

第 14 回HAB研究機構市民公開シンポジウム

「トイレのことを気にしない生活」

日時:2009年5月23日(土)13:30～17:00

会場:昭和大学 上條講堂

座長:北田 光一 (千葉大学医学部附属病院)

深尾 立 (千葉労災病院院長・HAB 研究機構理事長)

開会の挨拶2

深尾 立 (千葉労災病院院長・HAB 研究機構理事長)

下部尿路症状の病態について5

伊藤 晴夫 先生

(千葉大学名誉教授)

下部尿路症状 —最新の治療法と予防法—41

阿波 裕輔 先生

(千葉大学大学院医学研究院)

ハルナール研究開発物語99

宮田 桂司 先生

(アステラス製薬株式会社)

総合討論144

あとがき161

岡 希太郎 (東京薬科大学名誉教授・HAB 研究機構広報委員長)

叢書の目的

HAB 研究機構では市民公開シンポジウムを開催して、一般の方に身近な病気を取り上げて、実際に治療や予防に当たっている医師や薬剤師、そして製薬企業で治療薬の開発を行っている研究者からご講演を頂いております。市民公開シンポジウムと本叢書を通じて、医療や医薬品開発研究の現状をご理解頂ければ幸いです。

そして、今日までにさまざまな薬が創り出されてきましたが、癌や糖尿病、認知症など、特効薬の創製が待たれる難病も数多くあります。従来の医薬品の開発方法では特効薬が作れなかった病気が、難病として残ったとも言えます。新しい医薬品の創製に、ヒトの組織や細胞がいかに貴重であり不可欠であるかをご理解して頂きまして、市民レベルで協力していくことの必要性を考えて頂ければ幸いです。

sample



下部尿路症状の病態について

伊藤 晴夫 先生
(千葉大学名誉教授)

略歴

1960年に東京大学教養学部理科II類修了。千葉大学医学部3年次に入学、1964年に千葉大学医学部卒業。1964年に千葉大学附属病院においてインターン(1年間)。1965年に千葉大学大学院医学研究科入学、1969年に終了。1971年に千葉大学助手(泌尿器科学)。1975年にシカゴ大学Nephrology(F.L.Coe教授)に留学(2年間)。1978年に千葉大学講師(泌尿器科学)。1981年に千葉大学助教授(泌尿器科学)。1986年に帝京大学市原病院教授(泌尿器科学)。1996年に千葉大学医学部教授(泌尿器科学)。1999年に千葉大学医学部附属病院副病院長(2年間)。2001年に千葉大学医学部附属病院病院長。2005年に城西国際大学客員教授をへて現在に至る。

司会者:伊藤先生は、泌尿器科学会では大変有名な方でいらっしゃると思います、先生がお書きになった前立腺癌や尿路結石などの一般向けの書籍は、ベストセラーになっております。今日、先生には尿路症状につきまして一般的なお話をさせていただきます。私も、トイレが心配になっている歳でして、夜中に2度、3度と起きるものですから、今日は伊藤先生の話をよく聞いて、この後に話がありますハルナールを飲んで対策を立てようかなという様に思っております。伊藤先生、どうぞよろしく願います。

トイレのことを気にしない生活

下部尿路症状の病態

千葉大学名誉教授
伊藤晴夫

2009-5-23
於: 昭和大学 上棟講堂
昭和大学公開講座・特定非営利活動法人HAB研究機構 共催

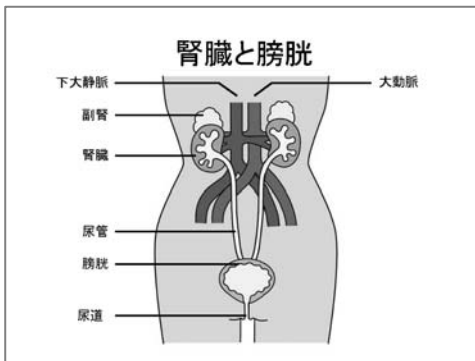
深尾先生、ご紹介ありがとうございます。また、皆さま、ここにお集まり頂きましてありがとうございます。

