日本における有機合成化学の歴史—製薬工業

岩 井 一 成*

History of Synthetic Organic Chemistry in Pharmaceutical Industries

Issei Iwai*

1. はじめに

産業革命によって多量の鉄鋼の需要が生じ、この生産に必要なコークスの製造に伴い石炭の約3%にも及ぶタールが副生し、この利用が鉄鋼価格の低廉化の要件となった。タール中にはフェノール類をはじめ多くの芳香族化合物が含まれ、未利用資源として有機化学の好個の研究対象となった。この研究から次々と新規な反応が生まれ、有機化学は長足の進歩を遂げ、種々の化合物を産出して fine organic chemistry が確立した。ことに Indigo (1878 年)をはじめ、色々の染料が創製されこれらは天然品を凌駕する性質を具現しかも廉価であった。かくして染料を中心として有機合成化学工業が生まれた。これらの産業で日々合成される化合物の中には生理作用を発現するものも少なくなかった。(例：アスピリン 1853 年)

一方医学において伝染病は菌の寄生によることが L. Pasteur, R. Koch らによって明らかにされ、P. Ehrlich, G. Domagk らはこれらの菌が染料によって染色されることに着目し、菌体への薬物の侵入こそ殺菌効果の要件であるとしてアゾ色素の殺菌性を追及して、それぞれサルヴァルサン(1909 年)、プロントジル(1935 年)を創製した。1937 年 Fullor はプロントジルの殺菌力は、その代謝物である既知のスルファミンによることを明らかにした。多くの化学者がさらに優れた医薬を求めて誘導体の合成を行った。これが今日の世界の医薬産業が染料会社を母体としている歴史的な背景である。

さて日本の医薬品産業は過去、和漢薬の取り引き、貿易等の流通を業とするものであった。西洋医学の普及とともに洋薬の需要が高まり、外国製薬企業と提携して、製品の輸入販売を行ったが、製薬工場を持つには資本金も十分ではなかった。明治 16 年政府は半官半民の大日

本製薬を設立したが、背景となる化学工業のレベルが低く、基盤が脆弱で成長し得なかった。第一次世界大戦によって医薬品の輸入が途絶え、供給が逼迫した。政府は医薬品の国産化を奨励し、業界もこれに呼応して医薬品の製造に着手したが、大戦の終息するや恐慌に見舞われ、他の産業ともども苦難の時代となった。

日中戦争が拡大し、1940 年医薬品統制規則が公布され、医薬品も統制経済下におかれ、化学工業会社と協力して軍需を中心に抗マラリヤ剤、サルファ剤等が生産され、中には日本の新合成法によるものもあったが、世界的な評価を受けるような新医薬は生れなかった。これはわが国の学問、技術の後進性による他、特許制度にも一因がある。日本の特許法は明治の初期に制定されているが、製法特許であって既知化合物の別法による製造方法が特許として成立した。従って既に市場の確立している商品が別法によって製造し、安直にその市場に参入することが可能で、原特許者との特許係争は枚挙にいとまなく、日本の経済的發展とともに先進各国の壟断を買った。政府は世論を考慮して 1976 年 1 月に特許法を改正、物質特許制度に移行した。企業の研究もこれに呼応して新規化合物の探究に拍車がかかり、近年ようやく、日本オリジンの新製品が続々と登場するに至った。日本で生まれ、世界の市場に登場した合成医薬について、生産高の多い分野ごとに具体例を上げることとした。紙面の制限もあり、十分に意を尽せぬ点は御寛恕下さい。

2. 抗菌剤

2.1. スルファミン剤 スルファミンの薬酸合成酵素阻害作用が殺菌力の本質と判明後、数多くの化合物が発表されたが、腎毒性が低い特徴を持ったスルファイソミジンが海外で上市された。1957 年スルファメトキシザール(塩野義製薬)が開発され、その優れた吸収性と持続性

スルファイソミジン
(第一製薬)

* (株) 科学技術研究所 ()

* Institute of Science and Technology, Inc., ()

