

基礎研 レター

創薬の難しさ

世界で1年間に開発される医薬品の数はどれくらいか？

保険研究部 上席研究員 篠原 拓也

(03)3512-1823 tshino@nli-research.co.jp

1—はじめに

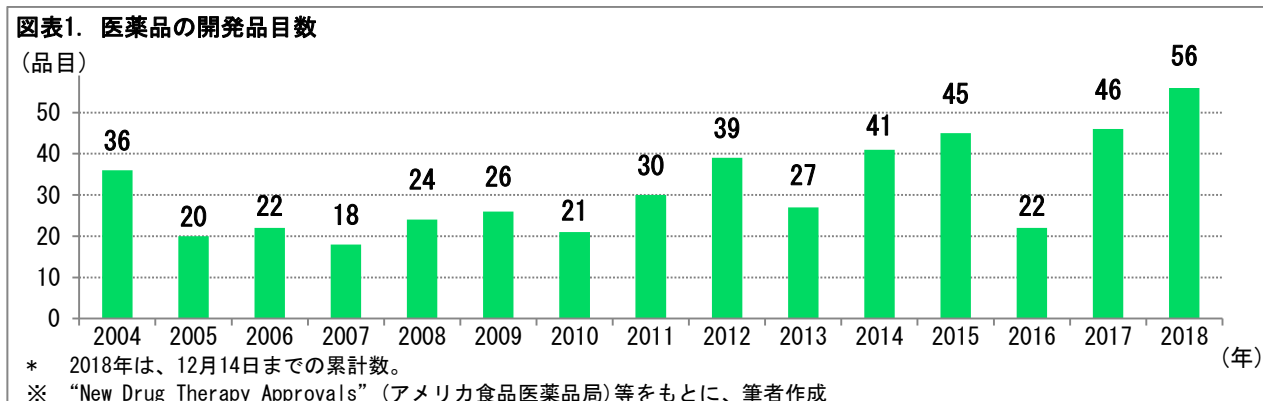
現在、世界中の医薬品メーカーで、さまざまな医薬品の開発が進められている。その中から、抗がん剤「オプジーボ[®]」¹に代表されるような画期的な薬効を示す医薬品が登場している。

しかし、医薬品の開発は、簡単ではない。医薬品メーカーは、多額の研究開発費を投じて創薬に取り組んでいるものの、その成功が保証されているわけではない。多くの研究員や医療関係者が、医薬品候補のさまざまな化合物を相手に、物性や薬理などの研究や、臨床試験を重ねている。にもかかわらず、医薬品として世に出るのは、こうした化合物のうちのほんの一握りである。

なぜ、創薬は難しいのだろうか。本稿では、その理由について、みていくこととしたい。²

2—新薬と製薬企業の数

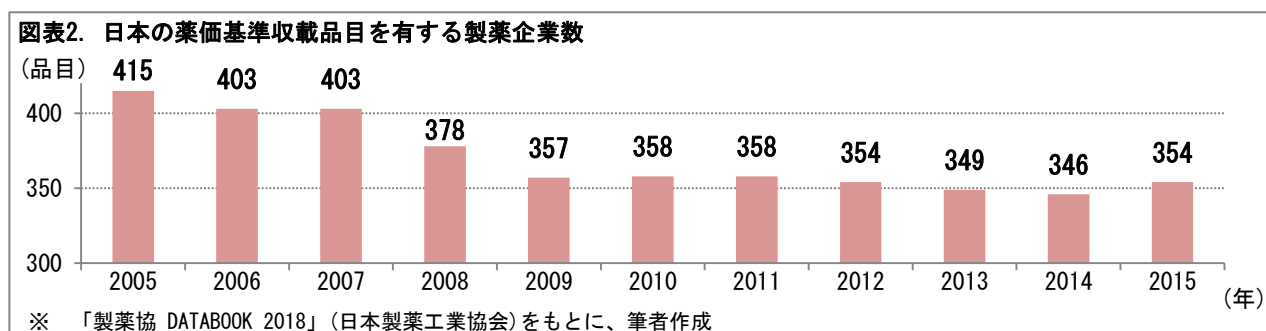
まず、創薬の状況を見てみよう。世界で、1年間につくられる新薬の数はどれくらいなのだろうか。アメリカの食品医薬品局が承認した新薬の品目数の推移をまとめると、つぎの図のようになる。世界中の医薬品メーカーが、2017年につくった新薬の数は46。2018年は、それより増えて56（12月14日までの品目数）。それでも、新たにつくられる医薬品の数は、年間50品目程度に過ぎない。



