



第2版

くすりに携わるなら  
知っておきたい!

医	薬	品
の	化	学

[著] 高橋秀依・夏莉英昭



じほう



## 第 I 部 医薬品を支える有機化学

1

<b>第 1 章</b>	<b>ココがわかれば有機化学は簡単！</b>	3
1.	アミンはなぜ塩基性を示すのか？	3
2.	アミドの窒素はなぜ塩基性を示さないのか？	9
3.	ヒドロキシ基のさまざまな性質： カルボン酸、フェノールはなぜアルコールよりも強い酸になるのか？	14
4.	曲がった矢印と化学反応	19
5.	カルボニル基の化学(1)： イミンの生成反応とイミンが関与する生体内反応	23
6.	カルボニル基の化学(2)：アミド・エステル結合の形成反応	28
7.	キラリティーを学ぼう	35
8.	タンパク質・ペプチド・アミノ酸の化学	40
9.	糖化学へのお誘い	47
10.	水素結合，電気陰性度とはなんだろう？	54
11.	生体内で起きている酸化・還元化学	59
<b>第 2 章</b>	<b>有機化学は役に立つ！</b>	67
1.	ノーベル化学賞と有機合成	67
2.	鈴木-宮浦カップリングと医薬品創製	73
3.	光化学反応を勉強しよう！(1)	79
4.	光化学反応を勉強しよう！(2)	84
5.	時代は回る：有機分子触媒(2021年ノーベル化学賞)	89
6.	セルロースはなぜ水に溶けないの？	94
7.	シクロデキストリンの化学	99
8.	生体直交型反応とクリック反応(2022年ノーベル化学賞)	105

<b>第1章 知っておきたい！医薬品化学の基礎</b> .....	117
1. 医薬品と生体内標的分子の間に働く力 .....	117
2. ドラッグデザインの基礎知識—ファーマコフォア, バイオアイソスター— .....	123
3. 薬物の物性改善の実際 .....	128
4. 酵素反応の仕組み(1): 触媒反応の有機化学 .....	133
5. 酵素反応の仕組み(2): プロテアーゼ阻害薬の創製へ .....	139
6. 補酵素: 機能と化学 .....	144
<b>第2章 医薬品はサイエンスの結晶</b> .....	151
1. なぜ, フッ素は医薬品に活用されるのか? .....	151
2. 薬物代謝を有機化学で考える .....	157
3. グレープフルーツジュースの謎 .....	163
4. プロトンポンプインヒビターはプロドラッグではないのか? .....	167
5. キラルスイッチ医薬品を考える .....	171
6. くすりの効くかたち: 軸不斉と医薬品 .....	176
7. 添加剤を構造式で考える .....	181
8. スルホンアミド構造と医薬品 .....	187
9. $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の化学 .....	192
10. セレンディピティとベンゾジアゼピン系薬剤 .....	198
11. ロタキサンを医薬に活かす .....	203
12. 二次元世界からの脱出? .....	208

<b>第1章 新薬と創薬の話題</b> .....	219
1. 史上初の重水素化医薬品 .....	219
2. ホウ素を含む4つの新医薬品 .....	224
3. 糖尿病治療薬(1) : SGLT2阻害薬とインクレチン関連薬 .....	229
4. 糖尿病治療薬(2) : GLP-1アナログの進歩 .....	240
5. 核酸医薬品を支える化学 .....	245
6. ADC : 抗体-薬物複合体 .....	249
<b>第2章 創薬を取り巻く環境</b> .....	257
1. 創薬で思うこと(1) : 世界および国内の医薬品市場, ハーボニー <sup>®</sup> とレブラミド <sup>®</sup> .....	257
2. 創薬で思うこと(2) : リリカ <sup>®</sup> とテクフィデラ <sup>®</sup> .....	264
3. 医薬品開発の現状 : ブロックバスター vs ニッチバスター .....	269
4. なんで低分子じゃダメなんだろう? .....	271
5. コロナ禍における医薬品開発 .....	276

