平成27年度 日本薬学会 医薬化学部会賞 受賞

SGLT2選択的阻害剤の創薬研究
～新規経口血糖降下薬イプラグリフロジン（スーグラ®）の創製～

Discovery of ipragliflozin (Suglat®) : A potent and selective sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus

今村 雅一 Masakazu Imamura[*1]・中西 慶太 Keita Nakanishi[*2]・黒﨑 英志 Eiji Kurosaki[*3]・
野田 淳 Atsushi Noda[*4]・冨山 泰 Hiroshi Tomiyama[*5]

〔SUMMARY〕

腎尿細管に発現し、糸球体で濾過された尿中グルコース（尿糖）の血中への再吸収を担う sodium glucose co-transporter 2（SGLT2）の選択的な阻害剤は、腎臓でのグルコースの再吸収のみを阻害し、血中の過剰なグルコースを尿糖として体外に排出することで、インスリンの作用に依存しない安全性の高い新規抗糖尿病薬となり得ると考えられた。われわれは、アリール *C*-グルコシド誘導体に着目し、SGLT2選択的阻害剤の創薬研究に着手した。アグリコン部分にベンゾチオフェン構造を有する誘導体が強いSGLT2阻害活性を有していることを見出し、構造の最適化を行った結果、強力かつ高選択的SGLT2阻害剤であるイプラグリフロジンを見出し、2014/01に国内初のSGLT2選択的阻害薬スーグラ錠®として製造販売承認を得るに至った。

Selective SGLT2 inhibitors have recently been shown to enhance urinary glucose excretion and reduce hyperglycemia in patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM). SGLT2 inhibitors could increase the caloric output in urine due to the urinary glucose excretion, suggesting that SGLT2 inhibitors do not result in the weight gain often seen with other antihyperglycemic agents currently prescribed, making them an even more expected candidate for next-generation of anti-diabetic agents.We describe the *C*-glucoside derivatives containing azulene ring or heteroaromatics as SGLT2 inhibitors. A number of compounds were synthesized and evaluated, including SAR studies, which culminated in the discovery of a novel selective SGLT2 inhibitor ipragliflozin (ASP1941), which exhibits properties warranting a clinical development for the treatment of T2DM. On January, 2014, ipragliflozin was approved as the first selective SGLT2 inhibitor for a treatment of T2DM in Japan.

Keyword　SGLT2 inhibitor, Ipragliflozin, Suglat®

1. はじめに

糖尿病はインスリンの作用不足によってもたらされる慢性の高血糖状態を主徴とする代謝症候群であり、全世界でその患者数は増加の一途をたどっている。最近の国際糖尿病連合（IDF）の報告によると、現在世界では約4億人、2030年には約6億人に達するといわれている[1)]。また、日本でもその傾向は同様で、厚生労働省の報告によると、2012年度で糖尿病が強く疑われる成人男女が約950万人に達している[2)]。糖尿病はその成因に基づいていくつかのタイプに分類されているが、少なくとも全体の90％以上が2型糖尿病であり、近年ますますの増加傾向ということもあり、現在、人類が抱えるもっとも深刻な疾患の1つといえる。経済的にも深刻であり、世界の糖尿病と糖尿病合併症の医療費は、現在、年間で約4650億米ドルであるが、20年後には5950億米ドルを超えると推定されている[1)]。以上のように、糖尿病は21世紀の世界的な課題となっており、糖尿病の治療法の発展と進歩に対する社会的要請はきわめて大きい。

インスリンの作用不足の要因としては、インスリンそのものの分泌能の低下およびインスリンが本来の作用を発揮できなくなるインスリン抵抗性が挙げられ、これらによって、体内での糖の代謝異常が引き起こされ、慢性の高血糖状態に至る。糖尿病はひとたび発症すると、この慢性的な高血糖状態を正常に戻すことが非常に困難であり、これを放置すると、網膜症・腎症・神経障害などの合併症を引き起こし、さらには脳卒中・虚血性心疾患

[*1] アステラス製薬株式会社 研究本部 創薬化学研究所 主管研究員
Research Fellow, Medicinal Chemistry Research Labs, Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc.
[*2] アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 主任研究員
Senior Researcher, Analytical Research Labs, Technology, Astellas Parma Inc.
[*3] アステラス製薬株式会社 営業本部 プロダクトマーケティング部 課長
Senior Manager, Product Marketing, Sales & Marketing, Astellas Pharma Inc.
[*4] 寿製薬株式会社 総合研究所 課長
Section Chief, Research Laboratories, Kotobuki Pharmaceutical Co., Ltd.
[*5] 寿製薬株式会社 代表取締役社長
President, Kotobuki Pharmaceutical Co., Ltd.

