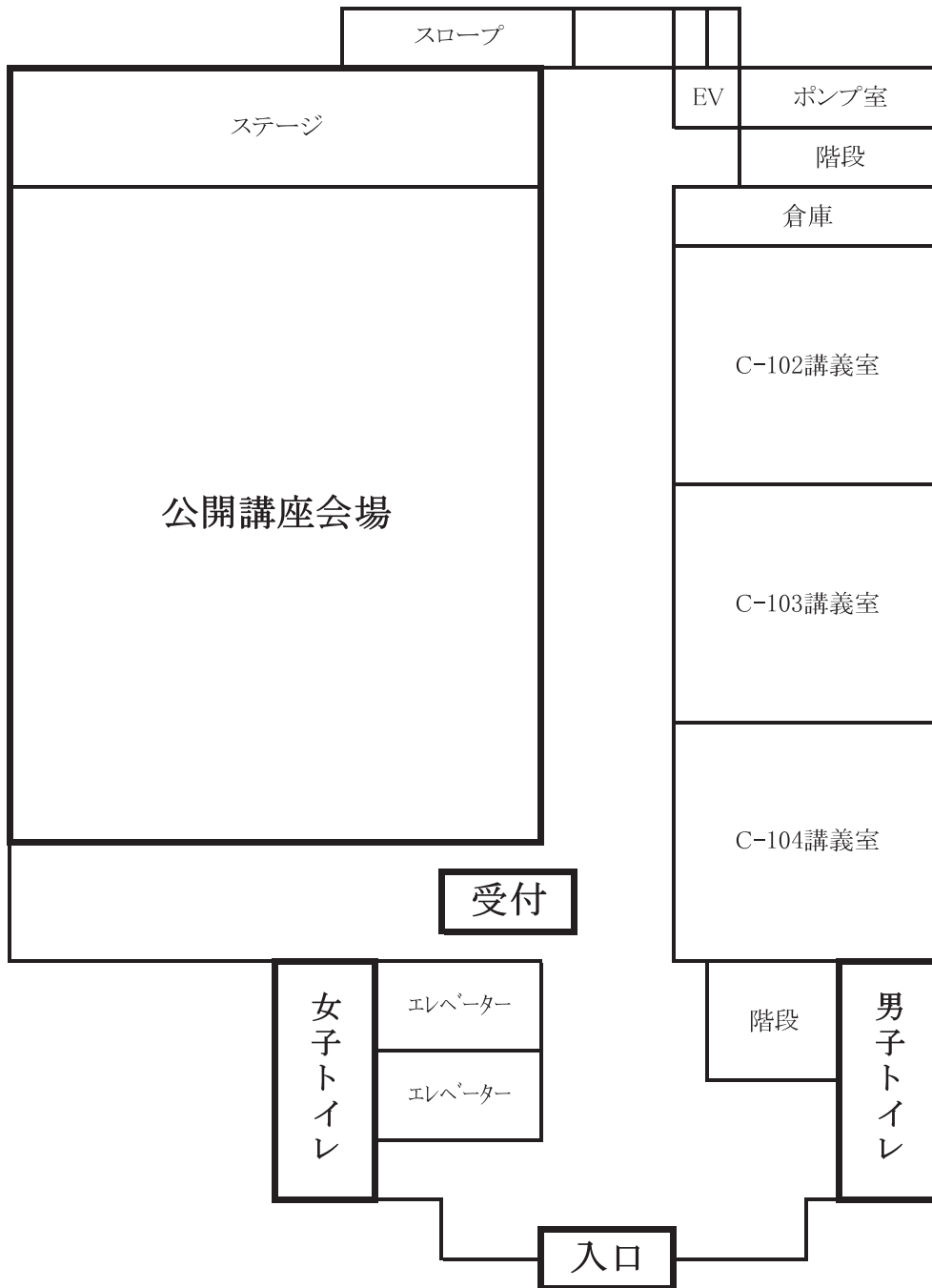
「クスリの“かたち”と“ききめ”」

講 演 要 旨

2009年 5 月16日(土) 13時30分より

主 催 東邦大学薬学部
共 催 東邦大学薬学部臨床薬学研修センター
協 賛 (社)日本薬学会
後 援 船橋市教育委員会・習志野市教育委員会
市川市教育委員会・浦安市教育委員会
佐倉市教育委員会・八千代市
千葉県薬剤師会・千葉県病院薬剤師会
千葉県学校薬剤師会・(社)千葉県製薬協会