はないかと感じる。イオン反応と異なり，均等に電子が動くラジカル反応を制御できることができれば，今よりもっと有機化学の世界が魅力的に見えてくるのではないだろうか。

## 5. 時代は回る：有機分子触媒(2021年ノーベル化学賞)

### はじめに

今の最先端の化学が「ちょっとデジャブ？」と感じられることが時々ある。ほかの分野と異なり，有機化学は過去のアーカイブをじっくり読み直すことによってヒントを得られることがとても多く，「時代は回る」という言葉があてはまる事象は意外と多い。そんな例の1つかもしれないと思われる有機分子触媒についてとりあげる。2021年ノーベル化学賞は，有機化学分野から，「不斉有機触媒の開発」の業績に対し，ベンジャミン・リスト(B. List)博士(ドイツ：マックス・プランク研究所)およびデヴィッド・マクミラン(D. MacMillan)博士(米国：プリンストン大学)に授与されたが，本稿内容はその業績の端緒となった化学である。

現在，最もホットな研究テーマの1つが有機分子触媒による不斉反応の開発である。この20年ほどの間に有機分子触媒の発展はめざましく，特に日本においては多くの研究者がこの分野に参入し，独自性の高い，たいへん優れた触媒<sup>29)</sup>が多く開発されている。有機分子触媒(organocatalyst)とは，金属元素を含まない炭素，酸素，窒素などの元素から構成され，有機反応の触媒として機能する低分子量の有機化合物のことである。従来から反応速度を高めるために使われてきた単純な構造の有機化合物(*p*-トルエンスルホン酸など)とは異なり，立体選択性や位置選択性を制御する目的で精密に分子設計されたやや複雑な立体構造をもつものが多い。この有機分子触媒が注目されるようになったきっかけは2000年に報告されたL-プロリンを用いた不斉アルドール反応<sup>30)</sup>(後述)であるが，実はその30年近く前から有機分子触媒の報告はなされており，日本でも関連した研究は行われていた。1970年代から現在までの有機分子触媒の変遷について，ごくごく簡単に眺めてみよう。

### 1. 見過ごされた触媒反応

1971年にWiechertらはL-プロリンを用いた分子内不斉アルドール反応を報告した<sup>31)</sup>。彼らはステロイドの薬理作用に興味をもち，ステロイド骨格合成の途上でL-プロリンの触媒作用を見つけた(図5-1)。当時はキラルカラムも存在

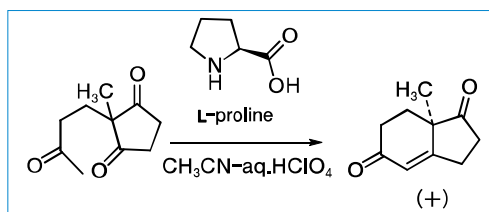


図5-1 L-プロリンを用いた触媒反応

ていてもよいのかな? と楽しみになってくる。もちろん、そのためには独自性の高い研究を続けていく勇気と度量の広さ、加えて、長生きを心がけることも大事なのだが。

## 6. セルロースはなぜ水に溶けないの?

### はじめに

過日の学会で、懇意にさせていただいている昭和薬科大学の田村修先生(とても優秀な有機化学者)から「セルロースって水に溶けないんですけど、なぜだかわかりますか?」と問われて、一瞬、答えに詰まった。改めて考えてみると、はてな?と思うところがある。水溶性のD-グルコースの連なった高分子であるセルロースは水に溶けてもよいのかもしれない…。田村先生もこの点を不思議に思ったらしく、研究室の学生に卒業研究としてセルロースについて取り組んでもらったそうである。学生さんのまとめた卒業論文がとても興味深いものだったので、今回は、田村先生とその学生である永田拓海さんに感謝しつつ、セルロースなどの多糖類の化学について考えてみたい(糖の化学については、第I部第1章-9., P.47参照)。