¹ 2014年に小野薬品工業社とブリストル・マイヤーズ スクイブ社が発売した、免疫チェックポイント阻害剤。

² 本稿の執筆にあたり、「創薬科学入門(改訂2版) 一薬はどのようにつくられる?」佐藤健太郎著(オーム社, 2018年)を参考にしている。

ここで、日本国内で医薬品を取り扱う医薬品メーカーの数をみておこう。2015年に日本の薬価基準収載品目を有する製薬企業数は354である。このほかに、日本では医薬品を販売していない海外の製薬メーカーもあるだろう。こうしてみると、ほとんどの医薬品メーカーは、1年間に1つも新薬を発売していないことになる。これらの数字には、創薬の難しさの一端が現れている。



3—医薬品とタンパク質

ひとくちに医薬品と言っても、病気やケガにはさまざまなものがあり、治療に用いられる医薬品は千差万別である。このため、多様な医薬品の特徴を端的に表現することは難しいが、あえて言うならば、「多くの医薬品は、体内の酵素や受容体などに存在する、特定のタンパク質と結合することで、酵素の働きを調整することを目指してつくられている」といえるだろう。

ここでいう結合とは、化合物である医薬品と、体内のタンパク質の間で起こる、分子内結合や分子間結合、すなわち化学結合を指す。具体的には、原子や分子が結合したり離れたりする可逆的な結合として、水素結合、イオン結合、ファンデルワールス力などの弱い力の結合が中心となる³。

4—医薬品の条件の厳しさ

創薬が困難なことの背景には、医薬品に求められる条件が厳しいことがある。簡単にみていこう。

1 | 医薬品は体内で運搬されるために水溶性が必要

医薬品は、患部に到達する必要がある。体内の主要成分は水であるため、投与された医薬品は、ある程度水に溶けて、体内で運搬されなくてはならない。すなわち、医薬品には水溶性が求められる。

2 | 経口投与される医薬品は胃酸や各種消化酵素による分解に耐えなくてはならない

医薬品の投与の仕方には、経口投与、経皮投与、注射(点滴を含む)など、いくつかの方法がある。このうち、患者のQOL(Quality of Life, 生活の質)を維持する観点からは、経口投与が望ましいとされる。患者が、日常生活の中で自ら服用できるため、手間や時間の点で有用性が高いからである。

経口投与の場合、医薬品は、胃や小腸で、胃酸や各種消化酵素による分解に耐えなくてはならない。一般に、生理活性を持つペプチドやタンパク質は、消化酵素の分解を受けやすい。たとえば、抗がん薬やリウマチ薬として用いられる抗体医薬³は、タンパク質でできた医薬品である。このため、経口投

³ 強い力の結合である共有結合は、酵素を完全に破壊する(不可逆阻害)などの弊害が出る恐れがあるため、通常、医薬品には用いられない。ただし、抗生物質や抗がん剤では、こうした不可逆阻害が用いられる場合もある。

⁴ 片方のアミノ酸のカルボキシル基(-COOH)と、もう片方のアミノ酸のアミノ基(-NH₂)が1分子の水を除いて脱水縮合してできた結合(-CO-NH-)をペプチド結合という。このペプチド結合によって2つ以上のアミノ酸が結合した化合物をペプチドという。タンパク質は多数のアミノ酸からなるポリペプチドであるが、ペプチドがすべてタンパク質というわけではない。