それでは最初に導入といたしまして、「トイレのことを気にしない生活」ということで、「下部尿路症状の病態について」お話しさせていただきます。

最近ではQOL(生活の質)というのが、非常に重要視されてまいりました。以前だったら、あまり命に関係ないと言われていたわけですが、最近では、医療の主流になってきたという状態であると思います。

最近ではQOL(生活の質)というのが、非常に重要視されてまいりました。以前だったら、あまり命に関係ないと言われていたわけですが、最近では、医療の主流になってきたという状態であると思います。

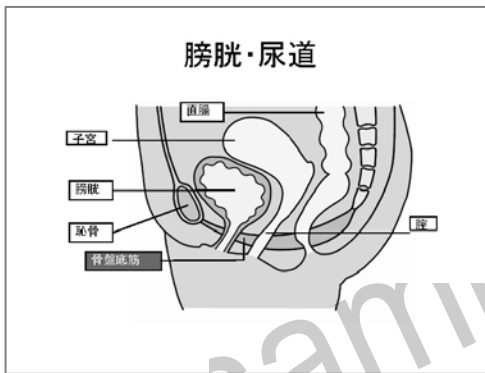
<腎臓と膀胱>



これは、ご存じのこととは思いますが、女性の泌尿器系に関する解剖図です。女性と男性では1点だけ非常に異なった点があります。特に排尿に関しては大きな

男女差があります。図の説明を致しますが、腎臓がありまして、尿管がつながっています。腎臓でつくられた尿は尿管を通り、膀胱にためられて尿道から排尿される、これが女性の尿路、尿の運搬路です。

<膀胱・尿道>



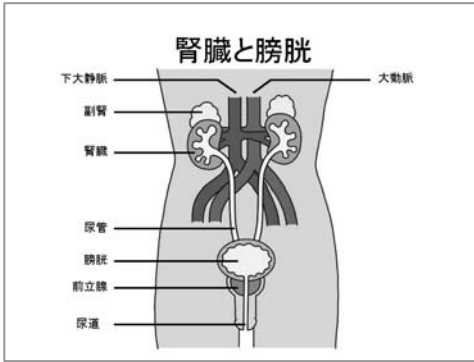
これは矢状断ですが、縦切りにしてみますとこのようになります。恥骨の後側に膀胱があり、尿道につながっています。女性の場合には、膀胱の後ろに子宮があります。その後ろには

肛門と直腸があります。こういう解剖になっています。

ところが、特にあとでまた問題になってきますが、骨盤底筋。ここにあります筋肉群、これが尿失禁などに関連して重要な働きをしているところです。

<腎臓と膀胱>

一方、男性ではどうかというと、腎臓、尿管、膀胱、尿道、これは女性と同じですけれども、男性にはここに前立腺があります。ちょうど膀胱から尿道に移行する出口に、関所のように頑



張っています。前立腺は、そこから分泌される液が、精液の半分近くを占めるので、生殖にとっては非常に重要な器官です。しかし、生殖期間が終わったあとは悪さばかりします。こんな

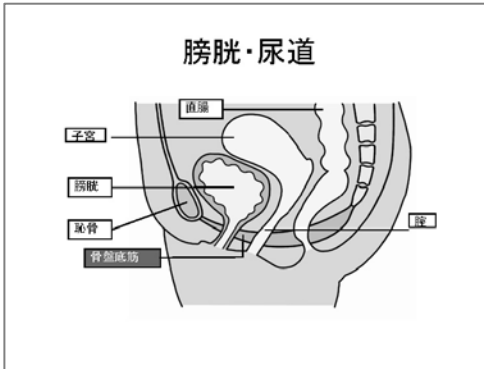
小さい器官ですけど、前立腺癌、前立腺肥大症、あるいは前立腺炎というように、ものすごい病気があります。病気の密度からいったら、人体の中で一番頻度が高いと思います。