身近に存在する多糖類には、デンプン、グリコーゲン、セルロースがある。いずれも、D-グルコース(単糖)をモノマー単位とし、それらが脱水縮合によって何千も連なった多量体で、グルカンと呼ばれる。デンプンはじゃがいもや米などの食品に含まれ、いわゆる炭水化物として体内に摂取され、主要なエネルギー源となる。グリコーゲンは私たちの体内に入った炭水化物が貯蔵されるときにつくられ、肝臓や筋肉などに多く存在する。一方、セルロースは植物の細胞壁に含まれる主要な繊維質成分で、植物が光合成によって水と炭酸ガスから生み出す地球上で最も多い生物資源(バイオマス)として知られている。薬学に関わる皆さんにとって、デンプンやセルロースは固形製剤に用いられる賦形剤としてのイメージが強いかもしれない。ヒプロメロースやカルメロースはセルロースの誘導体であり、医薬品の製剤化には欠かせない。普段、何気なく扱っているデンプンやセルロースの化学構造と物性には興味深い関連性がある。

### 1. デンプン

デンプンはD-グルコースの1位と4位の間で $\alpha$ -1,4-グリコシド結合が形成されてできる長い直鎖状のアミロースと、この主鎖に加えて $\alpha$ -1,6-グリコシド結合によって枝分かれした鎖をもつアミロペクチンからなる(図6-1)。デンプンの種類によってアミロースとアミロペクチンの割合は異なり、馬鈴薯デンプンなどの通常のデンプンは約2割のアミロースを含み、もち米デンプンはほとんどアミロペクチンからなる。デンプンは澱粉(澱

む粉)というその名前のとおり冷水中では溶解せずに沈殿するが、80℃くらいの温水にさらすとアミロースが溶け出し、不溶性のアミロペクチンが残ることが知られている。つまり、直鎖状のアミロースは水溶性で、枝分かれしたアミロペクチンは難水溶性ということになる。この物性の違いはどのようにして生じるのだろうか。

アミロースとアミロペクチンの水溶性の相違は、高分子としての全体の構造の違いによるところが大きい。アミロースの分子量は $10^5 \sim 10^6$ であり、 $\alpha$ -1,4-グリコシド結合の立体化学のため、水溶液中では6個のD-グルコースが一回転を形成する左巻きのらせん構造をとる。このらせん構造は外側に向かっている水酸基が水分子と相互作用(水素結合形成)するので水に溶解する。らせんの内側にヨウ素が入り込むと、D-グルコースの6員環構造(アキシアル方向のC-H結合)およびグリコシド結合酸素と相互作用してアミロース-ヨウ素複合体ができ、青色に呈色する(図6-2)。これが有名なヨウ素-デンプン反応である。ヨウ素-デンプン反応で青色になった水溶液を加熱すると、アミロースのらせん構造が形を変える(ゆるむ)ため、ヨウ素が外れて色が消える。小学校のときにこんな実験をした方がいらっしゃるかもしれない。

一方で、アミロースよりさらに大きい $10^6 \sim 10^7$ の分子量をもつアミロペクチンは、 $\alpha$ -1,4-グリコシド結合をしている直鎖状グリコシドの20~25残基ごとに、 $\alpha$ -1,6-グリコシド結合による分岐した樹状構造を形成し、複雑なクラスター構造をとっている。アミロペクチンの分子全体の構造についてはまだ不明な点があるようだが、分子量がより大きいことと、樹状構造がからみあって内部で水素結合を形成しているため、難水溶性の物性を示すと考えられている。デンプンについては、アミロースやアミロペクチンの重合度やそれらの割合、立体構造などがそれを生産する植物ごとに異なっており、デンプンの物性にも関わるため、現在でもデンプンの結晶のX線構造解析研究が行われている。

