

世界初 好中球エラストアーゼ阻害剤～注射用エラスポール 100～の開発

小野薬品工業株式会社 開発本部 開発企画部 西井 幹雄

小野薬品工業（株）は、疾患で研究領域を絞り込む医薬品メーカーとは異なり、生命現象や疾患に重要な働きをしていると思われる生理活性物質あるいはこれを調整し得る物質などに着目し、作動薬や受容体拮抗薬、酵素の阻害薬などを探索し、その化合物がどういう疾患に有効かを研究する「化合物オリエンテッド」の研究体制をとっている。このような手法で、独創的、革新的な新薬の開発に挑戦しつづけるために、これまで培ってきた技術を活かせる領域であるプロスタグランジン、酵素阻害剤、神経科学、細胞内情報伝達の4つに重点研究分野を絞り込み、創薬研究を進めている。

注射用エラスポール 100(ELP)は、研究重点領域の一つである「酵素阻害剤」の研究テーマ「好中球エラストアーゼ阻害剤プロジェクト」から生まれ、好中球エラストアーゼ(NE)にのみ選択的に阻害作用を発揮する世界初の薬剤である。研究開始当時は、好中球エラストアーゼと疾患との関連性は不明な点が多く、我々は阻害剤の研究とともに疾患と好中球エラストアーゼとの関連性もあわせて研究する必要性があった。

NEは、強力かつ広範な蛋白質の分解能を有し、特に、細胞外マトリックス成分であるコラーゲン、エラスチン、プロテオグリカンなどを分解することから、組織障害因子の一つとして考えられていた。そのため、ELPの適応疾患としては、活性化された好中球が集積して組織障害を呈する疾患を想定し、疾患の重症度と相関して組織中のNE量が上昇している疾患が妥当と考えられた。

ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) は血管透過性亢進型の肺水腫である。肺血管の透過性亢進には、肺に遊走、集積した好中球やマクロファージなどの炎症細胞から放出される蛋白分解酵素や活性酸素などが関与していると考えられている。ARDS患者の気管支肺胞洗浄液(BALF: Bronchoalveolar lavage fluid)中の好中球数と肺機能所見との相関も報告されており、好中球エラストアーゼが病態に関与している疾患の一つと考えた。また、ARDSは治療薬もなく、好中球エラストアーゼ阻害剤はARDSの画期的新薬になり得る可能性があると考えた。一方、ARDSは予後不良な重症病態であり、その病因として様々な組織障害因子の関与が示されており、全てのARDSを治療対象とするのではなく、好中球の関与の大きい急性肺障害を選択すべきと考えた。

1992年に全身的に炎症反応が亢進している状態として全身性炎症反応症候群(SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome)という概念が、米国胸部疾患学会およびCritical Care Medicine学会のConsensus Conferenceにて提唱された。SIRSは、侵襲(手術、外傷、感染症など)によって引き起こされ、免疫担当細胞あるいは炎症細胞が刺激を受け、炎症性サイトカインが産生され、それが血中に入って全身を循環し、全身的な炎症反応を引き起こしている状態と示された。これらのことから、ELPの対象疾患としては、SIRSの状態に続発して発症する急性肺障害を対象疾患と定めた。

世界的に見ても本領域での臨床試験の経験は乏しく、ELPの効果が最大限に発揮できる患者集団を絞り込む為の選択・除外基準の設定や評価方法の設定には大変苦慮し、多くの救急専門医師、呼吸器専門医師のご助言を頂きながら、開発を進めた。また、本剤の製造承認申請を行った後も

厚生労働省からのご指導のもと，人工呼吸器の離脱基準を予め設定した追加の臨床試験データを示すなどして本剤の有効性を検証した．1992年に第Ⅰ相試験を開始し，本邦において「SIRSに伴う急性肺障害の改善」の効能・効果で製造承認を取得したのは2002年4月である．本講演においては，これらの経緯について紹介したい．

本剤の海外での開発については，グローバルカンパニーに導出し，臨床試験が行われたが，残念ながら期待された成績が得られなかった．海外試験結果については様々な意見があるところであるが，海外開発について思うところを述べたい．

西井 幹雄（にしい みきお）

昭和 39 年 2 月 9 日生

略歴

昭和 63 年： 大阪薬科大学大学院 修士課程卒

同年： 小野薬品工業（株）入社

研究本部 水無瀬研究所 勤務

平成 3 年： 同 開発本部 本社 勤務

平成 7 年： 同 開発本部 臨床開発一部 グループヘッド

平成 10 年： Ono Pharma UK Ltd.へ出向

平成 13 年： 同 Director

平成 16 年： 小野薬品工業（株）開発本部 開発企画部 第一企画室 室長

現在に至る