

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：
アリセプト(JST-N-CASE08)

原 泰史
河部 秀男

IIR Working Paper WP#15-07

2015年3月

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：アリセプト

2015年03月

原泰史 一橋大学イノベーション研究センター 特任助手

河部秀男 前 バイオインダストリー協会

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」で採択された「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。本事例研究は日本製薬工業会医薬産業研究所と共同で行った研究に依拠しており、京都大学杉本八郎氏、エーザイ株式会社飯村洋一氏、エーザイ株式会社川上善之氏および京都大学清水公治氏にインタビューおよび本稿の作成に際して格別のご協力を頂いた。本稿の内容の多くは、これら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）をはじめとする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 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, 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	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, 南雲明, 尾田基
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, 尾田基

* - 発刊済み

目次

1. はじめに - 医薬品の概要, 革新性, 開発開始, 上市時期, 科学的源泉との関係性.....	3
1.1. 医薬品の作用機序, 特徴.....	4
1.2 認知症の病態と対応.....	7
2. 医薬品の研究開発履歴.....	8
2.1. 医薬品の開発開始から上市までの概要.....	8
2.2. 開発までの経緯: 研究開発までに至る開発の前歴.....	9
2.3. 基礎研究プログラムの内容.....	9
2.3.1 タクリン誘導体の合成研究とシード化合物の「発見」.....	9
2.3.2. リード化合物の導出とプロジェクトの中断.....	10
2.3.3 「ヤミ研究」とプロジェクトの再開, 塩酸ドネペジルの導出.....	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.....	15
3.1. 医薬品の開発基盤となる科学的な発見・理解の進展.....	15
3.2. 開発母体 (企業, および大学, 研究機関) の研究開発環境.....	16
3.3. 基礎研究プログラムへのサイエンスの貢献.....	18
3.4. 臨床研究プログラムへのサイエンスの貢献.....	19
4. 医薬品が与えた影響.....	20
4.1. 医薬品の経済効果.....	20
4.2. 医薬品の患者へのインパクト.....	21
4.3. 外部組織との競争状況 (事前, 事後).....	22
4.3.1 事前および開発中の競争状況.....	22
4.3.2 アルツハイマーに係る研究開発の状況.....	25
4.3.3 アルツハイマー病関連分野における特許の動向.....	28
4.3.4 上市後の競争状況.....	30
4.4 脳の画像解析, 特に MRI 普及によるアルツハイマー病診断の変化.....	31
5. おわりに.....	34
Appendix.....	36

A1 文献の把握.....	36
A1.1 発明・開発に直接的に対応した基本特許.....	36
A1.2 発明の内容を最初に記述した科学技術文献（基本論文）.....	37
A1.3 医薬品の発明・開発過程を総合的に記述した文献.....	38
A2 引用分析	38
A2.1 基本特許の後方引用分析	38
A2.2 基本論文の後方引用分析	39
A2.3 基本特許の前方引用分析 - 年次被引用数推移	40
A2.4 基本論文の前方引用分析 - 年次あたりの引用数	42
引用文献.....	45

1. はじめに

- 医薬品の概要, 革新性, 開発開始, 上市時期, 科学的源泉との関係性

アリセプトは、エーザイ株式会社（以下、エーザイ）が開発したアルツハイマー型アルツハイマー型認知症治療薬である。アルツハイマー型認知症治療薬としてタクリンに次ぎ世界で 2 番目（日本で最初）に開発された、事実上世界で最初のアルツハイマー型認知症治療薬である(小野 2003)ⁱ。

アルツハイマー病は 1907 年、ドイツ精神医学会において神経病理学者アロイス・アルツハイマー (Alois Alzheimer) が進行性痴呆を呈して死亡した女性の脳の特徴的な病理変化を発表したこと由来する(杉本 1999)ⁱⁱ。アルツハイマー病では、脳に異常収縮が発生し、記憶障害、うつ状態、被害妄想などの病状が起きる。また、繊維上の異常な蛋白質が神経細胞に沈着することが明らかにされている(石井 2005)ⁱⁱⁱ。アルツハイマー病は、大きく分け 3 つの臨床経過に分けることができる。(1) 初期段階では、記憶に限定した認知障害が発生する。(2) 中期では、記憶障害の症状が明確に発生する。精神状態が不安定になり、妄想、焦燥、不穏、うつなどの症状が発生する。(3) 後期の段階では、身体面での衰え、運動機能の低下、寝たきりなどが起こる。最終的な死因としては、嚥下性肺炎や尿路感染に由来する敗血症などが多いとされている(厚生労働省「知ることからはじめようみんなのメンタルヘルス - 認知症」)^{iv}。記憶障害や見当識障害、抽象的試行・判断力の障害などの認知機能障害はアルツハイマー病の中核症状、「痴呆の行動・精神症状群」として総括される精神症状や行動異常は随伴症状と区別される (高橋 2001) ^v。患者および周りの家族、関係者などの QOL (quality of life) を向上させるためにも、アルツハイマー病治療薬の登場は渴望されていた。

アルツハイマー病患者は年々増加している。米国では 2002 年段階で約 468.3 万人、2014 年現在では 524.7 万人のアルツハイマー症患者が存在するとされる(図 1)。米コネチカット州の調査では、65 歳以上の人口一人あたり 720 人がアルツハイマー病に罹患しているとされる (Medtrack データベース)^{vi}。

また日本でも、アルツハイマー症として診断される認知症疾患患者数が年々増加している。

Sekita (2010)^{vii} による調査では、65 歳以上の人口一人あたり 380 人が有病者である。

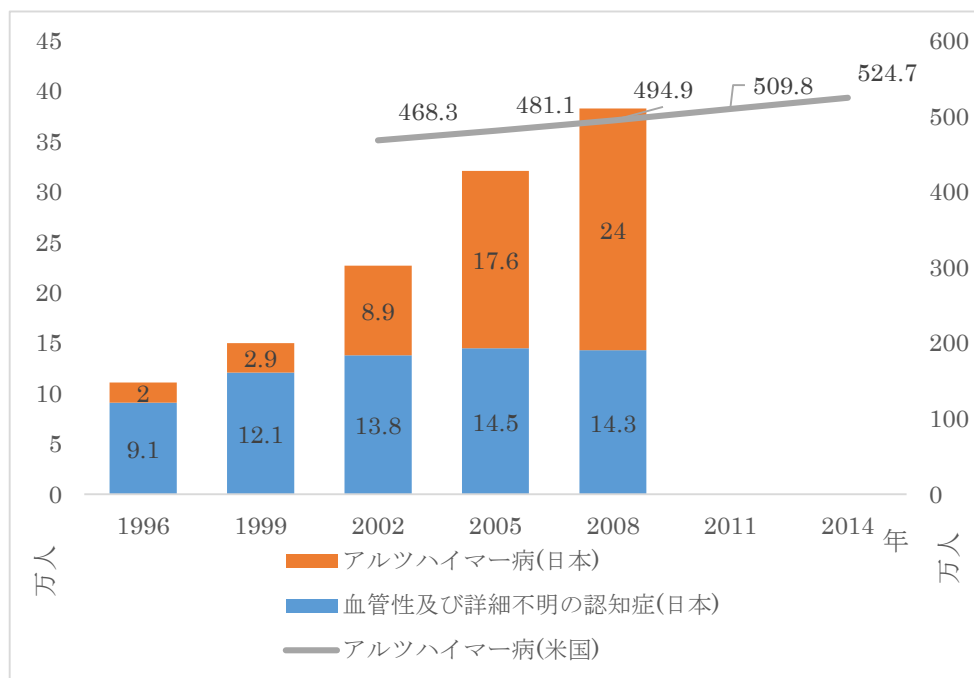


図 1. 認知症疾患患者数の年次推移[左軸: 日本(万人), 右軸: アメリカ(万人)]

(出典: 厚生労働省 患者調査(日本),

U.S. Census Bureau, Resident population estimates of the States (アメリカ))

1.1. 医薬品の作用機序, 特徴

アルツハイマー病の原因や病態形成機序は、現在も全容の解明には至っていない。そのため、現時点で根本的治療法は存在しない。アリセプトも対症治療薬であり、アルツハイマー病の病態を一時的に抑止する効果を持つのみである。アリセプトは、脳内の記憶に関する神経物質であるアセチルコリンを分解酵素 (アセチルコリンエステラーゼ) によって分解されることを阻害することで、アセチルコリンの濃度を高める。これにより、症状の一時的緩和を図ることがアリセプトの特徴である(小野 2003)^{viii}。

アセチルコリンは神経伝達物質であり、神経細胞のシナプスの間で作用する。神経細胞からアセチルコリントランスフェラーゼ (AChT) が働き合成されたアセチルコリンが、次の神経細胞のアセチルコリン受容体にキャッチされると信号が伝達される。認知機能障害は

アセチルコリンがアセチルコリンエステラーゼ(AChE) によってコリンに分解され, 受容体にキャッチされる信号が伝わりにくくなることから起こる. アリセプト (塩酸ドネペジル) はこのアセチルコリンエステラーゼの働きを阻害することで、アセチルコリンを脳内で増加させ信号伝達を円滑に行うことに寄与する(溝口 2003)^{ix}。

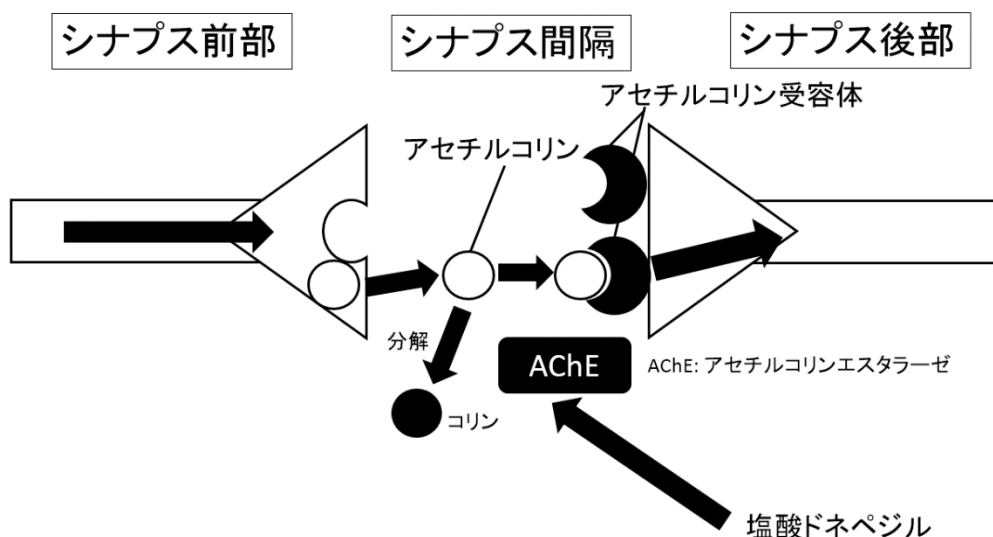


図 2. アリセプトの作用機序

このように、アルツハイマー症の原因のひとつとしてアセチルコリンの減少が原因であると考えられる. コリン仮説に基づき脳内アセチルコリンを増加させるには、(1.) 前シナプスニューロンのシナプス小胞からのアセチルコリンの遊離を促進させること, (2.) アセチルコリンの代謝酵素であるアセチルコリンエステラーゼの働きを阻害することで、シナプス間に遊離されたアセチルコリンの濃度を高めることおよび, (3.) 後シナプスに存在するムスカリニックレセプターにアゴニストを作用させる3つの手法が検討できる(図 2).