⁵ 人間がもともと持っている免疫機構を生かして、病気の原因である物質(抗原)に対する抗体をつくって体内に入れることで、予防や治療を行うもの。なお、抗体医薬は分子量が15万程度あるため、分子の大きさの点から細胞内に入ることは難しい。

与しても胃や小腸で分解されてしまう。そこで、抗体医薬は注射による投与が必要となる。

3 | 医薬品は肝臓であまり代謝を受けないことが必要

消化管から吸収された医薬品は、血管内に入る。点滴で投与された医薬品も、直接、血管内に入る。通常、これらの医薬品は、門脈という静脈を通過して肝臓に向かう。そして、肝臓で代謝を受けた後、再び血流に乗って患部に向かう。

肝臓では、門脈を介して解毒や、糖質の貯蔵が行われる。肝臓には、さまざまな代謝酵素があり、異物とみなされた化合物は、代謝・分解が進められる。医薬品は、肝臓で代謝・分解されると、老廃物や毒素などとともに腎臓に送られて排泄されてしまうため、患部にたどり着けない。そのため、肝臓であまり代謝を受けない化合物であることが必要となる。

4 | 細胞内に入って細胞内受容体に結合する医薬品は、細胞膜を通過しなくてはならない

医薬品がターゲットのタンパク質と結合するのは、患部の細胞近辺である。医薬品には、細胞外で細胞膜の受容体(タンパク質)と結合するものと、細胞内に入り込んで細胞内受容体に結合するものがある。ここでは、細胞内に入り込む医薬品について考えてみよう。

細胞膜は、脂質成分でできている。このため、細胞膜を通過して細胞内に入るためには、脂溶性を持つほうが有利となる。しかし、脂溶性を高め過ぎると、タンパク質との結合が阻害されて、医薬品としての効果が減ってしまう。このため、適度な脂溶性が求められることとなる。

また、細胞膜の通過については、医薬品の分子の大きさ(分子量)の問題もある。分子量が大きい医薬品は、細胞内に入り込むことが難しい。通常、細胞内に入るには、分子量 500 以下の化合物であることが必要とされる。一方で、医薬品が結合するタンパク質の大きさは、分子量が数万程度のもので一般的である。つまり、細胞内に入った医薬品は、自分よりも 100 倍くらい大きなタンパク質に結合して、その働きを制御することが求められる。

5 | 脳神経中枢に作用する医薬品は、血液脳関門を通過しなくてはならない

精神疾患などに対して脳神経中枢に作用する医薬品については、さらに大きなハードルが存在する。脳の中の血管には、「血液脳関門」という血液中の異物を遮断するバリアがある。これは、血管の内側を覆う血管内皮細胞で構成されている。医薬品は、このバリアをくぐり抜けないと、脳神経中枢に作用できない。このため、分子量が小さく、脂溶性が高い化学構造の化合物であることが必要となる。

6 | 医薬品は、ターゲットのタンパク質に正しく結合しなくてはならない

体内のタンパク質の種類は多い。中には、構造がよく似たものどうしもある。医薬品がターゲットとするタンパク質によく似た、別のタンパク質があると、医薬品がその別のタンパク質と結合してしまう恐れがある。医薬品は、ターゲットのタンパク質に正しく結合する必要がある。

7 | 医薬品は、血液内で一定の濃度で安定的にとどまることが必要

医薬品は、一定の時間が経つと、分解、排泄される。薬効が生じる前に分解されてしまったり、逆に排泄されずに体内に蓄積されてしまったりすると、医薬品本来の役割を果たすことができない。

また、わずかではあるが医薬品はそれ自体毒性を持つことが一般的とされる。このため、医薬品の血中濃度を高めようとして投与量を多くすると、毒性が高まったり、副作用が出たりすることもある。

