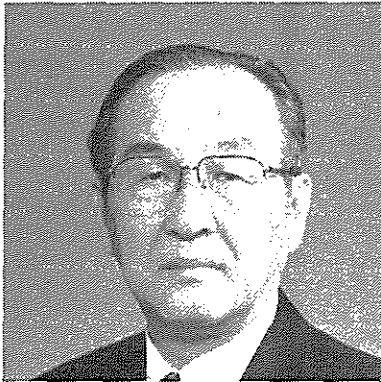


新規糖尿病治療薬

研究者：亀田 幸彦 北陸大学薬学部 教授
 開発企業：武田 國男 武田薬品工業株式会社 代表取締役社長
 (推薦者：隅野 靖弘 武田薬品工業株式会社 医薬研究本部長)



亀田 幸彦 氏



武田 國男 氏

1. 技術の背景

糖尿病とは、体の臓器・組織へエネルギー（グルコース）を取り込ませる働きをするインスリンというホルモンの分泌量が少なかったり、あるいは、その作用が弱まっているため、慢性的に血液中のグルコースの濃度（血糖値）が高くなった状態をいう。糖尿病は初期の段階では自覚症状が無く、日常生活に全く支障をきたさないが、進行すると、喉が渇き、水分をたくさん取るようになり、尿の回数が増える。また、だるさを感じ、体重が減少する症状が現れる。さらに、放っておくと、糖尿病性神経障害、網膜症や腎症等の様々な合併症を引き起こし、重篤になり、通常の社会生活ができなくなる（図1）。

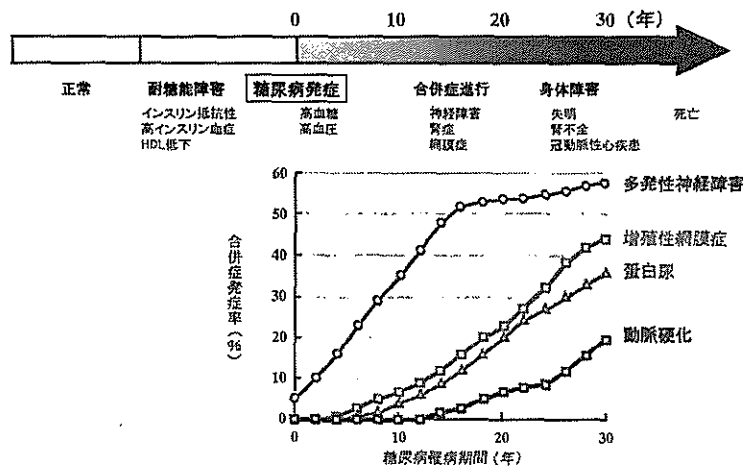


図1. インスリン非依存型糖尿病の自然史

近年、我国において糖尿病患者数は急激に増加しており、潜在的患者数を加えると700万人を超えると推定されている。糖尿病の治療には食事療法と運動療法が基本であるが、食物の豊富なそして車社会の現代においては、言葉で表すほど簡単ではなく、多くの場合期待通りの成果が上げられず、合併症併発へと進展していくのが現状である。これまでの薬物療法は、膵臓に作用してインスリンを多量に分泌させる経口血糖低下薬（スルフォニル尿素薬等）とインスリンそのものを補給するインスリン製剤があるが、これらの薬物は投与のタイミングや量が難しく、時に低血糖となり、意識不明になるなど問題が起こっている。これらの現状から、より安全な新しいタイプの糖尿病治療薬の開発が強く望まれていた。

2. 技術の概要

本技術は、既存の糖尿病治療薬とは作用機序の異なる新しいタイプの治療薬ボグリボースの創製と開発に関するものである。

6員環の糖（フラノース）の環の中の酸素原子を炭素原子に置き換えた化合物を総称して擬似糖と呼んでいる。本研究者は擬似糖の化学構造とその生理作用に興味を持ち、生理活性を持つ天然擬似糖の探索研究を行った結果、グルコース型擬似アミノ糖類は、一般に、マルターゼ、スクラーゼ等の二糖類水解酵素に対して阻害作用を持つこと、および、1981年に発見したバリオールアミンは、天然擬似アミノ糖類の中で最も強い二糖類水解酵素阻害活性を示すことを明らかにした。これらの知見に基づき、本企業はバリオールアミンを母核とした二糖類水解酵素阻害剤の探索研究を行い、バリオールアミンのアミノ基にグリセリンが縮合した誘導体ボグリボースを創製するに至った。そして、抗生物質バリダマイシンA（稲の紋枯れ病の防除に有効な農薬）から微生物反応と化学反応を組み合わせボグリボースの工業的製法を確立した。ボグリボースは、現在得られている最強の二糖類水解酵素阻害剤である（図2）。

