



Hitotsubashi University
Institute of Innovation Research



一橋大学イノベーション研究センター

東京都国立市中2-1
<http://www.iir.hit-u.ac.jp>

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：コンパクチン

2015年03月

長岡貞男 一橋大学イノベーション研究センター 教授

原泰史 一橋大学イノベーション研究センター 特任助手

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」の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、東京農工大学特別栄誉教授/一橋大学イノベーション研究センター客員教授遠藤章教授には格別のご協力を頂いた。更に本稿の作成に際しては、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 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

* - 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
2. コンパクチンの研究開発過程	5
2.1. 探索開始から開発中止までの概要	5
2.2. 研究開発までの経緯	6
2.3. 探索研究プログラムの内容	7
2.3.2 研究開発チーム	9
2.3.3 産学連携とその契機	9
2.4. 動物試験及び前臨床研究プログラムの内容	11
2.4.1 最初の危機 -コンパクチンはラットに利かない-	11
2.4.2 二度目の危機 -肝毒性の疑い	12
2.4.3 三度目の危機 - 臨床開発の中止	12
3. コンパクチンの科学的源泉	13
3.1. コンパクチンの探索研究基盤となる科学的な発見・理解の進展	13
3.1.1 コレステロールの生合成メカニズムの解明	13
3.1.2 HMG-CoA 還元酵素によるコレステロールのフィードバック制御のメカニズム解明	14
3.1.3 スクリーニング技術の進歩	14
3.2. コンパクチン、ロバスタチンの臨床試験の中断、そしてロバスタチンの再開へのサイエンスの貢献	15
4. コンパクチンが与えた影響	16
4.1. コンパクチンからの知識の波及効果	16
4.2. 創薬企業の売り上げに見るスタチンの経済効果	19
4.3. 医薬品の患者へのインパクト	23
4.4. 事前の競争	23
5. コンパクチンの研究開発の特徴と示唆	24

Appendix.....	26
A1. 基本論文およびレビュー論文における科学的源泉の引用.....	26
A2. 引用分析	28
A2.1 発明・開発に直接的に対応した基本特許	28
A2.2. 発明の内容を最初に記述した科学技術文献（基本論文）.....	29
A2.3. 医薬品の発明・開発課程を総合的に記述した文献.....	29
A3 引用分析.....	30
A3.1 基本特許の後方引用分析	30
A3.2 基本論文の後方引用分析.....	30
A3.3 基本特許(US3983140) の前方引用分析	31
A3.4 基本論文の引用分析	35
引用文献	38

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

スタチンは、HMG-CoA 還元酵素を競合阻害することで、コレステロールを効果的にかつ安全に下げる、高脂血症に対する医薬品群である。1960年代にもコレステロール阻害剤は存在したが、コレステロールの摂取量の抑制、あるいは摂取したコレステロールの吸収の抑制に効果を有する医薬品が主であった。コレステロールの体内合成を阻害する医薬品もあった(「トリパラノール」)が、効果は低く副作用も大きかった。スタチンは、コレステロールの体内合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を競合阻害することで体内コレステロール値を安全に低下させることを目指した医薬品である。医薬品の研究開発と同時並行的に行われた科学的知見の集積により、(1) スタチンが LDL 受容体をアップレギュレートして血中の LDL コレステロールを下げるという新しい作用メカニズムに基づいた医薬品であること、また (2) その結果、効果が大きくかつ長期投与による安全性も高いことがそれぞれ明らかにされた。スタチンは現在、世界で多くの患者に投与されており、テキサス大学のブラウン教授とゴールドスタイン教授(Michael S. Brown, Joseph L. Goldstein) によって「コレステロールのペニシリン」と呼ばれている。

コレステロールの生合成はアセチル CoA にはじまり、数十段階を経てコレステロールに変化する。HMG-CoA からメバロン酸になる過程で作用する HMG-CoA 還元酵素が律速酵素となっている。HMG-CoA とスタチン(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)は化学構造上類似した部分をもっており、HMG-CoA 還元酵素に対して HMG-CoA と競合することになり、肝臓でのコレステロール生合成を低下させる。コレステロールの生合成が減少して細胞内のコレステロール含量が減少すると、それを補うため細胞内の LDL 受容体の発現が上昇し、血液から肝臓への LDL コレステロールの取り込みが促進される。その結果、肝臓でのコレステロールの水準は正常な状態に維持されたまま、血中の LDL コレステロールの水準は減少する(Goldstein and Brown 2009) (中谷 1988) i。

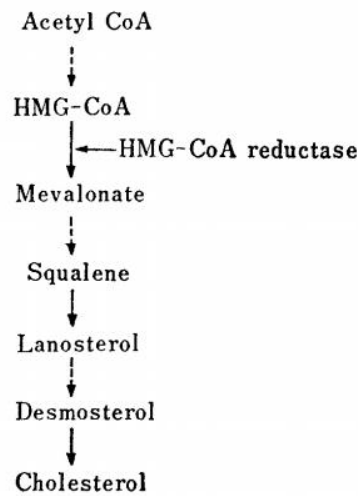


図 1. コレステロールの生合成経路 (参照: 中谷(1988))

このようなメカニズムで作用する、世界で最初のスタチンであるコンパクチン (*compactin*, ML-236B) を発見したのは遠藤章博士 (当時三共株式会社所属, 現東京農工大学特別栄誉教授, 一橋大学イノベーション研究センター客員教授; 以下「遠藤」と表記) の研究グループである。遠藤氏のグループは、コンパクチンを発見するとともに、それが HMG-CoA 還元酵素を阻害することで血中のコレステロールを下げることを説得的に示し、また、様々な困難の中で、スタチンの臨床開発への道筋をつけた。更に後にノーベル賞を授与される、ブラウンおよびゴールドSTEIN教授による LDL 受容体を介したコレステロール代謝メカニズムの研究にも貢献した。スタチンが世界的に利用される時代の到来に大きく貢献した。

遠藤はコンパクチンの発見による業績によって、ラスカー賞、ウーランド賞、日本国際賞など数々の世界的な受賞をしており、全米発明家殿堂入りも果たしたⁱⁱ。

2. コンパクチンの研究開発過程

2.1. 探索開始から開発中止までの概要

コンパクチンの開発は第二相臨床試験で中止された。そのため、探索開始から第二相臨床試験中止までの主な過程について以下に示す。

1971年4月：遠藤、コレステロール合成阻害剤の探索を開始する

1971年5月：スクリーニング開始

1972年7月：青カビから ML-236B を発見。同年8月の月報に記載される。

1973年10月：ML-236B の構造決定を行う

1974年6月：ML-236B の特許出願を行う

1974年2月：社内中央研の調査により、ML-236B がラットのコレステロール値を下げないことが判明する

1974年3月：遠藤、ラットとマウスを用いた実験を開始する

1975年10月6日：遠藤、ゴールドSTEINに連絡を行う

1975年10月13日：ゴールドSTEIN、遠藤に返信を行う。以後、インフォーマルな情報交換を開始する

1976年3月15日：遠藤、産卵鶏を用いた実験を開始しコレステロール値が低下することを確認する

1976年7月：イヌを用いた実験を行い、コレステロール低下作用を確認することに成功する

1976年8月：社内で ML-236B の前臨床試験が承認され、遠藤をリーダーとする開発プロジェクトが発足する

1976年12月：ニホンザルを用いた試験を行い、コレステロール低下作用を確認する

1977年2月：ML-236B の前臨床試験がスタートする

1977年2月：ゴールドSTEIN、遠藤に家族性コレステロール症患者治療を目的としたコンパクチンの提供を依頼する

1977年4月22日：遠藤、ブラウンおよびゴールドSTEINとの共同研究を開始し、コンパクチン結晶体の送付を行う（臨床適用には至らず）

1977年4月28日：ラットで肝毒性の疑いが発見される
1977年8月12日：大阪大学山本教授、遠藤に家族性コレステロール症患者治療を目的としたコンパクチンの提供を依頼する
1977年11月：ML-236B, 長期毒性試験の開始延期が決定される
1978年2月2日：阪大にて、家族性コレステロール症患者にコンパクチンが投与される
1978年11月：三共、コンパクチンの第一相臨床試験を開始する
1978年12月末日：遠藤、三共を退社し、東京農工大学に移る
1979年1月：コンパクチン、第一相臨床試験完了
1979年8月：コンパクチン、第二相臨床試験開始
1980年8月：三共、イヌの長期毒性試験の結果からコンパクチンの開発を中止する

2.2. 研究開発までの経緯

遠藤がスタチンの探索プログラムを開始した1970年代初頭、日本には物質特許を保護する制度が存在しなかった。このことが示唆するように、当時の日本の製薬企業には本格的な創薬の経験は乏しく、海外からの導入品を日本の患者に臨床試験を経て提供する、あるいはその改良を行うことを主なビジネスとしていた。三共に独立した中央研究所が設立されたのは1962年であり²、遠藤の入社年（1957年）よりもかなり後である。遠藤は工場に付置された研究施設で最初の研究と開発を行った。

こうした状況にあり、コレステロール低下剤の本格的な探索プログラムを開始するための社内の研究蓄積は無かった。ただし、遠藤は微生物を対象とする探索研究や生化学的な研究を一貫して行っていた。白腐病菌から発見したペクチナーゼ(酵素)の商品化に成功し、その研究成果をベースとして、1966年には農学博士号を授与され、また農芸化学賞を受賞した³。また、1966年から2年間留学したアインシュタイン医科大学ではリン脂質が酵素反応で果たす役割を研究し、成果をあげた。

² 三共 100 年史

³ 遠藤(2006a)

遠藤は、米国留学から帰国した時点で(1968年8月)、コレステロール低下剤の探索研究を行う構想を持ち、カビとキノコから探索を行うという基本的な戦略も持っていた。1969年12月に抗生物質の探索を主目的とする発酵研究所が発足した後、研究の高い自由度を認める新研究所長の就任を待ち、研究は実施に移された。「賭けのような研究になる」ので2年の間に進展が得られなければ研究を打ち切る方針であった(遠藤 2006b)。

2.3.探索研究プログラムの内容

1971年、遠藤は「コレステロールの吸収阻害剤より合成阻害剤の方がより有効であり、カビとキノコの中には他の微生物との生存競争に打ち勝つための武器として、コレステロールの合成阻害物質を作るものが存在する」(遠藤(2006b))とする研究仮説に基づきコンパクチンの探索プログラムを開始した。

「コレステロールの吸収阻害剤より合成阻害剤の方が有効」という考えは、1950年代から1960年代に行われたコレステロールの生合成メカニズムの科学的解明が進み、人間ではコレステロールの内因性が全供給量の2/3を占めることなどが解明されてきたことに基づいた着想であった。また、コレステロールの合成メカニズムの研究によって、HMG-CoA還元酵素が発見され、コンパクチンの探索プログラムにおいて、HMG-CoA還元酵素を阻害すべき標的分子として選択することに寄与した。