しかし, (1.) は強い作用の化合物が知られておらず, 臨床試験では有効性を示すことができなかったことが知られている (Mohs et al. 1979)^x, (Renvoize 1979)^{xi}. 同様に, アセチルコリンの遊離を促進させる他社の候補品 (DuP-996) の開発(Nickolson et al. 1990)^{xii} は中止されたことが報告されている (杉本 1999)^{xiii}. また, (3.) はムスカリン性アセチルコリン受容体アゴニストとしてアレコリン, オキストレモリン, RS-86 などが開発されたが, 血圧低下などの末梢性副作用が発生し臨床開発は成功しなかった(杉本 1999)^{xiv}. そのため, (2.) はタクリンの臨床が米国で進行し

ていたこともあり、アセチルコリンの代謝酵素であるアセチルコリンエステラーゼの阻害がエーザイにおけるアルツハイマー病治療薬開発におけるターゲットに選ばれた。

ただ、アルツハイマー病は脳萎縮を伴うため、アセチルコリン以外の伝達物質も減少しており、アセチルコリン仮説に関する支持は失われて行く状況であった。また、アセチルコリンエステラーゼの阻害剤は1864年カルバルブーンという豆より単離されたフィゾスチグミン(散瞳薬)等のアルカロイド、カルバメート系の農薬として古くから研究されているが、医薬品の毒性がでることも懸念されるため、老人に多い疾患であるアルツハイマー病に適用するには難しいとの意見もあった。

アルツハイマー病の発生メカニズムは現在も未知な部分が多いが、2014年現在では β アミロイドたんぱく質の沈着により発生するとする β アミロイド仮説が主流である。また認知症が発症する前にアミロイドが蓄積するため、現在でもアミロイドの蓄積阻害に基づいた医薬品を開発することは難しいままとされている。

1.2 認知症の病態と対応

アリセプトの開発が開始された時点で、認知症の多くは脳血管障害により生じるものでアルツハイマー症の患者はごくわずかであるといわれていた。このため、認知症の治療薬は虚血性脳機能障害を改善するアバン、ホパテ等脳血流改善剤が中心であり、アルツハイマー症治療薬に着目する企業は少なかった。その後認知症に対する脳血流改善剤は再評価の過程でその効能が疑われ、ホパテは1989年、アバンは1998年にそれぞれ承認が取り消された。その後、MRIの導入をはじめとする診断方法の変化により、認知症の多くがアルツハイマー型であることが確認されている。

アリセプトの研究開発開始当時は認知症治療薬として脳血流改善剤をターゲットとすることが全盛の時代であった。しかしエーザイはアセチルコリン仮説に基づいた創薬を行うことを決定した。アセチルコリン仮説について社内企画からの提案があり、杉本をリーダーとするグループは、同仮説がまだ検証される余地が十分残っていると評価し、また臨床研究に関わる文献調査から、診断方法の将来的な進展によりアルツハイマー症と診断される患者が増加すると予想した上での判断であった(杉本八郎氏インタビューより)。また、前述したコリン仮説におけるアセチルコリンの代謝酵素であるアセチルコリンエステラーゼの働きを阻害することで、シナプス間に遊離されたアセチルコリンの濃度を高めることを目指し探索研究を開始するにあたり、(1)作用持続性に優れること、(2)血中に比較して脳への移行性に優れていることの二点に着目した(杉本 1999)^{xv}。

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

1. 1973-1981年：

脳血管障害の後遺症に係る痴呆症薬の開発 1983年ごろ： タクリン誘導体の研究

2. 1983年-1985年：

化合物の探索研究 1986年3月： リード化合物の低い生体活性率が判明する.1986

年4月： 飯村がエーザイに入社する

川上が CADD (Computer-Aided Drug Design) を担当する。

3. 1986年12月：

塩酸ドネペジル (アリセプト) の発見に成功

化合物の合成は飯村が担当

4. 1987年3月： 臨床導入候補品としての開発が決定する

5. 臨床開発の開始

(ア) 日本：

① 1989年： 第一相臨床試験開始

② 1991年： 前期第二相臨床試験開始

③ 1996年： 第三相臨床試験開始

(イ) アメリカ

① 1991年： 第一相臨床試験開始

② 1992年： 前期第二相臨床試験開始

③ 1994年： 第三相臨床試験開始

6. 新薬の承認申請

(ア) 日本

① 1998年： 新薬承認申請

② 1999年： 新薬承認取得

(イ) アメリカ

① 1996年3月： 新薬承認申請

② 1996年11月： 新薬承認取得

2.2. 開発までの経緯: 研究開発までに至る開発の前歴

1980年代初頭、Bartus (1982)^{xvi}らによってコリン仮説が提唱された。これは脳内コリン作動性神経の障害そのものが最も本質的な病態であるとする仮説である。そのため、コリン仮説に基づく抗アルツハイマー病の医薬品開発を開始された。まず、レシチンやその成分であるコリンを用いコリン作動性神経の活性化を行うことを目的とした医薬品の臨床試験が行われたが、有効性が確認できず失敗に終わった。

続いて、コリンエステラーゼ阻害薬の研究が行われた。該当する薬剤としてはフィゾスチグミンやタクリンが挙げられる。フィゾスチグミンは血中半減時間が短いこと、末梢性の副作用が強いことが問題とされた。

一方、1970年代に掛け杉本は脳血管性障害後遺症治療薬（脳血流改善剤）について、埼玉医科大学神経内科の島津教授と4年間共同研究を行った。エーザイ側は合成を行い、埼玉医大側はサルスの脳血流を調査した。共同開発の結果サルスの脳血流を増加させる化合物を発見するも、第一相臨床試験の段階で、肝機能障害の疑いが発生し開発を中止した。開発開始から完了までに約8年、8億円を要した(杉本 2004)^{xvii}。

2.3. 基礎研究プログラムの内容

2.3.1 タクリン誘導体の合成研究とシード化合物の「発見」

1983年4月、アセチルコリン系の賦活による老人性痴呆（現在の老人性認知症）治療薬の提案が臨床開発担当部および研究所の研究企画部より行われた（杉本八郎氏ヒヤリング調査より）。

杉本を中心とする3名のチームは、サマーズによるタクリンの臨床論文(Summers et al. 1981)^{xviii}を参考にした上で、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を持つタクリンの誘導体を脳神経領域研究グループで合成し、薬理評価を行った。タクリンより誘導体を作成しよ

うとした理由として、(1) フィゾスチグミンに比して、タクリンは合成を行い易いこと、(2) フィゾスチグミンに比して、タクリンの血中濃度は比較的高いこと、(3) サマーズによる臨床研究が行われていたこと等が挙げられる(梅田 2002)^{xix}. 約半年に渡り 30 以上のタクリン誘導体の作成を行ったが、リード化合物として最適な化合物を得ることはできなかった(杉本 2004)^{xx}.

タクリン誘導体での失敗後、同室の別の研究グループの薬理研究員が別途合成された高脂血症治療剤に対して *in vivo* スクリーニングの症状観察を行ったところ、アセチルコリン上昇作用を見つけた。ネズミに合成された化合物を投与したところ、アセチルコリンが増加した場合の症状である流涎、縮瞳や痙攣などの症状を示したのである。そこで、電気ウナギの酵素で AChE 活性を測定したところ、強い活性を示したため候補化合物とし、200 化合物ほどの誘導体を合成した。これらの合成作業を通じ、デンキウナギ由来の酵素とラット脳由来の酵素の薬理活性に種差があることを明らかにした。

“社内におきまして、臨床試験を担当する開発部門、それから当時の研究企画部門の 2 か所から、ほぼ同時期に、文献情報によりアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が薬になるんじゃないかというアイデアが、我々探索の方に伝えられたわけです。そのオファーを受けまして、我々探索の方でこのプロジェクトがスタートしました” (飯村氏・川上氏ヒヤリングより)

2.3.2. リード化合物の導出とプロジェクトの中断

杉本率いる研究チームは、前述した高脂血症治療剤を用途として開発されていた化合物をシード化合物とし、約 3 年を掛け 300 程度の誘導体合成を行った。

シード化合物のピペラジンをピペリジンに変更したところ、活性が 70 倍以上増強したことが確認された。また、AChE 源を電気ウナギより、*in vivo* 試験で用いるラットの脳ホモジラート由来の酵素に変更した。続いて、エーテル系誘導体のエーテル結合をアミド結合へと変更すると活性が増強されることを確認し、研究チームはこのアミド系誘導体をリード化合物とした。構造活性相関を検討し、(1) ベンズアミドのパラ位にかさ高い官能基を導

入すると活性が向上すること, (2) アミド基の窒素原子にメチル基, エチル基またはフェニル基を導入すると活性が向上すること, (3) ベンジル基への置換基の導入あるいは他の官能基への変換は活性増強には寄与しないことが明らかとなった. これらの化学合成を通じ, ベンズアミドのパラ位にベンジルスルホニル基を, アミド基の窒素原子にメチル基を導入することで, 非常に AChE 活性の強い物質を発見した(杉本 1999)^{xxi}.

しかしながら, ビーグル犬でのバイオアベイラビリティ(生体利用率)が 2% 以下と低いことが明らかとなった. 社内会議にて「農薬にはなるが人の薬にはならない」「頭だけアセチルコリンを増やすなんて出きっこない, 受容体は全身にあるのだから, 阻害薬は血液によって全身に運ばれ, アセチルコリンが増加したら副作用は回避できるのか」などの意見が続き, 社内の開発候補品からドロップアウトされた(杉本 2004)^{xxii}.

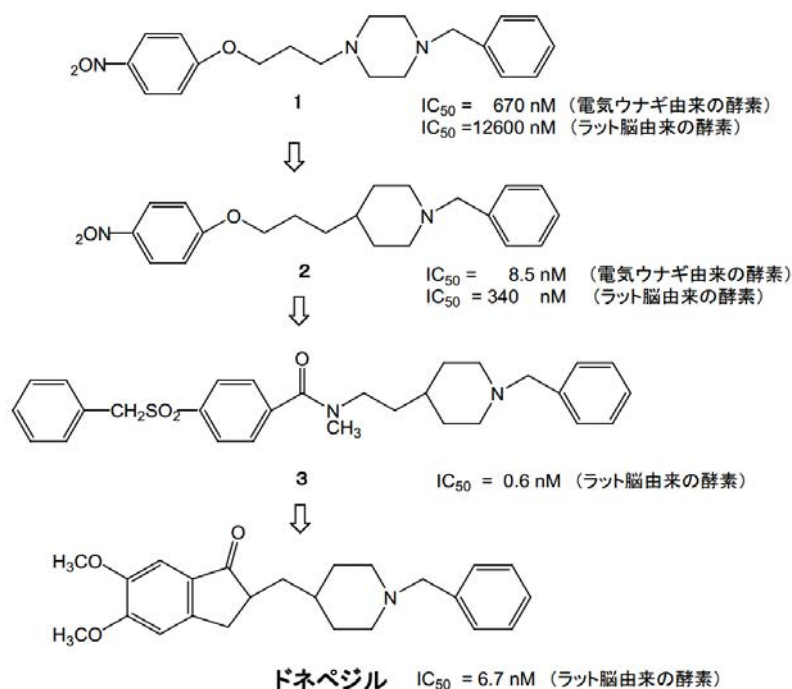


図 3. 初期のリード化合物から塩酸ドネペジルへの展開

(出典: 杉本八郎「アルツハイマー病治療薬開発の夢を追って」^{xxiii})

2.3.3 「ヤミ研究」とプロジェクトの再開, 塩酸ドネペジルの導出

以後の研究は、杉本らの発意により生体利用率の改善を主眼としたヤミ研究として継続された。ヤミ研究は研究開発メンバーの 2,3 人で行われた。ヤミ研究を実施していた当時の状況を、杉本氏は以下のように証言する。

“研究 1 部の中で知るかどうかというのは、オーソライズされてしまいますので、そこでは知らないけど、それぞれの部屋の中では室長さんはだいたい知っているケースが多いですね。そうしないとリソースが来ないじゃないですか。” (杉本氏ヒヤリングより)

ヤミ研究による研究の進展を受けた後、研究開発の再開を研究所長は承認した。化学合成グループには、エーザイに入社ばかりの飯村が参画した。また、川上らによる CADD の研究支援グループが加わり、安定性や脳内吸収に関して CADD データをもとに化学構造を助言した(杉本 2005)^{xxiv}。こうして、再び 200 以上の化合物の化学合成が行われ、当初はベンズアミド系の合成が主流であったが、インダノン誘導体でも活性を有することが見出された。

最終的には、CADD の情報をもとにした合成展開の中から、5,6-ジメトキシインダノン誘導体である塩酸ドネペジル (E2020) が 1986 年 12 月 12 日に合成された(日経ビジネス 2001)^{xxv}。合成は飯村が担当した(梅田 2002)^{xxvi}。

また、その後の検討により、インダノン誘導体の構造活性相関において、以下の 4 点が明らかとなった(杉本 1999)^{xxvii}。

- (1) インダノン骨格の 5 員環は 6 員環, 7 員環と拡大すると活性が減弱すること。カルボニル基は活性発現のためには必須であり, カルボニルのパラ位に置換基を導入すると活性が増強すること。
- (2) メチレン鎖の長さは 1 個または 3 個が望ましいこと
- (3) 窒素原子の塩基性は活性発現のためには必須であり, 1-ベンジルピペリジンが最も強い活性を示すこと

- (4) ベンゼン環の置換基効果は電子供与性基と電子吸引性基のいずれの場合もメタ置換の場合に若干の活性上昇を示すこと.

”この化合物は新入社員の飯村洋一君が合成しました。新人とはいえ彼の合成力はたしかで狙った化合物はかならず合成するという若々しい力にみなぎっていました。たしかに構造活性相関は過去の三年間の蓄積の上にあったものですがその後のスコープアンドリミテーションは彼の緻密さをもって出来たものであることは間違いありません (杉本八郎氏ヒヤリングより)”

塩酸ドネペジルが *in vivo* の薬理試験で効果を示すと、通常の開発手法では開発ステージへ進む目安がついてから用いる体内動態の実験を、担当グループに依頼してバイオアベイラビリティの効果確認を行った。

合成された塩酸ドネペジルには不斉炭素が含まれていたことから、キラルカラムを用いた HPLC 分取および BINAP を用いた不斉還元法により光学分割が行われた(特開平 平 4-21670)^{xxviii} (特開平 平 4-187674)^{xxix}. また、不斉中心がカルボニル基の α 位に存在し、容易にラセミ化することもあり、塩酸ドネペジルはラセミ体で開発された。

薬理作用を調査したところ、対照薬であるフィゾスチグミンおよびタクリンに比して AChE に対して高い選択性を有することが明らかになった(Yamanishi et al. 1991)^{xxx}. また、対照薬に比して阻害程度が最も高く、脳内移行性に優れていることが明らかになった(杉本 1999)^{xxxi}.

