

製薬関係の取組みについて

星薬科大学教授 本多利雄

医療を変えた創薬イノベーションの歴史と将来

医療技術のイノベーション実現

個人で異なる疾患の標的をよりシャープに狙う治療薬・予防薬の開発

創薬の標的となる生体の遺伝子、タンパク等の機能の解明研究の進展。
解明された生体の遺伝子、タンパク等のデータから情報科学的に医薬品をデザインする。

2025

治療薬のみならず、疾病ワクチン、遺伝子治療薬、再生医療の実用化なども

進化しつづける抗がん剤などの標的薬

バイオ技術による抗体医薬品、遺伝子発現タンパクを標的にした薬(グリベック、ハーセプチンなど)

アルツハイマー治療薬の開発(ドネペジル 2000)

がん等難病の治療効果向上

HIV等抗ウイルス薬(1990年代)

新しい免疫抑制剤の開発(FK-506 1993)

抗コレステロール薬

(メバロチンの開発1989年)

HIV感染者の社会復帰

移植医療の普及

生活習慣病のコントロール

生体物質の大量生産による
利便と生活改善
ヒト由来感染からの開放

遺伝子組換え技術で、インスリン、成長ホルモン、インターフェロン、造血因子等の製品化(1980年代)

抗潰瘍薬、降圧薬、狭心症治療薬など
(H2ブロッカー 1975 カルシウム拮抗薬 1973年)

胃潰瘍手術など不要に

経口避妊薬(1960)

抗生物質の発見(ペニシリン 1928)

ビタミン、アドレナリン等ホルモンの発見

細菌感染の恐怖からの開放

世界的な評価をうけている日本
が発見した化合物・成分等

※ 外国在住の日本人の研究成果など、必ずしも日本の製薬企業の開発品ではない。

2000

1980

1960

1900

近代薬学のスタート

アスピリンの抽出、合成(1897)