薬学部C館・1階フロア案内図



第47回東邦大学薬学部公開講座プログラム

テーマ：「クスリの“かたち”と“ききめ”」

日 時：2009年5月16日（土）

場 所：東邦大学習志野キャンパス
薬学部C館 C-101講義室

総合司会：高橋 良哉（薬学部公開講座委員長／生化学教室）

13：30～13：35 開会の挨拶 井上 義雄
(東邦大学薬学部長)

13：35～14：45 講演1
「光学活性体の違いで薬の作用が異なる」
司会：小池 一男
(生薬学教室)
演者：秋田 弘幸
(東邦大学薬学部 薬化学教室教授)

14：50～15：10 休憩（ドリンクサービス）

15：10～16：25 講演2
「結晶形によって薬の作用が異なる」
司会：加藤 恵介
(薬化学教室)
演者：橋本 光紀
(医薬研究開発コンサルティング代表取締役
元三共化成工業株式会社 研究開発担当 常務取締役)

16：25～16：30 閉会の挨拶 高橋 良哉

「光学活性体の違いで薬の作用が異なる」

東邦大学薬学部 薬化学教室

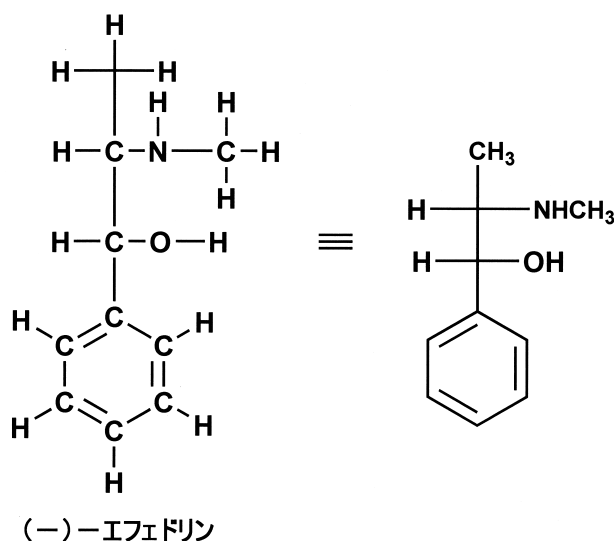
秋 田 弘 幸

はじめに

今回の公開講座のテーマは「クスリの“かたち”と“ききめ”」です。まず、クスリの“かたち”とはどういうことかについて説明します。薬は色々な形をしています。錠剤、注射剤、散剤、噴霧剤、軟膏、座剤、点眼剤、輸液バッグ等、色々あります。錠剤には球形だけでなく、丸いレンズ形の薬も多いです。錠剤の形状には円板形、五角形、六角形が、トローチ剤では円板形、ドーナツ形が、カプセル剤では円板形、球形などがあります。薬の種類によって外形が決まるのではなくて、むしろ、効き目の速さや持続性で、液体、粉末、固形の剤形で決まります。今日のお話はこのような剤形の話ではなくて、薬の主成分である“化合物のかたち”で“薬のききめ”が異なることについてお話します。

くすりは有機化合物から構成されている

古来、人類は病を癒すため動植物（特に植物）を用いてきました。代表的なものとして、エフェドリンを例にして説明すると次のようになります。エフェドリンは生薬、麻黄の主アルカロイド（植物塩基）で、交感神経興奮作用があり、散瞳、血管収縮、血圧上昇、気管支拡張、発汗などが認められており、喘息治療薬などに用いられています。この物質は炭素（C）、水素（H）、窒素（N）、酸素（O）の4種類の元素から構成されている有機化合物です。そのかたち（構造式）は以下に示す図のようになります。



図－1

それぞれの元素には相手の元素と結合する手数（テカズ）は決まっています。その手数は炭素には4個、水素には1個、窒素には3個、酸素には2個あります。“化合物のかたち”は炭素の4個の手に結合している原子あるいは原子団が空間的にどのように結びついているかによって決まります。