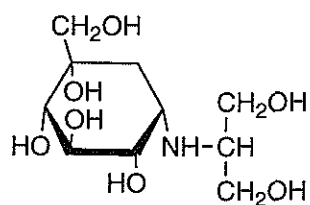


図2. ボグリボースの化学構造

バリオールアミン

次に、「糖質の消化・吸収を遅延させることにより食後の血糖上昇を抑制すれば、糖尿病を軽減あるいはその進展を阻止できる」というコンセプトのもとにボグリボースの開発を進めた。

食事でのデンプンは、まず、唾液や膵臓から分泌される α -アミラーゼによって少糖にまで分解され、次いで、小腸に存在するマルターゼ、イソマルターゼ等の二糖類水解酵素によってグルコースにまで分解される。一方、砂糖（スクロース）は小腸でスクラーゼによってグルコースとフルクトースに分解される。ボグリボースはこれらの二糖類水解酵素のみを強く

阻害する薬剤である。

糖質は、通常、小腸上部（十二指腸と空腸）でほとんど全てがグルコースにまで分解（消化）吸収されるため、血糖値は速やかに上昇する。血糖値が上昇すると膵臓からインスリンが分泌され、インスリンはグルコースをエネルギー源として組織に取り込ませるので血糖値は速やかに低下する。インスリンの分泌能が正常な健常者は、血糖上昇とインスリンの分泌が同時に起こるため、血糖値はあまり上がらずにしかも速やかに低下する。糖尿病患者の場合は、一般に、糖質の消化・吸収が亢進している上に、インスリン分泌が遅れておこるので、食後の急峻な血糖上昇が見られる。しかも、インスリンの作用も弱まっているため、血糖値は上がったままでなかなか下がらない。

一方、糖尿病患者がボグリボースを食前に0.2-0.3mg服用すると、小腸上部の二糖類水解酵素が阻害され、糖質の消化・吸収は小腸の中部から下部の全域で起こり、血糖はゆっくりと上昇する。その結果、血糖の上昇とインスリン分泌の時間が一致し、血糖は効率よくエネルギー源として消費され、血糖値は速やかに低下する（図3）。そして毎食前続けて服用することにより、空腹時血糖値の低下、インスリン分泌能の回復、耐糖能の改善等の糖尿病に起因する諸症状の改善が見られた。