が長く世界的な評価が高くサルファ剤の代表として長年各国の市場に君臨した。

スルファミン剤はやがて抗生物質にその席を譲るが、この間に医薬品探究研究の一般的な思考と手段が生まれた。

2.2. 抗生物質 1928年 A. Fleming によってかびの生産物から Penicillin が発見され、これを皮切りに放線菌類からアミノグコシッド系、テトラサイクリン系、マクロライド系などの多くの抗生物質が今日もなお発見されつつある。これらの抗生物質が分離精製され、その構造が解明されると、それを原料として有機合成の技法が駆使されて化学的な修飾が加えられ、それぞれ特徴のある医薬品が創製された。年々新製品が生まれ、抗生物質の市場は拡大しつづけ 1970 年には医薬全生産額の 15% を超えるに至った。

ペニシリンは比較的早く日本に導入され、1946 年には協会が設立され、多くの企業がこれに加わった。明治製薬のペニシリンの生産は世界の top class である。日本で生まれ海外で上市されたペニシリン剤はセファロスポリン系に比して少ない。

スルベニシリン (タケダ)

ピペラシリン (富士)

スルベニシリン(1971年)は緑膿菌に対して抗菌力が強く、ペニシリンナーゼに安定で欧米に輸出された。また 1976 年に富山化学によって開発されたピペラシリンは当時主導的であったカルベニシリンより強力でグラム陰性桿菌、ことに緑膿菌クレブシエラ菌にも有効で世界の一流企業に技術輸出された。

1948 年 G. Brotzu によって Cephalosporin C が発見され、これはグラム陰性菌に有効で penicillinase に安定、毒性が少ないので誘導体の研究が盛んに行われ、この分野では日本主導的で、評価の高い多くの製品を世界市場

に送っている。セファゾリンは日本で生まれ最初の海外に上市された商品で日本のこの分野の先駆者となった。

セファゾリン (フジサワ)

セフメタゾール (三共)

その後それぞれ特徴のある誘導体が合成された 7 位に $\alpha\text{-OCH}_3$ 基を導入したセフメタゾールは β -ラクタメースに抵抗性が強く耐性菌に有効で後続品の指標となった。また 7 位にアミノチアゾールの *syn* 型オキシムを有する製品が日本で開発され、国際的にも高い評価を受け、その後のこの分野のプロトタイプとなっている。

セフメノキシム (タケダ)
セフボドキシム (三共)
セフィキシム (フジサワ)

永田氏ら(シオノギ)によって開拓された、6 APA からオキサセフェム環への新たな変換過程は立体制御を駆使して有機合成の技法をたくみに組み合わせた画期的なものである。本研究は平成 2 年度日本薬学会技術賞を授賞し、その製品は抗菌力にすぐれ海外でも高い評価を得ている。

また Carbapenem の誘導体が不斉合成反応を随所に取り入れて異性体の問題を克服して全合成による実生産が計画されている。

2.3. ビリドンカルボン酸系 ナリジクス酸は従来の抗菌剤と異なった化学構造を有し、グラム陰性菌に対して強力な殺菌作用を示した。その作用も菌の DNA の複製反応を阻害するユニークなものである。これに続いてその誘導体の研究が盛んとなって、新しい合成抗菌剤の分野が生まれた。日本の研究からもノルフロキサシン(杏林)等優秀な製品が生まれ、グラム陰性、陽性、緑膿菌さらに抗生物質耐性菌にも有効で海外での評価も高く、世界の一流企業によって海外に展開されている。

本年度日本薬学会技術賞を授賞したクラリスロマイシン(大正)はエリスロマイシンの5個の水酸基中6位の1個のみをエーテル化して耐酸性を強化したものであるが、水酸基のそれぞれの性質の差異を巧みに取り扱った技法は有機化学として興味を持たれる。このほかアミノグリコシド、テトラサイクリン等の誘導体の合成にも興味ある反応が見られる。

3. 機能性疾患

有機化学の生物反応への伸展、技術の進歩は生体内の物質の変転の姿を解明し、生命現象を分子レベルで論ずることを可能にした。さらに一つの反応生成物が次の反応を制御するフィードバックシステムが確立されて、生体は多数の化学反応が一定の調和のもとに進行する化学大系と考え、病態はこの一連の反応系の disorder によるものとされた。従って生体内の物質を測定して不調の反応を明らかにし、原因となっている反応を制御して疾病を治療することが当然考えられる。一方生体内の反応に深く関与している酵素の作用が解明され、さらに進んで三次元構造も具象され、その活性部位、反応の機構までも論ぜられるようになった。また生体外からの物質を