などの発症、進展を促進することが知られている。2型糖尿病の病態の進行を防ぎ、このような合併症の発症を抑えるためには、慢性の高血糖状態を是正することが必要である。

現在、臨床上では、経口2型糖尿病治療薬として、糖吸収遅延剤、インスリン分泌促進剤、インスリン抵抗性改善剤が広く用いられている。しかし、薬効面あるいはそれぞれの作用機序に起因する副作用に少なからず問題をかかえているのが現状である。例えば、主に用いられているインスリン分泌促進剤とインスリン抵抗性改善剤はどちらも体内のインスリンの作用にその薬効が依存しているため、膵疲弊や体重の増加といった副作用が報告されている。このような状況下、インスリンの作用に依存しない、すなわち既存のどのタイプの治療薬とも併用可能で、かつより効果が高く、安全な新しい作用機序の2型糖尿病治療薬が望まれていた。

2. Sodium Glucose co-Transporter（SGLT）

Sodium Glucose co-Transporter（SGLT）は、細胞の内と外のナトリウムイオンの濃度差を駆動力としてグルコースを細胞内に取り込むトランスポーターであり、現在までにSGLT1からSGLT6まで6つのサブタイプが報告されている[3)]。これらのうち、SGLT1およびSGLT2に関しての研究がもっとも進んでおり、SGLT1は小腸に多く発現し、食事由来のグルコースの体内への吸収を担うトランスポーターであり、SGLT2は腎尿細管に多く発現し、腎糸球体で一度濾過された尿中のグルコース（尿糖）の血中への再吸収を担っているトランスポーターであることが明らかとなっている。食物由来のグルコースはSGLT1によって血中に吸収され、体内を循環する。血中を循環するグルコースは腎蔵の糸球体で濾過され、一度尿中へと排出される。この尿中のグルコースは尿細管においてSGLTを介して血中に再吸収される。健常人ではSGLT2によって約90%、SGLT1によって約10%のグルコースが尿中から血中に再吸収されていると考えられており、尿中のグルコースが体外に排出されることはほとんどない。このSGLTによる尿中から血中へのグルコースの再吸収を阻害すれば、グルコースは尿とともに体外に排出される（血糖を尿糖として捨てる）こととなり、血糖値を下げることができると考えられ、血中グルコース濃度が高い糖尿病状態では高血糖状態を是正することができると考えられた。

この際、SGLT1に対する阻害は、小腸から血中へのグルコースの吸収を阻害することにつながり、小腸内へのグルコースの滞留を誘発することとなり、これは下痢などの消化管症状をまねくこととなるので、尿細管における主要なトランスポーターであるSGLT2に対する選択的な阻害剤である必要となると考えられた。これを実現できれば腎臓でのグルコースの再吸収のみを阻害し、血中の過剰なグルコースを尿糖として体外に排出することで、高血糖を是正できる、安全性の高い新規抗糖尿病薬となり得ると考えられた（**Fig. 1**）。