2.4. 臨床研究プログラムの内容

第一相臨床試験は日本では 1989 年 1 月より開始され、同年 7 月に完了した。米国では 1991 年より開始された。続く第二相臨床試験は日本では 1990 年 5 月より開始され、オープン試験 (Open Label)、二重盲検試験 (Double-Blind)、増量法試験 (Dose-Escalation)、用量設定試験 (Dose-Finding) が 0.1mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg および 5mg の用量でそれぞれ

実施され、1995年1月終了した(Sugimoto et al. 2002)^{xxxii}。アメリカにおける第二相臨床試験は1992年より開始された。

これらの臨床試験での薬効の評価手法としては、次の2つが用いられた。患者の記憶障害改善評価手法としての ADAS-Cog 法 (Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale, アルツハイマー病認知機能評価)と、日常生活動作作業指標評価法としての、CIBIC-Plus 法 (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Assessment, 医師と看護人による日常動作評価)であった(杉本 1995)^{xxxiii}。両試験において、統計的に有意な改善効果を示すことができた。米国での臨床開発は、米国の導出先であるファイザーが行った。効果としてのアルツハイマー型認知症の進行を1年程度遅らせると言う概念は、上記のような多面的な臨床研究を行ったからこそ得られたとされる(杉本八郎氏インタビュー)^{xxxiv}。

第三相臨床試験の開始はアメリカが1994年と、日本に比べ先行した。これは、(1)日米のアルツハイマー病患者数の差異、(2)アメリカでの臨床試験の用量が5mgと10mgと大きく、効果を明確に評価ができたことが重要な理由である。他方で、日本での臨床試験の用量が3mgと5mgであることから、米国における臨床試験の結果をそのまま日本で適用するブリッジング・スタディを困難にした(杉本 2001)^{xxxv}。その後、アメリカでは1996年3月にFDAへの申請が行われ、同年11月には承認を得た。イギリスでは1997年4月に発売が開始された。

“日本で臨床試験をするといったときに、アメリカの臨床研究家たちがそんなに低い用量じゃだめだというので、アメリカのやり方に変えました。これで(臨床開発が)成功しましたね。アメリカも少々の副作用が出てもどんどんやりますから。風土というか、臨床研究のやり方が違いますね。(杉本八郎氏ヒヤリングより)”

日本における第三相臨床試験(プラシーボと5mgとを比較する、二重盲検方式)は1996年9月に開始され、1991年1月に終了した。日本では1998年に申請を行い、1999年承認を受けた。2013年1月現在では、97カ国で販売されている(アリセプト 医薬品インタビューフォーム)^{xxxvi}。

対象患者が高齢者であることから、服用性の改善を図るため細粒剤の開発が行われ 2001 年 3 月承認された。また、服薬困難を伴う患者に対して口腔内崩壊錠が開発され、2004 年 2 月承認された。また内服ゼリー剤が 2009 年 7 月に、ドライシロップ剤が 2013 年 2 月に承認された(アリセプト 医薬品インタビューフォーム)^{xxxvii}。

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

1976 年、アルツハイマー病患者脳の大脳皮質あるいは海馬においてアセチルコリン (ACh) の合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) の活性が著しく低下していることが、Bowen など英国の 3 つの独立したグループによって見出された(Bowen 1976)^{xxxviii}, (Davis 1976)^{xxxix}, (Perry 1976)^{xl}。アルツハイマー病では、すべてのコリン作動性神経に障害が生じるわけではなく、特に大脳皮質側頭葉と隣接する大脳辺片緑系が最も障害されることが明らかとなった(Bowen et al. 1976)^{xli}。また、記憶を改善させるためには脳のアセチルコリンを増加させればよいとする仮説が (Davis 1976) および (Perry 1977)^{xlii} によりそれぞれ提唱された。これをアセチルコリン仮説と呼ぶ。

続いて、1982 年にはホワイトハウスらがアルツハイマー患者脳で前脳基底部の無名質に存在するマイネルト核で大型神経細胞群の脱落が顕著であることを報告した(Whitehouse et al. 1982)^{xliii}。本論文の貢献として、アルツハイマー病における大脳皮質下での神経細胞の脱落を発見したこととともに、特定のコリン作動性神経細胞群の障害を見出したことが挙げられる。

このような背景から、コリン仮説に基づく抗アルツハイマー病の医薬品開発が行われた。まず、レシチンやその成分であるコリンを用いコリン作動性神経の活性化を行うことを目的とした医薬品の臨床試験が行われたが、有効性が確認できず失敗に終わった。

続いて、コリンエステラーゼ阻害薬の研究が行われた。該当する薬剤としてはフィゾス

チグミンやタクリンが挙げられる。フィゾスチグミンは血中半減時間が短いこと、末梢性の副作用が強いことが問題とされた。

一方、本来抗菌剤として開発されたタクリンのアルツハイマー病への応用は 1981 年サマーズ (Summers) が 12 名の患者を対象としたパイロットスタディを行うことで、アセチルコリンエステラーゼに対する阻害作用が存在することが明らかになった (Summers et al. 1981)^{xliv}。次いで 1986 年、静脈内投与による試験が行われ、有為な改善が確認された (Summers et al. 1986)^{xlv}。サマーズは本結果に基づき二重盲検試験を行い、コリン作動薬のアルツハイマー病対症療法薬としての可能性を示した。また、サマーズは米国にて 1986 年用途特許を出願した (US4816456)^{xlvi}。その後、タクリンは 1993 年にアメリカにて抗アルツハイマー病薬として FDA より承認され、ワーナー・ランバート社が上市した。しかし、タクリンは高い確率で肝機能障害が発生することが明らかとなった。また、血中半減期は 2-4 時間と短く、1 日 4 回の投与を必要とし、極めて高率に肝機能障害や消化器症状をきたすために、定期的な肝機能モニタリングが義務付けられた (高橋 2001)^{xlvii}。最終的に、抗アルツハイマー病薬としての販売は中止された (Tumiatti et al. 2010)^{xlviii}。

こうしたアルツハイマー病研究に対する支援として、1980 年 NIH が 1300 万ドルの投資を行った。また、同年には Alzheimer's Association が設立され研究支援を開始した。

3.2. 開発母体（企業、および大学、研究機関）の研究開発環境

アリセプト開発の中心を果たしたメンバーとして以下のメンバーが挙げられる (梅田 2002)^{xlix}。

- 杉本八郎: 合成系主任研究員、アリセプトのチームリーダーと同時に合成グループのリーダー
- 飯村洋一: 合成系研究員、応用化学科出身。アリセプトの合成を担当
- 川上善之: CADD でアリセプトの合成を支援
- 荒木伸: 生物系研究員、生化学的実験を担当
- 小倉博雄: 生物系研究員、健忘症モデルの構築に貢献
- 荻部則夫: 合成系研究員、最終候補まで残ったピラジン誘導体を合成

- 窪田篤彦: 生物系研究員
- 小笹貴史: 生物系研究員
- 大竹(小笹)美智子: 生物系研究員
- 佐々木淳: 合成系研究員
- 土屋裕: アリセプトの前の化合物として、『(開発当時) 世界最強の化合物』を合成。
- 日暮邦造: 合成系研究員
- 山西嘉晴: 生物系主任研究員、アリセプトのサブリーダーと同時に生物系グループのリーダー

杉本は研究開発のリーダーとしての役割を果たし、主に初期段階の研究を主導した。杉本はアリセプトの開発に至るまでに、血圧低下剤「デタントール」の開発の経験を有していた(杉本 2005)ⁱ。また、飯村と川上はそれぞれ合成化学および CADD のスペシャリストとして、リード化合物からアリセプトを見出す過程で重要な役割を果たした。

アリセプトの研究を開始した当時、エーザイは 1982 年に筑波研究所を設立したばかりであり、内藤専務(後の代表取締役社長)が社内の創薬開発を強力に推し進めていた。研究領域ごとに化学合成と薬理を統合し、エーザイの研究所内を6つの疾病領域別の研究室、感染症(1室)、脳神経(2室)、消火器(3室)、循環器(4室)、喘息・アレルギー(5室)、血液(6室)に分け、それぞれの研究室内で探索研究チームを設けられた。これによって、探索の段階で、化学合成の専門家と薬理の専門家の密接な協力が可能となった。同時に、組織間の新薬開発への競争意識を生み出すことともなった(小野 2004)ⁱⁱ。また、内藤専務の号令により「夜9時前に帰宅してはダメだ」、「土曜日でも出勤しなさい」、「一週間に5検体以上合成しなさい」などの号令が下されるなど、新薬を先んじて生み出すための競争が社内に存在した(図4)。ただし、新たに設立された研究所の中で、研究室間の研究員同士は綿密なコミュニケーションを図ることができた(飯村・川上氏インタビューより)。

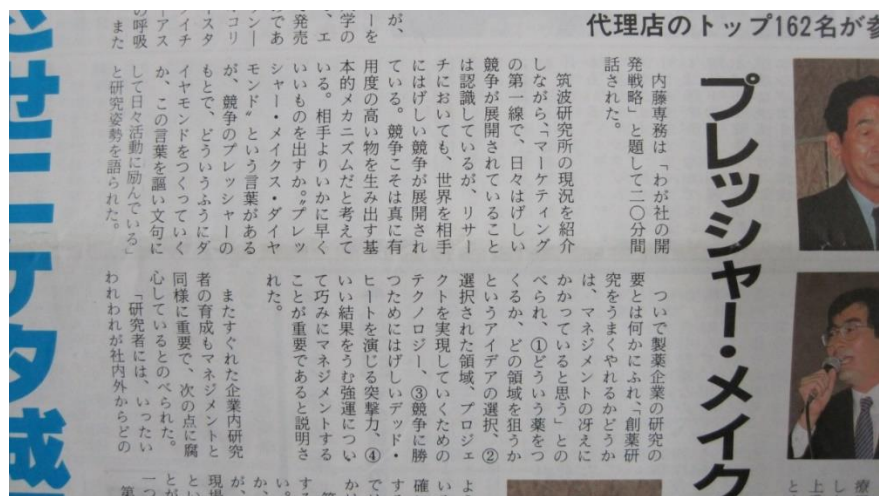


図 4. アリセプト開発当時のエーザイ社内誌

(出典:『エーザイロータリーニュース』 1986/8/22 日号)

また、エーザイは研究開発部門のつくば移転に従い、新卒の研究員を積極的に採用した(小野 2003)ⁱⁱⁱ。内藤専務のリーダーシップと同時に、アリセプトの研究においては杉本には大きく権限が与えられた。これは、エーザイはボトムアップ型の研究開発体制が採られていたためである。

また、エーザイは大手製薬企業としては比較的歴史の新しい企業であるが、当時医薬品業界に多かった海外企業からの導入品(ライセンスイン)を好まず、製品ラインアップはあくまでも自社開発製品が中心であった。また、補酵素 Q10 等臨床レベルで医薬品として承認を得るまでにハードルが高い製品を開発することに長けていた。

3.3. 基礎研究プログラムへのサイエンスの貢献

強い AChE 阻害活性を持つがバイオアベイラビリティが悪い化合物が見つかり、この化合物の欠点を克服するために、単に酵素活性の強さを求めるだけでなく安定性やバイオアベイラビリティを考慮した CADD を導入することで、化学合成を試みる領域の幅を広げることに寄与した。川上は CADD の技術を習得するため、エーザイでの業務と並行し研究生として筑波大学に在籍した。筑波大学で分子軌道法を学び、エーザイの若手研究員の意見を組み入れユニークな

CADD を駆使し探索の方向性について様々な提案をした。

“幸いなことに筑波大学に計算化学の講座があったので、私は研究生として 2 年ぐらい在籍しました。そこで分子軌道法を学び、それを応用したのが (アリセプトの) アミドの電子構造解析等です。週に 1~2 度、計算化学研究室に行って、教授と構造活性相関に関して深いディスカッションをしました。”(川上氏ヒヤリングより)

また探索の着想・実施のキーとなった脳内アセチルコリンとアルツハイマー認知症の関係は、探索着手の 5-6 年前に提唱されていた。しかしながら、コリン仮説は杉本のチームが研究開発を開始した 1983 年当時、すでに過去のものとなっていた(杉本 2004)^{liii}。しかしながら、「海外のメガファーマ、開発を決めた翌日から 50 人も投入できるようなところとまともに競争しても勝てない」ことを意識した杉本は、研究トレンド上のニッチを選好することを志向した(瀬名 2004)^{liv}。

また、アリセプトの発見自体が脳内 AChE の構造解析とその反応機構の分子的解析に活用され、脳内科学研究に貢献した点は大きい。また、アリセプトの分子構造の調査が臨床試験開始後、イリノイ大学の Hopfinger 教授との共同研究で行われている(Cardozo et al. 1992a)^{lv}, (Cardozo et al. 1992b)^{lvi}。

3.4. 臨床研究プログラムへのサイエンスの貢献

アリセプトがアルツハイマー型認知症治療剤の先行医薬品となった背景として、今日では患者数が非常に多いアルツハイマー型認知症も、アリセプト開発着手以前は患者数の少ない疾患といわれ、マーケットの観点から AChE 阻害剤の開発に着手するメーカーが少なかった。ところが CT, MRI 等画像解析診断技術の進歩によりアルツハイマーと診断される患者が激増し、先行医薬品であるアリセプトの重要性、優位性が増加した(4.4 に後述する)。