例えば、前立腺癌というのは、最近非常に話題になっていますが、特に天皇陛下が手術されたことで注目されています。この前立腺癌、人口の高齢化と食事の欧米化により日本でもどんどん増えています。アメリカでは、男性の癌の約3分の1は前立腺癌という統計があります。

女性は前立腺がないから非常にラッキーだと思っていると、女性はこれに代わる乳癌が、やはりアメリカだと女性の癌の3分の1ぐらいを占めています。

それはさておきまして、男性では、この前立腺が、高齢になってからのトラブルの大きな原因になっています。

<膀胱と前立腺>



これは、お尻を真っ二つに切ったところです。このように膀胱があり、尿道から尿が出ていくわけですが、膀胱の出口にちょうど尿道を取り囲むようにあるのが前立腺です。

あとで説明があると思いますが、前立腺が肥大すると、この尿道を圧迫します。

このように前立腺が尿道を取り巻いていることが、男性と女性の差となっているところです。

<正常な排尿とは？(成人の場合)>

正常な排尿とは？(成人の場合)	
●1回の排尿量	200~400mL (コップ約1杯~2杯分)
●1回あたりの排尿時間	20~30秒
●1日の排尿量	1,000~1,500mL
●1日の排尿回数	5~7回
●排尿間隔	3~5時間に1回 (起きている間)

普段は、まったく意識しないで排尿していますが、だいたい1回にコップ1、2杯(200から400mL)の尿を排泄しています。1回あたりの排尿時間は20~30秒です。これ以上時間が

かかったら、長いかもしれません。1日の排尿量は、だいたい1ℓ~1.5ℓです。排尿回数は1日に平均で5から7回ぐらいと言

われています。だいたい3時間～5時間に1回排尿するということです。

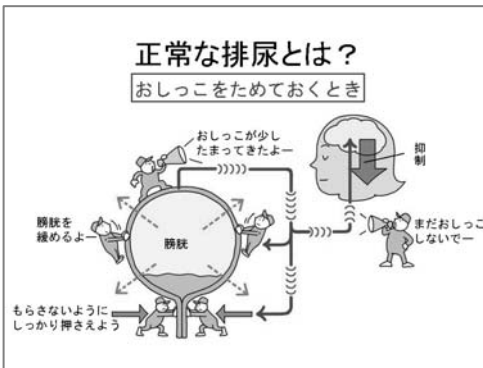
正常な排尿とは？(成人の場合)

- おなかに力をいれなくても排尿できる。
- 尿が途中で途切れたり、なかなか終わらなかつたりすることは無い。
- 残尿感が無い。
- 尿失禁や尿のもれは無い。
- 排尿後すぐに尿意を感じることは無い。
- ふつう排尿のために夜起きることは無い。
- 尿意をはっきり感じ、ある程度のがまんもできる。

若い時は力まないで排尿します。途中で止まったりしません。残尿感もない。尿失禁あるいは、尿の漏れはない。尿をしても、またすぐ尿意を感じることはありません。普通、夜寝てから

朝起きるまでにはトイレに行かない。私も1回くらい起きますので、1回までは良いのではないかと考えていますが、一般にはこのように言われています。尿意をはっきり感じ、ある程度の我慢もできる、これが一応正常な排尿ということになっています。

