



京都大学薬学部
創設70周年記念講演会
講演記録集

平成21年10月30日(金)



**京都大学薬学部
創設70周年記念講演会
講演記録集**

目次

オープニング	3
京都大学薬学研究科 高倉先生	
大川先生ご紹介	3
生命科学研究科 小堤先生	
大川先生ご講演	4
—「新薬創製に向けた挑戦 グローバル化とイノベーション」—	
武田薬品工業株式会社取締役 研究開発統括職 薬学博士 大川滋紀先生	
井村先生ご紹介	26
薬学研究科 橋田先生	
井村先生ご講演	27
—「21世紀の医療—医学から薬学へのメッセージ」—	
財団法人先端医療振興財団理事長 医学博士 井村裕夫先生	

オープニング

京都大学薬学研究科 高倉先生一

それでは、ただいまより「京都大学薬学部創設 70 周年記念講演会」を開催させていただきます。

本日は御多忙のところ、本記念講演会に多数お集まりいただき、どうもありがとうございます。

ご案内させていただきましたように、本学部は昭和 14 年、医学部薬学科として創設され、昭和 35 年、薬学部への移行を経て本年をもって 70 周年を迎えるに至りました。これを機に「薬学部創設 70 周年記念事業委員会」を発足させ記念事業を企画させていただきました。本講演会は本記念行事の一環として開催させていただいているものがあります。何卒よろしくお願いたします。

申し遅れましたけども、本日、この司会進行役を務めさせていただきます、京都大学薬学研究科の高倉と申します。どうぞよろしくお願いたします。

それでは早速、最初のご講演を拝聴したいと思います。

最初にご講演いただきますのは、武田薬品工業株式会社取締役研究開発統括職、大川滋紀先生です。司会は生命科学研究所、小堤保則教授にお願いたします。

小堤先生、よろしくお願いたします。

大川先生ご紹介

生命科学研究所 小堤先生一

生命化学研究所の小堤でございます。

それでは、大川先生のご講演に先立ちまして、先生のご経歴を紹介させていただきます。

大川先生は 1977 年、昭和 52 年、本学の薬学部を卒業されました、第 38 回の卒業生でいらっしゃいます。今年は、先ほど高倉先生のお話にもありましたように 70 周年で、この 3 月に第 70 回の卒業生を送り出しましたので、先生は 32 年前にご卒業ということになります。

卒業後、直ちに修士課程に進まれまして、薬用植物化学講座、私たち植化と呼んでおりましたけども、その植化のほうに所属をされまして、ご担当の井上博之先生のもとで研究をすすめられました。修士課程を修了後、武田薬品工業株式会社に入社され、研究開発に従事されておられます。そして、武田薬品での研究の成果によりまして、1990 年、本学より薬学博士を授与されておられます。その後、1992 年、米国のミネソタ大学に留学をされておられます。帰国後、1997 年に主席研究員、2004 年に医薬研究本部科学研究所所長、昨年 2008 年 6 月に、取締役医薬研究本部長に就任されておられます。また、この間の研究業績に対しまして本年、日本薬学会創薬科学賞を受賞されておられます。そして本年 4 月からは武田薬品の研究開発のトップの職であります、研究開発統括職に就任されると同時に、武田薬品の海外戦略拠点、Takeda Pharmaceuticals International の副社長にも就任されておられます。まさに、武田薬品の研究開発の将来が大川先生の双肩にかかっていると言っても過言ではないかと存じます。本日は、「新薬創製に向けた挑戦 グローバル化とイノベーション」というタイトルで大川先生の考えておられます今後の研究開発の戦略の一端をお話しをしていただけると伺っております。

それでは先生、よろしくお願いたします。

大川先生ご講演

—「新薬創製に向けた挑戦—グローバル化とイノベーション—

武田薬品工業株式会社 取締役 研究開発統括職 薬学博士
大川滋紀先生

October 30, 2009

京都大学薬学部70周年

新薬創製に向けた挑戦
-グローバル化とイノベーション-

Takeda

武田薬品工業株式会社
研究開発統括
大川 滋紀

Takeda Pharmaceutical Company Limited

小堤先生、ご丁寧な御紹介ありがとうございました。武田薬品研究部開発統括の大川でございます。まずは、京都大学薬学部70周年、本当におめでとうございます。また、このような晴れの席で講演の機会を与えていただき、オーガナイザーの先生方はじめ、関係者の皆様方に感謝をいたします。

本日、本学の卒業生の一人として、また製薬企業でドラッグディスカバリーに携わる者の一人といたしまして、ここにありませんタイトルで、どのようにして新薬に向けての挑戦を我々はしているんだということについて、少しお話をさせていただきたいというふうに思います。

本日のお話の流れですけれども、まずはやはり70周年ということで、少し創薬の歴史ですね、これを振り返ってみたいと思います。その上で現在の製薬産業、ドラッグディスカバリーに携わる会社、あるいは、ベンチャーも含めてですけれども、を取り巻く環境について少しお話をさせていただきたいというふうに思います。

それから、じゃあ、そのような環境の中でどのようなことを我々が挑戦しているかということ、創薬生産性向上への取り組みということで、特にグローバル化とイノベーションという観点から、主にですけど、武田薬品の例を挙げてお話を続けていきたいというふうに思います。

最後に、まことに僭越ではございますけれども、企業でそういう創薬に携わる者といたしまして、薬学部への想いを少し述べさせていただければと思います。

よろしくお願いいたします。

本日の話題

- 創薬の歴史～この70年
- 製薬産業を取り巻く環境
- 創薬生産性向上への取り組み
グローバル化とイノベーション
- 薬学部への期待

Takeda Pharmaceutical Company Limited




1


さて、まず創薬の歴史ということですが、
れども、薬石無効という言葉がございま
す。あまり、ポピュラーではないかもしれ
ませんが、この薬石の薬はもちろん
この薬のことです。

従来はやはり植物そのものを使う、ある
いは植物成分を使う、ということから始
まっているわけでありませぬけれども、それ
と、石のほうは中国で昔使われていた石針
を指すそうでございます。すなわち、薬と
医療と言いますか、治療ですね、この二つ
の効果がなく手当の甲斐もないことを、こ
のようにいうわけですが、やはり、
医学と薬学というのは連携して患者さんの
治療に関わっていくと、こういうことは、
切っても切り離せないということをあらわ
しているというふうに思いますし、また薬
学のほうは、やはり薬の処方から創製のほう
に向かって進んできたと思います。

薬石無効




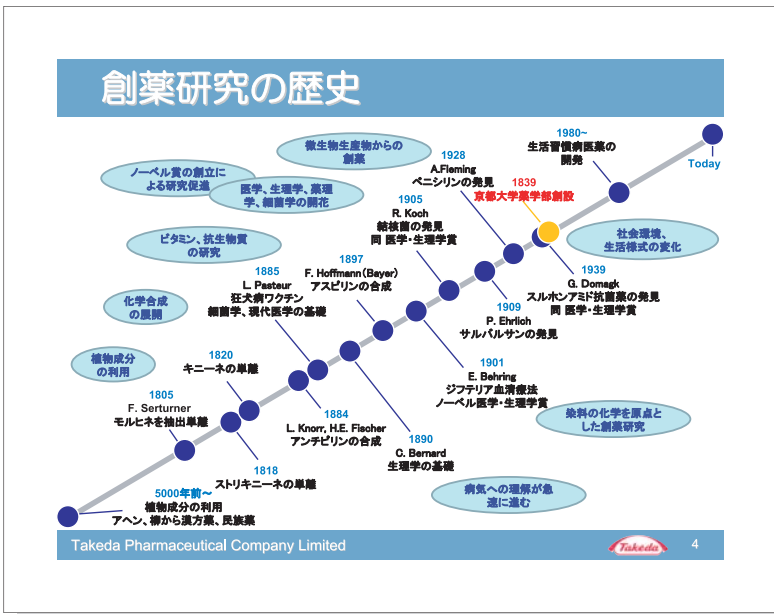
「薬」 植物成分
「石」 中国で昔使われていた石鍼(いしばり)



薬や治療の効果がなく、手当のかいもないこと

医学と薬学の連携
薬の処方から創製へ

Takeda Pharmaceutical Company Limited

3



これは、創薬研究の歴史を少し振り返っ
てみようということで、年表らしきものを
作ったんですけども、従来は、やはり植
物成分を使うということで、アヘンやヤナ
ギから、漢方薬、民族薬、こういうものが
使われていたわけでありませぬけれども、そ
の後、植物成分そのものを利用しようとい
うことで、1805年にSerturmerがモルヒ
ネを抽出単離いたしまして、そのあと、
1818年にはストリキニーネ、1820年には
キニーネが単離されております。この化合
物あるいは成分そのものを使おうという流
れが次に出てくるわけでありませぬけれど
も、それに引き続きまして、じゃあ、その
成分があるんだから、これを自分たちで合

成しよう、あるいはさらに良い物をつくろうと、そういう流れが出てくるわけでありませぬ。これが現在の創薬の原点
になるところだと思うんですけども、化学合成が展開されるようになって、KnorrやFischerのアンチピリンの合
成、あるいは有名なBayerのアスピリンの合成などが結果としては出てくるわけでございます。環境を考えますと
やはり、当時は栄養状態や衛生状態が非常に悪いということで、主にビタミンや抗生物質の研究が行われたわけであ
ります。その後ノーベル賞が創立されて、それをバックグラウンドにいたしまして、医学や生理学、薬理学、細菌学

が大きく開花してまいります。これによって病気への理解が急速に進みまして、例えば Bernard が生理学の基礎をつくっておりますし、Pasteur は狂犬病のワクチンによりまして、細菌学それから現代医学の基礎をつくっております。また、この Behring はジフテリアの血清療法によって、ノーベル医学生理学賞を受けておりますし、また、Koch は結核菌の発見によって、同じく同賞を受けております。このような流れの中で、創薬という研究、あるいは医学の背景を受けて、薬を創るということがどんどん進んでいったということになります。その後、化学の発達は創薬だけではなく、化学や当時非常にいろいろ研究が行われておりました染料の化学を原点とした創薬研究とが、ここで出てまいります。

例えば Ehrlich のサルバルサン、あるいは Domagk のスルホンアミド抗菌剤など、これらはやはり染料の研究とは、切っても切り離せない研究といえると思います。もう一つは微生物生産物からの創薬ということで、Fleming のペニシリンの発見は外せない業績だと思っています。それ以降、やはりその生活環境が変化してくる、生活様式が変化してくるということで、衛生状態も栄養状態も非常に良くなってくるわけですね。そうすると逆に、今度はメタボリックシンドロームといわれる肥満に伴う高脂血症、高血圧、糖尿病といった疾患が大きな問題となってくるわけであり、近年の創薬というのは主に、この生活習慣病の治療薬を目標にして研究が進んできたということがいえるかと思っています。ちなみに、薬学部はこの時期にできたわけですから、それ以降の研究というのは抗生物質が開花して、そして生活習慣病のほうに流れが行った、そういう時代であったかと思っています。

約70年前の武田薬品

 Takeda Research Division 1925	 Osaka Plant 1935
 Takeda's Main Office 1928	 Takeda Laboratory 1939

Takeda Pharmaceutical Company Limited  5

ちょっと手前味噌ですがけれども、武田薬品の当時の時代をあらわす、写真と図がホームページにありましたのでとってきました。研究所は 1925 年、今の工場の敷地の入り口のところに立っていたんですけど、今はもうこの建物ないんですけども、そういうのはできておりました。それから本社ビルディング、これが 1928 年です。大阪工場はもう本格的に移働しておりまして、だいたい今の陣容を誇っていたということになります。

私にとって非常に興味深いのは、わたしケミストですので、この研究室の写真は非常に興味あるんですけども、当時はまだ、このような状況で、それほど効率よく仕事をしていたというわけじゃないと思うんですが、なかなか興味深い写真であります。非常に研究室がきれいなので、多分合成の部屋ではないと思うんですけども、こういう状況であります。

本日、こういう話しをさせていただくの
にちょっと気が引けまして、京都大学大
学院の薬学研究科・薬学部の概要というのを
引っ張ってまいりました。というのは、そ
の目的なんですけれども、『薬学は、疾病
の治癒、健康の増進をもたらす「医薬品」
の創製、生産、適正な使用を目標とする総
合科学』であると、ここに書いてあります
し、また、教育におきましては、『生命倫
理を基盤に独創的な創薬研究を遂行しうる
資質、能力を有する研究者』、これを育成
すると、そういうふうにかかれております
ので、我々の今やっていることは薬学と外
れていることではないと、そういう前提に
おいて、今日のお話しをさせていただく
ということになります。

薬学と創薬

◆ 薬学研究科・薬学部の目標

薬学は、疾病の治癒、健康の増進をもたらす「**医薬品**」の創製、生産、適正な使用を目標とする**総合科学**であり、生命と物質（医薬品）のインターフェイス構築を介して創薬と薬物使用適正化を基盤とした最
適化薬物治療を人類社会に貢献することを期待されると共に、医療において重要な役割を担う薬
剤師の育成も社会から付託されている。

本薬学研究科は、隣学問領域の統合と演繹を通じて世界に例を見ない創薬の“創”と“産”の
拠点を構築し、先端的創薬科学・医療薬学研究を遂行して社会の発展に大きく貢献することを目標とす
る。教育においては、**生命倫理を基盤に独創的な創薬研究を遂行しうる資質、能力を有する研究者と**
、高度な専門的知識・技能を有し職能の指導者となる薬剤師の育成を目指す。また、薬学部においては
、薬学の基礎となる自然科学の隣学問と薬学固有の学問に関する基礎知識と技術を教育し、薬学研究
に対する知的好奇心と創造性および薬剤師職能の基礎となる医療薬学知識、職業倫理の醸成を通じて
、研究者、医療人として求められる基本的素養の涵養を図る。

京都大学大学院薬学研究科・薬学部概要
平成21(2009)年5月

Takeda Pharmaceutical Company Limited
6

製薬業の研究開発

研究コンセプト → 5~8年間 → 臨床開始 → 発売

5~10年間

研究テーマの推進 ➡ 臨床開発の推進

新物質の 発見・化学修飾	新薬候補 物質の選別	非臨床 試験	臨床 試験	追加試験・ 申請・発売	市販後 調査	再審査
2~3年	3~5年	3~5年	3~7年	2~3年	4~10年	
10~18年						

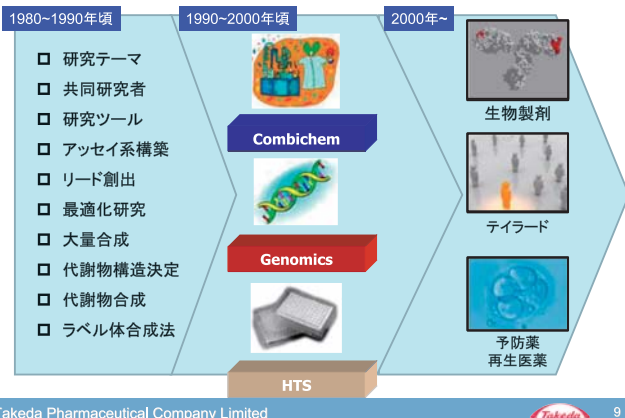
資料：日本製薬工業協会 DATA BOOK

Takeda Pharmaceutical Company Limited
8

前置きはそれぐらいにいたしまして、現在の製薬企業を取り巻く環境について、少しお話しをさせていただきたい
と思います。

皆さんよく御存じだと思わすけれども、研究開発の流れであります。まず、研究コンセプトがあります。どの
ような疾患に対して、どのような薬を創っていくのか。創薬標的を含めて、コンセプトを固める。そのあと臨床の開
始までこれが、研究テーマの推進の期間になるわけでありすけれども、通常、5年から8年間ぐらいがかかります。
その後、臨床、運良く臨床を開始して発売まで5年から10年と書きましたが、5年でいくのは、なかなか最近あり
ませんので、結構長い時間かかるということになります。トータルで、研究コンセプトから発売まで、うまくいって
も平均15年、18年ぐらいかかるような状況であるということが背景としてあります。

創薬研究のパラダイムシフト



創薬研究について少し振り返ってみたいと思うんですけど、私は1979年に入社しておりますので、これは1980年頃の研究の状況であります。

当時は今のようにその機能が細分化されているわけでもなく、また、いろんな技術も、それほど新しい技術がどんどん出てきたという時代ではありませんでしたので、研究室に入ると、まず、研究テーマは何をするかということを考えるわけです。今ですとテーマがいっぱいあって、新人は、あれをやれ、これをやれってということで、どんどん仕事は来るんですけども、当時は、大きなテーマというのは、決まっておりましたけれども、その中で何をやるかっ

