

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：  
オノン(JST-N-CASE07)

中村 健太

IIR Working Paper WP#15-19

2015年8月



## 革新的な医薬の探索開発過程の事例研究: オノン

2015年08月

中村健太 神戸大学大学院経済学研究科

---

本稿は、独立行政法人科学技術振興機構「科学技術イノベーション政策のための科学 研究開発プログラム」のうち平成 23 年 11 月から平成 26 年 11 月に掛け実施した戦略的創造研究推進事業「イノベーションの科学的源泉とその経済効果の研究」による研究成果の一部である。本事例研究をまとめるにあたっては小野薬品工業株式会社にインタビューにおいて格別のご協力を頂いた。また、元一橋大学経済学部 秦涼介氏に本稿の作成に際し協力頂いたのをはじめ、本研究開発プロジェクトの研究メンバー各位から大変有益なコメントを頂いた、ここに感謝の意を表したい。なお本稿は執筆者の責任において発表するものである。

※本事例研究の著作権は、筆者もしくは一橋大学イノベーション研究センターに帰属しています。本ケースに含まれる情報を、個人利用の範囲を超えて転載、もしくはコピーを行う場合には、一橋大学イノベーション研究センターによる事前の承諾が必要となりますので、以下までご連絡ください。

【連絡先】 一橋大学イノベーション研究センター研究支援室

Tel: 042-580-8423 e-mail: chosa@iir.hit-u.ac.jp

科学技術推進機構 社会技術研究開発センター

科学技術イノベーション政策のための科学 研究開発プログラム

「イノベーションの科学的源泉とその経済効果の研究」

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 一覧 (今後の予定を含む)

No.	タイトル	著者
JST-N-CASE01*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 アクテムラ	原泰史, 大杉義征, 長岡貞男
JST-N-CASE02*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 リュープリン	高田直樹, 河部秀男
JST-N-CASE03*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 アクトス	高田直樹, 源田浩一
JST-N-CASE04*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 プロプレス	高田直樹, 源田浩一, 南雲明
JST-N-CASE05*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 コンパクチン	長岡貞男, 原泰史
JST-N-CASE06*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 メバロチン	原泰史, 長岡貞男
JST-N-CASE07*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 オノン	中村健太
JST-N-CASE08*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 アリセプト	原泰史, 河部秀男
JST-N-CASE09	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 クレストール	原泰史, 源田浩一, 秦涼介
JST-N-CASE10*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 ハルナール	原泰史, 尾田基, 南雲明
JST-N-CASE11	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 プログラフ	中村健太, 尾田基
JST-N-CASE12*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 クラビット	原泰史, 本庄裕司

\* - 発刊済み



## 目次

1. はじめに .....	3
1.1. 医薬品の概要 .....	3
1.2. 医薬品の作用機序と特徴 .....	3
2. 医薬品の研究開発履歴 .....	6
2.1. 医薬品の開発開始から上市までの概要 .....	6
2.2. 開発までの経緯: 研究開発までに至る開発の前史 .....	7
2.2.1. PG の概要 .....	7
2.2.2. PG 研究の歴史 .....	9
2.2.3. 小野薬品における PG 研究 .....	9
2.3. 探索研究プログラムの内容 .....	11
2.3.1. 探索研究のメンバー構成 .....	12
2.3.2. 探索研究プログラムの基本的な内容 .....	12
2.4. 臨床研究プログラムの内容 .....	13
3. 医薬品開発と科学的源泉の関係性 .....	14
3.1. 医薬品の開発基盤となる科学的な発見・理解の進展 .....	14
3.2. 開発母体の研究開発環境とその特徴 .....	16
3.3. 探索研究プログラムへのサイエンスの貢献 .....	17
4. 医薬品が与えた影響 .....	17
4.1. 医薬品の患者へのインパクト .....	17
4.2. 医薬品の経済効果 .....	19
4.3. 医薬品開発および市場での競争状況 .....	20
4.3.1. 開発段階の競争状況 .....	20
4.3.2. 事後的な競争状況 .....	21
5. おわりに .....	23
Appendix .....	26
A1. 研究開発に重要な役割を果たした文献の把握 .....	26
A1.1 発明・開発に対応した基本特許 .....	26

A1.2 発明の内容を最初に記述した学術文献（基本論文） .....	26
A1.3 医薬品の発明・開発過程を総合的に記述した文献.....	27
A2. 引用分析.....	27
A2.1 基本特許の後方引用分析.....	27
A2.2 基本論文の後方引用分析.....	29
参考文献 .....	33
【英語文献】 .....	33
【日本語文献】 .....	33
【医薬品インタビューフォーム】 .....	35

## 1. はじめに

### 1.1. 医薬品の概要

オノン（一般名：プラシルカスト水和物、Pranlukast Hydrate）は、小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品と記す）が開発した世界初のシステイニルロイコトリエン（CysLTs）受容体拮抗剤である<sup>1</sup>。1995年3月31日に「気管支喘息」の効能・効果で製造承認を取得し<sup>2</sup>、同年6月に日本で「オノンカプセル」として販売が開始された<sup>3</sup>。1999年10月1日に小児気管支喘息患者向けのドライシロップ製剤として製造承認を取得し<sup>4</sup>、2000年1月に日本で「オノンドライシロップ」が発売された<sup>5</sup>。また、2000年1月18日には、「オノンカプセル」に「アレルギー性鼻炎」の効能・効果が追加されている<sup>6</sup>。ピーク時には日本を中心に、カプセルとドライシロップの合計で年間382億円（平成18年度実績）を売り上げた<sup>7</sup>。さらにその後、「オノンドライシロップ」に「アレルギー性鼻炎」の効能・効果が追加されている（2011年11月承認）。

上述の通り、オノンは、アレルギー性鼻炎薬としても承認を取得している。ただし、本薬剤は、元々気管支喘息薬として開発されたものであるため、以下の議論は、気管支喘息薬としてのオノンに焦点を当てることにする。

### 1.2. 医薬品の作用機序と特徴

気管支喘息は、発作的な咳、喘鳴、呼吸困難を臨床的な特徴とする呼吸器疾患であり、病態的・生理学的には、慢性的な気道炎症、気道過敏性、可逆的な気流制限が特徴に挙げられる（長瀬, 2009）。厚生労働省の平成23年『患者調査』によれば、喘息の国内総患者数は104.5

---

<sup>1</sup> ロイコトリエン群には、LTA<sub>4</sub>（ロイコトリエン A<sub>4</sub>）、LTB<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>、LTF<sub>4</sub>が含まれる。その中で LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>は、いずれも構造にシステイン残基を持つことから、システイニルロイコトリエン（CysLTs）と呼ばれる（金岡, 2011）。なお、本稿では、システイニルロイコトリエンを「ロイコトリエン」と略して記すことがある。

<sup>2</sup> 医薬品インタビューフォーム「オノンカプセル 112.5mg」（2011年12月改訂、新様式第8版）、p. 1。

<sup>3</sup> 医薬品インタビューフォーム「オノンカプセル 112.5mg」、p. 62。

<sup>4</sup> 医薬品インタビューフォーム「オノンドライシロップ 10%」（2012年1月改訂、新様式第8版）、p. 1。

<sup>5</sup> 医薬品インタビューフォーム「オノンドライシロップ 10%」、p. 70。

<sup>6</sup> 医薬品インタビューフォーム「オノンカプセル 112.5mg」、p. 1。

<sup>7</sup> 小野薬品工業株式会社「平成19年3月期決算補足資料（連結・単独）」。

万人と推計されている<sup>8</sup>。また、平成 16 年度から 18 年度にかけて行われた大規模な有症率・有病率の調査では、成人（20 歳～44 歳）の喘息の期間（最近 12 ヶ月）有症率が 9.3%、有病率が 5.3%と報告されている（Fukutomi *et al.*, 2010）<sup>9</sup>。全世界の患者数としては、世界保健機関（World Health Organization; WHO）が 2.35 億人という推計値を公表している<sup>10</sup>。

気管支喘息を引き起こす要因として、複数の感受性遺伝子と環境因子が複雑に関連していると指摘されているが、現状では未解明の部分も多く、その解明に向けて関連遺伝子の探索など基礎的な研究が活発に行われている。また、気管支喘息の病態の本態である気道過敏性についても、その機序は不明な部分が多かったが、気道炎症が大きく関与していることが明らかになってきた。さらに、気道炎症は、炎症細胞や気道構成細胞が放出するケミカル・メディエーターやサイトカインなどの生理活性物質（表 1）が複雑に関与しながら病態を形成していると考えられている（長瀬, 2009, p.3013）。

表 1 気管支喘息の関連候補メディエーター

・ Lipid Mediator	CysLTs (LTC <sub>4</sub> /D <sub>4</sub> /E <sub>4</sub> ), LTB <sub>4</sub> , TXA <sub>2</sub> , PGD <sub>2</sub> , PAF
・ アミン	ヒスタミン・セロトニンなど
・ サイトカイン	IL4・5・9・13 など (Th2 サイトカイン)
・ ケモカイン	エオタキシン・RANTES・MCP・Lymphotactin・Fractalkine など
・ Peptides	CGRP, AM, タキキニン (ニューロキニン A・サブスタンス P など)

出所：長瀬（2009, p. 3014）表より転載。

表 1 に示したように気管支喘息の病態形成に関与するメディエーターは多様であるが、オノン<sup>8</sup>は、これらの中でもロイコトリエンの活性を制御することで喘息症状を改善させる薬剤である。ロイコトリエンは、従来、SRS-A（slow reacting substance of anaphylaxis, アナフィラキシー遅延反応物質）と呼ばれ、広くアレルギー反応に関与していると示唆されていた

<sup>8</sup> 同調査における「総患者数」は、調査日現在において、継続的に医療を受けている者（調査日には医療施設で受療していない者を含む）を指す。

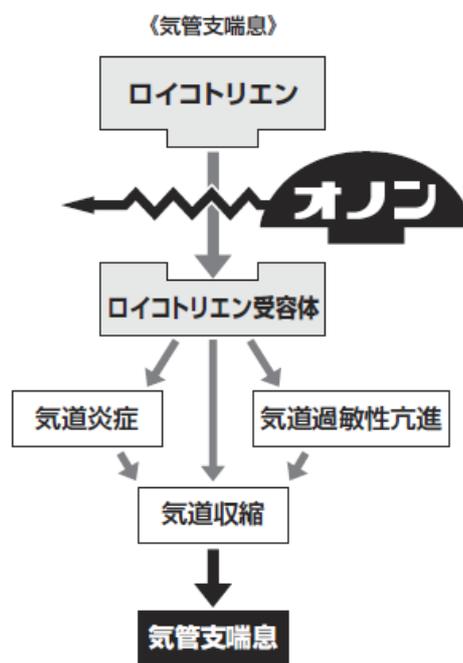
<sup>9</sup> 有症率とは、調査票で「喘息症状あり（過去 12 ヶ月以内に、ぜいぜい、ヒューヒューしたことがある）」とした者の比率。有病率は、医師によって「喘息あり」と確認された比率。

<sup>10</sup> Fact sheet on asthma (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>)。2014 年 9 月閲覧。

物質である。特に、気管支喘息については、抗ヒスタミン剤では抑制されない症状が存在することから、ヒスタミンよりも SRS-A が大きく関与していると予想されており（林, 1983, pp.56-57）、ロイコトリエンの活性を制御する受容体拮抗剤や生合成阻害剤が誕生すれば画期的な喘息治療薬になると示唆されていた（小島, 2001）。こうした科学的知見を背景として、システイニルロイコトリエン（CysLTs）受容体拮抗剤という新規の作用機序を持つ薬剤として登場したのがオノンである。

図1は、オノンの作用機序を模式化したものである。すなわち、同薬剤は、「気管支喘息の基本的病態形成に深く関与しているロイコトリエンの受容体を選択的に結合してその作用に拮抗し、気道収縮反応、気道の血管透過性亢進、気道粘膜の浮腫及び気道過敏性の亢進を抑制し、気管支喘息患者の臨床症状及び肺機能を改善させる」と説明されている<sup>11</sup>。