また、「カビとキノコの中には他の微生物との生存競争に打ち勝つための武器として、コレステロールの合成阻害物質を作るものが存在する」とする研究仮説は、微生物の中でもカビとキノコは昔から食用にも使われており、その生理活性物質の安全性に信頼がおけると考えられたこと、また、遠藤のそれまでの研究でカビやキノコを利用してきた経験の蓄積が活用できることに基づいていた。遠藤は、留学中に帰国後の研究テーマについて検討し「米国の研究者と競合する研究をしても絶対に勝ち目のないことがよくわかった。筆者のような留学生の中には、帰国後も留学中のテーマかその周辺のテーマを研究する人が少なくなかったが、そのようなやり方では、落ち穂拾いか、米国の研究者の引き立て役にしかなれなかった。苦勞してでも、彼らと競合しない、

独自のジャンルを切り開くしかないという結論に達した」⁴と述べている。「ブロック博士らの業績を基盤にして、近い将来コレステロール合成阻害剤を合成化合物の中から探す研究者が出てくる可能性があったが、カビとキノコを用いる泥臭い仕事に賭ける研究者は現れそうになかった」としている⁵。

遠藤が主導し設計されたコンパクチンの探索プログラムには、以下のような先端性と独自性があったと考えられる。

第一に、1950年代から60年代にかけて大きく進展した、コレステロールの生合成メカニズムの科学的な理解をベースにした新しい探索研究プロジェクトであったこと、特に HMG-CoA 還元酵素を阻害すべき標的分子として設定した研究であったことが挙げられる。

また第二に、カビとキノコからの探索という、遠藤氏に経験があり、また国際的に見て日本の科学コミュニティに蓄積と強みがある方法を選択した探索プログラムであったことである。ブラウンとゴールドスタインは、2004年の論文において、1976年以前にも HMG-CoA 還元酵素を阻害する分子はあったがそれぞれ欠陥があったこと、また合成化学ライブラリから天然スタチンと並ぶ強力な HMG-CoA 還元酵素阻害剤が発見されることは先ずない⁶と指摘しており、カビや天然物を対象とした探索プログラムであったことは、スタチンを発見・開発する上で必須に近い極めて重要な要因であったことを示唆される。その後、完全な人工合成スタチンが開発されたが、これらは全て天然スタチンの化学構造(コンパクチンの分子の頭部)を活用したものである。

1973年10月、遠藤の研究チームは ML-236B の結晶構造を特定する⁷。ML-236B の日本特許庁への特許出願(製法特許)は1974年6月であり、1975年12月に公開された。米国特許は1975年5月に出願(物質特許)され、1976年9月に登録されている。また、ML-236B に関する基本論文は1976年12月公刊された(Endo 1976)。

⁴ 遠藤(2006a)の32頁

⁵ 遠藤氏インタビューより

⁶ Michael S. Brown*, Joseph L. Goldstein, "A tribute to Akira Endo, discoverer of a "Penicillin" for cholesterol," *Atherosclerosis Supplements* 5 (2004) 13-16 参考文献の書誌情報は通常の論文と同じく、レフェレンスに移動(以下同様)

⁷ ML236 物質の分子式、分子量を確定し、新規物質であることを確定させたのは一年前の1972年9月であった。

2.3.2 研究開発チーム

遠藤が三共の探索プログラムリーダーを務めた。研究開始時（1971年4月）に当初従事していたのは以下の4名だった。その後、1973年4月には6名に増員した。

- ・ 三共
 - 遠藤章
 - 黒田正夫
 - 研究補助員(2名)

コンパクチンの基本特許(出願 昭 49-64823) 上では、発明者として遠藤、黒田正夫、辻田代史雄、寺原昭及び田村千尋の5名が明記されている。

2.3.3 産学連携とその契機

探索プログラム自体は三共株式会社(当時)の遠藤チームで全く独自に進められたが、スタチンの作用メカニズムの解明とその臨床研究のために、日米の大学研究者との協力が行われた。こうした協力は、スタチンの有効性と安全性のメカニズムの理解とその実証的な理解を促進し、コンパクチンのみならずスタチン全体の臨床開発を加速する非常に重要な力となった。

先ず、遠藤は米国テキサス大学のマイケル・ブラウンとジョセフ・ゴールドスタインと協力した。2人は1973年に(遠藤がコンパクチンを発見した年)、LDL受容体を発見しており、LDL受容体を介したコレステロールの代謝メカニズムについての研究を精力的に行っていた。彼らの研究によってスタチンはLDL受容体の作用を経由して効果を持つことが明確となった。遠藤とブラウン、ゴールドスタイン間で交わされた書簡によると、両者の交流は1975年10月に始まる。ブラウン＝ゴールドスタイン研究室におけるコレステロール代謝メカニズム研究を知った遠藤は、健常人型、ヘテロ接合型およびホモ接合型家族性コレステ

ロール維芽細胞の細胞株提供を10月6日に依頼した⁸。この書簡で、遠藤は微生物から強力な HMG-CoA 還元酵素物質を発見したことを明記していた。ブラウンとゴールドSTEIN が遠藤に返答したのは一週間後の10月13日である。細胞株の入手方法を説明し、かつ LDL 受容体に係る研究について遠藤に共同研究の開始を打診している⁹。

ブラウンとゴールドSTEINによると¹⁰、2人は自身の研究論文を引用している科学者のリストを作っており、翌1976年より遠藤は検索対象となった。その結果、コンパクチンの発見を報告した遠藤の1976年末の論文(付録のA.2.2を参照)を発刊間もなく知ることとなり、画期的な発見がなされたことを知った。彼らにとって、遠藤の論文は(1)ML-236Bは非常に強力であり、10nMで作用すること(2)ML-236BはHMG-CoA還元酵素に対して競合的に作用すること、また(3)競合阻害剤であることがML-236Bの5員環ラクトンがHMG-CoA還元酵素反応生産物メバロン酸と似ていることの3点において、非常に説得的であった。その後、遠藤は、ブラウンとゴールドSTEINからの要請に応じて、コンパクチンを提供し、それは、LDL受容体によるコレステロール代謝の制御メカニズムの研究を促進した。彼らは1985年、"Discoveries concerning the regulation of cholesterol metabolism"によってノーベル賞を受賞することになった。彼らの研究により、スタチンは肝臓のコレステロールの水準を正常に保ちつつ、血中のLDLコレステロールを選択的に下げるメカニズムが明確となり、スタチンの高度の安全性がメカニズムから保証されていることが確認されることになった。

また、大阪大学の山本章教授、金沢大学の馬淵宏博士等、臨床研究者とも早期から協力した。山本教授との共同研究のきっかけは、遠藤が1976年雑誌「生化学」に投稿したレビュー記事である¹¹。彼らの臨床研究は、家族性高コレステロール血症患者を対象としたものであり、コンパクチンがFHヘテロ接合体の患者については非常に効果的に血中コレステロールの水準を下げることに、また副作用も無いことを示すと同時に、FHホモ接合体の患者には効果がないことも示した。後に、FHホモ接合体の場合にはLDL受容体がなく、コン

⁸ 1975年10月6日付、遠藤からゴールドSTEINおよびブラウン宛の書簡

⁹ 1975年10月13日付、ゴールドSTEINから遠藤宛への書簡

¹⁰ Michael S. Brown*, Joseph L. Goldstein, "A tribute to Akira Endo, discoverer of a "Penicillin" for cholesterol," *Atherosclerosis Supplements* 5 (2004) 13-16

¹¹ 遠藤章 (1976) ヒト培養細胞におけるコレステロール代謝調節. *生化学*, 48, 6, pp.301-307.

パクチンの効果が LDL 受容体を介して作用するために、効果が発現しないことが確認された。これらの臨床研究の成果は、三共、メルクによるスタチンの臨床開発への努力を促した。

2.4. 動物試験及び前臨床研究プログラムの内容¹²

2.4.1 最初の危機 –コンパクチンはラットに利かない-

研究開発プロセスを前臨床試験へと進めるため、1974 年 1 月、コンパクチンのラットを使った動物実験が中央研究所にて行われた。その結果、急性毒性試験、一般薬理試験では問題が無かったが、コレステロールを下げる効果が無いという結果が 1974 年 2 月報告された。ラットを用いてコレステロールの新薬のシーズの選抜を行うことは、当時の世界の常識であったので、コンパクチンの研究開発は打ち切られる状況となった。しかし遠藤は文献を精査し、1960 年代半ばに開発されたコレステラミンの脂質低下作用はニワトリとイヌで有効性が確認されたが、ラットのコレステロールを下げないことを報告している文献があることを見出した¹³。

これを受けて、1974 年 3 月より、遠藤は 7 名の研究者を率いてラットによる動物実験を自ら行い、その結果、1975 年末までにコンパクチンは HMG-CoA 還元酵素を阻害するが、同時に肝 HMG-CoA 還元酵素が大幅に増加すること、また胆汁酸を通したコレステロールの排出が抑制されることを見出した。

1976 年になり、中央研究所の病理部の北野訓敏氏の協力によってニワトリとイヌにおけるコレステロールの病理試験を行い、コンパクチンの効果が確認された。後になって、ブラウンとゴールドスタインによって明らかにされたメカニズム(コンパクチンは LDL 受容体

¹² 前述したように、コンパクチンの臨床研究は第一相臨床試験で中止されている。そのため、本稿では前臨床試験の内容を詳述する。

¹³ 遠藤(2006b)。Huff JW, Gilfillan JL, Hunt VM, 1963, “Effect of cholestyramine, a bile acidbinding polymer on plasma cholesterol and fecal bile acid excretion in the rat,” Proc Soc Exp Biol Med 114: 352-355, 1963. Gallo DG, Harkins RW, Sheffner AL et al, “The species of cholestyramine in its effect on synthesis of the liver lipids and level of serum cholesterol, Proc Soc Exp Biol Med 122: 328-334, 1963.

