

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：  
プロプレス (JST-N-CASE04)

高田 直樹  
源田 浩一  
南雲 明

IIR Working Paper WP#15-03

2015年1月



## 革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：ブロプレス

2015年01月

高田直樹 一橋大学大学院商学研究科 修士課程

源田浩一 元 医薬産業政策研究所 主任研究員

南雲明 元 医薬産業政策研究所 主任研究員

---

本稿は、独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業「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「イノベーションの科学的源泉とその経済効果の研究」の研究成果の一部である。本事例研究においては、元武田薬品工業株式会社 井村良視氏にインタビューにおいて格別のご協力を頂いた。本稿の内容の多くはこのインタビュー調査に基づくものである。また本稿の作成に際して、一橋大学イノベーション研究センター長岡貞男教授（研究代表者）および次世代バイオ医薬品製造技術研究組合河部秀男氏をはじめとする本研究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 ブロプレス	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, 秦涼介
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	源田浩一, 原泰史, 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	南雲明, 尾田基, 原泰史
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	本庄裕司, 尾田基, 原泰史

\* - 発刊済み



# 目次

1. はじめに .....	3
1.1. 医薬品の作用機序, 特徴 .....	4
2. 医薬品の研究開発過程 .....	5
2.1. 医薬品の開発開始から上市までの概要 .....	5
2.2. 開発までの経緯: 研究開発までに至る開発の前歴 .....	6
2.3. 基礎研究プログラムの内容 .....	7
2.3.1. 開発の中心メンバー .....	7
2.3.2. 利尿薬研究から発見されたリード化合物 .....	7
2.3.3. CV系化合物の挑戦 – 臨床試験での失敗 .....	8
2.3.4. DuPontによるロサルタンの発明と武田薬品によるカンデサルタンの発明 ..	9
2.4. 臨床研究プログラムの内容 .....	12
3. 医薬品開発と科学的源泉の関係性 .....	13
3.1. 医薬品の開発基盤となる科学的な発見・理解の進展 .....	13
3.1.1. レニン・アンジオテンシン系解明の歴史 .....	13
3.1.2. レニン・アンジオテンシン系を標的とした高血圧治療薬開発の歴史 .....	14
3.2. 開発母体（企業, および大学, 研究機関）の研究開発環境 .....	15
3.3. 基礎研究プログラムへのサイエンスの貢献 .....	15
3.4. 臨床研究プログラムへのサイエンスの貢献 .....	16
4. 医薬品が与えた影響 .....	17
4.1. 医薬品の経済効果 .....	17
4.2. 医薬品の患者へのインパクト .....	17
4.3. 外部組織との競争状況 .....	18
4.3.1. CV-2973の発見まで .....	19
4.3.2. DuPont社のロサルタン発明後の競争 .....	19
5. おわりに .....	22
Appendix .....	23
A1. 引用分析 .....	23
A1.1. 基本特許の後方引用分析 .....	24

A1.2.	基本論文の後方引用分析 .....	26
A1.3.	基本特許の前方引用分析 .....	28
A1.3.1	ロサルタン基本特許の前方引用分析 .....	32
A1.4.	基本論文の前方引用分析 .....	36
参考文献	.....	38
[英語文献]	.....	38
[日本語文献]	.....	38

## 1. はじめに

プロプレス（一般名：カンデサルタン・シレキセチル）は武田薬品工業株式会社（以下、武田薬品）において創製された高血圧治療薬で、アンジオテンシン II（以下、AII）受容体拮抗作用を作用機序とする薬剤（Angiotensin II Receptor Blocker, 以下 ARB）である。ARB の革新性は、既存の高血圧治療薬とは異なる作用機序で血圧を低下させることにある。とりわけ、ARB には神経系抑制や空咳といった既存薬にある副作用問題を解決し、低用量でも効果を発揮するといった特徴があるため、第一選択薬として用いることが可能である。このことから、ARB の登場により高血圧を治療する方法の選択肢が増え、高血圧患者の QOL を増大させることに大きく貢献している。

プロプレスは、製品開発競争という側面においても特徴的な医薬品である。プロプレスの基本骨格である CV-2198 は、武田薬品自身が創製したものであると同時に、現在上市されている全ての非ペプチド性 ARB の基本骨格となっている。この CV-2198 は新規利尿薬の創製を目的とした研究開発の途上で発見されたものであり、武田薬品が ARB の研究開発を本格化させたのは CV-2198 の発見以後であった。しかし、臨床試験へ進められた ARB がヒトで効果を示さなかったために、ARB の研究開発は上市に至る前に中止に追い込まれた。そして、この間に米 DuPont 社（以下、DuPont）が武田薬品の合成化合物を基礎として研究開発を推し進め、世界初の非ペプチド性 ARB であるロサルタンを発表した。武田薬品はロサルタンの発表を受けて ARB 研究を再開し、1991 年にはカンデサルタン・シレキセチルを臨床試験へと進めた。結果的にプロプレスは 1997 年にはイギリスで、日本においては 1999 年 3 月に国内 2 番目の ARB として承認され、同年 6 月に販売が開始された。

プロプレスの研究開発には、レニン・アンジオテンシン系（以下、RA 系）に関する科学的知見の蓄積が関係している。RA 系研究の歴史は、レニンが発見された 1898 年から始まる。1960 年代には現在の RA 系の全貌が確立され、RA 系を標的とした医薬品の研究開発も開始された。しかしながら、当時開発されたペプチド性 ARB や ACE 阻害薬（Angiotensin Converting Enzyme, 以下 ACE）には実用化に耐えうるものが少なく、また当時高血圧治療に用いられていた利尿薬も副作用の問題が懸念されるものであった。これら既存薬の問題は、武田薬品の研究者がプロプレスの研究開発を行う動機の 1 つとなったのである。

### 1.1. 医薬品の作用機序, 特徴

RA系による血圧上昇は、昇圧作用を有する生理活性物質 AII がその受容体と結合することによって生じる。それに対して、プロプレスをはじめとする ARB は、RA系に薬物的に働きかけて、AII と AII 受容体との結合を阻害することで血圧を低下させる。以下では、RA系による血圧上昇の機序について記述する。

RA系とは血圧や細胞外容量の調節に関わるホルモン系であり、図1に示すような経路で血圧を上昇させる。RA系における最初の基質は、肝臓や肥大した脂肪細胞から分泌されるアンジオテンシノーゲンである。血中に放出されたアンジオテンシノーゲンは、腎臓の傍糸球体細胞で産生されるレニンによって一部分解され、アンジオテンシン I (以下, AI) へと変化する。続く AI は、肺毛細血管の内皮細胞に存在する ACE によって、AII へと変化する。この AII が血圧上昇に直接関わる物質である。

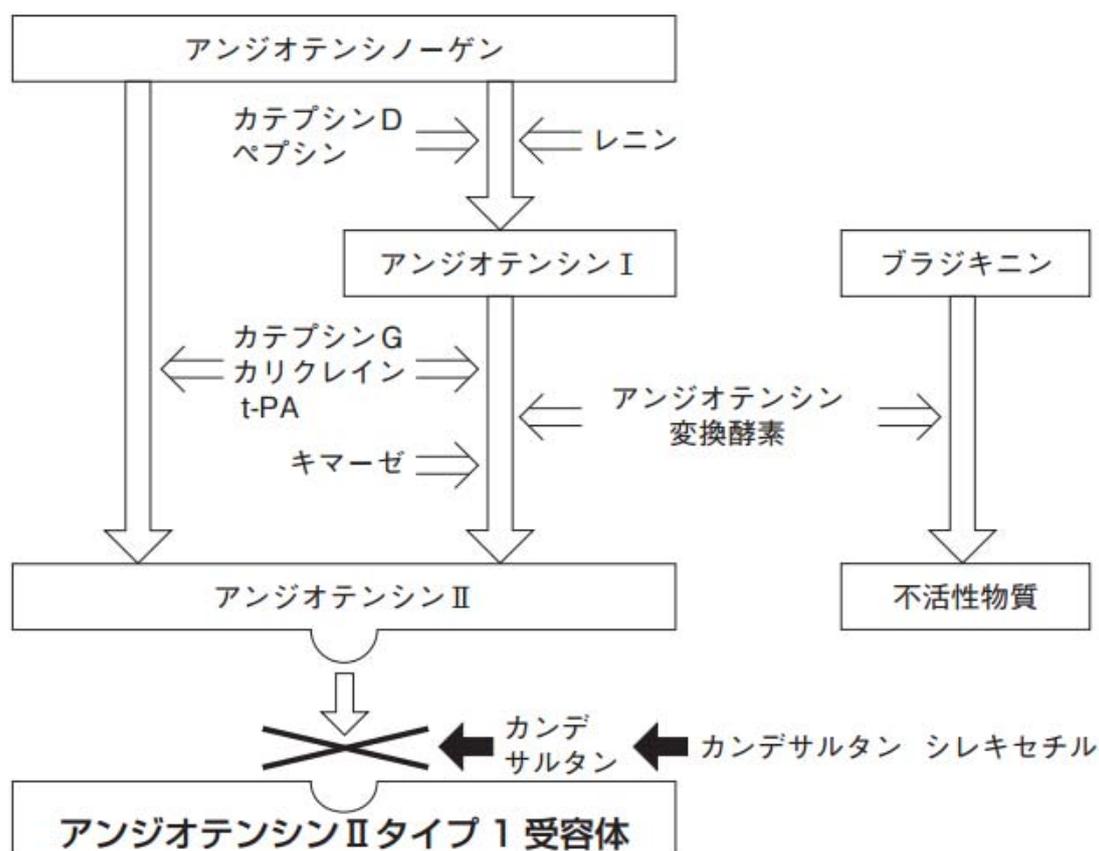


図 1. RA系による血圧上昇メカニズム

(出所: プロプレス 医薬品インタビューフォーム (2012), pp. 21)

AII には AT1 と AT2 という 2 つの受容体があり、AII の大部分は AT1 受容体に結合して以下 (a) ~ (e) の作用を発現する。

- a. 平滑筋細胞内にカルシウムイオンを流入させることで血管を収縮させる
- b. 副腎皮質球状層のアルドステロン合成を促進し、分泌させる
- c. 視床下部に作用して口渇感と ADH (抗利尿ホルモン) 放出を促す
- d. 近位尿細管でナトリウムイオンの再吸収を促進させる
- e. レニン分泌を抑制する

これらの作用によって血圧が上昇する。具体的には、血管が収縮すると末梢血管抵抗 (血液が全身の血管を流れるときにかかる圧力) が高まり、血圧が上昇する。また、水・ナトリウムイオンの再吸収が促されると体内を循環する血液量が増えるため、血圧は上昇することになる。

## 2. 医薬品の研究開発過程

### 2.1. 医薬品の開発開始から上市までの概要

1970 年代前半	利尿薬研究の開始, 高血圧自然発症ラットを用いたスクリーニング
1978 年	基本骨格となる CV-2198 の発見, ARB の研究を本格的に開始
1981 年	CV-2198 の関連化合物である CV-2973 に AII 抑制作用が確認される
1981 年 9 月	CV-2973 の臨床試験を開始
1982 年	ヒトで CV-2973 の効果を確認できず, CV 系研究が中止される CV-2973 関連化合物に関する特許出願 (US Patent 4355040) <sup>i</sup>
1989 年 2 月	米国 Gordon Research Conference にて DuPont がロサルタンを発表 唯一のリード化合物として武田薬品の CV-2961 が参照される
1990 年代初頭	武田薬品が ARB 研究を再開 世界的な ARB の開発競争が展開される
1990 年 4 月	TCV-116 (カンデサルタン) を臨床に進める最終候補化合物として選出
1991 年	日本で臨床試験を開始, ほぼ同時期にドイツでの臨床試験も開始 その後日米欧 3 極で実施

1996年8月	日本で製造承認申請
1996年9月	英国を参照国としてEUで製造承認申請, 11月に上市
1998年10月	AstraZenecaが米国で上市(商品名:Atacand)
1999年6月	日本国内で上市(商品名:ブロプレス)

## 2.2.開発までの経緯: 研究開発までに至る開発の前歴

ブロプレスの研究開発が始まった1970年代は, 高血圧症患者に対してサイアザイド系利尿薬という降圧剤が処方されていた。しかし, サイアザイド系利尿薬には低カリウム血症を引き起こすという問題点があった。そのため, 当時はサイアザイド系利尿薬に変わる降圧剤が求められていた。降圧剤研究で指揮を執った西川浩平(以下, 西川)は, 降圧剤の研究開発を開始するに至った経緯について, 以下のように述べている。

「サイアザイド系利尿薬としての問題点は、『水よりもNaの排泄が強い, K喪失』があるということで, いわゆる水利尿薬, K排泄力の弱い利尿薬が求められているとの腎臓専門家の研究コンサルタントの指導を受けた。そのためにはまず, 化学構造上サイアザイド系利尿薬と異なる新規な骨格を発見することが重要と考え, 武田薬品工業株式会社研究所の合成部門で合成された種々の化合物をラットに投与して利尿作用を調べるランダムスクリーニングを開始した<sup>1)</sup>

上記の記述にラットという言葉があるように, 武田薬品は早期から病態動物を導入し, 飼育・研究体制を整備していた。化合物のスクリーニングに用いられたのは, 1963年に京都大学の岡本耕造らが作製した高血圧自然発症ラット (Spontaneously Hypertensive Rat, 以下 SHR) というラットであり, 武田薬品は SHR の有用性をいち早く認識していた。しかしながら SHR の導入には時間がかかることが予想されたため, 武田薬品は社内交配・飼育体制を構築して独自に SHR 武田を作製するとともに, 共同研究という形で生物研究所の永岡明伸を京都大学病理教室へ留学させ, 脳卒中易発性高血圧自然発症ラット (Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat, 以下 SHRSP) の作製にも関与した<sup>ii)</sup>。