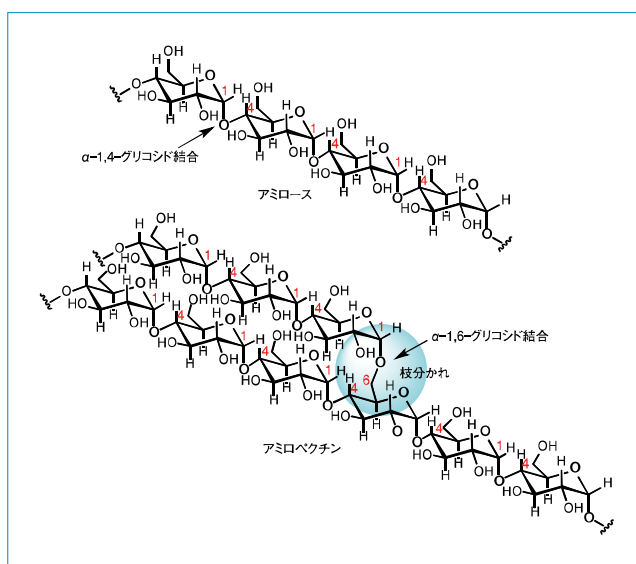


図6-1 アミロースとアミロペクチン

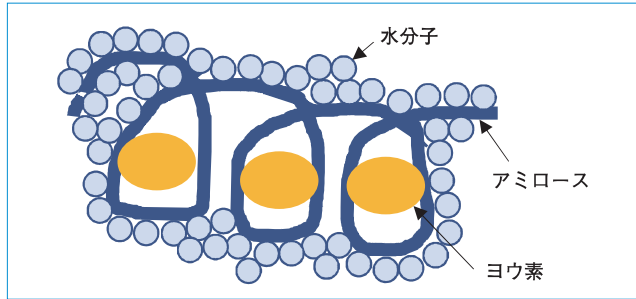


図6-2 アミロース-ヨウ素複合体

## 2. セルロース<sup>37)</sup>

セルロースは、D-グルコースが $\beta$ -1,4-グリコシド結合した直鎖状の多糖類である。図6-3に示すように、D-グルコースが互いに180度反転した構造が繰り返されてまっすぐに伸びており、らせんを形成しない。この直鎖においてD-グルコースはいす形配座をとるため、アキシアル方向には6員環上の水素原子が向き、エクアトリアル方向には水酸基が配置される。したがって、アキシアル方向は水素が立ち並ぶので疎水性を示し、エクアトリアル方向には水酸基が並ぶので親水性を示すことになり、分子全体としては疎水性部分と親水性部分を両方もつことになる。

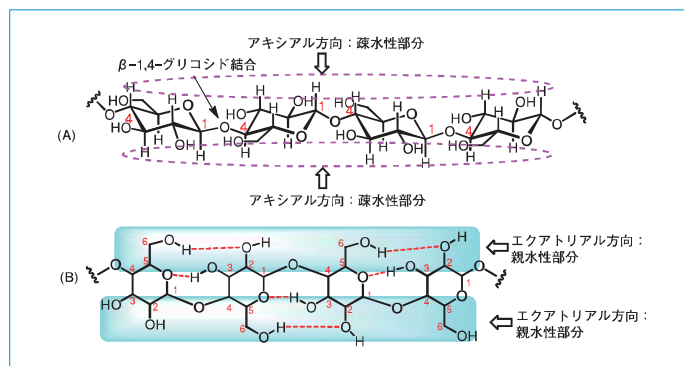


図6-3 セルロース:(A)いす形配座を横から眺めた図, (B)いす形配座を上から眺めた図(赤い破線は水素結合を表す)

このような構造的特徴をもつセルロース分子間では、互いにアキシアル方向では疎水性部分同士がファンデルワールス力により相互作用する。また、エクアトリアル方向では親水性部分同士が水素結合することにより相互作用が生じる。これらに加えて、分子内でも2位の水酸基と6位の水酸基、および6員環内の酸素と3位の水酸基との間に水素結合ができるため(図6-3(B)), セルロースはセルロースマイクロフィブリルと呼ばれる強固な結晶を形成する。植物においては、セルロースマイクロフィブリルが細胞壁に存在することによってその構造が剛直に保たれ、生命が維持される。モノマーであるD-グルコース



と<sup>12)</sup>。創薬の成否を決める代謝化学研究の重要性を40年以上も前に見抜いた廣部先生の見識を改めて評価すべきと思う。さまざまな薬物動態系の著書や教科書、論文があるが、薬物代謝には有機化学反応として理論的に解明されていない部分が多い。この分野についても、有機化学者が積極的にに関わり、謎を解明していくべきである。廣部先生が拓いてくださった道を広げていく若い研究者が育っていつてくれることを願う。