ていうのは個人が考えないといけない。まず、その研究テーマを考えるわけですね、何をしようかと。これが面白そうだということになると、今度は共同研究者を探さないといけない。わたし、合成者ですから、薬理の研究者がカウンターパートにいないと仕事できませんので、やっぱり優秀な薬理の研究者とやりたいわけですね。薬理のほうはもちろんその、優秀な合成者とやりたいということで、一種、ある意味お見合いじゃないですけど、いい相手を見つけてですね、それから、結果をだしたいということで、いろいろこう、やり取りがあるわけですね。その研究者が運良く見つかったとしましても、今度はですね、そのアッセイ系自体がないわけですね。私は当時、アラキドン酸カスケードの調節薬、サイクロオキシゲナーゼですとか、それからリボキシゲナーゼの阻害剤の研究をしようということの研究を始めたんですけども、まずそのアッセイ系がない。アッセイ系を作らないといけない。アッセイ系を作るのに、やはり合成者ですからあんまり難しいことはできませんので、細胞を使って液クロ、当時液クロの技術が飛躍的に進みましたので、その液クロを使おうということで液クロを使うことにしました。アッセイ系を作るわけですけども、その液クロ使うのは良いんだけど、標品はどうなるんだと。例えば、生体内標品でありますプロスタグランジン、ロイコトリエン、こういうものがないわけですね。あっても非常に高い、それをまず作らないといけない。またその標準になる阻害剤とかですね、受容体のアンタゴニスト、こういうもの、自分で全部作らないといけない。そういう時代であったわけです。その標品を作って、今度はですね、細胞を生物のほうからもらってきて、当時は白血球の細胞を使っていたんですけども、ラットのバソフィリック・リウケミアセルというのを使って、エンドプロダクトであるプロスタグランジンとかロイコトリエンの産生を液クロで見ると。そういうことを始めたわけですけども、そこに、自分が合成した化合物を入れてですね、どうなるかというのを自分で調べるわけですからやっぱりワクワクする、ワクワクするわけですね。液クロのチャートを見ながら、肝心のピークが、上がらなければ効いてると、上がったらダメなわけですね。上がらないようにこう祈ってずっと見ているわけですけど、なかなか思い通りにはいかなくて、ピークがこーっと上がってくると、「ああ、この化合物はダメだ」ということで、またその次の化合物をどうやって作ろうかっていうことを考えて、研究したと。そういう時代でありました。リードの創出も、今のようにハイスループットスクリーニングでリードがボンと出てくるわけじゃありませんので、どういうリードを創ろうかということを一息懸命考えて、アラキドン酸の場合にはやっぱり酵素がすべて酸化還元酵素でありますので、そういうプロファイルを持つ化合物の中から、たぶん阻害剤ができるであろうと、そういう考え方の中でですね、リードをさがして、うまく効くものが見つかったら、最適化を研究すると。そこで良いのが見つければ、今度は毒性試験の大量合成をしないといけない。ほとんど一人でやっていますので、大量合成も自分でやるわけですね。次は動物にその

化合物を与えて代謝物が出てくる。代謝物も全部自分で作らないといけない。その次にはラベル体ですね。定量するのにラベル体がいるから、ラベル体の合成まで考えないといけない。非常に効率悪いんですけども、ここで言いたいのはやはり、その一連の研究テーマの創製から IND に至るまでの過程を一人でいろいろ経験ができた。これは非常に大きな経験になっておりますし、その過程でアッセイ系を作ったり、マグナスにつるした血管とか腸管に自分の化合物を与えてどうなるかとか、そういう実験もやることでできましたので、その時の経験というのは今でも、ドラッグディスカバリーのマネージメントをするという意味では大きな役に立っております。当時はそういう形で非常に手づくり感の強い研究をしていたということになります。時代がちょっと下ってですね、1990年から2000年ごろになりますと、いわゆる創薬研究のパラダイムシフトというのが起ってまいります。これは2000年から2003年にわたって、ヒトのホールゲノムが解読されて、それ以前にも、情報は幾つかありましたが、その中からオープン受容体をはじめとする創薬ターゲットがたくさん見つかるであろうと、そういう期待があったわけがあります。それから、化合物はどうかということですけども、従来は月に、がんばっても10個か20個かしか作れなかった化合物が、その気になれば、コンビケムをはじめといたします、ハイ・スループット合成によって、100とか1000とか、それぐらいの化合物も、作ろうと思えば作れるようになった、そういう時代であります。そのターゲットがたくさんあって化合物がたくさん作れると、じゃあスクリーニングはどうだということですけども、スクリーニングのほうも、試薬の高感度化とか、機器の発達によって、月に1,000とか10,000、こういうものが回せるようになった。それもロボット技術を用いて自動化が進みましたので、ターゲットがたくさんあって化合物がたくさんできて、じゃんじゃんアッセイができるということで薬はたくさん出てくるだろうという、そういう期待があったわけがありますけれども、現実はその簡単ではなかったということがあります。

これはちょっと観点は違うんですけど、これからはどういう薬をつくっていくのかということになりますけれども、現在、抗体医薬をはじめとして生物製剤っていうのは非常に大きな割合を占めるようになってきております。これがひとつ。それから、やはりテイラーメイドとですね、やはりこれは患者さんの身になって考えてみた時に、他人に効く薬であってもしょがないわけで、自分に効く薬で、遺伝子の背景とかですね、あるいは病態、同じ病名でもやっぱり非常にヘテロな状態で、病気というのは発現しておりますので、そういったことをしっかり理解した上で、その患者さんに効く薬を、診断法と一緒にですね提供していく。これは非常に重要なことだろうと考えているわけがあります。また医療経済上のこと考えますと、やっぱり予防薬というかですね、予防薬というのはなかなか今難しいんですけども、やはり保険のいろんなことを考えますと予防薬とか、あるいは究極の治療薬であります再生医薬とか、こういうものは考えていかないといけないと思うわけがあります。

その中で、「厳しさを増す創薬環境」と書いたんですけども、新薬創出のハードルっていうのは非常に高くなってきております。創薬標的の高難易度化、それから規制当局の審査基準の強化、あるいは、既存創薬基盤技術の限界がある程度あると。それから、新創薬基盤技術が、本来は汎用化までいってれば良いんですけども遅れているということ。それから、もう一つは我々側の論理ですけども、売上・利益の持続的成長が非常に難しい環境になってきていること。市販後におけますいろいろな問題。それから、健康保険制度改革の問題。

厳しさを増す創薬環境

高まる新薬創出のハードル

- (1) 創薬標的の高難易度化
- (2) 各国規制当局の審査基準強化
- (3) 既存創薬基盤技術の限界と、新創薬基盤技術の実用化/汎用化の遅れ

困難さを増す売上・利益の持続的成長

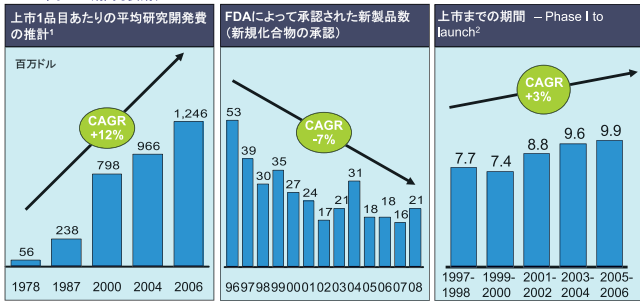
- (1) 市販後における問題
- (2) 健康保健制度改革
- (3) 景気後退による財政逼迫
- (4) 米・欧・日の巨大市場の成長大幅鈍化
- (5) ジェネリック・エロージョン

それから景気後退による財政の逼迫^{ひっばく}、あるいは、米、欧、日の巨大市場の成長がリーマンショック以来大幅に鈍化しているということもあります。それから、これらと関連するんですけども、やはりそれによってジェネリックを使いましょうというような流れが出てきて、ジェネリック・エロージョンという状況が起こってきているということがあります。

研究開発の生産性の推移

研究開発生産性が著しく低下

➢ R&Dコストの増加、新薬承認数の減少により、1品目当たりのコストが大幅に上昇
➢ 上市までの期間も長期化



¹失敗コストおよび棄権する臨床試験コストが含まれる
²当該期間内に各フェーズ移行に成功した候補化合物の各フェーズに要した期間の平均値の合計
資料: Parexel Sourcebook; PharmaProjects; IMS; www.fda.gov; Science, PHRMA アニュアルサーベイ

Takeda Pharmaceutical Company Limited



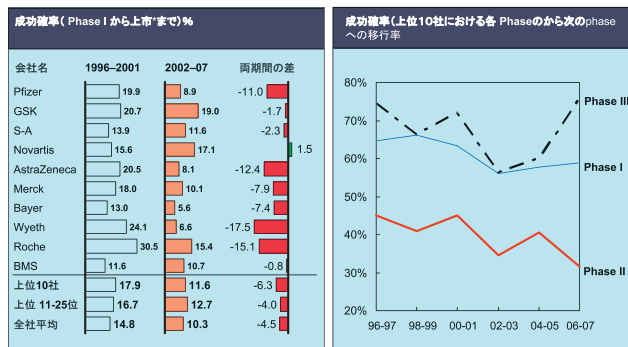
11

このグラフは研究開発の生産性の推移を示しておりますけれども、まず真ん中の表であります。これ、非常におなじみですけども、1996年から、FDAによって承認された新製品の数を示しております。このように技術革新があったにもかかわらず、年平均7パーセントの減少ということで、2008年には21個。その前は20個にも達していないわけですけども、これぐらいしか承認を受けてないということでもあります。これとは逆に、上市一品目あたりの平均研究開発費でありますけれども、1978年ごろには56億円ぐらいであったのが、2006年には1200億円を超えると。もう、非常に、スカイロケットのように開発費が

高くなってきているということがあるわけでありまして。また、上市までの期間も、従来は平均して7.7年であったのが、今はもう10年ぐらいかかります。こういうこと考えると非常に投資効率が悪いわけですね。

それを裏づけるかのように、世界の製薬企業における成功確率というのも、過去の、2001年までの5年間と、それ以降の5年間を比べると、軒並み落ちてきております。上位10社でもだいたい今で、11.6パーセントということですから、10個に1個ぐらいしか臨床が上がっても、薬にならないと、そういう確率であるということです。ただ、その、各フェーズごとの成功確率を見ても、フェーズ1、フェーズ2は確かに落ちているんですけど、近年フェーズ3の成功確率が非常に上がってきております。これは何を意味するかと言いますと、やっぱりフェーズ3は非常にお金がかかりますので、フェーズ2に入るまでに、良い化合物、あるいは良いプロジェクトを峻別して、それでフェーズ3に行こうよと、そういう流れが、ここから読み取れるかと思えます。

世界の製薬企業における成功確率の低下



* Product of phase attrition rates that year; using 90% assumption for regulatory/launch success; for all originated and partnered drugs
Source: PharmaProjects

Takeda Pharmaceutical Company Limited



12

もうひとつ大きな問題がやはり、市販後における問題であります。これちょっと、古い話題で申しわけないんですけども、COX-2 阻害薬です。

胃障害の少ない消炎鎮痛薬として出されたんですけども、結局、バイオックスの心血管リスク、それからベクストラですね、これにおきましても重篤なアレルギーのリスクがあるということで、市場から姿を消したわけでありましてけれども、その前にはこれぐらい、すべてブロックバスターですね。こういう売上を誇っていたと。これが一気になくなるわけですから、これは製薬企業にとっては非常にダメージが大きということになります。残ったセレブレックスは今でも、けっこうな売り上げを示しているということになります。

市販後における問題



05.04.07

胃障害の少ない消炎鎮痛剤

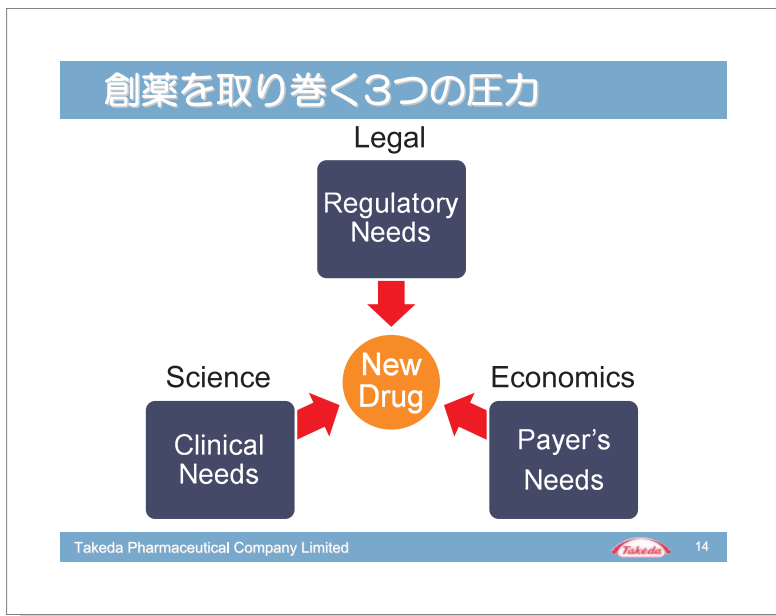
心血管リスク -PGI2とTXA2のバランス
重篤なアレルギーのリスク

2,549M(03)	1,286M(04)	3,302M(04)
		
withdrawal 2004.9	2005.3	2,327M(07)

副作用以外にも差別化の不十分で市販後に半数以上が失敗

Takeda Pharmaceutical Company Limited

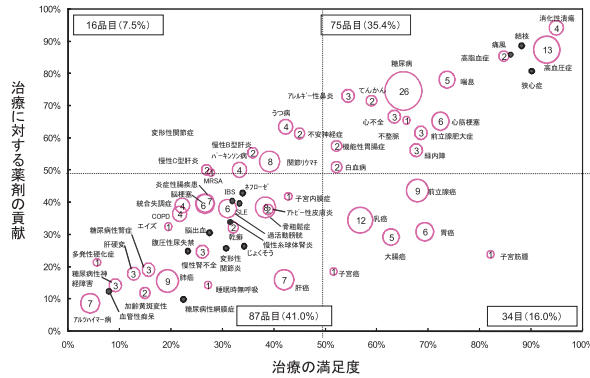
13



我々の創薬を取り巻く圧力というのがあ
るわけでありましてけれども、一つはもちろ
んクリニカルニーズということで、臨床で
どのようなアウトカムがあるものを作るの
かと。やはり差別化のできた、有効性・安
全性で非常に問題のないものを作らないと
いけないということはあるわけでありませ
けれども、近年は、特に FDA を中心とい
たしまして、規制当局側のハードルという
のは非常に高くなってきております。これ
をもちろん超えないと、承認はされませ
んし、場合によっては非常に Warning とか
ですね、色々ついて、なかなか使ってい
ただけないということが出てくるわけであ
ります。もうひとつ、Payer のニーズって書

いたんですけども、これはあまり日本ではおなじみではないかと思うんですけど、保険の支払い者側ですね。この論理っていうのが、非常に大きなハードルとなっております。特にアメリカではマネージドケアとか、要するに、治療、新しい治療薬が出てそれが医療経済上メリットがないと、これは使ってもらっては困りますよと。だから今までの治療費よりも安くないとですね、これは使ってもらえないということで、これは、我々にとっては非常に大きな問題であるわけでありまして。

治療満足度（2005年）別に見た新薬の開発状況



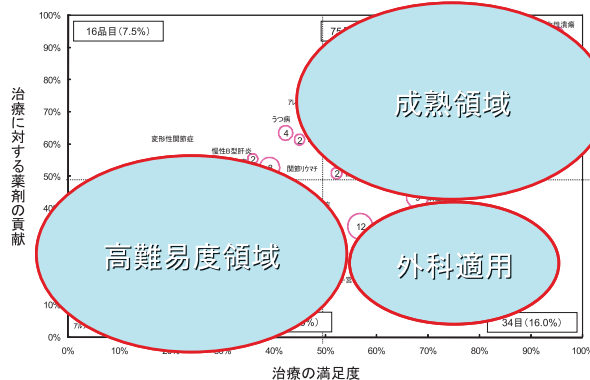
出所: 医薬産業政策研究所 (2008年9月作成)

Takeda Pharmaceutical Company Limited



15

治療満足度（2005年）別に見た新薬の開発状況



出所: 医薬産業政策研究所 (2008年9月作成)

Takeda Pharmaceutical Company Limited



16

これは、治療満足度別に見た新薬の開発状況を示しておりますけれど、このカテゴリーにありますのは、生活習慣病の治療薬、高血圧とかですね、それから糖尿病、それからこれ、消化性潰瘍ですね。こういう薬の領域になります。で横軸が治療の満足度ということですので、満足度が非常に高い。また、治療に対する薬剤の貢献も非常に高い。そういう、いわば成熟領域で、ドラッグディスカバリーにとっては成熟領域ということになります。この左下ですけれども、ここにはアルツハイマー病、あるいは、糖尿病性の合併症ですね、神経症とか網膜症とかがあります。それからあと、統合失調症とか、そういうあまり、良い薬がない、それによって、治療の満足度も低いと、そういうカテゴリーになります。いわゆる、創薬にとっては、高難易度領域ということになります。この右下でありますけど、ここは、おもにガンの領域ですね。ここは、薬にとっては、あまり、良い薬がなく、作るのが非常に難しいんですけども、外科適応ができるということで、治療の満足度は、ある程度高い、そういうカテゴリーに入る疾患の領域であります。

ここでですね、創薬標的についてちょっとお話しをしたいと思いますんですけども、創薬標的を考えた場合に、このリンゴが、創薬標的と考えていただいたら良いかと思うんですけど、比較的、取りやすいですね。Low Hanging Fruits といわれる、熟したおいしい実というのはもうほとんど取られてしまって、今残っている創薬標的というのは、青いリンゴで、熟するかどうか分からない、かつ、非常に高いところにありますので、取りに行くのに非常にリスクがかかる、リスクを冒さないといけない。そういう領域のものがたくさん残っているということであります。もちろんリンゴだけを見ていたらだめで、やはりその病態の

理解ということで、木全体を見る必要があるわけですが、この青いリンゴの中から、熟するリンゴをどうやって見出していくのかと。これが大きな課題であります。

我々の場合はやはり、Target Validation、検証というところに力を置いておまして、特にノックアウトマウスあるいはトランスジェニックを使ったバリデーションフェノタイプの検証というのをかなり力を入れてやっております。また、構造生物学ですけれども、これは、標的たんぱく質の結晶化によって、どういうドラッグデザインをしていくかということを考えられるわけですが、ここにも力を入れてやっていると。これはメディシナルケミストにとって非常に力になる、そういう技術であります。また、臨床での成功確率を上げるという意味では、トランスレーショナル・メディシンですね。これはもう、先ほどのバイオマーカーとかですね、そういう、いろんなアプローチから診断技術も含めてこれから本当に力を入れてやっていかなければいけない部分だと思っています。