4. 医薬品が与えた影響

4.1. 医薬品の経済効果

アリセプトの売上は、2011年の日本での年間売上1440億円、特許満了前の2010年の世界総売り上げは3561億円であった。その後、特許切れに従い売上は減少している(図5)。

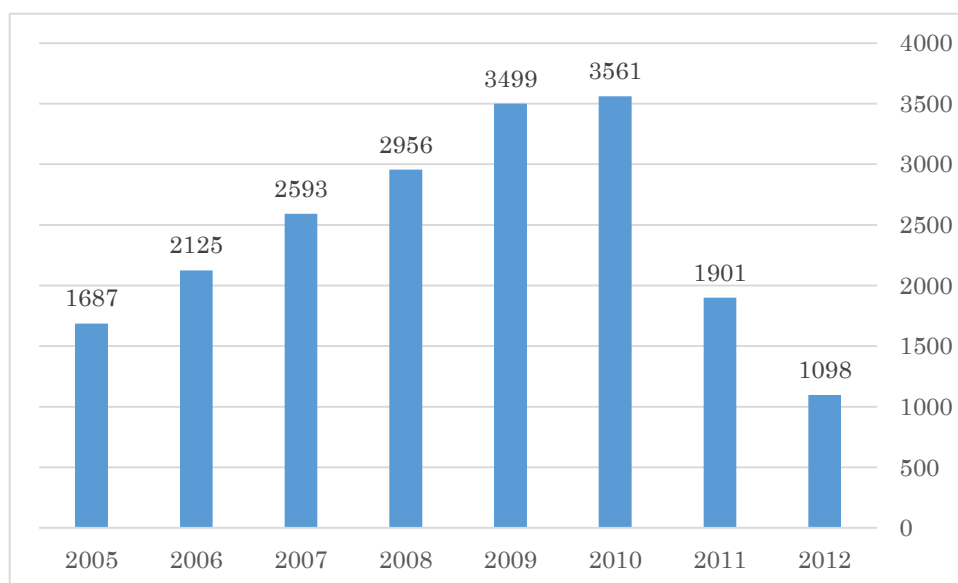


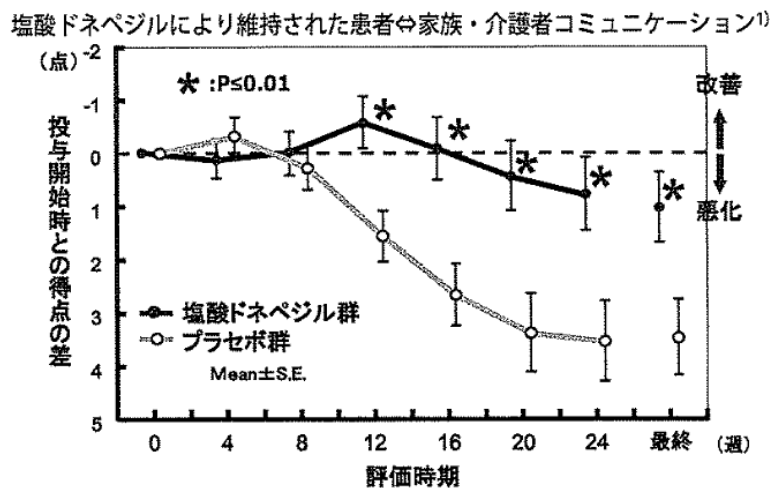
図5. アリセプトの世界全体の売上

(出所. 「Pharma Future」セジデム・ストラテジックデータ

(株)ユート・ブレーション事業部 [単位: 100万米ドル])

4.2. 医薬品の患者へのインパクト

アリセプトは認知症の進行を半年から 1 年程度止める効果があるが、患者の寿命まで認知症が進行して介護費が発生することを考えると、介護費の発生する期間を 1 年短縮する効果は、患者、患者の家族、公的機関の支出・労力を軽減させ QOL(クオリティ・オブ・ライフ)を向上させる効果がある。(池田, 山田, 池上; 2010) では, QALY (質調整製造年) を用いた費用対効果分析を行うことで, アリセプトが他のアルツハイマー型認知症治療薬に比べ高い効果を持つことが示されている^{lvii}.



Crichton の患者家族の調査票として患者家族により評価。Crichton の尺度は見当識、会話能、家族や介護者と協調性、落ち着きのなさ、着衣と服装、仕事や社会的活動、余暇活動の 7 項目からなり、合計 56 点満点で評価する。

図 6. アリセプトの効果 (出典: 梅田 (2002) 奇跡の新薬開発プロジェクト)

4.3. 外部組織との競争状況 (事前, 事後)

4.3.1 事前および開発中の競争状況

アリセプトを代表とするアセチルコリン系作動薬の他にも、セロトリン系作動薬、脳循環代謝改善薬などの開発が試行された(高橋 2001)^{lviii}。またアリセプトの合成後は、アリセプトが先行品のベンチマークとなったため、武田の TAK-14, Pfizer の CP-118954 等多くの類似構造化合物が開発された。図 9 に示すように、これらの化合物にはすべて N-ベンジルピペリジンという部分構造が存在しているが、近年まで臨床開発に成功し日本での上市を果たしたのはアリセプトのみであった(表 1)。多くの場合、第二相臨床試験または第三相臨床試験での比較試験を通じプラセボ群との有意な差異が確認できる開発は断念されている。なお、これらの化合物の物質特許の多くはアリセプトの基本特許である US4895841 を引用している。

これら後発企業の中には、自社開発を断念した結果エーザイとの提携を選択したファイザーのような企業も存在した。

“ファイザーは第 2 相試験中の候補品を持っていましたが、私たちはすでに第 3 相試験に入っていたのです。おそらくファイザーは、アリセプトを合成して比較したはずですが。第 2 相試験までやっている社内候補品をやめて、エーザイと販売提携したんです。ある意味ではファイザーが販売提携してくれたことが、アリセプトが一気にブロックバスターになる非常に大きなきっかけだった。”(杉本八郎氏ヒヤリングより)

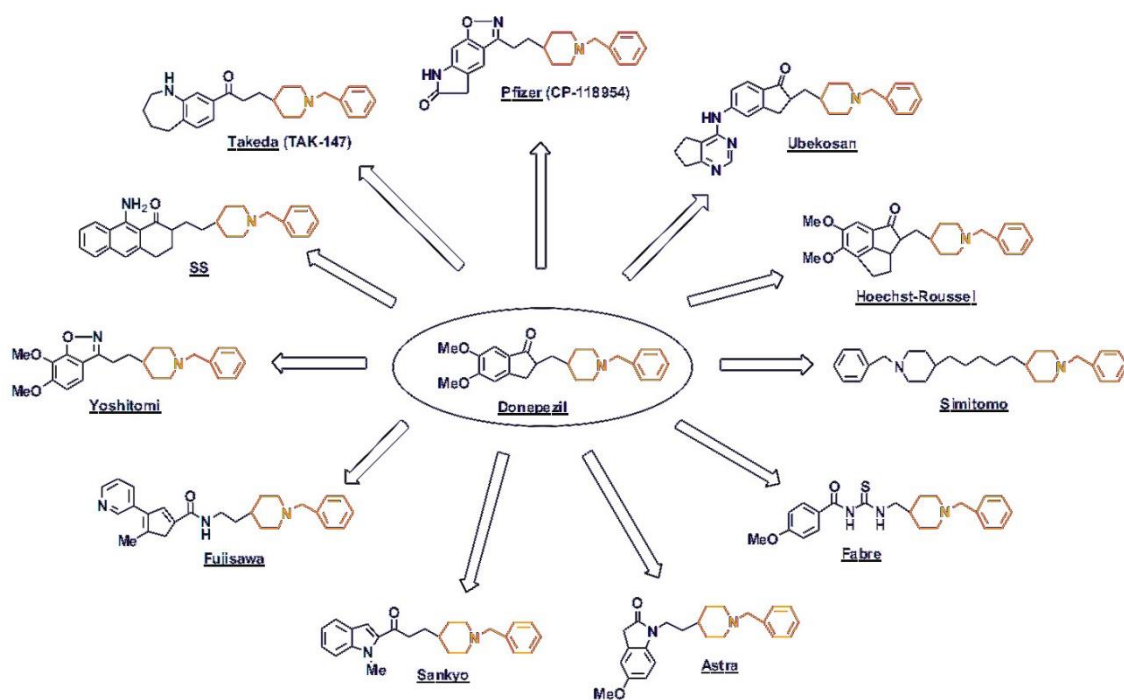


図 9. 塩酸ドネペジル関連化合物

(赤色は N-ベンジルピペリジンを示す, 引用: 杉本 2004)^{ix}

表 1. 塩酸ドネペジル関連化合物 (ベンジルペジリミン誘導体) の開発状況

(引用: Medtrack データベース[開発状況], USPTO データベース[特許情報])

企業名	治験番号, 一般名	開発の状況	米国特許番号	公開日	出願日	アリセプト基 礎特許一次 引用
武田薬品工業	TAK-147, zanapezil	第三相臨床試験 (2009年)後中止	US5273974	1993/1 2/28	1991/1 1/22	Yes
ファイザー	CP-118954, icopezil	第二相臨床試験 (1995年)後中止	US6498255	2002/1 2/24	2001/9/ 19	Yes
Ube Industries	UR1827	前臨床試験で開発を 中止	US5610303	1997/3/ 11	1993/1 0/1	Yes
Hoechst-Roussel	Hextol	第三相臨床試験 (2000年)後, アル	US6028083	2000/2/ 22	1997/7/ 25	Yes

		ツハイマー治療薬としての開発を中止				
大日本住友製薬	AC3933	第二相臨床試験 (2009年)後中止				No
Pierre Fabre SA	F14413	前臨床試験で開発を中止	-	-	-	-
Astra	AZD0328	第二相臨床試験 (2010年)後中止	US6110914	2000/8/29	1998/7/10	No
三共薬品	BGC200406	前臨床試験で開発を中止	-	-	-	-
藤沢薬品工業	FK960, FK962	第二相臨床試験 (2003年)後アルツハイマー病での試験を中止	US5250528	1993/10/5	1992/10/8	Yes
吉富製薬	(不明)	(不明)	US5141930	1992/8/25	1991/7/8	Yes
Arena Pharmaceuticals Inc SSP CO LTD	T-82	第二相臨床試験 (2004年)後中止	US6218402 B1	2001/4/17	1999/6/9	No

4.3.2 アルツハイマーに係る研究開発の状況

アリセプト研究開発当時のアセチルコリン仮説に係る企業の研究開発の状況を調査するため、アセチルコリン仮説に係る論文数を論文情報データベース Web of Knowledge より抽出した¹。

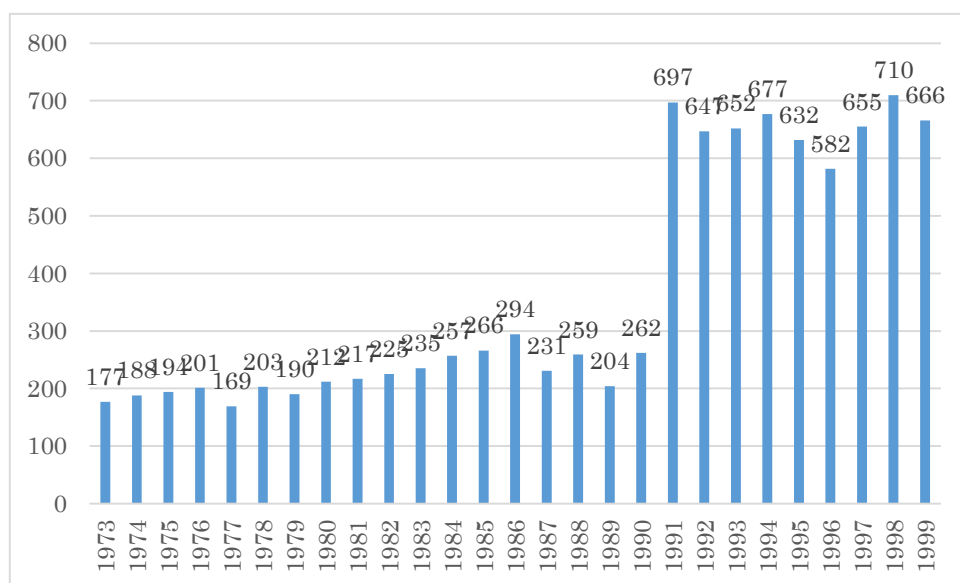


図 10. アセチルコリン仮説に係る論文数推移 (出所: Web of Knowledge)

図 10 に年ごとの論文数推移を示す。エーザイがアリセプトの研究開発を行っていた 1980 年代においては、1980 年から塩酸ドネペジルが創製された 1986 年にかけては論文数が増加し続けたものの、その後減少している。