また, 西川は1975年から1976年の間にワシントン大学医学部の Needleman のもとへ留学し, 研究の中で AII の使用経験を積むと共に, RA 系に関する知識を深めることとなっ

<sup>1)</sup> 西川(2007), p. 72 より抜粋。

た（西川, 2007）。これが後に, 世界初の非ペプチド性 ARB の発見に繋がることとなる。

## 2.3. 基礎研究プログラムの内容

### 2.3.1. 開発の中心メンバー

プロプレスの研究開発は, 化合物の合成を担当する合成グループと, 化合物のスクリーニングを担当する薬理グループとの協力体制の下で行われた。プロプレスの研究開発プロセスを記述した西川 (2007) と森田 (2000), および武田薬品の井村良視氏へのインタビューの内容をもとに, 以下に示す 8 名を研究開発におけるコアメンバーと推定した。

- ・ 西川浩平: 降圧剤研究を開始, 製品化まで薬理の中心を担う
- ・ 森田桂 : 新しい合成法 (気相熱分解反応) を考案し, CV-2918 の発見に貢献
- ・ 松村興一: 新規合成法を用いて, CV-2198 を初めて合成
- ・ 柴生田由美子: CV-2198 に AII 受容体拮抗作用があることを発見
- ・ 古川純康: 松村から研究を引き継ぎ, 西川とともに CV-2973 を発見
- ・ 仲建彦 : カンデサルタンの合成研究の中心人物
- ・ 久保恵司: カンデサルタンの合成研究において構造デザインを担当
- ・ 稲田義行: カンデサルタンの薬理実験の中心人物

### 2.3.2. 利尿薬研究から発見されたリード化合物

武田薬品では 1970 年代前半に降圧剤研究が開始された。当初は, 西川を中心とする薬理グループの 4 名がビタミン B1 誘導体「アリナミン」をもとにその代謝物の研究を行っており, その折に専門家からのアドバイスを受けたことがきっかけとなって, サイアザイド系利尿薬と異なる骨格をもった利尿化合物の探索が開始されることになった (西川, 2007)。

利尿薬研究の本格化に伴い, 合成部門が化合物を合成し, 薬理部門が化合物をラットに投与してランダムスクリーニングを行うという分業体制が構築された。そして病態動物を用いたランダムスクリーニングを開始した約 7 年後, ARB のリード化合物となる CV-2198 が発見された。

CV-2198 は合成グループの中の基礎研究チームによって発見された。基礎研究チームは, 森田桂が考案した気相熱分解反応という合成方法を用いて化合物の合成を行っていた。森田が「有機化合物というのは, 常識的には通常 300 度 C 以上では分解して炭化してしまうのであるが, もしごく短時間, 1000 度 C 以上の高温に曝して, 直ちに冷却すればどうなる

であろうか、というのがそもそもの発想の始まりであった<sup>2)</sup>と述べているように、気相熱分解反応はあくまで実験段階にすぎないものではあったけれども、実際に装置を組み立てて化合物を反応させると、それは基礎研究チームのメンバーが想像していた以上に多くの化合物を生み出すこととなった(森田, 2000)。ただし、基礎研究チームは特定の疾患治療薬を目指して合成研究を行っていたわけではなかった。そのため、気相熱分解反応法によって合成された化合物は西川の下に送られた。そして、基礎研究チームの松村興一が合成した化合物の中から、目的の利尿作用を示す CV-2198 が発見された。

CV-2198 は、既存の利尿薬の中で第一選択薬とされていたフロセミドに匹敵する強力な利尿作用を示した。井村(2010)によると、フロセミドを投与し減塩食により RA 系を活性化させた SHR に CV-2198 を投与したところ、3mg/Kg の利尿作用を示さない低投与量でも血圧が低下した。そこで、CV-2198 が血管の収縮に影響を与えていると考え、マグヌス管内にウサギ大動脈標血管を吊るし、CV2198 がエピネフリン、プロスタグランジン F<sub>2α</sub>、AII など各種血管収縮物質による血管収縮を抑制するかどうかを検討した。その結果、CV2198 は AII による血管収縮のみを抑制した。すなわち、AII 拮抗作用による降圧作用があることが確認され、CV-2198 が世界で最初の非ペプチド性 ARB であることが見出されたのである。西川(2007)は CV-2198 の AII 抑制作用の発見がセレンディピティーであったとして、以下のように述べている。

「この AII 作用の抑制現象は有意とはいえ、弱い抑制であり普通の注意力の持ち主であれば見逃していた可能性もあった。この発見は、実験担当者の『注意深い観察力』が生み出したものであり、まさしく『セレンディピティー (思いがけない発見)』であったといえよう。しかし、思いがけない発見として簡単に片付けられるものではない。日頃の薬理実験や研究への強い関心と熱意があつてこそ、この現象をとらえられたのである<sup>3)</sup>」

### 2.3.3. CV 系化合物の挑戦 – 臨床試験での失敗

かくして生まれた CV-2198 であったが、降圧剤として開発するには作用強度が弱いこともあり、CV-2198 をリード化合物として更なる合成研究が行われることとなった。約 200

---

<sup>2)</sup> 森田(2000), pp.245-246 より抜粋。

<sup>3)</sup> 西川(2007), pp. 73-74 より抜粋。

種類の誘導体が合成された後、CV-2196、CV-2961、CV-2973、および CV-3382 の 4 化合物の中から、臨床試験に進める化合物を選択することとなった。そして、最終的に利尿作用と AII 抑制作用が確認された CV-2973 が選択され、1981 年 9 月に臨床試験を実施することが決定された。

しかし、臨床試験の結果、CV-2973 はヒト AII の昇圧反応を全く抑制しないどころか利尿作用さえ示さないことが明らかになった。そのため、1982 年に米国特許を取得したところで CV 系化合物の研究は中止された。ARB の基本骨格を見つけながら研究開発を中止することになった経緯について、井村氏はインタビューで以下のように述べている。

「臨床試験は開発費用が非常にかかるため、こういうこと（臨床試験での失敗）が起こりますと、社内でも開発継続に対しネガティブな意見も出てきます。結果的に ARB のプロジェクトは中止となりました。合成チームはここで解散になりました。薬理チームは、ちょうどこの頃に、世界の動向として注目されていたカルシウム拮抗薬と ACE 阻害薬の研究にシフトしました。」

井村氏が述べるように、CV 系化合物の研究が中止されるに伴って、合成グループは即時解散されることとなった。また、薬理グループは ACE 阻害薬アデカットやカルシウム拮抗薬カルスロットを担当することになった。この時、薬理グループが降圧剤の研究開発で培った経験が、後にプロプレスの開発業務で役立つこととなった。

一方で、特許出願がされて中止となった CV 系化合物の研究は、世界で初めて上市された ARB であるロサルタンの発見をもたらすこととなった。

#### 2.3.4. DuPont によるロサルタンの発明と武田薬品によるカンデサルタンの発明

武田薬品が CV-2973 の臨床試験に失敗したのと時を同じくして、DuPont も ARB の開発に難航していた。以下に記す DuPont の ARB 開発の状況は、Bhardwaj (2006) に基づく。

1980 年代初頭、DuPont は資源の集中投下を決定して重点的に取り組む分野を絞ると、まだ若手であった John Duncia に ARB 研究の舵を取らせた。Duncia の当初の目論見は、ペプチド性 ARB の組成を変えることで非ペプチド性 ARB の開発を行うことにあった。しかし、研究は Duncia の思うようには進まず、1982 年の時点では有効な化合物を見つけることができずにいた。

そのような状況の中、ARB 関連の特許を探すという日常業務の中で、DuPont は武田薬

品による CV 系化合物の特許を発見した。そして、David Carini が武田薬品の特許に記載されていた CV-2961 のナトリウム塩 (S-8308) を合成し、Andrew Chiu と Pancras Wong が確認実験で降圧作用を確認すると、DuPont はそれまで行っていたペプチド性 ARB の研究を諦め、CV-2961 をリード化合物とみなし新規化合物の合成研究を推し進めた。具体的には、AII 受容体に合うよう分子を嵩高くすることを目的として、分子を二官能性にしたところ、活性が 10 倍上がった。更にこの部分に置換フェニルを結合させ嵩高くすると活性が 100 倍に上がったが、経口投与で活性が無かった。そこで、フェニル基をつなぐアミド結合をビフェニルにしたところ、活性強度を維持したまま経口投与でも活性を示す化合物となった。さらに、官能基としてテトラゾールを結合させたところ、当初の 1000 倍もの活性を示す化合物となった。最終的に、DuPont はこの化合物をロサルタンとして開発した。

ロサルタンの特許公報の公開後、ロサルタンの化学構造を改変して多くの ARB が開発された。CV-2961 とロサルタン、および後に上市された ARB とを比較するために、各 ARB の構造式を西川 (2007) からの引用により図 2 に示した。

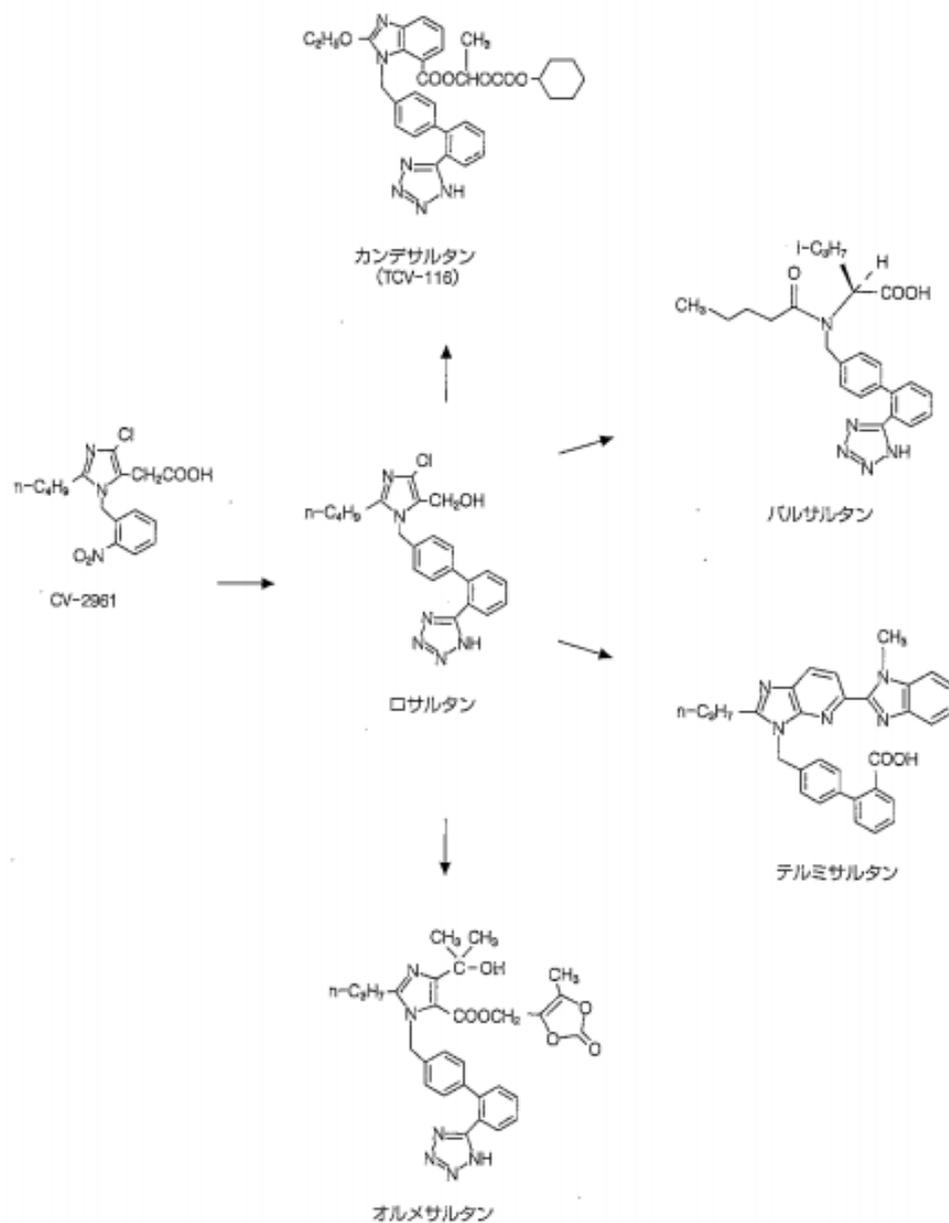


図 2. CV-2961 とロサルタン，および国内承認 ARB の構造比較 (出所: 西川(2007), p. 77.)