医薬品の安全性に関する規制強化

薬剤誘発性肝障害の市販前の評価

FDA コンセプトペーパー (2007.1), FDAガイダンス (2009.7)

- ALT/AST上昇(ULN*の3倍超)及びビリルビン上昇(ULNの2倍超)
- 初期変化として胆汁うっ滞(ALPの有意な上昇)がない
- 該当薬剤以外の原因(ウイルス型肝炎、肝疾患歴、他剤投与等)がない

* upper limit of normal
これらの条件を満たす患者(Hy's Law cases)が治験で1例でも発現すれば問題視され(worrisome)、2例であればその薬がより広範囲に使用された場合に高度な肝障害を引き起こす前兆があること(highly predictive)を示す(1000例中1例でも懸念)。

新糖尿病治療薬の心血管系リスク評価についてのFDAガイダンス(2008.12)

- 第2/3相二重盲検試験のメタアナリシスが申請前に必要
慢性治療時(2年以上)のCVリスクを予測するために、これまでの第3相試験(3~6ヶ月)よりも長期の検討が必要となる可能性が高い。
- メタアナリシスにおけるリスク比の95%信頼区間上限に応じて、大規模臨床試験の必要性が判断される。

- ① 1.8以上 → 承認前に大規模試験を実施し、1.8未満であれば承認
- ② 1.3以上1.8未満 → 承認後に大規模試験が必要
- ③ 1.3未満 → 承認後の大規模臨床試験は一般的には不要

Takeda Pharmaceutical Company Limited

Takeda 18

これは別の観点で医薬品の安全性に関する規制強化ということで、最近のFDAのガイドラインをちょっと示しました。一つは、薬剤誘発性肝障害の市販前の評価ということで、もともとの既往症とか、そういうものがない患者さんで、ALT/ASTが上昇する、3倍を超える。あるいはビリルビンの上昇が2倍を越えるということが1,000例中1例でも出ると非常に大きな問題になると。承認が受けられないか、受けられてもですね、Warningがつく、あるいは投薬前の診断、肝機能検査というのが必要になって、薬剤の価値というのが非常に下がってしまうことがあります。それから、糖尿病治療薬の心血管系のリスク

評価ですけれども、これも昨年の12月にFDAのガイダンスが出ております。これは、第2相、第3相のダブルブラインド試験のメタアナリシスが申請前に必要になるということで、通常の第3相試験よりも、このCVリスクを予見するために、かなりな大規模の試験を行わないといけません。これは、非常に大きな負担になるわけですね。こういうことが、ハードルとしてあるということになります。

各地域における健康保健制度改革

	EU	日本	アメリカ
価格統制の程度	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤費の医療費に対する割合に上限を設定 市販医薬品について定期的な価格引き下げ 	<ul style="list-style-type: none"> 新薬承認時の価格プレミアは通常低い(平均6.2%) 市販医薬品について2年に一回の価格引き下げ 	<ul style="list-style-type: none"> なし (MedicareとMedicaidの償還金と支払い者との価格交渉を除く)
治療に関する医師の自由度	<ul style="list-style-type: none"> 低い-規制当局と欧州評議会による標準治療法の設定 	<ul style="list-style-type: none"> 高い 	<ul style="list-style-type: none"> 高い (保険会社の承認と処方薬剤管理制度による統制)
ジェネリックの市場への浸透度	<ul style="list-style-type: none"> 高い(処方量の57%) 	<ul style="list-style-type: none"> 低い(処方量の17%) 医師の数量と患者のブランド志向 	<ul style="list-style-type: none"> 高い(処方量の63%) 保険会社・HMOなどのマネージドケアによる価格統制

HMO:会員制健康医療団体

Takeda Pharmaceutical Company Limited

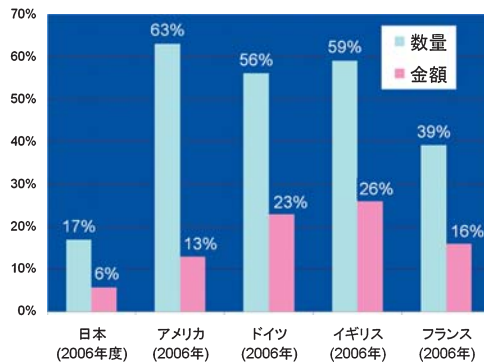
Takeda 19

あと、もう一つ。三つ目の圧力でありまして、Payerということをやっと申し上げたんですけども、それを説明するのに、この表をやっと作ってみました。価格統制ですけれども、アメリカは価格統制はないんですけど、保険のですね、支払者の価格統制というのがあります。それから、日本とヨーロッパは、基本的に、あまり高い薬価は付かない。それから価格引き下げがあるということで、これも非常に大きなハードルになっていることだと思います。それから、治療に関する医師の自由度ということで、ヨーロッパは非常に低い。もう標準治療法が設定されておりますので、なかなか、お医者さんが、これを選ぶという

ことは難しい。日本は、比較的自由度は高い、アメリカは高いんですけども、この、保険会社とかですね、それから、マネージドケアのほうが、その保険に入っている患者さんに対しては、こういう薬をもう使いなさいということが決まっておりますので、新薬が出て、その新薬を自由に使うことができない。これは非常に、新薬を作っている会社にとっては大きなハードルになっているということになります。

その保険機構はですね、当然、ジェネリックを使いなさいよということでジェネリックを推奨するわけでありましてけれども、アメリカ、ドイツ、イギリスでは非常にジェネリックの比率が高い。フランスは少し低いんですけども40パーセントぐらい。日本でも、ほぼ20パーセントぐらいで、これはどんどん伸びてきているわけがあります。

各国のジェネリック医薬品シェア



出典: IMS Health, MIDAS, New Market Segmentation, RX only MAT Dec 2006世

Takeda Pharmaceutical Company Limited

Takeda 20

そのようなジェネリックが、出てくるとどういことになるかということを示したのがこのスライドでありますけれども、少し古い例で申し訳ございませんけれども、フロキセチンの例をここに挙げました。パテントが Expire する前には、1,300 ミリオンダラー、1300 億円近くを売り上げていたものが、パテントが切れますと、380 億円、だいたい 9 割ぐらいの売上が、なくなってしまうわけですね。

ジェネリック・エロージョン

■新薬(先発品)とジェネリック(後発品)

Prozac Fluoxetine (Eli Lilly)

\$ 1,300M 2001 1-6月 on patent

\$ 380M 2002 1-6月 off patent

- ・特許: 出願日から20年(延長~5年)
- ・開発期間: 平均13年

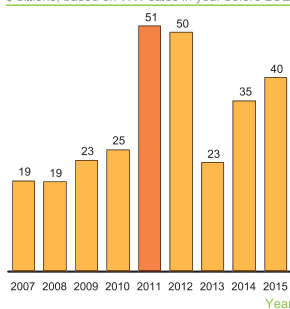
Takeda Pharmaceutical Company Limited



21

これからの5年間で特許切れを迎える大型薬剤

Worldwide patent expiries for top 30 biopharmas¹
\$ billions, based on WW sales in year before LOE



¹ Patent expiry refers to U.S.-based LOE

SOURCE: Evaluate (2009); SG Cowen Pharmaceutical Patent Case Reviews; team analysis

Top 10 Rx products – 2009E

Rank	Product	Worldwide sales \$ billions	Patent expiry ¹
1	Lipitor	11.2	2011
2	Advair/Seretide	7.5	2011
3	Plavix	6.3	2011
4	Diovan	5.7	2012
5	Avastin	5.7	2018
6	Rituxan	5.6	2014
7	Humira	5.4	2016
8	Nexium	4.8	2014
9	Herceptin	4.8	2019
10	Seroquel	4.7	2012
27	Actos	3.7	2011

■ Patent expiry within next 5 years

Takeda Pharmaceutical Company Limited



22

これから、そのような、パテント切れを起こす大きな製品っていうのがここに示してあります。リピートル、それから、これはステロイドでありますけれども、それからプラビックス、ディオバン、アバスタチン、それからアクトスに至るまで、これらの製品がこれから特許切れになって、こういう会社はそれをどうやって補っていくのかということを考えないといけないという状況になっているということでもあります。環境としてはそういうことなんですけれども、そういう厳しい環境の中で、私たちがですね、創業生産性向上に向けて、どのような取り組みをしているのかということについて、「グローバル化とイノベーション」という観点から、少しお話しをしていきたいと思っております。

基盤技術獲得競争からR&Dモデル競争の時代へ

■ 基盤技術獲得競争(1990年代)

- 各種ハイスループット技術
- ゲノム技術、コンピュータ技術

■ 生産性向上に向けたR&Dモデル競争(現在)

- 日本 → 規模の拡大
- 欧米大手 → 規模拡大を終え、
独自R&Dモデルの提唱

Takeda Pharmaceutical Company Limited



1990年代というのは、先ほどのスライドでも申し上げましたように、各種の創薬基盤技術、この獲得競争が非常に盛んだったわけでありまして。各種のハイスループット技術やゲノム技術、コンピュータ技術も早く取り入れて、これを使おうという時代でありました。その後、現在に至るまでというのは、日本はまだクリティカル・マスに達していないということで、もう少し規模を拡大しようというような流れがありますけれども、欧米の大手はそういう規模拡大をだいたい終えて独自R & Dモデルの提唱をする、そういう時代になってきております。ファイザーによるワイスの買収とか、それから、メルクのシェリング・プラウの買収とかそういうことはありますけれども、基本的にはR & Dモデルをどうしていくかということが大きな問題になっているわけでありまして。

その前に、日本の企業が最近買収した会社の例を挙げておりますけれども、武田の場合も、Millennium、これをガンの研究から販売まで一括して行う、そういう会社として傘下に入れておりますし、最近では大日本住友さんが、Sepracore を買収しております。一つはやはり、グローバル化に向けての足がかりということがあるかと思えますし、あるいは、第一三共さんのように、ジェネリックにどうやって出て行くかということで買収された例もあるかと思えますけれども、日本では、こういうところが盛んになってきているということで、欧米各社はですね、独自のR & Dモデルをどうやって、それによって生産性向上を目指しているということになります。

国内製薬企業の再編と海外企業の買収

武田 08年5月 約88億ドル	←	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (米)
アステラス 07年11月 387百万ドル	←	Agensis, Inc. (米)
第一三共 08年11月 1,998億ルピー	←	Ranbaxy Laboratories Limited (印)
エーザイ 08年1月 約39億ドル	←	MGI Pharma, Inc. (米)
塩野義 08年10月 約14億ドル	←	Sciele Pharma, Inc. (米)
大日本住友 09年9月 約26億ドル	←	Sepracore, Inc. (米)

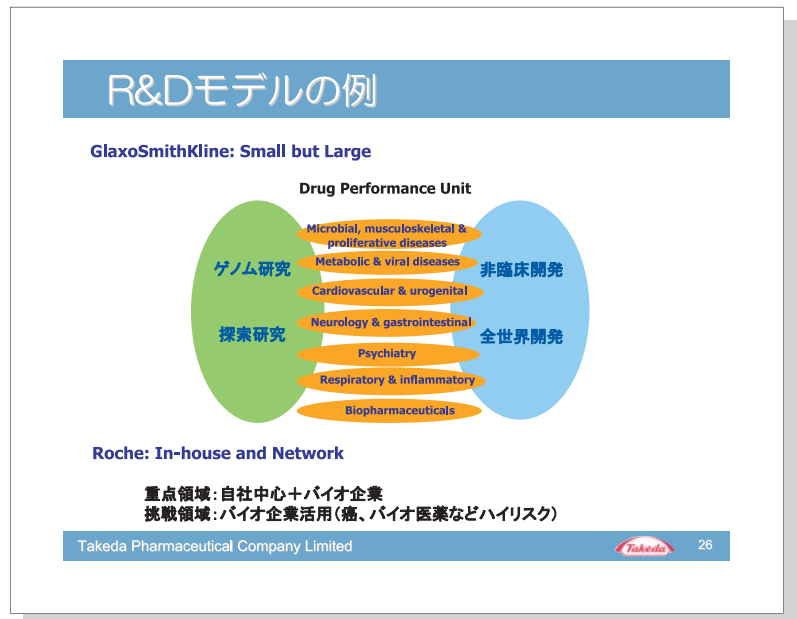
Takeda Pharmaceutical Company Limited



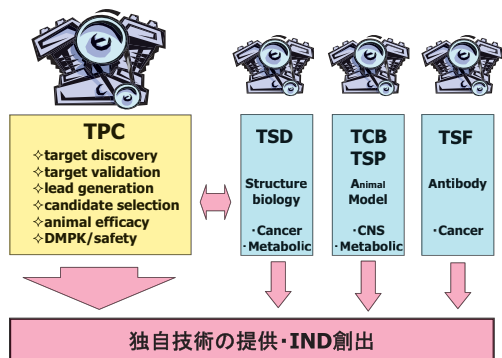
25

GSK と Roche の例を挙げましたけれども、もう GSK では、Center of Excellence for Drug Discovery、CEDD と呼ばれるシステムを取っております。これは、各疾患領域、あるいは、疾患そのものに対して、比較的小さな Drug Discovery のグループを作って、それぞれが、競争しながら、POC までを担当すると。創薬ターゲットの創出から POC 競争しながら担当すると。これによって、GSK 社の 2000 年のはじめには、フェーズ 2 が 2 つで、フェーズ 3 は 1 個もなかったという状況だったと聞いておりますけれども、それが今のような、比較的リッチな、パイプラインを誇るようになったという成功モデルとしてと

きどき出てくるモデルでございます。もう一つはロシュ社の例でありますけれども、この場合は、重点領域は自社を中心にやると。挑戦領域に関しましては、バイオ企業を活用すると。特に、有名なのがジェネンテック社でありますけれども、抗体の研究をジェネンテックがやっていると。オートノミーを認めてですね、そこから抗体をどんどん出していきましょう。自社は自社で低分子をはじめといたしました、従来の創薬研究をやっていくということで、これが大きな成功を収めたということで、ロシュ・ジェネンテックモデルとよくいわれるんですけども、ただ最近ロシュがですね、ジェネンテックを 100 パーセント自社のものとしたので、今後どうなっていくかというのはまた次の展開を見ていかないと分からないことということになります。さっきの CEDD をですね、最近はもっとちっちゃなグループ、50 人から 80 人の Drug Performance Unit という形で再編をして、さらに生産性を上げるということを、GSK 社はしております。



マルチINDエンジンモデル



では、私たちの場合、何をやってるかということなんですけれども、我々の場合は、マルチ IND エンジンモデルっていうものを取っております。これは自社ですね、日本の TPC って書いてあるのは、日本の研究所であります。基本的には、アッセイ系とか毒性評価とか、共通して使えるようなその基盤のところはここでやりましょうということでありまして。それから、IND エンジンモデルって呼んでいる海外のですね、研究会社。これらは、それぞれ、世界最高レベルの、プラットフォーム技術を持って、パイプライン、IND 化合物を創出していきと。そういうミッションを持っているわけでありまして。それから、それぞれの独自の技術、例えば TSD でしたら、

Structural Biology、結晶タンパクの、標的タンパクの結晶化技術でありますけれども、そのような技術を、他の部分にも提供して、その技術をいろいろなサイトで使っていくと。TCB、TSP の場合は、これはノックアウトマウスであります。TSF は Antibody ということになりますけれども、そういう技術を使って創薬すると同時に、そういう技術を他のサイトにも提供していくと。それが我々の IND エンジンモデルと呼んでるシステムであります。



これはグローバル化にも大きな貢献をするわけでありまして、イギリスのケンブリッジに武田ケンブリッジ、それからシンガポール、バイオポリスに武田シンガポールがあります。それから、つくばと大阪ですね。これは2011年には湘南に、一つに集めることを予定しておりますけれども、日本の研究サイト。それからサンディエゴに、武田サンディエゴ。それから、武田サンフランシスコ。これが抗体の研究所であります。あと、研究投資ということで、インベストメント会社を持っておりますけれども、これは研究情報を集めたり、色々な、コラボレーションの機会を見つけたりとか言うことで、研究のウィンドウと

して、機能すると。そういう仕組みの会社であります。それから、最近このミレニアム社を傘下に収めまして、オンコロジーの強化をここでしていくというのが、私たちの R & D の考え方です。

このサンディエゴの基盤技術でありますけれども、このように、非常に小さなナノリットアスケールの液滴の中で標的タンパクの結晶化を行うわけでありまして、非常に微量の試料で解析可能であるということ、それから、結晶の成長速度非常に速いんですね、こういう小さなドロップレットでやりますと。それから、あと、結晶の規則性が高くて、質の良いデータが得られるということで、高分解能が得られると。標的タンパクの構造がわかりますので、当然、合成者はそれを使って活性を上げたり、オフターゲットの効果を下げたり、あるいは物性を改善したりとかですね、いろいろな形でドラッグデザインができることとなります。



Takeda Cambridgeの基盤技術

- 独自技術
KO/TG 動物の作製と機能解析
- 役割
独自の創薬標的の同定とvalidation




WT KO Expression analysis

- 疾患領域
生活習慣病
中枢神経系
痛み



Takeda Cambridge



Takeda Singapore

Takeda Pharmaceutical Company Limited

30

ケンブリッジはノックアウト技術を使って新しい、自分たちのですね、独自の創薬標的を見出して、そしてターゲットのバリデーションをしていくと。ゲノタイプを見て、どういう疾患に使えるのかとか、どう疾患に有効な薬ができるのかということとをここで調べていくということになります。