続いて、アリセプトの研究開発が行なわれていた段階での国内外のアセチルコリン仮説に係る企業の研究状況を確認するため、1973 年から 1986 年までの公刊数を組織ごとに求めた(表 2)。当該期間に公開された論文は合計 3,028 件であり、うち企業所属の研究者による論文数は 21 件と、全体の 0.7%に過ぎない。欧米の製薬企業ではグラクソ・スミスクラインやノバルティス、Sandoz などが、日本の製薬企業では住友化学や三菱化成がアセチルコリン仮説に係る論文を公刊している。

¹ TS=(acetylcholinesterase) AND PY=(1973-1999) で抽出した。

表 2. アセチルコリン仮説関連論文の所属企業別公刊数
[1987-1986 年] (出所: Web of Knowledge)

企業名	件数
GLAXOSMITHKLINE	6
住友化学	4
NOVARTIS	4
SANDOZ LTD	3
PFIZER	3
三菱化成	3

続いて、アリセプトの臨床開発が開始され日本で上市されるまで、1987 年から 1999 年の間の論文公刊数を求めた。表 3 に示す。当該期間における論文公刊数は 6,874 件である。うち、企業による論文数は 238 件であり、全体の 3.46% である。

図 9 および表 1 に示した通り、エーザイのアリセプトの開発以後にベンジルペリジン誘導体を開発していた、ファイザー、武田、HOECHST MARION ROUSSE などの企業が多くの論文を当該分野で公刊していることが確認できる。

また、エーザイは当該期間中 31 本の論文を公刊しており、同じ日本企業である武田(12 本)、欧米の製薬企業である Bayer (25 本)、ノバルティス (23 本)、ロシュ(19 本)などに比べてもより多くの論文を公刊している。いち早くアセチルコリン仮説に着目することで、エーザイが当該分野での研究開発をリードできたことを示している。

表 3. アセチルコリン仮説関連論文の所属企業別公刊数
[1987-1999 年, 論文公刊数 2 以上] (出所: Web of Knowledge)

企業名	区分	件数
PFIZER	欧米	37
EISAI CO LTD	日本	31

BAYER AG	欧米	25
NOVARTIS	欧米	23
ROCHE HOLDING	欧米	19
MERCK COMPANY	欧米	16
TAKEDA CHEM IND LTD	日本	12
SANDOZ PHARMA LTD	欧米	10
DUPONT	欧米	7
SANOFI	欧米	7
GLAXOSMITHKLINE	欧米	6
HOECHST MARION ROUSSEL INC	欧米	6
NIPPON KAYAKU CO LTD	日本	5
NIKKEN CHEM CO LTD	日本	4
MITSUBISHI KASEI INST LIFE SCI	日本	4
SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD	日本	4
ELI LILLY COMPANY	欧米	4
GEOCENTERS INC	欧米	3
DAIICHI PHARMACEUT CO LTD	日本	3
SCHERING PLOUGH CORPORATION	欧米	2
MITSUBISHI KASEI CORP	日本	2
IMMUNOTECH SA	欧米	2
FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD	日本	2
BRISTOL MYERS SQUIBB CO	欧米	2
ASAHI CHEM IND CO LTD	日本	2

4.3.3 アルツハイマー病関連分野における特許の動向

特許データベースである Thomson Innovation よりアブストラクトに “Alzheimer's disease” という文言を含む特許を米国特許から抽出したところ 16,717 件取得できた²。図 11 に年別の特許数を示す。アリセプトの基本発明が登録された以前は当該分野での特許出願は殆どなく、エーザイが先駆的であったことをよく示している。

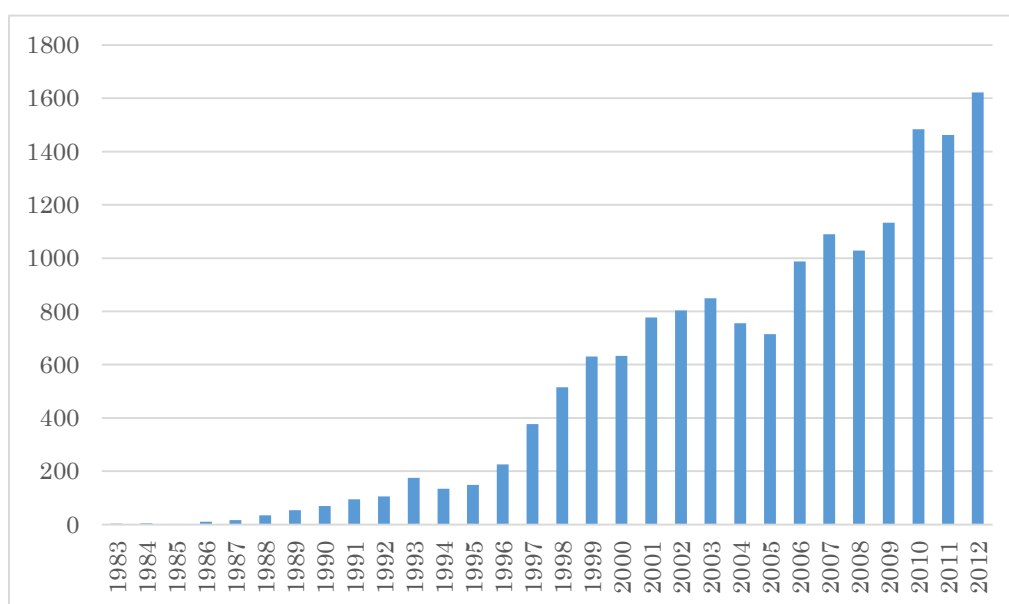


図 11. アルツハイマー関連特許の出願年別推移 (出所: Thomson Innovation)

続いて、表 4. に主な譲渡人の上位 15 件を示す。ファイザーやロシュ、イーライリリーなど主な米国企業が上位を占めることが確認できる。また日本企業を抽出すると、武田が 104 件、エーザイが 83 件 (※. 関連会社含む) と、論文の公刊数と同様日本企業の中ではエーザイが比較的多くのアルツハイマー関連特許を出願していることが確認できる。

² AB= Alzheimer's disease で抽出した。

表 4. アルツハイマー関連特許の主な譲渡人 [上位 15 件]

(出所: Thomson Innovation)

企業名	公開件数
PFIZER	431
HOFFMANN LA ROCHE	400
LILLY CO ELI	330
SQUIBB BRISTOL MYERS CO	307
VERTEX PHARMA	292
MERCK SHARP & DOHME	283
ASTRAZENECA AB	276
WYETH CORP	257
MERCK & CO INC	216
SMITHKLINE BEECHAM CORP	211
JANSSEN PHARMACEUTICA NV	179
WARNER LAMBERT CO	169
UNIV CALIFORNIA	168
SCHERING CORP	155
ELAN PHARM INC	149

図 12. に、エーザイによるアルツハイマー関連特許の年別推移を示す。1989 年に出願された特許には発明者の一員として杉本が名を連ねている。杉本の特許数は合計 10 本であり、うち 7 本は 1997 年までの 8 年間に集中しており、エーザイのアルツハイマー特許のうち約半数に発明者として関与していることが確認できる。

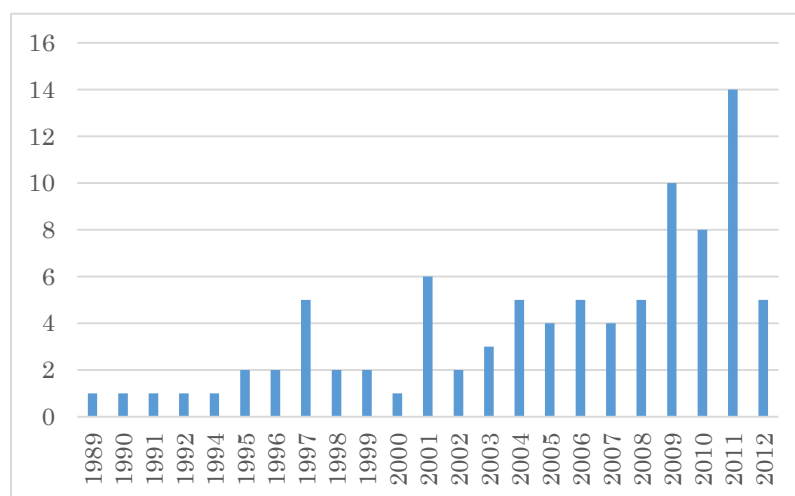


図 12. エーザイによるアルツハイマー関連特許の年別推移
(出所: Thomson Innovation)

4.3.4 上市後の競争状況

米国で最初に承認されたアルツハイマー病治療薬はタクリン (1993 年) である。その後、1996 年にアリセプトが承認された。次いで、*Galanthus woronowii* という植物から発見された化合物であり、従来筋無力症の治療に用いられていたガラントミンは 2001 年に承認された。また、フィゾスチグミンと似た化学構造を有するリバスチグミンは 2007 年承認された。ノバルティスファーマが製品名イクセロンパッチ、小野薬品工業がリバスタッチパッチとして販売している(杉本 2006)¹⁾。

2014 年現在では、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬としてレミニール(ヤンセンファーマ、武田薬品工業)、イクセロンパッチ(ノバルティスファーマ)およびリバスタッチパッチ(小野薬品工業)が 2011 年より販売されている。主なアルツハイマー病治療薬の売上推移を図 13 に示す。

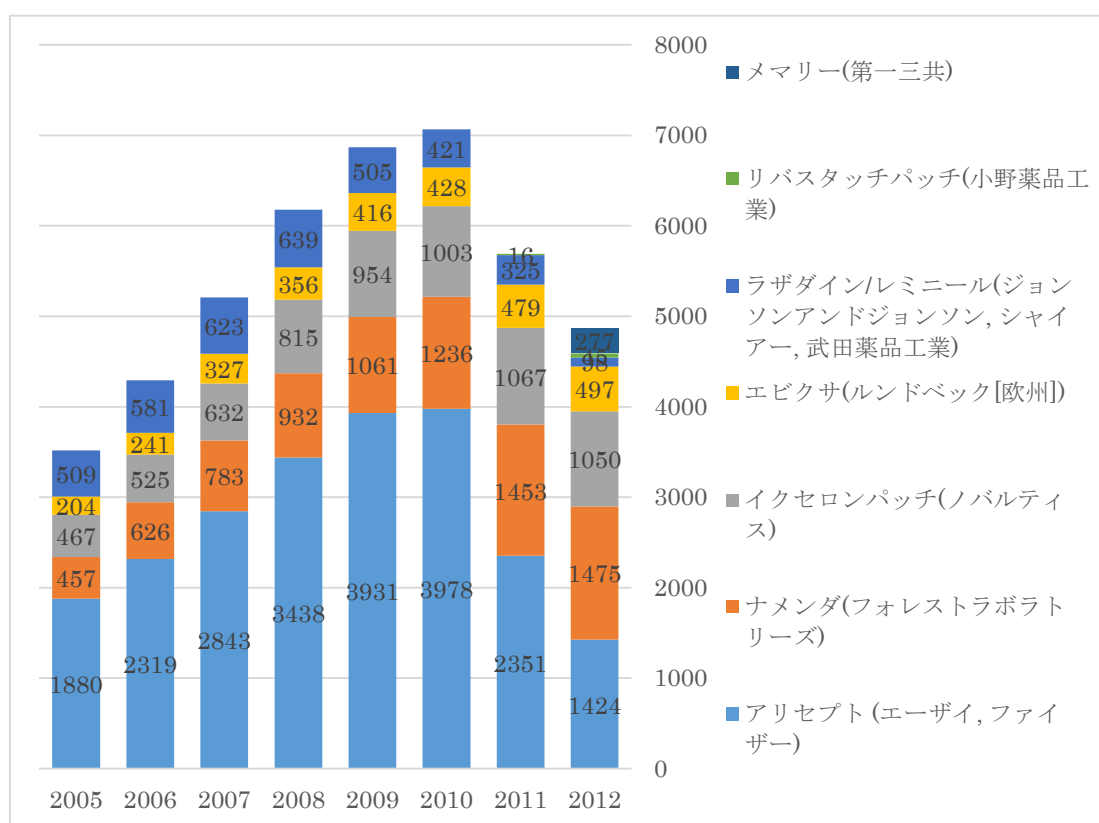


図 13. 主なアルツハイマー治療薬の売上推移

(出所. 「Pharma Future」セジデム・ストラテジックデータ(株)
 ユート・ブレン事業部 [単位: 100 万米ドル])

4.4 脳の画像解析, 特に MRI 普及によるアルツハイマー病診断の変化

近年のアルツハイマー病患者として認定される患者数の増加には, MRI による脳検査の普及が大きく寄与している. MRI (functional Magnetic Resonance Imaging) を用いたアルツハイマー症の診断に係る研究は, 1980 年代中頃から報告されており, 1990 年にはラットを用いたコリン作動性中枢神経支配の研究が公刊されている(絹谷 1990)^{ixi}. また 1994 年には, (Minoshima et al. 1994) らが MRI を用いた画像診断でのアルツハイマーの早期発見手法について Lancet 誌に報告した^{lxii}.

MRI を用い脳血流測定が行えることの意義として (1) 低下の分布から比較的早期に症例を抽出できること, (2) 病型の分類が可能であること, (3) 組織障害の深度を測定できる点にある. 精神疾患や他の認知症とアルツハイマー病を区別できることで, 前頭側頭型認知症

の場合アリセプトの投与によって症状が悪化するリスクを未然に抑止することができる(下瀬川 2011)^{lxiii}.