を増加させることで血中のコレステロールを減少させる)に照らせば、ラットにはLDL受容体が存在しないことがこのような種差の原因であることが証明された。

2.4.2 二度目の危機 – 肝毒性の疑い

1976年8月、ML-236Bの動物による前臨床試験が開始された。その結果、1977年7月にイヌとラットへの中期毒性試験の結果が報告されたが、イヌではコンパクチンの高投与で問題なかったが、ラットでは高投与(人の場合の有効量の250倍)で肝細胞に微細結晶が認められ安全性に懸念があるとの報告があり、これによって再びコンパクチンの開発は再び危機に直面した。この危機は、微細結晶の詳細の特定(コレステロール・エステルである蓋然性が高いこと)とその生成経路の特定を進めたこと、大阪大学の山本章教授による重篤患者への投与による臨床研究の結果が非常に良好であること、なにより、1977年12月には社内の安全性試験センターによる実験の結果対照群ラットにも同様に微細結晶が認められたことなどの理由により乗り越えることが出来た¹⁴。こうしたことから、コンパクチンの特許出願(1974年6月)から臨床試験開始(1978年11月)までに4年半を要した。

2.4.3 三度目の危機 – 臨床開発の中止

1978年11月、第一相臨床試験が開始され、問題なく終了した。同時期、遠藤は三共を退社した。しかし、1979年3月から開始された第二相臨床試験は1980年8月に中止される。イヌの長期毒性試験において、投与の量が極めて大きい群で腫瘍が認められた為である。同時期、メルクもロバスタチンの臨床試験をすでに開始していたが、三共によるコンパクチンの臨床開発中止を受け、その翌月の1980年9月には臨床開発を中止した。ただ、メルクは、その後1982年には臨床研究者からの提案を受けて重篤患者への臨床研究を再開し、翌1983年11月には臨床試験自体を再開した。三共はコンパクチンではなく、その代謝物であるプラバスタチン(pravastatin)の第一相臨床試験を、1984年3月より開始した¹⁵。

¹⁴ 遠藤(2006a)p.84, ラインハート・レンネバーグ(2014)「スタチン薬—遠藤章博士はいかにして何百万人もの心臓病患者の人生を変えたのか」, 『カラー図解 EURO版 バイオテクノロジーの教科書(下)(ブルーボックス)』, 講談社, pp.130-149. および遠藤章氏インタビュー

¹⁵ 原泰史, 長岡貞男(2015)革新的な医薬の探索開発過程の事例研究: メバロチン(JST-N-CASE06), IIR ワーキングペーパー WP#15-06

3. コンパクチンの科学的源泉

3.1. コンパクチンの探索研究基盤となる科学的な発見・理解の進展

コンパクチンの発明に至るまでの重要な科学的な発見として

- (1) コレステロールの生合成メカニズムの解明
- (2) HMG-CoA 還元酵素によるコレステロールのフィードバック制御の仕組みの解明
- (3) スクリーニング方法の進捗

の三点が重要な役割を果たした。

3.1.1 コレステロールの生合成メカニズムの解明

1950年代末までにコレステロールの生合成メカニズムがほぼ解明されたことが、遠藤によるスタチンの探索研究の前提となっている。コレステロールは酢酸から多数の複雑な過程(約 30)を経て合成されるが、コンラード・ブロック(Konrad Bloch)、ヒョドール・リネン(Feodor Lynen)等の学者が、その合成メカニズムを解明した¹⁶。コレステロールの合成メカニズムの解明が、遠藤の探索プログラムを含め、動脈硬化などの心血管疾患についての治療方法の合理的な探求に不可欠であった¹⁷。なお、コレステロールの生合成メカニズムの解明には、当時利用可能となった同位体計測技術が重要な役割を果たした。

¹⁶ 遠藤(2006a)。ブロックとリネンは"for their discoveries concerning the mechanism and regulation of the cholesterol and fatty acid metabolism"によって1964年にノーベル賞を受賞した。

¹⁷ "A detailed knowledge of the mechanisms of lipid metabolism is necessary to deal with these medical problems in a rational manner. The importance of the work of Bloch and Lynen lies in the fact that we now know the reactions which have to be studied in relation to inherited and other factors." Award Ceremony Speech, 1964, (Nobel "Nobelprize.org". Nobelprize.org. 16 Sep 2012

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1964/press.html)

3.1.2 HMG-CoA 還元酵素によるコレステロールのフィードバック制御のメカニズム解明

遠藤が2年間の米国留学中であった1960年代の後半までには、コレステロールには外因性コレステロールと内因性コレステロールがあるが、人間の場合は内因性が全供給量の2/3を占めること、外因性コレステロールの供給が減少するとフィードバック制御が機能し内因性コレステロールの供給が増えることが明らかになった¹⁸。このようなフィードバック制御を担っているのはコレステロールの生合成の律速酵素の一つであるHMG-CoA還元酵素であることも確立された (Siperstein, Fagan and Dietschy(1966), Siperstein and Fagan(1966))。彼らはガスクロマトグラフ技術を用いこれを実証した。

3.1.3 スクリーニング技術の進歩

従来、コレステロール合成の研究はラット肝臓の切片を用いた実験でなされていたが、肝臓をすり潰した無細胞抽出液で実験ができるようになっており、遠藤はこれを利用した。ネズミの肝臓の酵素を使う実験方法は Knauss, Porter and Watson (1959)で確立されていた。また、Heller and GouldによるHMG-CoA還元酵素の選択性を向上させるスクリーニング技術の改良も非常に重要であり (Heller and Gould, 1973)、これも活用した¹⁹。

遠藤はこれらの科学的知見をベースに、従来のコレステロール合成実験法の大幅なスケールダウンと効率化を行い、2年間で6,000株を超える微生物の活性物質のスクリーニング(コレステロール合成の阻害効果の検定)を行い、コンパクチンを発見した。遠藤は、当初か

¹⁸ 内因性コレステロールの多くが肝臓内で作られる。Dietschy and Wilson(1970)のレビューを参照。

¹⁹ 遠藤氏へのインタビューによると「肝臓をすりつぶした中には、少なくともコレステロール合成に必要な30種類の酵素がごっちゃになって入っているわけです。その混ざったものの中から、HMG-CoAだけを取り出すのは難しく、当時は完全にはできなかったけど、それを部分的にきれいにしたというのが、ヘラーとゴールドの研究です。」

らリード化合物を設定する探索プログラムを2年間で完了させるという目標を持っていた。このため、短時間で大量のスクリーニングを行う必要に迫られた。効率的にコレステロール合成の阻害効果の有無を測定するため、直近の研究成果を活用するとともに、それを安価にかつ高速に行えるように大幅に改良した。

なお、放射能測定装置が普及の途についていたこと、また放射性 HMG-CoA が入手可能となったこともスタチンの探索研究において非常に重要であった。放射能測定装置(パッカーード社)の普及が始まり、三共の研究所に二台導入されており、遠藤の研究チームは比較的自由に利用できた。また、研究試薬として、放射性 HMG-CoA を米国の企業から購入ができたことも、研究にとって不可欠であった。こうした装置や試料へのアクセスが可能でなければ、日本において探索研究はできなかった。

このように、三共が研究施設、研究予算で恵まれた環境を遠藤のチームに提供できたことも、2年間の期間で探索研究が成功した重要な要因だと考えられる。

3.2. コンパクチン、ロバスタチンの臨床試験の中断、そしてロバスタチンの再開へのサイエンスの貢献

すでに述べたように、コンパクチンの動物試験、前臨床試験及び臨床試験では、それぞれの段階で、予想していない危機に直面し、コンパクチンの臨床試験は最終的に中断された。すなわち、イヌの長期毒性試験に基づく発ガン性の疑いにより、コンパクチンの臨床開発は前期第二相臨床試験の途中で1980年8月に中止となる。これに影響され、メルクも翌月の1980年9月に、ロバスタチンの開発を中止した。ロバスタチンの開発が再開されたのは、1984年5月であり、4年弱の期間も中断されることになった。メルクが臨床試験を再開した契機として、サイエンスの貢献、(1)大学による重篤患者を対象とした臨床研究の実施、と(2)スタチンの作用メカニズムの理解の進展が果たした役割は大きいと考えられる。

Vagelosによれば(Vagelos and Galambos(2004))、メルクは、ロバスタチンの臨床試験を中止した後、まずコンパクチンと異なる構造を持つ新たな HMG-CoA 還元酵素の新たな探索に勢力を注いだ。しかしそれは難航し、結局ロバスタチンを改良したシンバスタチン(Simvastatin、1980年8月には特許出願されている)が、ロバスタチンの代替薬として発見されたのみであった。こうした中でメルクの臨床試験開始を直接促したのは臨床医からの

要請であった。

1981年9月、*New England Journal of Medicine* に金沢大学の馬淵宏教授による FH へテロ接合体患者へのコンパクチン投与による臨床研究の結果が報告され、高い有効性があること及び副作用が認められなかったことは、世界的な注目を浴びた。その後、1982年に、高リスクの家族性コレステロール症患者の治療を行いたいとするオレゴン大やテキサス大の臨床研究者の求めに応じ、メルクおよび FDA は1982年7月臨床研究の再開を承認した。彼らは Goldstein および Brown と共同研究を行い、約1年を掛け、ロバスタチンのコレステロール低下作用および重篤な副作用がないことを証明した。

また、ブラウン教授とゴールドスタイン教授によるスタチンの作用メカニズムの解明はメルク社が一度中断したロバスタチンの臨床開発を再開させる上でも重要な役割を果たした。彼らによると(Brown and Goldstein (2004))、メルクの研究所長に対して「ロバスタチンが LDL を選択的に低下させ、しかも毒性を示さないことを説明するメカニズム論」を話しロバスタチンの臨床開発の再開を説得したとしている。

4. コンパクチンが与えた影響

4.1. コンパクチンからの知識の波及効果

コンパクチンが発見された後、コンパクチンと同じ基本骨格を持ち、かつ同じメカニズムで HMG-CoA 還元酵素を競合阻害する医薬(これらの医薬品は「スタチン」と総称されている)が世界的に開発されてきた(図2を参照)。これらのスタチンには、コンパクチンと同じく天然物から探索されたもの(ロバスタチン)、それを改良したもの(プラバスタチンおよびシンバスタチン)、完全に合成されたもの(フルバスタチン、アトロバスタチン、ピラバスタチン、およびロスバスタチン)がある。

コンパクチンは、スタチンのパイオニアとして、これらのスタチンの発見や合成に大きな知識の波及効果をもたらしている。スタチンのファースト・イン・クラス(First in class)と

なったのはメルクのロバスタチンであるが、コンパクチンの発見が約5年間先行している。メルクの当時の研究所長 Vagelos の回想によれば(Vagelos and Galambos(2004))、メルク社は HMG-CoA 還元酵素を標的とする阻害剤の探索を行うために、化学物質のライブラリを対象としたプロジェクトと微生物を対象としたプロジェクトの両方を並行して実施していたが、前者の方により注力していた。コンパクチンの発見はその特許の公開公報(1975年12月)によってはじめて世界に知られることになった。同氏の回想録には記されていないが、コンパクチンの発見を知ったメルクは、その直後にコンパクチンの評価をしたいという申し出を三共に行っており、1976年7月三共はこれに協力することを決定し、コンパクチンの結晶をメルクによる評価のために提供している²⁰。協力の一環としてコンパクチンの効果はラットでは弱いが大では効果が高いというクリティカルな情報も三共から得ている。翌年の1977年にメルク社は微生物での探索プログラムの新しいスクリーニング技術の構築(“ a rapid, high throughput enzyme assay”)を行っており、それを使って1978年11月にスペインの土壌中の微生物からロバスタチンを発見している²¹。この化合物は翌1979年2月単離され、1979年6月特許出願された。

ロバスタチンの後続薬となったメルクのシンバスタチンはロバスタチンからの誘導体である。また、三共によって日本で最初に上市され、また世界で二番目のスタチンとなったプラバスタチン(メバロチン)は、コンパクチンの代謝物であり、コンパクチンの直接的な誘導体である。

コンパクチンの特許公開から約6年後の1982年11月に、サンド社(当時)は最初の合成スタチンであるフルバスタチンの特許出願をしている。完全合成のスタチンの発明は、さら

²⁰三共がメルクに協力をしたのはメルクが米国での開発パートナーとなることを期待してのことだったと考えられるが、メルクは自社による探索を行った。なお、三共は、サンド(現サノフィ・アベンティス)、ワーナー・ランバート(現ファイザー)およびイーライリリーにもコンパクチンの結晶を提供したが、ラットに効かないという理由で興味を示さなかったということである(遠藤(2006b、41頁))。