ロサルタンは，CV-2961 の下部ベンゼン環の先にカルボキシル基を持ったベンゼン環を結合させ，それをテトラゾール基に置換したものである。これにより，ロサルタンは CV-2961 の活性を 1000 倍強化することに成功した (久能・佐藤，2011)。

DuPont は，1989 年 2 月に開催された Gordon Research Conference でロサルタンを発表した。その際，発表用のポスターに武田薬品の CV-2961 を参照してロサルタンを創製した旨が記載されており，カンファレンスに参加していた日本の大学の先生が武田薬品にそ

のことを伝えたことで、武田薬品の研究者は ARB の将来性を再認識することになった<sup>iii</sup>。既にアデカットとカルスロットの上市を終えた武田薬品は、次に開発すべき降圧剤を探索していたこともあり、その先生からの報告に迅速に対応し、ARB の研究を再開するためにすぐさまグループを再編成した。その際、薬理グループは以前に研究を行っていた時のグループのまま ARB の研究に参加し、合成グループはメンバーを他のグループから呼び戻して、仲建彦を中心に再編成されることとなった。

再編成された合成グループは、DuPont が発見したテトラゾリルビフェニルメチル側鎖に着目して、種々の複素環化合物をデザイン、合成した (久保, 2006)。構造デザインは、プロトンポンプ阻害薬ランプラゾールの合成を担当し、合成の実績のあった久保恵司が中心となって行った<sup>iv</sup>。そして、研究を再開してから 429 もの化合物の合成を経て、カンデサルタン (CV-11974) を発見するに至った (西川, 2007)。発見されたカンデサルタンに対して、薬理グループはカルスロットとアデカットで臨床から上市までの経験を積んでいたため、すぐさま開発に必要なデータの取得に着手することができた。そして 1990 年 4 月には、カンデサルタンを臨床に進める最終候補化合物として選択するに至った。

ところが検討を進めたところ、強力な AII 拮抗作用を示すはずのカンデサルタンは、経口投与では体内への吸収が悪く降圧作用が発現しないことが明らかになった (Kubo et al., 1993)。そこで、消化管からの吸収効率を高めるためにプロドラッグ化を検討することになった。種々の置換基を検討した結果、シレキセチル基を用いてプロドラッグ化すること決定された。その際、抗生物質パンスポリンのプロドラッグ化を行った際にシレキセチル基を使用した経験があり、既に置換基部分の安全性試験等が終了していたことが幸いした (西川, 2007)。

#### 2.4. 臨床研究プログラムの内容

プロドラッグ化によって完成したカンデサルタン・シレキセチル (TCV-116) の臨床試験は、1991 年に日本国内で開始され、ほぼ同時期にドイツでの臨床試験も開始された。その後は海外での臨床開発を AstraZeneca と共同で行うこととなり、日米欧の 3 極で臨床試験が実施された。1996 年 8 月には日本で製造承認申請を行い、1999 年 6 月には上市へと至った。また、1997 年 4 月 29 日には英国で上市され、1998 年 10 月には AstraZeneca によって米国で上市された。

### 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

ブロプレスを始めとする ARB は、AII 受容体拮抗作用を作用機序とする薬剤である。以下では、AII を終端とする RA 系の解明、および RA 系を標的とした医薬品開発の歴史をサーベイする。

##### 3.1.1. レニン・アンジオテンシン系解明の歴史

RA 系の歴史は、カロリンスカ研究所の Tigerstedt と Bergmann がレニンを発見した 1898 年から始まった。彼らはウサギの腎臓の抽出物に未知の昇圧作用があることを発見し、その物質にレニンという名前を付けたが、レニンの注入によって慢性高血圧を人為的に発症させることは出来なかった（阿部・角田, 2002）。すなわち、高血圧の発症にレニンが関与していることは明らかになっていたものの、当時は真の昇圧物質が何であるかは明らかにされていなかったのである。

1934 年、Cleveland clinic の病理学者 Goldbratt は、イヌの腎動脈を縛ることで慢性的に高血圧を発症させることに成功した。このモデル動物の作成により、ヒト高血圧患者の中にも腎動脈の狭窄を有する症例があることが報告されるようになった。香美 (2010) は、Goldbratt による実験的高血圧モデルの作成によって、腎臓と高血圧の関係が注目されるようになったとしている。

腎臓に注目が集まったことで、RA 系の研究は大きく進展した。1940 年、Cleveland clinic の Page は、レニン自体には昇圧作用はなく、レニンが血漿中の基質に作用することによって生成された物質に昇圧作用があることを見出した。ただし、ほぼ同時期にブエノスアイレス大学の Braun-Menendez も同様の発見に至ったため、この物質には当初アンジオテンシン (angiotensin) と hypertension という 2 つの名前がつけられていた。両者の話し合いによってこの物質にアンジオテンシンという名前が付けられたのは、1958 年のことであった（阿部・角田, 2002）。1954 年には Cleveland clinic の生化学者 Skeggs が AI と AII の存在を解明し、AI を AII へ変換する物質、すなわち ACE が存在するという仮説を提唱した。1956 年には同じく Skeggs らがアンジオテンシノーゲン (angiotensinogen) を部分的に精製し、レニン-ACE-アンジオテンシン系 (RA 系) を提唱するに至った。

1958 年にはハーバード大学の薬理学者 Gross らによって、現在の RA 系の全貌が確立さ

れた。しかしながら、Gross らの研究はウマやウシで行われていたものであったため、ヒトアンジオテンシンの精製が待たれることとなった。1960 年代に入ると、RA 系の諸物質のタンパク質精製が行われるようになり、ヒトアンジオテンシンの精製競争が展開された。この競争は、1966 年に荒川規矩男がヒト AI を精製し、構造を解明することによって終止符が打たれた。1968 年には大阪大学の日和田邦男らがウサギレニンの活性を競合的に阻害するテトラペプチドのアナログを合成し、これを Nature 誌に投稿した(Kokubu et al., 1968)。この発見はレニンの作用を阻害することによる高血圧治療の可能性を示唆するものであった。

### 3.1.2. レニン・アンジオテンシン系を標的とした高血圧治療薬開発の歴史

RA 系を提唱した時点で、Skeggs らは RA 系を阻害する方法にレニン阻害薬、ACE 阻害薬、ARB という 3 つの方法があることを予言しており、このうちレニン阻害薬と ARB の研究は 1960 年代に開始された(荒川, 2006; 柳澤, 2006)。

中でも ARB の研究が盛んに行われ始めたのは、1956 年に Skeggs が AII を単離し、1957 年に Bumpus が AII の精製方法を確立してからであった。精製方法が確立されて AII を原材料として用いることができるようになってからは、多数の AII アナログが合成され、構造活性相関が検討された。1970 年には、Cleveland clinic の Khairallah らによって、Ala<sup>8</sup>-AII にアンジオテンシンとその受容体との結合を阻害する作用があることが報告された。しかしながら、ペプチドである AII は経口吸収性に大きく問題があったため、AII 自体をリードとして作られたペプチド性 ARB をヒトに用いることはできなかった。

そのような状況の中、1977 年には squibb 社の Ondetti らによって世界初の ACE 阻害薬 カプトプリルが報告された。しかしながら、カプトプリルは発疹など副作用の発現率が極めて高く、米国では高レニン性高血圧にしか適応が許されていなかった。加えて、1985 年に東京大学の金子好宏らが ACE 阻害薬の副作用に空咳も挙げられることを指摘して以来、ACE 阻害薬の副作用である空咳が世界中で認知されるようになっていった(荒川, 2006)。このカプトプリルの副作用問題は、後の ACE 阻害薬研究を刺激しただけでなく、武田薬品による非ペプチド性 ARB 作製の動機の 1 つとなった。

1980 年代に入って遺伝子工学がさかんになると、レニンやアンジオテンシノーゲンの遺伝子を単離する試みがなされるようになった(深水, 2011)。1983 年には筑波大学の村上和雄がヒトレニンの基本構造を決定し、これによって純粋なレニンを大量に合成することが

できるようになった。1991年にはバンダービルト大学の稲上正らがアンジオテンシン受容体のサブタイプである AT1 受容体を単離し、1993年にはハーバード大学の堀内正嗣らが AT2 受容体を単離した。カンデサルタンを合成した仲建彦らは、カンデサルタンなどの ARB が「アンジオテンシン受容体研究のツールとしてサブタイプの発見や生理学的作用の解明などに極めて大きな役割を果たしている」と記している（仲ほか, 1995）。

### 3.2. 開発母体（企業、および大学、研究機関）の研究開発環境

武田薬品では 1953 年頃からラット・マウスの飼育環境を整備する試みが開始され、1958 年に大阪の十三に総合研究所が設立されてからは、様々な病態動物を導入するために飼育および研究設備を拡充することとなった。降圧剤研究に際して、当時国公立の病院ですら自由に使うことのできなかつた SHR を利尿剤研究に用いることができたのは、このように以前から病態動物に関連する設備を整備し、病態動物を自社で飼育していたからであった。

しかし、1983年に発行された武田薬品の社史からは、研究開発体制がプロプレスの研究期間中に大きく変化したことが伺える。武田薬品の研究開発本部は 1972 年 3 月に中央研究所として改組され、73 年からは関連研究者を集中した組織的研究が開始された。また 1976 年には、社会的要請である感染症、中枢神経性疾患、成人病（生活習慣病）、がん、免疫の分野に研究開発の目標が絞られ、プロプレスも公式に研究開発の対象となった。だが 1981 年には、各研究活動の専門家と新技術の進歩に対応して医薬研究所の組織が化学、生物、発酵生産物、生物工学、製薬、製剤、生薬、薬剤安全性の各研究所に改組され、結果的に事業部長同士でもなかなか会うことのできない「重い」組織を生み出してしまった<sup>v</sup>。

そのような状況にありながらも、プロプレスの開発当時、とりわけロサルタン発表以後の ARB 研究では、各部門の優秀な人材が研究チームに組み込まれた<sup>vi</sup>。これは、後述するようにロサルタン発表以後 ARB の世界的な研究開発競争が展開されたこともあるだろうが、何より ARB の将来性を予見した柔軟な資源配分の結果であると考えられる。

### 3.3. 基礎研究プログラムへのサイエンスの貢献

プロプレスの基礎研究に対するサイエンスの貢献点としてとりわけ顕著なものは、以下の 4 点である。

- i. 利尿薬研究を開始する前に、高血圧治療の専門家からサイアザイド系利尿薬に代わる別骨格の利尿薬が必要だと聞いたことが、利尿薬研究を推し進めるドライビング・フ

- オースの1つとなった
- ii. 京都大学の岡本耕造らによって作製された SHR を導入し、また共同研究という形で永岡明伸を京都大学病理教室へ留学させて SHRSP の作製に関与したことで、病態動物の交配や飼育に関するノウハウを習得すると共に、合成された化合物をスクリーニングすることが可能となった
  - iii. 利尿薬研究時の薬理グループのリーダーであった西川浩平は、1975年から1976年にかけてワシントン大学医学部薬理学教室の Needleman の下へ留学していたことで、RA 系についての知識を武田薬品での研究に応用することができた (参考: Morrison et al., 1978)。また、西川が帰国後すぐに立ち上げたトロンボキサン A2 生成と高血圧発症との関係を解明するプロジェクトでの実験手法が、CV-2198 の AII 拮抗作用を発見するのに役だった (西川, 2007)
  - iv. 大学の先生からもたらされたロサルタンの情報が、武田薬品が早期に ARB の研究を再開することにつながった

### 3.4. 臨床研究プログラムへのサイエンスの貢献

プロプレスやロサルタンの活性代謝物は、選択的に AT1 受容体に結合して AII の作用を拮抗することが知られている<sup>vii</sup>。これらアンジオテンシン受容体のサブタイプは、プロプレスの薬理作用、具体的には AII による血管の収縮をどのように抑制するかを検討する際に大きく貢献した。

また、カンデサルタンは AT1 受容体においてのみアンジオテンシンを抑制することから、カンデサルタンを用いることで AT1 受容体の役割をより直接的に検討することもできる (稲田・仲, 2000)。AT1 受容体の役割を知ることによって臨床開発で AT1 受容体の抑制から生じる副作用が回避できるようになると考えれば、カンデサルタンの作製がサイエンスに貢献し、さらにサイエンスがプロプレスの創製に貢献したとすることができるだろう。

## 4. 医薬品が与えた影響

### 4.1. 医薬品の経済効果

カンデサルタンは、発見・創製元である武田薬品工業株式会社による販売に加え、共同開発元である AstraZeneca からライセンス供与の上で販売されている。プロプレスは1999年に日本で上市されて以来、世界各国で用いられており、現在は世界約50カ国で販売されている（販売国数は Medtrack に基づく）。以下の図3には、2000年から2012年までの、プロプレスの売上高の推移を掲載した。2012年には売上高が大きく減少しているが、これは欧州での特許切れおよび利尿薬等との合剤の販売に伴う単剤の需要低下の影響であると推察される。

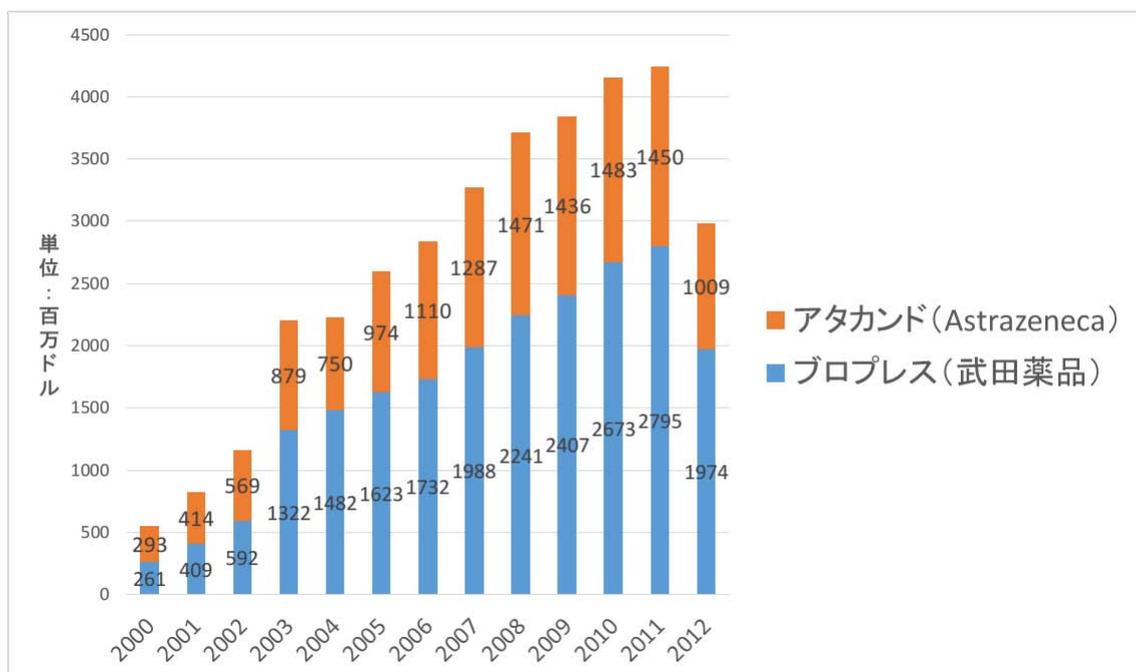


図 3. プロプレスの売上高推移[2000年 - 2012年] (出所: Pharma Future)