光学活性とは

炭素には4個の手があります。その4個の手で、それぞれ異なった原子あるいは原子団と結びついている炭素を「不斉炭素原子」と呼びます。1個の不斉炭素原子を持つ化合物には2個の物質が存在します。この2個の物質は図に示すように鏡に写した2個の鏡像の関係、丁度、右手と左手の関係を持っています。すなわち左手を鏡で見るとその鏡像は右手であり、左手の右手は同じではないので、重ね合わせることはできません。このようにある物質（分子）とその鏡像が同一でない場合は鏡像異性体の関係にあるといいます。

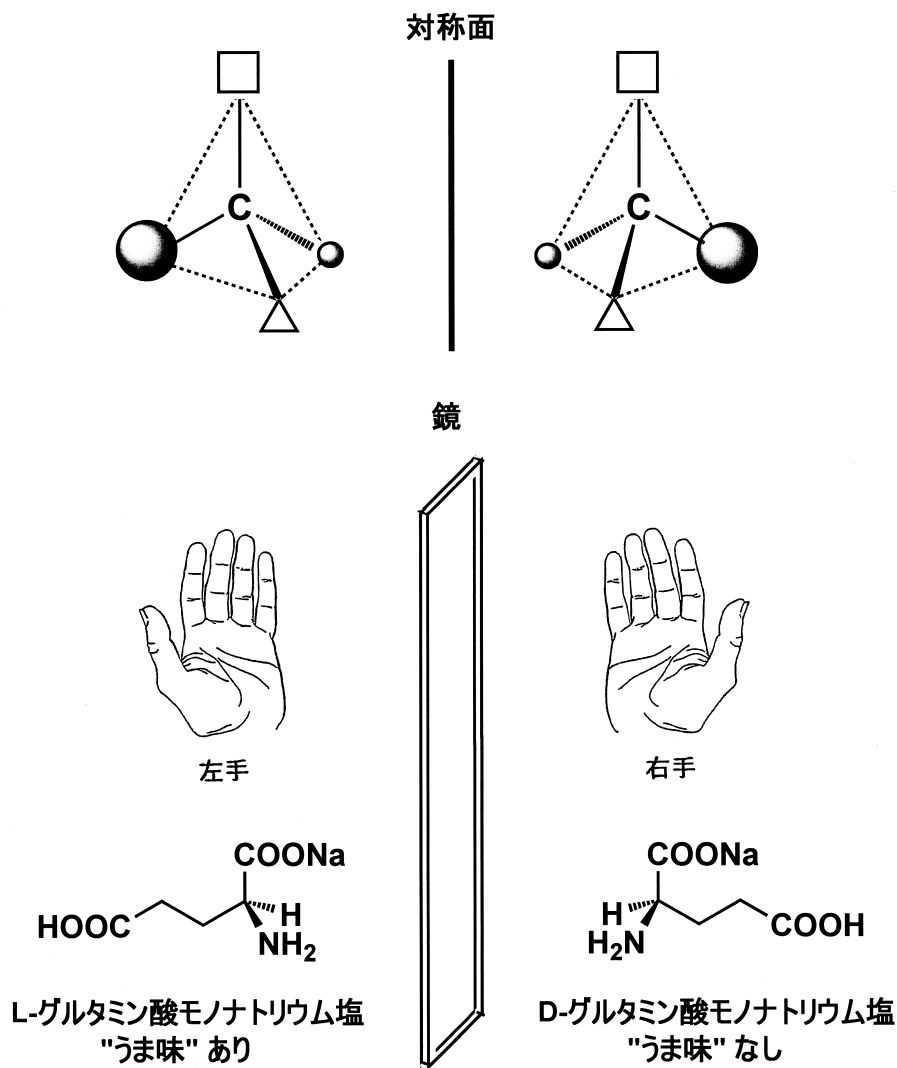


図-2

これらの鏡像異性体は融点や沸点、密度、溶解度などの物理的性質や化学的性質はまったく同じですが、光に対して異なった性質を示すので、光学活性体とも呼ばれます。不斉炭素原子を持つ物質の（水）溶液に偏光を通すと、偏光面を右または左に回転させる性質があります。この性質を旋光性または光学活性ともいい、偏光面を右に回転させるものを右旋性、左に回転させるものを左旋性といいます。化合物中に1個の不斉炭素原子が存在しますと、2個の光学活性体（鏡像異性体）が存在することになります。鏡像異性体の1：1の等量混合物を「ラセミ体」と呼びます。各々の光学活性体の違いで生物（薬理）活性が異なる場合があります。食品添加物（調味料）であるL-グルタミン酸モノナトリウム塩は“うま味”を呈しますが、その鏡像体であるD-グルタミン酸モノナトリウム塩は“うま味”を呈しないことはそのよい例です。