²¹ 大容量のスクリーニングを行う装置を開発したが、18番目のスクリーンで発見された。なお、遠藤自身もほぼ同時期(1979年1月)に同一の物質を発見(モナコリン K と命名)している。特許出願は遠藤の方が早く先願主義の国では遠藤の特許が成立している。

に、アトルバスタチン(リピトール)、ピタバスタチン、ロスバスタチンと続いた。これらの完全化学合成のスタチンも全て、コンパクチンの化学構造の基本的な部分を受け継いでいる。リピトールを発明したワーナー・ランバートの研究者は、1982年その研究開発プログラムを開始した時点において、「我々が最初にやったことは三共のコンパクチンの公表データを調べることであった。この時点ではメルクのメバコールの特許も公開されておりこれを見ることもできた。中略。こうした情報をすべて調査し、構造が異なって、しかし体内で同様の作用をもたらす何かを得ることができないか探索を開始した」(Shook (2007))と述べている。

コンパクチンの発見とその開発努力は、パイオニアとして、その後に開発されたすべてのスタチンの発見と開発の基礎をなした。コンパクチンの発見は HMG-CoA 還元酵素を競合阻害する化学物質がそもそも存在すること、およびその基本骨格を示したことに加えて、その開発努力の過程で阻害効果に種差があることなども明らかにし、後続のスタチンの探索開発研究はすべてこれを活用して行われた。

なお、メルクは、三共より早く臨床開発を再開させ、そのロバスタチンは最初に FDA の認可をとっている。そのために、ロバスタチンの毒性と安全性を徹底的に調べ、その結果を学術雑誌に公表している(MacDonald et al., 1988)²²。こうしたメルクの努力も後続のスタチンの開発に非常に重要な影響を与えたと考えられる。

²² MacDonald, James S., Gerson, Ronald J., Kornbrust, Douglas J., Kloss, Michelle W., Prahalada, Srinivasa., Berry, Peter, H. Berry., Alberts, Alfred W., Bokelman, Delwin L. (1988) "Preclinical evaluation of lovastatin", American Journal of Cardiology, Volume 62, Issue 15, pp.J16–J27.

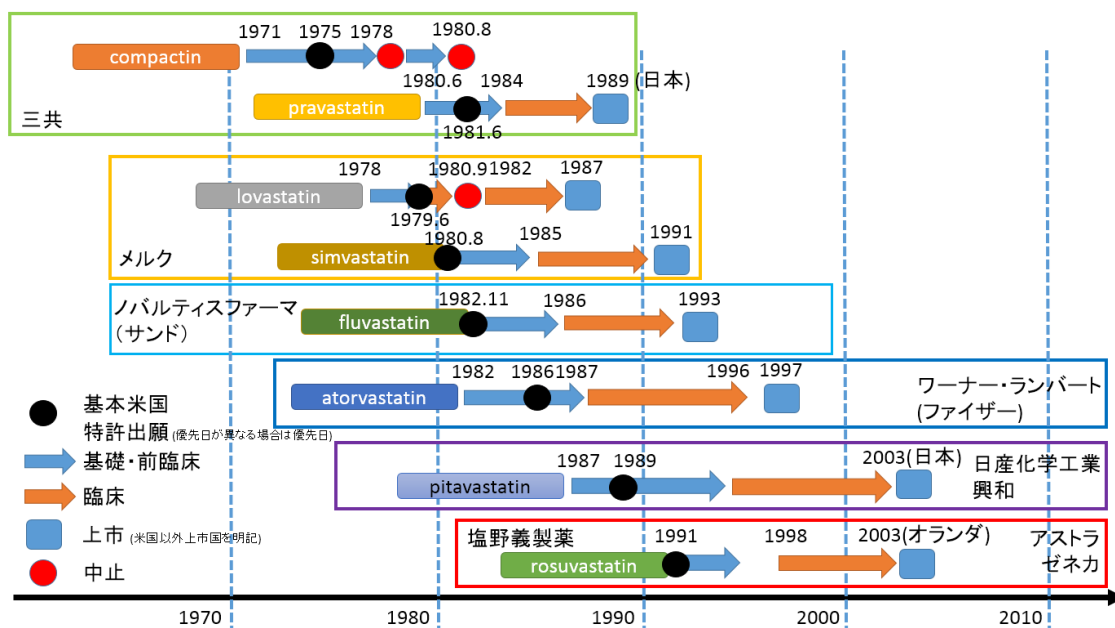


図 2. 主なスタチン類の開発タイムライン (出所: 筆者作成)

4.2. 創薬企業の売り上げに見るスタチンの経済効果

図 3 は、スタチン類の世界的な売り上げの長期的な動向を示す。また、図 4 にはスタチン類のシェア推移を示す。ここで示されているのは世界の創薬企業によるスタチン類の売り上げのみであり、後発品メーカーによるスタチン類の売り上げ、あるいは特許権が保護されていない開発途上国における製薬企業の売り上げは含まれていないことに留意されたい。他方で、名目の売り上げであり物価上昇の影響は是正されていない。こうした前提であるが、1987 年の売り上げ開始から 2005 年までの約 18 年間に世界的な売上額は急速に拡大したことがわかる。この間、最初の十年間は市場参入が最も早かったメルク(ロバスタチンおよびシンバスタチン)と三共(プラバスタチン)が市場のほとんどを占有していた。メルクは同社のシンバスタチンの導入によって、ロバスタチンの特許保護が米国の他は少数の国に限定されているという特許上の制約によって世界展開におけるプラバスタチンとの競争上の不利を避けることができた。

その後の市場の成長を支えたのは、ファイザーが販売した、アトルバスタチン(リピートル)である。アトルバスタチンは完全合成であり、従来のスタチンと比較して強度が格段に強く「スーパースタチン」と呼ばれる。先行スタチンの特許切れによる創薬企業の販売額低

下を補う形で、2000年代の後半では別の「スーパースタチン」で、塩野義製薬が探索し、最終的にはアストラゼネカが開発したロスバスタチン(クレストール)が、売り上げおよびシェアを大きく伸ばしている。ロスバスタチンも完全合成スタチンである。スーパースタチンを発明したのは、先行企業の三共とメルクではなく、全く別の創薬企業であった。このことは、知識の公開とそれによる多様な研究開発主体の参入が産業のイノベーションのパフォーマンスを高めてきたことを示唆している。

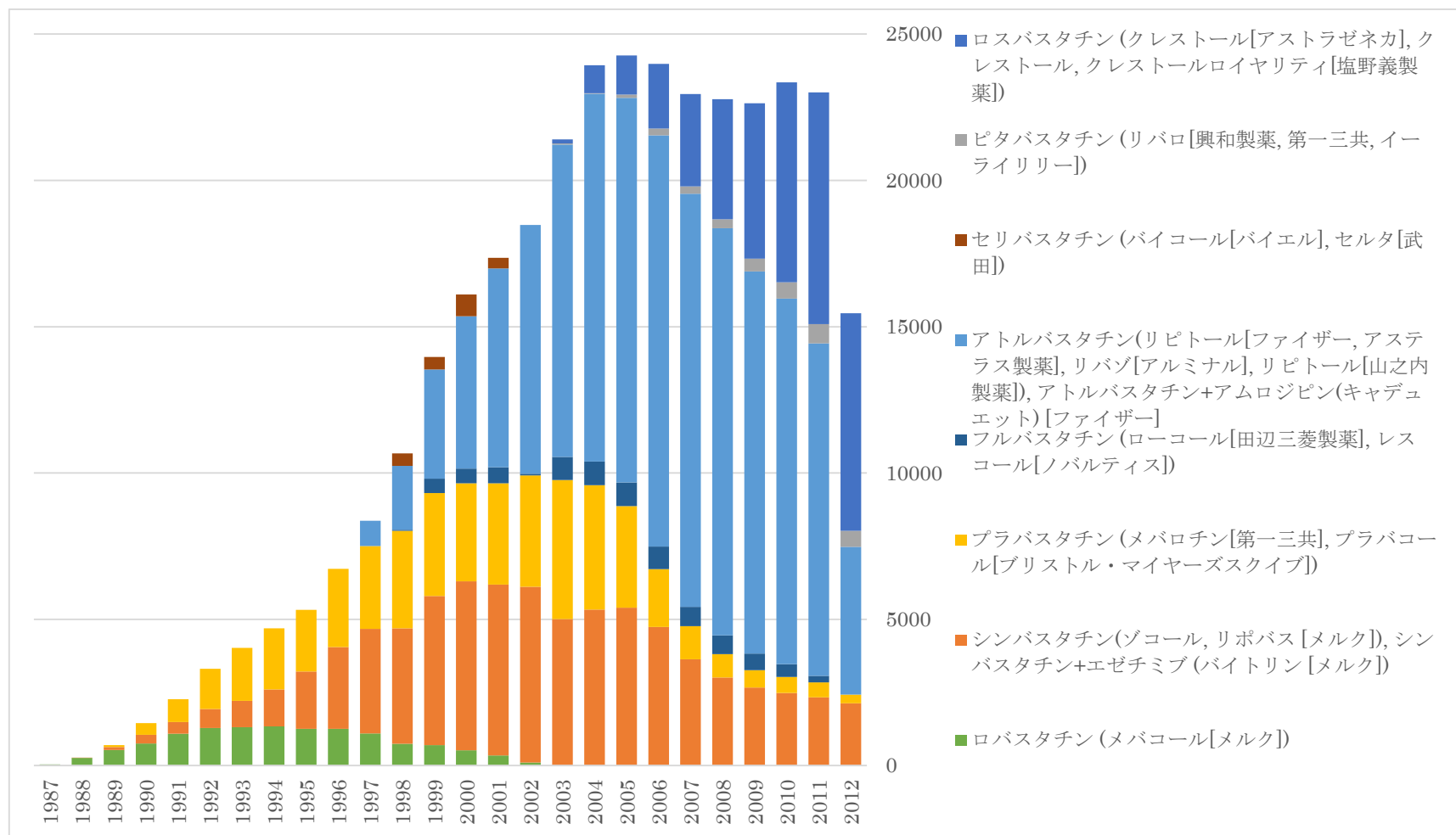


図3. スタチン類の売上高推移[1987年-2012年; 単位百万米ドル]
 (出所. Pharma Future[1999-2012年], 各社社史およびプレスリリース等より抜粋 [1987-1998年])