遺伝子、疾患関連タンパク、代謝物を標的にした創薬へ
遺伝子の個人差利用等による画期的医薬品実用化

機能分子、遺伝子を標的にした創薬

遺伝子科学等の発展途上

生体の機能タンパクや遺伝子など、疾患の標的を絞り込んで化合物探索

バイオテクノロジー創薬

生体物質を多量に生産でき、医薬品とするバイオ技術革新

生化的メカニズムを標的にした創薬

生化学の急速な発展

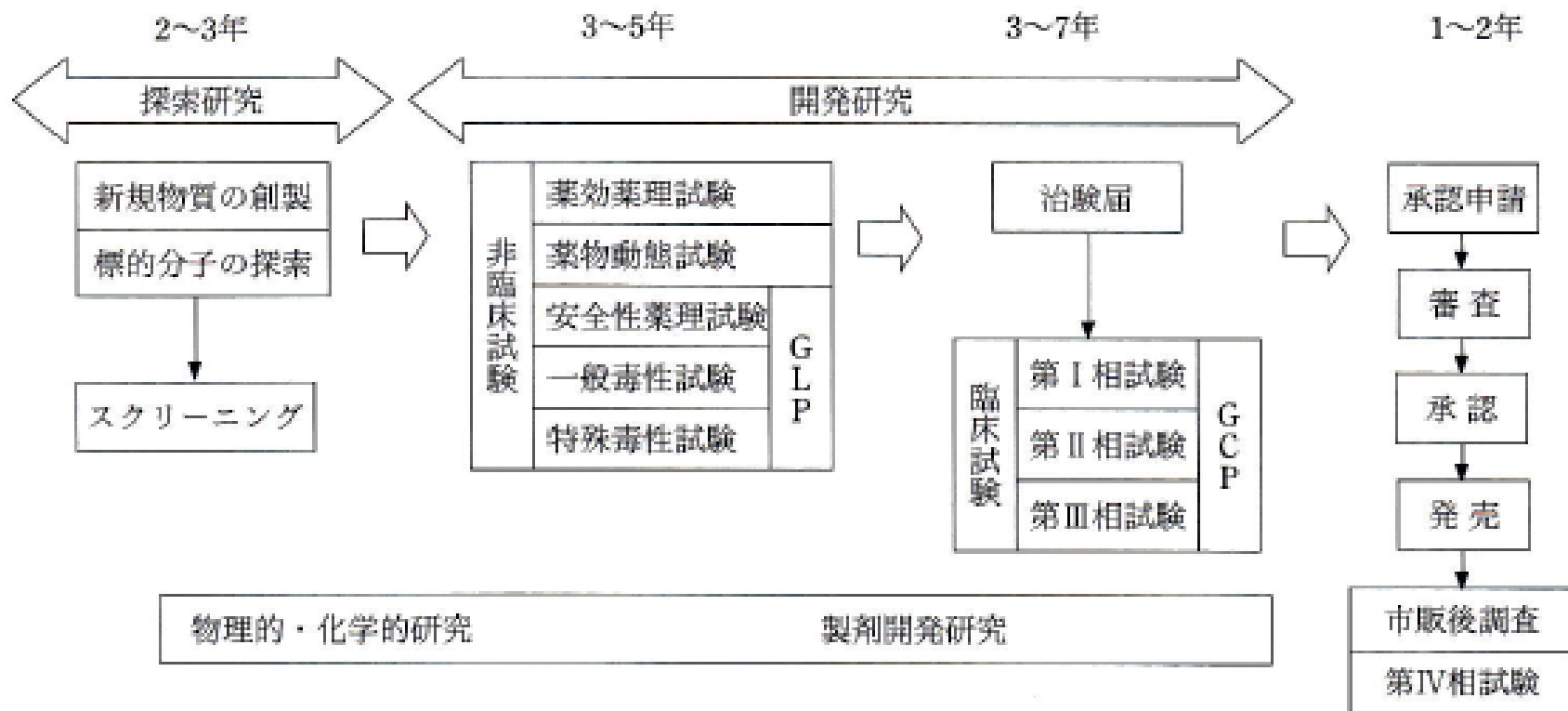
疾患に係る生体のメカニズムを標的にした化合物探索のスタート

天然物由来創薬

動植物、細菌などから得られた物質が幸運にも薬効を示した時代

開発研究

非臨床段階---薬効薬理試験、薬物動態試験、一般毒性試験、特殊毒性試験