光学活性体の違いで薬理活性が異なる

生体を構成している生体物質、例えば遺伝子を構成している核酸、炭水化物、タンパク質を構成しているアミノ酸等はすべて一方の鏡像体から成り立っている。薬理活性物質が光学活性体として存在する場合、その対掌体（鏡像体）とでは生理活性が顕著に異なることは既に述べました。古くはLouis Pasteurにより酒石酸アンモニウム塩が鏡像体の関係にある光学異性体に分割され、両者の間でカビの成長抑制作用に大きな差異があることが明らかにされた。この発見以来、光学異性体の一方の鏡像体のみが特異的に生理活性を示す例が多く報告されています。日本薬局方に掲載されている抗生物質を始めとする医薬品の3割近くは複数の不斉炭素原子を有する光学活性な医薬品です。エストロン、ペニシリンV及びプロスタグランジンF₂ αでは一方の鏡像体のみが、それぞれ女性ホルモン活性、抗菌活性及び子宮収縮作用を呈し、その対掌体には薬理活性はありません。かつて奇形発生という薬害を引き起こしたサリドマイドの場合には（R）-鏡像体が好ましい鎮静作用のみを示しましたが、（S）-鏡像体は動物実験で催奇性を示すことが明らかになりました。サリドマイドの薬害は両鏡像体の等量混合物（ラセミ体）を薬として用いていたために起こったものです。（S）-プロプラノールはβ-遮断作用を有し、抗狭心症薬、抗不整脈薬、抗高血圧薬として使用されている薬ですが、（R）-プロプラノールにはその活性はありません。（R）-エピネフリンは（S）-エピネフリンの12-15倍の血管収縮作用があります。このように光学活性医薬品には両鏡像体間で薬理活性の差異があることは一般的であるので、不斉炭素原子を含む医薬品では光学異性体のそれぞれについて薬理活性を調べる必要があります。従って不斉炭素原子を含む医薬品では光学分割や不斉合成によって光学活性体として供給することが重要になってきます。

光学活性体の供給（合成）はどのようにしてなされるか

光学活性な医薬品を合成するにはどのようにしたらいいのか。通常の有機化学的方法で

合成すればすべてラセミ体となり、光学活性体は得られません。そこで最近不斉炭素原子を有する簡単な化合物を原料とし、立体選択的反応を通じて光学活性な医薬品を合成しようとする気運はますます高まっています。これら光学活性合成原料を得るには（１）化学的不斉合成法、（２）ラセミ体の化学的光学分割、（３）ラセミ体の生体触媒（酵素）による光学分割、（４）入手容易な光学活性天然物（例えば、糖、アミノ酸、光学活性カルボン酸）の利用が考えられます。本公開講座では（１）と（３）の方法を用いる光学活性な医薬品の合成について紹介します。

おわりに

これまでの公開講座は医薬品の適正使用を中心とした内容にして開講されてきましたが、今回の公開講座で薬の“ききめ”は医薬品そのものの（立体）構造に起因していることを少しでも理解して頂ければ幸いです。

結晶形の違いで薬の作用が異なる

医薬研究開発コンサルティング 代表取締役

橋本光紀

始めに

皆さんが薬を日頃服用される際にはカプセル剤、錠剤が多いと思いますが、その中がどういう状況になっているかは余りにされることなく服用されていることでしょう。勿論それで特に問題になることはありませんが、いろいろな化合物が混ざり合っていることは想像できると思います。これらの医薬品の開発には約15年という長い期間がかかりますが、何故だと思われませんか。製薬企業の開発能力が劣っているという訳ではありません。いやそれどころか膨大な開発費をかけて新薬の開発に日夜取り組んでいます。まず開発の過程をお話して如何に新薬が市場に出て行くまでに困難な過程を経てきているかをお分かりいただければ口にされる薬も納得して飲んでいただけるかも知れません。