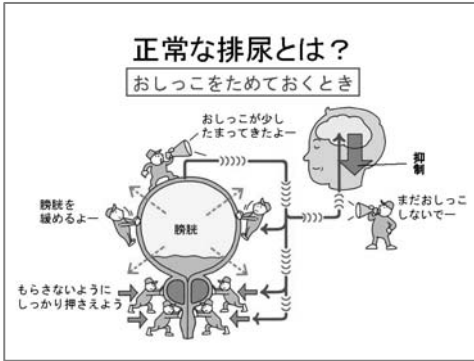
< 正常な排尿とは？ >



蓄尿は脳と膀胱などをむすぶ神経の複雑な協調作用によって行われます。簡単に見える排尿ですけれども、極めて複雑なメカニズムによって、膀胱に尿をためているときには、

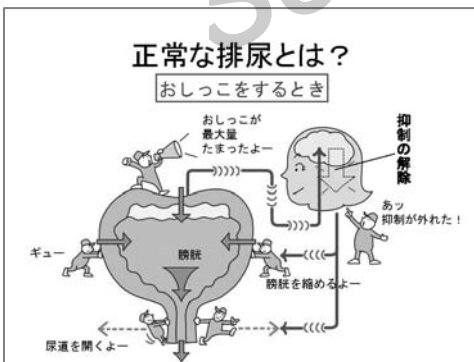
脳のほうで、おしっこが出ないようにというような司令が出てい

るわけです。膀胱が収縮しないように、弛緩させるように。そして逆に尿道のほうは漏れないように、しっかり押さえるように働いています。これが蓄尿のときの状態です。



先程は、女性の場合ですけれど、男性の場合はここに前立腺がありますから、だいぶ複雑になります。ただ、中枢のほうは同じ、膀胱を弛緩させるという点も同じです。漏れないように

尿道と前立腺の部分で押さえる、ここが男性と女性では非常に異なる点です。



次に、排尿をするときはどうかというと、中枢のほうで抑制の解除がありますと、今度はまったく逆に、膀胱は縮まるように働いて、尿道は開きます。すると正常な排尿ができます。

男性における排尿の場合は、女性とまったく同じですけれど、ここに前立腺があるので、1段階複雑になっています。

sample



下部尿路症状

—最新の治療法と予防法—

阿波 裕輔 先生

(千葉大学大学院医学研究院)

ご略歴

1997年に佐賀医科大学医学部医学科卒業。同年に千葉大学泌尿器科に入局。千葉大学医学部附属病院泌尿器科(研修医)。1998年に千葉大学大学院医学研究院博士課程(外科系後腹膜臓器機能学)入学。1998年に労働福祉事業団横浜労災病院泌尿器科(研修医)。1999年に栃木県厚生連塩谷総合病院泌尿器科(医師)。2001年に千葉大学病院泌尿器科(医員)。2002年に千葉大学大学院医学研究院博士課程(外科系後腹膜臓器機能学)修了。2002年に労働福祉事業団横浜労災病院泌尿器科(医師)。2003年に千葉大学病院泌尿器科(医員)。2004年に千葉大学大学院医学研究院泌尿器科(助手)。2007年に千葉大学大学院医学研究院泌尿器科(助教)。2009年より邦和会船橋クリニック。

司会:この次は阿波先生にお話しいただきます。千葉大学大学院医学研究院の助教でいらっしゃいます。ご略歴は書いてありますので遠慮させていただきます。では、阿波先生、どうぞよろしく願いいたします。



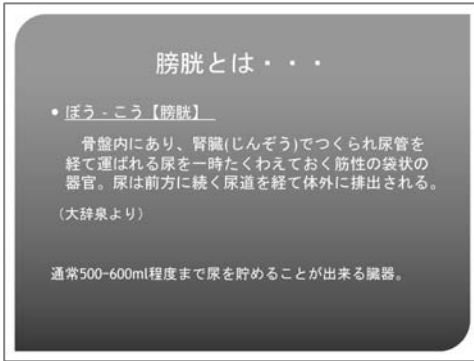
皆さま、こんにちは。
本日は、このような機会
を与えていただきました
HAB研究機構の皆さま
に謝辞を述べさせてい
たきます。

それでは早速、「トイレ
のことを気にしない生

活 下部尿路症状 —最新の治療法と予防法—」ということで
話させていただきます。

「トイレのことを気にしない生活」という主題ですが、高齢化
社会を迎えるようになりまして、女性においては主に尿失禁、
男性においては、前立腺肥大症に伴う排出障害が問題となっ
てきています。また、男女共通の症状である、頻尿、尿意切迫
感を伴う過活動膀胱という症状症候群の概念も、マスメディア
を通して認識されるようになりました。本日は下部尿路症
状について、最新の治療と予防についてお話いたします。