安全性薬理試験

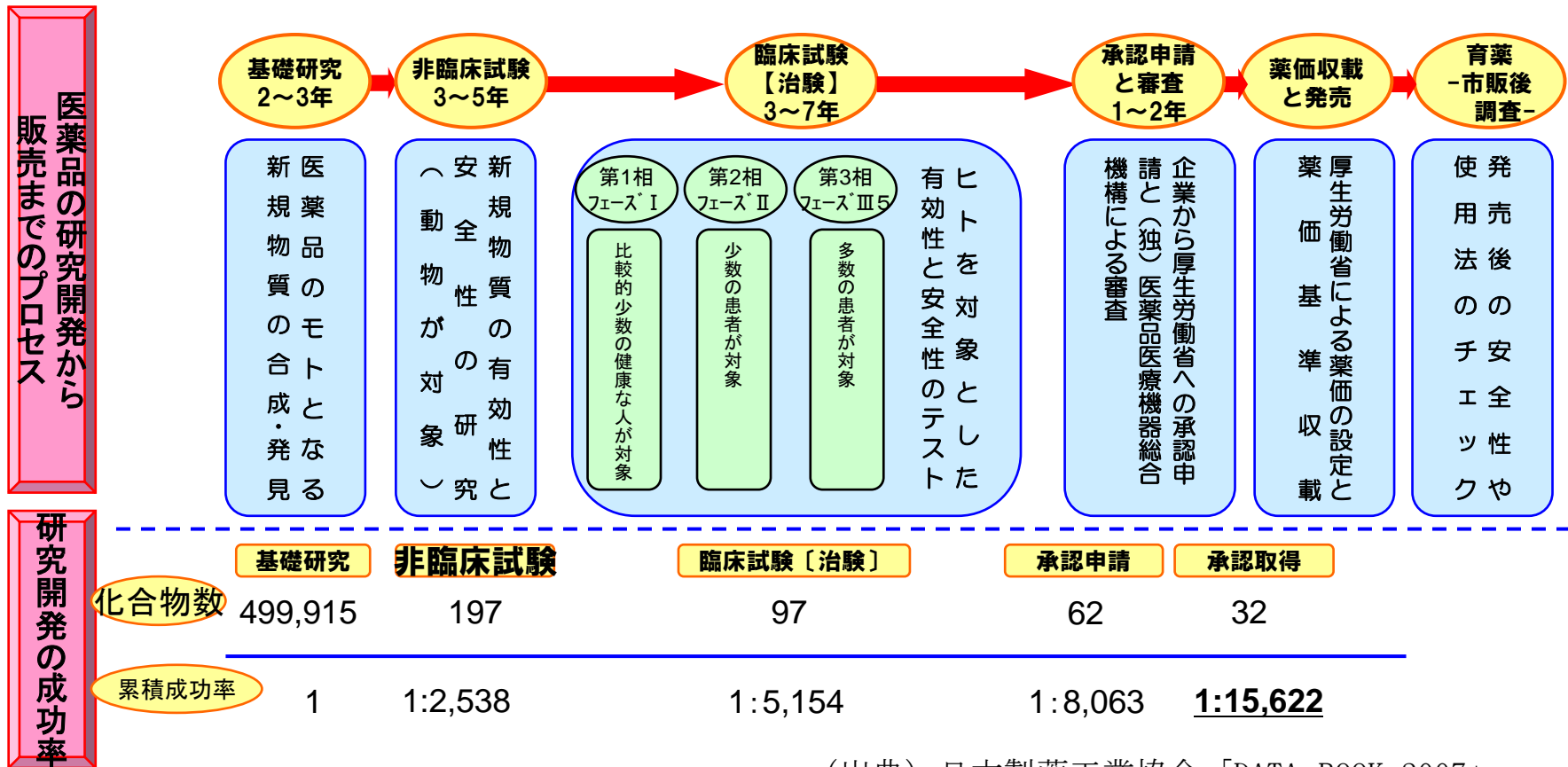


非臨床段階一ヒトに投与したときの効果や安全性、さらには投与量の決定や注意点等を動物実験で得る。
非臨床試験はGLPにより法規制をうけている。

医薬品開発の流れ

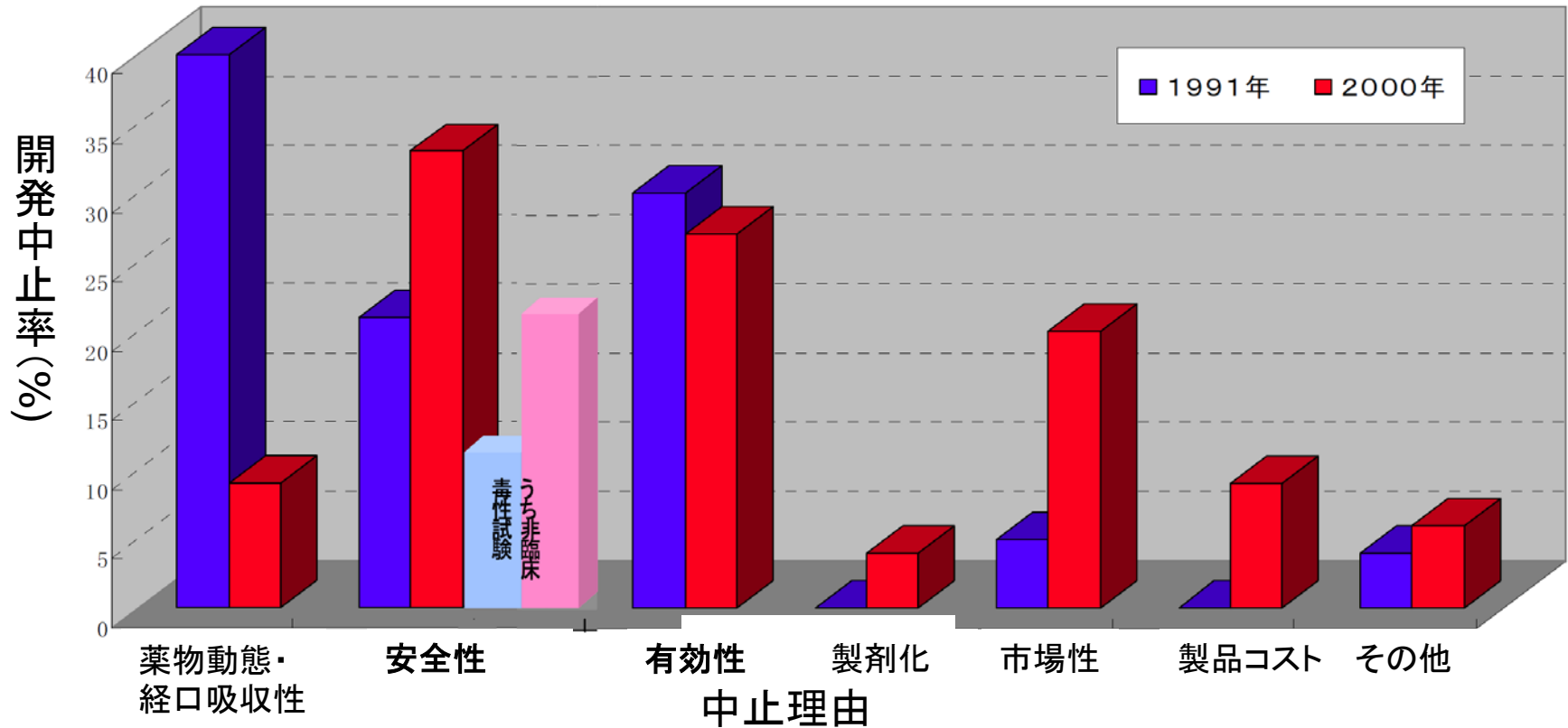
医薬品の技術・研究開発の状況

☆ 医薬品の研究開発には9年～17年の年月を要し、成功確率はわずか15,622分の1とされている。1成分あたりの開発費用は途中で断念した費用も含めてやく500億円にもものぼるとされている。日米製薬企業の研究開発費の規模の差は拡大。日米政府のライフサイエンス関係予算も格差が大。