Millennium社の強み

- 優れた研究開発力
- 高い米国販売プレゼンス
- ブロックバスター候補の癌治療薬を持つ



皮下注射
2011年申請見込み

再発性濾胞性非ホジキンリンパ腫
2010-2011年申請見込み

マントル細胞リンパ腫におけるファーストライン効能
2012年申請見込み

再発性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫
2009年にP-2試験開始見込み



Takeda Pharmaceutical Company Limited

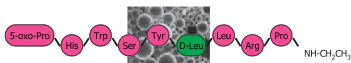
31

Millennium社ですけれども、ここは、プロテインホメオスタシスと呼ばれる、ユビキチン系の研究に非常に強い研究力を持っておりまして、開発も、非常に、レギュラトリーとか、企業オピニオンリーダーとの、強いリンクージュを持っております。また、製品といたしましても、ベルケイド、これは多発性骨髄腫の薬でありますけれども、皮下注射の試験がですね、終わりました、2011年に申請見込みです。それから、再発性濾胞性非ホジキンリンパ腫、これも2010年から11年に申請見込みであります。それから、マントル細胞リンパ腫におけますファーストライン効能の、これも2012年に申請見込みであります。それから、このような試験もフェーズ2を開始するということで、薬効を、どんどん拡大していくということをやっているわけであります。

国際戦略製品とイノベーション

Leuprorelin

1989 発売
LH-RH super agonist
前立腺癌治療薬

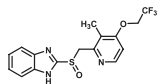


2007年売上高

1,240億円

Lansoprazole

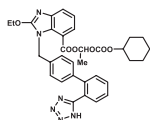
1991 発売
Proton pump inhibitor
抗潰瘍薬



1,487億円

Candesartan cilexetil

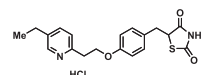
1997 発売
ARB
降圧剤



2,231億円

Pioglitazone Hydrochloride

1999 発売
PPAR γ agonist
血糖降下薬



3,962億円

Takeda Pharmaceutical Company Limited

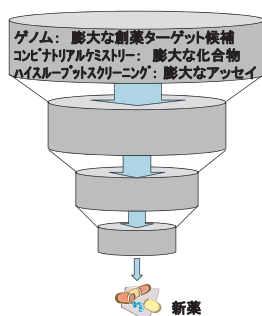
Takeda 32

今まではR & Dモデルとグローバル化ということをお話ししてきたわけでありますが、やはり薬を作るためにはイノベーションがあるわけですね。私たちが持っておりますこの四大製品も、それぞれのイノベーションに基づいて創製されたものであります。リュープロレリンは、ここにD-ロイシンを入れることによって、活性と安定性が増して、それに加えて、DDSの技術によって、1ヶ月に1回の投与で前立腺の治療ができるようになった。スタンダードの地位を築くことができたということになりますし、カンデサルタン、これはアンジオテンシンという大きなMoleculeに対して、アンタゴナイズする

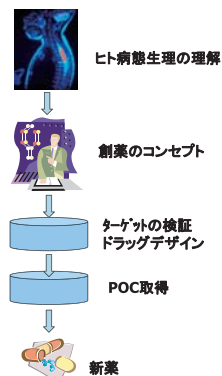
非常に小さな、Small Molecule を世界で初めて見いだした。それをベースに創製された薬剤でありますし、ピオグリタゾンですね。これはPPAR γ のアゴニストでありますけれども、ここにありますような、チアゾリジンジオンを見いだしております。これは、PPAR γ のアゴニスト活性に非常に有効な血糖降下薬であります。そういう新しい知見に基づいてはじめて、やっぱり良い薬ができるわけですから、今、研究者のほうにも、そういう新しい知見を見逃すなということ、しきりに言っております。今後も、良い薬を創るためには、そういう発見がないと差別化した、本当に新しい治療パラダイムをつくるようなお薬はできないだろうと思っているわけであります。

規模・物量から質の重視へ

ゲノム: 膨大な創薬ターゲット候補
コンビナトリアルスクリーニング: 膨大な化合物
ハイスループットスクリーニング: 膨大なアッセイ



VS.



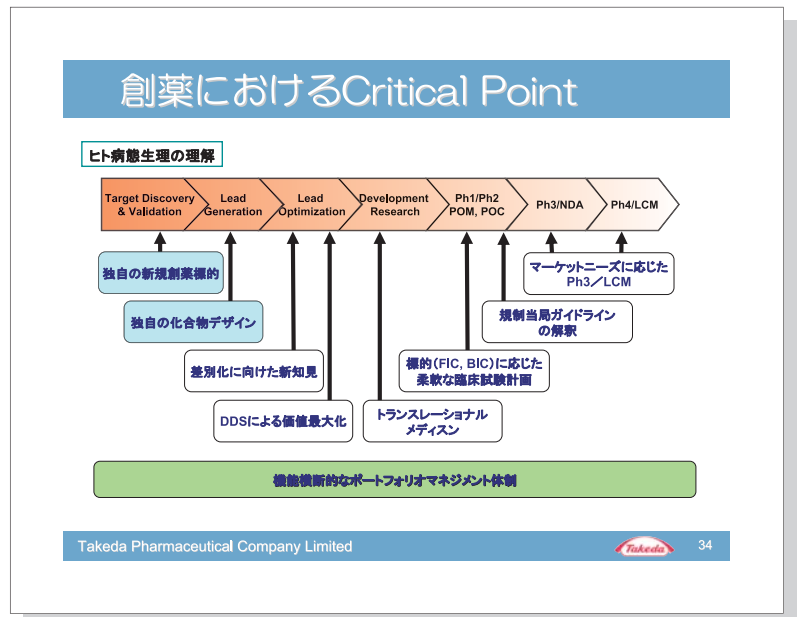
Takeda Pharmaceutical Company Limited

Takeda 33

考え方でありますが、この物量作戦からですね、やっぱり、人の病態生理をよく理解して、創薬のコンセプトをしっかりと固めて、ターゲットバリデーションをちゃんとやると。ドラッグデザインに関しては、やはり自分たちの独自のをしっかりと創っていく。早くPOCを取って、良いターゲット、良い化合物を選んでいくと、こういう流れが、大事だろうというように思っているわけであります。

その大事な部分というのは、ここに挙げました。これが創薬の流れでありますけれども、まずはやはり、ヒトの病態生理の理解、これはもう基本であります。それから、独自の創薬標的、これをいかに見いだせるかということ、それから、独自の化合物デザイン、これがどれだけできるかということ。それから、差別化に向けた新発見ですね。今申し上げましたけれども、これがなければ良い薬はできないと、それから、DDSによる価値の最大化。それに引き続きまして、トランスレーショナル・メディスンによります薬効の確認、あるいは、最適な患者さんの、選択ということをしかりやっていく必要があるだろうということ。

それから、ファーストインクラスあるいはベストインクラスという、創薬標的の種類によって、やはり、臨床試験を変えていかないといけない。ファーストインクラスですと早く POC を取らないと、薬効がですね、本当に出るかどうかは、新しいメカニズムだからといって、薬効が出るとは限りませんので、そここのところを、早くやっていく必要があるだろうということ、柔軟な臨床試験計画というのが重要になっているわけでありまして。それから、規制当局のガイドラインの解釈、これはしっかりやらないと承認が得られませんし、また、マーケットニーズですね。どういう薬が本当に求められているのか。保険のことも含めまして、考えていく必要があるだろうということだと思います。それを全体的にマネジメントする体制は、やはり会社の中では非常に重要なファンクションになってまいります。



独自の創薬標的

Orphan GPCR



G蛋白質結合受容体とそのリガンドの発見

- Prolactin-releasing peptide (PrRP)
- RF amide
- Apelin
- GPR40
- Galanin-like peptide (GALP)
- MCH
- NPW・NPB
- Neuromedin U
- Metastin
- EG-VEGF

想定される疾患

- 産科・婦人科領域
- 産科・婦人科領域
- HIV
- 糖尿病
- 肥満症
- 肥満症
- 肥満症
- 高血圧症
- 癌
- 癌

独自の創薬標的について少しお話しをしたいと思いますけれども、我々は長年 Orphan GPCR の研究を行ってまいりました。その中で、G 蛋白質結合状態 GPCR で、Orphan GPCR ですけども、それと、そのリガンドを幾つか、見いだしております。これが想定される疾患でありますけど、その一例といたしまして、GPR40 の例をちょっとお示したいと思います。これはその GPR40 のアゴニストが、糖尿病の治療薬になるだろうということで始めた研究でありますけれども、膵β細胞を選択的に発現する GPR40 とですね、脂肪酸のリガンド、例えばオレイン酸とか、リノール酸、リノレン酸といわれる多価不飽和脂肪酸ですね、こういうものがあると、インスリンの分泌が起こってくるということを見いだしたわけでありまして。

ヒトの GPR40 の遺伝子をノックインした TG マウスで、高脂肪食負荷をしてもですね、耐糖能が、保全されるということが見いだされまして、GPR40 のアゴニストが糖尿病の治療薬として非常に有効なものになるのではないかとということで、研究を始めて、これは臨床試験に進んでいます。このように、リノール酸、リノレン酸を副作用させますと、インシュリンが特異的に分泌されるわけでありませうけども、GPR40 の siRNA による遺伝子発現抑制ときますとこれが抑えられるので、これは GPR40 を介したインシュリン分泌であるということがわかるわけでありませう。

GPR40アゴニスト

新規2型糖尿病治療薬ターゲットとして有望なGPR40

開拓研究所において独自の orphan GPCR・リガンド探索研究を先駆的に開始

Nature 2003, 422:173
膵β細胞選択的に発現する GPR40と脂肪酸リガンドによる糖依存性インスリン分泌促進作用を発見

Diabetes 2009, 58:1067
ヒトGPR40遺伝子を導入・高発現させたTgマウスでは高脂肪食負荷で長期飼育しても耐糖能が改善

↓

特異的な高活性作用薬の探索と豊富な経験を生かした創薬研究

低血糖リスクが小さく、持続的で優れた抗糖尿病効果を示す新規薬剤の開発

Pharmacol Ther 2007, 116:437を改変

細胞内シグナルの発生 (Ca²⁺)

Fluorescence change

Oleic acid (μM)

Increase of insulin secretion (ratio)

Linoleic γ-Linolenic ML GLP-1

Concentration (μM)

□: siRNA of GPR40 ■: Control

GPR40特異的なインスリン分泌促進

Nature 2003, 422:173

Takeda Pharmaceutical Company Limited 36

Privileged Structure

➤ 創薬化学 — 独自の化学構造をドラッグデザイン

Benzimidazole

ARB
Candesartan

Dihydrobenzofuran

Melatonin MT1 agonist
Ramelteon

Benzothioephene

SERM
Raloxifene hydrochloride (Roche)

Dihydroquinolone

5-HT1A Partial Agonist, D2 Partial Agonist
Aripiprazole (Otsuka)

Takeda Pharmaceutical Company Limited 37

また、創薬標的以外に、自分たちの独自の化学構造ってのは、非常に重要になります。今はハイスルーブットスクリーニングで引っかかってきた化合物をいかにして最適化するかが、主流になっておりますけれども、そうやって引っかかってきた化合物というのはバックグラウンドがわからないわけですね。IP も非常に危ないということで、自分たちがこういう独自の構造を持っていると、その構造を使って、薬のデザインができるということで、我々はこのようですね、イミダゾール、ベンズイミダゾールあるいはベンゾフラン、ジヒドロベンゾフランなどを、Privileged Structure ということで、これを使って、医薬品を作るということを長年行ってまいりました。他社さんでもいろいろ、そういうものを一応使っておられるようではありますけれども、IP スペースが確保される、それから、バックグラウンドの毒性とかの情報もある。それから物性はわかる。合成法はわかるということで、非常に研究は加速されますし、良いものができるわけでありませう。

病態モデル、これも非常に重要であります。ヒトの薬効を評価するために、このようなモデルを色々使ってきたわけでありませうけれども、やはり、新しい薬を創る時に、新しいモデルがないと、なかなか良いものはできないというのが現実だと思います。

病態動物モデル

薬理研究 - 独自の病態モデル動物を創出

Animal Models	Achievement
Wistar fatty rat (Obese/diabetes)	Actos, Basen
KKA ^y mouse (Diabetes)	Actos
Neonatal-STZ rat (Diabetes)	Alogliptin, GRR40agonist
SHRSP rat (Hypertension/stroke)	Bropress
SHC rat (Dislipidemia/kidney disease)	
SAM mouse (Aging)	



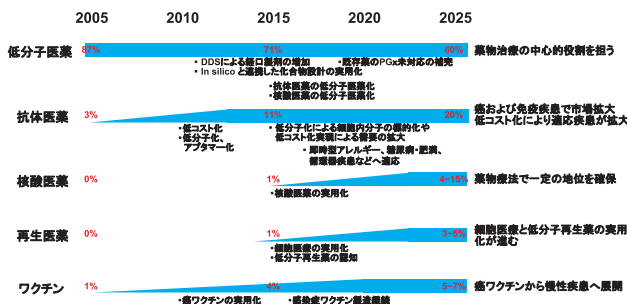
STZ, Streptozotocin
SHRSP, Stroke-prone spontaneously hypertensive rat
SHC, Spontaneously hypercholesterolemic rat
SAM, Senescence accelerated mouse

Takeda Pharmaceutical Company Limited



38

創薬技術の将来



新技術の獲得にはBV等との提携/買収が必須

Takeda Pharmaceutical Company Limited



39

多様な基盤技術への展開

ペプチド医薬 	ペプチド合成 DDS技術	自社
低分子医薬 	構造生物学 蛋白質構造情報を利用した ドラッグデザイン	Syrrx社 (現TSD社)
抗体医薬 	ヒトIgG産生マウス ADCC強化技術 抗体研究関連技術	協和発酵キリン Xoma社 TSF
核酸医薬 	siRNA DDS技術	Alnylam社

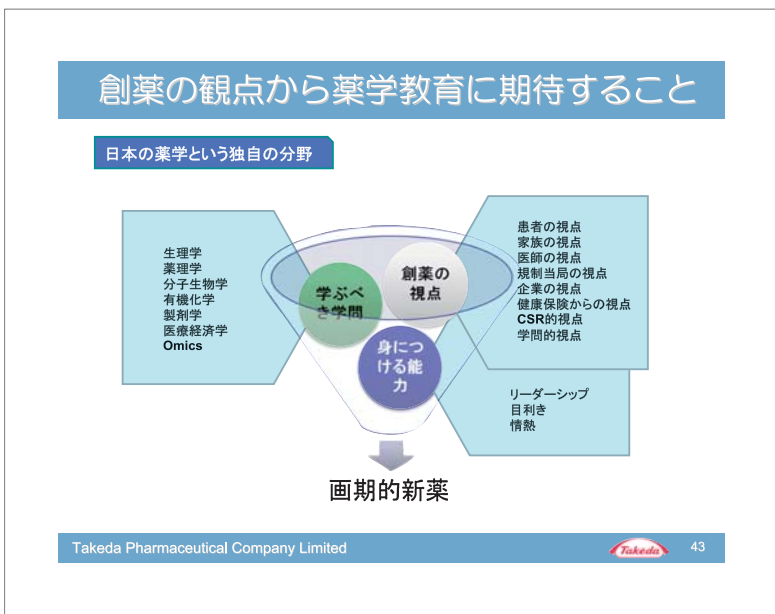
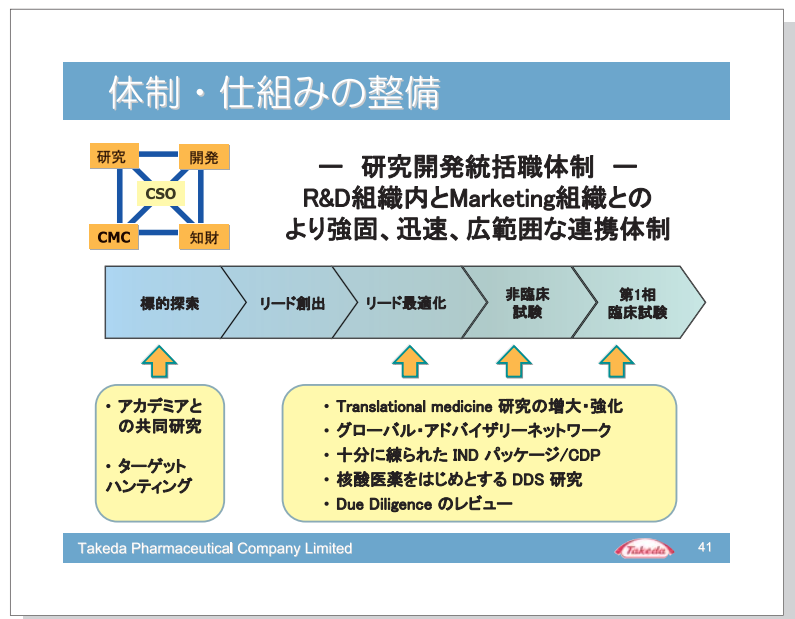
Takeda Pharmaceutical Company Limited



40

将来技術でありますけれども、低分子、低分子以外ですね、抗体医薬、核酸医薬、再生医薬、ワクチン等のいろいろな技術があるわけでありませうけれども、我々も、ペプチドのほかに低分子、それから抗体、核酸、幅広くですね、この辺の技術は見ていこうということで、自社だけではできません部分もありますので、このような、共同研究を通じてこういう新しい試みをしているということになります。