図1 オノンの作用機序



出所：医薬品インタビューフォーム「オノンカプセル 112.5mg」

(2011年12月改訂, p. 18) より転載。

最後に、オノンの革新性についてであるが、これは「気管支喘息に対して有効性の高い経

<sup>11</sup> 医薬品インタビューフォーム「オノンカプセル 112.5mg」、p. 18。

口剤をシステイニルロイコトリエン (CysLTs) 受容体拮抗剤という新規の作用機序を持つ薬剤として提供したこと」とまとめることができる。従来、気管支喘息の治療・管理には主に、抗アレルギー剤、経口ステロイド薬、吸入ステロイド薬および $\beta 2$  刺激薬が用いられていた。しかし、ステロイド薬には副作用が、また吸入薬は小児や高齢者にとって扱いが難しいという問題が存在した。したがって、新規の作用機序によって有効性の高い薬剤を提供したことは、従来薬に存在した副作用の問題や使用の困難性の解消という意味でも患者へのインパクトは大きかったと評価できる。

## 2. 医薬品の研究開発履歴

### 2.1. 医薬品の開発開始から上市までの概要

表 2 は、小野薬品におけるオノンの開発およびそれに直接的に貢献したと考えられる科学的発見についてタイムラインを示したものである。1979 年にスウェーデンのカロリンスカ研究所の Samuelsson らは、白血球 (Leukocyte) から産生された共役トリエン構造を有する数種の新規物質を発見し、ロイコトリエン (Leukotriene, LT) 類と命名した (室田, 1988)。また、これらの物質が以前より喘息発作の原因物質と考えられていた SRS-A の本体であることが明らかにされた (小嶋, 2001)。翌 1980 年には、ハーバードの Corey が LT の化学合成に成功したことにより、LT の構造が決定された。その直後、小野薬品では、Corey 研究室から LT の合成方法を入手し、1981 年に LT 受容体拮抗薬の探索研究に着手している。

リード化合物に化学修飾を行い ONO-1078 (プラシルカスト) を得たのが 1985 年である。その後、1986 年に第 I 相臨床試験を開始し、1995 年にオノンは LT 受容体拮抗薬として世界で初めて上市された。

表2 オノンの開発と科学的発見

	科学的発見	小野薬品における開発
1979年	Samuelsson らが SRS-A の構造を推定、LT 類の命名	
1980年	Corey らによる LT の化学合成	
1981年		LT 受容体拮抗薬の開発に着手
1983年	Samuelsson らによる LT の生合成経路の解明	
1985年		ONO-1078 の発見
1986年		臨床試験第 I 相開始
1995年		「オノン」承認・上市

## 2.2. 開発までの経緯: 研究開発までに至る開発の前史

オノンは、小野薬品におけるプロスタグランジン (Prostaglandin, PG) 等のアラキドン酸代謝物に関する継続的な研究開発の中で生まれた新薬である。したがって、オノン誕生の経緯を知る上で、同社における開発前史を理解することは極めて重要である。そこで、以下では、PG の概要と研究の歴史を簡単に述べるとともに、小野薬品における PG の医薬品化の系譜をまとめておく。

### 2.2.1. PG の概要

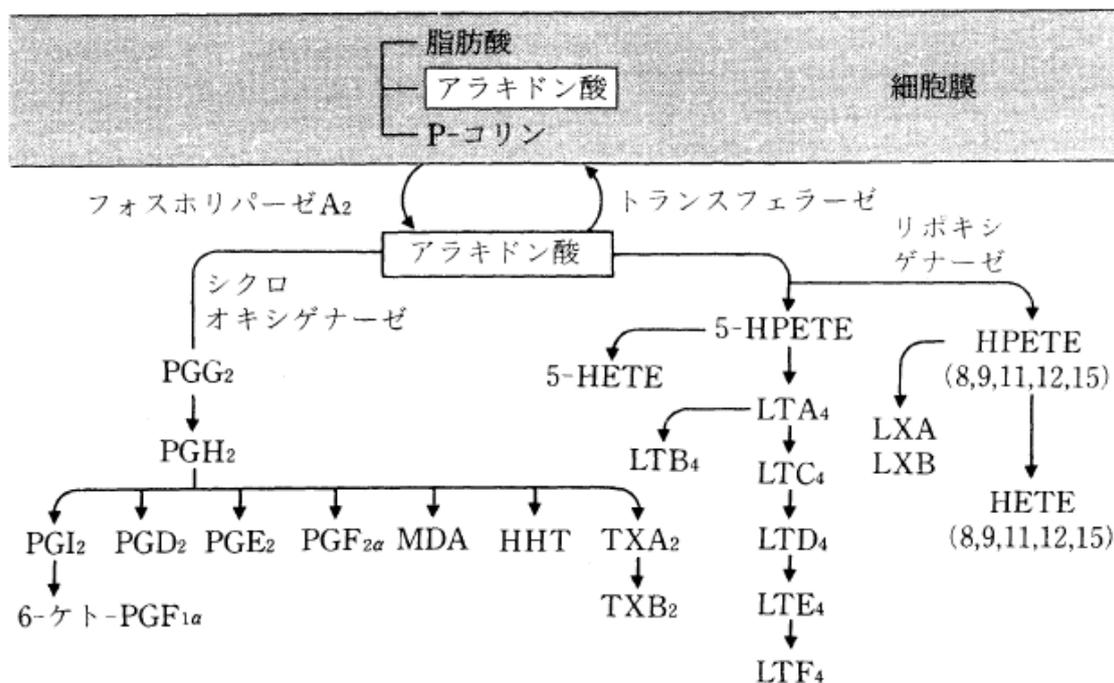
プロスタグランジン (PG) とは、「生体膜リン脂質の構成成分である脂肪酸 (主としてアラキドン酸) からつくられる生理活性物質群で、局所ホルモン (オータコイド) として広く細胞機能の発現・調整に重要な役割を演じる」ものである (多田, 1988, p.1)。

次に、室田 (1988, pp. 41-43) を参考にして、PG の生合成メカニズムを簡単に説明してみよう。我々が食料として摂取する動物の肉や脂身の中には、脂肪酸が含まれており、その中にはアラキドン酸という不飽和脂肪酸が存在する。これが、PG の原料になる。アラキドン酸は、腸管から吸収されて血中、さらには様々な組織の細胞の中に入り、最終的には細胞膜の中に取り込まれる。このような状態で細胞が各種刺激を受け取ると、フォスホリパーゼ A<sub>2</sub> (Phospholipase A<sub>2</sub>) という酵素を活性化させ、細胞膜からアラキドン酸の遊離反応が起こ

り、アラキドン酸が細胞質の中に出てくる。遊離したアラキドン酸は、シクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase) と呼ばれる酵素によって代謝され、様々な生理活性物質 (PG 関連物質) が作られる。これらの PG 関連物質は、いずれもシクロオキシゲナーゼの働きによって作られるため、一連の代謝系は、アラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ代謝系と呼ばれる。

また、アラキドン酸の代謝系には、リポキシゲナーゼ (Lipoxygenase) という別の酵素が関与する系 (リポキシゲナーゼ代謝系) があり、ここでも様々な生理活性物質が産生される。オノンの作用機序と関係が深いロイコトリエンは、後者の代謝系で作られる物質である。二つの代謝経路を合わせると、アラキドン酸代謝物の総数は、数十にも及び、また、それぞれが独特かつ強い生理活性を持つのが特徴である。アラキドン酸を原料とした代謝系の全体像は、滝が幾筋にも分かれて流れ落ちる様子になぞられて、アラキドン酸カスケード (arachidonate cascade; arachidonic acid cascade) と呼ばれている (図 2)。

図 2 アラキドン酸カスケード



出所：室田 (1988, p. 40) 図②より転載。

## 2.2.2. PG 研究の歴史<sup>12</sup>

表 3 に PG 研究に関する年表を示すので、併せて参照されたい。PG の存在を初めて指摘したのは、米国の産婦人科臨床医である Kurzrok らである。彼らは、人工授精の際に、子宮内に注入した精液が直ちに排出されることに注目し、精液中に子宮筋に作用する物質が含まれることを報告している<sup>13</sup>。その後、1934 年スウェーデンの von Euler が、精液や前立腺の中に、血圧を降下させ、子宮等の平滑筋を収縮させる物質が存在することを発見している。また、von Euler は、この平滑筋刺激物質がアセチルコリンやヒスタミンといった既知の物質とは異なる、新規の生理活性物質であることを明らかにし、この物質をプロスタグランジン (Prostaglandin) と命名している (多田, 1988, p. 3)。

von Euler の研究は、戦後 Bergström によって引き継がれる。当初は、研究環境が充実せず、研究に進展は見られなかったが、50 年代中頃から PG が比較的多く含まれているヒツジの精嚢を用いた活性成分の単離に着手し、1958 年には PGE<sub>1</sub>、PGF<sub>1α</sub> の単離に成功している<sup>14</sup>。その後 60 年代に入り、同じく Bergström によってさらに 4 種類 (PGE<sub>2</sub>、PGE<sub>3</sub>、PGF<sub>2α</sub>、PGF<sub>3α</sub>) の PG が単離同定されたことにより、PG の基本構造が解明された。1964 年には、Bergström とユニリーバ (オランダ) の van Dorp がそれぞれ独自に PG の生合成メカニズムを明らかにしている。また、1969 年にはハーバードの Corey らによって PG 類の全合成ルートが報告された。Corey らの発明は、PG の安定供給や非天然型 PG (PG 誘導体) の合成に繋がる基盤的技術であり、70 年代以降に活発化する PG 医薬の開発に多大な貢献をもたらした。

また、1974 年に、PG と同じくアラキドン酸の代謝産物であるトロンボキサン (Thromboxane, TX) が Samuelson らによって発見され、1976 年には、PG の一つである PGL<sub>2</sub> が発見された。

## 2.2.3. 小野薬品における PG 研究

小野薬品が PG 研究に参入したのは PG の強力な生理活性や化学構造が徐々に明らかになり、医薬品化への期待が高まっていた 1965 年のことである。とは言え、これはアラキドン

---

<sup>12</sup> PG 研究の歴史は、坂元・佐藤 (1983, プロローグ; I 章)、林 (1983, 第一章)、多田 (1988, 1 章 1 節) が詳しい。本項は、これらの文献を参考にしている。

<sup>13</sup> ただし、Kurzrok らは、当時すでに子宮筋を収縮させることを知られていたアセチルコリンが精液中に含まれていると推測しており、新たな作用物質の存在を示した訳ではない。そのため、プロスタグランジンの発見者とはされていない (林, 1983, pp.7-8)。

<sup>14</sup> ヒツジの精嚢はアップジョンの協力によって収集された (林, 1987)。

酸カスケードの全貌が解明される前の段階であり、その不確実性から医薬品化に対して否定的な見解も存在した。具体的には、①PG を医薬品として外部から投与した場合に、標的器官に到達することが困難であり、また作用の持続時間が極端に短い可能性、②生理活性が多様であるがために、主作用と副作用の分離が難しい可能性、③PG はかなり複雑な分子であることから、仮に化学合成を行うとしても従来の医薬品合成と比較して多段階プロセスが必要であり、採算が合わない可能性や、医薬品としての安定保存が難しい可能性が懸念された（林, 1983, p. 78; 坪島他, 1992）。

小野薬品は、こうした中で PG 研究を本格化させた数少ない製薬企業の一つである。同社が参入を決定した背景には、1965 年に来日した Bergström の講演を小野雄造社長（当時）が聴き、PG の多様な作用に注目したことや<sup>15</sup>、京都大学の早石教授の勧めがあったというが、その後、小野薬品では PG を重点分野とした研究開発が展開されていく<sup>16</sup>。

