

# 創薬物語



薬学部製薬化学科 1973年卒業  
武田薬品工業、創薬第一研究所・所長

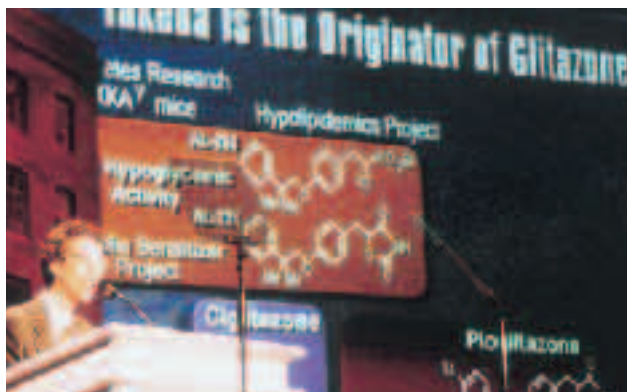
**杉山 泰雄** [薬学博士]

すぎやま やすお

強い想いで治療薬を目指す

はじめに

早いもので、1975年に武田薬品に入社して29年が経過しました。この間、私は生活習慣病、特に糖尿病治療薬や高脂血症、動脈硬化治療薬の研究に関わり、十を超える候補化合物を臨床へ進めました。唯一インスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾン(商品名、アクトス)は糖尿病治療薬として1999年にグローバルに発売され、現在会社の大黒柱の二



つとなつていきます。これを契機に武田はアメリカに販売会社を設立し、そのスタートミーティングに幸運にも招待されました(写真)。アクトスの創製は、独創的なコンセプトに基づく肥満糖尿病モデル動物と新規なチアゾリジンジオン骨格との出会いに始まりますが、モデル動物の作出から発売までには長い歳月と先人達のためめ努力を要しています。プロジェクトに関わった全員が執念をもち、それを受継ぎ諦めずに継続できたことが成功へ繋がりました。

以下にその出会いについて触れます。

## 糖尿病モデルとチアゾリジンジオンとの出会い

1963年に名古屋大学から導入したKKマウスは当初高血糖を発症せず、よく調べると肥満と共に高血糖を発症することが判りました。つまり、肥満遺伝子AYを導入したKKAYマウスやFfa遺伝子を導入したWistar fattyラット(写真)は高血糖、高インスリン血症、高

トリグリセリド血症、耐糖能低下を呈し、インスリンが効き難いインスリン抵抗性の動物であることが判ったのです。現在の生活習慣病の症状をこれら動物が示していたことになりました。

一方、1970年代、入社後に配属された高脂血症治療薬プロジェクトの中で新規な骨格である2,4-チアゾリジンジオン環を有する化合物が合成されました。この化合物がKKAYマウスにおいて強い血糖低下作用を示したことから、1976年から糖尿病治療薬の研究が開始され、私もそのプロジェクトに移ることになりました。1982年にはシグリタゾンの世界に先駆けて発表しましたが、臨床効果が十分なためさらに強力な安全な化合物の探索を継続しました。

その結果、1989年にピオグリタゾンの臨床試験を開始、1999年にグローバルに発売さ



れました。糖尿病患者は増加の一途をたどり、グローバルには1億人を越えると言われています。その多くは肥満でインスリン抵抗性を有するタイプです。したがって、アクトスは食事療法や運動療法を補完する有用な糖尿病治療薬として期待できます。

## チアレレンジン精神

医薬品の研究開発には基礎研究・テーマの設定、リード化合物の発見、化合物最適化(化合物修飾、薬効薬理、薬物動態)、安全性試験、臨床試験、申請・承認など多くの超えるべきハードルと長い年月を要する上に、30~50のテーマからようやく1商品に至るといわれるくらい、成功率は極めて低くリスクが高いのです。また、最近ではグローバルには課題の研究開発経費は300億円を超えます。治療薬を目指すという強い想いこそがリスクを跳ね返すことができるのです。