(出典) 日本製薬工業協会「DATA BOOK 2007」

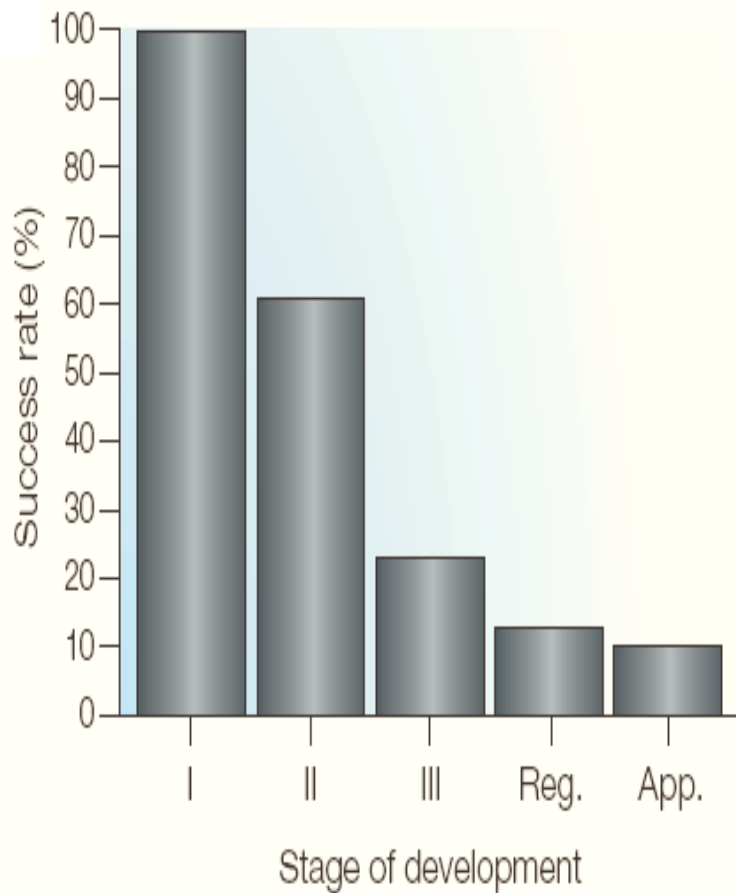
開発候補化合物の開発中止理由 (1991 vs 2000)



- ・ 1991年：薬物動態の問題が主たる要因。2000年：安全性上の理由が増加。
- ・ 臨床試験を複数回実施するケースが増加し、臨床開発期間の長期化、費用の増加を招いている。

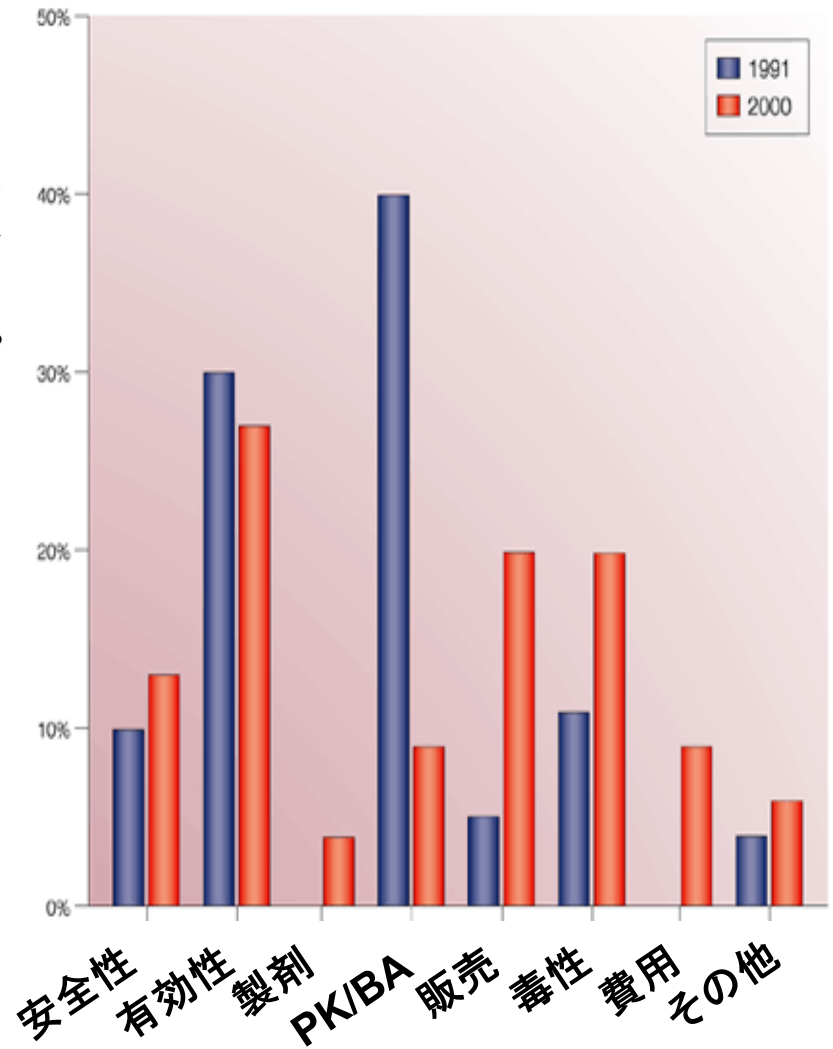
出所：製薬協医薬産業政策研「製薬産業の将来像～2015年に向けた産業の使命と課題～」
(Frank R and Hargreaves R, Nature Rev. Drug Discov. 2: 566-580 (2003)を一部改変)