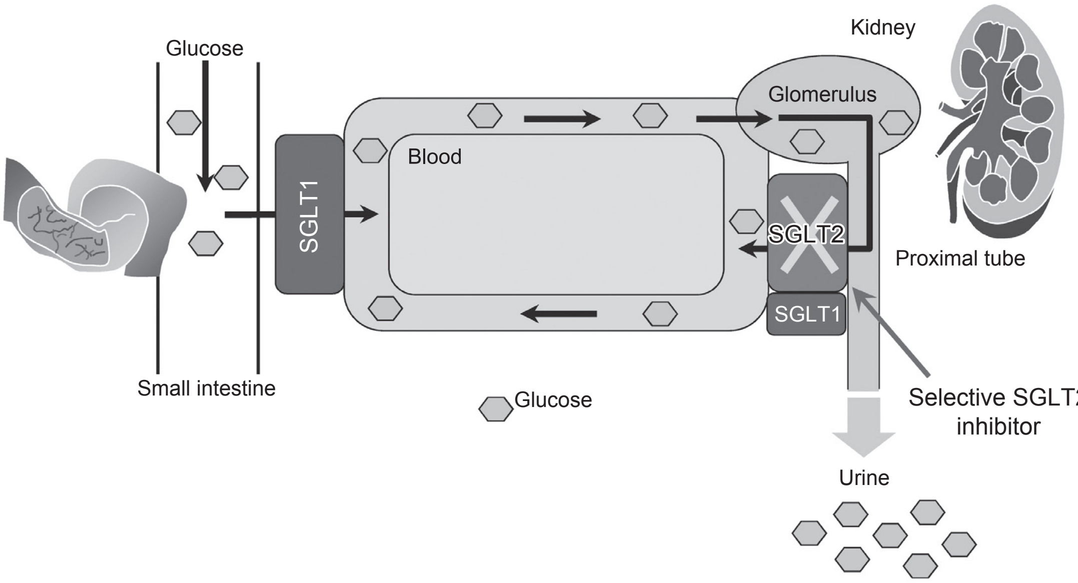


Fig. 1　SGLT2阻害剤の作用機序

3. SGLT2阻害剤の創薬研究

SGLT 阻害剤の歴史は、1800年代にリンゴの樹皮から単離された天然物フロリジン（**Fig. 2**）[4] に端を発する。

この化合物は、当時、その作用機序は不明ながら、動物において尿糖排泄を促進する作用を持つことが広く知られていた。後にその作用はSGLT を阻害することによるものであることが判明し、糖尿病の治療薬として期待がもたれたものの、フロリジンはSGLT1と2に対して非選択的であることに加え、消化管の β-グルコシダーゼによって容易に分解されるため、経口活性を持たず、医薬品としては適さない化合物であった[5]。当初は、このフロリジンに代表される *O*-グルコシド構造を分子内に有するSGLT2選択的阻害剤の創薬研究が盛んに行われ、SGLT1に対して選択性を有し、かつ β-グルコシダーゼによる加水分解に対して一定の耐性をもつ第一世代のSGLT2選択的阻害剤としてT-1095[6]（Fig. 2）に代表される化合物が見出された。いくつかの *O*-グリコシド誘導体の臨床試験が実施されたが *O*-グルコシド構造部分の β-グルコシダーゼによる分解に起因する代謝的な不安定性などが要因となり、臨床開発中に中止となった[7]。

一方、代謝的に安定と考えられるフェニル *C*-グルコシド誘導体がSGLT2阻害活性を有することが2000年代に入って寿製薬とBristol-Myers Squibb社（BMS社）から報告された[8]（**Fig. 3**）。寿製薬では動物実験においてフェニル *C*-グルコシド誘導体に尿糖排泄促進作用が認められることが示され、かつ中央のベンゼン環に対してメタ配置で置換された誘導体がより有効であることが見出された（*O*-グルコシドはオルト配置で置換）[8) a)]。BMS社からも同じく *in vitro* でメタ配置での置換がより有効であることを示され[8) b)]、これを機にフェニル *C*-グルコシド構造を有する化合物によるSGLT2選択的阻害剤の創薬研究が世界で盛んに行われるようになり、現在上市されているSGLT2阻害剤はすべてフェニル *C*-グリコシド誘導体であるという結果に至っている。アステラス製薬（株）（当時山之内製薬（株））と寿製薬（株）でも、この情報を基に2002年に共同研究開始した。

4. 新規アグリコン構造の探索

SGLT に対する阻害剤をデザインするにあたり、分子に含まれるグルコース構造は必須であると考えられたため、アグリコン部分の新規構造探索を行うこととした。まず、グルコースに直結する分子中央のベンゼン環を他の芳香環に変換した（**Table 1**）[9]。なお、化合物の *in vitro* における SGLT 阻害活性は、SGLT1またはSGLT2を過剰発現させた細胞（CHO 細胞）を用い、化合物による [^{14}C] methyl-α-D-glucopyranoside（AMG）の細胞内への取り込みの阻害率を測定することで評価した。

ベンゼン環では非常に強いSGLT2阻害活性と非常に高いSGLT1に対する選択性を有していたが（化合物1）、チオフェン環（化合物2）、ピロール環（化合物3）への変換では阻害活性が減弱傾向であり、塩基性を有するピ