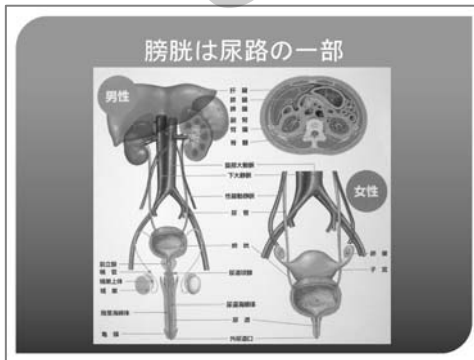
<膀胱とは・・・>



まず膀胱についてお話いたします。膀胱を辞書で調べてみますと大辞泉ですけれど、膀胱とは、「骨盤内にあり、腎臓(じんぞう)でつくられ尿管を経て運ばれる尿を一時たくわえておく

筋性の袋状の器官。尿は前方に続く尿道を経て体外に排出される」と書かれています。膀胱は、通常500～600mL位の尿をためることができます。

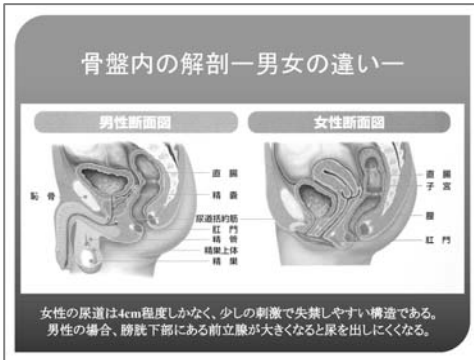
<膀胱は尿路の一部>



続いて解剖図を見てみますと、男性と女性では、膀胱まではほぼ一緒ですけれど、伊藤先生のお話にもありました、男性には前立腺があり尿道が長い、女性は尿道が短いという違

いがあります。

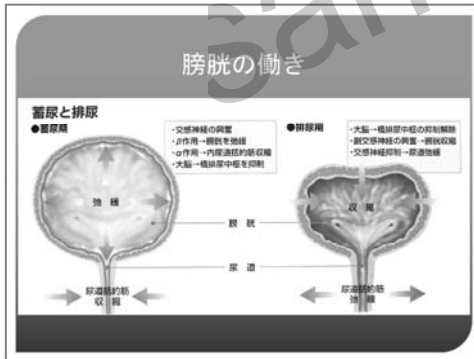
<骨盤内の解剖—男女の違い—>



この解剖学的な違いを見てみますと、女性は尿道が短いゆえに、少しの刺激で失禁してしまうという構造となっていて、男性の場合は、膀胱の下の前立腺が大きくなると、逆に尿をし

にくくなる構造となっているのです。

<膀胱の働き>



膀胱の働きを見てみますと大きく2つ、蓄尿期と排尿期があります。

蓄尿期では膀胱は一般的に、ほとんど膀胱の筋肉自体が弛緩していますが、失禁をしないように、尿道括約筋と

いうものが収縮して、尿を貯めます。では今度は排尿期、おしっこをするときにはどうなるかというと、膀胱の筋肉自体が収縮し始めまして、それとほぼ同時に尿道括約筋という筋肉が弛

緩めます。これらの膀胱の収縮と、尿道括約筋の弛緩が、協調がうまくいかないと排尿困難などが起きる原因になります。これらの2つの働きがとても重要となっているのです。

<種により、膀胱の働きが少し異なる>

種により、膀胱の働きが少し異なる

- ヒト：通常蓄尿期に尿をため、排出期に尿を出す・
- 犬：縄張り争いに尿を使用するため、行動中は蓄尿の必要があまりない。
- ラクダ：乾燥した気候に適應するため、膀胱を水分蓄える臓器として利用することが出来る（コブには水分ではなく脂肪が蓄えられており体温の上昇を抑えている）。



