

2012年10月9日

報道関係各位

## 従来の薬剤より純度が2倍高い非ステロイド性抗炎症薬の合成に成功 —動的な速度論的光学分割法で不純な薬剤を純粋かつ2倍の濃度に— —低コストで効果倍増・副作用の少ない新薬製造を可能にする世界初の技術

東京理科大学 科学技術交流センター (承認 TLO)

東京理科大学 理学部 応用化学科、キラリティー研究センター・センター長、椎名 勇 教授らの研究チームは、「不斉エステル合成法」および「混合酸無水物ラセミ化法」という2つの新しい触媒反応を用いて、光学活性なカルボン酸である高純度の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の製造に世界で初めて成功しました。

従来のNSAIDsはラセミ混合物でしたが、この技術を用いることで、ラセミ混合物から高純度のS型のNSAIDsを100%に近い収率で生産することが可能になり、薬効を倍増させ、副作用を低減した消炎鎮痛剤の製品化が実現できると期待されています。(なお、ラセミ化合物からほぼ100%に近い収率で単一化合物を得る方法は動的な速度論的光学分割法と呼ばれています。)

**\*この研究成果は英国化学会が昨年創刊した触媒研究の専門学術誌「Catalysis Science & Technology」(オンライン版)に10月9日付で掲載される予定です。さらに本論文は学術誌編集部より「Hot Article」として選定され世界各国に無償配信されると共に、当該号の表紙を飾る論文「Cover Article」としても採用されます。**

### 1. 背景

病院薬や市販薬を問わず、風邪の総合感冒薬の解熱成分、花粉症や結膜炎などの目薬、痛風や腰痛などの関節症薬、歯痛薬、湿布薬、痔痛薬などの消炎鎮静剤に含まれている有効成分で、アスピリンと同様の効能を持つ『イブプロフェン』や『ロキソプロフェン』などの非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs ; Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs) は、世界各国で大量に生産・利用されています。

しかし、NSAIDsは、鏡像関係にあるS型の化合物とR型の化合物が等量含まれるラセミ混合物(左手と右手の関係に相当する対掌体の等量混合物; 光学的に不活性な性質をもつ)が一般に用いられており、消炎鎮痛剤として機能する成分はこれらの内のS型の化合物の

みであることが分かっています。R型の化合物は無用であるばかりか、場合によっては副作用を引き起こしたり、それ自身が予期しなかった薬理効果を示すことが指摘されていました。

また、米国食品医薬品協会（FDA）が、医薬品開発の際、キラルな構造を持つ医薬品、すなわち鏡像異性体があり得る医薬品は鏡像的に純粋にして市販すること、ラセミ体で市販するならば不要な鏡像異性体が無害であることの証明を義務づける通達を出すなど、以前から単一異性体を使った薬剤の割合を増す必要性が高まっていました。

これまでS型の化合物のみを選択的に生産する手段の開発やラセミ混合物の分離法が開発が進められてきましたが、残念ながら技術的な難点やコストの問題から、今現在も多くの場合にR型の化合物を不純物として半量含むラセミ混合物が消炎鎮痛剤として利用されています。

## 2. 成果

上述の本学研究チームは、2010年にラセミ混合物から一方の分子のみを純粋な形で取り出す簡便な方法を確立しました\*1。これは、ラセミ混合物（S型の化合物とR型の化合物が等量含まれる混合物）であるNSAIDsに、人工的な不斉触媒を加えることでS型のNSAIDsとR型のNSAIDsのエステル化の反応速度を変化させ、一方の分子を優先的にエステルに変換（不斉エステル合成）することによって他方の分子を分離する手段です。

その後2年の改良期間に新しい触媒反応として「混合酸無水物ラセミ化法」を開発し、これと「不斉エステル合成法」組み合わせることで有効性をほぼ2倍に高めることに成功しました。ここではラセミ混合物を出発原料として一方の分子に収斂させることができるため、高純度のS型のNSAIDsをラセミ混合物から100%に近い収率で製造することが可能になり、薬効を倍増させ、副作用を低減した消炎鎮痛剤の生産が効率良く実現できます。

\*1 = 2010年8月に[媒反応で不純物を含まない消炎鎮痛剤の生産に成功。光学活性エステルの製造方法、及び光学活性カルボン酸の製造方法を確立]として発表。

米国化学会誌「*JACS (Journal of the American Chemical Society)*」(オンライン版)に同年8月25日付で掲載

## 3. 今後への期待

現在、採算が合わないためにR型の化合物を不純物として含んだまま市販されている非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)も、この技術によりコストダウンを図ることが出来れば、純粋な化合物の製造が容易になり、近い将来S型の化合物のみを含んだNSAIDsの製品化が可能になると期待されます。

また、既存薬とは異なる構造の物質を生産することで副作用を減らした様々なタイプの消炎鎮痛剤の製造も実現可能になり、製薬企業における新薬開発もより円滑に進むことが予想されます。

以上のように、本技術により薬品合成に必要とされる光学活性カルボン酸ならびに光学活性エステル類の簡便な生産が可能となったため、米国食品医薬品協会（FDA）の通達に沿った化合物、すなわち鏡像的に純粋であり不純物を含まない新薬の生産研究が活発になるものと考えられます。

～本件に関するお問い合わせは、下記にお願いいたします～

東京理科大学 科学技術交流センター（承認 TLO）

担当：宮田／松下 Tel: 03-5228-8090