

Infor-view

医薬品情報学

創薬研究の現場に医薬品情報を

第一三共株式会社 高柳輝夫

1. はじめに

本稿では、製薬企業の使命と特徴、そして創薬研究の現状について概説する。さらに、創薬研究の現場で活躍するすべての研究者が医薬品情報の重要性を十分に理解し、その創製に適切に参画するとともに、医薬品情報を創薬研究に積極的に活用するよう提言する。

2. 製薬企業の使命と特徴

製薬企業の使命、それは優れた医薬品を創製し、昼夜を分かたず病に苦しむ世界中の患者の方々の許に、一刻も早く、また継続的、安定的にお届けすることである。同時に、医薬品の適正使用のための医薬品情報を提供することも重要な使命である。

また、製薬産業は社会において3つの貢献を果たすことが期待される。即ち、“健康で安心な社会への貢献”、“経済成長への貢献”ならびに“生命科学発展への貢献”である [医薬産業政策研究所報告書(2007年5月)“製薬産業の将来像 ~2015年に向けた産業の使命と課題~”] (図1)。

一方、製薬企業の特徴を表す言葉として、以下のものが考えられる。

- 生命倫理と科学 非常に低い成功確率
- 非常に長い研究開発期間 研究開発指向
- 省資源 高付加価値 知識集約
- 最先端科学技術

このような特性をもつ製薬産業は、これから日本の社会において戦略的なリーディング産業となり得る可能性をもつ。一方、グローバルな環境の中、より強い企業競争力を生み出すために、企業の統合や合併買収等の動きが一層進んでいる。しかし、現実的には、日本の製薬産業の国際競争力は伸長せず、厳しい状況におかれている。この状況を打開するため、例えば、「新医薬品産業ビジョン~イノベーションを担う国際競争力のある産業を目指して~」の策定 [2007年8月30日 厚生労働省] や、政府と製薬産業・医療機器産業間での「革新的創薬等のための官民対話」の実施等により、製薬産業の国際競争力の強化を図るべく多方面に亘る努力がなされている。

3. 創薬研究の現状

創薬の成功確率が驚異的に低いことはよく知られている。例えば、日本製薬工業協会(製薬協)の公表している化合物数に基づく成功確率は1/19,817と驚異的に低い(図2)。また、研究を始めて、その成果が医療現場で使わ

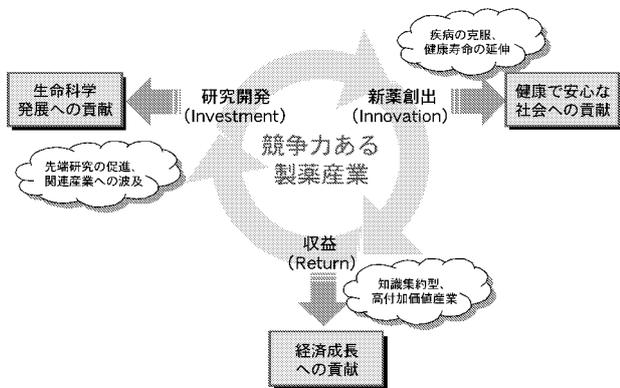


図1 製薬産業の3つの貢献

出典 医薬産業政策研究所研究報告書(2007年5月)「製薬産業の将来像~2015年に向けた産業の使命と課題~」

新医薬品研究開発プロセス

開発成功確率	開発段階	期間	目的
創製化合物 535,049	探索研究	2~3年	新規物質創製、化合物選抜
	前臨床試験	3~5年	選抜物質の薬効薬理作用、代謝、安全性等の検討
臨床試験(治験) 73(1/7,329)	臨床試験(治験)	3~7年	第1相試験 健康人対象に安全性確認 第2相試験 患者対象に安全な投薬量・投薬法検討 第3相試験 患者対象に有効性・安全性評価、他剤との比較
承認申請43 (1/12,443)	承認審査	1~2年	
承認取得27 (1/19,817) (製薬協データ)	製造販売後調査	発売期間中	医薬品の有効性・安全性・品質を調査し、適正使用を推進する