体制的にも、これは少し違う観点ですけれども、やはり研究と開発というのは、一連の流れであります。研究から開発に、バトタッチをするというのが、なかなかうまく研究が進まない、開発が進まないということがありますので、この4月から、こういう研究開発の仕組みを一つに統合して、それで、R & Dの組織内と、それから、R & Dとマーケティング組織との、より強固で、迅速で広範囲な連携体制を作ろうということで、今の体制をスタートさせております。このような取り組みによって、非常に難しいドラッグディスカバリー、この中でなんとか新薬を創ろうということで、努力をしているという話しをしてまいりました。



最後に、薬学部に期待と書いたんですけども、僭越ではございますが、一言だけ、この一枚のスライドを使ってお話をさせていただきます。

やはり、日本の薬学っていうのは独自の分野だと思うんですね。世界を見ても、なかなか、日本と同じような薬学っていうのは、そうはないということで、そのメリットと言いますか、創薬という観点から見た時にはですね、やはりその学問、生理学であったり、薬理学であったり、分子生物学であったり、有機化学であったり、こういう、創薬に関連する様々な学問を、体系的に学べるというのは、非常な強みであります。もちろん、理学部、工学部の方々もた

くさん製薬会社に入ってこられるわけではありますが、薬学部というのは、そういう意味ではちょっと特殊な部分があるんで、是非これを生かして行けば、新薬を出す、そういう確率も上がってくるのではないかとこのように思っております。創薬の視点と書いたんですけども、創薬、薬を創る場合に大事なのは、やはり患者さんの視点であったり、家族の方の視点であったり、ドクターの方の視点であったりとかですね、色々な視点を考えないといけなわけですね。そういう場合に、やはり薬学部っていうのは常に医学部と隣に接しているということもあって、こういうセンスというのは、薬学部で非常に得やすいのではないかとこのように思っております。それからまた、身につける能力と書いたんですけど、創薬というのは、新しい発見は個人がするかもしれませんが、最後に薬にするのはやはり、チームワークであり、グループを引っ張っていく力がないとなかなか本当に良い薬はできません。そういう意味ではですね、やはりリーダーシップ。プロジェクトのマネージメントであったりとか、組織のマネージメン

トであったりとかするわけでありませけれども、やはりリーダーシップを持って、また、非常にその、不確定なグレーションでの判断っていうのがほとんどなわけですね。そのときの、ちゃんとした目利きができる、そういう能力をやはり身につけていかないといけない。それから、最後はやはり情熱ですね。なんとか困っている患者さんのために薬を創りたいという、そういう情熱がやっぱり必要なんだろうと思います。薬学部ですね、是非こういうような経験とかですね、知識によって、新しい、新薬を創る、そういうバックグラウンドを作っていただいて、是非難しいことばかり言いましたけれども、難しい分野に挑戦される方が出て来ていただければ、少しでも私のお話しが役に立つかなと思います。どうもご清聴ありがとうございました。

略 歴		
職 歴		
1979年	4月	武田薬品工業株式会社入社 化学研究所に配属
1994年	7月	創薬第一研究所主任研究員
1999年	10月	創薬化学研究所リサーチマネジャー
2002年	10月	化学研究所リサーチマネジャー
2004年	4月	化学研究所 所長
2005年	10月	医薬研究本部 本部長
2007年	6月	コーポレートオフィサー 医薬研究本部 本部長
2008年	6月	取締役 医薬研究本部 本部長
2009年	4月～	取締役 研究開発統括職 (シカゴ勤務)
教 育		
1977年	3月	京都大学薬学部創薬化学科(薬用植物化学講座 井上博之教授)卒業
1979年	3月	京都大学大学院薬学研究科修士課程(同講座)修了
1990年	3月	京都大学より薬学博士授与(アラキドン酸カスケード調節剤の合成研究)
1992年	4月	米国ミネソタ大学 Department of Medicinal Chemistry P. S. Portoghese 教授の下で1年間オピオイドアンタゴニストの合成研究に従事
Takeda Pharmaceutical Company Limited		45

小堤先生ー

大川先生、どうもありがとうございました。

先生は現在、米国に常駐されておられまして、この薬学部の70周年のために予定を合わせて帰国をしていただきました。もう一度、大きな拍手でお礼を申し上げたいと思います。

高倉先生ー

大川先生、小堤先生、どうもありがとうございました。

それでは引き続き、次のご講演を拝聴したいと思います。

次にご講演いただきますのは元京都大学総長、現在は財団法人先端医療振興財団理事長をお務めの、井村裕夫先生です。司会は薬学研究科、橋田充教授にお願いします。では先生、よろしくをお願いします。

井村先生ご紹介

薬学研究科 橋田先生一

薬学研究科の橋田でございます。

それでは井村裕夫先生の記念講演の司会を務めさせていただきます。井村先生におかれましては、非常にご高名でございますので、ご紹介の必要もないところではございますけれども、本日は、若い学生さんも含めまして、たくさん、来ていただいておりますので、簡単ではございますが、改めてご紹介をさせていただきます。井村裕夫先生は、昭和6年のお生まれでございます。昭和29年に京都大学の医学部を卒業しておられます。昭和46年に神戸大学医学部の教授になられまして、さらに、52年には京都大学医学部の教授に移っておられます。この間、井村先生は、内科学、特に内分泌学のご研究で非常に大きな業績を上げてこられました。

先生は、京都大学の医学部長を経て、平成3年から6年間、京都大学の総長をお努めになられまして、ここでは京都大学の運営はもとより、薬学研究科、あるいは薬学部に対しましても、非常に指導、あるいはご支援を賜ったところでございます。平成9年に、京都大学をご退官になりました後は、神戸市立中央市民病院の院長をお務めになり、さらに、文部省学術顧問、科学技術会議議員を経て、平成13年には内閣府の総合科学技術会議の議員にご就任になり、さらに、稲森財団の会長、あるいは、科学技術振興機構の顧問、先端医療振興財団理事長、科学技術振興機構研究開発戦略センター主席フェローにご就任ということで、文字どおり一貫して、我が国の科学技術、あるいは科学技術政策に指導的な役割を演じてこられたわけでございます。こういったことで、先生は現在もまた、日本学士院の会員、あるいはアメリカ芸術科学アカデミーの名誉会員もお務めでございますが、まさに、世界の科学技術に大きな貢献をしておられます。また先生のこういう学問的な、あるいは社会に対する大きなご貢献に対しまして、叙勲としましては瑞宝大授章をご受章になっておられます。あるいは、フランスの国家功労賞、あるいはイギリスの名誉大英勲章等々の、国際的な大きな栄誉を受けておられます。先生には本日は、こちらにございますように、「21世紀の医療ー医学から薬学へのメッセージ」ということでご講演を賜ります。それでは先生、よろしくお願いいたします。

井村先生ご講演

— 「21世紀の医療—医学から薬学へのメッセージ」 —

財団法人先端医療振興財団理事長 医学博士
井村裕夫先生

橋田先生、大変ご丁寧なご紹介ありがとうございました。

このたび、京都大学薬学部が、創設70周年をお迎えになったことは、大変おめでたいことでございます。関係の皆様にも、心からお慶びを申し上げます。

また本日は、そのような会で講演する機会をお与えいただいたことを大変光栄に思っております。日本の、国立大学薬学部の多くが医学部薬学科として出発したことからわかりますように、また、医学の、英語 Medicine には、同時に薬という意味があることからわかりますように、医学と薬学は、非常に古くから切っても切れない関係にありますし、この関係は、今後とも発展していくのではないかと思います。そこで、本日は、医学の最近の進歩の一端を、特に重要と考えられる点についてお話し申し上げ、その後で、薬学への期待について述べ、これを、薬学の皆さんに対するエールとしたいと考えております。

21世紀の医療 —医学から薬学へのメッセージ—

京都大学名誉教授
財団法人先端医療振興財団 理事長
独立行政法人科学技術振興機構 顧問

井村 裕夫

医学・医療の進歩を促す要因

基礎科学の進展(シーズ)

- ゲノミクス、細胞生物学、幹細胞など

技術の進歩

- 画像診断、内視鏡、研究用機器など

疾患の変貌(ニーズ)

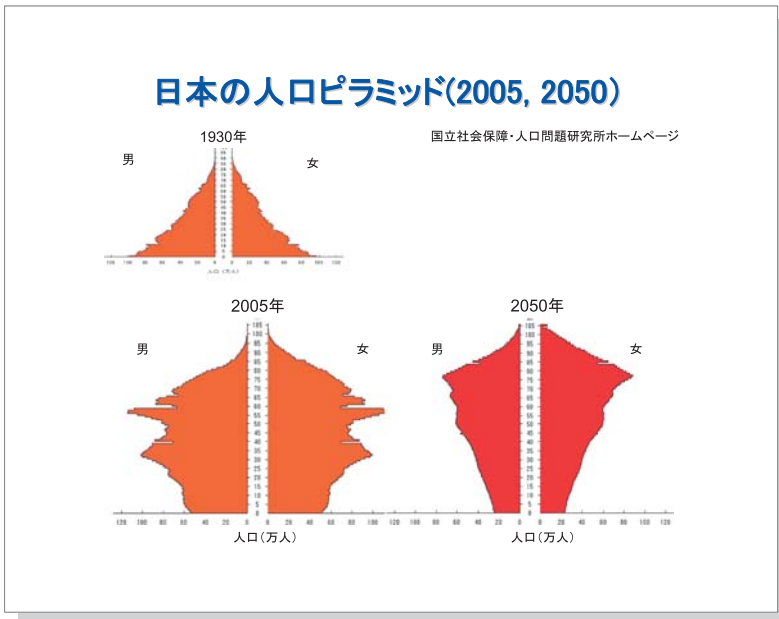
- 加齢に伴う疾患、感染症

本日お話しすることの内容は、ここに書いたとおりであります。まず最近の、10～20年の医学医療の進歩を考えると、三つの大きな要因があると思います。

一つは基礎科学の、非常に顕著な進歩であり、ここで多くのシーズが生まれてまいります。ゲノミクス、あるいは分子生物学、細胞生物学、それから幹細胞研究などあります。

2番目には、技術の進歩を挙げることができると思います。医療については、画像診断、内視鏡をはじめ、さまざまな新しい技術が登場しておりますし、また、研究用の機器も開発され、基礎科学の伸展に大きく貢献しております。

第3は、疾患の変貌であり、これによってニーズの変化が起こっています。特に加齢に伴う疾患が、高齢者の増加とともに大きな課題になっております。かつては感染症が、医学医療の最大の課題でありました。現在も、グローバル化とともに、新しい感染症が常に、我々を脅かしていますけれども、今日は、加齢に伴う疾患の最近の動向を最初にお話し申し上げたいと思います。次いで、その背景となる基礎科学について触れ、最後に、先ほど大川博士もお話しになりましたが、臨床研究の重要性について述べたいと思います。

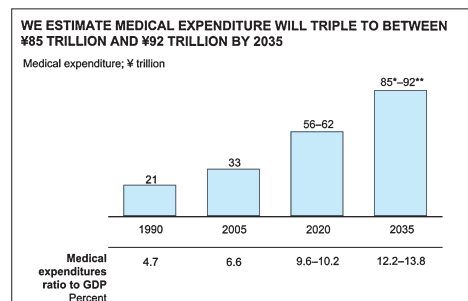


このスライドは、いわゆる人口ピラミッドを示したものであります。人口ピラミッドは各年齢で、男子と女子の人数をプロットしたもので、1930年の日本の人口ピラミッドは、典型的なピラミッド型で、これがプロトタイプでありました。ところが、現在の人口ピラミッドには、二つのピークがあって、ちょうど糸巻きのようになっています。上が、戦後生まれたいわゆるベビーブーマーであり、下が、そのベビーブーマーの子供の世代であります。やがて上のほうはいなくなりますから、2050年になりますと、ベビーブーマー二世が80歳ぐらいになって、人口ピラミッドは図のように逆転するわけあります。

これは日本の将来にとって大変大きな問題で、我々が今後もっと真剣に考えていかねばならないところであります。このように高齢者が増えてまいりますと、日本における医療費も当然のことながら増えてまいります。

これは McKinsey の推計でありますけれども、2020年には、50兆を超えるという予想をしております。先だって、アメリカのNIHのデータがでましたけども、NIHは10年先に倍増するという予想をしております。すでにアメリカはGDP比で日本の2倍の医療費を使っておりますが、それが、10年後に、現在の日本の4倍になるという予想であります。世界のどの国も、この、医療費の増加に直面せざるを得ない状況であります。

日本における医療費の予測



Prediction based on

- 1) Increase of aged population
- 2) Progress of medical technologies
- 3) Improved health care delivery

by McKinsey & Co. 2008

これに対してどのように対応するのか、いくつかの方向がありますが、本日はその中で、加齢に伴う疾患に対して、どのように対応すべきかということについてのみお話しをしたいと思います。高齢者に多い病氣としては、いうまでもなく、まずガンがあります。ガンの発生は、加齢とともに増加します。現在の日本人はおよそ二分の一が、ガンにかかりますし、およそ三分の一はガンで亡くなるという状況であります。それから心臓血管系疾患が重要で心臓と脳の両方合わせますと第一位の死因になります。その基礎となるのは、糖尿病、高血圧、あるいはメタボリックシンドロームと呼ばれる病態であります。それから、認知症、

あるいはパーキンソン病等の神経変性疾患も大きな課題であります。さらに、骨関節疾患、それから、目、耳等の感覚器の疾患。これらが大変重要な問題になって来ると思います。特に Quality of Life ということから考えますと、こういった病氣は、大きな意味を持ってまいります。

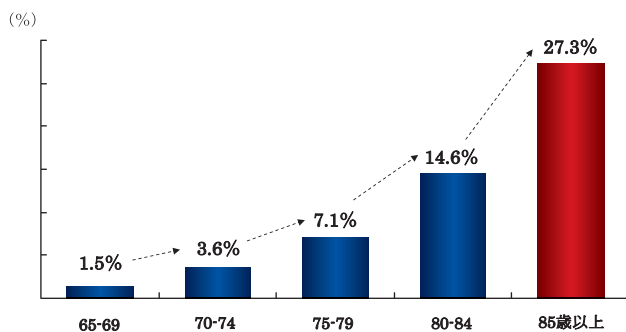
これらの、加齢に伴う疾患には幾つの特徴があります。まず第一は、遺伝素因と環境因子の相互作用によって発症することです。しかもその遺伝素因は、一つの遺伝子の変化ではなくて、多数の遺伝子が関与した、いわゆるポリジーン疾患であります。従って、その解析は、大変難しいわけで、あとでこのことは少しお話ししたいと思います。二番目には、エイジング、加齢と密接に関係しているということであります。それから三番目には、非常に長い無症候期、症状を示さない時期があります。従って、健康と病気の判別は、ほとんど不可能であります。

加齢に伴う疾患とその特徴

- がん
- 心・血管系疾患
糖尿病、高血圧／メタボリック・シンドローム
- 認知症、その他の神経変性疾患
- 骨・関節疾患
- 感覚器(眼・耳)疾患

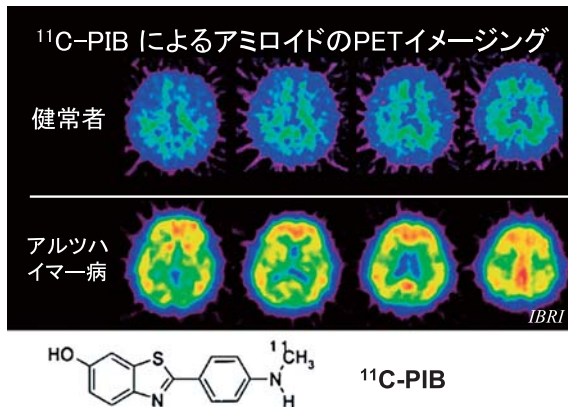
遺伝素因と環境因子の相互作用
加齢(Aging)と関係
長い無症候期
健康と病気の判別が困難

年齢層別の認知症の出現率 5歳毎に倍増する！



加齢が極めて重要であるという証拠を一つお示ししますと、これは認知症の出現率であります。65歳以上、5歳刻みで、日本人の認知症の有病率が示されておりますが、非常にわかりやすい結果で、5歳ごとに倍増します。85歳以上になると、有病率が非常に上がってきます。

アルツハイマー病の脳病理としては、大脳、特に皮質の萎縮がきわめて顕著であることが特徴です。組織学的にはご承知のように、老人斑と呼ばれる変化が出てきて、その主成分がアミロイド Aβ であります。この蓄積が神経細胞を障害し、細胞死を起こしてくるわけです。もう一つは、Neurofibrillary tangle と呼ばれるものがあり、この主成分はタウタンパクであることが、東京大学の井原博士らの研究で明らかになっています。



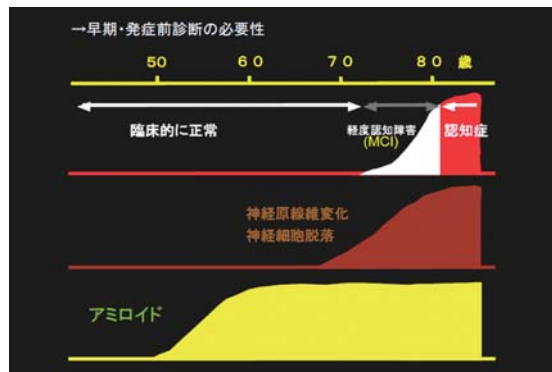
アルツハイマー病のPETイメージング
アミロイド(PIB)のイメージングを示す

千田による

最近になって、PET (position emission tomography) を使って、アミロイド Aβ のイメージングが可能になってまいりました。いくつかの PET リガンドがありますが、従来、世界で一番よく使われているのが、PIB であります。アルツハイマー病 (下) では、コントロール (上) に比し、アミロイドの沈着がきわめて顕著であります。ただ、アミロイドの沈着があっても、臨床症状の出ない人もあり、その理由は現在、まだ、よくわかりません。それから、こういった方法では、一定の大きさのプラークは検出できますが、小さなプラークの検出ができない。小さなプラークの方が、神経細胞死には大きな役割を果たしているという見解もあり、これについては、今後さらに研究が必要であると思います。