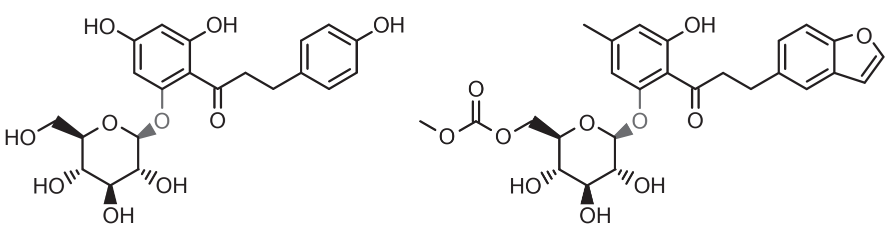


Fig. 2　Phlorizin と T-1095

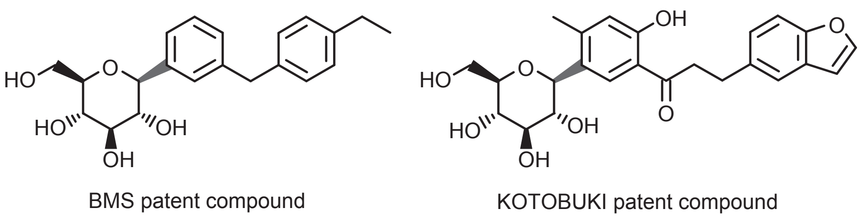


Fig. 3　*C*-glucoside 誘導体

リジン環（化合物4）やピラジン環（化合物5）では阻害活性が大幅に低下する結果となった。

次に、分子外側のベンゼン環の他の芳香環への変換による新規母核構造の探索を行った（**Table 2**）[9, 10]。

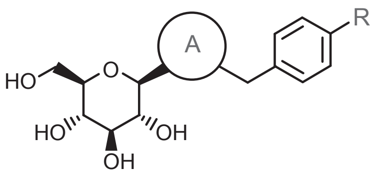
ピリジン環（化合物6）、ピラジン環（化合物7）、ベンズイミダゾール（化合物13）のように比較的塩基性の芳香環の導入では完全にSGLT2阻害活性が消失する結果となった。また、インドール（化合物10）、ベンズチアゾール（化合物11）、ベンズオキサゾール（化合物12）およびベンゾフラン（化合物9）の導入でも大きく阻害活性が減弱した。一方、比較的脂溶性の高いと考えられる芳香環であるベンゾチオフェンやアズレンを導入した化合物（化合物8、14、15）では、強いSGLT2阻害活性を示すことが確認され、化合物8、化合物14では良好なSGLT1に対する選択性を有することも判明した。

5. アズレン誘導体の最適化

アズレンを導入した化合物14に強いSGLT2阻害活性と良好なSGLT1に対する選択性が確認されたので、この化合物の中央ベンゼン環に対して置換基を導入することによる最適化を行った（**Table 3**）[10]。

R1に対するハロゲンの導入では阻害活性、選択性ともに低下傾向であった（化合物16、17）。メトキシ基の導入ではSGLT1に対する選択性の大幅な向上が観察された（化合物18）。また、水酸基を導入した化合物19は、強いSGLT2阻害活性と良好なSGLT1に対する選択性を有することが判明した。R2に対するフッ素の導入では阻害活性、選択性ともに保持されたが（化合物20）、塩素の導入では阻害活性は向上したものの、選択性が低下傾向であった（化合物21）。R2へのメトキシ基の導入ではR1への導入の場合と異なり、SGLT1に対する選択制の大幅な低下が観察された（化合物22）。*in vitro* 評価結果で高いSGLT2阻害活性とSGLT1に対する選択性を有していた化合物の糖尿病モデルマウス、ラット

Table 1　中央ベンゼン環の変換



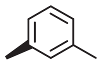
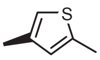
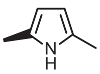
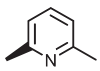
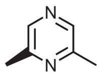
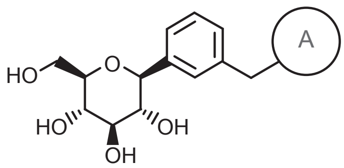
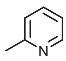
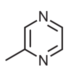
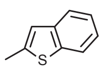
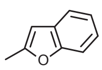
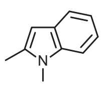
Compound	A	R	hSGLT2 IC50 (nM)	Selectivity vs SGLT1
1		Et	10	1000
2		OMe	100	160
3		Et	70	230
4		Et	610	>160
5		Et	4,900	>20

Table 2　外側ベンゼン環の変換



Compound	A	hSGLT2 IC50 (nM)	Selectivity vs SGLT1
6		>100,000	−
7		>100,000	−
8		30	210
9		675	127
10		6,300	7

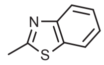
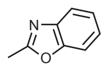
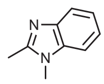
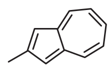
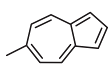
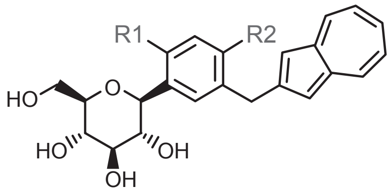
Compound	A	hSGLT2 IC50 (nM)	Selectivity vs SGLT1
11		650	130
12		2,300	>43
13		>100,000	−
14		22	590
15		99	140