図2 新医薬品研究開発プロセスと開発成功確率

れるまでの期間も優に10年を超える長いものである(図2)。このことは、生体が精緻で複雑な系であることや生命を維持するための医薬品を創るためには生命倫理と科学に基づく厳格で慎重な手続きが必須であることを思うと理解はできる。

一方、創薬の手法も伝統的・経験的なものから理論的・効率的なものへと大きく転換するとともに、医薬品として使われる物質も従来からの中心的な存在である低分子複素環化合物の他に、抗体、タンパク質、ペプチド、ワクチンさらには核酸系化合物へと拡がりつつある。さらに医療についても診断・治療から予防・再生へと広がっている。

このような状況の中、相変わらず非常に難度の高い創薬への挑戦は続く。創薬の成功を阻む要因(ボトルネック)としては、物質、物性、作用する標的タンパク質、有効性、安全性ならびに体内動態を挙げることができる。従って、創薬の現場では最先端の科学技術を駆使してこれらのボトルネックを解決することが最重要な仕事である。可能な限り早期に候補物質について有効性のみならず、安全性や体内動態についても詳細に検討し、“薬らしい(ドラッグ・ライク)”物質を得ることが創薬の成功につながる。実際、成功確率を高めるための方策として、コンビナトリアル・ケミストリー(CC)やハイ・スループット・スクリーニング(HTS)さらには標的タンパク質の構造に基づく理論的薬物設計(SBDD)等が創薬研究現場で次々と実用化され、成果を挙げているが、課題の根本的な解決までにはまだ道は遠い。また、いわゆるゲノム創薬という考え方・手法による創薬研究も精力的に展開されており、今後画期的な医薬品が創製されることを期待したい。

ところで、実際に新医薬品のシーズを創るためには以下の基本方針のいずれかに基づいて研究計画が立案・実行される。

- ① 先行品の情報から；既に医薬品としての実績のある医薬品を改良しようとする創薬研究、即ち、同じ作用

機作、言い換えれば同じ標的タンパク質を対象とする創薬研究として展開する

- ② 先端の研究情報から；疾患関連性が明らかになっているタンパク質を標的とするが、そのタンパク質を作用標的とする医薬品がまだ存在していないという状況の下で創薬研究として展開する
- ③ 従来型病態研究から；対象とする疾患の病態研究の成果に基づく創薬研究、即ち、必ずしも標的タンパク質は明確になっていないが、対応する病態モデル動物等を活用した創薬研究として展開する
- ④ 新規創薬標的探索(ゲノム・プロテオーム研究)；全く新規な標的タンパク質の構造、機能および疾患関連性を明らかにすることにより、全く新しい医薬品を生み出そうとする創薬研究として展開する

これらの方針のうち、①はいわゆるベスト・イン・クラスの医薬品(既存医薬品と同じ作用機作をもつが、既存医薬品よりも優れている新医薬品)の創製を目的とするものであり成功確率は比較的高く、成功までの期間も最も短い。対照的に、②、③および④は成功確率も低く、成功までに長時間を要するが、いわゆるファースト・イン・クラスの医薬品(新規な作用機作や新規な効能・効果をもつ画期的新医薬品)の創製につながる(図3)。

4. 創薬研究と医薬品情報

ここでは、様々な医薬品情報のうち医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)を中心として私見を述べることにしたい。

手許に、2つの添付文書がある。1つは、医薬品として110年の実績があり、現在も基本的な医薬品として我が国でも広く使われているアスピリンの添付文書、そしてもう1つは医薬品として我が国でまだ5か月の歴史しかない抗体医薬の添付文書である。医薬品としての歴史は圧倒的に異なっているが、現時点でこれらの添付文書に記載された