臨床開発での失敗原因



Kola I et al, Nature Rev Drug Discov, 3: 711-715, 2004

失敗したプロジェクトの割合

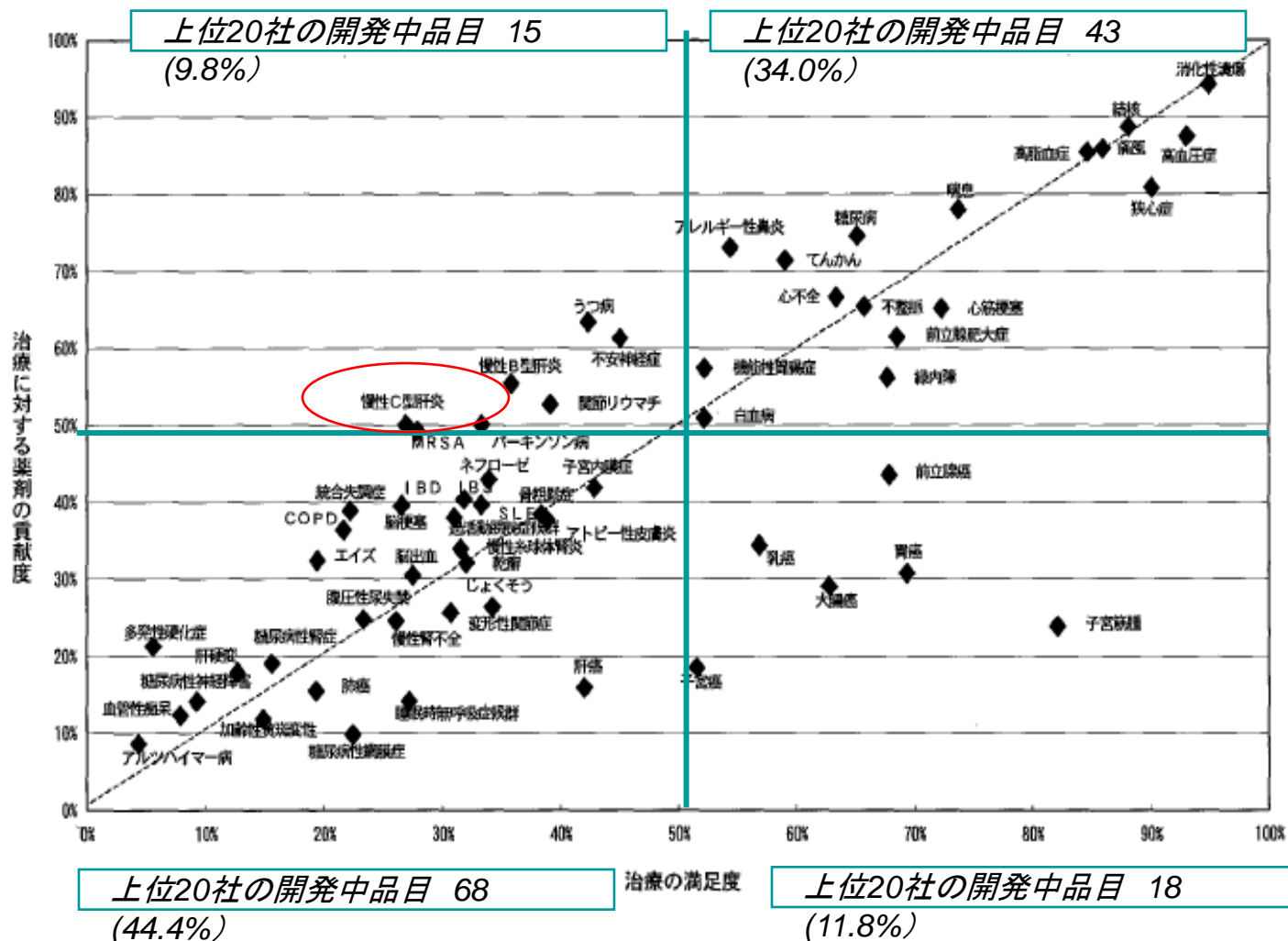


Frank R et al, Nature Rev Drug Discov, 2: 566-580, 2003

医師から見た疾病に対する治療満足度と薬物の貢献度 及び製薬企業の開発の方向性（アンメットニーズへの対応）

(参考)ヒューマンサイエンス振興財団の医療ニーズのアンケート調査結果
平成18年度国内基盤技術調査報告書(2015年の医療ニーズの展望)より

治療満足度と薬剤の貢献度（2005年度：医師）



C型肝炎に対して
も、より治療満足
度の高い新薬が
望まれている。

今後対応すべき課題

大事なこととして、収益性が低くても必要な医薬品の開発と供給
(アンメットニーズ: **unmet medical needs** : 未充足の医療ニーズ)

- * 前表で医薬品貢献度が低いと評価された分野での新薬の開発
- * 薬の研究、特に開発に携わる技術者には医療の担い手としての“患者中心の医療”に配慮が必要
- * 育薬（開発した薬の情報を医療現場からも収集して、その使い方や価値を高める）
- * 新しいテクノロジーを用いた研究開発プロセスによる創薬の効率化と安全性・有効性の向上