それでは、こういった変化がどのような時間的経過で起こってくるかということでもあります。臨床症状があらわれる最初は軽度の認知障害、MCI (mild cognitive impairment) という状態で、やがてはっきりとした認知症に移行します。この時期が、80 歳ぐらいであるとしたしますと、実はアミロイドの沈着は、もう 50 歳ぐらいから始まっているわけです。そして、それにかかなり遅れて、タウが沈着して、神経原線維化変化が起こります。このように、アルツハイマー病は、非常に長い経過をもって、発症してくることが、明らかになってまいりました。

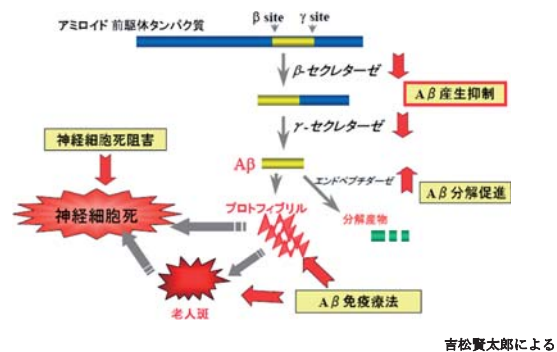
アルツハイマー病の症状が現れる前から 病理学的変化は進行している



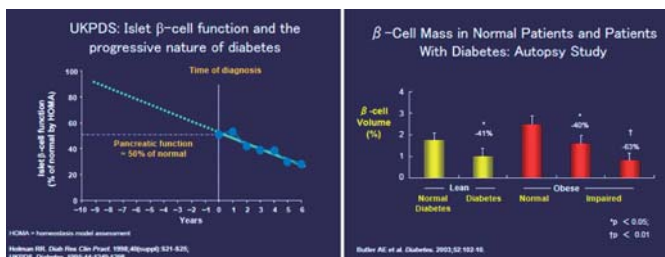
井原による

このアルツハイマー病の治療としては、一番最初は、アセチルコリンエステラーゼの阻害剤が用いられました。杉本先生のアリセプトのような、非常に良い薬ができてきております。しかしこれは、あくまでも対症療法であり、より原因に近いところで、治療法を開発していくことが必要です。現在のところ、先ほど申し上げました、アミロイド A β の蓄積がどのようにして起こってくるのか。そして、それがどのように病気の進行に関与していくのかということについて、まだ完全にはわかっておりませんけれども、この A β を減らすことが、これからの薬の開発の焦点であろうかと思えます。すなわち、アミロイド前駆体タンパク質を水解して A β を切り出してくる β -セクレターゼ、あるいは γ -セクレターゼという酵素を阻害することによって、A β の産生を減らすか、または A β の分解を促進する。あるいはまた免疫療法により、蓄積した A β を排除していく。さらには神経細胞死を阻止する、こういった薬剤の開発が期待されているわけで、今すでに、全世界でいくつかの種類の薬の臨床試験が行われているところであります。

アルツハイマー病の病態改善薬創出を目指した多面的な取り組み



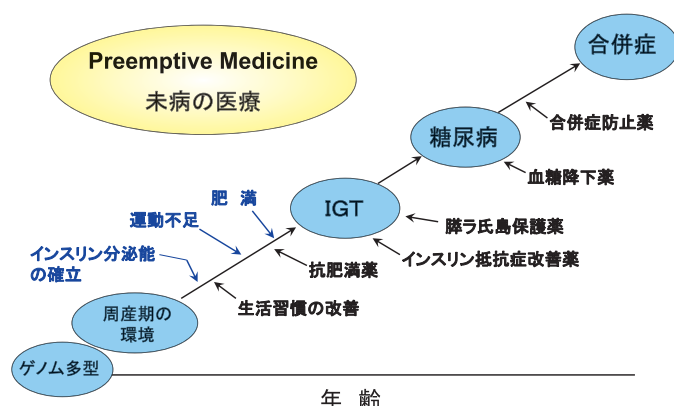
2型糖尿病における β 細胞容量とインスリン分泌能



もう一つの例を挙げたいと思います。それは、2型糖尿病であります。左図は、HOMA といってインスリン分泌能の非常に簡単な指標であります。その経過を示したものです。点線が発病の時期で、その後患者さんの経過を追っていきますと、インスリン分泌能は、漸次、ほぼ直線的に低下をしております。これを逆に外挿いたしますと、非常に長い時間かかってインスリン分泌能が落ちていることを示しています。すなわち、糖尿病という診断をする前からインスリン分泌能の低下があるわけがあります。インスリンはご承知のように、膵臓の β 細胞でつくられますが、右図は β 細胞の容量 (マス) を示したものであります。

左二つがやせている人、右三つは肥満者です。左端が正常のやせている人ですが、肥満をすると、 β セルマスが増えてまいります。これは、肥満をすることによって、インスリン作用の障害が起こりますので、それに打ち勝つためにインスリン分泌が増加するためです。肥満をすることによって β 細胞のマスを増やせない人は、糖尿病になってまいります。また、痩せている人でも、糖尿病になりますと、 β 細胞のマスが少なくなってまいります。この β 細胞のマスの減少がどのような形でいつ起こるかということについて、研究が始まっていますが、まだ解明されておりません。

糖尿病の発症機構と治療



2型糖尿病は、しばしば家族内に発生しますので、遺伝素因のあることは、明らかであります。その研究は、最近大きく進んでおりますが、あとで少し触れたいと思います。遺伝素因だけでなく、もう一つ、周産期の環境が大変重要であるという指摘がなされています。これは、胎生期の後半、妊娠中の最後の三分の一の期間（第3トリメスター）から、生まれて間もなくのときの、栄養状態によって、プログラミングが起こるとい考え方が有力であります。従って、もう離乳する頃にはほぼインスリン分泌能が確定している可能性もあります。すなわち、ある遺伝素因と、周産期の環境によって、インスリン分泌能が最初から低い人がかなりいると推定されます。こういった人たちが、運動不足、肥満等になりますと、やがて、糖代謝が低下してIGT（Impaired Glucose Tolerance）という状態になります。これはいわば、糖尿病の予備軍で、軽度の血糖の異常を伴う状況であります。さらに進みますと糖尿病になり、それから、血管系の合併症を起こしてきて、死に至るといことになるわけです。

糖尿病に対して、従来はまず血糖降下を目標として薬が開発されました。血糖降下剤であります。例えば、スルフォニル尿素剤などがその代表であります。スルフォニル尿素剤を投与しますと確かに血糖は下がりますが、次第に膵臓のインスリン分泌能が低下していき、やがて薬が効かなくなります。これを二次無効と言います。それから合併症防止薬も重要であります。これはなかなか良いものが開発されていません。そこで、将来は、もっと違った薬の開発が必要になるとい思います。例えば、肥満は糖尿病を起こす誘因になりますから、抗肥満薬は有効であると思います。それから、先ほど大川博士がお話しになったピオグリタゾン、インスリン抵抗症改善薬であります。こういった薬は今後さらに増えてくる可能性があります。それから、膵臓のラ氏島の細胞減少を防ぐ保護薬ないしは再生を促す薬は、これからの糖尿病の治療薬として最も注目されるべきであります。

加齢に伴う疾患へのチャレンジ

- 発症前診断
ゲノム、画像診断、その他
- 早期治療への挑戦(一次予防)
低分子薬、低価額、少ない副作用、生活習慣の改善
- 進行の阻止(二次予防)
- 再生医療

すなわち、これからの医学医療は、英語でいえば、Preemptive Medicine（先制医療）が重視されると思います。Preemptive は、先取りをするということ、すなわち、発病する前に、その病気を診断して、治療をしていくということでもあります。漢方では未病という言葉がありますが、これがほぼそれに相当しますが、未病は検査所見の異常はあるが本人が気付かない状態で、少しニュアンスが違います。高齢者に多い病気はすべて、この「先制医療」が、非常に重要であって、これによってたとえ病気がある程度進行していても、臨床症状があらわれないようにすることが可能になると期待されます。これから加齢に伴う疾患が非常に増えていくわけでありませけれども、それへのチャレンジとしては、一つは発症前の診断があります。例えばゲノムで遺伝素因を解明する。画像診断をする。あるいは、血液中のバイオマーカー等を見つけていく。それから、第二に早期治療への挑戦でありまして、これは「未病の医療」であります。生活習慣の改善は、ひとつの有力な方法で、例えば、メタボリックシンドロームで、ある程度有効であります。認知症等になりますと、現在のところ、まだ生活習慣との関係がよくわかりません。従って、今後、これは薬の開発が重要な分野になると考えられますが、まだ難しい点もあろうかと思えます。それは、副作用が少なくないといけない。それから、何十年と飲まないといけないわけですから、低価格でないといけない。やはり低分子薬でないと飲みにくいということがあります。三番目には、早期に診断をして、進行を阻止する、いわゆる二次予防であります。これについてはかなりの程度に薬が出てきている病気もありますけれども、まだまだ不十分で、さらに研究開発を必要とする領域であると思います。それから、進行してしまった病気につきましては、再生医療が不可欠であります。

ゲノムの多型 (polymorphism)

一塩基多型 (SNPs)

..... ATGGC **G** TTA
..... ATGGC **C** TTA

コピー数多型 (Copy Number Variant)

— — — — —
↓
— — — — — 500ヌクレオチド以上

その他の多型

欠失、挿入、逆位など

次に最近、ゲノムの研究が進んでおりま
すから、発症前診断に必要な遺伝素因の解
明がいつ頃できるのかということについて
お話ししたいと思います。ご承知のよう
に、わたくしどものゲノムはおよそ 30 億
塩基対からなっております。A、T、G、
C という四文字が 30 億並んでいるわけ
です。その中で、個人によって一つだけ違っ
ているところ、例えば G のところが C に
なるという、一塩基多型、SNPs が、わたく
しどものゲノムの中には、およそ 600
万、あるいはそれ以上あります。そのうち
の一定の数のものが、病気の発生とか、薬
が効くか効かないとか、副作用が出るか
出ないかという個人差に関係します。ある

いは我々の体型、身長、体重、髪の毛の色、瞳の色、いろんなものに関係すると考えられております。SNPs 以外に、コピー数多型も最近注目されています。これは、遺伝子の一定のセグメント、500 ヌクレオチド以上ですが、その数
が変わるものです。本来、ゲノムは遺伝子をワンセットずつ、2 個持っているのが普通ですが、それが 1 個になっ
たり 5 個になったりする。こういったコピー数多型もかなり重要であるということが、最近言われております。それ
から、そのほか一部が抜け落ちている欠失、あるいはヌクレオチドが入っている挿入、あるいはこれが逆に入ってる
逆位、本来あるべき場所じゃなくて別の場所に存在するトランスポジション転座。そういった変化もあるわけです。
このようなゲノムの多型の中で、もっとも早くから注目されたのが一塩基多型であります。これは、検査が比較しや
すいということ、それから、個人差がきわめて顕著であるので、一番重要ではないかと考えられたからであります。

そのために、全ゲノム関連解析が行われ
ました。Genome-wide Association Study
で、GWAS と略称されております。ご承
知の方も多いと思いますが、これは、病気
のある人とない人で SNPs を全部調べ、病
気との関連を明らかにしていくという方法
です。従って、かなりたくさん症例につ
いて行うことが必要で、日本でも、2000
年のミレニアムプロジェクトで始めまし
た。当時はなかなかうまくいきませんで
した。その理由の一つは、解析技術が、ま
だ、未熟であったからです。しかし現在
では、ご承知のようにいろんなハイスル
ープットの解析技術が出てきて、一つの
チップの上で、50 万、100 万という
SNPs を調べることが可能になって
きました。もう一つは、ハプロタイプ
という、ゲノムの構成に関する情報が
国際協同研究で蓄積されてきて、
効率的に SNPs を選択することが
できるようになりました。

全ゲノム関連解析

(Genome-wide Association Study : GWAS)

解析技術の進歩

SNPsのハイスループット解析

Haplotypeの解析

効率的なSNPsの選択

こういう技術的なブレークスルーがあったおかげで、ここ2、3年の間に、GWASが、非常に多くの病気、あるいは、身長などの表現型との関連が研究されてまいりました。例えば、2型糖尿病について見ますと、18の部位が知られております。このあとで、さらにいくつか増えております。それから肥満では17の部位、これももうちょっと増えているんじゃないかと思いません。非常にたくさんの遺伝子が関与していることが明らかになってきたわけです。2型糖尿病は、従来、インスリンの分泌障害が、一次的な原因なのか、それともインスリンの作用障害が一次的な原因なのかということについて、非常に長い論戦がありました。

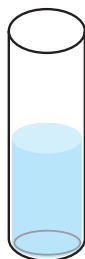
しかし、最近GWASによって見つかった遺伝子は、ほとんどインスリン分泌、あるいは膵ラ氏島に關与する分子であります。したがって、インスリン分泌の低下が、最も重要な、2型糖尿病の発症の要因になると思われます。欧米人では、TCF7L2という遺伝子が、一番アソシエーションの頻度が高く、アジア人ではKCNQ1という遺伝子が、最も関連の高い遺伝子であります。しかし、高いと言いましても、オッズ比で見ると、1.4ぐらいであります。すなわち、これを持っている人が糖尿病になる率は、持っていない人の1.4倍程度で、その他の多くのSNPsは1.1倍とか1.2倍程度です。従って、例えば糖尿病について18の全部を持っている人と、これを平均ぐらいしか持っていない人を比較してみると、全部持っている人でも糖尿病になる率は2倍ぐらいです。非常にたくさんの、GWASの成績が出てきて、その中には、かなりオッズ比の高いものも見つかってきておりますが、まだ、多くはオッズ比の低い、従って一つ一つの遺伝子の関与が低い遺伝子であります。

肥満及び2型糖尿病のGWAS

2型糖尿病	18 loci
インスリン分泌、代謝に關与 TCF7L2、KCNQ1などは膵ラ氏島で発現	
肥満	17 Loci
神経系の機能に關与 視床下部の重要性	
両疾病に共通	FTOのみ

GWASの問題点と今後の課題

- 個々の遺伝子の関与が低い理由
 - アレル頻度は低い浸透率の高い遺伝子
 - SNPs以外の多型
 - エピゲノミクス、環境因子
- 関連遺伝子と疾患の発生機構
 - 遺伝子発現ネットワーク、タンパク質ネットワーク
 - RNAiなどの技術
 - iPS細胞
- 全ゲノム解析



GWAS研究の現状

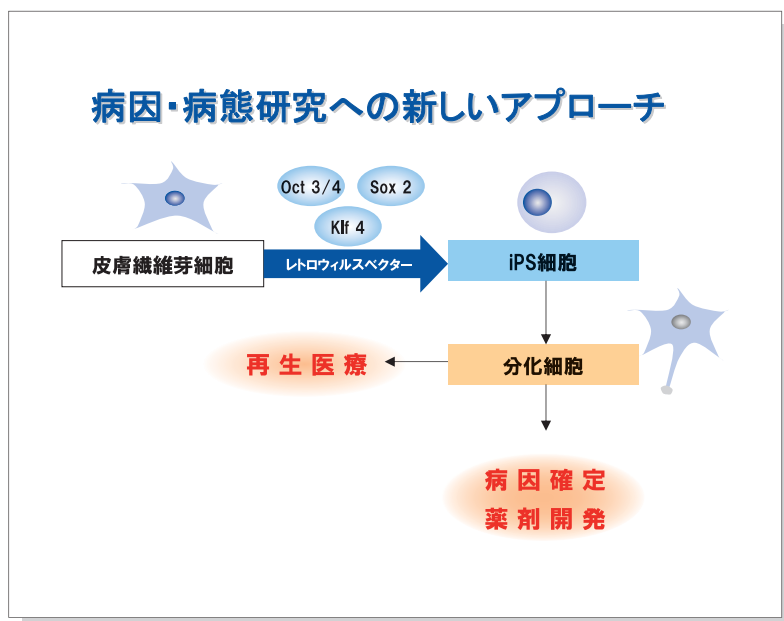
従って、GWASに関しては、現在、図のような二つの見方があります。水が入っているコップを見て、ある人たちは、もう半分水が貯まってきた。非常に見込みがあると考えます。別の人は、まだ半分でほとんどわからんのではないかと考えている。そういう状態であろうと思います。問題は、一つ一つの遺伝子の関与が低い理由は何かということです。一つは、こういった病気はいずれもCommon Disease、ありふれた病気ですから、恐らく遺伝子の変異もCommonなものだろうと考えて、アレル頻度の一定以上のもの。5パーセントとか、あるいは少なくとも1パーセント以上ぐらいの頻度のSNPsしか選んでないわけです。しかし、それ以下であっても