### 4.2. 医薬品の患者へのインパクト

ARB 単体だけに着目しても、神経系抑制や空咳といった既存薬にある副作用問題を解決し、低用量でも効果を発揮するといった特徴から、高血圧症患者へのインパクトは大きいものと思われる。しかしながら、ARB が登場することによって、合剤投与という今日の高血圧治療の基本形ができたことを考えると、プロプレスをはじめとする ARB の貢献はむしろ

高血圧の治療方法の選択肢を増やしたことにありと考えられる。

現在の高血圧治療の基本は、ARB・Ca拮抗薬・利尿薬の3剤を個々の患者に最も適した組み合わせで投与することだとされている<sup>viii</sup>。この他にも、ACE阻害薬や交感神経抑制薬（ $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ 遮断薬）が用いられることもある。これらの医薬品はそれぞれ異なる特徴を有しているため、配分次第で様々な患者に理想的な高血圧治療を行うことが可能となる。

ここまで述べた高血圧治療の基本形は、ARBの登場により可能になったものである。2009年に改定された高血圧治療ガイドラインでは、ARBは他の降圧剤よりも適応患者の範囲が広く、左室肥大・心不全・心房細動(予防)・心筋梗塞後・蛋白尿・腎不全・脳血管障害慢性期・糖尿病・メタボリックシンドローム・高齢者への投与が可能だとされている。この適応範囲の広さから、ARBが降圧剤のラインナップに加わることにより、合剤治療の範囲が格段に広まったものと推察される。この意味において、プロプレスをはじめとするARBは、高血圧治療において重要な意義を持つものである。

#### 4.3. 外部組織との競争状況

DuPontによるロサルタンの発表以後、世界中の製薬企業を巻き込んだARBの開発競争が展開された。仲(2001)は、1989年から1995年の間には60社から600件以上の特許出願が成され、数万個の化合物が合成されたとしている。

これまでに上市されたARBは、後継品やジェネリック医薬品を除いて6つある。表1には、6つのARBの製品名、一般名、および創製元企業(起源)を示している。表1の作成には、各社が発行している「医薬品インタビューフォーム」を用いた。また、創製元の企業によるインタビューフォームが確認できない場合は、ライセンス販売を行っている企業によるインタビューフォームを参照した。表1では、販売国によって製品名が異なる医薬品については日本での販売名を記載している。

一般名	製品名	起源
カンデサルタン(Candesartan)	ブロプレス(Blopress)	武田薬品
バルサルタン(Varsartan)	ディオバン(Diovan)	Ciba-Geigy(現, Novartis Pharma)
ロサルタン(Losartan)	ニューロタン(Nulotan)	DuPont(現, MSD)
オルメサルタン(Olmesartan)	オルメテック(Olmetec)	三共(現, 第一三共)
テルミサルタン(Telmisartan)	ミカルディス(Micardis)	Dr. Karl Thomae(現, Boehringer Ingelheim)
イルベサルタン(Irbesartan)	アバプロ(Avapro)	Sanofi Research(現, Sanofi-Aventis)

表 1. これまでに上市された ARB [後発品を除く]

(出所: 各社 HP および各医薬品インタビューフォームより作成)

なお、SmithKline Beecham のテベテン (一般名: エプロサルタン) は日本での臨床開発が行われていないため、表 1 には含めていない。また、2012 年にはアジルバ (一般名: アジルサルタン) が武田薬品によって上市されているが、本稿ではこれをあくまでブロプレスの後継品と捉え、競争関係の分析には含めないこととする。

以下では、競争の状態を①リード化合物 CV-2973 の発見・特許出願までと、②DuPont によるロサルタンの発見以後の 2 つに分けて分析する。

#### 4.3.1. CV-2973 の発見まで

1976 年に CV-2198 を発見した段階で、武田薬品以外の競合企業は非ペプチド性 ARB の研究開発を行っていなかった。これは、当時の世界的な降圧薬のトレンドが ACE 阻害薬やカルシウム拮抗薬であったことに起因する。そのため、武田薬品が基礎研究を行っている段階では、競合企業そのものが存在しなかったと考えられる。

#### 4.3.2. DuPont 社のロサルタン発明後の競争

1982 年に武田薬品が出願した特許を DuPont が発見し、DuPont によってロサルタンが生み出されてからは、非ペプチド型 ARB の研究開発競争が世界的に展開されることとなった。研究開発競争の経過を確認するために、各 ARB の研究開発年表を表 2 に示す。なお、表 2 の作成には、各社が発行している「医薬品インタビューフォーム」、および Thomson Reuters 社の "Thomson Innovation" を用いた。

年	カンデサルタン (武田薬品)	ロサルタン (DuPont)	バルサルタン (Giba-Geigy)	オルメサルタン (三共)	テルミサルタン (Dr. Karl Thomae)	イルベサルタン (Sanofi Research)
1970	利尿剤研究を開始					
~						
1976	CV-2198(ベンジルイ ミダゾール誘導体の 発見)					
~						
1981	CV-2973にAII抑制作 用を確認	ペプチド型ARBの研 究開発を開始				
1982	CV-2973を含むCV系 化合物の特許を出願	武田特許を発見、非 ペプチド型ARBの研 究を開始				
~						
1985		ロサルタンを発見				
1986		基本特許の優先権主 張日(7月11日)				
1987						
1988						
1989		Gordon Conferenceに ロサルタンを発表	バルサルタンを発見 (11月)			
1990	基本特許の優先権主 張日(4月27日)				テルミサルタンを発見 (12月)	基本特許の優先権主 張日(3月20日)
1991	臨床試験を開始		臨床試験を開始	基本特許の優先権主 張日(2月21日)	基本特許の優先権主 張日(2月6日)	
1992					臨床試験を開始	
1993						
1994		スウェーデンで上市				
1995						
1996			ドイツで上市(5月)			
1997	英国で上市(11月)					米国で上市(8月)
1998					米国で上市(11月)	
1999	日本で上市(6月)					
2000						
2001						
2002				米国で上市(4月)		

表 2. ARB 研究開発年表

(出所: 各医薬品のインタビューフォームおよび Thomson Innovation より作成)

1989年にDuPontがロサルタンを発表すると、世界中の製薬企業がARBに注目し、約50~60の企業がARBの開発競争に参入した。ブロプレス合成グループを率いた仲は、ブロプレスの基本特許出願以後を振り返り、「我々の特許が公開になるまでの間、他社が同じ化合物で特許を出していないかと戦々恐々としながら特許速報に目を通す日が続いた<sup>ix)</sup>と語っている。

武田薬品は日米欧の3極で並行して臨床開発を進め、1997年に英国でカンデサルタンを上市した。ブロプレスは、ロサルタンとバルサルタンに次ぐ世界3番目のARBとなり、直後に上市されたイルベサルタンやテルミサルタンとともに、降圧剤市場を席卷することとなった。各種ARBの売上高の推移を図5に示した。なお、売上データは医薬品の一般名をもとに集計している。

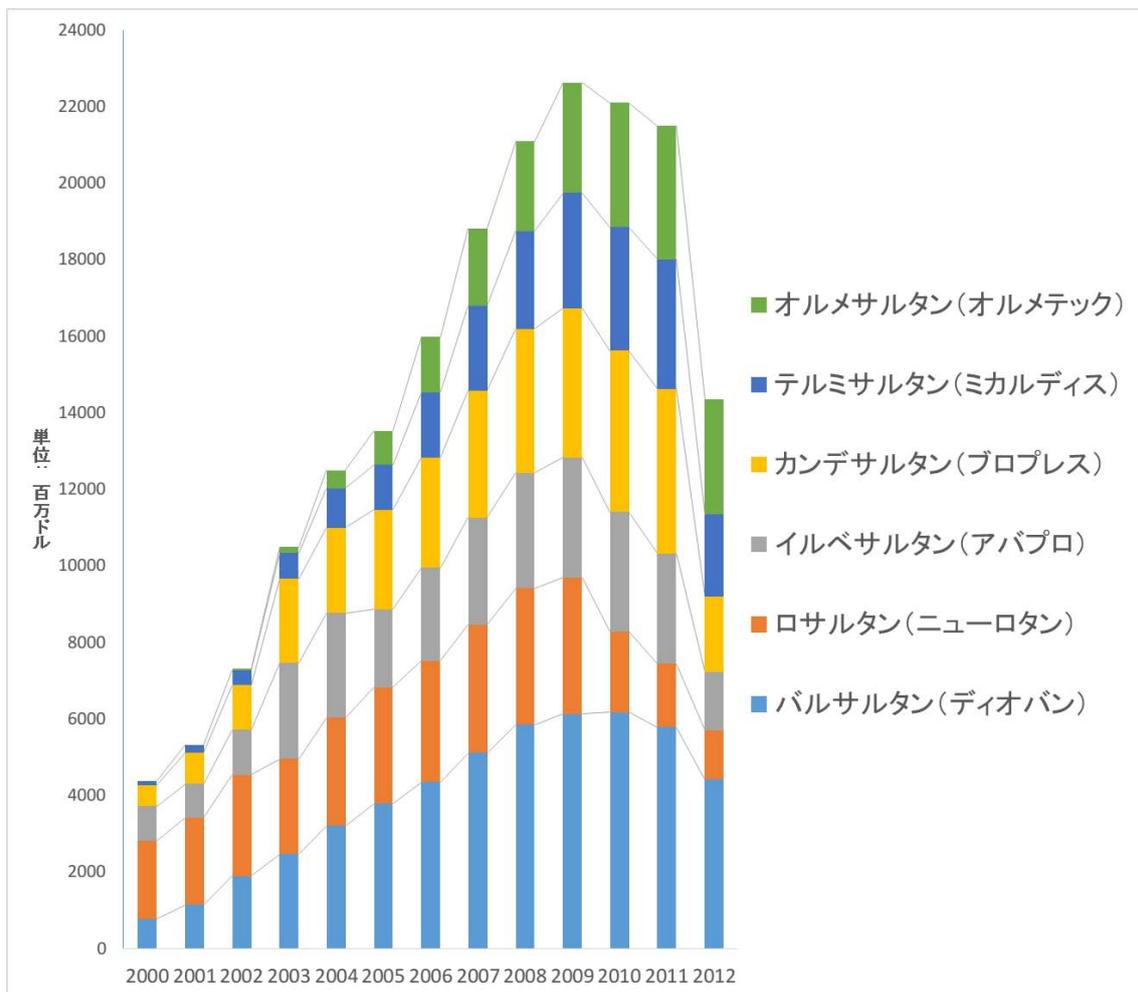


図 4. 各種 ARB の売上高推移 (出所: Pharma Future)

ARB の市場規模は大きく伸び、2008 年には 200 億ドルを超えるほどに成長している。図 5 ではオルメサルタン以外の ARB が 2012 年に売上を落としているが、これは特許切れによるジェネリック医薬品参入の影響であると考えられる。ARB のジェネリック医薬品が上市されると、未だ特許の効力がある ARB でもジェネリック医薬品との競争に曝されることになるのは免れないだろう。今後、売上ベースで見た ARB の市場規模は、ジェネリック医薬品の登場により減少傾向を辿るものと思われる。

## 5. おわりに

プロプレスは、武田薬品が行っていた基礎研究に、アカデミアや他の企業によってもたらされた知見が結びつくことによって生まれた医薬品である。武田薬品は、当時の花型製品であったアリナミンから利尿薬の研究を開始し、その道程でアカデミアからもたらされた病態動物 SHR を十分に活かしながら、また高度な化学合成方法（気相熱分解反応）を駆使して、非ペプチド性 ARB の基本骨格となる CV-2198 の発明に成功した。また、臨床試験の段階で十分な効果を得られずプロジェクトを一度中止してしまった際も、DuPont によるロサルタンの発表に素早く反応し、研究再開からわずか数ヶ月でカンデサルタンを合成した。

プロプレスの創製に至る研究開発プロジェクトは、その後世界全体で開発された非ペプチド性 ARB に共通の基本骨格となる発明をもたらした点でも革新的であり、世界の医薬産業への波及効果も大きかった。このような偉業は、武田薬品が蓄積し続けた独自の能力と総合力（病態動物 SHR および SHR 武田、気相熱分解反応の活用、実験データから高血圧薬としての用途の発見、誘導体合成力、プロドラッグ化の能力等）がなければ不可能だったであろう。

しかし忘れてはならないのは、基本発明を行った武田薬品は最終的な化合物の合成に出遅れ、プロプレスはファースト・イン・クラスになれなかったという事実である。仮に武田薬品が当時 ARB 研究を中止していなければ、今頃プロプレスはファースト・イン・クラスの ARB として降圧剤市場に君臨していたかもしれない。確かに研究開発プロジェクトの進退を決めるのは難しい。場合によっては、無為無策に研究開発プロジェクトを継続させることが業績の悪化を招くこともあるかもしれない。しかしながら、続けていればより大きな利益へと結びつく可能性のある研究開発プロジェクトを中断してしまうことの方が、機械損失が大きくなることだってある。プロプレスの事例は、短期的な成果によって研究開発の進路を決定することの危うさを示唆しているように思われる。