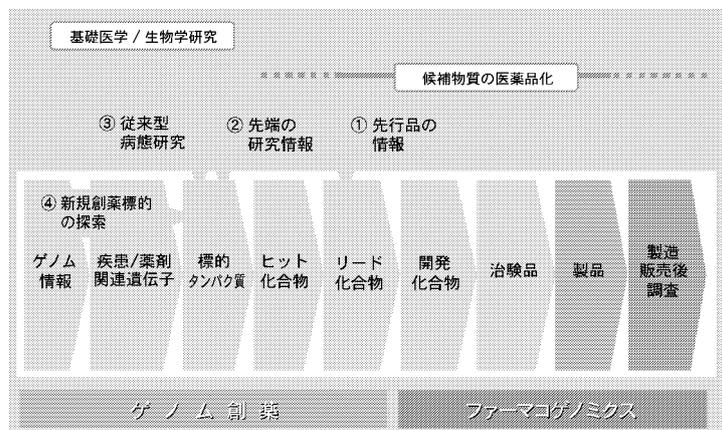


図3 新医薬品の研究開発プロセスと創薬シーズ

情報量はほぼ等しい。

アスピリンは言うまでもなく、古くから鎮痛・解熱作用が知られたヤナギの樹皮や小枝の有効成分サリチル酸の誘導体として1899年に商品化された合成化合物であり、その後、新たに血小板凝集阻害作用が見出され、今でも非常に繁用されている。即ち、経験的に創られた医薬品の代表である。この添付文書においては、非臨床研究に由来する記載は、副作用、薬効薬理と有効成分に関する理化学的知見に関するもので、全体の数パーセントと少ない。これに対して、抗体医薬については、特定の疾患に関連する抗原(標的タンパク質)に対する抗体によって、その疾患の治療や症状の緩和を期待するものであり、理論的な創薬の産物である。そして、その添付文書においては非臨床研究に由来する記載は副作用、薬物動態、薬効薬理と有効成分に関する理化学的知見に関するもので、全体の8パーセント程度である。

今後は、理論的創薬研究の成果として、標的タンパク質の明確な、切れ味のよい医薬品が上市されることが予想され、非臨床研究に由来する医薬品情報が一層重要な意味をもつこととなり、創薬研究者もこのような認識をもつことが重要である。

ここで、創薬研究の現場に眼を転じてみたい。製薬企業において創薬研究に従事するすべての者にとって、医薬品の適正使用や医薬品情報について正確に知ることは基本中の基本である。ところが、製薬企業においては添付文書に代表される医薬品情報は営業部門、学術部門、開発部門や製造部門においては普段の業務と近いところにあるが、研究部門においては実情は異なる。医薬品の物性、有効性、安全性や体内動態を担当する研究所にとっては添付文書は近い存在である。何故ならば、自分達の見出した知見が添付文書に記載されるからである。しかし、多くの創薬研究者にとっては、添付文書、インタビューフォームや行政の提供する医薬品情報は遠い存在であることが多いのではないだろうか。特に、上述した既存の医薬品の改良を目標とする創薬研究においては、対照医薬品の情報を正確に知ることは重要であり、医薬品情報が貴重な情報源となることを確信する。

筆者は、創薬研究者がより質の高い仕事を展開し、優れた成果を得るために様々な医薬品情報の活用が非常に有用であると考え。従って、創薬研究者を対象として、企業内教育・研修の場で医薬品情報の内容ならびにその重要性を分かりやすく講義する機会を是非設けていただきたいと思う。同時に、研究マネジメントの場でも同様な趣旨の指導が確実に実践されることを強く望みたい。

5. 結論

製薬企業で働く者は、所属する部門や担当する業務に関

係なく生命倫理と医薬品適正使用についての十分な知識と見識をもつべきである。特に、創薬研究の現場で活躍する研究者が自信をもって業務に取り組み、優れた成果を挙げるためにも医薬品情報についてもっと知り、もっと親しみ、もっと活用することが非常に重要であると考え。