

# 創薬と前臨床試験

## 創薬の楽しさ

薬物を発見するためには、科学のありとあらゆる情報をスポンジのように吸収して創薬につなげなくてはならず、遺跡を発掘したり金鉱を掘り当てるのにも似ているかもしれません。しかし多くの人を助ける新しい薬の発見につながるかもしれないと思うと、とても魅力的で夢のある領域ではないでしょうか？新薬になりえる可能性は地球の至るところにあります。植物は古くから用いられてきましたが、微生物を含めた全ての生物は我々に創薬のヒントを与えてくれています。何故なら生き物は進化の過程で生きる為の術を培ってきたからで、その技は我々の想像もつかないほど精巧です。我々はその極一部を薬などの医学に利用してきたにすぎず、未だに無限大の可能性が残されているのです。

最近注目すべき薬剤として いちい (Pacific Yew tree) から Taxol が開発され進行卵巣癌に効果を発揮しています。しかしこの木の多くは既に無用の木として伐採されてしまったのです。南国に生息する円錐カタツムリは食用としての価値しかありませんでしたが、これより精製される多くの複合物はイオンチャンネル、レセプター、神経筋接合部に作用します。その一部は非常に高い選択性を示し注目を集めています。殊に、w-conotoxin は神経カルシウムチャンネルに特異的に作用し、鎮痛効果と神経細胞を虚血から守る働きがあることが明らかにされました。そのため冠動脈バイパス手術、頭部外傷、脳卒中、あるいは鎮痛薬として臨床試験が進行しています。特にこの薬剤 (SNX-111) はモルヒネの 1000 倍もの強い鎮痛効果を持ちながら、薬物依存性が少なく、意識混濁、胃腸機能抑制がないため多くの期待が集まっています。熊は 3 - 7 ヶ月の間冬眠します。その間飲み食いせず、尿も出さない状態で、やせたり、骨粗鬆症になったり、ケトーシス、尿毒症になることもありません。この熊の冬眠中の病態は我々に骨粗鬆症、慢性腎不全、糖尿病の治療法のヒントを与えてくれているのです。鮫は最初に免疫システムを持った種です。このことにより感染症や腫瘍を克服し 45 億年もの間生き残ってきたのでしょうか。最近鮫から得られた squalamine というアミノステロイドが血管新生を抑制する物質として注目を集めています。さらに広域の細菌感染症、真菌、寄生虫に対しても抗生剤として働くことがわかりました。こうして最近の知見を集めただけでも興味深い話ばかりではありませんか！？

創薬に王道はありません。現在市販されている全ての薬の裏側に苦労と喜びのドラマがあったことでしょう。薬はそういった意味で苦労の結晶なのです。しかし創薬に携わった科学者は患者さんから“この薬よく効いた”という言葉を書くことによって報われるのではないのでしょうか？確かに薬というと薬害だの薬漬けだの悪いイメージが先に立ちます。しかし感染症、白血病をはじめとする一部の癌など我々は薬の開発によって長く生きる事ができるようになったのも事実です。

## 創薬の苦労

創薬の過程は確かに魅力的ではありますが、金鉱を掘り当てるようなもので、想像を超える時間とお金と労力を必要とします。1つの薬物を開発するのに何百何千という物質をスクリーニングしなくてはなりません。しかもスクリーニングで得た物質が治療薬として有効であり副作用の少ない薬剤につながるかどうかは最後までわからないのです。仮に多くの人々に有効でも極僅かの人々に重篤な副作用を発生し発売が禁止されることだってあり得るのです。アメリカでは1つの新薬を開発するのに平均 370 億円かかるといわれています。Hoffman-La Roche は年間 3000 億円を稼ぐといわれていま

すが、その 1/3 を研究に投じます。

創薬の過程は 2 つと同じものはないでしょう。ある場合は製薬会社が独自に、ある場合は大学との共同研究で生まれるかもしれません。通常はある生理的あるいは生化学的過程を熟知し、その病的状態も把握し、そして長い研究の末新薬開発につながるというのが一般的です。例えば Eve Slater 博士は何十年もかけてコレステロールの 20 以上の酵素が関与する生合成過程を解明し、やっと最後にその合成過程の初期段階を阻害する薬物を開発したのです。運が良ければ適切な物質をすぐに見つけることができます。しかしそうとは限らず、複合物の更なる改良を必要とする場合も多いのです。

真菌、ウイルス、喪、細菌などの微生物などの生成する物質を調査するばあいには、これらの微生物が育った培地を直接してスクリーニングします。時に 10 万以上の培地を調べることもあります。先のコレステロールの話では、ある真菌がコレステロール合成初期の酵素 HMG-CoA という酵素を阻害することが最初につきとめられました。そして培地の中のどの物質がその酵素を阻害するかという膨大な作業に移ったのです。一度その化学物質の化学式が決定されるとその効果を増強するように化学構造を少しずつ変化させて検討します。そして動物実験に移行します。

最近では NMR や X 線を用いたコンピュータ解析により酵素やレセプターの活性部分を同定し、それにマッチした化学構造を知ることができます。その情報に従って物質を合成すれば多量の物質のスクリーニングをせずに済むかもしれません。しかしコンピュータだけで 1 つの複合物に絞り込むことはできません。

今後、Human Genome Project が終了すると創薬の方法も大きく変わると思われます。

### Lead discovery

何百何千もある化学物質の中から薬剤になりえる可能性のある物質を選ぶ過程を Lead discovery と呼びます。そして選ばれた化学物質の効果を増強し副作用を減少させるように工夫することを Lead optimization と呼びます。その化学物質が何らかの作用を有することが判ったあと、どの細胞に働きどの細胞に働かないかなどの選択性(特異性)について検討する必要があります。これを pharmacological (selective) activity と呼びます。Selective activity と治療価値を併せ持つものを薬(drug)と呼びます。

### 動物実験 (基礎編 - サンプルの分布と検定 - 薬剤のスクリーニング を参照)

一端治療に有効と思われる化学物質が得られると、これを用いて in vivo の試験に移ります。その際、いくら人間のためとはいえ生き物を犠牲にするわけですから、なるべく少ない数の動物の犠牲に留めなくてはなりません。また、種によって反応がしばしば異なるため 2 種以上を用いて動物実験しなくてはなりません。

まず実験動物体内での薬物動態、すなわち吸収、代謝、排泄の組み合わせにより目的とする場所で一定以上の血中濃度が得られるかどうかを検討しなくてはなりません。もし代謝排泄が著しく速いようであれば化学構造などを工夫しなくてはなりません。また吸収率は固体によってしばしば異なります。例えば 10% 80% と幅がある場合、10%しか吸収しない固体にも有効であり 80%の吸収を示す固体に副作用を発現しないことが求められます。しかしこれは現実問題むずかしいのです。経験的には化学式を変えるなどして吸収率を 75%にまで上げる工夫が必要です。しかしこの吸収率は動物実験における 1 つの壁であることは事実であり、多くの物質はここであきらめられてしまいます。

Retrovir (zidovudine: AZT) はエイズに使用される薬剤として有名です。AZT は 1964 年抗癌剤として開発されたのですが、見込みがなく葬り去られていました。しか

し 1980 年代になってウエルカム社によって拾い上げられたのです。彼らは 5000 の化学物質を調査し、5 つが有効で、安全性と有効性の面から最後に残った 1 剤が AZT だったのです。