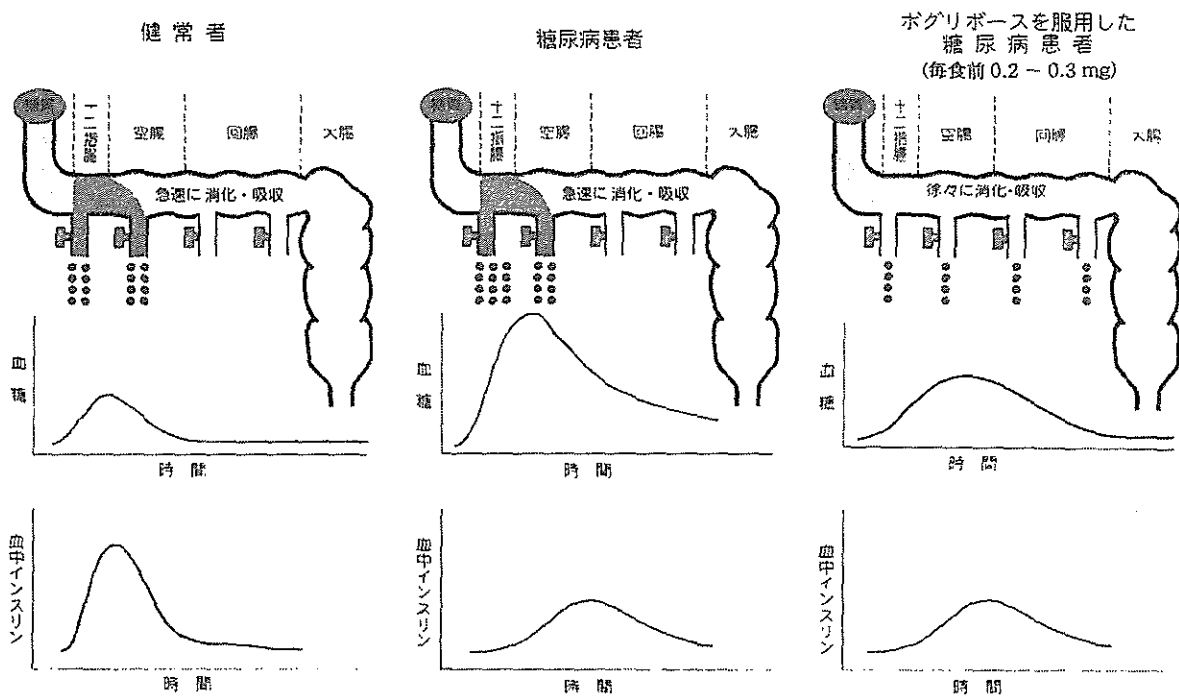


図3. 食後血糖値とインスリン分泌の推移

このように、極めて低用量で効果を発揮し、しかも薬効に起因する副作用である放屁、下痢等の消化器症状を10%程度にまで軽減することが出来た。これらの成績を基に1991年に製造承認申請を行い、1994年に許可され、同年商品名ベイスンとして発売された（図4）。

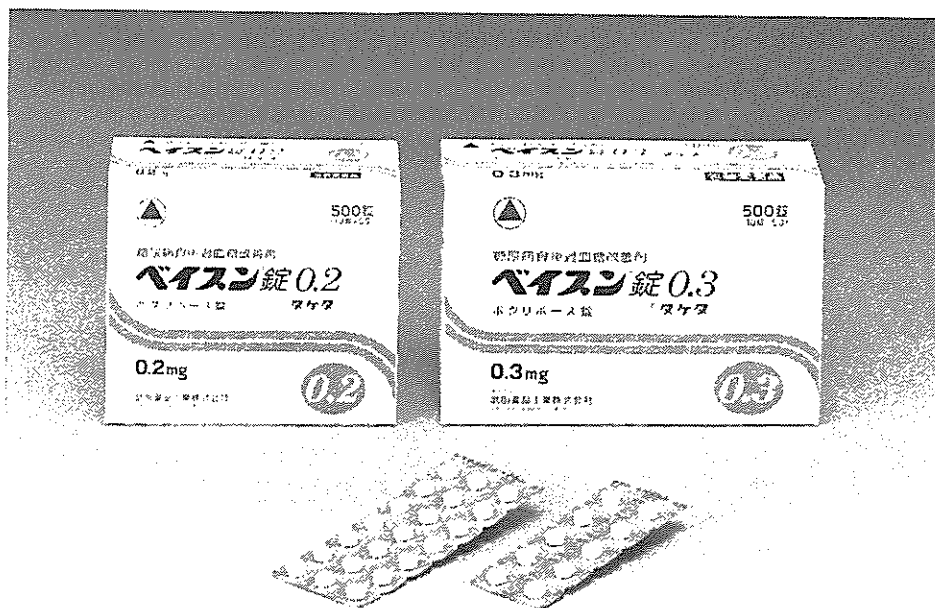


図4. ボグリボース（商品名ベイスン）の0.2mg錠および0.3mg錠

3. 効果

ボグリボースは、糖質の消化・吸収を遅延させるという新しいコンセプトに基づいて開発されたユニークな糖尿病治療薬である。糖尿病治療の既存薬としてはインスリンの分泌促進薬とインスリン製剤しかなく、これらとは作用機序の異なる本薬の臨床の場への参入によって、糖尿病治療の選択肢が1つ増加したことになった。本薬は、既存薬では効果が期待できない初期の糖尿病患者から重症患者まで幅広く有効である上に、既存薬との併用も可能であることから、発売以来急激にその売り上げを伸ばしており、現在では第一選択薬として広く使われている。先に述べたように、現代社会がもたらした生活習慣病の1つである糖尿病は、初期の段階では自覚症状がなく、社会生活に支障をきたさないが、かなり高い確率で合併症併発へと進展し、重篤になることから、初期段階からの進展予防（阻止）が強く叫ばれている。したがって、初期段階で特に有効な本薬が臨床の場に導入されたことは、食事療法と運動療法のみでは効果の上まらない多くの患者にとって朗報となっており、本薬は糖尿病治療の分野に大きく貢献するものと期待されている。