医薬品の開発プロセス

創薬研究所やベンチャー企業でシーズといわれる原型となる化合物を見出したところから医薬開発の動きが始まります。合成研究者が実に沢山の類縁化合物を合成し、その薬効を調べるために生物、薬理、毒性学研究者が協力して動物を使った試験などを行い効果や挙動を調べていきます。そしてその中から最終候補化合物が決定され、これらの化合物に企業は全てを託すこととなります。この決定の重要さはこれから始まる長期の試験と莫大な費用を考えると想像に難くありません。しかし、これでも最終的に新薬として市場に出て行くのはほんの一握りなのです。薬効の差別化が出来なかった、効果がはっきりしなかった、副作用があったなどの理由で消えていきます。動物を使った前臨床試験、ここではADME（吸収、分布、代謝、排泄）試験による代謝経路や毒性試験で人体への影響を推察します。次に人を対象にした試験を行ないます。これを臨床試験といいますが臨床試験にはPhase IからIIIまでがあり次のようなことを調べます。フェーズI~IIIという言い方は臨床試験のステップです。

Phase I : 20~80人の健康な志願者を対象に安全性と投薬量の決定

Phase II : 100~300人の協力患者を使って効能と副作用を確認

Phase III : 1000~3000人の協力患者を使い長期投与による副作用を調査

これらの臨床試験はGCP (Good Clinical Practice) 「医薬品の臨床試験実施の基準」に基づき実施しなければいけませんが（難しい書き方ですが要は間違いなく正確なデータを採取するための規則と思ってください）、まずPhase I では低用量から順次投与量を増やし

想定される臨床最大用量まで増量し、可能な場合は投与量を増加し最大耐用量（MTD：Maximum Tolerance Dose）の確認も行ないます。また治験薬かプラセボか分からなくしておく方法（二重盲検法：Double Blind Method, または単盲検法：Single Blind Method）などで治験薬の臨床用量（1回投与量と1日投与回数）を推定します。更に排泄経路などの確認を行い腎臓経由か胆汁経由かを、即ち腎臓排泄型では尿に、胆汁排泄型では糞便中に排泄されることで推察します。

次にPhase IIへと移りますがPhase IIにおける有効性評価が医薬品としてもっとも重要な要素です。この薬が本当に効くのかを調べるわけです。まず少数の患者を対象とする前期第II相試験（Early Phase II Study、またはPhase IIa Study）から開始します。初めて患者に治験薬を投与し有効性、安全性を探索的に確認する試験です。この試験はPOC（Proof of Concept：コンセプトの立証）と位置づけられ治験薬の命運を大きく左右する大切な試験なのです。後期第II相試験（Late Phase II StudyまたはPhase IIb Study）は対象となる患者層を広げこれまで推定した治験薬の用法、用量が至適量であるかどうかを確認するのが目的です。皆さんが服用される薬に含まれる有効成分の量はこのようにして決められています。この試験は用量検討試験（Dose Finding Study）といわれます。このようにして得られた有効性、安全性の成績より、治験薬の至適用量幅を明確にし、臨床推奨用量（通常用量）を設定し第III相試験へと移行します。この段階で多くの候補化合物が残念ながら消えていくのです。

Phase III はこれまでの試験の集大成として多数の患者を対象として、既に評価が決まっている薬剤を対象群とし二重盲検法による比較試験をします。特に長期（2年）に及ぶ服用で副作用の有無を調べますが、患者数が多くなること自体大変な負担ですが、長期間という点で更に試験の運営を難しくしています。2年間というのは長いと思われるでしょうが、これでも副作用を完全に把握できるわけではないのが悩みです。これから承認までは更に2年以上がかかり発売の日の目を見るのはシーズが見つかってから実に約15年という長い年月がかかっていることになります。長々と説明しましたが開発の難しさがお分かりいただけでしょうか。最近ではバイオ、ゲノム、抗体医薬関係の医薬品会社の成長が著しいのが特徴的です。テーラーメイド医療といわれて久しいですが、少しずつ着実に近づきつつある現実を見ると、副作用のない各人に合った特別な医薬品が開発されると願う気持ちは当然であるし、期待もしたいのですが、世界中の人々が恩恵を受ける時代がすぐ来る訳ではありません。合成によって生産される医薬品は広く世界に大量に供給できるメリットがあり、副作用軽減という目的では、ゲノム研究の助けを借りて遺伝子解析による原因究明が進展していけば、より安全に、より有効に投薬できる時代が来ると思われます。このように無事上市できた医薬品もこれで万全というわけではありません。今日のテーマである結晶形によって薬効が変わり製品として機能しなくなる例が実は沢山あります。それでは結晶形の話に進みましょう。