Table 3　アズレン誘導体の最適化



Compound	R1	R2	hSGLT2 IC_{50} (nM)	Selectivity vs SGLT1	Compound	R1	R2	hSGLT2 IC_{50} (nM)	Selectivity vs SGLT1
14	H	H	22	590	19	OH	H	8.9	280
16	F	H	39	123	20	H	F	14	610
17	Cl	H	70	200	21	H	Cl	7.9	140
18	OMe	H	16	2100	22	H	OMe	17	35

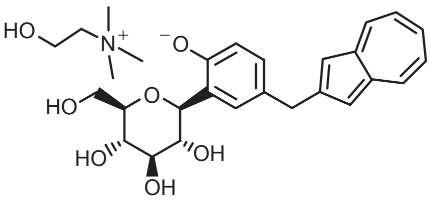


Fig. 4　YM543 コリン塩

を用いた *in vivo* における尿糖排泄促進作用および血糖降下作用を評価した結果、化合物19が用量依存的な尿糖排泄促進作用および血糖降下作用を示した[10]ことから、この化合物を1つ目の開発候補化合物として選択することとした。

臨床開発を行うための開発形態を決定するため、化合物19のフリー体の結晶を詳細に分析したところ、加熱に伴って結晶が吸熱と発熱を繰り返し、結晶形が転移していくことが明らかとなり、医薬品として開発するには不適であると判断された。そこで、化合物19のフェノール部分とカチオン種による塩の形成を検討した。種々の金属イオン（Na^+、K^+など）などによる検討の結果、コリン（Choline）との塩（4級アンモニウム塩）の結晶が医薬品原薬として問題のないことが確認されたため、この化合物19のコリン塩（YM543 コリン塩）を用いて臨床試験を実施した（**Fig. 4**）。

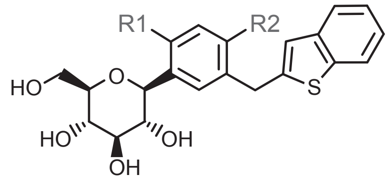
第Ⅰ相試験で、ヒトにおける体内動態と忍容性に問題のないことを確認後、第Ⅱ相試験を行い、SGLT2阻害という作用機序が糖尿病患者における血糖降下に有効であることが確認された。一方で、YM543は原薬の合成が比較的困難で多工程を必要とすることなど問題点も有していたため、より完成度の高い化合物の取得を目指して、バックアップ化合物の探索を行った。

6. ベンゾチオフェン誘導体の最適化；イプラグリフロジンの創製

バックアップ化合物の探索を行うにあたり、上述の外側ベンゼン環の変換において、アズレン誘導体（化合物14）と同等のSGLT2阻害活性を有することが確認されていたベンゾチオフェン誘導体（化合物8）に着目し、この化合物の最適化を行った。アズレン誘導体の最適化の時と同様に、中央ベンゼン環に対する置換基の導入を行った（**Table 4**）[9]。

アズレン誘導体の場合と同様に、R1に対するハロゲンの導入では阻害活性、選択性ともに低下傾向であった（化合物25、26）。メトキシ基の導入ではSGLT1に対する選択性の向上が観察された（化合物24）。水酸基を導入した化合物23は、強いSGLT2阻害活性を示したものの、SGLT1に対する選択性の低下が観察された。一方、R2への水酸基、メトキシ基の導入ではSGLT1に対する選択制の大幅な低下が観察された（化合物27、28）。R2に対するハロゲンの導入では、大幅なSGLT2阻害活性の向上が認められた（化合物29、30）が、フッ素を導入した化合物29ではSGLT1に対する選択性を保持していた一方で、塩素を導入した化合物30では選択性が大幅に低下してしまった。これらの化合物のうち、強いSGLT2阻害活性と高いSGLT1に対する選択性を兼ね備えた化合物29は、正常マウスおよび糖尿病モデルマウス・ラットに対する単回経口投与によって用量依存的な尿糖排泄促進作用および血糖降下作用を示した（**Fig. 5、6**）。また、化合物29はラットおよびイヌにおいて大変良好な体内動態を示した。以上の結果から、化合物29をYM543 コリン塩に続く開発候補化合物に選

Table 4　ベンゾチオフェン誘導体の最適化



Compound	R1	R2	hSGLT2 IC_{50} (nM)	Selectivity vs SGLT1
8	H	H	30	210
23	OH	H	9.8	107
24	OMe	H	13	510
25	F	H	47	110
26	Cl	H	92	120