受けて、生体反応の引き金となる種々の受容体の性格も徐々に明らかになってきた。薬の開発にあたって受容体の性質、酵素の作用を考慮した薬力学的 (pharmacokinetic) な思考を基盤として、正常な生体反応に対して antagonist あるいは agonist の作用を標榜する薬が誕生してきた。

3.1. ビタミン剤 国民病と言われた“脚気”が高木氏 (海軍医) によって米糠との関係が指摘され、これが VB₁ の研究の緒口となった。鈴木梅太郎博士らの研究が中心となって日本は VB₁ の研究の世界的な指導国となった。ことに松川博士 (タケダ) の工業的生産の完成によって VB₁ は米糠とは無縁の合成医薬となった。VB₁ とニンニク汁とで生成するアリチアミンの構造研究に端を発した一連の研究で松川氏は日本学士院賞を受賞した。その後

この研究が基本となって、フルスルチアミン、ベンフォチアミン等種々の VB₁ に他の生物活性基を結合させた誘導体が開発された。一方「日本人の食生活に VB₁ が不足している」との意見が公表されて、保健薬として VB₁ のみでなく、総合ビタミン剤を常用することが普及し、

1961 年国民皆保険制度施行以来 1969 年に至るまでビタミン類は医薬生産の第一位を保ちつづけた。

またビタミン B 複合体の一つである葉酸の森田氏による合成法 (特昭 29・976) は高収率で評価が高い。

3.2. 循環器官用薬 国民の高齢化が進むに伴い心臓疾患が増加し、これに呼応して循環器官の新薬が次々と誕生し、この分野の生産額は 1989 年には 7,700 億円となり抗生物質のそれを凌駕して第一位となり、1990 年には 8,283 億円に達し、医薬品の全生産の約 15% を占めるに至った。日本でも数多くの研究がなされているが

ジルチアゼム (タナベ) は Ca 拮抗作用を有する冠状動脈拡張作用は高く評価され、世界各国で心筋梗塞など虚血性心疾患の第一選択薬の一つとなっている。ジルチアゼムは日本の代表的な医薬として世界市場に上市され 1991 年度の輸出額は 278 億円に達している。

上記はジルチアゼム合成経路の略図であるが、*o*-ニトロフェノール(A)とトランス 2,3-フェニールグリシッド酸(B)との反応でスズ等のルイス酸を触媒として用いて立体選択的にエリスロ体(C)を優先して得ている。本合成工程の完成に至る不斉合成の反応機構の研究は有機合成の反応論として興味深いものである。本剤の開発研究は1989年日本薬学会技術賞を受賞した。

ニフェジピン(バイエル)は高血圧症の医薬として世界的に認められた標準薬であるが、日本で生まれたニカルジピン(山之内)は血管平滑筋細胞膜に依存する Ca²⁺-チャ

ネルを抑制して末梢血管の抵抗を下げて血圧を低下させるもので、長期に連用しても耐薬性が認められない。また冠状血管のみならず脳血流も増加して脳代謝を促進する効果もあって海外での評価も高く、山之内製薬は後述のファモチジンとともにアイルランドで生産して世界市場に供給し、日本の製薬企業の本格的海外進出に先鞭をつけた。

ニコランジル(中外)も日本で生まれた冠拡張薬でカリウムチャンネル開口作用のある薬である。

3.3. 抗潰瘍剤 精神的なストレスが大きな原因と言われる胃潰瘍は防御的な胃壁の保護剤が主で、重症なものでは胃切除など外科的処置が行われていたが、シメチジン等のヒスタミンの H₂ 受容体の拮抗剤が開発されて以来、本疾患は内科的に処置され、外科的処置は激減した。柳澤氏ら(山之内)はシメチジンの分子を三つの構成部分に分けて考え、各部分の置換基について疎水性、電子配位等を考慮して種々な置換基におきかえて、おのおのの誘導体について薬理効果を比較検討し、製剤としての安定性を参考にして、究極的にファモチジンに到達した。本品の投与量は在来品の約 1/21~1/15 で副作用も少なく、本分野の主導的薬剤となった。本品の開発過程はドラッグデザインの典型としてよい手本となる。