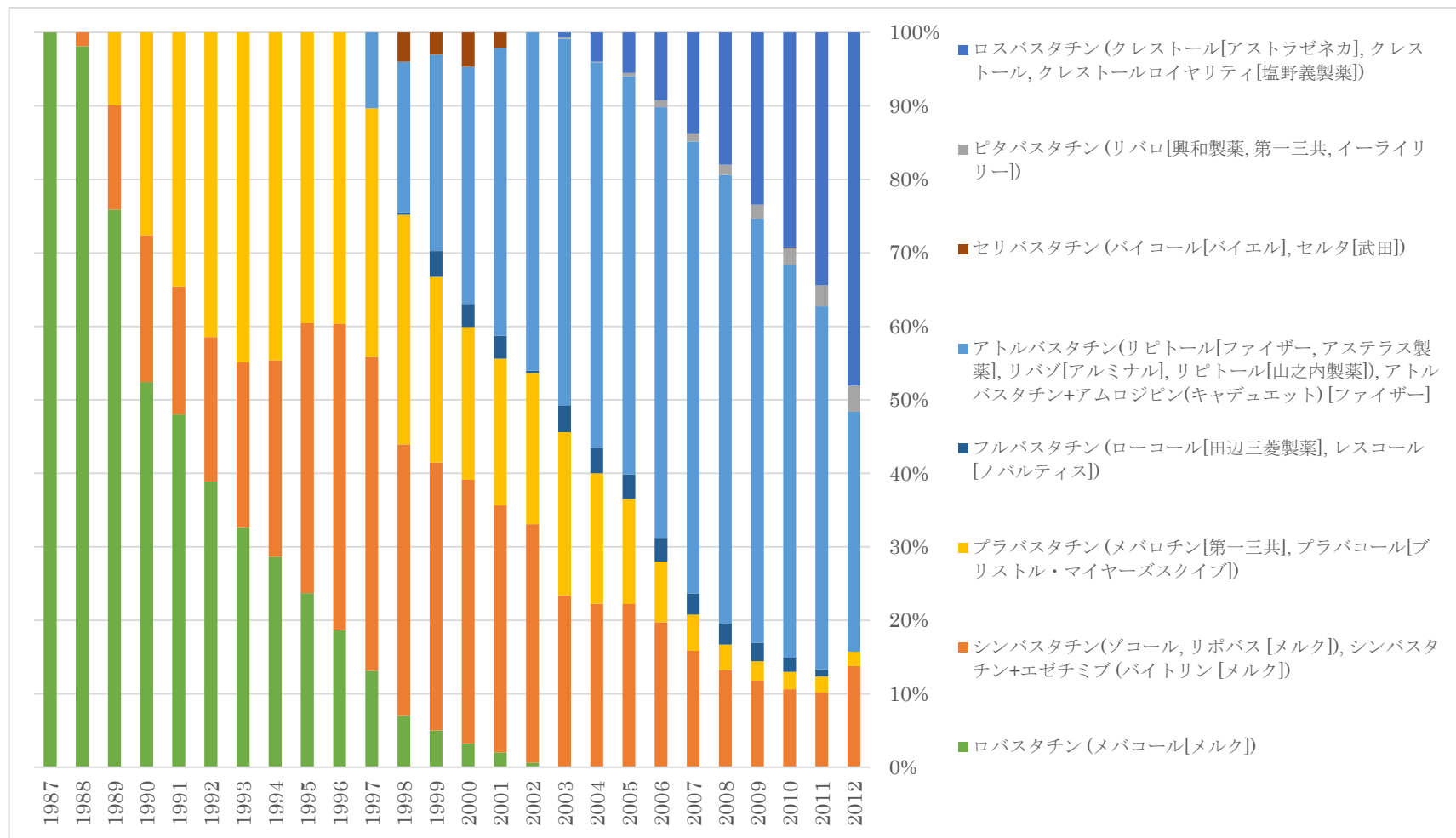


図 4. スタチン類の売上シェア率推移[1987年-2012年]
 (出所. Pharma Future[1999-2012年], 各社社史およびプレスリリース等より抜粋 [1987-1998年])

4.3. 医薬品の患者へのインパクト

血中のコレステロール濃度が高いことは心疾患や脳血管疾患など様々な疾患を引き起こす。これらの疾患は、日本でもがんに次ぐ死亡要因を占めており、スタチンは非常に多くの患者が恩恵を被っている薬である。スタチン投与群とプラセボ投与群について、投与前後の健康状態の変化を比較する大規模な疫学調査によって、スタチンの投与によって高コレステロール患者の血中コレステロールの水準を下げること、有意に死亡率が低下することが確立されており、また副作用も最小限であると評価されている²³。高脂血症に対する処方薬として世界各国で処方されている。

4.4. 事前の競争

コンパクトの研究開発期間中、英国ビーチャムの研究者が抗生物質の探索プログラムの中で同じ物質(ML-236B)を、別の青カビ (*Penicillium brevis-compactum*) から独立に発見した。本成果が学術論文として公刊されたのが 1976 年 7 月である²⁴。コンパクトの名で遠藤より早く論文を発表したため、最初のスタチンは「コンパクト (compactin)」の名で知られている。しかし、ML-236B が特許出願されたのは 1974 年 6 月と当該論文より 2 年以上早く、また特許(日本特許出願、ベルギー特許出願)が公開されたのは 1975 年 12 月である。このためビーチャムの研究によって遠藤の発明は新規性を失うことなく、米国特許(物質特許)を含めて、世界各国で三共の特許が成立した。なお、ビーチャムは、コレステロール低下剤としての効果も評価したが、ラットでのコレステロール低下が認められなかったため、効果が無いとの結論を出している。

²³ Brown (2011)

²⁴ Journal of Chemical Soc Parking I, 1165-79, 1976(要確認)

5. コンパクチンの研究開発の特徴と示唆

コンパクチンの特徴として、以下の点が挙げられる。

- (1) コンパクチンの探索研究は、コレステロール合成のメカニズムについての当時最新のサイエンスの成果に基づいて HMG-CoA 還元酵素を標的としていたことに加え、メルクなどが化合物ライブラリからの探索を主に行っていた中で、カビやキノコなど天然物から阻害剤を探索する点で独自性があった。その前提として、遠藤氏は学部卒で入社したが(後に論文博士)、企業内の研究と自己研鑽を通して最先端の研究を実施する能力を構築したこと
- (2) この探索プログラムは遠藤が米国研究留学中に構想したものであり、「米国の研究者と競合する研究をしても勝ち目はなく、苦勞してでも、彼らと競合しない、独自のジャンルを切り開くしかない」という遠藤が米国滞在中に得た認識に基づいている
- (3) 探索プログラムの高度の不確実性に対処するために、それを開始する時点で遠藤は二年間の期限を自ら設定した。この期間にできるだけ多くのスクリーニングを行うために、従来のスクリーニング方法も大幅に改善をしている
- (4) 創薬研究の創生期にあったにもかかわらず、三共が、実績のある研究者に不確実性の高い研究を行う自由を与えたこと、また研究機器の利用、研究試薬の購入等三共の社内の研究リソースが自由に使える環境を提供できたことも重要な条件であった
- (5) ブラウン、ゴールドスタインによる LDL 受容体の発見はコンパクチンの発見と同年(1973 年)であり、遠藤のプログラムはコレステロール代謝の制御メカニズムについてのサイエンスが未完の段階で開始された。このため、ラットで効果が得られないという予想外の困難に直面した。また、前臨床試験も肝毒性の疑いから中断の危機に直面した。スタチンの作用メカニズムが十分に理解されていなかったこともあり、コレステロールを下げることへの安全性への懸念も、三共の内外で広く存

在した。メルクの場合も同様であった

- (6) こうした中で、以下のサイエンスの進展がスタチンの開発努力を促すうえで重要であった：(a)ブラウン、ゴールドスタインによる LDL 受容体を介したコレステロール代謝の制御メカニズムの発見、その一環として、スタチンは、肝臓のコレステロール濃度には影響せず、血中の LDL を選択的に下げるという科学的な発見、(b)山本、馬淵氏による家族性高コレステロール患者(重篤患者)への臨床研究の結果、このようなスタチンの作用メカニズムについてのサイエンスの進展には、産学連携も重要であった。遠藤による研究成果の学術雑誌への公刊が、産学連携開始への重要な契機となっている
- (7) コンパクチンの発見とその開発努力は、パイオニアとして、その後開発されたすべてのスタチンの発見と開発の基礎をなした。コンパクチンの発見は HMG-CoA 還元酵素を競合阻害する化学物質がそもそも存在すること、およびその基本骨格を示したことに加えて、その開発努力の過程で阻害効果に大きな種差があることなども明らかにし、後続のスタチンの探索開発研究はすべてこれを活用して行われた。コンパクチンからの知識波及を受けて参入した各企業は、FDA からの最初の承認申請のための徹底した臨床試験、半合成スタチンの探索・開発、スーパースタチンの探索・開発など、スタチンによるイノベーションに貢献することになった。
- (8) 上市された 7 種のスタチンのうち、日本の製薬企業が着想したスタチンはプラバスタチン(第一三共)、ピタバスタチン(興和)、ロスバスタチン(塩野義)の三種である。しかしながら、一方、ファースト・イン・クラスとなったのはメルクによるロバスタチンであり、またベストインクラスとして市場で大きな売上を獲得したのはアトルバスタチンをリピトールとして販売したファイザー、塩野義からライセンスしロスバスタチンをクレストールとして上市したアストラゼネカの両社である。科学的な着想や研究開発が先行したのにも係わらず、日本の製薬企業はそれに見合う市場シェアを獲得できなかったことは指摘すべき点である。

Appendix

A1. 基本論文およびレビュー論文における科学的源泉の引用

コンパクチンの発見にいたる遠藤の探索研究に不可欠であった最初の科学的な知見は、人間の場合には体内のコレステロール合成がコレステロールの主な供給源であるという発見であるが(Dietschy and Wilson; 1970)、コンパクチンの発見を最初に(1976年)報告した遠藤博士の二つの基本論文(Endo, Kuroda and TANZAWA; 1976, ENDO, A; KURODA, M; TSUJITA, Y ;1976)では引用されていない。ただし、翌年の論文(ENDO, TSUJITA, KURODA, and TANZAWA;1977) 及び3年後の(Yamamoto, Sudo and Endo; 1979)では引用されている。

コンパクチンの発見にいたる遠藤の探索研究に不可欠であった第二の科学的な知見は、HMG-CoA 還元酵素が律速酵素であるという科学的な発見である (Siperstein and Fagan;1966a,b)。これらの論文も、コンパクチンの発見を報告した遠藤の二つの基本論文では引用されていない。但し、これと関連する論文(Siperstain (1970))がやはり翌年の論文(ENDO, TSUJITA, KURODA, and TANZAWA;1977)によって引用されている。

コンパクチンに至るリード化合物の探索研究において、コレステロール合成技術をより安価かつ素早く行える実験手法に改善することは必要不可欠であった。ラットを用いたコレステロール合成に関する技法が主に議論されている (KNAUSSH and PORTER; 1959)は遠藤が 1970 年代後半に執筆したコンパクチンに係る論文内で複数回引用している。

以上を見ると、スタチンの発見について発表された最初の三つの論文を全てみれば、遠藤博士が「研究の着想と実施に不可欠」であるとした三つの科学知識の源泉が全てカバーできる。他方で、どの論文も単独では全てをカバーしていない。このよう引用にばらつきがある原因として、一般論として、特に発見の直後の基本論文は時間的な制約の中で執筆される可能性が高く、引用は必ずしも包括的でない可能性がある。遠藤の場合は、前臨床への準備に着手していたこと、また、ビーチャム社によるコンパクチン物質の論文発表(1976年7月)を契機に論文執筆に着手したことなどから、そうした制約があった可能性もある。

コレステロール合成メカニズムにかかる Bloch の研究は当初のどの論文でも引用されていない。不可欠と認識された先行研究が何故引用されていないかであるが、後述するように、

Bloch の研究は既に学術業績として確立し、この分野の研究者の間で常識的な知見となっていたと考えられる。すなわち、引用をしなくても、この分野の研究者であれば、遠藤の研究が Bloch の研究を土台としていることは予想されるので、引用の必要がないということである。