小野薬品では、動物の臓器を用いた酵素的合成法により PG の研究用試料を調達していた。ただし、PG を医薬品化するためには、安定的かつ大量に PG が提供される必要があり、その点において前述の製法には限界があった。そこで同社は、Corey とコンタクトを取り、PG の化学合成法を導入している。もともと、Corey の方法は、実験室レベルの合成法であり、工業化を前提とした大量生産の実現には、小野薬品による多くの改良と新技術が投入されている（坪島他, 1992）。Corey との関係は、その後も継続し、本稿の主題であるオノンの開発においても極めて重要な意味を持つことになる。

PG に重点をおいた小野薬品の研究開発戦略は、70 年代以降、複数の PG 医薬品として開花する（表 3）。まず、1973 年に天然型 PG の一つである PGF<sub>2α</sub> が世界初の PG 薬（分娩誘発剤「プロスタルモン F」）として認可された。また、1976 年に経口用分娩誘発剤「プロスタルモン E」、1979 年には、末梢循環障害治療薬「プロスタンディン」が認可されている。その後も、PGE<sub>1</sub> 誘導體製剤で胃粘膜保護作用を持つ抗潰瘍薬「ロノック」（1987 年）、血栓血

<sup>15</sup> 日本経済新聞 1984 年 2 月 7 日朝刊 14 面。

<sup>16</sup> 小野薬品と早石教授の関係については、野依（2011, p.259）が「七〇年代初頭、ハーバード大学コーリー教授発明のプロスタグランジン合成が、当時まったく無名、技術力も乏しい小野薬品工業で最初に工業化されたことを付言しておきたい。四十年前、米国の大手製薬会社もためらう中で、この大阪の小規模企業の若手幹部が、著名な基礎生化学者である早石修京大教授のすすめもあり、技術者を率いてハーバード大学へ乗り込み、乾坤一擲の賭けに出た結果であった。同社はこの成功により一躍ブランド力を上げ、有力企業にのし上がった。なお、私たちが七〇年後半に名古屋大学で別途開発した不斉還元法が、小野薬品のプロスタグランジン工業生産法の改良にいささか貢献できたことはうれしいことであった」と述べている。

管炎治療剤「オパルモン」(1988年)が認可されている。また、PGの関連物質であるトロンボキサン(TXA<sub>2</sub>)の合成酵素阻剤としてクモ膜下出血用薬「カタクロット」(1988年)、気管支喘息治療剤「ベガ」(1992年)が製造承認を得ている。

表3 PG研究の歴史と小野薬品における開発

	科学的発見	小野薬品における開発
1930年	KurzrokらPGの存在を指摘	
1934年	von EulerがPGを発見	
1958年	BergströmがPGE <sub>1</sub> 、PGF <sub>1α</sub> の発見	
1962年	BergströmがPGE <sub>2</sub> 、PGE <sub>3</sub> 、PGF <sub>2α</sub> 、PGF <sub>3α</sub> の発見	
1964年	Bergströmとvan DorpがPGの生合成メカニズムを解明	
1965年		PG研究に着手
1969年	CoreyらがPG類の全合成	
1973年		「プロスタルモンE」承認
1974年	SamuelsonらがTXA <sub>2</sub> を発見	
1976年	VaneらがPGI <sub>2</sub> を発見	「プロスタルモンF」承認
1979年		「プロスタンディン」承認
1987年		「ロノック」承認
1988年		「オパルモン」承認 「カタクロット」承認
1992年		「ベガ」承認

### 2.3. 探索研究プログラムの内容

従来、アラキドン酸代謝については、生理活性の高さからPGやTXなどシクロオキシゲナーゼ系の代謝産物に注目が集まっていた。1970年代後半に入り、アラキドン酸代謝には

別の経路、すなわちリポキシゲナーゼ系代謝経路が存在することが発見された。1979年には、Samuelssonらによりリポキシゲナーゼ系代謝産物であるロイコトリエンが、従来 SRS-A と呼ばれ、アレルギー反応の原因物質と目されていたものと同一であることが明らかにされた。また 1980年には、Corey の LT 全合成により、その構造が決定されている。

Samuelsson らの発見は、LT 活性を制御する拮抗剤や生合成阻害剤が画期的な喘息治療薬になる可能性を強く示唆していた。そのため、発見当初から LT 拮抗剤の開発には広く興味を持たれおり、小野薬品も 1981 年に拮抗剤の探索研究に着手している。

### 2.3.1. 探索研究のメンバー構成

探索研究のメンバー構成は、最大時で合成 8 人＋薬理 1～2 人（少ない時は、合成 2～3 人＋薬理 1 人）であり、このメンバーで化合物の決定までの 3 年間研究が行われた。コアメンバーは、合成研究の戸田正明氏、中井久郎氏、薬理研究の小島隆明氏（合成分野出身の研究者）である。また、臨床試験は、阿比留平氏を中心に行われた。いずれも当時小野薬品に勤務していた研究者である。なお、これらのメンバーが集まったのは偶然とのことである。

探索研究における主な協力組織としてハーバードの Corey 研究室が挙げられる。小野薬品と Corey とのつながりは、同社が PG 研究に参入して以来継続的なものであり、本プロジェクトに限定された協力関係ではないが、2.3.2 で後述するようにオノンの探索初期においてもきわめて重要な役割を果たしている。

### 2.3.2. 探索研究プログラムの基本的な内容

前述の通り、Samuelsson らの発見は、LT 拮抗剤や生合成阻害剤が画期的な喘息治療薬になる可能性を示唆しており、小野薬品においても拮抗剤の開発に向けた探索が開始された<sup>17</sup>。

探索研究には、大きく分けて二つのアプローチが考えられた<sup>18</sup>。すなわち、①LT 誘導体による拮抗剤の開発と、②LT の構造決定以前に SRS-A に対して選択的なアンタゴニストであることが知られていた FPL-55712 の類縁体による拮抗剤の開発である。しかし、①は有効

---

<sup>17</sup> 開発競争の初期に登場した生合成阻害剤としては、武田薬品の AA-861 が存在したが、ヒトでの体内動態が良くないことを理由に製品化には至っていない。また、米国では 1997 年に 5-リポキシゲナーゼ阻害薬 Zylflo（一般名：Zileuton）が製品化されているが、肝毒性を有するため定期的な肝機能検査が義務づけられている（阿比留, 2001）。

<sup>18</sup> 当時の開発アプローチについては、戸田・新井（1987）、新井（1998）が詳しい。

性を持つ化合物の合成が困難であり、②は経口活性が期待できなかったことから、これらの方法は採用せず、最終的にはランダム・スクリーニングによる化合物探索を行い、活性を持つ化合物の発見に至っている<sup>19</sup>。無論、ランダム・スクリーニングが成功したのは、単なる偶然ではなく、同社が PG をはじめとしてアラキドン酸代謝産物に関する研究を蓄積してきたことが関係している。この点について、中井氏は以下のように述べている。

「アラキドン酸が代謝されて出てくる産物が PG や LT であり、その辺の研究をずっとやってきて、阻害剤もいっぱい作っていました。そうすると、本来のオノンに近いような化合物が気づかないうちにできているわけです。これは、脂質の研究に特化していたからですね。後で分析するとそう思います」

また、2.2.2 で述べたように、小野薬品は PG 研究を通じて Corey 研究室と強いつながりを持っていたため、LT の合成技術を公表前に他社に先んじて導入できたことも本探索研究における重要な特徴である。これにより、純度の高い LT が社内で大量合成できるようになり、スクリーニング系を短期間で構築することができた（毛利, 2008）<sup>20</sup>。このことがリード化合物の早期発見、LT 拮抗剤としての世界最初の上り（1995 年）につながったと考えられる。

#### 2.4. 臨床研究プログラムの内容

オノンの臨床試験は、1986 年に成人気管支喘息患者を対象として国内で開始された<sup>21</sup>。臨床試験の第Ⅱ相および第Ⅲ相の結果は、宮本他（1993a, 1993b）により公表されており、プラセボあるいは対照薬（アゼラスチン）との比較において、プラナルカストの有用性が示されている。プラナルカストは、世界初の LT 受容体拮抗薬「オノン」として、1995 年 3 月に承認、同 6 月に販売が開始されている。

ヒヤリング調査では、臨床試験の実施における阻害要因として二つの点が指摘された。第一は、LT 受容体拮抗薬が喘息に効くわけがないという医師の先入観に関する問題であり、

<sup>19</sup> ランダム・スクリーニングによって拮抗活性が見いだされた化合物が RS-001 であり、同化合物を合成展開したものが ONO-1078 である。なお、RS-001 の「RS」は random screening に由来する。

<sup>20</sup> 具体的なスクリーニング法は、「LTD<sub>4</sub> 惹起モルモット回腸の収縮抑制 (in vitro)、LTD<sub>4</sub> 惹起 (麻酔下) モルモット気道収縮抑制 (in vivo) および経口活性の評価の為に LTD<sub>4</sub> 惹起血管透過性亢進抑制 (in vivo)」である（中井, 2009）。

<sup>21</sup> 医薬品インタビューフォーム「オノンカプセル 112.5mg」、p. 1。

こうした先入観から、臨床試験への協力が得にくかった。実際、この点について、当時臨床試験に関わった医師が次のように回想している。

「1980年代後半になり、抗ロイコトリエン薬すなわち Cys LT (cysteinyl leukotriene) 1 受容体拮抗薬の臨床開発が開始された。当時の私は喘息患者におけるロイコトリエン濃度を測定していたが、研究の成果が上がらず、ロイコトリエンは喘息に関連しない物質ではないかと考えていた時期であり、プラナルカストの臨床開発を依頼された際に「これは抗喘息薬にはならないのではないか」と答えたことを記憶している。しかしながら、その考えは、実際に喘息患者にプラナルカストを使用した途端に否定される程、当時の抗喘息薬としては目を見張るものであった」(田村, 2004, p.9)

第二の問題は、原薬が非常に強い付着凝集性を持つため臨床試験に向けた製剤化が困難であったことである。プラナルカストの物性の悪さは、小野薬品が出願した特許の明細書でも言及されている(特願平 8-149017)。同出願に係る発明の名称は、「プラナルカストを含有する造粒物、その製造方法およびプラナルカストの付着凝集性改善方法」であり、小野薬品の社内でプラナルカストの製剤化研究が継続的に行われていたことがうかがえる。しかし、臨床試験に着手する時点で、同社は、有効な製剤化の技術を有していなかったため、微粉末の製造技術を持つ国内ベンチャーを利用することで当該課題を克服している。また、当時、そうした技術を持つ企業は社外においても限られていたようである。

臨床試験には、これらの上述の課題が存在したものの、小野薬品は、オノン以前にトロンボキサン合成酵素阻害剤ベガにおいて気管支喘息治療薬の臨床開発を経験しており、そのことが当該薬剤の開発にも貢献している(小島, 2001)。

### 3. 医薬品開発と科学的源泉の関係性

#### 3.1. 医薬品の開発基盤となる科学的な発見・理解の進展

オノン開発の基盤となる科学的知見としては、ロイコトリエンの発見が重要である。そこで、以下ではその歴史を簡単に説明する<sup>22</sup>。

---

<sup>22</sup> ロイコトリエン発見の歴史は、林(1983, 第七章)、多田(1988, 1章3節)が詳しい。本節は、これらの文献を参考にしている。

発見の発端は、1930年代に遡る。まず、1930年に Harkavy が気管支喘息患者の喀痰中から、また 1938年には Feldberg らがモルモットの肺から平滑筋を収縮させる未知の物質を得ている。これらの物質は、アセチルコリンやヒスタミンとは異なり平滑筋をゆっくりと持続的に収縮させる作用を持つため SRS (slow reacting substance) と命名される。1960年には、Brocklehurst が感作したモルモットの肺に、平滑筋の収縮物質が 2種類放出されていることを発見している。1種類はヒスタミンであり、もう 1種類は SRS と同様のゆっくりとした作用を有する物質であり、それがアナフィラキシー状態で生成されることから SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) と呼ばれるようになった(現在では、SRS と SRS-A が同じ物質であることが判明している)。

