

JASDI フォーラムレポート

医療現場からの医薬品開発

(財)日本医薬情報センター

上原 恵子

主 催：日本医薬品情報学会 (JASDI)
共 催：共立薬科大学, (財)日本医薬情報センター (JAPIC)
日 時：平成 18 年 10 月 26 日 (木) 13:30~16:50
場 所：共立薬科大学新 1 号館 地下 1 階、マルチメディア講堂

学会長挨拶

日本医薬品情報学会 会長 山崎 幹夫

1. 「創薬研究から臨床への橋渡し—遺伝子発現情報—」

医薬基盤研究所

トキシコゲノミクスプロジェクト サブリーダー
宮城島利一

2. 「患者のための抗癌剤の開発—DDS 技術の応用—」

国立がんセンター東病院 臨床開発センター

がん治療開発部 部長 松村保広

3. 「患者のための製剤の開発—承認薬のここを改良すれば—」

武庫川女子大学薬学部 臨床薬学講座

教授 松山 賢治

4. 「これから開発される新医薬品の条件」

東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価学講座

助教授 小野俊介

平成 18 年 10 月 26 日 (木)、共立薬科大学マルチメディア講堂において平成 18 年度第 1 回 JASDI フォーラムが開催された。今回のテーマは「医療現場からの医薬品開発」である。従来、医薬品開発の多くは製薬企業の研究・開発部門から医療現場、さらに患者さんへという流れで行われてきた。本来、新薬の開発は患者さんを起点にすべきであるが、基礎研究・開発研究など創薬に直接携わっている研究・開発担当者と患者さんとの間には相当な距離があるのが実情である。患者さんが本当に何を求めているのか、莫大な費用をかけ、苦勞して開発した医薬品が患者さんにとって利便性の高いものであるのか？またある意味では患者さんの代弁者とも言える医療現場の医師および薬剤師が何を求めているかを知っておかなければ、真の創薬活動はできないと考える。このような観点に立ち、医療に携わっておられる先生を中心に、日頃考えておられる「医療現場からの医薬品開発」についてお話いただいた。本テーマは 1 月に大阪の武庫川女子大にて開催された平成 17 年度第 2 回 JASDI フォーラム「医薬品 (臨床) 情報と新薬開発—患者主体の医薬品の開発とは—」が好評であったためこれに引き続いての内容である。

山崎 JASDI 会長は挨拶の中で、開発された医薬品が臨床で使用され、その臨床からの情報を MR が汲み上げて開発部門にフィードバックする。そのようなサイクルが完成されないと日本ですばらしい創薬が展開できないと述べられた。その後 4 名の講師よりそれぞれの立場からテーマに沿った講演が行われた。当日は製薬企業を中心として約



100名の参加を得た。以下その概要を報告する。

1. 創薬研究から臨床への橋渡し—遺伝子発現情報— 独立行政法人医薬基盤研究所 トキシコゲノミクスプロジェクト

サブリーダー 宮城島利一氏

従来の医薬品開発における問題点、創薬研究と臨床研究のギャップについて述べられ、宮城島氏が参画しているトキシコゲノミクスプロジェクトと本プロジェクトで作成された150の化合物についてのデータベースの紹介がされた。

医薬品の開発において探索段階での約46万の化合物のうち臨床試験までいくのは約1.3万で、いかにこのギャップを少なくするかが製薬企業の課題である。1991年頃の開発中止の理由は主に薬物動態における問題であったが、現在は安全性の問題により、つまり前臨床試験からは予測できなかった副作用が臨床試験時や市販後に見いだされ、開発中止や市場からの撤退を余儀なくされる医薬品が少なくない。1品目の開発にかかる費用は莫大なものであることから開発のプロセスの改善が必要とされている。米国FDAは「Critical Path Opportunities Report/List (2004.3, 2006.3)」を発表し医療用医薬品の開発のCritical Pathを近代化することは国家的なチャレンジであるとし、そのために最新の科学を応用すべきと提言している。本レポートの「Critical Path—A Call to Action」の一つとして「improving Development Sciences Will Improve Safety」の項に「新たな学問分野であるゲノミクス、プロテオミクスやこれらに関係する学問はバイオインフォマティクスとともに副作用問題をより科学的に理解し克服するための手段として大変有望である」と報告している。

化合物探索における初期の段階で薬効効果を見るときともに毒性もみるというのも一つの考えでありトキシコゲノミクスはまさにこの概念から出発している。トキシコゲノミクスはtoxicology(毒性学)とgenome(遺伝的情報)とomics(包括的手段)を併せた造語である。医薬品が臓器細胞に及ぼす毒性を遺伝子領域で解析していこうと1999年頃から論文が開始し2000年ぐらいから発達してきた学問である。

2002年に5年計画で立ち上げたトキシコゲノミクスプロジェクトは探索の段階で有効性薬効の評価と同時に毒性評価を行い、毒性の強いものを除外し、よいものをできるだけ創薬初期段階でみつけていくことを目標にしている。本プロジェクトは独立行政法人医薬基盤研究所と国立医薬品食品衛生研究所および製薬企業15社からなる産学協同プロジェクトである。肝臓や腎臓への副作用のため開発を中止あるいは市場から撤退した医薬品とすでに肝・腎毒性