結晶形とは

結晶形といわれると、かつては学んだ記憶がある方もおられるでしょうが日常生活の中で結晶形を意識する機会は余りないと思います。例えば塩の結晶、水の結晶などは昔、理科の実験でされた経験が思い出されるでしょう。大きささまざまな結晶形が観察されたと思いますが、大きさだけでなく形にも実は色々あるのです。まず形にはどのようなものがあるのか見てみましょう。

結晶とは、物質を構成する構造単位（原子、分子、イオンなど）が3次元的に規則的な配列をした固体と定義されます。規則正しく配列していることで結晶形となっています。大まかな分類としては、単斜晶、三斜晶、正方晶、菱面体晶、六方晶、斜方晶、立方晶の7つからなる結晶系です。一口に結晶形といっても色々な形があるのですね。今日のテーマは結晶多形という現象です。この点を詳しく説明します。

結晶多形とは

結晶多形とは何？聞きなれない難しい言葉だと思われるかもしれませんが。これは同一の化学式で表される物質が、異なる複数の結晶構造として結晶化する現象をいいます。即ち同じ構造式の化合物が色々な結晶形を持っていることです。結晶多形は、金属結晶、イオン結晶、有機結晶、蛋白質結晶など極めて広範な結晶性材料において観察されます。何か複雑ですが要するにどこにでも観察される現象というわけです。問題は医薬品となる化合物にもこの結晶多形という現象が多く見られるという事実です。何が問題なのでしょう。結晶形が異なっても化合物の本質が変わるわけではなく飲んでしまえば同じだと思われるかもしれませんが。体内で溶解してしまえば薬効に関しては差がありませんが問題はこの溶解するまでにあるのです。実は結晶形の違いにより溶解性が異なることが問題として取り上げられます。この状況を例を交えながら詳しく見てみます。溶解性と薬効との相関性は皆さんが想像される以上に大きなものがあります。つまり溶解性の低い化合物は吸収が悪いということです。Bioavailabilityという表現をしますが、皆さんが服用された薬はどうやって効果が発揮されていると思われますか。飲んだ薬は小腸で吸収され血液に移行した薬は全身を駆け巡りながら患部へと行き着くわけですが、その間にも代謝を受けていきます。まず問題となるのが吸収率です。血中濃度で吸収率を判定出来ますが、この吸収率の値と持続時間が薬の効果を示すバロメーターです。同じ化合物でも結晶多形が存在するとこの値が異なることが問題なのです。出来るだけ吸収効率を上げるように製剤化したものを市場に出して行くために原薬は溶解性のよい結晶形を当然のこととして選択するように研究をしています。しかし折角開発した、この溶解性のよい結晶がいつの間にか溶解性の悪い結晶に変っていたら何が起こると思いますか。溶解性が悪いということは先程説明しましたように吸収性が悪いということです。吸収が悪いと血中濃度が上がらず、従って効力が落ちることになります。何時ものように服用している薬にこのような変化が起こっ

ていれば大変なことですね。知らない間に変ってしまうことがあるのでしょうか。変ってしまった薬はどうするのでしょうか。外観で判定できればいいのですが残念ながら判定は出来ません。特に錠剤のように糖衣コーティングされたような場合は見かけも味も変わりません。この辺りの現象について実例を基にお話をします。

結晶多形はどうして起こるのか

結晶多形がという現象がどういう場合に起きるのが色々な実験より分かってきました。結論から言えば次のような条件があげられます。

- 1) 結晶化溶媒（原薬の場合）
- 2) 冷却温度（原薬の場合）
- 3) 攪拌速度（原薬の場合）
- 4) 打錠による圧力（製剤の場合）
- 5) 糖衣における有機溶媒の差（製剤の場合）