遠藤の論文において引用回数が比較的多いのは、測定や実験方法についての論文である。Lowry, Rosebrough, Farr and Randall(1951)は、タンパク質の測定方法にかかる論文である。実験方法の説明のために引用されているのであり、遠藤の研究に実質的な知識フローがあったわけではない。同様に引用はされていても、主として本研究の価値を示すための先行研究事例として引用されている論文もある。この場合も別の研究の所在を示すだけで、遠藤によるコンパクチン研究への知識フローの源泉となったわけではない。

他方で、Knaussh and Porter (1959)の研究は実験方法についての研究であるが、遠藤自身が実験方法の革新を行ったこともあり、重要な知識フローがあったと考えられる。ハーバード大の Bucker はハーバード大の Bloch (1964 年ノーベル生理学・医学賞受賞) が研究したコレステロール合成のメカニズムの解明のために本実験手法を生み出した。また、Knaussh and Porter による本実験手法の開発により、試験管の中に放射能を入れ実験を行うことが可能となった。Bloch と Bucker, そして KNAUSSH and PORTER の研究の関係について、遠藤はこう説明している。

遠藤「彼ら (Bloch) も彼女 (Bucker) の恩恵はずいぶん受けている。彼女 (Bucker) は肝臓をきれいにスライスして、フラスコないで実験できるようにした。KNAUSSH and PORTER は更に、全部すりつぶして、細胞がみんな壊れるから無細胞系と言うんですけど、試験管の中でできるようにした。」

さらに、遠藤は KNAUSSH and PORTER の手法をさらにスケールダウンし、より効率的にコレステロール合成の試験が行えるようにした。

遠藤「私たちの研究では、これを 50 分の 1 ぐらいにスケールダウンした。従来の方法だと毎日何十匹もネズミを殺さないとやっていけないと。それを 50 分の 1 ぐらいにスケールダウンして、それを試験管の中で手軽にできるように、この方法を改良してそれで本番に入ったということです。」

A2. 引用分析

A2.1 発明・開発に直接的に対応した基本特許

コンパクトン(ML-236B)の基本特許は、1974年に出願された「新生理活性物質の製造法」である。請求の範囲は「ペニシリウム属に属する ML-236B 生産菌を好氣的に発育させ、その培養物から ML-236B を採取することを特徴とする新生理活性物質 ML-236B の製造法」とある。日本では1976年1月より物質特許が導入されたため、それ以前の出願であるので、当該特許は製造手法に基づき特許出願が行われている。対応する米国特許は約1年後の1975年5月12日に出願された”Physiologically Active Substances (US3983140)”である。遠藤は後にこの特許に対して米国発明者殿堂を2012年受賞している²⁵。

表 A.2.1 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50- 1556690	三共株式会社	新生理活性物質の製造 法	1974/6/7	昭49-64823		
1975/12/16	遠藤章, 黒田正夫, 辻田 代史雄, 寺原昭, 田村千 尋			1974/6/7		

表 A.2.2 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
US3983140A	Sankyo Company Limited/Akira Endo, Masao Kuroda, Akira Terahara, Yoshio Tsujita, Chihiro Tamura	Physiologically active substances	1974/6/7	1975/5/12	1976/9/28

²⁵ <http://invent.org/inductee-detail/?IID=461> [2014.08.31 閲覧]

A.2.2. 発明の内容を最初に記述した科学技術文献（基本論文）

遠藤によるコンパクチンの探索および特性を総合的に記述した文献として、以下の 2 編が挙げられる。基礎特許の共同発明者である黒田、辻田が名を連ねている。以下の 2 編はブラウンとゴールドスタインがコンパクチン(ML-236B)の発見を知った論文である。

- Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J. Antibiot* 1976; 29: 1346–8.
- Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Letter* 1976;72:323–6.

A2.3. 医薬品の発明・開発課程を総合的に記述した文献

学術文献としてコンパクチンの開発過程が最初に総合的にまとめられたのは、(Endo 1992) である。コンパクチンの開発過程に関する文献として、(遠藤, 2006a) は着想からスタチン上市後における社会的な影響までを総合的に記述している。また、(遠藤, 2006b) はコンパクチンの開発過程を集中的に記述している。

- 遠藤章 (2006a) 『自然からの贈りもの—史上最大の新薬誕生』メディカルレビュー社
- 遠藤章 (2006b) 『新薬スタチンの発見—コレステロールに挑む』岩波科学ライブラリ
- Endo A, The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors, *J Lipid Research* 1992; 33: 1569-1992

A3 引用分析

A3.1 基本特許の後方引用分析

基本特許 (US3983140) では Sandoz 社による特許が審査官により引用されている。本特許はコンパクトンとは用途も異なり、研究において直接的な関係は無い。

<引用特許>

公告番号	出願人/発明者	特許名	優先日	出願日	公開日	引用目的
US3842092	Sandoz Ltd/B Thiele, H Tschertner	Sesquicillin	1972/4/5	1973/3/30	1974/10/15	当該発明に先行している従来の技術の説明

A3.2 基本論文の後方引用分析

(Endo 1976a) では、ビーチャムが探索したコンパクトンの総説 (Brown et al., 1976), コレステロール合成手法 (Knauss, Porter and Wasson 1959), (Endo and Kuroda 1976) が引用されている。

参照文献	引用目的
BEG, ZH; LUPIEN, PJ (1972) "IN-VITRO AND IN-VIVO INHIBITION OF HEPATIC CHOLESTEROL-SYNTHESIS BY 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARIC ACID", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, 260,3,p.439	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
BOOTS, MR; BOOTS, SG; NOBLE, CM; GUYER, KE (1973) "HYPOCHOLESTEROLEMIC AGENTS .2. INHIBITION OF BETA-HYDROXY-BETA-METHYLGLUTARYL COENZYME A REDUCTASE BY ARYLALKYL HYDROGEN SUCCINATES AND GLUTARATES", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 62,6 pp.952-957.	当該発明に先行している従来の技術の説明
BOOTS, SG; BOOTS, MR; GUYER, KE (1971), "HYPOCHOLESTEROLEMIC AGENTS .1. 3-METHYL-4-PHENYLBUTENOIC ACIDS", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 60, 4 p.614	当該発明に先行している従来の技術の説明
BROWN, AG; SMALE, TC; KING, TJ; HASENKAMP, R; THOMPSON, RH (1976) "CRYSTAL AND MOLECULAR-STRUCTURE OF COMPACTIN, A NEW ANTIFUNGAL METABOLITE FROM PENICILLIUM-BREVICOMPACTUM", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY-PERKIN TRANSACTIONS 1, 11, pp.1165-1173	当該発明に先行している従来の技術の説明 (ビーチャム探索のコンパクトン)
Endo, A; Kuroda, M (1976), "CITRININ, AN INHIBITOR OF CHOLESTEROL-SYNTHESIS", Journal of Antibiotics, 29, 8, pp.841-843.	その他具体的に (コレステロール合成の手法)
GUYER, KE; BOOTS, SG; MARECKI, PE; BOOTS, MR (1976), "HYPOCHOLESTEROLEMIC AGENTS .3. INHIBITION OF BETA-HYDROXY-BETA-METHYLGLUTARYL COENZYME-A REDUCTASE BY HALF ACID-ESTERS OF 1-(4-BIPHENYLYL)PENTANOL", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 65, 4 pp.548-552.	当該発明に先行している従来の技術の説明
KNAUSS, HJ; PORTER, JW; WASSON, G (1959), "BIOSYNTHESIS OF MEVALONIC ACID FROM 1-C-14-ACETATE BY A RAT LIVER ENZYME SYSTEM", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 234, 11 pp.2835-2840	その他具体的に (コレステロール合成の手法)

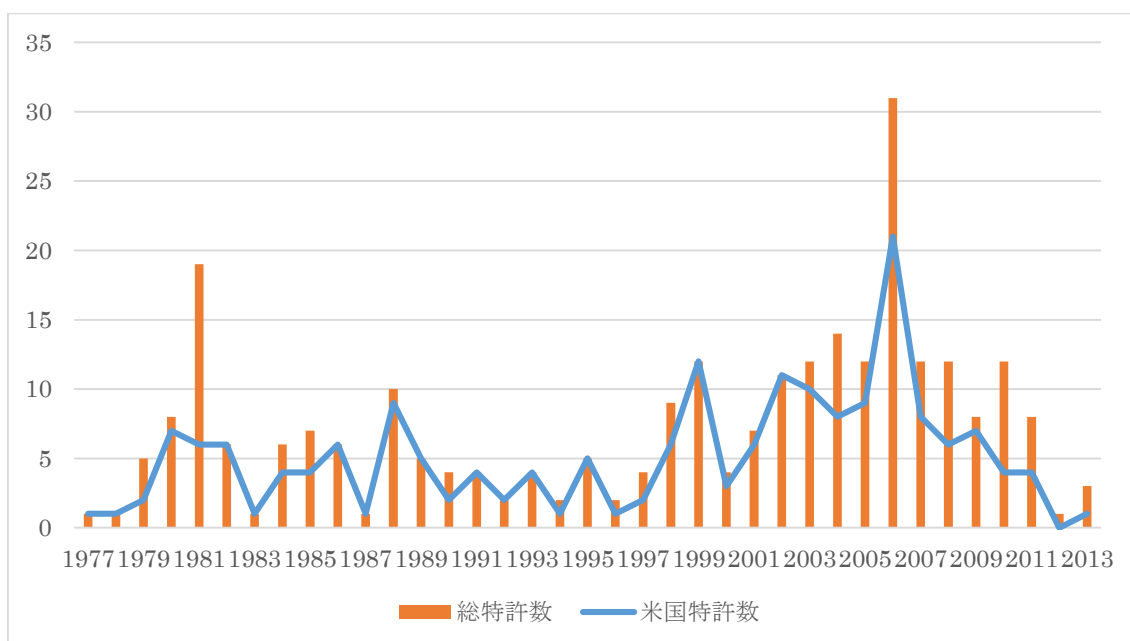
また(Endo 1976b) では、スクリーニング技術 (Heller and Gould 1973), タンパク質の測定方法 (Lowey, Rosebrough, Farr and Randall 1951) など ML-236B の単離に必要不可欠であった先行技術が引用されている。

参考文献	引用目的
HELLER, RA ; GOULD, RG (1973) "SOLUBILIZATION AND PARTIAL-PURIFICATION OF HEPATIC 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL COENZYME A REDUCTASE", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, 50, 3 pp.859-865.	当該発明に先行している従来技術の説明(スクリーニング技術)
Kuroda, M; Endo, A (1977) "INHIBITION OF INVITRO CHOLESTEROL-SYNTHESIS BY FATTY-ACIDS", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, 486, 1 pp.70-81.	当該発明に先行している従来技術の説明
LOWRY, OH; ROSEBROUGH, NJ; FARR, AL; RANDALL, RJ (1951) "PROTEIN MEASUREMENT WITH THE FOLIN PHENOL REAGENT", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 193, 1 pp.265-275.	当該発明に先行している従来技術の説明(タンパク質の測定方法)