このように未知の物質 SRS-A は、その発見の経緯が示唆するように、研究の比較的初期の段階から、気管支喘息をはじめ、広くアレルギー反応のメディエーターになっていることが推測されていた。しかしながら、SRS-A は不安定な物質であり、自然界ではごく微量しか生合成されないことから、長い間構造決定には至らなかった。例えば、1970年の前半には、当時化学構造や生理活性の解明が進みつつあった PG と SRS-A の関係が注目されたが、その後の研究により、PG ひいてはアラキドン酸代謝物が SRS-A の本体である可能性は否定されていく。

しかし 70年代後半に入り、アラキドン酸リポキシゲナーゼ系の代謝経路が発見されると、再び SRS-A とアラキドン酸代謝物の関連性が検討されることになる。その中で幾つかの重要な知見が得られているが、特に重要なものとして、カルシウムイオノフォアの刺激によって白血球が大量に SRS-A を算出するという発見がある。これにより、SRS-A の実験系での入手環境は改善し、構造決定への流れが加速する。

SRS-A の正体は、カロリンスカ研究所の Samuelsson とハーバードの Corey の共同研究によって 1979年に解明される。Samuelsson は 20代後半に Bergström による PG 構造決定に関わった研究者であり、また Bergström との共同研究を行う前には、Corey の研究室に在籍した経験を持つ。Samuelsson らは、ウサギの多核白血球から新たなアラキドン酸リポキシゲナーゼ系代謝産物を発見し、これをロイコトリエン B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) と、またその生成過程の中間体をロイコトリエン A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) と命名した。さらに、アラキドン酸から LTB<sub>4</sub> への中間体である LTA<sub>4</sub> が、アラキドン酸から SRS-A への中間体にもなっているという推定の下、SRS-A の構造解明に着手した。ここで Corey は、最終的な構造決定のための合成試料の提供を行っており、Samuelsson によって天然の SRS が合成試料の一つと一致することが確認され、こ

の物質はロイコトリエン C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) と名付けられる。その後、Samuelsson や他のグループによって、SRS (SRS-A) には、さらに二つの物質 (LTD<sub>4</sub> と LTE<sub>4</sub>) が含まれていることが見いだされ、以上の研究により SRS (SRS-A) の全貌が解明された。また、Corey は、1980 年に LTA<sub>4</sub>、LTB<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> の全合成を達成している。

### 3.2. 開発母体の研究開発環境とその特徴

小野薬品の研究開発における最大の特徴は、1960 年代以降、PG 分野へ研究資源を集中的に投下し続けたことにある。また、ヒヤリング調査の中で、「社内には、アラキドン酸関係の仕事はすべてやるべきであるという空気があった」との発言があるように、PG 分野の新薬を創出するという経営方針が十分に浸透しており、全社的に PG 研究に取り組んでいたことが分かる。事実、1980 年代初めには、研究開発費の 80% が PGs 研究に投入されている<sup>23</sup>。

PG 分野への集中が当該分野に関する吸収能力の蓄積、ネットワークの構築、研究開発における範囲の経済性 (例えば、ランダム・スクリーニングの成功) に寄与した点は、これまでに述べてきた通りである。

また、研究分野の集中が結果的にインフルエンシ活動の抑制につながった点も注目される。医薬品の開発には多大なコストがかかるため、効率的な資源配分が重要である。同時に、研究開発には高い不確実性が伴い、また、研究者と資源配分の意味決定者である経営者の間で情報の非対称性も大きい。そのため、研究者が自身のプロジェクトに有利な資源配分を求めて、インフルエンシ活動を行うインセンティブを持ちやすい。実際、本事例研究と平行して行われた他の画期的新薬に関する聞き取り調査 (例えば、アルツハイマー型認知症進行抑制剤「アリセプト」など) では、社内での研究開発リソースの奪い合いや軋轢がプロジェクトの進行を阻害する要因になったと指摘されている。

一方、オノンのケースでは、そのような問題は存在しなかったという。これは、上述の通り、小野薬品のアラキドン酸関係への資源集中がトップダウン的なものであったこと、また、小野薬品が 1970 年代初めまで有力な自社オリジンの医薬品を持たない比較的小規模な製薬企業であったことが影響していると考えられる。

---

<sup>23</sup> 日本経済新聞 1984 年 9 月 29 日朝刊 16 面。

### 3.3. 探索研究プログラムへのサイエンスの貢献

オノンの探索研究プログラムに対して科学的な見地から重要な役割を果たしたのは、ハーバードの Corey である。Corey からは、PG の合成法を学んで以来、小野薬品から同研究室に継続的に留学生を送り込んでいた。留学生派遣が行われた初期の段階は、研究者のトレーニングが主たる目的であったが、同社の研究レベルが上がるにつれて、情報交換的な意味合いが強くなった。また、2年ごとに Corey は小野薬品工業を訪れている。こうした Corey との積極的なコラボレーションにより、小野薬品は LT 合成技術を公表前に他社に先んじて導入できたと考えられる。

LT の合成法は、当時 Corey 研究室に留学中であった他社派遣の研究者によってもたらされたという。無論、情報提供は Corey の指示によるものと推測されるが、興味深い話である。Corey 研究室は、比較的多くの日本人を受け入れてきた。例えば、Corey の全論文リスト(1,000 報以上) から日本人と推定される共著者を抽出すると 57 人の研究者が特定できる<sup>24</sup>。この中に小野薬品の関係者は 8 人含まれており、この数字は他の製薬企業や大学等と比較しても突出して多く、オノンの基本特許の発明者である戸田正明氏(合成担当)や新井義信氏(当時部長職)は、同研究室へ留学を行っている。また、Corey 門下生である山本尚教授(現中部大)は、定期的(月 1 回程度)に同社を訪れ、合成のサポートを行っていた。これらのエピソードは、いずれも小野薬品と Corey 研究室とのつながりの強さを表している。

## 4. 医薬品が与えた影響

本章では、オノンが上市されたことの影響として、まず、患者へのインパクトについて述べる。次に、当該企業への経済成果として、売上推移を概観し、さらにその背景にある競争の状況について論じる。

### 4.1. 医薬品の患者へのインパクト

オノンの特徴は、気管支喘息に対して高い有効性を持つことにある。気管支喘息に対する従来薬の有効率は、抗アレルギー剤のアゼプチン(一般名:アゼラスチン塩酸塩、1986年4

---

<sup>24</sup> The Complied Works of EJ Corey  
(<http://www.ejcorey.org/corey/publications/publications.php>)。2014年2月24日閲覧。

月承認)で31.2% (有効以上が138例/443例)<sup>25</sup>、トロンボキサン受容体拮抗薬のベガ(1992年3月承認)、ドメナン(1992年3月承認)では、それぞれ42.1% (中等度改善以上が242例/575例)<sup>26</sup>、45.7% (中程度以上有効が266例/582例)<sup>27</sup>、であった。それに対して、ロイコトリエン受容体拮抗薬オノン(1995年3月承認)の有効率は、65.0% (中等度改善以上が217例/334例)に達する<sup>28</sup>。

また Tamura *et al.* (2000) は、東北地方の喘息患者2,516人を対象に、日常生活における喘息症状を問うアンケート調査を実施し、プラシルカスト(オノン)の投与が喘息症状を軽減することを報告している。さらに、Tamura (2005) は、同じく東北地方の事例として、喘息発作による死亡件数が1997年以降低下していること、さらに死亡件数は、LT受容体拮抗剤および吸入ステロイド薬の売上高と逆相関していることを見いだしている。これらの研究は、オノンが喘息症状のコントロールに有効であり、また患者のQOL (Quality of Life) 改善に貢献したことを示唆する。

オノンは、有効性に加えて、従来薬に存在した副作用の問題や使用の困難性と解消という意味でも患者へのインパクトは大きかった。従来、気管支喘息の治療・管理には主に、抗ヒスタミン剤や経口ステロイド薬、吸入ステロイド薬、 $\beta_2$ 刺激薬が用いられていたが、ステロイド薬には副作用の可能性があった。これに対して、オノンの第II相臨床試験では、プラセボとの多施設二重盲検試験において、喘息症状が有意に改善し、副作用が懸念されるステロイド剤や気管支拡張剤の減量効果、喘息発作に伴う日常生活や夜間睡眠状態の改善効果を確認している(小島, 2001)。

また、吸入薬は小児や高齢者にとって扱いが難しいという問題があったが、本薬剤は経口薬(当初はカプセル剤、その後1999年に小児用ドライシロップ剤の承認取得)として提供されたことにより、そうした問題を解決した。2008年に改訂された「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン」では、乳児および2~5歳の気管支喘息長期管理に関する薬物療法において、ステップ2(軽症持続型)の基本治療から患者が有効性を実感しにくい抗アレルギー

---

<sup>25</sup> 医薬品インタビューフォーム「アゼプチン錠0.5mg, アゼプチン錠1mg, アゼプチン顆粒0.2%」(2012年2月改訂、新様式第8版)、p. 10。

<sup>26</sup> 医薬品インタビューフォーム「ベガ錠100mg, ベガ錠200mg」(2010年1月改訂、新様式第3版)、p. 9。

<sup>27</sup> 医薬品インタビューフォーム「ドメナン錠100mg, ドメナン錠200mg」(2011年4月改訂、新様式第3版)、p. 8。

<sup>28</sup> 医薬品インタビューフォーム「オノンカプセル112.5mg」、p. 11。

薬が削除され、単独で有効性が確認されているロイコトリエン受容体拮抗薬とクロモグリク酸ナトリウム（インタールなど）のみが挙げられている（海老澤, 2011）。ロイコトリエン受容体拮抗薬が推奨された背景には、吸入療法の効率が悪いことや定量噴霧式吸入器（Metered Dose Inhaler: MDI）使用の困難性、ロイコトリエン受容体拮抗薬の安全性がある（吉原, 2009）<sup>29</sup>。

以上のように、オノンが喘息治療に直接的に貢献したことは明らかであるが、このほかにも、LT 受容体拮抗薬が上市されたことで、喘息患者における LT 受容体の存在や作用が解明されるなど、研究面での貢献も見逃せない（毛利, 2008）。

また、1992 年よりアレルギー性鼻炎患者を対象としたオノンの臨床試験が行われ、アレルギー性鼻炎の三大主徴である鼻閉、鼻汁、くしゃみに対する改善効果が確認され、特に既存薬では十分な効果が認められていなかった鼻閉に対する改善効果が明らかにされた。その結果、気管支喘息に加えて 2000 年 1 月にアレルギー性鼻炎への適応拡大を行っている。さらに、オノンドライシロップも 2011 年 11 月にアレルギー性鼻炎への適応拡大を行い、小児への使用を可能とした。

#### 4.2. 医薬品の経済効果

オノンは、1995 年に国内販売が開始された。1999 年以降の国内売上高の推移を図 3 に示した<sup>30</sup>。売上高は、2006 年から 2007 年にかけてピークに達しており、例えば、2006 年度の小野薬品の連結売上高に占めるオノンのシェアは、約 27%であった。喘息治療は、気道炎症に対する治療が中心で、強力な抗炎症作用を持つ吸入ステロイド薬が第一選択薬になっている。つまり、吸入薬の使用が難しい高齢者や子供を中心にオノンが処方されており、こうした限られた利用状況を考えると図 3 に示した売上高は、当該医薬品がかなりのヒット商品であったことを示唆する。

その後、2007 年を境に売上高が低下している。これは、2006 年に気管支喘息の特許が満了となり、2007 年 7 月から後発品が上市されたことの影響である<sup>31</sup>。