種によって、膀胱の働きが異なります。ヒトは先程ご説明とおりで、通常、蓄尿期に尿をため、排出期に尿を出します。

イヌでは、縄張り争いに尿を使っているため、行動中は、おしっこをあまりためていないと考えています。

ラクダにいたっては、乾燥した気候に適應するために、膀胱を、水分を蓄える臓器として利用することができるということです。余談ですが、ラクダのこぶに水がたまっているという説は、実は脂肪が蓄えられていて体温の上昇を防いでいるということです。

sample



ハルナール研究開発物語

宮田 桂司 先生
(アステラス製薬株式会社)

ご略歴

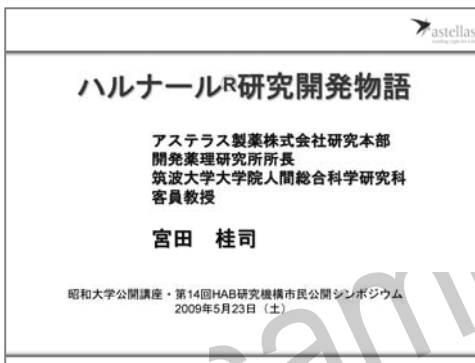
1980年3月に北海道大学大学院獣医学研究科修士課程形態治療学専攻を修了。1980年4月に山之内製薬株式会社入社。2004年4月に山之内製薬株式会社薬理研究所 所長。2005年4月にアステラス製薬株式会社薬理研究所 副所長、筑波大学客員教授 基礎医学系。2007年10月にアステラス製薬株式会社開発薬理研究所 所長。

司会者: それでは、第3席目に入りたいと思います。「ハルナール研究開発物語」ということで、前立腺肥大に伴う排尿障害の治療薬として、世界で初めて日本で開発されて、世界的にもかなり活躍している医薬品ということで、その開発物語について、これからお話をうかがいます。演者はアステラス製薬株式会社の宮田先生です。

実は、先ほどお話をうかがいましたら、入社されたときにはこの医薬品の開発が始まっていて、奥さまはこの開発に携わられたというお話でございました。要旨を見ていただくとわかるように、薬というのは目的を持って開発が始まるわけですが、そのとおりになかなかいかない部分があって、ほかにも同じような経緯で実際に市場に出ている薬もあるわけです。そう

いったところの裏話も含めて、開発が非常に大変だということも皆さんにご理解いただければということで、お聞きになっていただければと思います。

それでは、どうぞよろしくお願いいたします。




北田先生、女房のことも含め、ご紹介をいただきましてどうもありがとうございます。アステラス製薬、宮田でございます。本日は、このような発表の機会を与えていただきまして、深く感謝を申し上げます。

謝を申し上げます。

ただ、あまり宣伝になってもいけないと思いますので、ハルナールの話は、もちろん中心にさせていただきますけれども、一般的に医薬品というのが、どのようにつくられていくかというようなことを最初にお話しさせていただいて、後半のほうで実際にハルナールのお話をさせていただきたいと思います。

<ハルナール>

ハルナール® 	
<ul style="list-style-type: none">・一般名：タムスロシン塩酸塩・適応症：前立腺肥大症（BPH）に伴う排尿障害・標的分子：アドレナリンα1受容体・作用メカニズム：α1受容体遮断（拮抗）・合成：1980年・発売：1993年徐放性カプセル 2005年徐放性口腔内崩壊錠	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"><p>「ハルン」（尿）がよく出るようになる薬剤」</p><p>「尿の出が青春（ハル）時代のようになる薬剤」</p></div>	