Compound	R1	R2	hSGLT2 IC_{50} (nM)	Selectivity vs SGLT1
27	H	OH	75	43
28	H	OMe	14	11
29	H	F	7.38	254
29	H	Cl	3.7	47

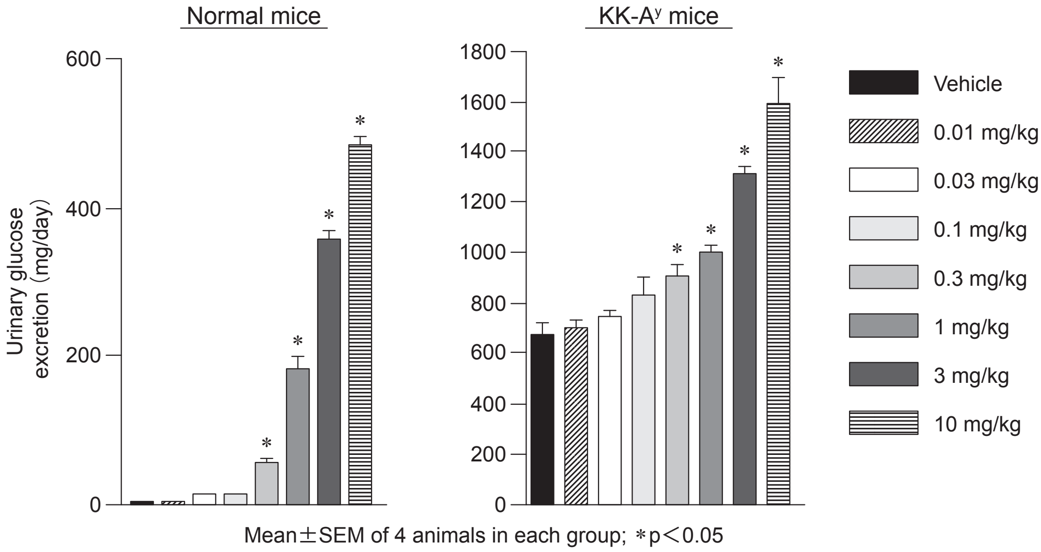


Fig. 5　イプラグリフロジンの尿糖排泄促進作用

択した（ASP1941；イプラグリフロジン）。

YM543の場合と同様に、開発形態の決定のため、化合物29の結晶を詳細に分析したところ、非化学量論的な水和物（isomorphic hydrate（Clathrate））を形成する結晶形であることが明らかとなった。この結晶は、可逆的に水和と脱水を繰り返し、温湿度や粒子径の変化により結晶の吸湿プロファイルが影響を受けるため、医薬品として開発するには不適であると判断された。しかしながら、化合物29は中性化合物であるため塩を形成することによる他の結晶形の探索は不可能であった。そのため、結晶化条件の変更による結晶多形の探索を行ったが、医薬品として適した別の結晶形を見出すことはできなかった。そこで、本化合物と別の化合物との共結晶の形成を検討した。服用された時の安全性などを鑑みて、種々のアミノ酸との共結晶形成を検討した結果、L-プロリンとのみ1：1で共結晶を形成することが明らかとなった。この共結晶は安定性、再現性に優れ、開発形態として問題ないことが確認されため、化合物29とL-プロリンの1：1の共結晶（イプラグリフロジン　L-プロリン）（Fig. 7）として臨床開発を行うこととした。

7. イプラグリフロジンの臨床試験成績

イプラグリフロジンの健常人男性への10日間の投与の結果（第Ⅰ相試験）、イプラグリフロジンは用量（30、100、300、600 mg/man/day）依存的に血中濃度が増加すること、1日1回投与で十分な血中半減期を示すこと、600 mg/man/dayまでの忍容性を持つことに加えて、尿