21世紀の創薬

- 従来の創薬研究においては自然界に存在する有効物質、すなわち植物起源、鉱物起源、さらには土壤中に存在する微生物やカビなどから得られる生理活性化合物をそのまま使用したりあるいはその誘導体や類縁物質が基盤になっていた。これは人類発展の歴史とも符合する。
- これに対し、ヒトゲノムの解析が終わった現在、ヒトの遺伝子データを活用して新薬開発につなげようとする研究がゲノム創薬とよばれるもの(もちろんここではプロテオミクスも重要な要素として含まれる)。
- 病気にかかわる遺伝子を解明し、その原因から医薬品を考えていく。たとえば病気に関連する受容体(タンパク質)が特定でき、またその受容体に作用する因子(リガンド)が特定できれば、それらの機能の解明が可能になる。その結果としてそれら因子のアゴニストやアンタゴニストを合成し新規医薬品を創製しようとするもの。

「テーラーメイド医療」

- ゲノムは生命の設計図であるが、この多型が存在する遺伝子を設計図としてできるものは、それらの機能も当然少しずつ異なってくる。
- たとえば酵素においては活性や生産量が多型に依存することも知られており、また多型が原因となる多くの遺伝子疾患も知られている。
- 多くの薬物は体内の酵素(タンパク質)によって代謝を受けるが、この酵素に多型が存在することによって薬物に対する感受性が人によって異なり副作用発現などに関連してくる。
- 医薬品において、ある人には害が現れない量の薬物であっても、ある人ではこの多型によって関連する代謝系の機能が弱い場合もあり、その人には同量の薬物でも大量の薬物投与と同様な結果を与え副作用発現の元になる。お酒が飲める人と飲めない人の判別もアルコール代謝酵素遺伝子の多型により可能。
- すなわち、個々のSNPを調べることにより、その人にあった医薬品や投与量を決めることが出来るようになる。
これが「テーラーメイド医療」といわれる所以。

創薬への挑戦例

抗C型肝炎ウイルス剤の開発

狙い — 従来のインターフェロン・リバビリン併用療法に代わる、あるいはこれらと相乗作用を示す薬効を持つ化合物で、副作用の少ない医薬品の開発

現在の抗HCV薬 — プロテアーゼ阻害薬やポリメラーゼ阻害薬が注目されている。しかし、ウイルスは複製過程でその遺伝子に変異が自然と入るため、ウイルス因子を標的とした薬剤には薬剤耐性株が出現しやすい。長期服用が必要な持続感染性ウイルスでは特に問題となる。



HCVの感染・増殖を効率よく再現できる培養系や動物実験系が存在しなかった。

1999年にHCVレプリコンが報告され、培養細胞を用いてHCVのRNAゲノムの複製を効率よく再現する実験系が構築された。

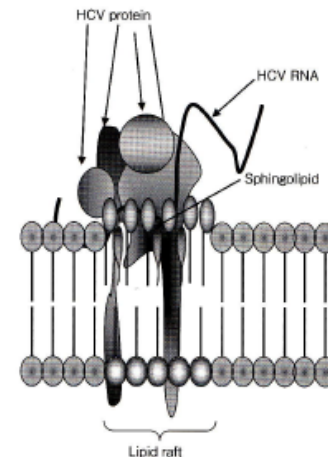
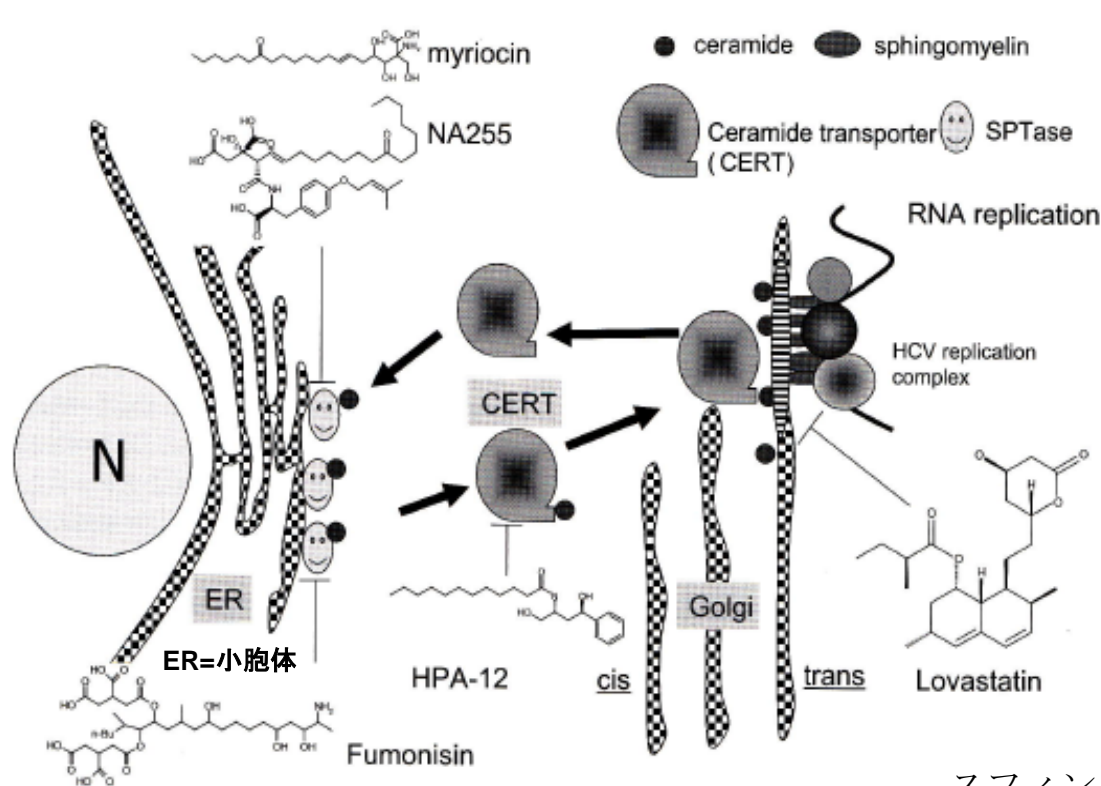