## Appendix

### A1. 引用分析

プロプレスの創製にかかわる科学的源泉，およびプロプレスの創製による波及効果を検討するために，以下では基本特許と基本論文の引用分析を行う。

本稿での基本特許は製品に直接紐付いた特許を指している。また，本文で述べた研究開発プロセスから，プロプレスのリード化合物である CV-2973 の特許の波及効果も分析する必要があると考えられる。CV-2973 などの CV 系化合物の特許を表 3 に，プロプレスの基本特許を表 4 に示した。なお，特許の引用分析には Thomson Reuters 社の “Thomson Innovation” を使用した。

公開 公開日	出願人 発明者	発明の名称	優先権主張日・国	出願 出願日
US4355040A	Takeda Chemical Industries, Ltd.	Hypotensive imidazole-5-acetic acid derivatives	1979/11/12(日本)	US 06/204,357
1982/10/19	Yoshiyasu Furukawa, Shoji Kishimoto, Kohei Nishikawa			1980/11/5

表 3. CV 系化合物の特許 (出所: Thomson Innovation)

公開 公開日	出願人 発明者	発明の名称	優先権主張日・国	出願 出願日
US5196444A	Takeda Chemical Industries, Ltd.	1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl 2- ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5- yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole- 7-carboxylate and compositions and methods of pharmaceutical use thereof	1990/4/27 (日本)	US 07/687,238
1993/3/23	Takeshi Kato, Takehiko Naka, Kohei Nishikawa			1991/4/18

表 4. プロプレスの基本特許 (出所: Thomson Innovation)

基本論文は，医薬品の創製に関わる科学的発見を最初に記述した文献を指している。基本論文の同定には Thomson Reuters 社の “Web of Science” を用い，以下に述べる 3つの条件を満たしたもののうち最も出版年の早いものを選択した。1 つめの条件は，基本特許の出願日である 1991 年 4 月よりも後に出版された論文であることである。2 つめの条件は，論文にプロプレスの一般名 (カンデサルタン, candesartan)，基本骨格の名称 (ベンジルイミダゾール, benzimidazoles) ないし開発コード名 (CV-11974) が含まれていることである。以上の条件を踏まえた上で，本稿で基本論文として扱う論文を表 5 に示す。

著者	タイトル	掲載誌	年	号・巻	頁
Keiji Kubo, Yoshiyuki Inada, Yasuhisa Kohara, Yoshihiro Sugiura, Mami Ojima, Katsuhiko Itoh, Yoshiyasu Furukawa, Kohei Nishikawa, Takehiko Naka	Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Synthesis and biological activity of benzimidazoles.	Journal of medicinal chemistry	1993	36(12)	1772- 1784

表 5. プロセスの基本論文 (出所: Web of Science)

Kubo et al. (1993) は、ビフェニルメチル基を有する 2-ブチルベンズイミダゾールの構造を付け替えながら AII 拮抗作用を検討し、AII 拮抗作用にはカルボキシル基の存在が重要であることを確認している。また、カルボキシル基を構造のどの部分に付けることで AII 拮抗作用が最大化されるかを検討し、カンデサルタン (CV-11974) を見出している。

#### A1.1. 基本特許の後方引用分析

CV 系化合物の特許は 1 件の特許と 2 本の文献を引用しており、どちらも審査官引用だった。審査官引用の特許及び文献の一覧を表 6 に示す。

引用特許	公開日	特許出願人	特許名
US4207324	1980/6/10	Takeda Chemical Industries, Ltd.	1,2-Di-Substituted-4- haloimidazole-5-acetic acid derivatives and their use
引用非特許			
Karppanen, H., Paakkari, P., Orma, A. L., & Paakkari, I. 1979. "Central hypotensive effects of imidazole acetic acid and rolipram (ZK 62 711) in rats." <i>Agents and actions</i> , 9(1), 84-86.			
Hamburger Jean, Crosnier Jean, Grünfeld Jean-Pierre, Maxwell Morton H. 1979. "Advanced in Nephrology. From the Necker Hospital." Volume 8. Year Book Medical Publishers, Inc.			

表 6. CV 系化合物特許の後方引用特許及び文献 (出所: Thomson Innovation)

審査官による引用特許の発明者には、気相熱分解法によって CV-2198 を合成した松村興一や橋本直人の名前が含まれている。このことから、引用特許は CV-2198 に関する特許であり、CV 系化合物の合成方法を確認するために引用されたのではないかと考えられる。また、引用非特許は、基本骨格であるベンジルイミダゾール誘導体の作用を確認するために

引用されたものが 1 本、腎臓病など高血圧に起因する病気の病態を把握するために引用されたものが 1 本だった。

他企業による特許や論文が発明者と審査官に引用されていなかったことから、CV-2971 を発見し臨床試験に進めるまでは、武田薬品以外に非ペプチド性 ARB の研究開発を行っていた企業が事実上存在していなかったのではないかと考えられる。これは、本文で述べた競争関係の記述と整合的である。

ブロブレスの基本特許は 12 件の特許を引用しており、その全てが審査官引用であった。審査官引用の特許 12 件を表 7 に掲載した。

引用特許	公開日	特許出願人	特許名
EP0028833A2	1981/5/20	Takeda Chemical Industries, Ltd.	Imidazole derivatives, their production and use
EP0028834A1	1981/5/20	Takeda Chemical Industries, Ltd.	Imidazole-5-acetic acid derivatives, their production and use
US4526896	1985/7/2	Riker Laboratories, Inc.	Tetrazol-5-yl 2-nitro-3-phenylbenzofurans and antimicrobial use thereof
EP0245637A1	1987/11/19	Warner-Lambert Company	4,5,6,7-Tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine derivatives and analogs having antihypertensive activity
EP0253310A2	1988/1/20	E.I. Du Pont De Nemours And Company	Angiotensin II receptor blocking imidazoles
US4764623	1988/8/16	American Home Products Corporation	N-(1H-tetrazol-5-yl-alkylphenyl)polyfluoroalkanamides
US4775679	1988/10/4	Merck & Co., Inc.	Certain heterocyclic-ethyl-2,3-dihydrobenzofurans useful as anti-inflammatory agents
EP0291969A2	1988/11/23	E.I. Du Pont De Nemours And Company	Tetrazole intermediates to antihypertensive compounds
EP0323841A2	1989/7/12	E.I. Du Pont De Nemours And Company	Substituted pyrrole, pyrazole and triazole angiotensin II antagonists
US4880804	1989/11/14	E. I. Du Pont De Nemours And Company	Angiotensin II receptor blocking benzimidazoles
EP0392317A2	1990/10/17	Dr. Karl Thomae GmbH	Benzimidazoles, drugs containing these compounds and process for their preparation
EP0400835A1	1990/12/5	Merck & Co., Inc.	Substituted benzimidazoles as angiotensin II antagonists

表 7. ブロブレス基本特許における後方引用特許 (出所: Thomson Innovation)

武田薬品の特許は EP 0028833 A1 と EP2 0028833A2 の 2 件あるが、これはどちらもリード化合物である CV 系化合物に関する特許の一部である。競合品を開発していた企業の特許は、Warner-Lambert Company のものが 1 件、DuPont のものが 4 件、Dr. Karl Thomae

のものが1件引用されている。Warner-Lambert Companyの特許は、ロサルタンと同時期に発表されたPD123319（開発コード）というARBを指している。なお、このPD123319はロサルタンの薬効に及ばなかったため上市されていない。

競合他社からの特許が審査官によって引用されていることは、競合品との比較によって新規性の判断を注意して行う必要があったことを表していると考えられる。また、本文の競争関係で記述した競合企業以外にも、Riker Laboratories, Inc.（現 3M Company）や American Home Products Corporation（現 Pfizer）がARBの研究開発を行っていたことも伺える。これは、ロサルタンの発表以後ARBの研究開発競争が展開されたとする西川（2007）の記述と整合的である。

#### A1.2. 基本論文の後方引用分析

プロプレスの基本論文は2件の特許と56本の論文を引用している。引用している2件の特許を表4に掲載した。

引用特許	出願日	公開日	特許出願人 発明者	特許名称
US4340598A	1980/11/5	1982/7/20	Takeda Chemical Industries, Ltd. Yoshiyasu Furukawa, Shoji Kishimoto, Kohei Nishikawa	Hypotensive imidazole derivatives
US4355040A	1980/11/5	1982/10/19	Takeda Chemical Industries, Ltd. Yoshiyasu Furukawa, Shoji Kishimoto, Kohei Nishikawa	Hypotensive imidazole-5-acetic acid derivatives

表 8. プロプレス基本論文における後方引用特許（出所: Web of Science）

引用されている特許は、どちらも武田薬品のCV系化合物に関する特許である。これは、カンデサルタンに先行している技術を説明するために引用されていた。

次に、引用されている56本の文献を、内容および引用目的から分類した。基本論文には新規化合物の合成だけでなく医薬品の標的や作用機序に関する記述も含まれると考えられるため、本稿では引用目的を①医薬品の標的や作用機序に関する記述、②医薬品がターゲットとする疾患の説明、③当該発明に先行している従来技術の説明、④実験方法の記述、⑤その他という5つに分類した。分類の結果は、図6に示したとおりである。

なお、分類は筆者が文献を読解することによって行った。分類を行う際には、文献その

ものが入手可能な場合は文献を一読し、文献そのものが入手できない場合には、PubMed等の文献ポータルサイトに記載されているアブストラクトを読むことで概要を把握した。また、アブストラクトの記載の無い文献については、後述する分類のうち、「その他」へ分類している。

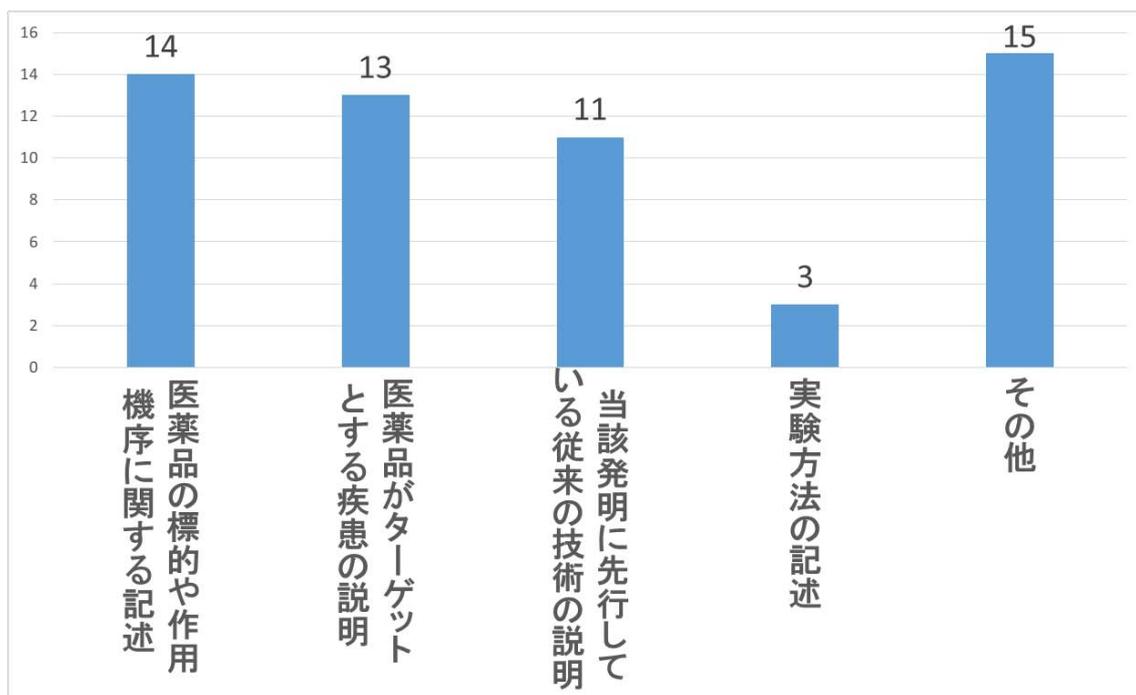


図 5. 基本論文の後方引用文献 [引用目的による分類] (出所: Web of Science をもとに作成)

分類の結果、「医薬品の標的や作用機序に関する記述」を目的とした引用が最も多く、14本の文献がこの目的のために引用されていた。これは、基本論文が出版された時には既にアンジオテンシン受容体のサブタイプであるAT1受容体とAT2受容体が明らかになっていたため、プロプレスの作用機序を詳細に検討できる環境が整っていたことに起因すると考えられる。次に多いのが「医薬品がターゲットとする疾患の説明」で、これは2番目に多い13件であった。高血圧症という疾患は、日本でも生活習慣病に名を連ねるほど患者数が多い疾患である。したがって、高血圧症の説明を行うことが、間接的にプロプレスが患者に及ぼすインパクトを説明することに繋がっているのではないかと推察される。

意外だったのは、先行技術に関する言及があまり多くなかったことである。通常、開発競争があり様々な化合物が合成された場合、他社製品と比較した場合の新規性に焦点が当たるため、先行技術に対する引用が多くなされると予想される。しかしながら、「当該技術

に先行している従来の技術の説明」を目的とした引用は 11 件であった。これは、リード化合物が武田由来であるために実質的な先行技術が DuPont 社のロサルタンしか無く、また開発競争中は当該技術が営業秘密化されたためと考えられる。

特許と論文の前方引用に関する以上の分析から、プロプレスの創製にはとりわけ DuPont のロサルタンが重要な役割を果たしていたと考えられる。これは、本文で記述した競争関係と整合的である。

### A1.3. 基本特許の前方引用分析

CV-2971 の特許は、2014 年 5 月 21 日の時点で 114 件の特許に引用されている。この 114 件の特許を出願人によって分類すると、図 6 のように表すことができる。なお、CV-2971 の特許は 31 の企業ないし機関によって引用されていたが、図 6 では引用数の多い企業ないし機関のうち上位 10 番目までを掲載するにとどめている。