ちょっと専門用語ですが、つまり製薬企業の中で原薬や製剤を作る際に一般的に通常行なっている操作の過程で起こり得るということです。このことが結晶多形を制御するという操作を難しくしており製品とする化合物の中に結晶多形が存在する場合には製造工程の管理条件が極めて厳しいものであることが想像できると思います。

結晶多形の事例

医薬品には結晶多形はかなりの確立で存在しています。少し古い文献ですが例を見るとSteroid剤やサルファ剤などの場合は40%~60%という高い確率で結晶多形が存在していることが判っています。それにしても高い確率です。昔から医薬品には結晶多形が多いことが分かっていたのですね。溶解性と共に安定性にも問題があることが分かっており、その調整が必要であることが理解できます。次に身近な例で見てみましょう。今日はCimetidineという薬についてお話をします。CimetidineはGSK（英国）という世界第3位の製薬会社が開発したH2受容体拮抗薬という胃酸分泌を抑制する抗潰瘍剤で1975年に英国で発売、世界的に売れ当時のGlaxoを世界的企業に押し上げた画期的な新薬です。この薬の効果、作用が今までの医薬品では見られなかったほど画期的であったという理由で、発明者の一人James W. Blackは1988年ノーベル賞（生理学・医学賞）を受賞しました。日本ではTagametという名前で使用されましたのでお世話になった方も多いと思います。この薬の成分化合物は図1に示しています（化学構造式で馴染みがないかも知れませんが）。このCimetidineには4種類の結晶多形が存在していることが今は判っています。4種類の化合物は同じ構造式で示される訳ですが、面白いことに物理化学的性質が異なっています。しかも溶解度が異なっていることが分かりました。この溶解性の差は有効性の差即ち薬効

の差となって現れるのです。幸いなことに四つの多形の溶解度に極端な差がありませんでした。この場合実際に投与される製剤には注射薬と錠剤があります。注射薬は溶液状態ですので結晶形の問題は関係ありませんが錠剤の場合は製造時に結晶に関して一定の品質のものを作ることが薬効を保證する上で必要です。これは企業のknow-howといわれる技術上の腕の見せ所なのです。薬によっては溶解度の差が極端にあり回収された例があります。一つ紹介しましょう。

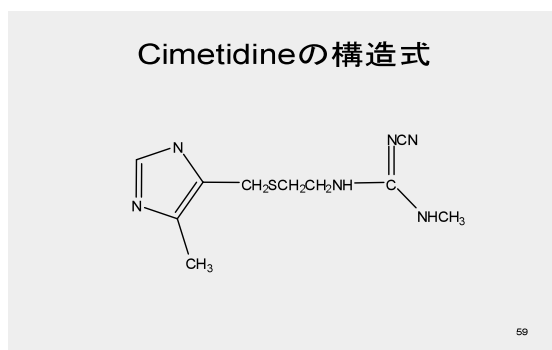


図1 Cimetidineの構造式

Chloramphenicol Palmitate (図2) という抗生物質が古くからあります。クロマイという名で知られていますので覚えておられる方もおられることでしょう。最近ではセフェム系抗生物質が多用されますのでお目にかかる機会も少ないと思いますが、実にいい抗生物質でした。元々、クロラムフェニコールは難溶性で、その為の改良製剤としてPalmitateエステル体にして溶解性をあげていたのですが、この化合物には α 形、 β 形という2つの結晶多形が存在していました。溶解性のよい準安定形の α 形を製品として市場に出していたのですが、この製品を運搬中に結晶多形の変換が起こり極めて難溶性の安定形の β 形へとなってしまった為に、製品としての価値が無くなり全て回収となったという例がありました。ちょっとした外部要因により多形の変換が起こる場合があります、このような場合が問題なのです。従って皆さんも薬の管理をしっかりとっておかなければ、こういう問題が起こるかもしれません。