医薬品が薬効を示すためには、一定時間、安定した濃度で血液中にとどまることが条件となる。

8 | 複数の医薬品を投与すると、相互作用が生じることがある

複数の医薬品を投与する場合には、さらに注意が必要となる。医薬品どうしで、相互作用が生じることがあるためである。相互作用には、「薬物動態学的相互作用」と「薬力学的相互作用」がある。

図表 3. 薬の相互作用

	内容	例
薬物動態学的相互作用	薬物の吸収、分布、代謝、排泄という薬物動態のうち、代謝や排泄を阻害したり促進したりすることにより、薬物の血中濃度が上昇したり低下したりする。	(腎臓における排泄阻害) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs ⁶) と炭酸リチウムを併用すると、NSAIDs により腎機能障害が生じ、リチウムの排泄が滞って、その血中濃度が上昇する。
薬力学的相互作用	神経伝達物質の受容体などへの作用が、薬物どうしで競合したり阻害したりする。	(ドーパミン遮断薬と作動薬の相殺) ドーパミン遮断薬である抗精神病薬と、作動薬であるパーキンソン病治療薬を併用すると、互いの作用が相殺される。

※ 「本当にわかる 精神科の薬はじめの一步 改訂版」稲田健 編(羊土社)等より、筆者作成

薬物の相互作用を完全に解明することは困難であり、安全性⁷の面などで、予期せぬ問題が生じる恐れがある。創薬の際は、別の医薬品と併用したときの相互作用を見きわめる必要がある。

5——医薬品の条件のジレンマ

創薬は、「シード化合物」という、スタートとなる化合物から始まる。どのシード化合物から始めるか。シード化合物の化学構造をどのように変えていくか。これらの選定が、成功のカギとなる。しかし、前章でみたさまざまな条件は、ある種のジレンマとなって、創薬に立ちほだかることとなる。

1 | 医薬品の条件には相反するものがある

創薬においては、分子量、水溶性、脂溶性などの条件を満たすことが化合物に求められる。しかし、これらの条件には相反するものがある。諸条件を適度に満たす、バランスのよい化合物が求められる。

(1) 分子量

化合物が小さければ、細胞膜の通過や、血液脳関門の通り抜けに有利となる。一方、大きなタンパク質に結合して、その働きを制御するためには、大きな分子のほうが好ましい⁸。

(2) 水溶性・脂溶性

体内での患部までの運搬を考慮すると、水溶性をもつことが重要である。一方、細胞膜の通過や、血液脳関門の通り抜けを考えると、脂溶性が求められることとなる。

2 | 医薬品の条件をまとめた経験則がある

創薬のための経験則として、1997年にファイザー社の医薬品化学者リピンスキーが発表した「ルール・オブ・ファイブ」⁹が有名である。全部で4つのルールからなり、これらを満たす化合物は、経口投与したときに生体膜を通過しやすく、薬効が示される可能性が高いとされる。これらのルールは、多くの化合物の中から医薬品候補を探す目安として有効であり、創薬現場で広く受け入れられている。

⁶ NSAIDs は、Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs の略。

⁷ 創薬においては、医薬品の品質確保のために、GMP (Good Manufacturing Practice) と呼ばれるルールが厚生労働省の省令で定められている。創薬の各段階で、このルールを遵守しなくてはならない。また医薬品については、この他にも、前臨床段階の各種試験手順、臨床試験の規定、発売後の品質管理などのルールが定められている。

⁸ 細胞膜の通過と、大きなタンパク質の制御を兼ね備えた医薬品として、ペプチド医薬、核酸医薬といった、分子量 500~6,000 程度の中分子医薬の開発が進められている。