A.3.3 基本特許(US3983140) の前方引用分析

- 年次引用数推移

基本特許は 2013 年までに 271 回、米国特許からは合計 190 回引用されている。特徴として、近年引用する特許数が増加していることが挙げられる。これらは、後述するようにジェネリック企業およびバイオ企業による引用が増加したものによるものと考えられる。また、1981 年および 2006 年は米国以外での特許引用が増加している。このうち 1981 年は全 19 回の引用のうち米国特許は 6、ヨーロッパ特許は 6、ドイツ特許は 6、フランス特許が 1 である。また、いずれも譲受人は三共またはメルクである。年あたり最も引用されたのは 2006 年の 31 回であるが、米国以外での特許引用が 10 回含まれている。内訳は PCT 出願特許が 5、ヨーロッパ特許が 5 である。主な譲受人はブリストル・マイヤーズスクイブである。



- 引用組織

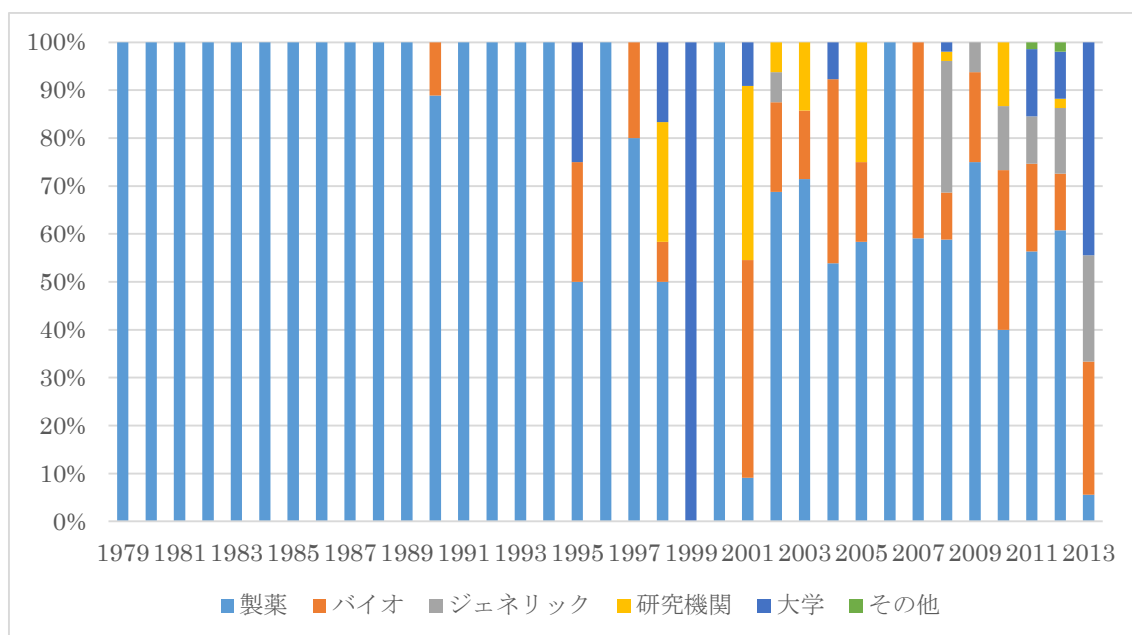
基本特許を引用する主な組織を以下に示す。後にプラバスタチンを発売したブリストル・マイヤーズスクイブが 73 回、ロバスタチンを開発したメルクが 41 回、コンパクチンおよびプラバスタチンを開発した三共が 21 回と、スタチンの開発を行い上市した企業が上位を占めている。また、ジェネリック企業も複数回当該特許を引用している。

企業/組織名	引用回数
BRISTOL-MYERS SQIBB COMPANY	73
MERCK & CO INC	41
SANKYO CO LTD	21
G.D. SEARLE LLC	16
SQUIBB & SONS INC E R	16
WARNER-LAMBERT CO	9
PHENOMIX CORPORATION	7
SANDOZ INC.	7
KOWA CO LTD	6
SINO-MED INTERNATIONAL ALLIANCE INC.	6
BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL INC. THE	5
NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES LTD.	5
ASTRAZENECA UK LTD	4
IRM LLC	4
MSD TECHNOLOGY L.P.	4
RANBAXY LAB LTD	4
GENZYME CORPORATION	3
HAMANN L G	3
KARANEWSKY D S	3
KARO BIO AB	3

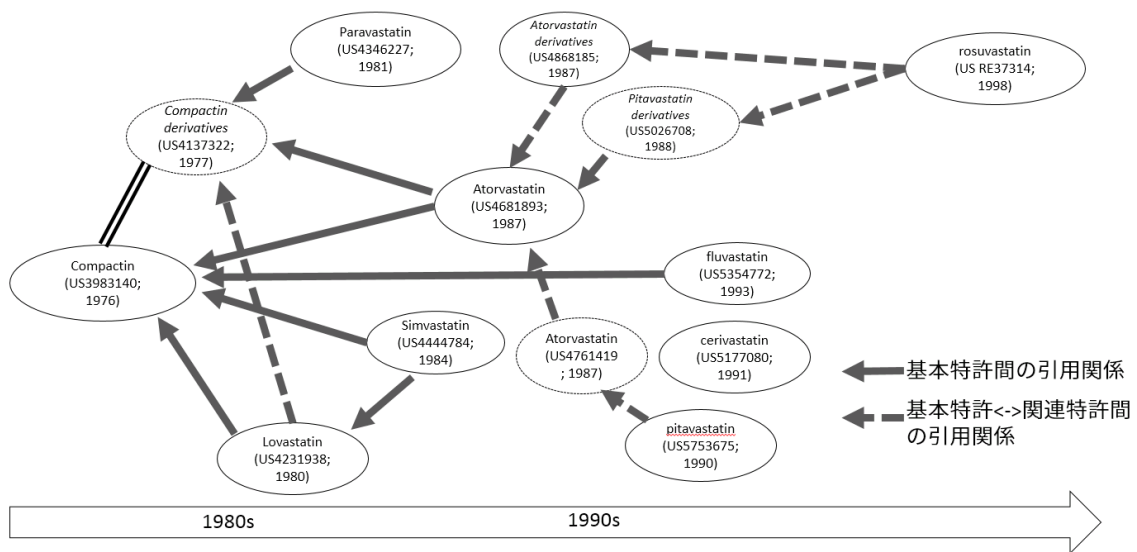
特許を引用する主な組織のシェア率の変遷を以下図に示す²⁶。1970 年代から 80 年代にかけては、特許の引用はスタチン類を開発していた三共、メルク、ファイザーなどの製薬会社が大勢を占めている。その後、後発のスーパースタチンの販売が開始された 1990 年代中頃以降、バイオ企業やジェネリック企業による引用が行われるようになる。このころより、引用数が再び増加しているがこれらは主に大学やバイオ企業によるものである。特に 2001 年は、研究機関およびバイオ企業による特許の引用が全体の 80% を占める。2006 年には引用

²⁶ Medtrack データベース、および各社 Web の企業情報に基づき、各特許の譲受人を製薬（新薬の開発を行う企業）、バイオ（バイオ医薬品の開発を行う企業）、ジェネリック（ジェネリック薬の販売を行う企業）、研究機関（医薬品に係る研究開発を行う機関）、大学（大学病院を含む高等教育機関）にそれぞれ分類した。

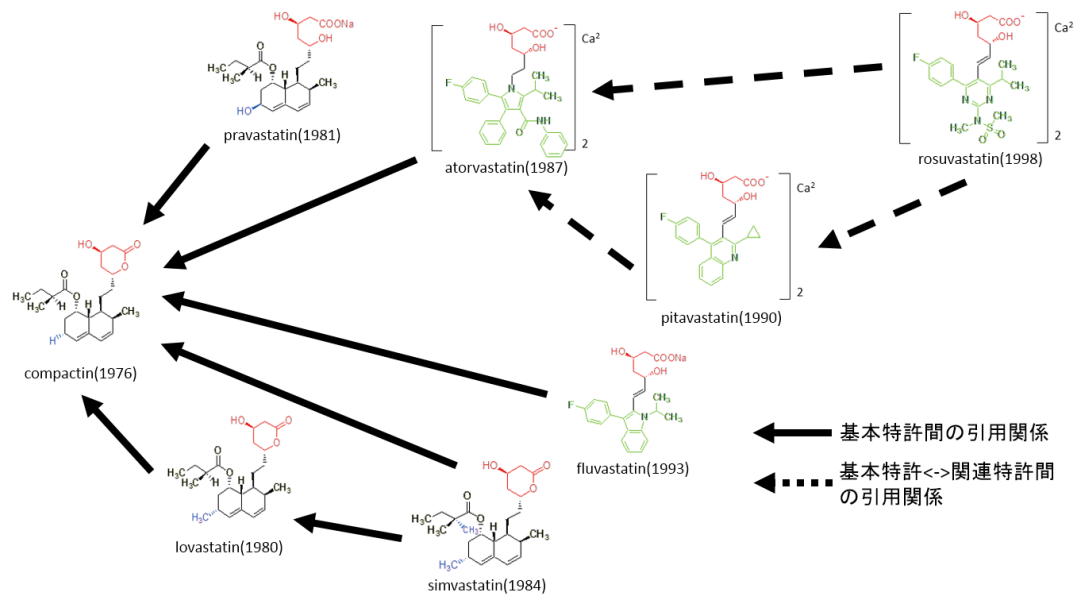
数が 31 回まで増加するが、これらはブリストル・マイヤーズなど製薬企業によるものである。その後、年あたりの引用数は減少しているが、ジェネリック企業による引用が増加していることが確認できる。



また、本基本特許は後に上市されたスタチン類の物質特許でも一次ないしは二次的に引用されている。ロバスタチン (US 4231938, 1980 年出願), プラバスタチン (US4346227, 1981 年出願), シンバスタチン (US 4444784, 1984 年出願), アトルバスタチン (US 4681893, 1987 年出願) およびフルバスタチン (US5354722, 1993 年出願) の物質特許と、本特許は一次的な後方引用関係にある。また、ピタバスタチン(US 753675, 1990 年出願)およびロスバスタチン(USRE37314, 1998 年出願)については、二次的な引用関係が存在することが確認できる。スタチンの物質特許間の引用関係を以下の図に示す。



このような引用関係が成立している理由のひとつとして、HMG-CoA の化学構造に類似するコンパクチンの基本構造 (下図, 赤色部分) を後発のスタチン類がいずれも有していることが挙げられる²⁷.