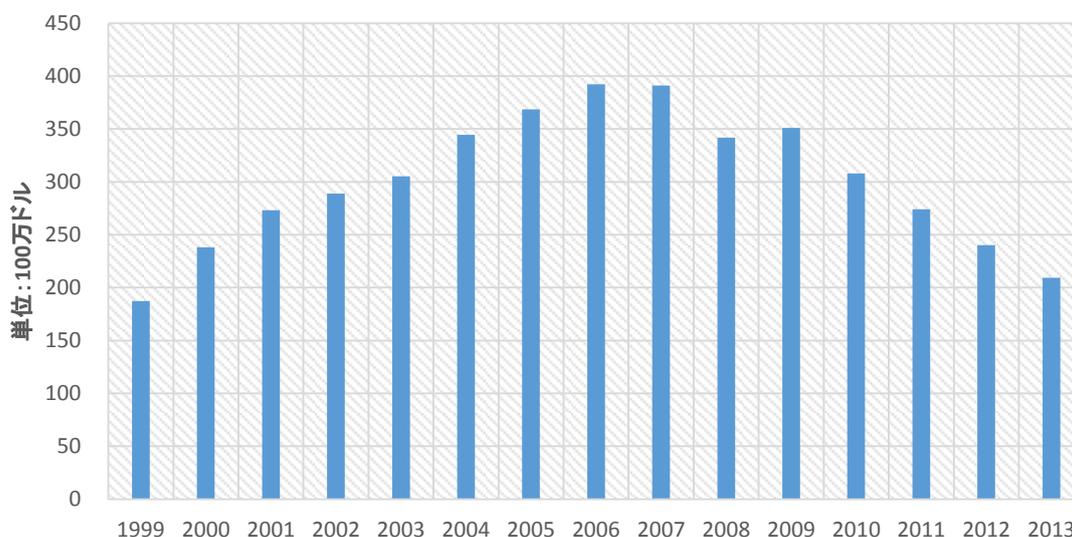
---

<sup>29</sup> インタールエアロゾルは代表的な吸入薬である。

<sup>30</sup> データ・ソースは、Datamonior 社の『Medtrack』である。4.3.2 節も同様。

<sup>31</sup> 小野薬品工業株式会社「平成 20 年 3 月期通期業績予想の修正に関するお知らせ」、平成 19 年 11 月 8 日。

図3 オノンの国内売上高推移



#### 4.3. 医薬品開発および市場での競争状況

##### 4.3.1. 開発段階の競争状況

まずオノンの開発前史、すなわち PG 研究における競争状況について述べておこう。小野薬品が PG 研究に着手してしばらくの間、本格的に競合する企業は少数であった（例外的な競合企業としてアップジョンが存在する）<sup>32</sup>。こうした競争状況の背景には、①PG は多彩な生理作用を示すものの、不安定な物質なため、医薬品になりにくいとする認識があったこと、②PG の初期医薬品は、市場規模が大きくなかったため（例えば産婦人科向け医薬品）、大手製薬企業が参入してこなかったことが挙げられる。しかし、1970 年代には、PG 研究の進展を受け、多くの企業が参入している。同分野では、まずアップジョンが先行し、それを小野薬品、ICI、シンテックスが追随、その後も参入が続き 70 年代半ばには 20 数社による

<sup>32</sup> アップジョンは、PG 研究の最初期から研究に取り組んでいた企業である。この背景には、PG の単離および構造決定を行った Bergström と同社との繋がりが関係していると考えられる。坂元・佐藤（1983,p.4）は、「PG の立体構造を決定するために X 線分析を担当したのがイェテボリの Abrahamsson で、部分部分の構造決定の準備を手伝ったのが Samuelsson であった。こうした仕事に、資金をはじめとする種々の後押しは欠かせないが、それを心よく引き受けたのが、Bergström の親友であったアップジョン社の Weissblatt 博士である」としている。なお、Samuelsson は Bergström の弟子にあたる。

特許競争が繰り広げられた（林, 1983, p. 88）<sup>33</sup>。ただし、多くの企業が複数ある研究領域の一つとして PG 医薬品の開発を行っていたのに対し、小野薬品は研究資源の大部分を当該分野に投下していたことは特徴的であり、このことが同社におけるアラキドン酸関連技術の蓄積に繋がっていると考えられる。

次に、LT 拮抗剤の開発競争について説明する。すでに述べたとおり、LT と病態との関連が明らかになるにつれ、LT 拮抗剤の開発競争が激化していった。LT 拮抗剤の開発には主として二つの手法が想定された。すなわち、①LT 誘導体による拮抗剤の開発と、②既知の拮抗剤である FPL-55712 類縁体による拮抗剤の開発である。①の手法を採用した例としては、LTD<sub>4</sub> 類似体を系統的に合成し、LTD<sub>4</sub> 拮抗剤 SKF-104353 の開発に成功した SKF グループや、Ciba-Geigy、Shering-Plough がある。また、②の手法を用いた開発は、Eli Lilly、Wyeth Lab.、Merck Frosst、山之内製薬、Hoffman-La Roche、Ciba-Geigy など多くの企業が実施した（戸田・新井, 1987; 新井, 1998）。

このように、多くの企業で LT 拮抗剤の開発を行っており、例えば、中井（2009）は、当時の開発状況について、「プランルカスト（ONO-1078）、モンテルカスト、ザフィルルカストを含め、全世界で約 60 個近くの化合物が前臨床および臨床の場で試験された。しかし、その殆どは何らかの理由で開発中止となっている」と述べている<sup>34</sup>。したがって、同種同効果薬はモンテルカスト、ザフィルルカストが存在するのみである。なお、化合物の合成において先行者であった小野薬品であるが、臨床段階では、世界トップレベルの開発力を持つメルクが一時追い上げてきている。しかし、何らかの理由でメルクの開発が減速したため、結果的には、小野薬品のオノンが世界初の LT 拮抗剤として上市されたという経緯がある<sup>35</sup>。

#### 4.3.2. 事後的な競争状況

前項で述べたとおり、オノンの同種同効果薬としてはモンテルカストとザフィルルカストが存在する。

モンテルカストは、気管支喘息とロイコトリエンに関する一連の研究の中で見出された

<sup>33</sup> 1975 年前後、PG 関連の特許出願は、βラクタム系抗生物質に次いで医薬分野第 2 位のシェアを占めていた（林, 1983, p. 88）。

<sup>34</sup> モンテルカストおよびザフィルルカストについては、4.3.2 で後述する。

<sup>35</sup> メルクの臨床開発が減速した点について、ヒヤリングでは、開発中の臨床化合物に何らかの事象が発現し、モンテルカストへの変更を余儀なくされ、減速したのではないかとの推測が示された。

システイニルロイコトリエンタイプ1 受容体 (CysLT1 受容体) に対する選択的かつ競合的拮抗薬であり、1 日1 回の服薬で有効な喘息治療薬の経口剤である<sup>36</sup>。合成は、Merck-Frosst Canada で、また開発は Merck で行われた<sup>37</sup>。1997 年にメキシコで承認されて以来、世界 100 ヶ国以上で承認・発売されている。日本での承認は、2001 年 6 月であり、「シングレア」(販売元: MSD) あるいは「キプレス」(販売元: 杏林製薬) として販売されている<sup>38</sup>。

ザフィルルカストは、「アコレート」(販売元: AstraZeneca) として販売されているロイコトリエン拮抗薬である。1986 年 2 月に米国 Zeneca により合成され、1986 年 7 月より喘息治療薬として本格的に開発が開始された。1996 年 1 月にアイルランドで承認が得られたのを始め、米国など 91 ヶ国で承認が得られている。日本での承認は、2000 年 12 月である<sup>39</sup>。

オノンとこれら競合品のグローバルでの売上高を比較すると、2006 年では、オノン \$399MM、シングレア \$3,705MM (キプレスを含む)、アコレート \$81MM となっている。その後、シングレアは約 \$6,000MM (2011 年) まで売上高が成長するのに対し、オノンは、2007 年の売上高が前年と同水準で、その後減少傾向をたどる。世界に先駆けて上市されたオノンであるが、グローバルでのプレゼンスは大きくないことが分かるだろう。こうした状況の背景はどこにあるのだろうか。

オノン、シングレア、アコレートの服薬回数を比較すると、シングレアのみ 1 日の服用回数が 1 回であり (他は、1 日 2 回)、服薬コンプライアンスの面では、シングレアに優位性がある。他方で、三剤の有効性の差は未だ明らかでないとする意見 (福居ほか, 2008) や、薬剤間の抗喘息効果に統計的な差は小さくなく、個々の喘息患者に対する各薬剤の効果については、臨床上の課題であるとする意見も存在する (田村, 2003)。そのため、オノンの市場シェアが小さいことを薬剤の有用性だけで説明するのは難しい。むしろ、当時の小野薬品の海外展開力の低さと、それに起因するグローバルでの販売地域の狭さが影響している可能性がある。

各薬剤の医薬品インタビューフォームによれば、シングレア (あるいはキプレス) は全世

---

<sup>36</sup> 医薬品インタビューフォーム「シングレア錠 5mg, シングレア錠 10mg, シングレアチュアブル錠 5mg, シングレア細粒 4mg」(2014 年 4 月改訂、改訂第 29 版)、p. 1。

<sup>37</sup> 『最近の新薬 2009』、p. 255。

<sup>38</sup> 医薬品インタビューフォーム「シングレア錠 5mg, シングレア錠 10mg, シングレアチュアブル錠 5mg, シングレア細粒 4mg」、p. 68。

<sup>39</sup> 医薬品インタビューフォーム「アコレート錠 20mg」(2011 年 11 月改訂、改訂第 8 版)、p. 1。

界で 100 ヶ国以上、アコレートは 90 ヶ国以上で承認・販売されている。他方、オノンの主な販売地域は、日本、韓国と南米であり、米国や欧州での販売は行われていない。オノンの開発当時、小野薬品は、売上高の大部分を国内販売に依存しており、自社開発品を海外展開する能力を持たなかった（若干時期がずれるが、1999 年度の連結海外売上高比率はわずかに 1%である）<sup>40</sup>。そこで 1993 年、小野薬品は、英国のスミスクラインビーチャム（SKB）に対して ONO-1078（のちのオノン）の導出を行い、SKB の強力な販売網を利用した販路の拡大を目指している。当時の新聞報道によれば、ライセンス契約は、SKB に対して、日本、台湾、韓国以外での独占的な開発・製造・販売権を与えるというものであり、SKB が欧州での臨床第Ⅱ相試験を開始している<sup>41</sup>。しかし、1999 年にライセンス契約が破棄されたため、結局 SKB からオノン（「Ultair」という商標が与えられていた）が発売されることはなかった<sup>42</sup>。SKB は世界有数の製薬企業であるが、必ずしも気管支喘息など呼吸器疾患に強みを持つ企業ではなかったことが影響しているのかもしれない。

その後も小野薬品では、継続的に欧米への導出が模索されたようであるが、特許の残存期間が短いことや、競合製品が登場するなどの理由からライセンスは実現していない。

ただし、2000 年代に入り、オノンは中南米地域に販路を拡大している。これは、小野薬品が 2000 年にシェリング・プラウに対して、中南米地域のライセンスを供与したことによるものであり、例えばメキシコでは、2002 年に販売を開始している<sup>43, 44</sup>。これら地域の市場規模は、欧米と比較して大きくない。しかしながら、新薬の審査・承認期間が約半年と短い点は、主力製品の海外展開を急ぐ小野薬品にとって大きなメリットになったと考えられる。

## 5. おわりに

本稿は、小野薬品工業株式会社が開発した世界初のシステイニルロイコトリエン（CysLTs）受容体拮抗剤である「オノン」（一般名：プラナルカスト水和物、Pranlukast Hydrate）の探索・開発過程を当時の開発者へのインタビューを基に分析したものである。

---

<sup>40</sup> NEEDS-FinancialQUEST（日本経済新聞デジタルメディア）を用いて算出。

<sup>41</sup> 日経産業新聞 1993 年 4 月 1 日 15 面。

<sup>42</sup> IMS R&D Focus Drug News, May 17, 1999。

<sup>43</sup> 日経産業新聞 2000 年 11 月 8 日 10 面。

<sup>44</sup> 日経産業新聞 2002 年 8 月 28 日 11 面。

オノンの革新性は、気管支喘息に対して有効性の高い経口剤をシステイニルロイコトリエン (CysLTs) 受容体拮抗剤という新規の作用機序を持つ薬剤として提供したことにある。オノンの登場は、従来薬に存在した副作用の問題や使用の困難性の解消という意味でも患者へのインパクトは大きく、また小野薬品には大きな売上をもたらした。