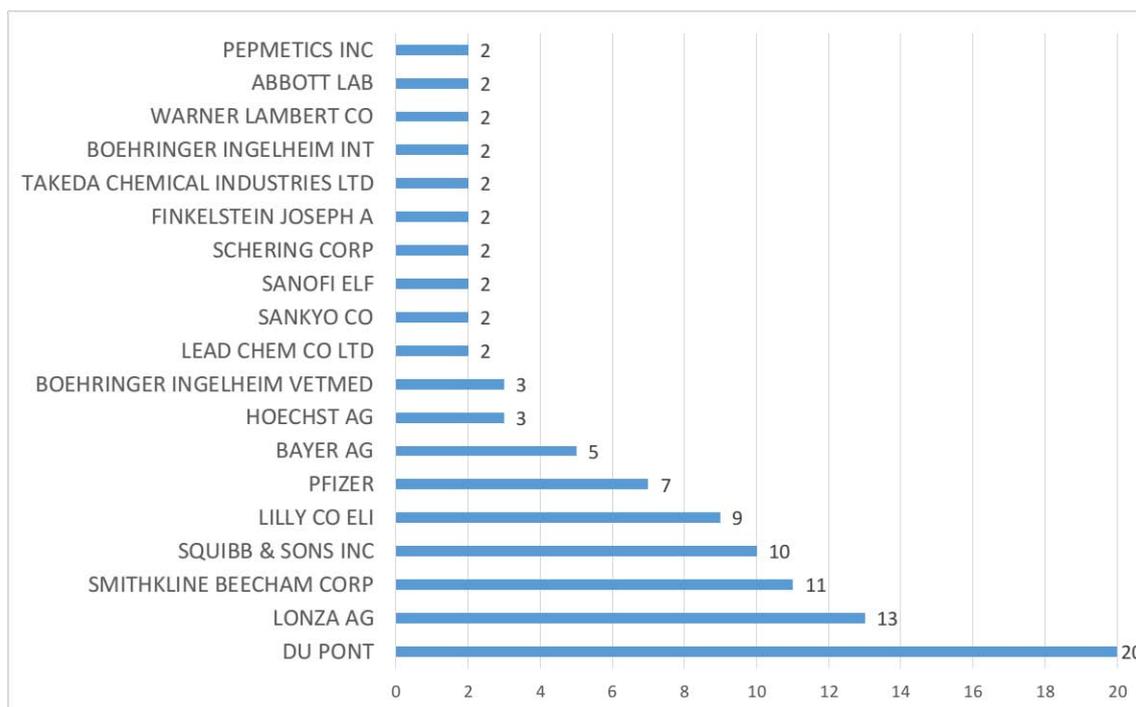


図 6. CV 系化合物特許の前方引用分析 [出願人による分類] (出所: Thomson Innovation)

CV 系化合物の基本特許は、ロサルタンを上市した DuPont によって最も多く引用されている。これは、DuPont の研究者が CV-2971 特許の存在にいち早く気づき、ARB の研究開発を早期に開始したという事実と整合的である。また、DuPont だけでなく、後に ARB を

上市した他の企業からの引用も確認できた。

プロプレスの基本特許は、2014年2月21日時点で88件の特許に引用されている。この88件の特許を出願人で分類すると、図7のようになる。図6と同様、図7でも引用数が多い企業ないし機関のうち上位10番目までを掲載するにとどめている。

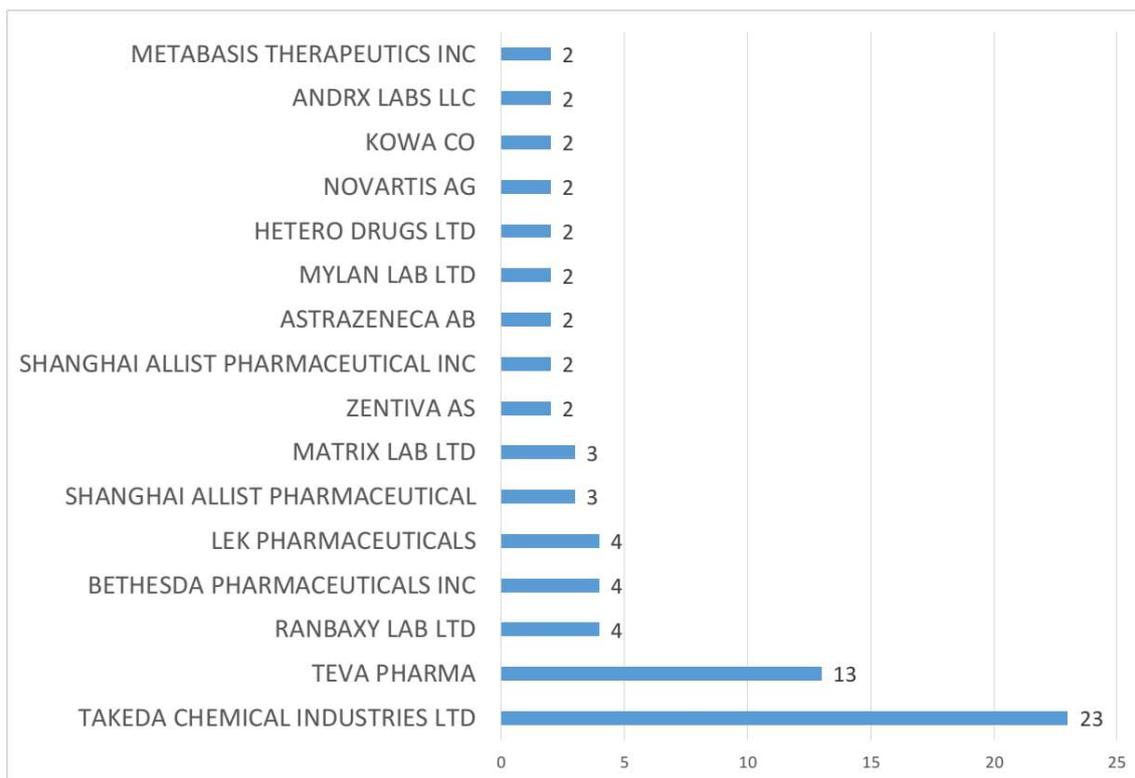


図 7. プロプレス基本特許の前方引用特許 [出願人による分類]

(出所: Thomson Innovation)

前方引用数は、武田薬品による自社引用が最も多く23件であった。武田薬品は、プロプレスと利尿薬の合剤（エカード配合錠，ユニシア配合錠）や、プロプレスの後継品であるアジルバを上市している。プロプレスの基本特許は、これらの医薬品を開発する際に引用されたものと思われる。武田薬品以外の出願人を見ると、ARBの製品市場で競合した企業からの前方引用は1~2件と少なく、むしろ新薬としての製品市場で競合することのなかった企業（例えば、TEVA PHARMA）からの引用が目立つ。このような結果が得られた理由には、バルサルタンやテルミサルタンなどのライバル製品の特許出願がカンデサルタンとほぼ同時期に成されていることが挙げられる。前方引用を行うためには、引用する特許が

既に公開されていなければならないが、特許が公開されるのは出願から 18 カ月後であるため、同時期に出願した特許間では引用関係が成立しない。また、新薬として製品市場で競合しなかった企業からの引用については、ジェネリック医薬品を目指したものではないかと思われる。例えば、前述の TEVA PHARMA は世界最大のジェネリック医薬品メーカーであり、日本においても大正薬品工業を完全子会社化して販路を拡大している。

次に、前方引用特許を公開年次で分類し、各企業による引用の意図を検討する。前方引用特許を特許の公開年によって分類した結果を図 8 に掲載した。

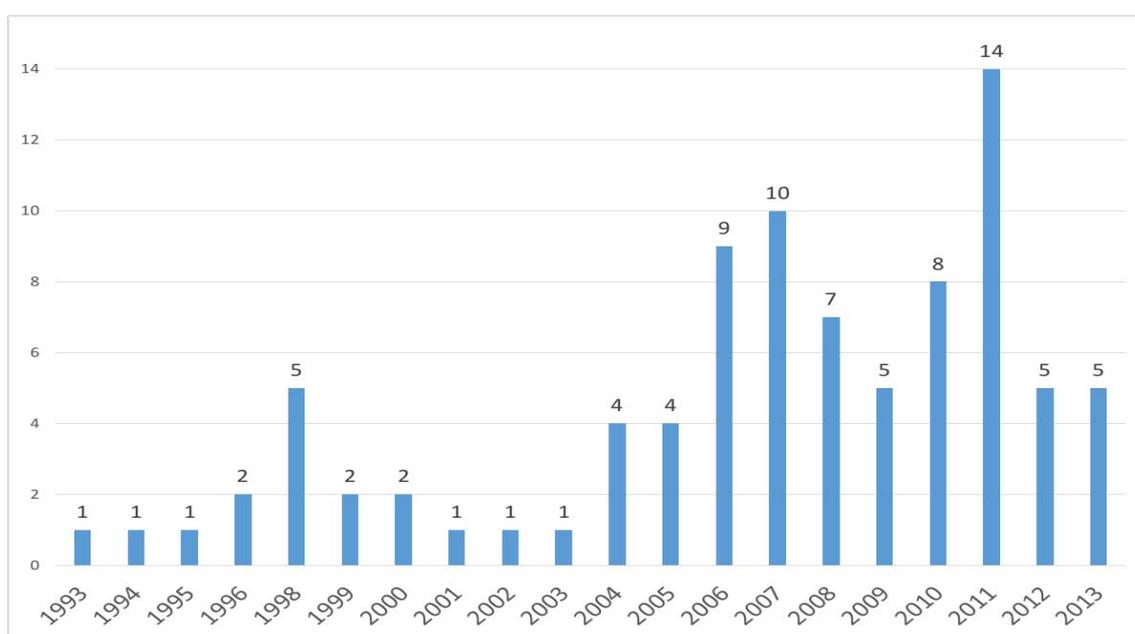


図 8. ブロプレス基本特許の前方引用特許 [特許の公開年次による分類]

(出所: Thomson Innovation)

ブロプレスの基本特許は、1990 年代後半に被引用数が微増し、2004 年以降には被引用数が大きく増加している。競合品の大半が 2000 年までに上市されていることを考えると、1990 年代に成された前方引用は競合企業による引用であり、2000 年代中盤以降に成された前方引用は、特許権満了前に製品に新たな付加価値をつけようとする先発メーカーの臨床研究によるものではないかと考えられる。

そこで、ブロプレスの基本特許を引用している特許を出願人と特許公開年という 2 つの要因から分類する。図 9 には、ブロプレスの基本特許を引用した特許出願人それぞれについて、特許公開年の分布を掲載した。なお、図 9 では引用数が多い企業ないし機関のうち上位 10 番目までを掲載するにとどめている。

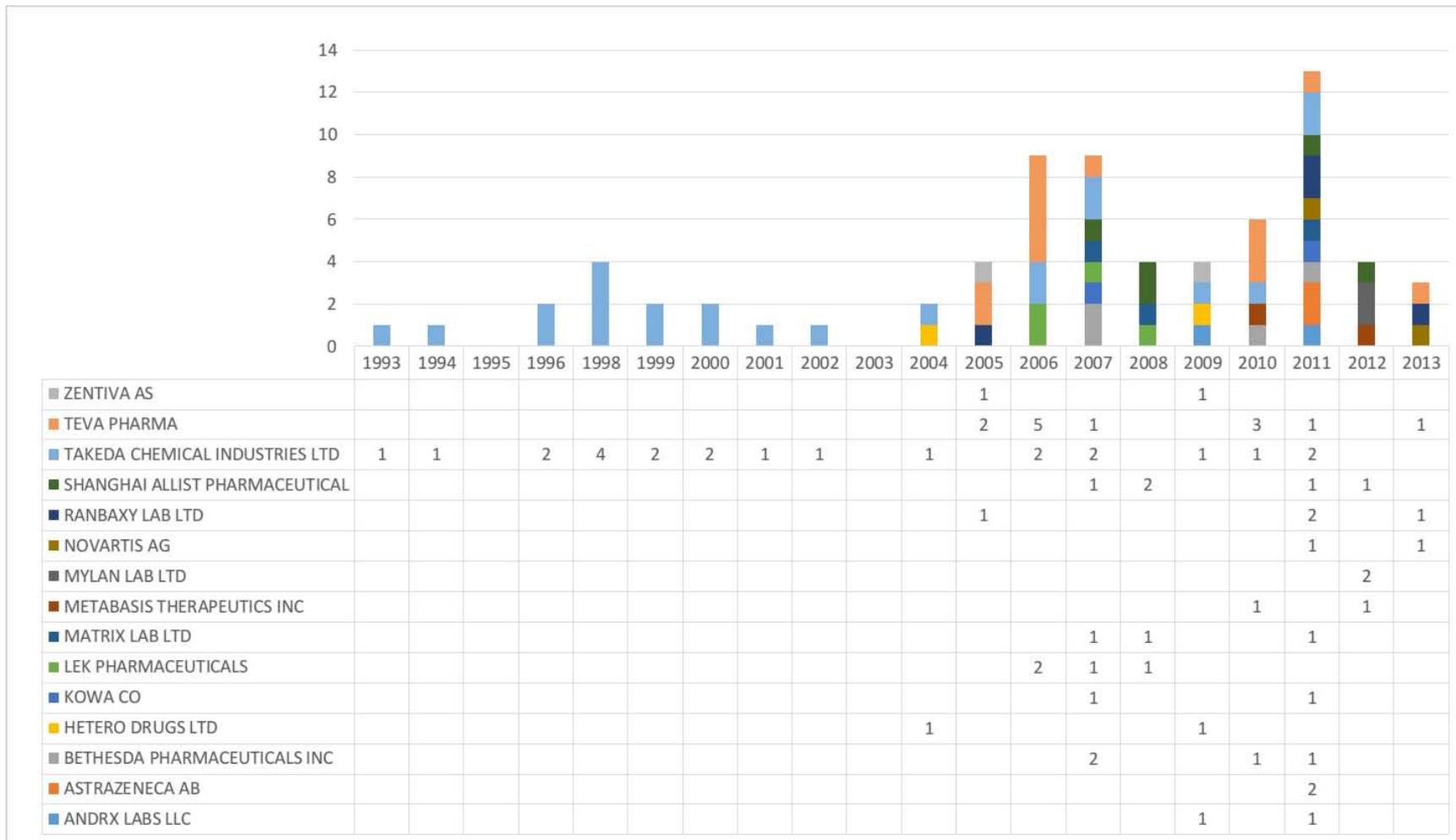


図 9. プロプレス基本特許の前方引用特許 [出願人と公開年次による分類] (出所: Thomson Innovation)