非常に浸透率の高い遺伝子があるんじゃないかと考えられ、そういうものが今少しずつ見つかってきております。すなわち Common Disease、Common Variant ではなくて、Common Disease、Multiple Rare Variant であるという考え方です。それから、今までのハイスループットの解析はほとんどが SNPs でした。最近になって、コピーナンバーの多型もかなり調べられるようになってきましたが、まだ技術的にも若干問題が残されております。従って、SNPs 以外の多型が関与する可能性もあるわけです。それから、エピゲノミクスというのは、ご承知のように、ゲノム自身の変化ではなくて、遺伝子の発現が変化して、その変化が細胞の世代を越えて伝わるものですが、それが関係していることもあると思います。例えば糖尿病で、胎生期から出生後間もない時期の栄養が、将来のインスリン分泌能を決めるんじゃないかという仮説が、有力でありますけれども、その場合には、エピゲノミクスで、説明できると思います。それから、環境因子が関係するわけですが、環境因子と遺伝素因の相互関係を解明するための研究手法としてどのような方法があるか難しい課題になってきています。こういった状況の中で、ひとつ期待されているのが、全ゲノムの解析であります。

過去 30 年間、DNA 解読技術がどのように進んできたか。1980 年の始まった頃は、1 日にほんの数個しか解析できなかったのが、現在では非常に進んでおり、やがて 1 日ぐらいで、一人のすべてのゲノムを解析する技術が完成するのではないかと思います。従って、これからの一つの方向として、個人のゲノムの全部の DNA 配列を読んでもしまうということになると思いますが、問題は、インフォーマティクス、すなわち情報技術が、それに伴って進歩していきませんか、解析ができないことになるわけです。従って、並行してインフォーマティクスの研究が必要になるかと思います。

ゲノム研究と関連して、注目されているもう一つの新しいブレイクスルーが、山中伸弥教授による、人工多能性幹細胞、iPS 細胞の導入であります。山中グループは、皮膚の繊維芽細胞のように、既に分化した細胞に、3 個ないし

は 4 個の遺伝子を導入することによって、ES 細胞と同じような、いわゆる万能細胞に変えることができることを発見しました。これは非常に大きな業績で、山中さんは、今年ラスカー賞をもらっております。iPS 細胞は、二つの方向で使えると期待されているわけです。一つは、これをもう一度例えば、神経細胞に分化させてこれを再生医療に使う。糖尿病の場合ですと、膵臓の β 細胞にうまく分化することができれば、これを糖尿病の治療に使うことができるわけです。もう一つは、この分化した細胞を使って病気の原因を究明したり、あるいは薬剤開発に応用する。あるいはまた、薬の副作用の予測をすることが可能になるわけであります。



アメリカのある研究グループは、脊髄性筋萎縮症 SMA という常染色体性劣性遺伝の患者さんの皮膚から iPS 細胞をつくることに成功しました。この iPS 細胞の SMA タンパクは減少をしており、試験管の中で培養を続けていきますとやがて変性が起こってくることを明らかにしております。従って、この細胞は、SMA 遺伝子の異常があると、なぜ神経系の変性が起こるのかということを解明していく上に非常に有力な手段になりますし、それを使って、新しい薬剤をみつけていくことも可能になる可能性があります。

病因の解明、薬物開発へのiPS細胞の応用 —期待と課題—

- 疾患モデル動物のない病気
- 動物モデルと人の病気の相違の克服
- 試験管内での研究が可能
- 標的薬の発見が容易

- エピジェネティクスの検討が必要
- 環境因子、加齢の影響の検討が困難
- 周囲の細胞との相互作用が不明

先ほどの話しにもありましたように、疾患モデルは、病気の本体を明らかにするためにも、薬の開発のためにも必要であります。しかし、疾患モデル動物のない病気もたくさんあります。最近では遺伝子ノックアウトなど、いろんな方法を使って疾患モデルが増えてきておりますけれども、まだないものもたくさんあります。それから、動物モデルがあったとしても、それが人の病気と同じかどうかという保証の限りではなく、多くの場合に違いがあると思います。それから、動物でなくて試験管の中で研究ができれば、もっと研究がしやすいわけでありまして。特に薬の標的を見つけていく、あるいは、標的薬を発見していく上では、細胞を使った方が容易であります。そういう意味で、iPS 細胞への期待は、非常に大きいものがあります。しかし、まだ残された課題もあります。一つは、エピジェネティクスがよくわかっていません。従って、今後、エピジェネティックな変化を詳しく調べていって、それが我々の身体の細胞と類似してるかどうかということを実証していかないといけないわけですね。それから、多くの病気、特に高齢者に多い病気は、環境因子が絡んで起こってきますし、加齢の影響もあります。こういった要因を、細胞レベルでどうやって検討していくのかということも課題であります。それから、身体の中では、周囲の細胞とのあいだにクロストークがあるわけですが、培養細胞では、それがありません。従って、まだ解明され、解決されねばならない、いくつかの課題があるわけですが、iPS 細胞は、今後、臨床に非常に大きく利用されるポテンシャルを持っていることは確実であります。

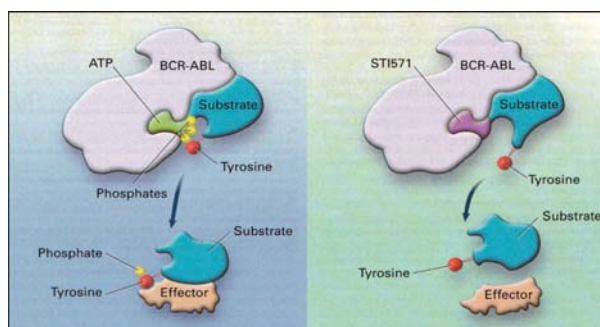
医学の進歩を創薬にどう生かすか

1. 標的分子の同定と立体構造の解明
2. ケミカルバイオロジーの活用
3. インシリコ法の応用
4. リード化合物の再適化
5. 非臨床試験の革新
6. 合理的かつ迅速な臨床試験

このように最近のゲノム研究、あるいは幹細胞研究等の基礎研究の進歩はめざましいものがありますが、これを今後どうやって創薬に活かしていくのかということが、大きな課題になってまいります。ここに書いたことの多くは、先ほどお話しされたことですが。わたくしは、最後の、医者が関係する臨床試験のことに焦点を合わせて、少しお話しをしたいと思います。

創薬において、標的を見つけて、それに結合する薬を開発していこうという方向の、一番はじめは、慢性骨髄性白血病のグリベックではないかと思います。慢性骨髄性白血病細胞には独特の染色体、フィラデルフィア染色体、PH1 染色体があるということが、すでに 1960 年頃に見つかりました。この染色体は、9 番目の染色体と、22 番目の染色体の間の相互転座によってできることがわかったわけです。これは、慢性骨髄性白血病のおよそ 90 パーセントに見られる非常に頻度の高い変化であります。この相互転座により、BCR-ABL というキメラ遺伝子が、出来ます。ABL は鳥で見つかったガン遺伝子であります、哺乳動物では、弱い作用しかありません。ところが、BCR と結合しますと非常に活性が強くなり、これが過剰増殖、アポトーシスの抑制、あるいは細胞接着の解除など、ガン化に深く関わっていることが明らかになりました。そこで、この BCR-ABL を抑制する薬剤を見つけようという研究が進み、BCR-ABL の ATP 結合部位に結合する薬剤によって、基質のリン酸化を防ぐことができることが明らかになったわけです。これを推進した Druker さんらは、今年のラスカー賞の臨床医学賞を受けております。この薬は、白血病治療に大きな革命をもたらしました。従来、白血病の治療では、細胞の分裂、増殖を一般的に抑制する薬を使いますから、いろんな細胞の分裂が抑制されて、非常に大きな副作用を起こしてまいります。ところが、この薬は、BCR-ABL だけを抑制するわけですから、副作用が非常に少ない。従って外来で簡単に治療ができて、しかも薬を飲んでいると、長期間良好な状況(寛解)を保つことができることが明らかになりました。もちろん、一部にはエスケープして抵抗性のものも出てまいりますけれども、それに対してはまた、新しい薬の開発も進んでおります。

STI571の作用機構



(Goldman et al, NEJM 2001)

NIHの分子ライブラリー計画

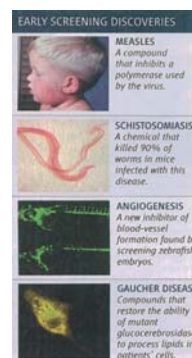
- **Molecular Library Initiative of NIH**

NIH Chemical Genomic Center
と10スクリーニングセンター

- **予算 \$100M/年**

Cpd ~300,000

Research Probes 62



Science 321 : 764, 2008

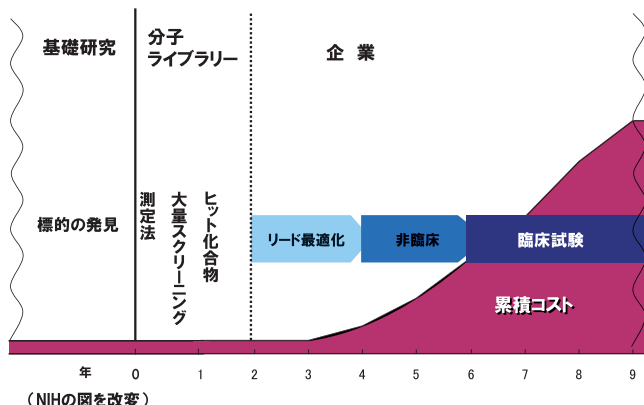
こういったことから、先ほどのお話しにも少しありましたように、病気の発症、新薬にかかわる標的を見つけて、その標的に結合する薬を開発しようという動きが、全世界的に起こってきました。特に米国のNIHは、ロードマップを作り、Molecular Library Initiativeを始めました。これはNIHに、Chemical Genomics Centerを作ると同時に、全国に10カ所のスクリーニングセンターを作り、かなりの予算を投入して、新しい薬の開発に乗り出しました。図は昨年のサイエンスから引用したものです。四つの病気について、ヒット化合物が出てきたということです。しかし、たくさんのお金を入れてたった四つかという批判がかなりあったようです。この前、NIHの前の長官である、Zerhouniさんに出会いました。彼はこのプロジェクトを進めた人でありますから、非常に強気で、現在は150ぐらい見つかってるよ。だからそのうちには、やがて臨床に应用されるものが出てくるに違いないと言っておりましたが、こういったアプローチがどこまで成功するか、ちょっと予測ができないところであります。

日本の分子標的薬開発に向けたプロジェクト

- 個々の細胞での重要な遺伝子を見出すための遺伝子発現ネットワーク研究 (2004~2008)
- タンパク3000プロジェクト (2001~2005)
- 標的タンパク研究プロジェクト (2007~)
- 理研NMRセンターの企業への開放 (2007~)
- ケミカル・バイオロジー、in silico薬物開発

日本におきましても、ミレニアムプロジェクト以降、いくつかのプロジェクトが動いています。例えば、タンパク3000プロジェクトで、3000以上のタンパクの立体構造を明らかにしています。そのあとでは、標的タンパク研究プロジェクトが動いております。それからまた、遺伝子発現ネットワークの研究もやっており、こういう中から、新しい薬が出てくることを、政府も期待をしているわけであります。

標的分子から薬物開発への道程

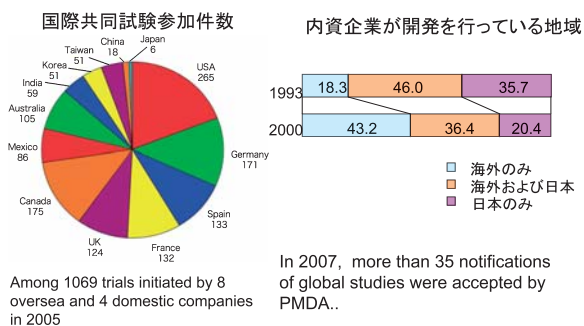


しかし、薬の開発は、決してそれほど簡単なものではないと、わたくしどものような素人も考えております。先ほど、お話がありましたように、現在、基礎研究が進んでおり、薬の標的になるタンパク質の数はどんどん増えていっております。それから一方では、分子ライブラリーもできていますので、適当なアッセイ法を確立して大量スクリーニングをやれば、ヒット化合物を見つけることも可能であろうと思います。問題は、そのあと、リード化合物を最適化して、非臨床試験、臨床試験をいかに、効率的に行っていくかということでありませう。図には、累積コストを書いておりますが、累積コストは、特に臨床試験が始まり

ますと、非常な勢いで増えてまいりますので、非臨床から臨床試験を、いかに効率的に行うかということが、一つの大きな課題ではないかと思っております。日本は、残念ながらこの臨床試験が大変遅れておりますが、これは我々、医学に関係したものの責任であろうと思っております。ご承知のように、数年前までは、ブリッジングプロトコルが一般的でありました。ブリッジングと言いますのは、どこかの国で承認された薬を、別の国に持ち込むときに、完全な臨床試験ではなくて、用量反応関係と、それから、PK、PDをやればそれによって承認するというものです。

ただ、それでも時間がかかりかかりますので、ここ3、4年前からは国際的に同時に始める、グローバルクリニカルトライアルが始まってまいりました。図右はその、グローバルクリニカルトライアルに参加しているプロトコル数を示したもので、アメリカが最高です。次いでヨーロッパ諸国があります。アジアでは、インドがトップで、その次が韓国ですね。それから中国、台湾、中国、日本。日本の下の細いのがベトナムであります。日本の臨床試験、国際的なグローバルトライアルへの参加プロトコル数は、世界で最も少ない状態です。それから、日本で開発された薬を、どこで臨床試験してるかということですが、左図に示すように、海外のみでやってるのがどんどん増えていってる。従って、日本の臨床試験をどうやってこれから推進していくのかということ、大変大きな課題であります。

国際共同試験と日本



Global Clinical Trials except Japan !!

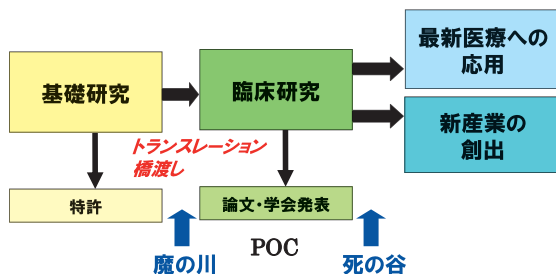
(北里大学東病院治験管理センター長 熊谷雄治氏による)

臨床試験の遅れには、いくつかの原因があると考えております。一つは、日本の大学の医学部での、我々の従来の関心は、どちらかといえば、病気の原因を解明するという方向にありました。従って、患者さんそのものではなくて、患者さんから得たいろんな試料、あるいは動物を使って病気の原因を解明していくという方向が主流であったわけであり、患者さんを直接対象とした研究への関心が乏しかったと思います。それから、臨床研究を支援するためには、あとでお話しますが、いろんな人材が必要です。その人材を育ててきませんでした。例えば、生物統計の専門家が必要ですが、日本の大学の医学部で、生物統計の部門を持っているのは5つしかありません。薬学も、6つぐらいしかないと思います。いずれも一部門ですね。ところが、アメリカは非常にたくさん養成しており、例えば、ハーバードのパブリックヘルス・スクールのデパートメント・オブ・バイオスタティスティクスには、50人以上のファカルティメンバーがいて、いつも60人以上の大学院学生がいるわけです。非常にたくさんの専門家を養成していますが、日本はその点では、大きく遅れてしまいました。それから、臨床研究を実施する機関。これが、かつてはゼロでした。ただ、2001年か2002年ごろから、ようやく文部科学省もその問題点に気づき、いくつかの機関に臨床研究センターを作っていますけれども、アメリカ、お隣の韓国等の外国に比べて、その規模はまだ極めて小さいものであります。それから、規制当局の問題。これも非常に大きな問題で審査に大変時間がかかります。それから、健康保険との関係も問題です。PMDA、医薬品医療機器総合機構に届け出をして行う試験の場合には、混合診療が認められますけれども、それ以外の場合には認められないわけです。そのために、非常に臨床研究が難しくなります。それから、研究費も少ないという問題もありますし、大学人にトランスレーショナルリサーチに対する誤解もあったんではないかと思えます。

日本において臨床研究の推進を阻む壁

- 患者立脚型研究(POR)への関心の欠如
- 臨床研究を支援する人材の不足
- 臨床研究を実施・支援する機関の欠如
- 規制当局の問題
- 健康保険の問題；
混合診療(研究的診療)の禁止
- 患者立脚型研究(POR)の研究費の不足
- トランスレーショナル・リサーチの誤解

トランスレーショナルリサーチ(TR)の問題点とイノベーション



- ・時系列的研究開発体制で時間がかかりすぎる
- ・成功確率が低く経費がかかりすぎる
- ・臨床研究者でさえ論文発表で満足してしまう
- ・費用対効果や産業化の視点が乏しく出口まで到達しない

トランスレーショナル・リサーチの狭義の意味は、基礎研究の成果を活かして臨床に持ち込む、はじめて人で検討をすること(First In Man)を言います。ところが、ここでは、いわゆるプルーフ・オブ・コンセプト(POC: 仮説の検証)を得ることは可能であっても、これによって新しい産業の創出につなげたり、あるいはどこでも使える一般医療への応用ができません。狭義のトランスレーショナルリサーチだけでも、英語で「魔の川」と呼ばれるようにいくつかの障壁があります。しかし、トランスレーショナルリサーチの後はもっと難しい「死の谷」があって、なかなか乗り越えられないところであります。

臨床試験

- 治験

企業主導
医師主導

GCP(GLP,GMP)
治験届
承認申請

- 自主的臨床試験(機関内)