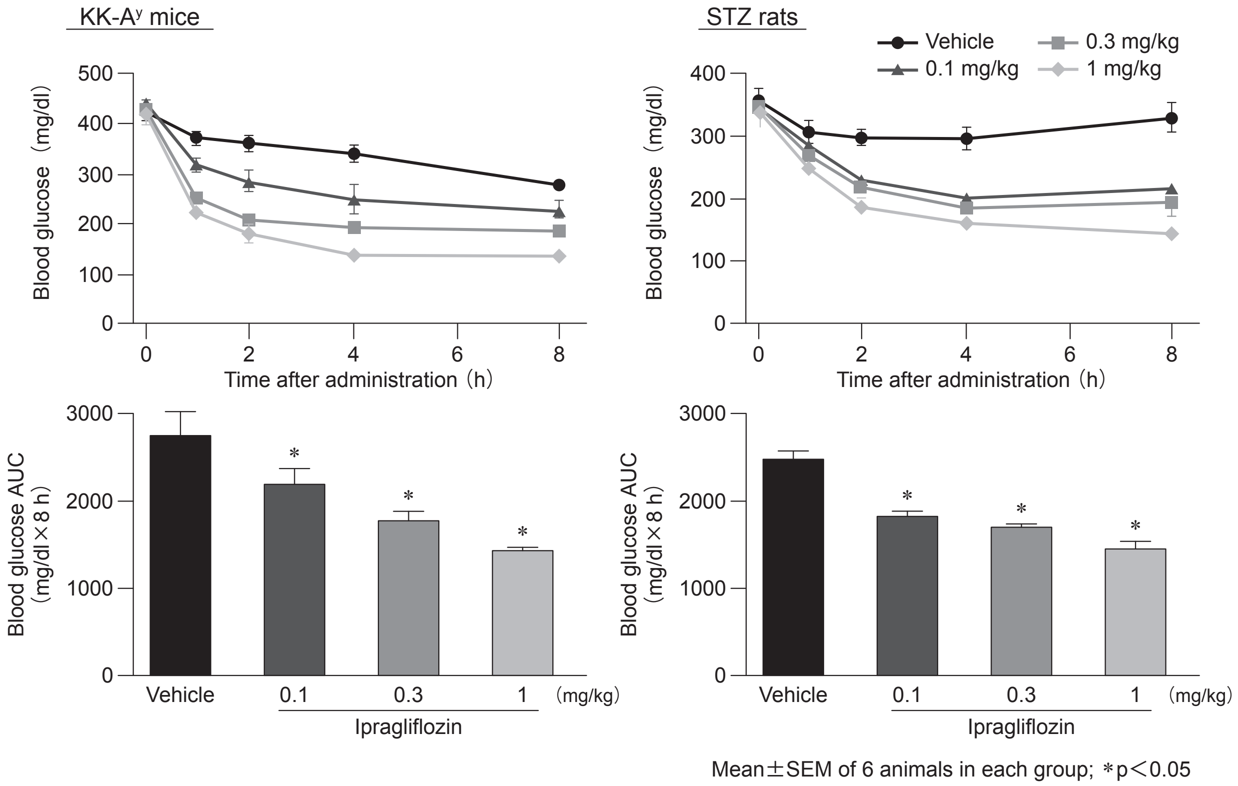


Fig. 6 イプラグリフロジンの血糖降下作用

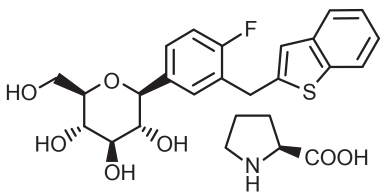


Fig. 7 イプラグリフロジン L-プロリン

糖の排泄促進作用をもつことが確認された[11]。食事・運動療法のみ、もしくは単剤または低用量の2剤の経口血糖降下薬で血糖管理不十分な2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験(国内第Ⅲ相単独療法試験)においては、プラセボまたはイプラグリフロジン50 mgの1日1回朝食前投与(16週間)により、イプラグリフロジン50 mg群で投与4週後よりHbA1cの低下が認められ、投与16週間後には−1.24%(プラセボ群との差)となり、イプラグリフロジンのHbA1c改善効果が示された。また、空腹時血糖値も同様に投与4週間後より低下し、投与16週間後には−45.8 mg/dL(プラセボ群との差)であった。さらに、体重の変化量は−1.47 kg(プラセボ群との差)、ウエスト周囲長の変化量は−1.35 cm(プラセボ群との差)といずれも有意に減少しており、イプラグリフロジンの腹部脂肪減少に伴う体重低下作用が示唆された[12]。

8. おわりに

われわれは、SGLT2選択的阻害剤の創製を目指して研究を開始し、強い阻害活性と良好な選択性を有する*C*-グリコシド誘導体 イプラグリフロジンを創製することに成功した。イプラグリフロジンは国内初のSGLT2選択的阻害を機序とした2型糖尿病治療薬として2014年1月に製造販売承認を取得、同年4月にスーグラ錠®として上市された。これにより、2型糖尿病治療にこれまでにない作用機序と効果を有する新たな選択肢を提供できることとなった。本剤は新しいクラスの薬剤であることから、特に安全性を最優先して適正使用されることにより、より質の高い血糖管理の実現に貢献することが期待される。