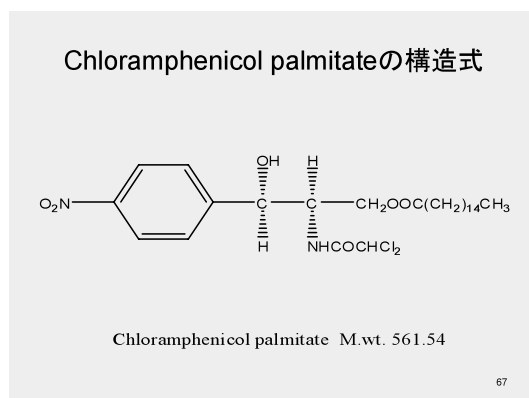


図2 クロラムフェニコールの構造式

おわりに

結晶多形という現象は一般の結晶化合物ではよく見られることであり、特に医薬品には多いといわれています。現在は医薬品開発の初期の段階から注意深く調べて、そのような現象が起こるのか否かを把握する努力をしており、安定性、溶解性を加味した製品開発を試み、皆さんが口にする際には吸収性が劣るようなことがないように品質管理された製造がされています。しかしながら、ある日、突然結晶多形が起こるという例も報告されており100%保証があるわけではありません。薬の管理には十分注意し決して高温多湿の状態で保管しないように気をつけて正しい服用による健康管理に努めてください。

参考文献

橋本光紀監修 医薬品原薬・中間体スケールアップとトラブル対策 シーエムシー出版社
2008年4月刊行

M.Shibata et. al.,J. Pharm. Sci.,72,1436,1983

第48回東邦大学薬学部公開講座予告

日 時：2009年9月26日（土）13：30～

会 場：東邦大学習志野キャンパス

（〒274-8510 船橋市三山2-2-1 TEL 047-472-0666）

参加費：無料（申込みは不要）

テーマ：『薬をもっとよく知ろう』

演 題：

1 えっ、これって薬の副作用!?

—薬の副作用がどのように発見されるかご存知ですか。—

東邦大学薬学部 臨床薬学研修センター 教授

柳川 忠二 氏

2 ここまで知ろう！医薬品

東京大学大学院薬学系研究科 医薬品情報学講座 教授

澤田 康文 氏

東邦大学薬学部公開講座

今までに取り上げたテーマ（第1回～第46回）

- 第1回 「薬の開発、使い方と副作用」
- 第2回 「花粉症、アレルギー」
- 第3回 「漢方と生薬」
- 第4回 「老化と成人病」
- 第5回 「食品添加物、食品汚物」
- 第6回 「糖尿病」
- 第7回 「病気と検査」
- 第8回 「薬が世にでるまで」
- 第9回 「痛み」
- 第10回 「身のまわりの毒」
- 第11回 「心臓病」
- 第12回 「肥満」
- 第13回 「皮膚と化粧品」
- 第14回 「ストレス」
- 第15回 「健康と食事」
- 第16回 「老年期痴呆」
- 第17回 「癌の予防と治療をめぐって」
- 第18回 「『水』－良い水 悪い水－」
- 第19回 「腰痛と頭痛・肩こり」
- 第20回 「目の健康」
- 第21回 「アレルギー」
- 第22回 「胃の病気と薬」
- 第23回 「血管の老化」
- 第24回 「骨粗しょう症」
- 第25回 「血液の病気」
- 第26回 「心の病気」
- 第27回 「関節の病気」
- 第28回 「睡眠」
- 第29回 「感染症」
- 第30回 「がんを知る、がんを防ぐ、がんを治す」
- 第31回 「スギ花粉症」
- 第32回 「医療に於ける薬剤師の役割」
- 第33回 「薬剤師の活躍による薬害防止」
- 第34回 「薬物治療の基礎と応用（くすりの効き方・使い方）」
- 第35回 「臨床検査から何がわかるのか」
- 第36回 「感染症から身を守るために」
- 第37回 「薬剤師の理想像を目指す」
- 第38回 「サプリメント」
- 第39回 「ウイルスの病気」
- 第40回 「食と健康」
- 第41回 「薬に頼らない健康法」
- 第42回 「肌とビタミンA・EとコエンザイムQ」
- 第43回 「心臓の機能と病気」
- 第44回 「心の病気と生活習慣」
- 第45回 「香りの科学」
- 第46回 「薬の原点」

公開講座などの案内はテレホンサービスおよびホームページ等をご利用ください。

テレホンサービス 047-471-1030 お問い合わせ TEL 047-472-0666

ホームページ <http://www.phar.toho-u.ac.jp/>