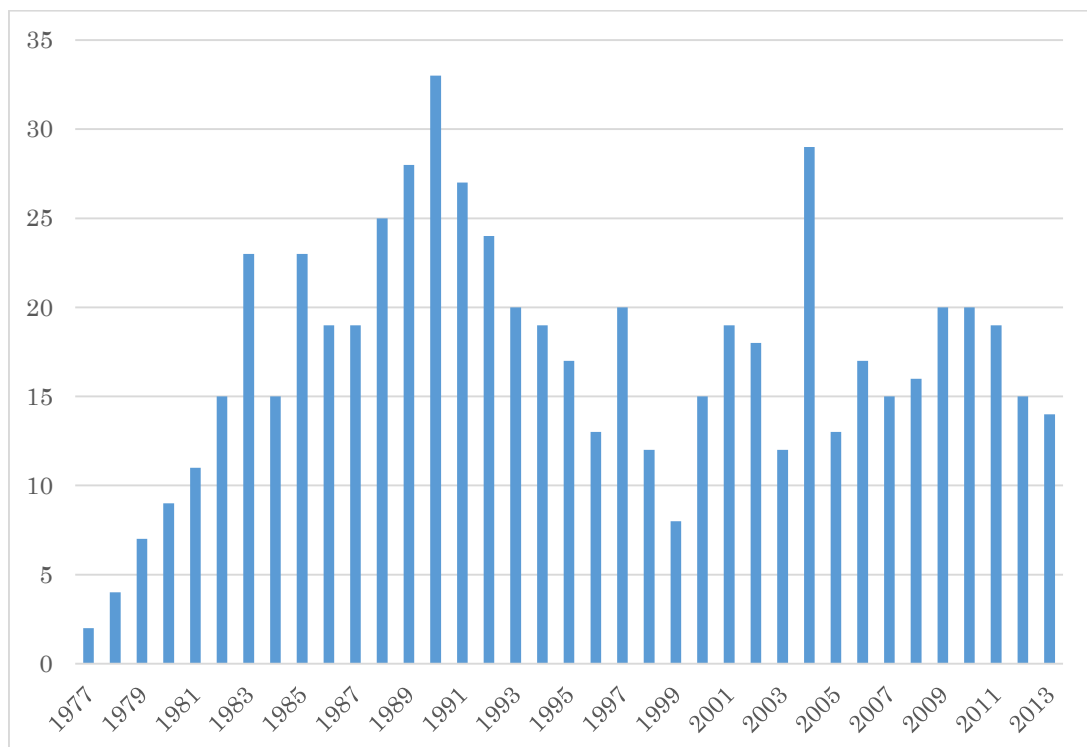


²⁷ 遠藤章 (2015), 「スタチンの開発から学んだこと」, シンポジウム 医薬バイオ産業イノベーション: 革新力強化への課題 発表資料

A3.4 基本論文の引用分析

- 年次被引用数推移

基礎論文 (Endo 1976a) 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 635 回引用されている。最初のスタチンが発売された 1990 年前後に、最初の引用のピークを迎えている。その後 1990 年代に掛け年ごとの引用数は逡減していくが、クレストールが発売された 2000 年代前半には再び引用数が増加している。



このうち、遠藤による自己引用は合計 42 回である。また、Brown および Goldstein の引用数は 3 回に留まる。最初に引用を行ったのは (Brown et al. 1978)ⁱⁱⁱ であり、遠藤との共著論文である。続いて、2004 年に公刊された遠藤の業績をとりまとめた *ATHEROSCLEROSIS* 誌における総説 (Brown and Goldstein, 2004)^{iv}、*Journal of Biological Chemistry* に投稿された総説 (Brown and Goldstein, 2012)^v にて引用している。

- 主な引用組織 (全期間)

基本論文の主な引用先を組織ごとに示す。三共が 29 本、メルクが 17 本と初期のスタチン開発に関わった企業が多く引用していることが確認できる。また、ジェネリック企業である Lek Pharmaceutical が 6 本引用している他はすべて大学である。

基本論文の主な引用元組織

No	組織名	引用論文数
1	Sankyo Co Ltd	29
2	MERCK SHARP & DOHME RES LABS	17
3	Univ Texas	15
4	Univ Tokyo	9
5	Osaka Univ	8
6	Univ Milan	8
7	VET ADM MED CTR	8
8	Kobe Univ	7
9	UNIV CALIF BERKELEY	7
10	Univ Ljubljana	7
11	Yamaguchi Univ	7
12	Kitasato Univ	6
13	Lek Pharmaceut Dd	6
14	Tokyo Noko Univ	6
15	Univ Alberta	6
16	Harvard Univ	5
17	Massey Univ	5
18	RHONE POULENC RORER LTD	5
19	Tech Univ Denmark	5
20	Tohoku Univ	5
21	Tokyo Inst Technol	5
22	Univ Almeria	5
23	Indian Inst Technol	4
24	Purdue Univ	4
25	UNIV NEW MEXICO	4

- 引用先の分類

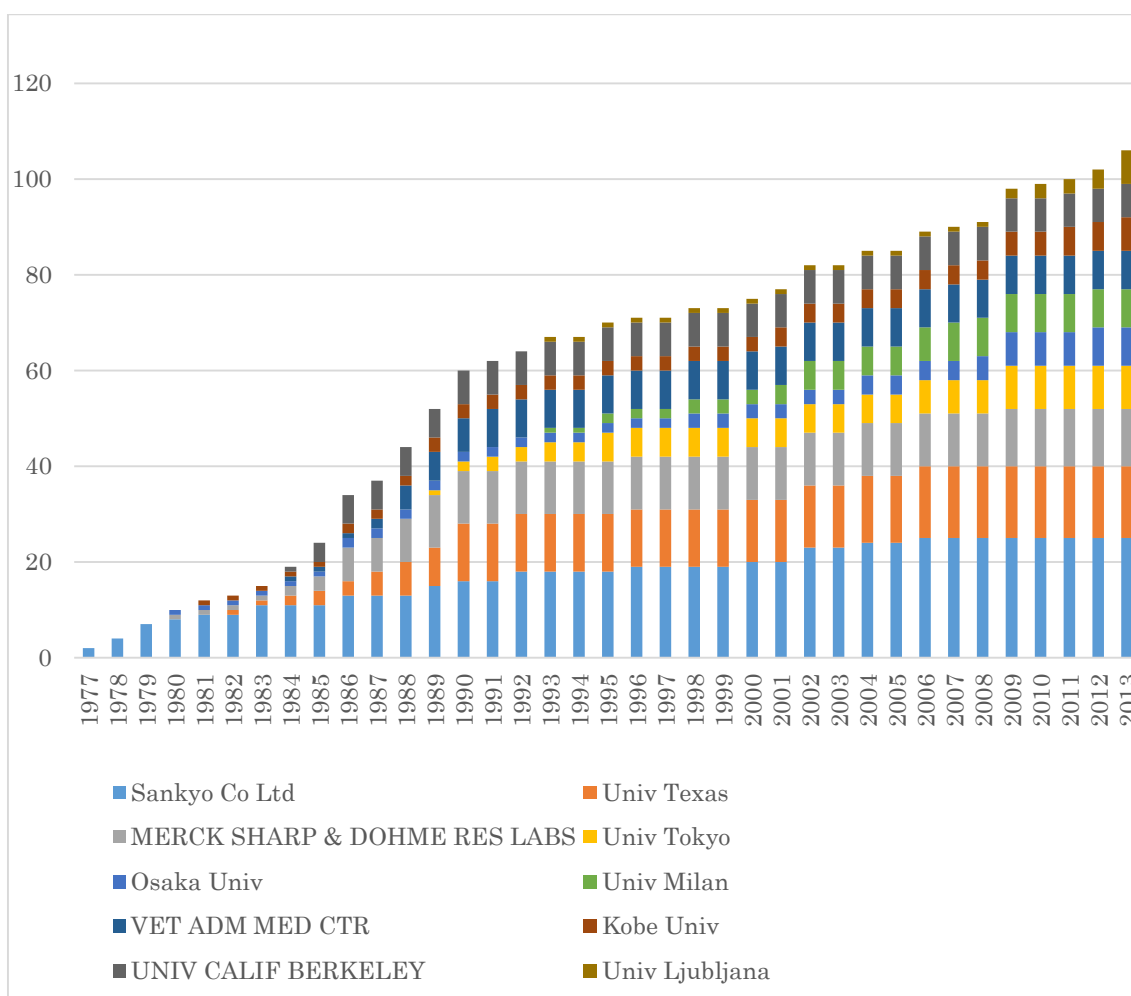
基本論文の主な引用先をリサーチエリアごとに分類した表を以下に示す。“Chemistry”, “Pharmacology & Pharmacy” などの分野で多く引用されていることが確認できる。また、スタチンの主な対象疾患である心筋梗塞に関連する “Cardiovascular System & Cardiology” 分野での引用数も 47 本と比較的多い。

No	リサーチエリア	論文数
1	Chemistry	202
2	Pharmacology & Pharmacy	145
3	Biochemistry & Molecular Biology	106
4	Biotechnology & Applied Microbiology	77
5	Microbiology	50
6	Cardiovascular System & Cardiology	47
7	General & Internal Medicine	36
8	Immunology	27

9	Biophysics	23
10	Research & Experimental Medicine	16
11	Food Science & Technology	15
12	Cell Biology	13
13	Plant Sciences	13
14	Endocrinology & Metabolism	12
15	Nutrition & Dietetics	12

- 主な引用先組織の推移（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。スタチンの開発を主導していた三共は 1970 年代から 80 年代前半にかけて、当該論文を積極的に参照していたことが確認できる。一方、メルクも 1980 年以降引用数を増加させている。両者の引用の伸びは 90 年代以降停滞するが、テキサス大、東京大、ミラン大などの研究機関が論文数を増加させている。



引用文献

遠藤章 (2006a) 『自然からの贈りもの -史上最大の新薬誕生- 』, メディカルレビュー社

遠藤章 (2006b) 『新薬スタチンの発見—コレステロールに挑む』, 岩波科学ライブラリ

Vagelos Roy P. and Louis Galambos, 2004, “Medicine, Science and Merck”, Cambridge University Press

Shook L. Robert, 2007, *Miracle Medicines: Seven Life-saving Drugs and the People Who Created them*, Portfolio, Penguin Group

Michael S. Brown*, Joseph L. Goldstein,” A tribute to Akira Endo, discoverer of a “Penicillin” for cholesterol,” *Atherosclerosis Supplements* 5 (2004) 13–16

Goldstein Joseph L. and Michael S. Brown, 2009, “History of Discovery: The LDL Receptor,” *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Apr 2009; 29(4): 431–438. (doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179564)

中谷 矩章 (1988), HMG-CoA reductase inhibitor, *Farumashia* 24(12), pp.1217-1219

ⁱ Goldstein and Brown (2009) および中谷 矩章 (1988), HMG-CoA reductase inhibitor, *Farumashia* 24(12), pp.1217-1219

ⁱⁱ HALL OF FAME INVENTOR PROFILE, ENDO AKIRA

http://www.invent.org/hall_of_fame/461.html [2014.01.29 閲覧]

-
- iii BROWN, MS; FAUST, JR; GOLDSTEIN, JL; KANEKO, I; ENDO, A (1978)
"INDUCTION OF 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL COENZYME-A REDUCTASE-
ACTIVITY IN HUMAN FIBROBLASTS INCUBATED WITH COMPACTIN (ML-
236B), A COMPETITIVE INHIBITOR OF REDUCTASE", Journal of Biological
Chemistry, 253, 4, pp.1121-1128.
- iv Brown, MS; Goldstein, JL (2004) "A tribute to Akira Endo, discoverer of a "Penicillin"
for cholesterol", ATHEROSCLEROSIS, 5, 3 pp.13-16.
- v Brown, MS; Goldstein, JL (2012) "Scientific Side Trips: Six Excursions from the
Beaten Path", Journal of Biological Chemistry, 287, 27 pp.22418-22435.