まずハルナールの概略ですが、先ほど伊藤先生、阿波先生のほうからもお話していただきましたけれども、一般名はタムスロシン。

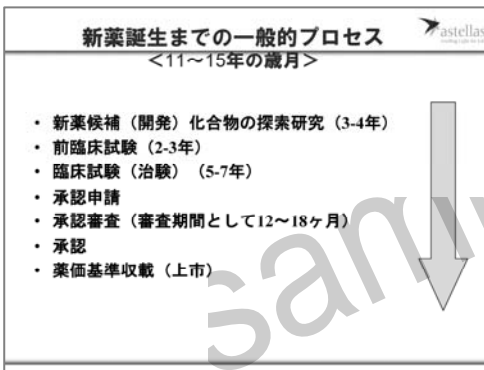
適応症は、前立腺肥大症（BPH）に伴う排尿障害です。標的分子が、アドレナリンの α 1受容体。その作用メカニズムですけれども、この α 1受容体を遮断する、あるいは拮抗するというのがメカニズムです。

このハルナール自身は1980年に合成されまして、その後13年かかり、最初は徐放性のカプセルとして市場に出ています。その後さらに利便性を上げるということで、今度は口腔内崩壊錠、これはもちろん水ですとか、ぬるま湯と一緒に飲んでもけっこうですけれども、水がなくても口の中で、唾液で溶ける、こういうような性質の錠剤というのを2005年に上市しています。

このハルナールというのを、どのようにして、こういう名前をつけたかということですが、先ほど阿波先生のお話にもハルンケアというのがありましたが、「ハルン」というのはドイツ語でして「尿」のことです。そういうようなことで、この泌尿器系の薬剤には「ハル」とか「ハルン」という言葉がけっこう出てきます。

もう1つ意味がありまして、「尿の出が青春(ハル)時代のようになる薬剤」という、青春時代のように、よくおしっこが出てほしいと、そういうようなことで「ハルになる」という意味も裏のほうにあります。こういうことで、このハルナールという名前がつけられています。

<新薬誕生までの一般的プロセス 11~15年の歳月>



まず最初に申しあげましたように、新薬誕生までのごく一般的なプロセスということで、どのように研究開発がおこなわれるかということをご紹介申しあげたいと思います。

まず最初に、新薬候補、あるいは、その開発をする候補となる化合物を探索しますが、ここに3年から4年の年月がかかります。このあと、この候補品を絞りまして、それをさらに2年から3年かけて前臨床試験というのがおこなわれます。ここまできて、ようやく人の治験のほうに進むわけです。

臨床試験あるいは治験とも言いますが、平均的に5年から7年、長いものでは10年以上かかるというものもけっこうあります。ここで臨床効果がはっきりしたあとに、いわゆる承認申

請ということで、日本では厚生労働省、アメリカの場合にはFDAになりますけれども、ここに、この薬剤を上市させてくださいということで申請をしまして、そこで約2年ぐらいかかりますけれども、審査を経てよければ承認される。

さらに日本の場合には、薬の値段というのは、自分たちでつけるのではなくて国が決める。薬価が決められて初めて世に出る、となります。全体を平均しますと、だいたい11年から15年。もちろん長いものでは20年近くかかるものもあります。

<新薬候補(開発)化合物の探索研究(3~4年)>

新薬候補(開発)化合物の探索研究 (3~4年)	
①情報分析(テーマ立案)	・標的疾患、目的とする薬理活性の決定 (前立腺肥大症) (α1受容体遮断作用) 自社研究、文献、学会、特許(ゲノム情報を含む) 医療ニーズ(UMN)、専門家意見聴取
②リード化合物の創製(創業の開始)	・HTSによるリード化合物の発見 ・自社化合物の構造修飾 ・他社特許化合物の構造修飾
③リード化合物の最適化(スクリーニング)	

もう少し詳しくお話ししますと、特に初期の段階で、この新薬候補の化合物を、どういふふうに探索研究をしていくかということですが、何と云っても最初に情報を分析しまして、どう

いうテーマをやるか、ここがもちろん大事なわけです。

これは、すなわち、その標的となる疾患、あるいはその目的とする薬理活性を決めるということで、例えば、このハルナールの場合には、標的疾患というのは、前立腺肥大症に伴う排尿障害。薬理活性というのは、α1受容体遮断作用ということに