1990年代に成された前方引用は全て武田薬品による自社引用であったのに対し、2004年以降に成された前方引用は、TEVA PHARMAを筆頭に、ARBの開発を行ってこなかった企業からの引用が中心となっている。この結果は、2000年代中盤をさかいにジェネリック医薬品の開発を企図した新規参入が相次いだことを示していると考えられる。

#### A1.3.1 ロサルタン基本特許の前方引用分析

ブロプレスの基本特許に対する競合企業からの引用が少ない理由として、DuPont以外の競合企業にとってのリード化合物はロサルタンであり、武田薬品のCV系化合物では無かったことが考えられる。そこで、以下では世界初の非ペプチド性ARBであるロサルタンの特許分析を行う。なお、この分析はあくまでARBの開発競争に参加した競合企業の動向を観察するために行うものであるため、分析は特許の前方引用分析に限定する。ロサルタンの基本特許を、表9に示した。ロサルタンの基本特許を選択する際には、特許調査会社GENERIC WEBの調査記事を参考にした<sup>x</sup>。

公開 公開日	出願人 発明者	発明の名称	優先権主張日・国	出願 出願日
EP0253310 A2 1993/3/23	E.I. Du Pont De Nemours And Company David John Carini, John Jonas Vytautas Duncia	Angiotensin II receptor blocking imidazoles	1986/7/11(米)	EP198701099 19 1987/7/9

表 9. ロサルタンの基本特許 (出所: Thomson Innovation)

ロサルタンの基本特許は、2014年2月21日時点で426件の特許に引用されている。しかし、これは各国の特許庁で公開された特許を合算したものであり、三極出願などにより同一の特許が2回以上カウントされている可能性がある。そのため、このEP特許に対応したUS特許を分析に用いるか、EP特許を引用している特許のうち米国特許庁から公開されたもののみを引用特許としてカウントする必要がある。本稿では、両者のうち引用件数が多かったものを分析に用いる。ロサルタンの基本特許であるEP0253310A2に対応した米国特許を表10に示す。

公開 公開日	出願人 発明者	発明の名称	優先権主張日・国	出願 出願日
US5138069 A 1992/8/11	E.I. Du Pont De Nemours And Company David John Carini, John Jonas Vytautas Duncia	Treating hypertension and congestive heart failure	1986/7/11(米)	US 07/279,194 1988/12/6

表 10. ロサルタンの基本特許 [米国特許] (出所: Thomson Innovation)

ロサルタンの米国特許は、2014年5月22日の時点で129件の特許に引用されている。また、もともとのEP特許を引用している特許のうち、米国特許庁から出願されているものは227件あった。そのため、本稿では表9のEP特許をロサルタンの基本特許として扱い、EP特許を引用している特許のうち米国特許庁から出願されているもののみを分析対象とする。分析対象である227件の特許を特許出願人と出願年で分類した結果を、図10および11に掲載した。なお、特許出願人は総計で52あったが、下図では出願特許数の多い順から10企業ないし機関を掲載するにとどめている。

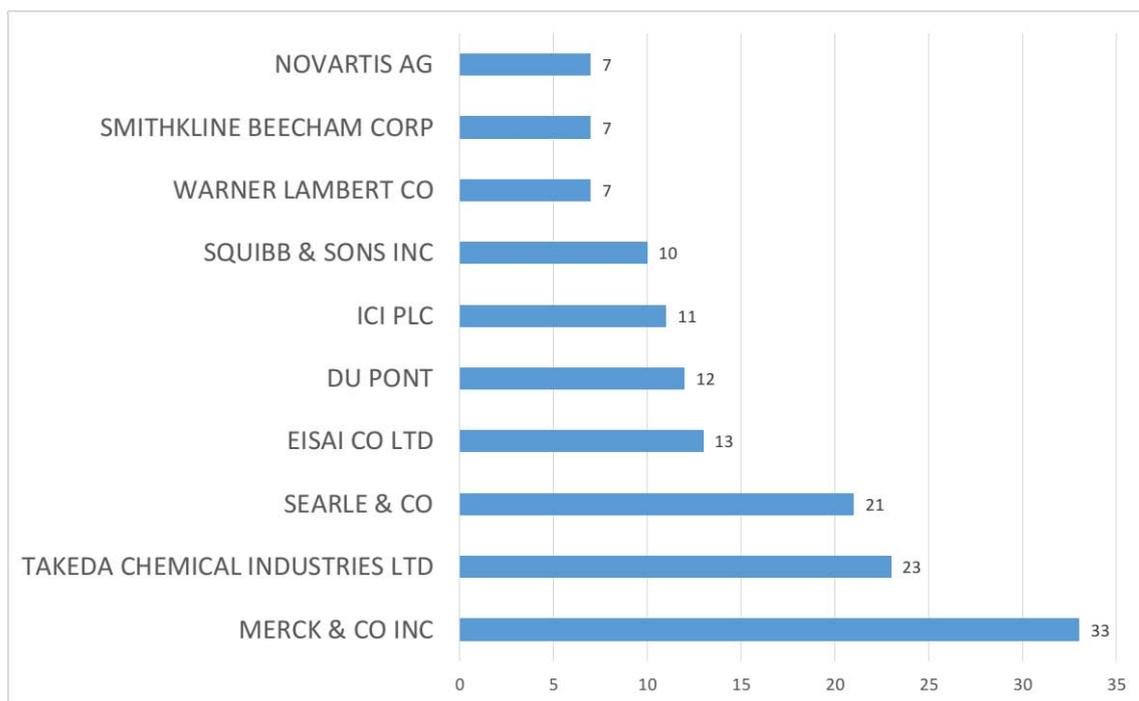


図 10. ロサルタン基本特許の前方引用特許 [出願人による分類]

(出所: Thomson Innovation)

前方引用数が最も多いのはMerckで33件だった。Merckは自社でARBを開発していなかったものの、DuPontとともにロサルタンの開発を行い、1995年には米国でロサルタン（販

売名: COZAAR) を上市している。次いで多いのは武田薬品で 23 件だった。Warner Lambert や三共など ARB の開発競争に参加していた企業も同様にロサルタンの基本特許を引用しているが、それだけでなく、日本ではエーザイや田辺製薬 (現田辺三菱製薬) など、米国では G.D. Searle & Company (現 Pfizer) や Squibb and Sons (現 Bristol-Myers Squibb), 欧州では ICI (現 AstraZeneca) や SmithKline Beecham (現 GlaxoSmithKline) など ARB の探索にも販売にも直接関与していない企業を含めて大手の製薬企業の多くが引用している。

次に、前方引用特許の公開年を検討する。公開年の分布を図 11 に示した。

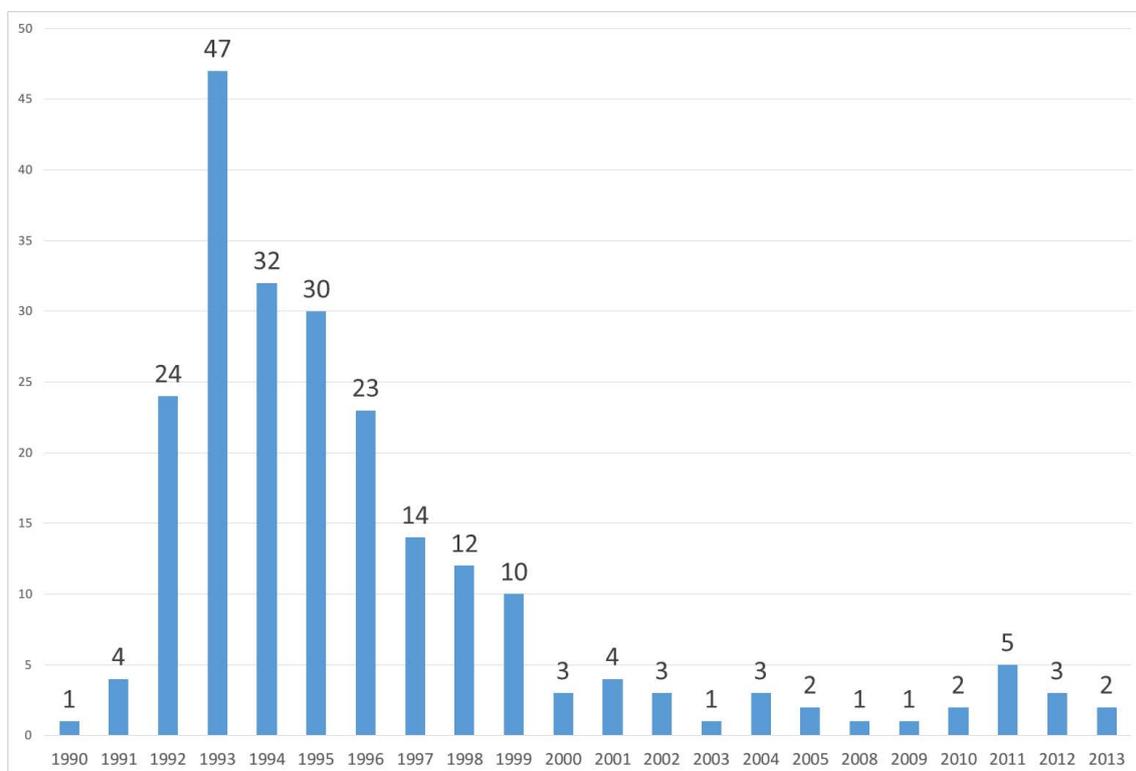


図 11. ロサルタン基本特許の前方引用特許 [公開年による分類]

(出所: Thomson Innovation)

特許の公開年次は、1992 年から 1990 年代末までに大きく集中している。これは、DuPont がロサルタンを発表したのを機に、世界の製薬企業がロサルタンの基本骨格に基づいて ARB の研究開発に乗り出したことを示していると言えるだろう。このことを確認するため、図 12 に、特許引用件数の最も多い 10 社について公開年の分布を掲載した。

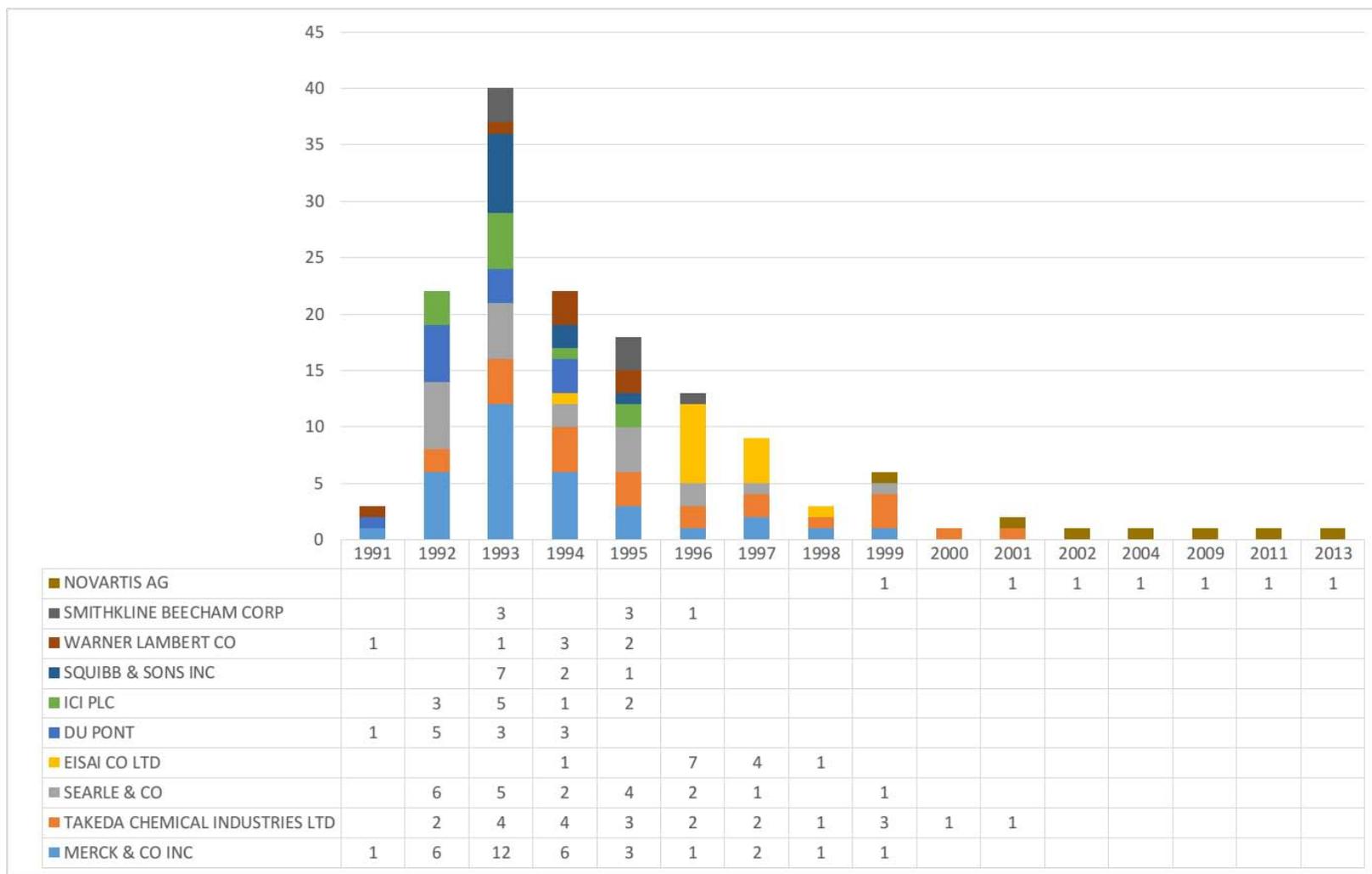


図 12. ロサルタン基本特許の前方引用特許 [出願人と公開年による分類] (出所: Thomson Innovation)