オノンの探索・開発過程で特徴的な点、あるいは、そこから得られる示唆は以下の通りである。第一は、新規の作用機序を有する医薬品の開発（特にプロジェクトの着想段階）における、基盤となる科学的知見の重要性である。本事例の場合、それは、ロイコトリエンの発見である。Samuelsson らによってリポキシゲナーゼ系代謝産物であるロイコトリエンが、従来 SRS-A と呼ばれ、アレルギー反応の原因物質と目されていたものと同一であることが明らかにされた。このことは、LT 活性を制御する拮抗剤や生合成阻害剤が画期的な喘息治療薬になる可能性を強く示唆していたため、Samuelsson らの発見は小野薬品を含め多くの企業が LT 拮抗剤の開発競争に参入する契機となった。

第二は、医薬品開発における広い意味での能力の蓄積の重要性である。これは、「なぜ世界的な LT 拮抗剤の開発競争の中で、小野薬品が先行することができたのか」という問いに対する答えになっている。同社の研究開発における最大の特徴は、1960 年代以降、アラキドン酸代謝物であるプロスタグランジン (PG) 分野へ研究資源を集中的に投下し続けたことにある。PG 分野への集中は、当該分野に関する吸収能力の蓄積、ネットワークの構築 (PG 研究を通じた Corey 研究室とのつながりと LT 合成法の入手など)、研究開発における範囲の経済性 (ランダム・スクリーニングの成功など) をもたらし、創薬ターゲットの見極め、スクリーニング系の早期構築や化合物の発見を先んじて実施することが可能になった。また、こうした集中戦略が功を奏した背景には、小野薬品が 1970 年代初めまで有力な自社オリジンの医薬品を持たない比較的小規模な製薬企業であり、戦略決定がトップダウン的に行われてため、企業内での開発リソースの奪い合いや輻輳などが起こらなかったことも影響していると考えられる。

繰り返しになるが、オノンは、世界初のシステイニルロイコトリエン (CysLTs) 受容体拮抗剤として、日本国内で年間数百億円を売り上げるヒット医薬品である。しかしながら、3 番目の LT 拮抗剤であるシングレアは、グローバルでオノンに遥かに凌ぐ売上を記録している。こうした事実は、さらに医薬品の市場競争について二つの示唆を与える。

第一は、医薬品の特許保護と後続の参入についてである。通常、医薬品は、物質特許で保護されるが、同じ作用機序を実現する化学構造が前の特許の権利範囲の外に存在する可能

性は否定できない。したがって、特許保護は必ずしも潜在的な競合品の排除を保証しない。事実、LT 拮抗剤では二つの競合品が上市され、市場競争が起きている。

第二は、市場競争における補完的資産の重要性である。オノンがグローバルでプレゼンスを示すことができなかった背景には、やはり欧米市場への参入が出来なかったことが大きく影響している。当時の小野薬品は自社製品を自ら海外展開するだけの能力（補完的資産）を有していなかった。もっとも、自らが補完的資産を持たない場合は、それを有する企業と提携することが有力な戦略であり、小野薬品は欧州製薬企業へのライセンス・アウトを行っている。そうであれば、本事例は、誰と提携するのかという意思決定もまた重要であることを示唆しているようにも見える。

## Appendix

### A1. 研究開発に重要な役割を果たした文献の把握

#### A1.1 発明・開発に対応した基本特許

##### <日本特許>

公開(JPA)	出願人	発明の名称	優先権主張日・国	出願	公告(JPB)	特許(B2)
公開日	発明者			出願日	公告日	登録日
昭61-50977	小野薬品工業株式会社	新規な縮合ベンズ(チオ)アミド、それらの製造方法及びそれらを有効成分として含有する薬剤		昭59-172570	平4-30955	
1986/3/13	戸田正明、宮本積、新井義信			1984/8/20	1992/5/25	

##### <米国特許>

特許番号	出願人/発明者	特許名	優先日	出願日	登録日
US4780469 A	Ono Pharmaceutical Company, Ltd. / Msaaki Toda, Tumor Miyamoto, Yoshinobu Arai	(Fused) benz (thio) amides and pharmaceutical use	1984/8/20	1985/8/20	1988/10/25
US4847275 A	Ono Pharmaceutical Company, Ltd. / Msaaki Toda, Tumor Miyamoto, Yoshinobu Arai	(Fused) benz (thio) amides	1984/8/20	1988/6/17	1989/7/11
US4939141 A	Ono Pharmaceutical Company, Ltd. / Msaaki Toda, Tumor Miyamoto, Yoshinobu Arai	(Fused) benz (thio) amides and pharmaceutical compositions, thereof	1984/8/20	1989/4/4	1990/7/3
US5446058 A	Ono Pharmaceutical Company, Ltd. / Msaaki Toda, Tumor Miyamoto, Yoshinobu Arai	(Fused) benz (thio) amides	1984/8/20	1991/11/29	1995/8/29
US5459134 A	Ono Pharmaceutical Company, Ltd. / Msaaki Toda, Tumor Miyamoto, Yoshinobu Arai	(Fused) benz (thio) amides	1984/8/20	1994/10/21	1995/10/17

#### A1.2 発明の内容を最初に記述した学術文献（基本論文）

戸田正明・新井義信 (1987) 「ロイコトリエン誘導体の生物活性とロイコトリエン拮抗剤の開発」, 『有機合成化学協会誌』, Vol. 45, No. 2, pp. 136—150.

### A1.3 医薬品の発明・開発過程を総合的に記述した文献

小島隆明 (2001) 「ロイコトリエン受容体拮抗剤オノンの研究開発」, 『ファルマシア』, Vol. 37, No. 1, p. 16.

小島隆明・中井久郎 (1995) 「Leukotriene 受容体拮抗薬の開発」, 『ファルマシア』, Vol. 31, No. 8, pp. 882—884.

中井久郎 (2009) 「アラキドン酸カスケードを制御する創薬 ～経口・ロイコトリエン D4 受容体拮抗剤の開発～」, 『日本薬学会 Pharma VISION NEWS』, No. 13, pp. 20—22.

## A2. 引用分析

### A2.1 基本特許の後方引用分析

<特許文献>

引用特許公開(JPA)	出願日	公開日	特許出願人 発明者	特許名称	引用目的
昭55-127384	1980/3/19	1980/10/2	ファイノンス・リミテッド テレンス・リチャード・シャンパーレイン	新規クロモン系化合物、その製造方法およびこれを含有する薬剤組成物	当該発明に先行している従来の技術の説明
昭60-97946	1983/11/1	1985/5/31	小野薬品工業株式会社 新井義信, 戸田正明, 宮本積	カルボキサミド誘導体、その製造方法およびそれらの誘導体を含有する治療剤	当該発明の「もの」を製造する方法の説明
昭60-116657	1983/11/30	1985/6/24	小野薬品工業株式会社 新井義信	アニリン誘導体、それらの製造方法およびそれらの誘導体を有効成分として含有する治療剤	同上
昭60-142936	1983/12/28	1985/7/29	小野薬品工業株式会社 新井義信, 戸田正明, 宮本積	置換フェニル誘導体、その製造方法およびそれらの誘導体を含有する治療剤	同上
昭60-142941	1983/12/28	1985/7/29	小野薬品工業株式会社 新井義信, 戸田正明, 宮本積	ケトン化合物、その製造方法およびその化合物を有効成分として含有する薬剤	同上

<非特許文献>

参考文献	引用目的
1980. 『医学のあゆみ』 114: 378	医薬品がターゲットとする疾患の説明
1980. 『医学のあゆみ』 114: 462	同上
1980. 『医学のあゆみ』 114: 866	同上
1980. 『医学のあゆみ』 114: 929	同上

参考文献	引用目的
室田誠逸 1980.「薬理 基礎から臨床への展望」『現代医療』12: 909	医薬品がターゲットとする疾患の説明
1980.「プロスタグランジンとその周辺(II)」『現代医療』12: 1029	同上
鹿取信 1980.「アラキドン酸代謝物の生合成阻害薬と拮抗薬」『現代医療』12: 1065	同上
大内和雄, 鶴藤丞 1980.「薬理 炎症」『現代医療』12: 1105	同上
鹿取信ら 1978.『プロスタグランジン』講談社.	同上
Hammarström S., Murphy R.C., Samuelsson B. 1979. "Structure of Leukotriene C. Identification of the Amino Acid Part." <i>Biochem.Biophys.Res.Commun.</i> 91: 1266	同上
Samuelsson B., Hammarström S. 1980. "Nomenclature for Leukotrienes." <i>Prostaglandins.</i> 19(5): 645	同上
W. Feldberg and C. H. Kellaway 1938. "Liberation of Histamine and Formation of Lysocithin-Like Substances by Cobra Venom " <i>J.Physiol.</i> 94: 187	同上
C. H. Kellaway and E. R. Trethewie 1940. "The Liberation of a Slow-Reacting Smooth Muscle-Stimulating Substance in Anaphylaxis" <i>Quant.J.Exp.Physiol.</i> 30: 121	同上
Brocklehurst W. E. 1962. "Slow Reacting Substance and Related Compounds" <i>Progr.Allergy</i> 6: 539	同上
Sheard P. and Blair A.M.J.N. 1970. "Disodium Cromoglycate. Activity in Three in vitro Models of the Immediate Hypersensitivity Reaction in Lung" <i>Int.Arch.Allergy.Appl.Immunol.</i> 38: 217	同上
Jeffrey M. Drazen and K. Frank Austen 1974. "Effects of Intravenous Administration of Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis, Histamine, Bradykinin, and Prostaglandin F2 $\alpha$ on Pulmonary Mechanics in the Guinea Pig" <i>J.Clin.Invest.</i> 53: 1679	同上
Robert P. Orange and K. Frank Austen 1969. "Slow Reacting Substance of Anaphylaxis" <i>Advances in Immunology</i> 10: 105	同上
Roy Patterson, Robert Orange, Kathleen E. Harris 1978. "A Study of the Effect of Slow-Reacting Substances of Anaphylaxis on the Rhesus Monkey Airway" <i>J.AllergyClin.Immunol.</i> 62:1: 371	同上
Williams T. J., Piper P.J. 1980. "The Action of Chemically Pure SRS-A on the Microcirculation in vivo." <i>Prostaglandins.</i> 19(5): 779	同上
R. C. Murphy, S. Hammarström and B. Samuelsson 1979. "Leukotriene C: A Slow-Reacting Substance from Murine Mastocytoma Cells" <i>Proc.Natl.Acad.Sci.USA</i> 76: 4275	同上
L. Orning, S. Hammarström and B. Samuelsson 1980. "Leukotriene D: A Slow-Reacting Substance from Rat Basophilic Leukemia Cells" <i>Proc.Natl.Acad.Sci.USA</i> 77: 2014	同上
Howard R. Morris, Graham W. Taylor, Priscilla J. Piper and John R. Tippins 1980. "Structure of Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis from Guinea-Pig Lung " <i>Nature.</i> 285: 104	同上
横田 一成, 山本 尚三 1983.「プロスタグランジンとその関連物質の生化学」『化学と生物』21: 154	同上
河野茂勝, 大幡勝也 1983.「ロイコトリエンとその薬理活性」『代謝』20: 317	同上
S. A. Rae, E. M. Davidson, M. J. H. Smith 1982. "Leukotriene B4, An Inflammatory Mediator in Gout" <i>The Lancet</i> 1122	同上
1983.『循環科学』3: 484	発明の対象となる疾患の説明
遠藤賢裕 1983.「ステロイド系治療薬の作用機序」『薬局』34: 167	同上
1976. <i>Jap.J.Ophthalmol.</i> 20: 399	同上
1977. <i>Int.Congr.Ser.Excerpta.Med.</i> 403: 594	同上

