

I 日本の医薬品開発の課題

「創薬研究の現状と将来展望」

堀井郁夫（ファイザー株式会社）

創薬の変遷

創薬の歴史をたどれば、先ずは化合物の発見ありきで、その薬物としての効力を探索していく事から始まっている。すなわち、経験に基づく生薬の時代から薬効物質探求時代を経て、1800年代の科学・技術革新により成分同定・化学構造特定が可能となり、基準化された薬物が提供され、その効力の提示へと導かれていった。19世紀後半に病原菌の発見とその病因特定から発したワクチンや抗生物質の発明、次いで内分泌・ホルモン制御に関わるステロイド系の内分泌制御薬の開発へと進んでいった。20世紀に入り薬理学の進展に伴い欧米では、中枢神経薬、抗炎症薬、循環器系薬、消化器系薬などの創薬挑戦が始まり、その戦略の礎として創薬の基礎技術・探索研究開発のプロセスが提唱され構築されるに至った。21世紀に入り、遺伝子情報解明と顕著な科学・技術向上により、ほぼ全てのヒトゲノム情報が明らかになった。この動きに連動して、遺伝子発現に関わる分子生物学のセントラルドグマとして掲げられた DNA→RNA→酵素・受容体という一連の疾病メカニズムを基とした酵素や受容体の阻害（アンタゴニスト）、促進（アゴニスト）を対象としたゲノム創薬に主点が置かれるようになり一応の成果は見られた。しかしながら、当初に期待されたような画期的な新薬創生に繋がるような充足された状況は未だ得られていない。その後、遺伝子発現制御に関して Non-coding RNA の発見とその機能提示により旧知の分子生物学のセントラルドグマ論理が崩壊し、Epigenetic な科学的思考の必要性も挙げられるようになり次世代の分子生物学時代への展開が始まった。

近年、創薬の場においても新しい分子生物学的思索による病気・病因の解明を起点とした創薬アプローチに目が向けられるようになり、疾病への単一的従来型治療薬開発だけでなく個別化医療(Personalized medicine)、患者における病因の遺伝学的背景検索からの適確医療(Precision medicine)へ変遷しつつある。今日では、更に、再生医療、遺伝子治療などの新しい医療領域(New medical modality)への挑戦が始まっている。

創薬・医薬品研究開発の立ち位置とその基本思考

医薬品開発における過去（1990年～2000年）の医薬品治療成功率から見ると、多くの治療領域（心・血管障害、感染症、眼障害、代謝異常、痛みなど）において医薬品治療により11%まで治療の成功率が上がり、2009年に至っては、その成功率は18%にまでなっている。しかし、このような治療・改善がほぼ十分に見込まれる疾病に対して、未だ不十分な疾病領域（癌、中枢神経系疾患など：5%前後の成功率）がある事が提示されてきた。このよう背景から、創薬におけるこれからの挑戦は、未だ充足されていない疾病領域への対応である事が明白になってきた。^{1) 2)} 創薬戦略における新薬創生の基本的思考として、「医薬品として病気・病因に対する正しい標的か？それに対応する正しい化合物が選択されているか？対応する正しい患者が選択されているか？」という基本的命題が常に

提示され、以下に示すような事項の検討が必要とされる。(図1)