図 12 からは、ARB を上市した企業による引用は 1990 年代に集中していることが確認できる。また第一世代 ARB の開発競争に直接参加しなかった企業による引用が 1990 年代の後半に集中していることは、ARB 開発競争の第二波が存在したことを示唆している。しかしながら、エーザイや G.D. Searle & Company (現 Pfizer) などの企業が ARB を自社で探索・開発したという事実は確認できない。ただし、これらの企業がライセンス導入によって ARB 販売だけを行っている場合がある。図 12 に見られる前方引用の傾向は、第一世代 ARB の開発競争に出遅れた企業が、それでもなお ARB の巨大市場から利益を獲得しようとした姿勢の現れなのかもしれない。

#### A1.4. 基本論文の前方引用分析

アクトスの基本論文は、2014 年 2 月 18 日時点で 95 本の論文に引用されている。この 95 本の論文を著者の所属、および出版国で分類した結果を、図 13 および 14 に掲載した。なお、出版年については一貫した傾向が見られなかったため図示していない。また、どちらの図でも上位 10 機関ないし 10 カ国を掲載するに留めている。

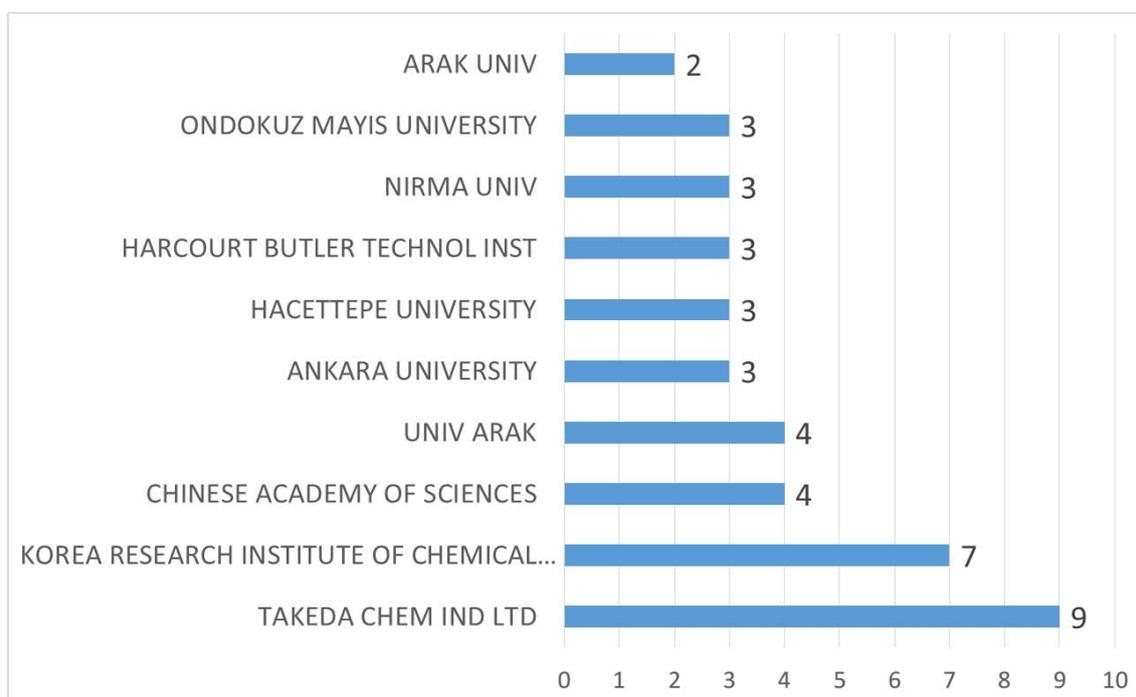


図 13. ブロプレス基本論文の前方引用論文 [著者所属による分類] (出所: Web of Science)

ブロプレスの基本論文を最も多く引用しているのは武田薬品であり、9 件であった。また、大学や研究所からの引用が中心的であり、企業からの引用は多くても 2 件という結果にな

った。大学や研究所による引用は、市販後の ARB を用いた臨床研究によるものではないかと推察される。

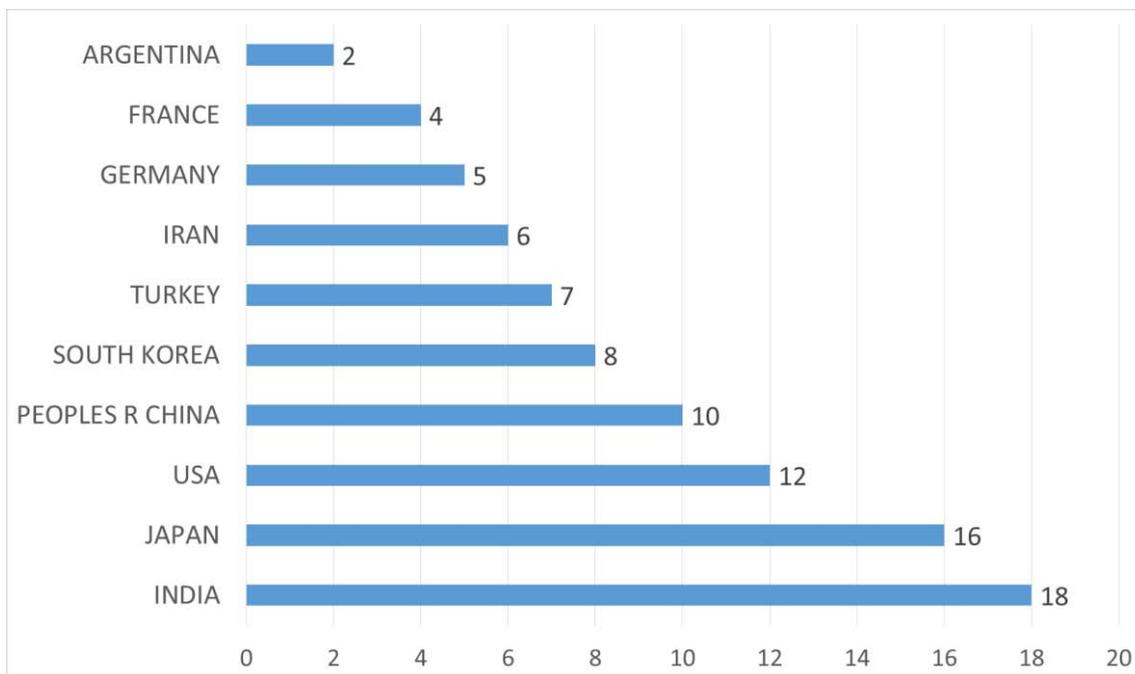


図 14. ブロプレス基本論文の前方引用論文 [著者の所属国による分類]

(出所: Web of Science)

著者が所属する組織の所在国から見ると、最も引用数が多いのはインドの 18 件であった。これは、ブロプレスがインドで特許を取得していないことから、インド国内企業が新薬としてブロプレスの研究開発を行った結果であると考えられる。通常、新興国では日本や米国で特許がある期間でも、特許の無い国に製品を輸出しますので研究が盛んに行われる。また、インドはジェネリック医薬品の製造販売の振興を国策としていることから、ブロプレスの研究開発や生産を他の新興国よりも熱心に行っていたのではないかと考えられる。

## 参考文献

### [英語文献]

Bhardwaj, G.

2006. "How the antihypertensive losartan was discovered." *Expert Opinion on Drug Discovery*, 1(6): 609-18.

Kokubu, T., Ueda, E., Fujimoto, S., Hiwada, K., Kato, A., Akutsu, H. Mizoguchi, T.

1968. "Peptide inhibitors of the renin-angiotensin system." *Nature*, 217: 456-457.

Kubo, K., Kohara, Y., Yoshimura, Y., Inada, Y., Shibouta, Y., Furukawa, Y., Naka, T.

1993. "Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Synthesis and biological activity of potential prodrugs of benzimidazole-7-carboxylic acids." *Journal of medicinal chemistry*, 36(16): 2343-2349.

Morrison, A. R., Nishikawa, K., & Needleman, P.

1978. "Thromboxane A2 biosynthesis in the ureter obstructed isolated perfused kidney of the rabbit." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 205(1): 1-8.

### [日本語文献]

阿部圭志, 角田一男.

2002. 「腎臓領域の 100 年: 4. 腎性高血圧」『日本内科学会雑誌』 91(5): 1393-1400.

荒川規矩男

2006. 「日本におけるレニン・アンジオテンシン系研究を振り返って (ACE 阻害薬から ARB の開発まで)」, 堀内正嗣編『THE ARB』メディカルレビュー社所収, pp.3-11.

稲田義行・仲建彦

2000. 「カンデサルタン シレキセチル: 新世代のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の薬理特性と臓器保護作用」『日本薬理学雑誌』 115(3): 151-160.

井村良視

2010. 「SHR と創薬研究」『SHR 等疾患モデル共同研究会 NEWS LETTER』 35: 1-2.

久能祐子・佐藤健太郎

2011. 『創薬科学入門薬はどのようにつくられる?』 オーム社.

久保恵司

2006. 「高血圧症治療薬カンデサルタン・シレキセチルの創製」『化学と教育』 54(3): 138-141.

香美祥二

2010. 「レニン・アンジオテンシン系 (RAS) の歴史と新展開—from bench to bed : 臨床医にとって、なぜ基礎研究が大切なのか—」『日児腎誌』 23(2): 179-182.

武田薬品工業株式会社

1983. 『武田二百年史 (本編)』.

仲建彦・久保恵司・古川純康

1995. 「非ペプチド性アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の研究開発」『有機合成化学協会誌』 53(9): 802-810.

西川浩平

2007. 「降圧薬開発の裏話 ARB の開発[基礎編] —リード化合物の発見は利尿薬の研究から—」『血圧』 14(5): 71-83.

『日経ビジネス』

1997. 「高血圧の治療薬 血管収縮物質の働きを抑える副作用少ない新薬登場へ」 12月8日号, pp.61-64.

『日本経済新聞』 「世界を狙い事業再構築」 1995年10月30日朝刊, 45面

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編

2009. 「高血圧治療ガイドライン 2009」 日本高血圧学会

深水昭吉

2011. 「第5章：謎解きの生命科学—偶然の発見からの出発」『生命科学—つくばの研究者群像』所収, [http://www.science-academy.jp/rensai/pdf/rensai\\_5.pdf](http://www.science-academy.jp/rensai/pdf/rensai_5.pdf) (2014年2月20日閲覧).

森田桂

2000. 『新薬はこうして生まれる—研究者社長が明かす開発秘話』日本経済新聞社.

柳澤宏明

2006. 「レニン・アンジオテンシン系抑制薬開発の歴史 アンジオテンシン受容体拮抗薬」, 堀内正嗣編『THE ARB』メディカルレビュー社所収, pp.252-264.

注:

- i Yoshiyasu Furukawa, Shoji Kishimoto, Kohei N  
1982. "Hypotensive Imidazole-5-acetic Acid Derivatives" (US Patent 4355040)
- ii 武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 研究業務部 動物管理グループ 主席部員 井村良  
視氏へのインタビュー (2012年5月28日) より
- iii 武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 研究業務部 動物管理グループ 主席部員 井村良  
視氏へのインタビュー (2012年5月28日) より
- iv 武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 研究業務部 動物管理グループ 主席部員 井村良  
視氏へのインタビュー (2012年5月28日) より
- v 「世界を狙い事業再構築」『日本経済新聞』1995年10月30日朝刊, 45面
- vi 武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 研究業務部 動物管理グループ 主席部員 井村良  
視氏へのインタビュー (2012年5月28日) による
- vii 武田薬品工業株式会社  
2013. 「医薬品インタビューフォーム 持続性アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 ブロ  
プレス®錠 2・4・8・12」 [http://www.takedamed.com/content/medicine/pdf/intervie  
w/if113-130327.pdf](http://www.takedamed.com/content/medicine/pdf/interview/if113-130327.pdf) (2014年5月19日閲覧)
- viii 『日経ビジネス』  
2010. 「高血圧治療は新たなステージへ -2種類の有効成分を1剤に-」 [http://special.ni  
kkeibp.co.jp/ts/article/a00a/104868/](http://special.nikkeibp.co.jp/ts/article/a00a/104868/) (2014年2月28日閲覧)
- ix 『日経ビジネス』  
1997. 「高血圧の治療薬 血管収縮物質の働きを抑える副作用少ない新薬登場へ」12月  
8日号, pp.61-64.
- x "Drug In Focus: Losartan" GenericsWeb - The Search is Over  
[http://www.genericsweb.com/index.php?object\\_id=788](http://www.genericsweb.com/index.php?object_id=788)