3.4. プロスタグランジン類 1935年頃 Von Euler によって精液中にその存在が知られ、前立腺に由来するものとして、この名称が与えられた。1960年 Bergström によってその構造が解明され、また一方 Samuelson らによって種々の生理活性が次々と発表され、さらに脂肪酸からの生成過程、いわゆるアラキドン酸カスケードが完成した。一連のプロスタグランジン類は少量で種々の薬理作用を示し、興味は持たれるが作用が多岐にわたり

開発の方向が定め難く、体内での代謝が早く数分で消失し薬効の持続時間が短かく、加えて材料の入手が困難で薬として開発するには多くの難点があった。1970 年前後にかけての Corey による全合成の完成はこの分野の研究に活力を与え各国の製薬会社も本格的に薬としての開発研究に着手した。日本では小野薬品が早くからハーバード大学 Corey のもとに研究者を派遣し、技術を修得し脂肪酸の有機化学の開拓につとめ、有機合成の手法を駆使して新薬を次々と創製した。この間に立体選択的な反応、新しい酸化法等を開発し、Corey の合成法の臥竜に点睛を行った感がある。その一連の研究は有機合成協会賞(1980 年)、日本薬学会賞(1992 年)を受賞している。その全貌を記することはできないが既に商品化されたものを次表に列記するに止めるが、プロスタグランディン類縁化合物には抗喘薬(ONO-1078)また循環器系の効果を期待される化合物等が発見され、将来とも新薬誕生の宝庫の一つと見なされている。

	作用	R	9 位	承認年
ジノプロスト(F _{2α})	子宮収縮	H	5 位 F	1973
シノプロストン	陣痛促進	H	=0	1978
ゲメプロスト	子宮収縮	CH ₃	=0 16 位 CH ₃	1984
オルノプロステル	胃潰瘍	CH ₃	=0 17 位 -OH	1987
リマプロスト*	抗血小板	H	=0 17 位 -OH	1988
アルファデスク アルプロスタジール	動脈閉塞症	H	=0(大日本と協同)	1991 年

4. 将来の創薬

合成医薬の中には不斉炭素有するものが少なくない。光学活性体の一方のみが活性を示し、他方はその活性を阻害することすらある。医薬の合成に際しては、活性体を効率よく得ることが医薬合成が常に直面する古く

てなお新しい問題である。

活性体を得る方法として、キラルな因子を合成のいずれの段階で組み入れるかが重要である。近年遷移元素(Ru, Rh, Tr, Pd 等)のキラルな錯体を触媒としての不斉合成の研究が進み、ゲラニオールの製造等工業生産に実用化されている。また、昨今では A1 や B 化合物を用いての不斉合成も散見される。これらは有機化学的不斉合成であるが、一方微生物や酵素さらに抗体反応を用いての生物化学的不斉合成も日進月歩の状態である。

Lerner および Schluz らはきわめて選択性の高い抗原抗体反応を応用して有機合成を行っている。反応の遷移状態に三次元的に近く、静電的にも組み込まれるような構造の化合物をハプテンとして抗体(触媒抗体 catalytic antibody)を作りこれを触媒として抗原となる。基質と反応を行うと、遷移状態が安定化し反応活性化エネルギーが低下し、抗原抗体反応の極めて選択性の高い反応が高い速度で進行する。ハプテンの合成、抗体の作成、有機合成と免疫化学の協力によって新しい合成の領域が生まれ、新しい創薬が期待される。

古来薬の資源であった植物成分は dead stock として植物内に貯蔵されているが、動物の生体成分は current stock で固体の含有量は少なく、動物を医薬の原料とする時には量産が常に問題となる。これを克服するため目的物を生産する細胞を生体の制御から外して無制限に生産させるのが、製薬工業における biotechnology である。今日ではさらに遺伝子操作で他の細胞に組み込んで所期の蛋白を作る、蛋白工芸が誕生するに至った。

尿素の合成に始まった有機化学は急速な進歩を遂げ、分子生物学、蛋白、酵素多糖類と高分子の生物化学に領域を拡げ、生命力の解明と有機化学のルーツへの探究に進みつつある。生命力を利用して生産物は人体への馴染のよい薬となろう。生命力を合成の手段として積極的に取り入れた有機合成化学が発展し、新しい概念のもと独創的な創造をし、もって人類の福祉に一層の貢献することを祈念して止まない。

(平成 4 年 9 月 2 日受理)