### 3. グレープフルーツジュースの謎

#### はじめに

「このお薬を飲むときは、グレープフルーツジュースを控えてください」と薬剤師から言われた経験がある方は意外と多いのではないだろうか。「たかだかジュースだろうに、何を大袈裟に騒ぐのか」と、ちょっとうっとうしく思ったり、「大好きなグレープフルーツジュースをもう飲めないのか」と寂しく思ったり、患者さんにとってはさまざまな受け止め方をされると思う。ことさらに医薬品との相互作用が取りざたされ、薬剤師国家試験問題においても頻繁に登場するグレープフルーツジュースについて、その科学的な検証がどの程度なされているのか、有機化学の観点から考える。

#### 1. 消化管での代謝

そもそも、グレープフルーツジュースがこのように大きく注目されるようになったのは、高血圧の薬であるフェロジピン(図3-1)に対するお酒(エタノール)の相互作用を調べる臨床試験<sup>13)</sup>がきっかけだった。このとき、アルコールの存在が患者にわからないように、また、口当たりをよくするために、グレープフルーツジュースを加えてお酒の味を消す工夫をした。不思議なことに、お酒の有無にかかわらず、グレープフルーツジュースを飲んだ被験者ではフェロジピンの効果が非常に高く出て、血圧が下がりすぎる副作用が認められた。これにより、お酒ではなくグレープフルーツジュースそのものがフェロジピンの血中濃度を高めて作用を増強させていることが示唆された。こうして、医薬品とグレープフルーツジュースとの相互作用が注目されるようになり、関連する薬物動態研究が盛んに行われるようになった<sup>14)</sup>。

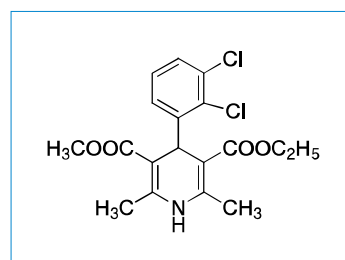


図3-1 フェロジピン

フェロジピンがカルシウム拮抗薬であることから、そのほかのカルシウム拮抗薬について検討され、その多くにグレープフルーツジュースとの相互作用が認められた。さらに、

そのほかの医薬品についても調べられた結果、主にシトクロムP450<sup>15)</sup>のうちのCYP3A4によって代謝される薬物が問題であることがわかった。CYP3A4は肝臓および小腸上皮細胞に存在するが、薬物を静脈内投与したときにはグレープフルーツジュースの飲用による薬物動態の変化がほとんど認められなかったため、肝臓よりも小腸上皮細胞におけるCYP3A4の代謝活性がグレープフルーツジュースによって阻害されることが原因であるとわかった。つまり、経口投与後、消化管から吸収される際に小腸上皮細胞に存在するCYP3A4の代謝効果を大きく受ける薬剤について、グレープフルーツジュースの影響を注意すべきということになる。一般に薬物の代謝は肝臓で行われると考えられがちだが、小腸上皮細胞にも代謝酵素は多く存在し、薬物を体内に吸収する入り口のところで代謝反応を行っている。このような消化管での代謝は体内を循環する血液中に入る前の段階ではあるが、経口医薬品の体内動態に大きな影響を及ぼす。例えば、アンピシリンのプロドラッグであるレナンピシリンで顕著である(図3-2)<sup>16)</sup>。

レナンピシリンはアンピシリンをエステル化しているため、脂溶性が向上し、膜透過性が170倍も高まったが、吸収率は期待されたほどではなく、2.5倍程度の向上にとどまった。その理由は小腸上皮細胞でのエステラーゼによる代謝効果が極めて大きく、血中に入る前の段階でエステルが加水分解されて膜透過性が低下するからと考えられている。なお、小腸上皮細胞におけるCYP3A4の量には個人差があり、量が多い人ほどグレープフルーツジュースの飲用によって医薬品との相互作用を受けやすくなる。おそらく、グレープフルーツジュースの飲用によって大きな影響を受ける人とそうでない人が存在することが予想される。