⁹ ルールに表れる数字がいずれも 5 の倍数であるため、このような名前では呼ばれている。

図表 4. リピンスキーのルール・オブ・ファイブ

	概要
(1) 分子量が 500 以下	分子量により大きさをみる
(2) 水素結合供与体 (OH と NH) の数が 5 以下	水素結合可能な水素を有する水酸基とアミノ基の数をみる
(3) 水素結合受容体 (N や O 原子) の数が 10 以下	水素結合を受け入れる窒素原子や酸素原子の数をみる
(4) 分配係数 (log P) が 5 以下	オクタノール*への溶解度が、水への溶解度の何倍あるか比をとり (比は P で表される)、その対数値をみる

* 炭素数 8 で化学式に芳香環を含まず、水酸基を 1 つだけ含むアルコール。示性式は、 $\text{C}_8(\text{CH}_2)_7\text{OH}$ と表される。

※ 「医薬品開発における物性評価の重要性」 芦澤一英 (日薬理誌 127, pp213-216, 2006 年) 等を参考に、筆者作成

なお、この経験則にとらわれ過ぎてしまうと、革新的な創薬に支障をきたすこともある。たとえば、創薬の前提となる、経口投与は本当に必要なのか。大きい分子量でも、環状構造などの分子構造によって細胞膜の通過を期待できないか。など、柔軟な発想で、創薬に取り組む必要がある。

6—創薬における新技術

従来より、創薬では「ハイスループットスクリーニング」という方法が行われてきた。これは、医薬品の候補である膨大な種類の化合物に対して、多くの構造変換を行って、ターゲットのタンパク質への結合や調整の可否を調べていくものであった。この方法は、いわば、数撃てば当たる式のもので、研究者の経験や勘に基づいて、試行錯誤を繰り返すものであり、創薬の効率性は低かった。

現在は、プロドラッグ、SBDD、コンビケムといった新たな創薬技術が導入され、創薬の効率性が高まりつつある。少し、みていくこととしよう。

1 | プロドラッグ : 体内で代謝を受けて医薬品に変わる

投与した医薬品が、酵素の代謝を受けたり、膜を通過できない事態を回避したい。そこで、血液中の濃度を安定させたり、膜を通過したりするために、あえて化合物の構造を変えて投与することがある。これは、医薬品の前段階という意味で、「プロドラッグ (医薬前駆体)」と呼ばれている。

プロドラッグは、血中濃度が安定したり化合物が膜を通過したりした後に、酵素の代謝によって、活性を示す構造に変わる。つまり、酵素による代謝を逆手にとった技術といえる¹⁰。この技術により、脂溶性の増大、作用の持続化、毒性・副作用の軽減、安定性の改善などが図られる。

2 | SBDD : タンパク質の構造にあわせて医薬品を設計

前もって、ターゲットとなるタンパク質の構造を分析して、それに適した創薬を行う方法がある。これは、「SBDD (Structure-Based Drug Design, 分子立体構造に基づく薬物設計)」と呼ばれている。

SBDD では、まず、X 線を用いて、ターゲットのタンパク質の結晶構造解析を行う。従来は、タンパク質の結晶化が困難で解析できなかった。近年、その技術が進歩したことが、SBDD 実用化の背景にある。タンパク質の構造がわかれば、効果がありそうな化合物の構造変換を、予想することができる。

さらに、実際に化学反応をさせる (試験管内 (in vitro) スクリーニング) 前に、タンパク質の結晶構造と医薬品候補の化合物のデータをもとに、コンピュータ上で仮想実験を行う「シリコンチップ内 (in silico) スクリーニング」という方法も行われている。

¹⁰ よく用いられるのは、膜を通過しにくいカルボキシル基を含む化合物 (R-COOH) を、脂溶性の高いエステル結合 (R-CO-O-R') を持つプロドラッグの形に変えて投与する方法。投与されたプロドラッグは、肝臓で代謝を受けると、エステル結合が切断されて、カルボキシル基が現れ、医薬品としての活性を示すようになる。

ただし、SBDDには限界がある。タンパク質の結晶化は、現在もなお困難な技術で、膨大な種類のタンパク質の結晶構造の解析は道半ばとされている。また、そもそも生体内(in vivo)では、タンパク質が結晶の形に固定されたものとは異なり、結晶構造を解析しても無意味となる可能性もある¹¹。