なります。

これらの情報はどこから持ってくるかということですが、基本的には、これまでの各社の、いわゆる自社研究の蓄積、あるいは文献情報、論文情報、学会での情報。最近よく出てきますが、ゲノム情報等を含むような特許に関する情報。さらには医療ニーズ、これはアンメットメディカルニーズ(UMN)ということで、満たされない医療ニーズと訳されますが、実際に医療の現場でどのようなお薬が求められているか、あるいは実際に出ている薬にどのような欠点があるか、そのようなことを出版している調査機関もあります。

さらには直接専門の先生方をお伺いして、例えば泌尿器でしたら、今日の伊藤先生、あるいは阿波先生を訪問して、どういふ薬が泌尿器では必要でしょうか、満足度はどうでしょうか、そのようなことも意見をお伺いして、これらの情報を総合的に考えてテーマをつくる、こういうのが最初の段階です。


こういうテーマができますと、じゃあ今度はどういふ化合物をつくっていったらいいか、それがリードとなる化合物ですけれども、狭い意味ではここが創薬の開始になるわけです。

リード化合物といいましても、現在ではハイスループットスクリーニング(HTS)といいまして、例えば何十万、何百万という化合物、この中からリードとなる化合物を見つけるというのが、ごく最近では主流になっていますけれども、これからお話しするハルナールの場合には、まだこういうハイスループットスクリーニング(HTS)というような技術はもちろんありませんでしたの

で、私どもは、あとからご紹介しますが、自社化合物の構造を修飾するというので、リード化合物の創製を始めています。

自社になれば当然、他社の特許化合物の情報等が公開されたあとに、そういうものを参考に化合物をつくっていき、見つけたリード化合物を最適化するという、これが、スクリーニングという言葉をよくお聞きになるかと思いますが、狭い意味のスクリーニングでありまして、3年から4年はかけます。

<リード化合物の最適化(スクリーニング)>

リード化合物の最適化 (スクリーニング)	
<ul style="list-style-type: none">• リード化合物がそのまま薬になることはほとんどない。➢ 最適化が必要。<ul style="list-style-type: none">➔ 目的とする作用を大きくする。<ul style="list-style-type: none">・ 高い選択性、高い薬理活性、経口吸収性、...➔ 望まれない作用を少なくする。<ul style="list-style-type: none">・ 安全性薬理、毒性、代謝等の欠点を回避• 生物試験 (in vitro/in vivoのスクリーニング) により、最適化合物を絞り込む。	

いまのリード化合物の最適化、スクリーニングということですが、なぜ最適化が必要かということですが、基本的にリード化合物として見つけたものが、そのまま薬になるという

ことはほとんどありません。目的とする作用をできるだけ大きくする、例えばハルナールでしたら、その $\alpha 1$ 受容体に対する選択性を高めたり、あるいは活性そのものを高めたり。さらには、経口吸収性といいまして、せつかく強い化合物をつくっても、投与したときに吸収されなければ何の意味もありません。もちろん静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与という直接注射で入れるという方法もありますが、やはり経口投与が一番楽です

ので、経口投与できればそれにこしたことはないということで、経口吸収性を調べます。

一方、望まれない作用として、いわゆる副作用ですが、薬理作用のなかでもいらない薬理作用、毒性、代謝等の欠点、こういうところはなるべく小さくしていくということで、望むものと、望まないものの差を大きくしていく、これが最適化の過程です。

それを生物試験によって絞り込んでいきます。大きくin vitro、in vivoという言葉がありますが、in vitroというのは細胞レベル、あるいは臓器レベルです。例えば動物の腸管を持ってきたり、動物の心臓を取り出してきたり、取り出したものでの試験がin vitro試験。あるいは動物をそのまま、ラットならラット、イヌならイヌを、例えば麻酔をした状態とか、麻酔をかけずにそのままとか、そういう生体のまま用いるのがin vivo試験といいますが、その手法を使ってやっていきます。

sample