参考文献	引用目的
M.J. Peterson, R. Sarges, C.E. Aldinger and D.P. MacDonald 1979. "CP-45,634: A Novel Aldose Reductase Inhibitor that Inhibits Polyol Pathway Activity in Diabetic and Galactosemic" <i>Metabolism</i> 28: 456	発明の対象となる疾患の説明
J. Augstein, S.M. Green, A. M. Munro, G.W.H. Potter, C.R. Worthing, T. I. Wrigley 1965. "Adrenergic Neurone Blocking Agents Derived from 1,4-Benzodioxan" <i>J.Med.Chem.</i> 8: 446	当該発明の「もの」を製造する方法の説明
D. H. Rosenblatt, J. Epstein, M. Levitch 1953. "Some Nuclearily Substituted Catechols and their Acid Dissociation Constants" <i>J.Am.Chem.Soc.</i> 75: 3277	同上
R. A. Appleton, J. R. Bantick, T. R. Chamberlain, D. N. Hardern, T. B. Lee, A. D. Pratt 1977. "Antagonists of Slow Reacting Substance of Anaphylaxis. Synthesis of a Series of Chromone-2-Carboxylic Acids" <i>J.Med.Chem.</i> 20: 371	同上
Michael P. Doyle, Charles C. McOsker, Nancy Ball, Charles T. West 1977. "Silane Reductions in Acidic Media. 9. The Effect of Lewis Acids on Stereoselectivities in Ketone Reductions. The Principle of Complexation-Induced Conformational Perturbation. Energy Minimization in the Transition States for Hydride Transfer" <i>J.Org.Chem.</i> 42: 1925	同上

## A2.2 基本論文の後方引用分析

参考文献	引用目的
W.Feldberg, C.H.Kellaway 1938. "Liberation of Histamine and Formation of Lysocithin-Like Substances by Cobra Venom" <i>J.Physiol.</i> 94: 187	医薬品発明がターゲットとする疾患の説明
C.H.Kellaway, C.H.Trethewie 1940. "The Liberation of a Slow-Reacting Smooth Muscle-Stimulating Substance in Anaphylaxis" <i>Q.J.Exp.Physiol.</i> 30: 121	同上
R.C.Murphy, S.Hammarström, B.Samuelsson 1979. "Leukotriene C: A Slow-Reacting Substance from Murine Mastocytoma Cells" <i>Proc.Natl.Acad.Sci.USA</i> 76: 4275	同上
S.Hammarström, R.C.Murphy, B.Samuelsson, D.A.Clark, C.Mioskowski, E.J.Corey 1979. "Structure of Leukotriene C Identification of the Amino Acid Part" <i>Biochem.Biophys.Res.Comm.</i> 91: 1266	同上
L.Örning, S.Hammarström, B.Samuelsson 1980. "Leukotriene D: A Slow Reacting Substance from Rat Basophilic Leukemia Cells" <i>Proc.Natl.Acad.Sci.USA</i> 77: 2014	同上
H.R.Morris, G.W.Taylor, P.J.Pipper, J.R.Tippins 1980. "Structure of Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis from Guinea-Pig Lung" <i>Nature</i> 285: 104	同上
R.A.Lewis, K.F.Austen, J.M.Drazen, D.A.Clark, A.Marfat, E.J.Corey 1980. "Slow Reacting Substances of Anaphylaxis: Identification of Leukotrienes C-1 and D from Human and Rat Sources" <i>Proc.Natl.Acad.Sci.USA</i> 77: 3710	同上
O.Radmark, C.Malmsten, B.Samuelsson, D.A.Clark, G.Goto, A.Marfat, E.J.Corey 1980. "Leukotriene A: Stereochemistry and Enzymatic Conversion to Leukotriene B" <i>Biochem.Biophys.Res.Comm.</i> 92: 954	同上
J.D.Levine, W.Lau, G.Kwiat, E.J.Goetzl 1984. "Leukotriene B4 Produces Hyperalgesia that is Dependent on Polymorphonuclear Leukocytes" <i>Science</i> 225: 743	同上
M.K.Bach 1984. "Prospects for the Inhibition of Leukotriene Synthesis" <i>Biochem.Pharm.</i> 33: 515	同上
S.D.Brain, R.D.R.Camp, P.M.Dowd, A.K.Black, P.M.Woollard, A.I.Mallet, M.W.Greaves 1982. " " <i>The Lancet</i> 2 (October)	同上
S.Barst, K.Mullance 1985. "The Release of a Leukotriene D4-Like Substance Following Myocardial Infraction in Rabbits" <i>European J. Pharm.</i> 114: 383	同上

参考文献	引用目的
W.Hagmann, C.Denzlinger, D.Keppler 1985. "Production of Peptide Leukotrienes in Endotoxin Shock" <i>FEBS Lett.</i> 180: 309	医薬品発明がターゲットとする疾患の説明
U.Aehringhaus, B.A.Peskar, H.R.Wittenberg, R.H.Wöbling 1983. "Effect of Inhibition of Synthesis and Receptor Antagonism of SRS-A in Cardiac Anaphylaxis" <i>Br.J.Pharm.</i> 80: 73	同上
A.L.Hulting, J-A.Lindgren, T.Hökfelt, P.Eneroth, S.Werner, C.Patrono, B.Samuelsson 1985. "Leukotriene C4 as a Mediator of Luteinizing Hormone Release from Rat Anterior Pituitary Cells" <i>Proc.Natl.Acad.Sci.USA</i> 82: 3834	同上
M.Toda 1985. "" <i>Prog.Med.</i> 5: 309	その他(LT合成酵素阻害剤の開発)
橋本俊一・戸田正明 1983. 「ロイコトリエンの構造と合成」有合化 41: 221	その他(LTの化学に関する総説)
鹿取信 1981. 「アラキドン酸代謝物およびその生成阻害薬,きつ抗薬の治療応用の可能性」代謝 18: 363	その他(LTに関する総説)
鹿取信 1983. 「ロイコトリエンの薬理作用ときつ抗薬」代謝 20: 1209	同上
寺尾泰次 1983. 「ロイコトリエンの化学」代謝 20: 1171	同上
室田誠逸 1984. 「ロイコトリエンと炎症」炎症 4: 5	同上
清水孝雄 1986. 「リボキシゲナーゼ反応とロイコトリエン」生化学 58: 92	同上
E.J.Corey 1982. "Chemical studies on slow reacting substances/leukotrienes." <i>Experientia</i> 38: 1259	同上
Y.Arai, K.Shimoji, M.Konno, Y.Konishi, S.Okuyama, S.Iguchi, M.Hayashi, T.Miyamoto, M.Toda 1983. "Synthesis and 5-Lipoxygenase Inhibitory Activities of Eicosanoid Compounds" <i>J.Med.Chem.</i> 26: 72	その他(LTA4誘導体の説明)
Y.Koshihara, S.Murota, N.Petasis, K.C.Nicolaou 1982. "Selective Inhibition of 5-Lipoxygenase by 5,6-Methanoleukotriene A4, a Stable Analogue of Leukotriene A4" <i>FEBS Lett.</i> 143: 13	同上
I.Arai, A.Mori, H.Yamamoto 1985. "An Asymmetric Simmons-Smith Reaction" <i>J.Am.Chem.Soc.</i> 107: 8254	同上
E.J.Corey, H.Park, A.Barton, Y.Nii 1980. "Synthesis of Three Potential Inhibitors of the Biosynthesis of Leukotrienes A-E" <i>Tetrahedron Lett.</i> 21: 4243	同上
R.Zamboni, J.Rokach 1983. "Synthesis of the Aza Analog of LTA4" <i>ibid.</i> 24: 331	同上
J.W.Patterson, Jr., D.V.Krishna Murthy 1983. "Synthesis of (8E,10E,12Z,15Z)-6-Oxaheneicosa-8,10,12,15-Tetraenoic Acid, Seco-Leukotriene A4" <i>J.Org.Chem.</i> 48: 4413	同上
D.Kuhl, S.Leyek, H.Lautenschlöger, H.O.Barkl 1986. <i>6th International Conference on Prostaglandins (Italy).</i>	同上
P.R.Bernstein, R.D.Krell, D.W.Snyder, Y.K.Yee 1985. "Preparation of a Diketopiperazine Analog of Leukotriene D4 (LTD4)" <i>Tetrahedron Lett.</i> 26: 1951	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
R.A.Lewis, J.M.Orazen, K.F.Austen, M.Toda, F.Brion, A.Marfat, E.J.Corey 1981. "Contractile Activities of Structural Analogs of Leukotrienes C and D: Role of the Polar Substituents" <i>Proc.Natl.Acad.Sci.USA</i> 78: 4579	同上
H.Ohnishi, H.Kosuzume, Y.Kitamura, K.Yamaguchi, M.Nobuhara, Y.Suzuki, S.Yoshida, H.Tomioka, A.Kumagai 1980. "Structure of Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A)" <i>Prostaglandins</i> 20: 655	同上
T.Jones, P.Masson, R.Hamel, B.G. Holme, Y.Girard, M.Larue, J.Rokach 1982. "Biological Activity of Leukotriene Sulfones on Respiratory Tissues" <i>Prostaglandins</i> 24: 279	同上
S.Okuyama, S.Miyamoto, K.Shimoji, Y.Konishi, D.Fukushima, H.Niwa, Y.Arai, M.Toda, M.Hayashi 1982. "Structural Analogs of Leukotrienes C and D and Their Contractile Activities" <i>Chem.Pharm.Bull.(Tokyo)</i> 30: 2453	同上
E.J.Corey, D.J.Hoove 1982. "Total Synthesis of 5-desoxyeukotriene D. A New and Useful Equivalent of the 4-Formyl-Trans, Trans-1,3-Butadienyl Anion" <i>Tetrahedron Lett.</i> 23: 3463	同上