レプリコン：1つの複製開始点から複製されるDNA領域。複製単位ともいう。

宿主因子を標的とした抗HCV薬の開発研究を開始

創薬への挑戦例

抗C型肝炎ウイルス剤の開発



HCV複製の足場となる脂質ラフト

セラミドからスフィンゴミエリン合成

スフィンゴ脂質生合成経路の律速酵素であるセリンパルミトイル転移酵素 (SPT) の阻害活性を介して抗HCVレプリコン効果を発現。HCV複製複合体の足場を失わせる。

創薬への挑戦例

抗C型肝炎ウイルス剤の開発

特徴

- 1) 非常に強い抗レプリコン活性を持ち、宿主細胞に対する毒性は示さない。
- 2) インターフェロンとの併用により強い相乗作用を示す。
- 3) 薬剤耐性株の出現は認められない。
- 4) HCV genotype 1 及び 2 のほぼ同等な抗レプリコン活性を示し、インターフェロン療法では効果の弱い genotype 1b においても臨床効果が期待できる可能性を示す。

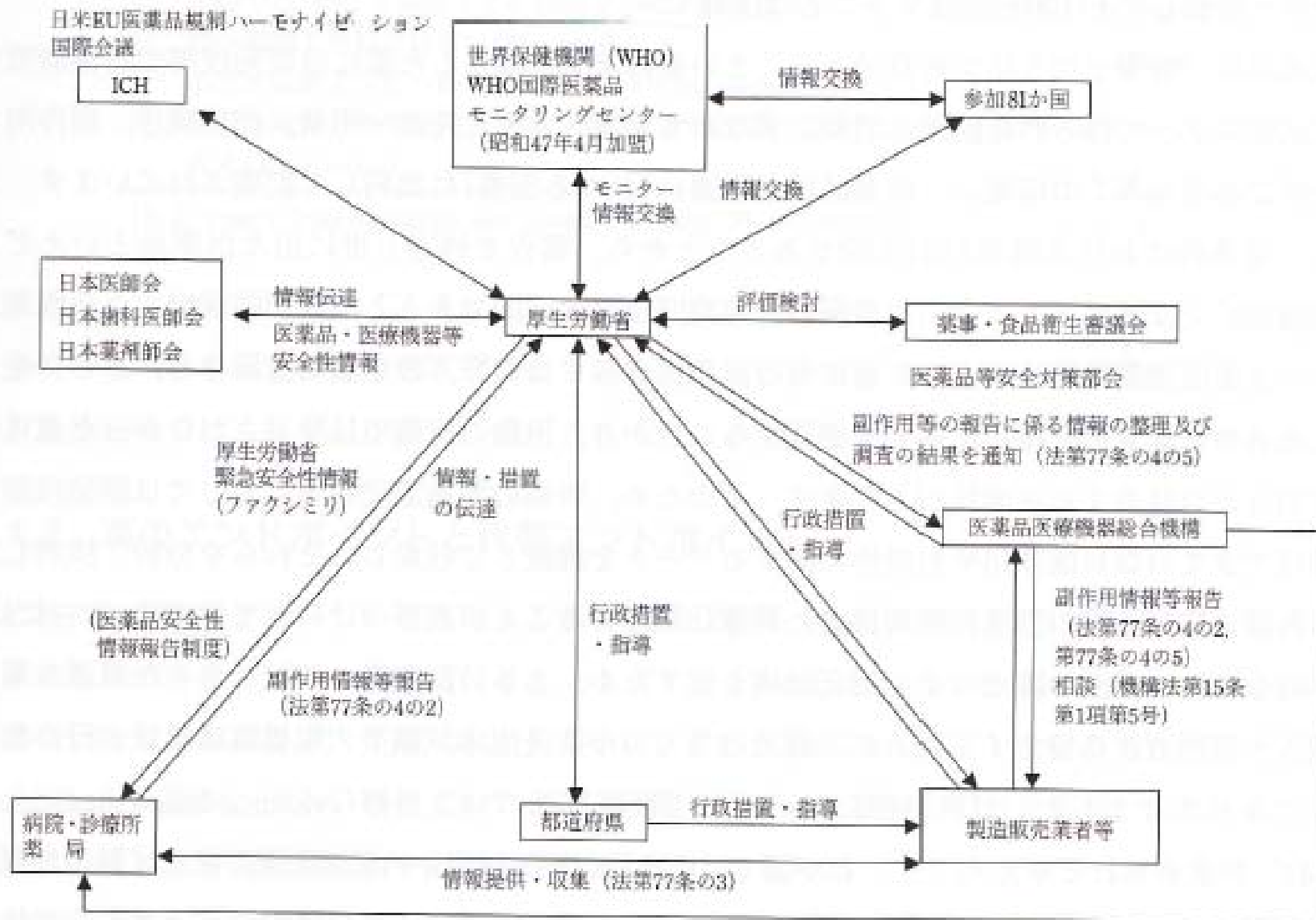
市販後研究 — 臨床試験

全ての治験と第 IV 相の製造販売後臨床試験はGCPに従って実施することが義務付けられている。

GCPには被験者保護、治験デザインの倫理性や科学性の維持、試験の適正な実施・管理の方法、試験データの正確性と信頼性など遵守すべき事柄が盛り込まれている。

「試験は被験者の福利に対する配慮が科学的および社会的利益よりも優先される試験のみが許容されること」

「被験者からの書面によるインフォームド・コンセントの取得が必要なこと」



情報提供：医薬品医療機器情報提供ホームページ

医薬品の副作用等情報収集システム

法：薬事法

育薬研究

厳しい管理の下で一定のルールに従い、長い研究開発期間をかけて実施された多くの試験データを基準に認可された医薬品は有効性、安全性が100%担保されるか？

治験の Five Toos

- 1) 通常は1000例程度の限られた患者から収集された情報である (Too few)
- 2) 年齢や併用薬、合併症などに制限が加えられた患者群からの成績である (Too simple)
- 3) 投与期間も長期ではない (Too brief)
- 4) 小児や高齢者などへの適用例は少ない (Too median-age)
- 5) 腎機能障害や肝機能障害を合併する患者や妊婦は除かれ、評価は専門医により行われる (Too narrow)

A. S. Rogers, *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, **21**, 915-920 (1987).

治験段階でごく稀にしか発生しない副作用の検出は難しい。
併用される多くの薬剤との相互作用や個人差による副作用の違いを予測することも困難。