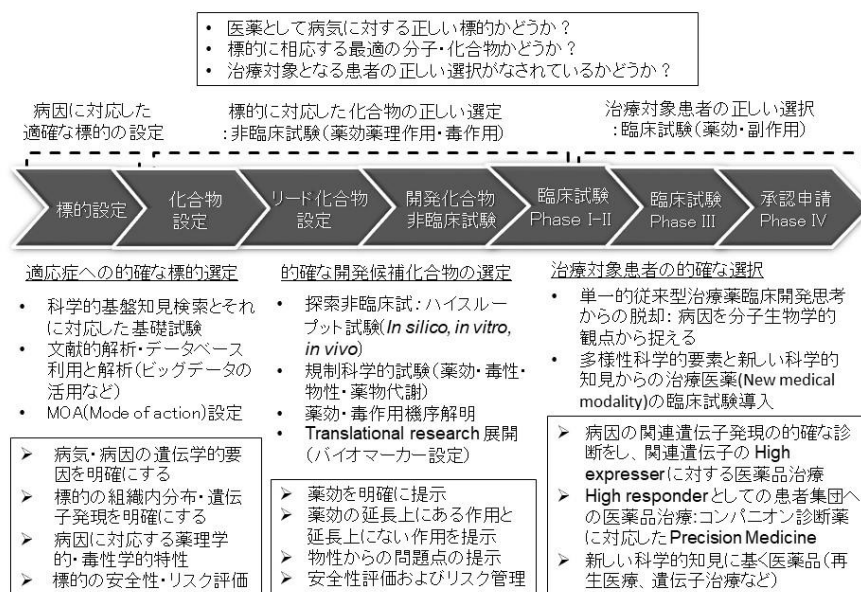


図1. 創薬の研究段階における基本思考とその展開

1

(1) 医薬品として病気に対して正しい標的か? : 科学的に革新的な標的を設定する上で要求される事項は、①標的分子を明確にし、その遺伝的特徴とその生物学的意義を提示、②既知・仮説上の病気(病因)との関連の提示、③標的組織での分布の同定、④標的の種差の理解、⑤臨床での標的を提示、⑥仮説の試験系の技術的実現の可能性であり、標的の選択時には、既知の作用機序と比較した作用機序の提示、バイオマーカー設定の可能性の提示等も要求される。

(2) 標的に対応する最適の分子・化合物かどうか? : 臨床開発候補化合物の選択時、標的の薬理・安全性プロファイルを明確にし、最適の治療分子・化合物を選択し、当該病気に対して最も治療効果が高い可能性のある化合物を臨床適用薬物候補として選択する。その時、薬効および安全性に関わる機序を明確に提示するために標的と当該分子間の反応機序と因果関係を明らかにし、薬効・毒作用の観点から副作用回避のための探索的安全性試験結果から当該化合物の適確なリスク評価・管理をする。

(3) 治療対象となる患者の正しい選択がされているかどうか? : 臨床的に治療効果が高く安全性を担保できるような治療薬を創出させるために、臨床的・基礎生物学的に病因標的を明確にして、臨床的に応答のある患者選択し治療する。非臨床・臨床標的遺伝子との関係をプロファイリングするために、ヒト試料を用いて最新の科学的知見(分子生物学的・分子遺伝学的アプローチ)と技術を駆使して創生した医薬品を用い、高い反応性のある患者を選出し治験・治療に適用することが求められてきている。

医薬品研究開発における科学的進展の有効な臨床治験への移行・展開

1970 年代の遺伝子組み換え技術の急速な進展から始まり、遺伝子解析技術の向上から 2000 年のヒトゲノムの完全解析に至る間、病気（病因）の解析・理解が高まり、それに並行した技術的レベルも向上し、医薬品開発成功率は上昇すると期待された。しかしながら、実際は科学的知識・技術は向上したが、医薬品開発成功率は逆に低下する傾向にあった。この乖離からの現状の矛盾に対してどのような変革が必要とされるかに焦点が当てられ、有効な **Translational Research** への検討がなされるようになってきた。近年に至り、遺伝子学的病因の診断により、特異的に治療効果を示す医薬品が創出されてきたのを機として、バイオマーカー探索に基づく疾病の生物学的な理解、適応反応としての遺伝子変異の同定、コンパニオン診断と当該医薬品開発が積極的に取り入れられてきている。すなわち、病態とその生物学的な意味を理解し、病因とその治療の関係を明確にするためのバイオマーカー設定は、重要な役割を担っている。このような点から、ヒトでの病因を適確に診断するためのバイオマーカーを探索・設定は創薬の重要な鍵となってきた。³⁾ 生物医学的研究は、人の病気をよく理解することに重点を置く方向に進んできており、その進展には、種々のオミックス基盤、分子イメージング、多様性のある創薬科学展開と技術の開発が不可欠である。新しい科学の進展に伴う再生医療、遺伝子治療などの新しい医薬品治療(New medical modality)への挑戦は、次世代の新しい科学・技術の進展を目指した真の意味での **Translational research** に繋がる創薬研究であるべきと考える。

文献

- 1) Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Rev. Drug Discov.* 2004; 3: 711-715.
- 2) Walker I, Newell H. Do molecularly targeted agents in oncology have reduced attrition rates? *Nature Rev. Drug Discov.* 2009; 8: 15-16.
- 3) 堀井郁夫 創薬に向けたヒト細胞・組織の利用：Precision Medicine への展開. レギュラトリーサイエンス学会誌. 2016 : 6. No.1. 71-79.