参考文献	引用目的
A.von Sprecher, I.Ernest, A.Main, A.Beck, W.Breitenstein, F.Marki, M.A.Bray 1986. <i>6th International Conference on Prostaglandins (Italy)</i> .	当該発明に先行している従来の技術の説明
R.A.Lewis, C.W.Lee, L.Levine, R.A.Morgan, J.W.Weiss, J.M.Drazen, H.Oh, D.Hoover, E.J.Corey, K.F.Austen 1983. "Advances in Prostaglandins, Thromboxane and Leukotrienes Research" 11: 15	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
S.J.Coles, K.H.Neill, L.M.Reid, K.F.Austen, Y.Nii, E.J.Corey, R.A.Lewis 1983. "Effects of Leukotrienes C4 and D4 on Glycoprotein and Lysozyme Secretion by Human Bronchial Mucosa" <i>Prostaglandins</i> 25: 155	同上
H.Cho, M.Ueda, K.Funahashi, K.Koda 1983. "Smooth Muscle Contractile Activity of Leukotriene Analogues" <i>Chem.Pharm.Bull(Tokyo)</i> 31: 3326	同上
R.N.Young, W.Coombs, Y.Guidon, J.Rokach, D.Ethier, R.Hall 1981. "The Preparation of Octahydro Leukotrienes C, D, and E via a Stereoselective Sulfonyllactonization Reaction" <i>Tetrahedron Lett.</i> 22: 4933	同上
A.K.Saksena, M.J.Green, P.Mangiaracina, J.K.Wong, W.Kreutner, A.R.Gulbenkian 1985. "Synthesis of 7,8-Acetylenic Analogs of Hexahydro Leukotriene-E4 with Agonist and Antagonist Activities: Convenient Stereoselective Routes to E- and Z-Enynes" <i>ibid.</i> 26: 6423	同上
S.Hammarström 1981. "Conversion of 5,8,11-Eicosatrienoic Acid to Leukotrienes C3 and D3." <i>J.Biol.Chem.</i> 256: 2275	同上
Idem 1980. "Leukotriene C5: A Slow Reacting Substance Derived from Eicosapentaenoic Acid." <i>ibid.</i> 255: 7093	同上
E.J.Corey, C.Shih, J.R.Cashman 1983. "Docosahexaenoic Acid is a Strong Inhibitor of Prostaglandin but not Leukotriene Biosynthesis" <i>Proc.Natl.Acad.Sci.USA</i> 80: 3581	同上
E.J.Corey, A.Marfat, G.Goto 1980. "Simple Synthesis of the 11,12-Oxido and 14,15-Oxido Analogs of Leukotriene A and the Corresponding Conjugates with Glutathione and Cysteinylglycine, Analogs of Leukotrienes C and D" <i>J.Am.Chem.Soc.</i> 102: 6607	同上
E.J.Corey, A.E.Barton 1982. "Chemical Conversion of Arachidonic Acid to Slow Reacting Substances" <i>Tetrahedron Lett.</i> 23: 2351	同上
D-E.Sok, C-O.Han, W-R.Shieh, Is-N.Zhou, C.J.Shih 1982. "Enzymatic Formation of 14,15-Leukotriene A and C(14)-Sulfur-Linked Peptides" <i>Biochem.Biophys.Res.Comm.</i> 104: 1363	同上
J.M.Drazen, R.A.Lewis, K.F.Austen, M.Toda, F.Brion, A.Marfat, E.J.Corey 1981. "Contractile Activities of Structural Analogs of Leukotrienes C and D: Necessity of a Hydrophobic Region" <i>Proc.Natl.Acad.Sci.USA</i> 78: 3195	同上
A.W.Ford-Hutchinson, M.A.Bray, F.M.Cunningham, E.M.Davidson, M.J.H.Smith 1981. "Isomers of Leukotriene B4 Possess Different Biological Potencies" <i>Prostaglandins</i> 21: 143	その他(LTB4の説明)
E.J.Goetzl, D.W.Goldman, P.H.Naccache, R.I.Shdafi, W.C.Pickett 1982. <i>Leukotrienes and Other Lipoxigenas Product.</i> New York: B.Samuelsson.	その他(LTB4類縁体の説明)
P.Sirois, S.Roy, P.Borgeat, S.Picard, E.J.Corey 1981. "Structural Requirement for the Action of Leukotriene B4 on the Guinea-Pig Lung: Importance of Double Bond Geometry in the 6, 8, 10-Triene Unit" <i>Biochem.Biophys.Res.Comm.</i> 99: 385	その他(LTB4の説明)
T.H.Lee, J-M.Mencia-Huerta, C.Shih, E.J.Corey, R.A.Lewis, K.F.Austen 1984. "Characterization and Biologic Properties of 5,12-Dihydroxy Derivatives of Eicosapentaenoic Acid, Including Leukotriene B5 and the Double Lipoxigenase Product." <i>J.Biol.Chem.</i> 259: 2383	同上
H.J.Showell, I.G.Otterness, A.Marfat, E.J.Corey 1982. "Inhibition of Leukotriene B4-Induced Neutrophil Degranulation by Leukotriene B4-Dimethylamide" <i>Biochem.Biophys.Res.Comm.</i> 106: 741	同上
C.D.Perchnok, M.E.McCarthy, K.F.Erhard, J.G.Gleason, M.A.Wasserman, R.M.Muccitelli, J.F.Devan, S.S.Tueker, L.M.Vickery, T.Kirehner, B.M.Weichman, S.Mong, S.T.Crooke, J.F.Newton 1985. "Synthesis and Pharmacological Characterization of 5-(2-Dodecylphenyl)-4,6-Dithianonanedioic Acid and 5-[2-(8-Phenylloctyl)Phenyl]-4,6-Dithianonanedioic Acid: Prototypes of a Novel Class of Leukotriene Antagonists" <i>J.Med.Chem.</i> 28: 1145	発明品に先行している従来の技術の説明
A.K.Saksen, M.J.Green, P.Mangiaracina, J.K.Wong, W.Kreufner, A.R.Gulbenkian 1985. "Synthesis of Butanoic Acid 4,4'-[[4E, 6Z, 9Z-Pentadecatrien-2-Ynylidene)-Bis with Leukotriene-Like Activity: Novel Acetylenic Acetals and Dithioacetals as Antagonists of Leukotriene-C4" <i>Tetrahedron Lett.</i> 26: 6427	同上
J.Augstein, J.B.Farner, T.B.Lee, P Sheard, M.L.Tattersall 1973. "Selective Inhibitor of Slow Reacting Substance of Anaphylaxis" <i>Nature New Biology</i> 245: 215	同上

参照文献	引用目的
R.A.Appleton, J.R.Bantick, T.R.Chamberlain, D.N.Hardern, T.B.Lee, A.D.Pratt 1977. "Antagonists of Slow Reacting Substance of Anaphylaxis. Synthesis of a Series of Chromone-2-Carboxylic Acids" <i>J.Med.Chem.</i> 20: 371	発明品に先行している 従来技術の説明
W.M.Abraham, A.Warner, J.S.Stevenson, G.A.Chapman 1986. "The Effect of an Orally Active Leukotriene D4/E4 Antagonist, LY171883, on Antigen-Induced Airway Responses in Allergic Sheep" <i>Prostaglandins</i> 31: 457	同上
A.F.Krefl, D.H.Klaubert, S.C.Bell, T.W.Pattison, J.P.Yardley, R.P.Carlson, J.M.Hand, J.Y.Chang, A.J.Lewis 1986. "Novel 1,3-Bis(Aryloxy)Propanes as Leukotriene D4 Antagonists" <i>J.Med.Chem.</i> 29: 1134	同上
R.N.Young, T.R.Jones, P.Belanger, E.Champion, R.N.Dehaven, D.Denis 1986. <i>6th International Conference on Prostaglandins(Italy)</i>	同上
M.Toda, et al. 1986. <i>6th International Conference on Prostaglandins(Italy)</i>	同上
戸田正明・中井久郎・小管俊士・金野美登志・新井義信・宮本積・小島隆明・勝部伸夫・川崎晃義 1984. 京都プロスタグランジン会議	医薬品開発のための、 実験方法の記述
Y.Girard, M.Larue, T.R.Jones, J.Rokach 1982. "Synthesis of the Sulfones of Leukotriene C4, D4, and E4" <i>Tetrahedron Lett.</i> 23: 1023	その疾患を治療するた めの医薬品の標的や作 用機序に関する記述

## 参考文献

### 【英語文献】

Fukutomi, Y *et al.* (2010) “Nationwide Cross-Sectional Population-Based Study on the Prevalences of Asthma and Asthma Symptoms among Japanese Adults,” *International Archives of Allergy and Immunology*, Vol. 152, No. 3 pp. 280—287.

Tamura, G. (2005) “Recent Trends and Future Issues of Asthma Mortality in Japan,” *Allergology International*, Vol.54, No.2, pp. 223—227.

Tamura, G., Inoue, H., Chihara, J., and Takishima, T. (2000) “Population-based Open-label Clinical Effectiveness Assessment of the Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist Pranlukast,” *Allergology International*, Vol. 49, No. 3, pp. 189—194.

### 【日本語文献】

阿比留平 (2001) 「第 25 章 LT 受容体アンタゴニスト」, 室田誠逸・山本尚三 (編), 『現代化学・増刊 38 プロスタグランジン研究の新展開』, pp. 202—206, 東京化学同人.

新井義信 (1988) 「第 3・4 節 ロイコトリエン」, 山本尚三・室田誠逸 (編), 『講座プロスタグランジン第 7 巻「医薬品」』, pp. 143—157, 東京化学同人.

海老澤元宏 (2011) 「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 解説 「ガイドラインをどう読むか」 第 9 章 乳児喘息の急性発作への対応と長期管理」, 日本小児アレルギー学会誌, Vol. 25, No. 4, pp. 700—704.

小島隆明 (2001) 「ロイコトリエン受容体拮抗剤オノンの研究開発」, 『ファルマシア』, Vol. 37, No. 1, p. 16.

小嶋隆明・中井久郎 (1995) 「Leukotriene 受容体拮抗薬の開発」, 『ファルマシア』, Vol. 31, No. 8, pp. 882-884.

金岡禎秀 (2011) 「システイニルロイコトリエン受容体」, 『生化学』, Vol. 83, No. 7, pp. 609—614.

坂元正一・佐藤和雄 (1983) 『プロスタグランジン物語』, 講談社.

多田道彦 (1988) 『プロスタグランジン』, 化学同人.

田村弦 (2003) 「ロイコトリエン受容体拮抗薬の種類と分類」, 『ロイコトリエン受容体拮抗薬のすべて』, pp.44—50.

田村弦 (2004) 「特集 ロイコトリエンと抗ロイコトリエン薬 序」, 『アレルギー・免疫』, Vol. 11, No.11, p. 9 (1421).

坪島正巳・松本公一郎・新井義信・若塚弘久・川崎晃義 (1992) 「プロスタグランジン類の開発研究」, 『薬学雑誌』 vol.112、no.7、pp.447—469.

戸田正明・新井義信 (1987) 「ロイコトリエン誘導体の生物活性とロイコトリエン拮抗剤の開発」, 『有機合成化学協会誌』, Vol. 45, No. 2, pp. 136—150.

中井久郎 (2009) 「アラキドン酸カスケードを制御する創薬 ～経口・ロイコトリエン D4 受容体拮抗剤の開発～」, 『日本薬学会 Pharma VISION NEWS』, No. 13, pp. 20—22.

長瀬隆英 (2009) 「3. 注目の喘息関連メディエーター」, 日本内科学会雑誌, Vol.98, No.12, pp. 3013—3018.

野依良治 (2011) 『事実は真実の敵なり』, 日本経済新聞出版社.

林正樹 (1983) 『新しい生理活性物質： プロスタグランジンとその仲間』, 海鳴社.

林正樹 (1987) 「プロスタグランジン類はいかにして発見されたか」, 『化学と生物』, Vol. 25, No. 1, pp. 23—31.

福居嘉信ほか (2008) 「喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬の有効性とその背景の検討： アンケート調査の結果」, 日本呼吸器学会雑誌, Vol. 46, No. 12, pp. 972—980.

宮本昭正ほか (1993a) 「選択的ロイコトリエン C4,D4,E4 拮抗剤： ONO-1078 の成人気管支喘息に対する有用性の検討」, 『医学のあゆみ』, Vol. 164, No. 4, pp. 225—247.

宮本昭正ほか (1993b) 「ロイコトリエン C4, D4, E4 拮抗剤： ONO-1078 の成人気管支喘息に対する有用性の検討」, 『臨床医薬』, Vol. 9, No. 1, pp. 71—107.

室田誠逸 (1988) 「プロスタグランディン研究の進歩」, 『CLINICIAN』, Vol. 35, No. 367, pp. 40—51.

毛利哲也 (2008) 「オノンカプセル(R)112.5mg(プランルカスト)の紹介」, 『医療』, Vol. 62, No. 4, pp. 245—246.

薬事日報社 (2009) 『最近の新薬 2009』, 薬事日報社.

吉原重美 (2009) 「序 ロイコトリエン受容体拮抗薬を用いた治療戦略」, 『アレルギー・免疫』, Vol. 16, No. 6, pp. 791—793.

#### 【医薬品インタビューフォーム】

医薬品インタビューフォーム「アゼプチン錠 0.5mg, アゼプチン錠 1mg, アゼプチン顆粒

0.2%」(2012年2月改訂, 新様式第8版)。

医薬品インタビューフォーム「アコレート錠 20mg」(2011年11月改訂, 改訂第8版)。

医薬品インタビューフォーム「オノンカプセル 112.5mg」(2011年12月改訂, 新様式第8版)。

医薬品インタビューフォーム「オノンドライシロップ 10%」(2012年1月改訂, 新様式第8版)。

医薬品インタビューフォーム「シングレア錠 5mg, シングレア錠 10mg, シングレアチュアブル錠 5mg, シングレア細粒 4mg」(2014年4月改訂, 改訂第29版)。

医薬品インタビューフォーム「ドメナン錠 100mg, ドメナン錠 200mg」(2011年4月改訂, 新様式第3版)。

医薬品インタビューフォーム「ベガ錠 100mg, ベガ錠 200mg」(2010年1月改訂, 新様式第3版)。