MRI の研究開発を行った島津製作所では、1980 年より NMR-CT の調査研究を開始し、翌年にはプロジェクトを立ち上げている。しかしながら、当時の関心は脳腫瘍などの疾患が中心であり、アルツハイマー病の診断は MRI の主な対象としては捉えられていなかった(清水公治先生インタビューより)。当時の技術的な中心テーマは、画像の向上および脳内容量測定ノウハウ蓄積であった。

その後、技術進展が進み高解像度で脳機能画像を MRI を用い取得出来るようになった(武尾 1996)^{lxiv}。今日非侵襲脳機能イメージングとして知られるこうした手法では、(1) 神経活動によって生じる神経電流を計測する手法、(2) 局所の脳血流変化を計測する手法の 2 つが活用されている(清水 2010)^{lxv}。

こうした MRI の技術革新はアルツハイマー病診断における MRI 活用へと繋がっている。若年性アルツハイマー病の診断では、従来用いられてきた長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) 等の神経心理検査と、頭部 CT 検査および頭部 MRI 検査を組み合わせることで、発症初期からの変化を明らかにすることができる。これは、MRI 検査では前額断や矢状断での撮像が可能であるため、海馬の萎縮などを検出できるためである(木村 2001)^{lxvi}。また、老年性アルツハイマーの診断では、アルツハイマー病と完治しうる他の認知症との識別を行うため診断時 MRI を利用している(河野 2004)^{lxvii}。また、アリセプト等のアルツハイマー病治療薬を用いた早期治療を目的とした、MRI と分析ソフトウェアを組み合わせた診断支援ソリューションである“早期アルツハイマー型痴呆診断支援システム(VSRAD)”の開発が、大日本印刷及びビーザイの共同開発の元行われている(後藤 2006)^{lxviii}。

以上、MRI を中心として画像診断の進歩を述べたが、アリセプトの開発時期は脳の画像解析技術が医療機関で普及した時期と一致した。X 線 CT、MRI による脳の画像解析は認知症の患者が脳梗塞によるものではなく脳の異常萎縮即ちアルツハイマー病であることを示唆した(Wahlund 1996)^{lxix}。

このような脳の画像解析技術の進歩によりアルツハイマー症と診断される患者が急増するとともに、前述のようにアリセプト開発期の 1989 年～1998 年に今まで認知症に用いられてきた脳代謝改善剤（脳梗塞後の血流改善効果を持つ）の医薬品承認が厚労省により取り消された。

つまり、臨床現場での画像解析診断のイノベーションによりアリセプトは開発期間中に適用患者が増大するとともに(図 1 参照)、認知症治療薬として有効であると判断されていた医薬品が市場から淘汰された。1999 年にアリセプトが上市された後、2001 年頃からは、MRI 画像より皮質を抽出し、同様に Z スコア画像を用いて海馬傍回の萎縮を評価すれば 80%程度の正診率でアルツハイマー病の判別が可能となった(今林悦子 2010)^{lxx}。また MRI による画像解析により、脳の局所の形態学的以上と血流低下が鮮明に映し出されることで、痴呆性疾患の鑑別診断と痴呆の段階づけがより明確に行われるようになった(宇野 2002)^{lxxi}。明確なアルツハイマー治療の作用機作を持った医薬品と進歩した MRI 等画像診断技術の組み合わせにより、アルツハイマー病の診断と治療に関する研究が促進された(宇野 2003)^{lxxii}

5. おわりに

アリセプトの特色として、以下の点が挙げられる。

(ア) 競合企業が認知症の治療薬の開発に際し脳代謝改善や脳血流量改善など別の作用機序に着目するなか、当時主流ではなかったが、科学的な検証がまだ十分には行われていなかったアセチルコリン仮説に着目し研究開発を行ったこと

(イ) リード化合物の生体利用率の低さという困難に直面し、社内での公式な研究開発プロセスから外れかけたものの、ヤミ研究により研究を進展させ、その結果研究開発を継続することができたこと。

(ウ) 開発チームの特色として、プロジェクトリーダーである杉本氏が情熱を持って研究開発プロジェクトの開始から臨床開発の開始まで一貫して従事したこと。同時に、同氏が若手研究者を登用し、その長所を引き出すことで研究開発の新陳代謝を図りプロジェクトを成功に導いたことが指摘できる。たとえば、最終的に塩酸ドネペジルの合成に成功した飯村は抗生物質の合成で実績のある大学研究室の博士課程の出身の新人であり、研究室での経験を生かした合成プロセスを導入した。また、川上氏は CADD を大学から導入することにより合成の領域を拡大し成功に貢献した。

(エ) 開発環境の特色として、開発当時新たに設立された筑波研究所という環境下で、疾患領域ごとに化学合成と薬理のグループが統合された組織でアリセプトの開発に従事した結果、探索段階で両者の間の密接な関係が実現されたこと。同時に「プレッシャー・メイクス・ダイヤモンド」の標語が示唆するように、疾患領域ごとに区分された研究グループの間の強い開発競争が促進されたこと。

(オ) アリセプトは事実上世界初のアルツハイマー型認知症治療薬であり(First in Class)、かつ長らく後発薬が登場せず Best In Class として市場をほぼ独占できたこと。脳血流量改善剤が次々と承認取り消しになり認知症治療薬分野から撤退する企業が続出し、同時に、AChE を作用機序とする後続薬を開発した製薬企業のほとんどは臨床試験

で従来薬あるいはプラセボ群との間で有意性を示すことができなかった。これはアリセプトの探索研究が、効果と副作用の間の狭い道を、徹底した探索研究で探り当てたことを示唆している。

(カ) MRI の普及により脳、特に海馬の収縮を検出できるようになり、アルツハイマー病の早期診断および検出が可能となったこと。これにより、従来他の認知症と判断されていた患者がアルツハイマー型認知症として認定されるようになり、結果としてアリセプトの市場を広げる効果を持ったこと。

Appendix

A1 文献の把握

A1.1 発明・開発に直接的に対応した基本特許

アリセプトの基本特許は、1988 年に出願された「環状アミン誘導体」である。

特許の請求範囲として、「(21) 環状アミン誘導体およびその薬理的に許容出来る塩を有効成分とする各種老人性痴呆症治療・予防剤」および「(22) 各種老人性痴呆症がアルツハイマー型老年痴呆である請求項 21 記載の治療・予防剤」が明記されている。また発明の効果として、主に以下の三点が挙げられている。

- アルツハイマー型老年痴呆、脳卒中（脳出血、脳梗塞）、脳動脈硬化症、頭部外傷に従う脳血管障害、脳炎後遺症、注意力低下、言語障害、意欲低下、情緒障害、記録障害、幻覚-妄想状態、行動異常などの治療、予防、緩解、改善などに有効
- 強力かつ選択性の高い抗コリンエステラーゼ作用を有するので、これらの作用に基づく医薬としても有用
- アルツハイマー老年痴呆のほか、ハンチントン舞踏病、ピック病、晩発性異常症などにも有用

この日本特許に対応する米国特許は 1988 年 6 月 20 日に出願された“Cyclic amine compounds with activity against acetylcholinesterase(US4895841A)” および 1989 年 10 月 18 日に出願された“Treatment of Alzheimer’s disease (US5100901A)” である。

<日本特許>

公開(JPA) 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	公告(JPB) 公告日	特許(B2) 登録日
昭64-79151	エーザイ株式会社			昭62-155058		
1989/3/24	杉本 八郎, 土屋 裕, 日暮 邦造, 苅部 則夫, 飯村 洋一, 佐々木 淳, 山西 嘉晴, 小倉 博雄, 荒木 伸, 小笹 貴史, 窪田 篤彦, 小笹 美智 子, 山津 清實	環状アミン誘導体	1987/6/22 (日本)		1988/6/22	

<米国特許>

公告番号	出願人/発明者	特許名	優先日	出願日	公開日
US4895841 A	Eisai Co., Ltd. / Hachiro Sugimoto, Yutaka Tsuchiya, Kunizou Higurashi, Norio Karibe, Youichi Iimura, Atsushi Sasaki, Yoshiharu Yamanishi, Hiroo Ogura, Shin Araki, Takashi Kosasa, Atsuhiko Kubota, Michiko Kosasa, Kiyomi Yamatsu	Cyclic amine compounds with activity against acetylcholinesterase	1987/6/22	1988/6/20	1990/1/23
US5100901A	Eisai Co., Ltd. / Hachiro Sugimoto, Yutaka Tsuchiya, Kunizou Higurashi, Norio Karibe, Youichi Iimura, Atsushi Sasaki, Yoshiharu Yamanishi, Hiroo Ogura, Shin Araki, Takashi Kosasa, Atsuhiko Kubota, Michiko Kosasa, Kiyomi Yamatsu	Treatment of Alzheimer*s disease	1987/6/22	1989/10/18	1992/3/31

A1.2 発明の内容を最初に記述した科学技術文献 (基本論文)

アリセプトの特性・特徴を包括的に記述した最初の文献として、1992年に公刊された以下の文献が挙げられる。

- SUGIMOTO, H; IIMURA, Y; YAMANISHI, Y; YAMATSU, K (1992) "SYNTHESIS AND ANTIACETYLCHOLINESTERASE ACTIVITY OF 1-BENZYL-4-[(5,6-DIMETHOXY-1-INDANON-2-YL)METHYL]PIPERIDINE HYDROCHLORIDE (E2020) AND RELATED-COMPOUNDS", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2, 8, pp.871-876.

A1.3 医薬品の発明・開発過程を総合的に記述した文献

学術文献としてアリセプトの研究開発過程が総合的に記述された文献として、以下の2つが挙げられる。(梅田 2002) ではアリセプトの開発までに至る研究過程を時系列に沿って記述している。また (杉本 2010) ではアリセプトの研究開発過程における杉本の役割が詳述されている。

- 梅田悦生 (2002) 『奇跡の新薬開発プロジェクト』, 講談社プラスアルファ新書
- 杉本八郎 (2010) 『杉本八郎創薬への途—新薬創薬概論、創薬へ続く 10 の物語』, 京都廣川書店

A2 引用分析

A2.1 基本特許の後方引用分析

基本特許では、US4895841 において特許文献が一編、US5100901 において非特許文献が 2 編引用されている。非特許文献はいずれも自己引用であるが、後者の杉本による論文は論文データベース上該当する論文を検出できなかった。

<引用特許: US4895841>

公告番号	出願人/発明者	特許名	優先日	出願日	公開日
US3476759A	Mcneilab Inc. / Vasken Paragamian	2- and 3-(4-piperidyl) indanes and indanols	1967/5/2	1967/5/2	1969/11/4

<引用非特許: US5100901>

参照文献	引用目的
IIMURA, Y; MISHIMA, M; SUGIMOTO, H (1989) "SYNTHESIS OF 1-BENZYL-4-[(5,6-DIMETHOXY[2-C-14]-1-INDANON)-2-YL]-METHYLPIPERIDINE "Preparation . . . Inhibitors, Sugimoto et al. p. 763, Dec. 1988."	その疾患を治療するための医薬品の標的 (不明)