3 | コンビケム : 創薬の詰めの段階で網羅的に化合物を合成

多くのバリエーションが考えられる化合物を、いっぺんに多種類合成する手法もある。これは、「コンビケム(組合せ化学)」と呼ばれている。ポリスチレンなどの固体の表面に化合物を結合させていく「固相合成」の技術が応用される。

合成したい化合物がいくつかのパーツから成り、各パーツにはいくつかの種類が考えられるとする。コンビケムにより、各パーツに、考えられるすべての種類を持たせた化合物を合成することができる。

図表5. コンビケムのイメージ

A、B、Cの3つのパーツからなる $\langle A_{\square}-B_{\square}-C_{\Delta} \rangle$ という構造の化合物をつくることを考える。それぞれのパーツには、 $A_1 \sim A_3$ 、 $B_1 \sim B_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ の3種類ずつが考えられる。3×3×3の27通りの化合物をつくりたい。まず、たくさんのポリスチレンビーズに、 $A_1 \sim A_3$ を接合する。これを混合して、その後3分割する。そして分割されたそれぞれのビーズに、 $B_1 \sim B_3$ を接合する。これを再度混合して、その後3分割する。さらに分割されたそれぞれのビーズに、 $C_1 \sim C_3$ を接合する。最後に、ポリスチレンビーズから化合物を切り離す。このように接合、混合、分割を繰り返すことで、 $\langle A_1-B_1-C_1 \rangle$ 、 $\langle A_1-B_1-C_2 \rangle$ 、…、 $\langle A_3-B_3-C_3 \rangle$ の27通りの化合物ができる。

※ 諸資料をもとに、筆者作成

このコンビケムにも、限界がある。固相合成の際にできる副生成物の除去が困難で、合成作業を繰り返すうちに、さまざまな種類の副生成物ができてしまう。コンビケムは、ある程度、医薬品候補の化合物の絞り込みができた段階で、最後の詰めの作業として用いられることが一般的とされている¹²。

(参考) ゲノム創薬に対する期待

現在、遺伝子情報をもとにした「ゲノム創薬」の研究が、世界中で精力的に進められている。ゲノム創薬は、幅広い内容を含んでいる。遺伝子情報をもとに、疾患関連の遺伝子を発見すること。ターゲットとなるタンパク質を特定すること。タンパク質に結合するリード化合物を選定すること。薬理研究により、化合物の働きを遺伝子レベルで確認すること、などである。今後、ゲノム創薬により、創薬の効率性は高まるものとみられる。個別化医療や精密医療への応用も、期待されている。

7—おわりに (私見)

今後も世界中の医薬品メーカーで、ゲノム創薬をはじめ、さまざまな新技術を用いた医薬品づくりが進められるものと思われる。ただし、引き続き、創薬には多くの困難さが伴うであろう。1年間につくられる医薬品の品目数が、劇的に増えることは考えにくい。医薬品は、患者の生命やQOLの動向に直結するものであるため、薬効とともに、厳しい安全性を確保することが求められるからである。

一般の側からは、新たな医薬品の登場を過度に期待したり、無闇に医薬品の安全性に疑問を抱いたりせずに、創薬の動向を見きわめる必要があるだろう。引き続き、その動向を注視することとしたい。

¹¹ このため、核磁気共鳴スペクトルなどの方法で、タンパク質を結晶化させずに溶液中で解析を行う方法も進められている。

¹² 洋服でいえば、SBDDは体に合わせて作る「オーダーメイド型」、コンビケムはさまざまなタイプやサイズを揃えた中から選ぶ「レディメイド型」といえる。レディメイド型では、ある程度タイプやサイズを絞りこんだ状態でないと、網羅的に用意することは難しい。いずれも「試着」にあたる臨床試験により、医薬品としての効果と安全性の確認が必要となる。