非GCP
非治験届
非承認申請

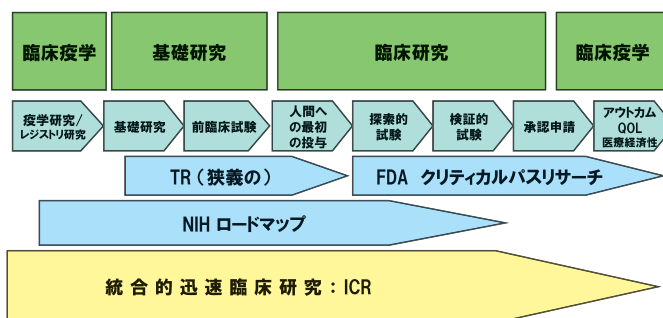
薬物、再生医療、細胞治療、
遺伝子治療、医療機器など

それに加えて、日本は、非常に特殊な臨床試験の形をとっており、二つのトラックがあります。一つはいわゆる治験と呼ばれるもので、かつては企業主導の治験しか日本では承認されていませんでした。ただ数年前から、医師主導の治験も行えるようになってきました。PMDAに治験届を出し、国際的なGCP、GLP、GMPといった基準に則って、試験を行っていく。その結果が良ければ承認申請をすることができます。ところが、もう一つのトラックがあり、これは自主的臨床試験であります。これは機関内の倫理委員会の承認を得れば、GCP等の基準に則らなくても研究ができる。この場合には、治験届も必要がないが、承認

申請はできない。結果が良ければ、その機関内だけで、いわゆる先進医療として承認される可能性があります。現在では、こういった自主的臨床研究を承認している国はほとんどないと思います。将来の方向は治験への統一でありますけれども、今の日本のレギュラトリ・エージェンシー、PMDAが、もっと質、量ともに充実いたしませんと、なかなか難しいと思います。

アメリカでも、トランスレーショナル・リサーチは、狭義に取る傾向が強いものですから、FDAは、今から7、8年前に、クリティカル・パス・リサーチという概念を提言しました。これは、図の臨床研究の後半をいかに効率的に進めていくかということで、いくつかの提言をしたわけです。日本は全体として、非常に遅れましたので、私どもは、統合的迅速臨床研究、インテグレイティブ・セレリティ・リサーチ(ICR)を提言しました。

臨床研究：TR から ICRへ



ICR 実現のための施策

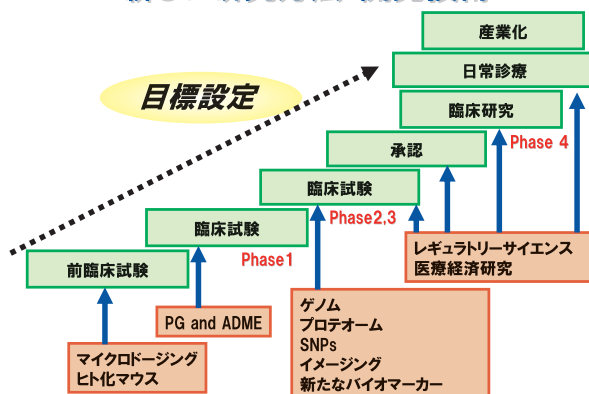
新しい評価技術の開発

研究のプラットフォーム(基盤)の整備

法律・規制などの改善

ICR ではまず臨床疫学の視点に立って、応用の範囲を推定した上で、基礎研究の成果臨床に生かすため、研究の目標を定める。この目標は、先ほど言いました、POC を取るための研究なのか、それとも、承認までもっていくのか、あるいは、特定の機関だけで行うのか、一般的な医療機関で行えるようになるのか。そういったゴールをあらかじめ設定します。それから、そこまでに至る各ステップを、できるだけ統合的に、効率的に行うのが ICR であります。そのためには技術開発が必要になります。

臨床研究の各フェーズにおける新しい研究方法・開発技術



例えば非臨床試験においては、マイクロドージングという方法が有用であろうと思います。また、現在開発が進んでいるヒト化マウスは、まだ、非臨床に十分使えませんが、近い将来、免疫系の応答を見るため使用されるのではないかと思います。それから、臨床試験に入りますと、ゲノム、プロテオーム、SNPs、イメージング、あるいはその他まだこれから開発していくべきバイオマーカーがあると思っています。

マイクロドージング

目的	薬物の吸収、分布、代謝、排泄 (人と動物の間の薬物動態の相異)
定義	動物での薬効量の1/100以下 または 100 μ g以下の候補物質の使用
前提条件	急性毒性
方法	^{11}C または ^{14}C 標識化合物 Accelerator Mass Spectrometry PET LC/MS/MS

マイクロドージングは、ご承知の方も多いと思いますが、薬物の吸収・分布・代謝・排泄を見ることが目的であります。動物実験から推定した薬効量の百分の一以下、または、100 マイクログラム以下の候補物質を使用し、急性毒性試験だけで人に応用できます。 ^{11}C で標識して PET で調べるか ^{14}C で標識して、Accelerator Mass Spectrometry で代謝を検討します。あるいは、量がやや多ければ、標識をしないで、LC/MS/MS を使って調べていくという方法もあります。これによって、非常に早い非臨床の段階で、薬物の吸収・分布・代謝・排泄を見ることが出来ます。しかも PET を使えば、体内分布も見ることが出来ます。例えば、向精神薬であれば、脳に入るか、入るとすればどこに行くのかということを知ることができるわけで大変有用な手段ではないかと思っております。日本でもようやくマイクロドージングが1年あまり前に承認されましたが、まだ新しい薬については実施されていません。

それからフェーズ2、3の段階では、SNPs が有用であります。またガンの場合には発現プロファイルも役立つと思われれます。最近ではさらにガンの全ゲノムの解析も進んでいます。それからプロテオミクス、メタボロミクス、イメージング等が有効であります。

Phase 2, 3推進のためのツール

- Snips : 薬物代謝、有効性、有害事象
Phase 3 の対象の選択
- 発現プロファイル : がん (例. イレッサ)
- プロテオミクス、メタボロミクス
- イメージング (PET, MRIなど)

ゲノミクスの応用例

- 塩酸イリノテカン(カンプト)の副作用防止
 - 肺がん、大腸がんに対する化学療法剤
 - 致死的な下痢、白血球減少
 - UDP-glucuronosyl transferaseにより解毒
 - UGTの多型:UGT1*28
 - UGTA1*27, UGTA1*6
- ゲフィティニブ(イレッサ)の作用
 - EGFレセプターのチロシンキナーゼ阻害
 - 非小細胞肺癌(日本人、女性、非喫煙者に有効)
 - がん細胞におけるEGFレセプターの突然変異例に有効(約70%)

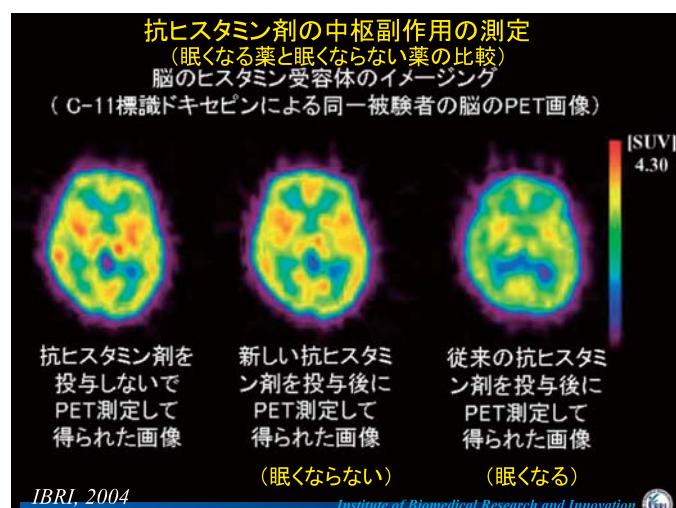
こうした方法が有用な例を、二つ挙げます。一つは塩酸イリノテカンで、これは日本で開発された抗がん剤でありますけれども、一部の例で、致死的な副作用が起りました。この副作用の起る人と、UDP-グルクロノシル・トランスフェラーゼという酵素の多型とのあいだに密接な関係があることがわかってきました。FDAは、すでにこれをラベルに書いて、この多型を調べるようにということを言っています。それからもうひとつは「イレッサ」という商品名のゲフィチニブという薬であります。これはEGFレセプターのチロシンキナーゼ阻害剤で、非小細胞肺癌でアジア人、女性、非喫煙者に有効であるということが言われてまいりました。その後、アメリカのグループによって、EGFレセプターの突然変異がある症例で非常に有効率が高いということが分かってまいりまして、現在さらに多数例についての、大規模スタディが進行中であります。もしこれが正しいといたしますと、あらかじめ何らかの方法でEGFレセプターの突然変異を確認しておけば、この薬が大変有効性が高いということが出来ます。

薬の薬理効果をPETで測定する

FDA:クリティカルパス
医薬品開発の効率化に、イメージングを活用する

抗ヒスタミン剤の中核副作用の測定

抗ヒスタミン剤(花粉症やアレルギーの薬、総合感冒薬の成分)をのむと眠くなることもあり、事故の原因となる。これは、抗ヒスタミン剤が、脳のヒスタミンH₁受容体に結合するからである。製薬企業は眠くならない抗ヒスタミン剤の開発に努めている。しかし眠くなったかどうかは主観的ではばつきも多い。PETでヒスタミンH₁受容体を測定することによって、少ない症例で客観的に薬理効果を測定することができる。



それから、PETにもいろんな応用があると思います。これは少し古いスライドですが、神戸の先端医療センターの千田博士のグループがやった仕事で、抗ヒスタミン剤の中核性副作用をPETで調べるという方法です。すなわち、¹¹C標識ドキシセピンを投与いたしますと、脳内のH₁レセプターに結合し、PETで証明できます。この前に脳に入る薬、従来の眠くなる抗ヒスタミン薬を与えますと、それが脳に入ってあらかじめレセプターをブロックいたしますので、¹¹Cドキシセピンの結合が減ってまいります。しかし脳に入らない抗ヒスタミン剤ですと、対照とほとんど変わらないので、あらかじめ副作用を推定できます。向精神薬の場合には、かなり早い段階でこういう方法を使えば、その薬効を推定することが可能になるのではないかと考えられます。

臨床研究のための施設に対する政府の支援

文部科学省

全国7拠点：北海道(三大学)、東北、東京、京都、大阪、九州の各大学、神戸先端医療センター

厚生労働省

全国10拠点：慶応義塾、北里、大分、千葉の各大学
 国立がん、循環器、成育医療、精神神経
 国際医療各センター、国立病院機構

全国30機関

臨床研究支援センター：神戸先端医療センター

臨床研究を実施するためには、大学等にセンターが必要となります。表は、最近、日本の政府が承認した臨床研究センターで、京都大学、それから、わたくしが今いる神戸の先端医療センターも含まれております。日本でも、こういった臨床研究をするセンターが少しずつ増えてまいりました。神戸の臨床研究情報センターは、全国のいくつかの大学でなされている臨床研究の支援を行っています。こうした支援センターも必要であると考えます。

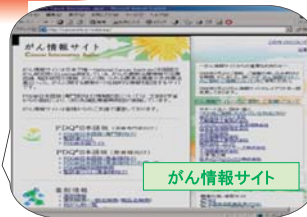
神戸臨床研究情報センター

～専門家集団による全国の大学等の臨床研究支援～
 (臨床試験指導医師、データマネジャー、生物統計家等)



トランスレーショナル・リサーチ

- 臨床研究計画書作成、データ収集・管理・解析・評価支援
- 診療情報、ゲノム情報の管理・解析手法の研究開発、人材育成
- 医療・医学に関する情報発信

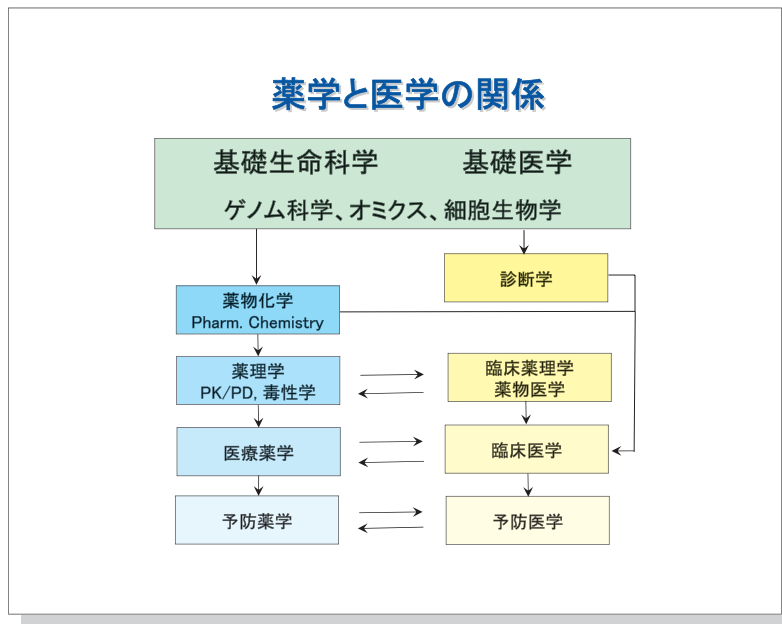


最後に、臨床研究に必要な人材について触れたいと思います。臨床研究を実施するのは、やはり医師であります。大学等でこういった医師を育成していくことは非常に重要であります。しかし、表に示すように医師以外に、いろんな人材が必要です。たとえば生物統計の専門家、プロジェクト・マネージャー、臨床研究コーディネータ、それからデータ・マネージャー、システム・エンジニア、規制科学の専門家です。それから、細胞治療の場合にはセル・プロセッシング・センターを運営しないといけな

臨床研究に必要な人材

- 医師(臨床研究の有資格者)
- 生物統計家
- プロジェクト・マネージャー
- 臨床研究コーディネーター(薬剤師、看護師、検査技師)
- データ・マネージャー
- システム・エンジニア
- 規制科学の専門家
- CPC (Cell Processing Center) の専門家
- 医用工学の専門家 など

いので、そのプロフェッショナルが必要です。デバイスの場合には、医療工学の専門家も不可欠です。すなわち、臨床研究を実施するのは、決して医師だけではなくて、非常に多くのプロフェッショナルの協力が必要であります。今後、薬学の卒業生がこういう分野で活躍する機会は、増えていくのではないだろうかと思えます。



この図は、少し間違っているところがあるかもしれませんが、医学と薬学の関係について私の考えをまとめたものです。日本の薬学は、どちらかといえば Pharmaceutical Chemistry から始まったように思います。そうして、そこで作られた薬が、臨床に用いられて、さまざまな成果を上げてまいりました。しかし、やがて薬理学が重要になりました。PK/PD、あるいは毒性学といったものであります。そして、少し遅れて、臨床薬理学が発展してまいりました。また、イギリスでは、Pharmaceutical Medicine という部局ができてまいりました。これは、臨床薬理学とほぼ同様の分野でありますけれども、どちらかといえば、薬の臨床試験に重点を置いています。こういったところで、薬学と医学の関係が、さらに密接になって参りました。それから、最近 10 年、20 年のあいだに基礎生命科学が大変進んでまいりました。今日お話したゲノム学とか、いろんなオミックス、細胞生物学等々であります。それによって、診断学は一層精細なものになって、これらが臨床医学に、大きく貢献をしております。また、これらが新しい薬物の開発につながっていているわけです。今後、臨床医学は、さらに発展しますが、さらに複雑になると考えております。それは我々のゲノム情報がどんどん増え、それに基づいたより精密な医学に移行していくと考えるからです。こういったことは医者だけで、とてもできるものではありません。従って、薬学の方々の支援が非常に重要になってきて、すでに、医療薬学と呼ばれる分野が発展し、学会もできております。しかし、高齢社会のことを考えますと、予防医学、あるいは予防薬学といったものが必要になってくるのではないだろうかと思えます。これはまだ、これからの新しい分野であり、先ほど言いましたように、「未病の医療」、あるいは「先制医療 (Preemptive Medicine)」をどうやって確立していくのか。これは、医学だけでなく、薬学やその他の関連の領域の方々の協力なしには行えない研究分野であろうと思えます。



そのために、医薬シーズの発見から非臨床試験が、まず必要であり、ここは、主として薬学の方の領域です。それから、臨床試験、これは、医師が中心になって、しかも薬学とか、その他のプロフェッショナルの支援を受けて、やるべきものであります。それから、今後いろんな技術開発が必要で、これには、多くの分野の人の協力が必要でありますし、産学連携も重要であります。また、規制科学の推進のために、官学連携をさらに推進していかないとはいけません。さらに臨床への、臨床医への助言も、これからの臨床薬学の一つの大きな課題になるのではないかと考えます。薬学の発展、これなしには今後の医学の発展も望めないということをお願いして、今日のわたくしの講演の結びとしたいと思います。どうも、ご静聴ありがとうございました。

薬学研究科 橋田先生ー

どうも、ありがとうございました。ただいま井村裕夫先生には、これからの医療あるいは医学研究の姿、また、その中におきます薬学の進むべき道につきまして、非常に興味深く、また示唆に富むお話しをいただきました。70年の歴史を経まして、これから、新しい一歩を踏み出す我々でございますけれども、ただいまのご講演は、我々にとって非常に励みとなるものだというふうに感じております。先生におかれましては、これからご健康にますますご留意をいただきまして、我が国の科学技術の発展、あるいはまた、薬学の全体の発展につきましても、お力添えをいただけたらというふうに思っております。それでは先生にもう一度拍手を送らせていただきまして、ご講演をおわらせていただきます。どうもありがとうございました。

京都大学薬学研究科 高倉先生ー

井村先生、橋田先生、どうもありがとうございました。

それでは、以上をもちまして、記念講演会を終了させていただきます。

どうもありがとうございました。

京都大学薬学部
創設70周年記念

70TH
Anniversary