A2.2 基本論文の後方引用分析

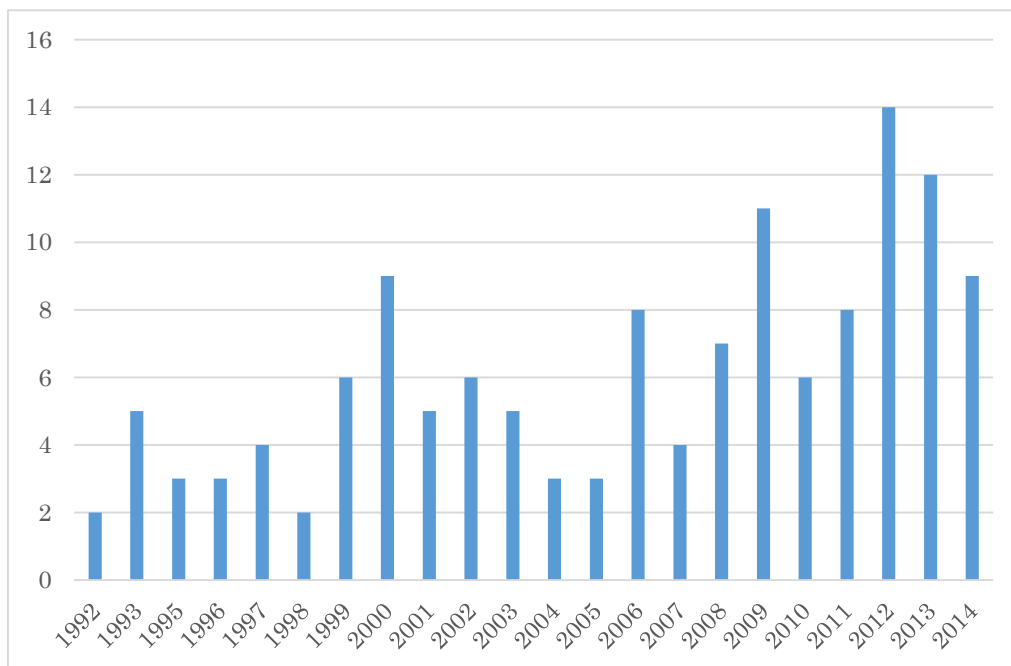
基本論文では6編引用されている。うち、自己引用が5編を占める。

参照文献	引用目的
CARDOZO, MG; IIMURA, Y; SUGIMOTO, H; YAMANISHI, Y; HOPFINGER, AJ (1992) "QSAR ANALYSES OF THE SUBSTITUTED INDANONE AND BENZYLPIPERIDINE RINGS OF A SERIES OF INDANONE BENZYLPIPERIDINE INHIBITORS OF ACETYLCHOLINESTERASE", <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 35, 3, pp.584-589.	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
CARDOZO, MG; KAWAI, T; IMURA, Y; SUGIMOTO, H; YAMANISHI, Y; HOPFINGER, AJ (1992) "CONFORMATIONAL-ANALYSES AND MOLECULAR-SHAPE COMPARISONS OF A SERIES OF INDANONE BENZYLPIPERIDINE INHIBITORS OF ACETYLCHOLINESTERASE", <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 35, 3, pp.590-601.	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
ELLMAN, GL; COURTNEY, KD; ANDRES, V; FEATHERSTONE, RM (1961) "A NEW AND RAPID COLORIMETRIC DETERMINATION OF ACETYLCHOLINESTERASE ACTIVITY", <i>Biochemical Pharmacology</i> , 7, 2, pp.88-&.	当該研究に先行している従来技術の説明
IIMURA, Y; MISHIMA, M; SUGIMOTO, H (1989) "SYNTHESIS OF 1-BENZYL-4-[(5,6-DIMETHOXY[2-C-14]-1-INDANON)-2-YL]-METHYLPIPERIDINE HYDROCHLORIDE (E2020-C-14)", <i>JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS & RADIOPHARMACEUTICALS</i> , 27, 7, pp.835-839.	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
SUGIMOTO H (1989) (unknown), <i>7th French Jap S Med</i> , p.78	同上
SUGIMOTO, H; TSUCHIYA, Y; SUGUMI, H; HIGURASHI, K; KARIBE, N; IIMURA, Y; SASAKI, A; KAWAKAMI, Y; NAKAMURA, T; ARAKI, S (1990) "NOVEL PIPERIDINE-DERIVATIVES - SYNTHESIS AND ANTIACETYLCHOLINESTERASE ACTIVITY OF 1-BENZYL-4-[2-(N-BENZOYLAMINO)ETHYL]PIPERIDINE DERIVATIVES", 33, 7, pp.1880-1887.	同上

A2.3 基本特許の前方引用分析

- 年次被引用数推移

基本特許は 2013 年までに 135 回、米国特許からは合計 260 回特許からの引用が行われている。年あたりの引用数は近年増加の傾向を見せている。



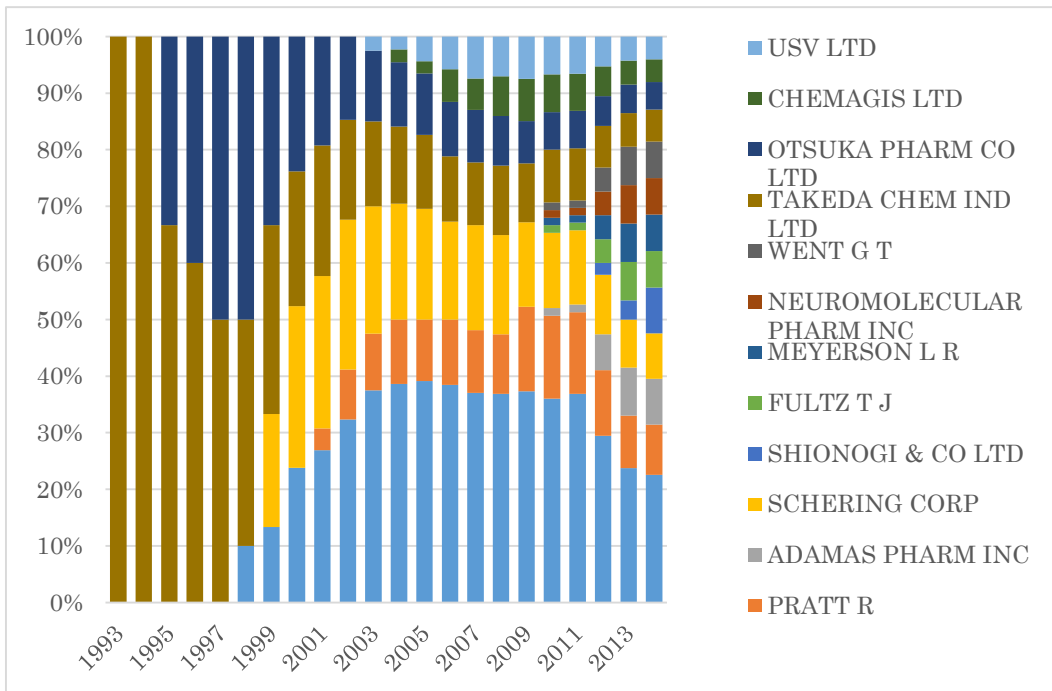
- 主な引用元組織（全期間）

基本特許を引用する主な組織を以下に示す。エーザイが 29 件と最も多い。また、武田製薬 (12 件)、シェーリングプラウ(10 件)、塩野義製薬(10 件)、大塚製薬(6 件)と製薬企業からの引用が多く確認できる。

引用元組織	件数
EISAI CO LTD	29
TAKEDA CHEM IND LTD	12
PRATT R	11
ADAMAS PHARM INC	10
SCHERING CORP	10
SHIONOGI & CO LTD	10
FULTZ T J	8
MEYERSON L R	8
NEUROMOLECULAR PHARM INC	8
WENT G T	8
OTSUKA PHARM CO LTD	6
CHEMAGIS LTD	5
USV LTD	5

- 主な引用元組織の推移(全期間[累積])

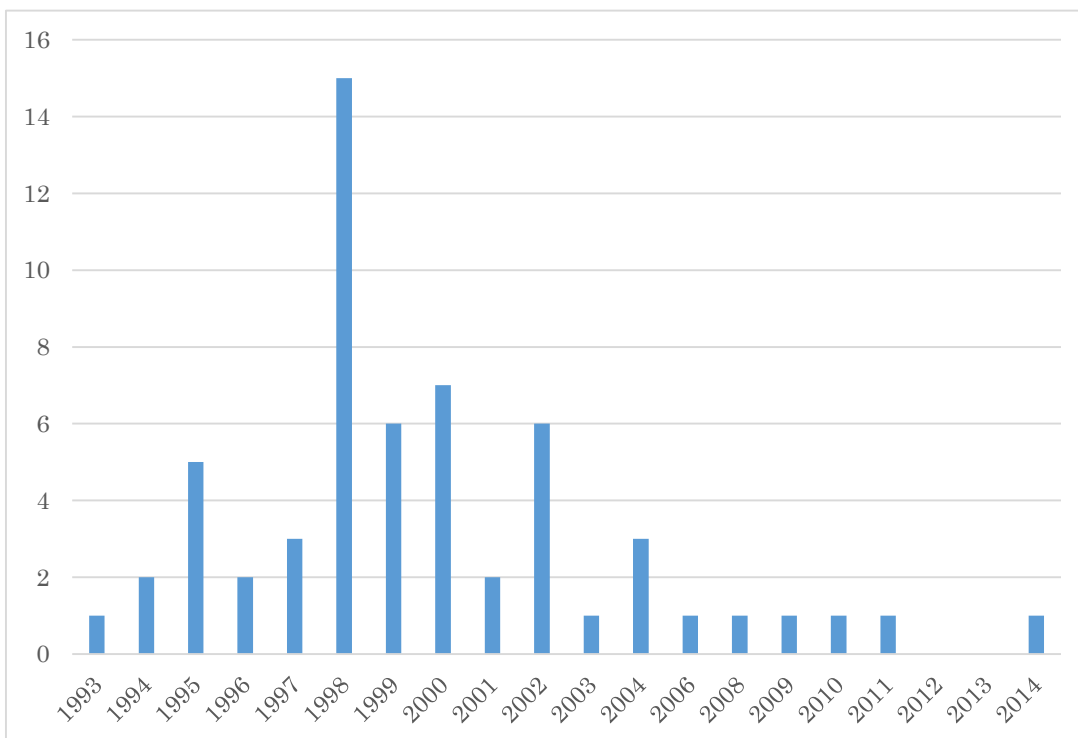
基本特許を引用する主な組織の変遷を以下の図に示す。特許出願直後は武田製薬による引用が数多く行われていた。続いて、大塚製薬が 1995 年より特許引用を行うようになる。アリセプトの開発元であるエーザイが特許の自己引用を行うのは、アリセプトが上市される 1998 年からである。このように、1990 年代における基本特許の引用はすべて日本の製薬企業によるものであった。上市後、シェーリングプラウが特許引用を開始する。アルツハイマー治療薬が複数新たに上市された 2010 年代には、NEUROMOLECULAR PHARM INC や塩野義製薬などの企業がアリセプトの基本特許を引用した特許を複数公開している。



A2.4 基本論文の前方引用分析

- 年次あたりの引用数

基礎論文の年ごとの被引用数推移を示す。本論文は、2014年までに通算 59 回引用されている。日本にてアリセプトの上市申請が行われた 1998 年に引用数が 15 件まで増加していることが確認できる。



- 主な引用組織（全期間）

基本論文を複数回引用した組織を以下に示す。エーザイが 14 本と、全体の 4 分の 1 弱を占めることが確認できる。ファイザー(5 本)や浜松ホトニクス(3 本)など基本特許は引用していないが基本論文を複数回引用する組織が存在する。

引用元組織	件数
Eisai Inc	14
CSIC	4
PFIZER INC	5
Hamamatsu Photon KK	3
Baylor Coll Med	3
CUNY Mt Sinai Sch Med	2
Organon Labs Ltd	3
Univ Autonoma Barcelona	2
Univ Orleans	2

- 引用先分類（subject category; 全期間）

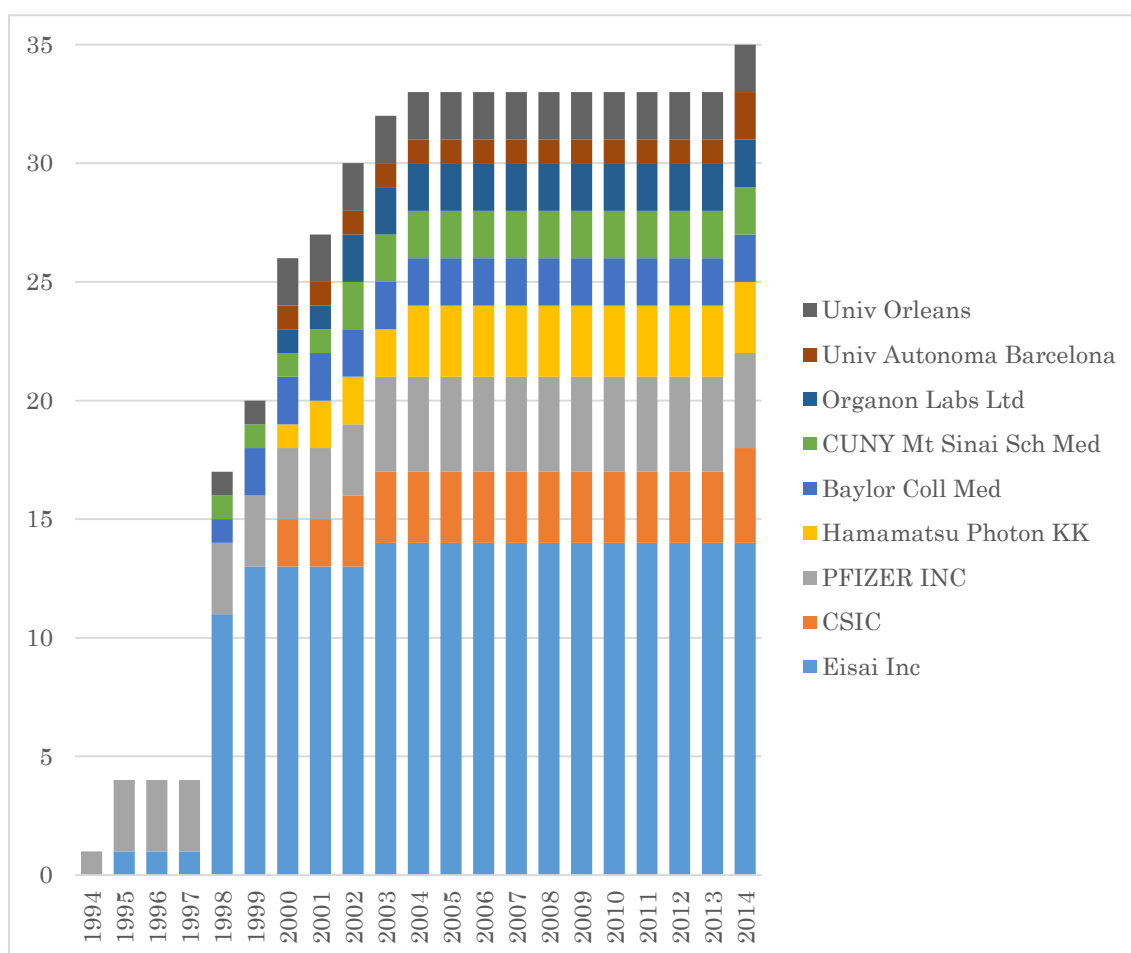
基本論文の主な引用先をリサーチエリアごとに分類した表を以下に示す。”Pharmacology & Pharmacy” および “Chemistry”, アリセプトに大きく関連する “Neurosciences & Neurology” 分野などで多くの引用が行われていることが確認できる。

No	リサーチエリア	論文数
1	Pharmacology & Pharmacy	33
2	Chemistry	16
3	Neurosciences & Neurology	16
4	Psychiatry	8
5	Geriatrics & Gerontology	6
6	Biochemistry & Molecular Biology	5
7	Computer Science	3

8	Biophysics	2
9	Engineering	1
10	General & Internal Medicine	1
11	Physiology	1

-主な引用元組織の推移(全期間[累積])

基礎論文を引用する主な組織の引用数の推移を求めた。ファイザーは初期の段階から引用を行っていること、エーザイの引用数は 1998 年以降増加していること等が確認できる。



引用文献

杉本八郎

1998. 『アルツハイマー病治療薬塩酸ドネペジル開発経緯』, 有機合成化学協会誌 56(4): 320-327.