治験に続く、第四段階は、さらに個々の患者に適正に使用するための医薬情報を収集する(evidence-based medicine: EBM)、医薬情報から新しい製剤や適応症を探索する段階になる。 EBM=良心的に、明確に、分別を持って最新最良の医学知見を用いる医療のあり方。治療効果、副作用、予後に関する臨床結果に基づき医療を行う。患者の意思を尊重しつつ客観的な疫学的観察や統計学による治療結果のデータ解析に基づき治療方針を決める。

創薬関係者が認識すべき事項

大学や企業においても、薬学研究者は一人でも多くの患者を救いたいという思いで研究をしている。

薬の情報を正確に理解するにはかなりの専門知識が必要になる。病気や治療に関する情報が広まり、関心が高まったとはいえ、患者と薬関係者には、“医薬品情報の理解力や判断能力”に大きな違いがある。同様に、医療や薬の技術者間においても、専門性が異なれば理解に差がある。

従って、技術的所産を適正に評価し、PMSの制度のような規制を設けて社会と調和させていくことが必須。

研究者や薬剤師等の専門技術者が常に消費者と対話をし、的確な情報を相互に所有し社会として活用していくことが重要。

教育関係者が認識すべき事項

薬剤師や創薬関係者を育成する上で、高度な専門知識の修得のみならず、医療人としての倫理観を培う教育が重要

教育内容の例として：

ヒューマニズムについて学ぶ

生命に関わる職業人となることを自覚し、それに相応しい行動・態度をとることが出来るようになるために、人との共感的態度を身につけ、信頼関係を醸成し、さらに生涯にわたってそれらを向上させる習慣を身につける。

ex) 信頼関係の確立を目指して

医薬品の開発と生産

医薬品開発の各プロセスについての基本的知識を修得し、併せてそれらを実施する上で求められる適切な態度を身につける。

ex) 「薬害」—その原因と社会的背景を説明し、これらを回避するための手段を討議する。

まとめ (1)

- 医薬品の開発には時間がかかり、さまざまなレベルでの有効性、安全性をクリアできる成功率はきわめて低いのが現状。
- しかし、収益性は良くなくとも、医薬品による治療が確立していないアンメットニーズに対して、企業は社会的責任として開発に取り組むべき。（患者中心の医療という姿勢を保ち、社会貢献及び薬学の挑戦としても重要）
- 市販後の育薬として、企業は開発品を放置することなく、医療における安全性、有効性のエビデンス作りのための市販後の情報収集、調査を強化すべき。
- その結果を踏まえて、企業は市販後医薬品の安全性の向上に意識を向けてほしい。

まとめ (2)

- そのためには創薬技術者の倫理観養成は必須。
- 医薬品の開発等の問題については、研究者・企業と患者さんが共通の理解（認識）を得る場を幅広く設けていくべき。そのためには、企業も情報の開示を進めていく必要があるだろう。
- すなわち、医薬品は“情報を伴う化学物質”との認識を共有する。
（医薬品添付文書に記載されている情報は限定的な面があり、有効性や副作用データは継続して収集）
- また、重篤な副作用を避けるためには初期症状の発見が不可欠であり、それが本質的な薬剤師業務の一つ。