のある化合物として知られているもの計150化合物を選定し、これらを暴露したラットの肝臓・腎臓およびラット初代培養肝細胞についての網羅的遺伝子発現情報をGene-Chipアレイにより取得して従来の毒性学データ(血液生化学データ、病理組織像など)とともにデータベース化した。このデータベースをもとに医薬品の開発初期段階において毒性発現メカニズムや異種間での生体反応の違いを遺伝子レベルで解明することで、より鋭敏でより科学的にヒトへの外挿性を考慮した新たな安全性・評価・予測法を確立しつつあるとのことであった。すでに、データベースを活用する解析システムは完成しており、さらに毒性・生体作用予測システムの構築が急ピッチで進んでいる。今後は、臨床への橋渡しとして、安全性バイオマーカー探索が重要であるとのことであった。

2. 患者のための抗がん剤の開発—DDS技術の応用— 国立がんセンター東病院 臨床開発センター

がん治療開発部長 松村保弘氏

DDS技術を使った患者さんにとってより有効で副作用の少ない抗がん剤投与の試みについて紹介された。DDS(ドラッグデリバリーシステム)とは必要な薬を必要な場所に送り届ける方法である。がん組織は、正常な細胞と異なり血管透過性が亢進しているため正常では漏出しにくい高分子物質さえも血管外へ漏れる。またリンパ系での回収が不十分であることより漏出した高分子物質は長くがん細胞にとどまる。このEPR(enhanced permeability and retention)効果を利用したものが抗がん剤のDDS技術である。薬物内包ミセル体の特徴としてはサイズ10~100nm、外殻のポリエチレングリコール(PEG)によるステルス効果、血中半減期AUCの増加、水溶性であり凍結乾燥が可能であること、水に難溶性の薬剤も封入できること、ペプチドやDNAも封入できること、パイロット分子が附加できるなどが挙げられる。

タキソール(パクリタキセル)のDDS製剤NK105、シスプラチン内包ミセルNC6004、SN38内包ミセルNK012、海外のDDS製剤としてドキシル(アドリアマイシンリポゾーム)、Abraxane(アルブミンタキソール)の前臨床・PhaseI試験等が紹介された。

NK105はパクリタキセルをPEGとポリアスパラギン酸のプロック共重合体から成るポリマーによりミセル可溶化した製剤である。リポソームと違い100mgの共重合体に30mgものパクリタキセルが入る。非臨床試験では血中AUCが従来のパクリタキセルに比べ90倍、腫瘍内AUCが約25倍高いという結果が得られた。In vivoではヒト大腸がんに対して高い抗腫瘍効果が認められた。注目すべきは神経毒性の軽減化を計ることができたことである。さら

にパクリタキセルは難溶性のため溶解補助剤としてポリオキシエチレンヒマシ油とエタノールを含んでいる。これによって生じる重篤なアレルギー反応を回避するための処置、デキサメサゾン静注などの前処置が投与の際に必要であったのに対し、NK 105 は溶解補助剤を含んでいないためこのような前処置を必要としない。Phase I 試験の結果、推奨用量は 150 mg/day。DLT は Grade 4 の好中球減少症。非血液毒性はほとんどが grade 1、繰り返し投与の神経毒性発現例は通常のタキサン系薬剤は grade 3 の神経毒性も発現するが、今回の試験では grade 2 の神経障害が 6 例に認められた。アレルギー反応も 1 例のみであった。現在 phase I が終了し、phase II に向けて準備中だそうである。

DDS 製剤の課題として添加する高分子化合物として PEG liposome のように安定性のあるものは血管から漏出して周辺にとどまり遠く離れたところにはいかない。卵巣がん、乳がんのように腫瘍の周りに血管が多いがんでは PEG liposome のような製剤でも効果を発揮するが、膵がんのように腫瘍の周りに血管が少ないがんでは血管から漏出して拡散で十分量ががん細胞まで到達できるようにしないと効果を発揮できないとのことであった。

最後に経済産業省と厚生労働省の共同ワーキンググループを紹介された。ワーキンググループの理念は患者さんのためになる物をできるだけ reasonable に早く患者さんに届け、かつそのもの作りに携わる日本企業のモチベーションを上げ国際競争力をつけることだそうである。

DDS 開発の視点としては「海外で流行の領域」とか「新しい発想に基づく」、「夢がある」というのではなく「日本の独自性かつアウトカムが明確」であること。臨床的には「どういう病態をターゲットとし、どういう臨床試験をいつごろ組めるか」ということを重点において開発すべきと述べられていた。日本は伝統的に高分子化学が強いので得意な分野であるとのこと。ワーキンググループからは大きくわけて 2 つの答申をだされたそうで、一つは丸ごとの最終製剤としての安全性試験がされていけば個々の添加物の安全性試験は必要ない。つまり非臨床試験の簡略化について。もう一つは DDS を作るにはそれなりのエネルギー・技術が必要である。従って薬価算定への考慮を要望したとのことであった。