謝辞

拙稿の最後となりますが、これまで述べてきたイプラグリフロジン創製の創薬研究に関しては、アステラス製薬(株)の創薬化学、薬理、薬物動態、安全性、物性、プロセス化学、製剤に関わる各研究所の多くの研究員の

方々、寿製薬（株）総合研究所の研究員の方々のご尽力あってのことであり、また、臨床開発、承認申請に関しては、アステラス製薬（株）開発本部を中心とする関係者、多くの医療関係者の方々のご尽力および患者様のご協力あってのことであります。この場をお借りして皆様に厚く御礼申し上げます。

参考文献

1）Diabetes Atlas, 5th edition, International Diabetes Federation
2）平成24年「国民健康・栄養調査」(厚生労働省)
3）C. Jian *et al.*, *Diabetes Therapy*, 2010, 1, 57–92
4）a）L. Rossetti *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1987, 80, 1037–1044, b）L. Rossetti *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1987, 79, 1510–1515
5）Ehrenkranz JR *et al.*, *Diabetes Metab. Res. Rev.*, *21*, 2005, 31–38
6）A. Oku *et al.*, *Diabetes*, 1999, 48, 1794–1800
7）a）W. N. Washburn, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2009, 19, 1485–1499, b）M. Isaji, *Kidney Int. Suppl.*, 2011, S14–S19
8）a）H. Tomiyama *et al.*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 2001, JP2001288178, b）B. Ellsworth *et al.*, *PCT Int. Appl.* WO 01/27128, 2001
9）M. Imamura *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, 20, 3263–3279
10）K. Ikegai *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, 21, 3934–3948
11）S. A. Veltkamp *et al.*, *Clin. Drug Investigation*, 31, 2011, 839–851
12）T. Takasu *et al.*, *Folia Pharmacol. Jpn.*, 2015, 145, 36–42

AUTHOR

今村 雅一（いまむら　まさかず）
1997年　東京工業大学生命理工学研究科バイオサイエンス専攻博士課程修了
1997年　山之内製薬株式会社入社
2000年～2009年　化学研究所にて糖尿病領域創薬研究に従事
2006年～2007年　米・スクリプス研究所（prof. C. H. Wong）留学
2012年より現職

中西 慶太（なかにし　けいた）
2002年　東京理科大学大学院理学研究科化学専攻修士課程修了
2002年　山之内製薬株式会社入社
2003年～2010年　化学研究所にて糖尿病領域創薬研究に従事
2015年より現職

黒﨑 英志（くろさき　えいじ）
1995年　東京工業大学生命理工学研究科生命情報専攻修士課程修了
1995年　山之内製薬株式会社入社
1995年～2013年　薬理研究所にて糖尿病領域創薬研究に従事
2004年　博士号取得（東京工業大学生命理工学研究科生命情報専攻）
2009年～2011年　Astellas Pharma Europe B.V.派遣
2013年より現職

野田 淳（のだ　あつし）
1994年　東京薬科大学大学院修士課程修了（有機化学）
1994年　寿製薬株式会社入社
現在に至るまで、寿製薬株式会社中央研究所にて創薬研究に従事

冨山 泰（とみやま　ひろし）
1997年　東京大学大学院薬学研究科博士課程修了（触媒的不斉合成）
1997年～1999年　米・アイオワ大学博士研究員（prof. R. J. Linhardt）
2000年　寿製薬株式会社入社
現在に至るまで、寿製薬株式会社にて創薬研究および経営全般に従事

用語解説

嗅覚検査キットUPSITと基準嗅覚検査および静脈性嗅覚検査

基準嗅覚検査（T&Tオルファクトメーター）は、5種類のにおい溶液で構成されており、それぞれ、におい溶液が段階的に希釈されている。細長い濾紙の先端ににおい溶液をつけ、濃度の薄いものから順番ににおいを嗅いでもらう検査であり、においの検知閾値と認知閾値を評価することができる。一方、静脈性嗅覚検査（アリナミンテスト）は、ビタミンB_1製剤のアリナミン注射液を静脈に注射し、呼気に排出された特有のニンニク臭を感じ始めた時間と、感じなくなった時間を評価する検査である。わが国では馴染みの薄いUniversity of Pennsylvania Smell Identification Test（UPSIT）は、40種類のニオイを順番に嗅いでもらい、4つの選択肢から該当するニオイを1つ選ぶという嗅覚識別テストである。マイクロカプセル化したにおい物質が塗布されたニオイ紙をこすることでにおいを発しさせ、そのにおいを嗅いでもらうという点では、日本で用いられているにおいスティック（OSIT-J）やOpen Essenceと似ている検査法である。

河月 稔（鳥取大学医学部保健学科）