杉本八郎

2010. 『杉本八郎創薬への途—新薬創薬概論、創薬へ続く 10 の物語』, 京都廣川書店

ii 小野善生 (2003), ビジネス・ケース. エーザイ. アルツハイマー型痴呆症治療薬の開発プロセスと組織マネジメント, 一橋ビジネスレビュー, 春号, pp.133-145.

ii 杉本 八郎, 山西 嘉晴, 小倉 博雄, 飯村 洋一, 山津 清實 (1998) アルツハイマー病治療薬塩酸ドネペジルの研究開発, 薬学雑誌, 119, 2, pp.101-113.

iii 石井正道 (2005), “独創的な商品開発を担う研究者・技術者の研究”, NISTEP

Discussion Paper

iv 厚生労働省 「知ることからはじめよう みんなのメンタルヘルス – 認知症」,

http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_recog.html [2014.02.23 閲覧]

v 高橋正 (2001), アルツハイマー病の認識機能障害に対する治療 –抗痴呆薬開発の現状 –, 順天堂医学, 47 (2), pp.184-190.

vi Medtrack データベース, Epidemiology Report

vii Sekita, A., Ninomiya, T., Tanizaki, Y., Doi, Y., Hata, J., Yonemoto, K., Arima, H., Sasaki, K., Iida, M., Iwaki, T., Kanba, S. and Kiyohara, Y. (2010), Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122: 319–325

viii 小野善生 (2003), ビジネス・ケース. エーザイ. アルツハイマー型痴呆症治療薬の開発プロセスと組織マネジメント, 一橋ビジネスレビュー, 春号, pp.133-145.

ix 溝口敦 (2003) 『日本発！世界技術』 小学館 p.135

x Mohs RC, Davis KL, Tinklenberg JR, Hollister LE, Yesavage JA, Kopell BS (1979),

Choline chloride treatment of memory deficits in the elderly., *The American Journal of Psychiatry*, 136, 10, pp.1275-1277.

^{xi} RENVOIZE, E.B. and JERRAM, T. (1979), Choline in Alzheimer's disease, *New England Journal of Medicine*, 301, p. 330

^{xii} Nickolson, Victor J. , Tam, S. William., Myers, Melvin J., Cook, Leonard. (1990) DuP 996 (3,3-bis(4-pyrindinylmethyl)-1-phenylindolin-2-one) enhances the stimulus-induced release of acetylcholine from rat brain in vitro and in vivo, *Drug Development Research*, 19, 3, pp.285-300.

^{xiii}杉本 八郎, 山西 嘉晴, 小倉 博雄, 飯村 洋一, 山津 清實 (1999) アルツハイマー病治療薬塩酸ドネペジルの研究開発, *薬学雑誌*, 119, 2, pp.101-113.

^{xiv}杉本 八郎, 山西 嘉晴, 小倉 博雄, 飯村 洋一, 山津 清實 (1999) アルツハイマー病治療薬塩酸ドネペジルの研究開発, *薬学雑誌*, 119, 2, pp.101-113.

^{xv}杉本 八郎, 山西 嘉晴, 小倉 博雄, 飯村 洋一, 山津 清實 (1999) アルツハイマー病治療薬塩酸ドネペジルの研究開発, *薬学雑誌*, 119, 2, pp.101-113.

^{xvi} Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS. (1982), The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction., *Science*, 217, 4558, pp.408-414.

^{xvii} 杉本八郎 (2004), 塩酸ドネペジルの研究開発戦略：その光と影("薬剤師がつくる薬物治療"-薬・薬・学の連携-), *日本医療薬学会年会講演要旨集*, 14, pp.146-159.

^{xviii} Summers, W. K. et al, "Use of THA in Treatment of Alzheimer-Like Dementia: Pilot Study in Twelve Patients", *Biological Psychiatry* (1981), vol. 16, No. 2, pp. 145-153. .

^{xix}梅田悦生 (2002) 『奇跡の新薬開発プロジェクト』, 講談社プラスアルファ新書

^{xx}杉本八郎 (2004), 塩酸ドネペジルの研究開発戦略：その光と影("薬剤師がつくる薬物治療"-薬・薬・学の連携-), *日本医療薬学会年会講演要旨集*, 14, pp.146-159

^{xxi}杉本 八郎, 山西 嘉晴, 小倉 博雄, 飯村 洋一, 山津 清實 (1999) アルツハイマー病治療薬塩酸ドネペジルの研究開発, *薬学雑誌*, 119, 2, pp.101-113.

-
- xxii 杉本八郎 (2004), 世界に通用するピカ新開発成功の条件, 研究開発リーダー, 1, 1, pp.14-19.
- xxiii 杉本八郎, アルツハイマー病治療薬開発の夢を追って, <http://www.rsihata.com/pdf/070108cre2.pdf> [2014.10.29 閲覧]
- xxiv 杉本八郎 (2005), アルツハイマー病治療薬開発の夢を追って, バイオサイエンスとインダストリー, 63, 3, pp.153-157.
- xxv 日経ビジネス (2001), 「21世紀のエジソンたち 技術&イノベーション 杉本八郎氏 世界に先駆け、アルツハイマー治療薬を開発 新薬創造に賭ける”現代の錬金術師”」, 日経ビジネス 2001年3月12日号
- xxvi 梅田悦生 (2002) 『奇跡の新薬開発プロジェクト』, 講談社プラスアルファ新書
- xxvii 杉本 八郎, 山西 嘉晴, 小倉 博雄, 飯村 洋一, 山津 清實 (1999) アルツハイマー病治療薬塩酸ドネペジルの研究開発, 薬学雑誌, 119, 2, pp.101-113.
- xxviii 平 4-21670, 飯村洋一, 梶間隆, 荒木伸, 杉本八郎 「光学活性インダノン誘導体」, エーザイ株式会社
- xxix 平 4-187674, 飯村洋一, 梶間隆, 荒木伸, 杉本八郎 「(-)-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンの製造方法」, エーザイ株式会社, 高砂香料工業株式会社
- xxx Yamanishi Y., Ogura H., Kosaka T. (1991) Basic, Clinical and Therapeutic Aspects of Alzheimer's and Parkinson's Diseases”, Vol. 2 ed. By Nagatsu T., Plenum Press, New York, pp.409-413.
- xxxi 杉本 八郎, 山西 嘉晴, 小倉 博雄, 飯村 洋一, 山津 清實 (1999) アルツハイマー病治療薬塩酸ドネペジルの研究開発, 薬学雑誌, 119, 2, pp.101-113.
- xxxii Hachiro, S., Ogura, H., Arai, Y., Iimura, Y., Yamanishi, Y. (2002), Research and Development of Donepezil Hydrochloride : a New Type of Acetylcholinesterase Inhibitor, The Japanese journal of pharmacology, 89, 1, pp.7-20.

xxxiii 杉本八郎 (1995) 『100 の技術者魂 1, アルツハイマー病治療薬「アリセプト」の開発』, pp.47-55.

xxxiv 杉本八郎氏インタビューより

xxxv 杉本八郎 (2001), 20 世紀を代表する創薬 アルツハイマー病治療薬ドネペジルの創製, 37, 1, p.17

xxxvi 医薬品インタビューフォーム アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤 アリセプト

xxxvii 医薬品インタビューフォーム アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤 アリセプト

xxxviii Bowen DM, Smith CB, White P, Davison AN. (1976), Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies., Brain, 99, 3, pp.459-496.

xxxix Davies P, Maloney AJ. (1976) Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease, Lancet, 25, 2, pp.1403-1403.

xl Perry Ek, Perry Rh, Blessed G. (1977), Tomlinson BE., Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia. Lancet, 1, 8004, p.189

xli Bowen DM, Smith CB, White P, Davison AN. (1976), Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies., Brain, 99, 3, pp.459-496.

xlii Perry EK, Perry RH, Blessed G, Tomlinson BE. (1977) Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia, Lancet, 22, 1, pp.189-189.

xliii Whitehouse, PJ., Price, DL., Struble, RG., Clark, AW., Coyle, JT., Delon, MR. (1982) Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain, Science, 215, 4537, pp.1237-1239.

xliv Summers, W. K. et al, "Use of THA in Treatment of Alzheimer-Like Dementia: Pilot

日号, pp.93-95.

lv Cardozo, M.G., Kawai, T., Iimura, Y., Sugimoto, H., Yamanishi, Y., Hopfinger, A. J., (1992), Conformational Analyses and Molecular-Shape Comparisons of a Series of Indanone-Benzpiperidine Inhibitors of Acetylcholinesterase, *Journal of Medical Chemistry*, 35, pp.590-601.

lvi Cardozo MG, Iimura Y, Sugimoto H, Yamanishi Y, Hopfinger AJ (1992), QSAR analyses of the substituted indanone and benzylpiperidine rings of a series of indanone-benzylpiperidine inhibitors of acetylcholinesterase., *Journal of Medicinal Chemistry*, 35, 3, pp.584-589.

lvii 池田俊也, 山田ゆかり, 池上直乙 (2000), 抗痴呆薬ドネペジルの経済評価, *医療と社会*, 10, 3, pp.27-38.

lviii 高橋 (2001), アルツハイマー病の認識機能障害に対する治療 -抗痴呆薬開発の現状-, *順天堂医学*, 47 (2), pp.184-190.

lix 杉本八郎 (2004), 塩酸ドネペジルの研究開発戦略: その光と影("薬剤師がつくる薬物治療"-薬・薬・学の連携-), *日本医療薬学会年会講演要旨集*, 14, pp.146-159.

lx 杉本八郎 (2006), アルツハイマー病治療薬開発の夢を追って, *科学と教育*, 54, 3, pp.130-133.

lxi 絹谷啓子 (1990) コリン作動性中枢神経支配の核医学的画像化の基礎的研究, *金沢大学十全医学会雑誌*, 99, 2, pp.342-359)

lxii Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE. (1994), Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease., *Lancet.*, 344, 8926, p.895

lxiii 下瀬川 恵久 (2011), 脳血流を測る: 病態診断における意義と限界(第63回核医学分科会基礎講座発表前抄録), *核医学分科会誌*, 63, pp.10-15.

lxiv 武尾和浩, 河野理, 清水公治 (1996), 臨床用 MRI 装置による EPI (脳機能画像への適用), *Japanese Society of Radiological Technology*, 第52回総会学術大会一般研究発表抄

録, p.1177

lxv清水公治 (2010) 非侵襲脳機能イメージング, 映像情報メディア学会誌, 64, 6, pp.794-798.

lxvi木村通宏 (2001) 若年性アルツハイマー病専門外来の試み, 順天堂医学, 47, 1, pp.15-22.

lxvii河野和彦 (2004) 痴呆性臨床における時計描画検査 (The Clock Drawing Test, CDT) の有用性, バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, 6, 1, pp.69-79.

lxviii後藤 政実, 青木 茂樹, 阿部 修, 増本 智彦, 渡辺 靖志, 佐竹 芳朗, 西田 克次, 井野 賢司, 矢野 敬一, 飯田 恭人, 美馬 和男, 大友 邦 (2006) 早期アルツハイマー型痴呆診断支援システム(VSRAD)における水平断画像の有用性(日本放射線技術学会 第34回秋季学術大会), 日本放射線技術学会雑誌, 62, 9, pp.1339-1344.

lxix Wahund L O (1996), Magnetic resonance imaging and computed tomography in Alzheimer's disease, Acta Neurol Scand Suppl, 168, pp50-53

lxx今林悦子(2010) 認知症画像診断の進歩、埼玉医科大学国際医療連携センター地域医療連携ニュース、3,pp16-17

lxxi宇野正威 (2002), "もの忘れ外来" の意義と可能性, 精神科治療学, 17, 3, pp.269-274.

lxxii宇野正威(2003), 高齢者の精神保健と『物忘れ外来』、こころの臨床、22(4), pp409-411