3. 患者のための製剤の開発—承認薬のここを改良すれば—

武庫川女子大学薬学部 臨床薬学講座

教授 松山 賢治氏

長崎大学医学部付属病院薬剤部で病棟薬剤師として主に眼科と脳外科で服薬指導などの薬剤師業務を展開してきた経験から、患者さんおよび医療従事者など医薬品を使用す

る立場に立った医薬品開発の重要性を具体例をもって述べられた。

例えば点眼剤では視認性のよい容器、手の不自由な人も容易に操作できる容器、また用事溶解および用事振り混ぜる必要のあるものなどは患者さんの視点にたてばなかなか理解しにくく実行しがたい場合もあり、予め溶解されたほうが使い勝手がよい。この点では最近ジェネリック医薬品が利便性を高めている薬剤を出してきている。一方、医療従事者からの視点からみると注射剤は短時間に溶解できる製剤が臨床マインド、凍結乾燥品より注射薬、容器はアンプルやバイアルよりプラスチックボトルが臨床マインドである。安全性の面では血管炎と注射剤の pH が関連していることから、注射剤を開発するには pH も考慮にいられてくれると患者さんの苦痛は少なくて済む。

医療経済的な側面からは、医療保険の中で薬剤費が 6 兆円とすると欧米並みに 50% がジェネリック医薬品に変わることにより 2.2 兆円の薬剤費が節約できるので今後ジェネリック医薬品の普及は国策として進めてくると思われる。先発医薬品企業はホームランだけでなくバントも絡ませた開発が必要である。バントの中にジェネリックも視野に入れて行かなくてはならない。また製剤に工夫をすることにより高薬価を得ることもできる。たとえばセファメジンキット製剤はキット化したことにより高薬価を得た。これは医療従事者の手間を省いたことが高薬価につながった例である。

最後に患者と臨床薬剤師と製薬企業が三位一体となった例としてケンタッキー大学の CPST (Center for Pharmaceutical Science & Technology) というシステムを紹介された。もう 20 年も前になるがトラベノール社の自己モルヒネ注入システムはこのシステムにより開発された。とりまとめ役は薬学部の教授で、非常に早く開発できたそうである。今後新薬の開発においてユーザの意見を重視した医薬品を開発することが今日のフォーラムのテーマのヒントになるのではないかとこの役割を 6 年制で育った薬剤師に期待したい。と述べられた。

4. これから開発される新医薬品の条件

東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価学講座

助教授 小野俊介氏

最近まで新薬の審査業務をされていた立場からの新薬承認に関わる問題について話をされた。ここ 10 年ほど新薬の申請数が減少している。理由として開発側の要因、規制側の要因、市場の要因、科学技術の要因などがあげられる。技術が増えていって費用がかかるような世の中になっているのは確かであり、ものを作るのに費用がかかる。また、対象となる疾患が複雑なものになっていることも要因の一

つである。日本における医薬品開発が難しい点としては患者が少ないことが挙げられる。少ない対象の中で教科書的なきちんとした臨床試験ができないのが現状である。企業側としてはこのような中では国際共同試験の一部として少数の日本人での試験ですませたい。審査する側としては精度の高いデータを出すべきであるということでPMDAとしても折衷案をとらざるを得ないこともある。多施設共同国際試験を推進すべきということになるが人種差の問題は解決されていない。現にBidil(ヒドララジンとイソソルバイドの合剤)は、使用上の注意のその他の項に黒人用薬とはっきり記載されている。

医薬品の評価をすると一口にいってもどの尺度で誰がどのように評価するのか科学的なステートメントが難しいとのこと。小野氏はよく承認審査は神事であると例えられる(審査官の資質についての懸念からか?)。新薬の承認における評価者の誤りは「承認すべきでない薬が承認される」可能性6%、承認すべき薬が承認されない可能性13%。これを見てこれらの誤りの頻度が社会にとって許容しうるものかどうかの判断が必要。許容できないのであれば何らかの資源を投じて対策を立てなければならない。米国・欧州では承認の要件が明確にされている。これに対し日本は曖昧である。エビデンスの強さにしても米国、欧州とも要件が明確化されているが日本にはこれといった規定がない。

承認審査部門に対しての提言として、総合機構の承認審査担当社の増員・強化、官と民の人材交流の本格化、承認審査の判断に関わる科学的ガイドラインの充実、医薬品開発・評価科学の教育・訓練の充実等を挙げられた。会場からの意見としては新しい作用を持った医薬品を審査する場合の審査官の資質についての質問や、審査官はアカデミアからだけではなく広く民間からも優れたひとを登用すべきではないかという意見もだされた。

ドラッグラグについて、審査の影響が大きいのであればアプローバルラグではないかとの指摘に対して、現在は審査のラグは短縮されてきている。問題は製薬企業が海外で先に開発し、その結果を見て日本での開発を行うことによるラグの方が大きいとのことであった。

最後に本フォーラムのまとめとして、今回の4名の先生方も立場が異なることから異なる情報を発信されている。このように様々な情報がそこに留まることなく発信され、製薬企業の中で上手くコーディネートされて、より利便性の高い新薬が作られることの重要性を述べて閉会となった。