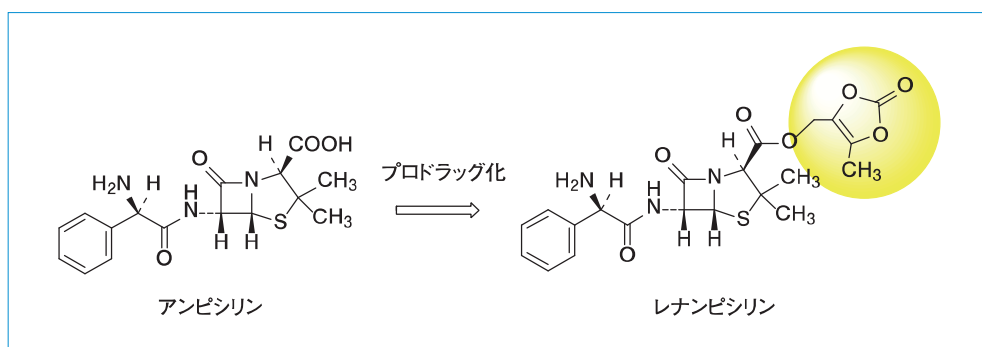


図3-2 アンピシリンのプロドラッグ化

## 2. グレープフルーツジュースのなかのCYP3A4阻害物質

では、グレープフルーツジュースのなかのどのような化合物がCYP3A4を阻害するのだろうか。オレンジジュースなどのかんきつ類ではこのような事象が認められないことから<sup>17)</sup>、特にグレープフルーツジュースに豊富に存在する成分として、図3-3に示すフラボノイド誘導体(例：ナリンジン)とフラノクマリン誘導体(例：ベルガモチン)が原因物質

しかし、こうやって抗体医薬や免疫療法について考えることにより、逆に低分子の活路が見えてきたように思う。抗体医薬のやっていることを雑駁に言ってしまうと、抗原に対する中和反応とエフェクター機能の合わせ技であり、それぞれのメカニズムをよく見ると、結局は、細胞内のシグナル伝達を阻害したり促進したりしていることになる。確かに抗体は特異的に抗原を認識することはできるが、それだけでがん細胞を死滅させることはできない。エフェクター機能があってこそその抗体医薬と思われる。それならば、細胞内シグナル伝達に関わることができる低分子を併用してもよいのではないかと。免疫チェックポイント阻害剤にしても、抗体である必要が本当にあるのだろうか。抗原が枯渇し<sup>32)</sup>、遺伝子改変などのバイオテクノロジーも普遍化している現在において、抗体医薬の差別化をするには低分子の利用しかないのではないかと思う。なぜ、低分子に戻らないの？ と言いたくなる。抗体医薬によって起こる有害事象を防ぐには従来からの低分子創薬を加えて、免疫系の精緻な制御をすべきではなからうか。

低分子医薬品は抗体医薬に比較すれば、低コストであり、万民のための薬といえる。チサゲンレクルユーセルのようなオーダーメイドの創薬も重要であるが、誰でもお金を気にせずに使える万民のための医薬品をつくっていきたいと思う。

---

## 5. コロナ禍における医薬品開発

---

### はじめに

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)<sup>33)</sup> の感染症 (COVID-19)<sup>33)</sup> は、2019年12月に中国武漢市で発生し、武漢から世界に蔓延したというのが一般的な認識となっている。日本では2020年1月に初の感染者が確認された。その後、感染者の増減を繰り返しつつ、変異株の登場などもあり、いまだに流行が収まる気配はない(2023年1月時点)。ここでは、COVID-19のワクチンと治療薬(低分子合成医薬品と抗体)の最近の動向をまとめる。コロナ禍は医薬品市場を大きく変え、開発に成功した一部の企業に巨額の利益をもたらしている。変化した医薬品市場の姿とファイザー社によるパキロビッド<sup>®</sup>パックの開発経緯<sup>34)</sup>についても続けて紹介する。

### 1. 国内で認可されているCOVID-19ワクチンと治療薬

COVID-19に対するワクチンは、ファイザー社(米)／ビオンテック社(独)(共同開発)のmRNAワクチン(コミナティ<sup>®</sup>)、モデルナ社(米)のmRNAワクチン(スパイクバックス<sup>®</sup>)、そしてアストラゼネカ社(英)のウィルスベクターワクチン(バキスゼブリア<sup>®</sup>)が使用されている。日本発のワクチンとしては、塩野義製薬の遺伝子組み換えワクチン(販売名、コ