

Title	新薬研究開発の成功に影響を与える要因の分析：アンジオテンシンII受容体拮抗薬研究開発の事例分析
Author(s)	奥山, 亮; 長田, 洋
Citation	年次学術大会講演要旨集, 25: 725-728
Issue Date	2010-10-09
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/9397
Rights	本著作物は研究・技術計画学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Science Policy and Research Management.
Description	一般講演要旨

新薬研究開発の成功に影響を与える要因の分析

-アンジオテンシン II 受容体拮抗薬研究開発の事例分析-

○奥山 亮、 長田 洋（東京工業大学）

1. はじめに

新薬の研究開発は、探索研究レベルにおいては、その成功確率がプロジェクトベースで 0.1%とも言われており¹⁾、研究開発型製薬企業が社内研究から市場に届く医薬品を創製することは、極めて難易度が高いといえる。加えて、国内大手 10 社の平均研究開発費は右肩上がりである一方、承認される新医薬品成分数は年々減っており²⁾、日本の製薬企業にとって新薬創出の困難さは増大の一途にある。したがって、社内創薬研究から医薬品としての成功化合物を生み出す確率を向上させることは、研究開発型製薬企業にとって喫緊の課題である。

こうした背景を踏まえ、我々は、国内の自社研究開発型製薬企業が創薬研究を成功させるのに求められる研究マネジメント要因を、実際の医薬研究の事例を詳細に分析することで明らかにすることとした。本研究では、国内製薬企業が自社創製した代表的医薬品のひとつである、武田薬品のアンジオテンシン II (AII) 受容体拮抗薬 (ARB) カンデサルタンシレキセチルを取り上げて分析を行った。本薬剤は、有機合成技術と薬理評価技術、薬物動態技術を駆使した社内創薬研究によって創製されたが、こうした手法は現在でも製薬企業における低分子医薬研究開発プロセスの主流を占めており、その成功要因を探ることは自社研究開発型製薬企業にとって意義があると考えられる。

2. ARB とカンデサルタンシレキセチル

レニン・アンジオテンシン (RA) 系は、生体の主要な血圧調節機構のひとつであり、RA 系で産生される AII は、アンジオテンシンタイプ 1 (AT_1) 受容体を介して強い昇圧作用を示すことが知られている。この AT_1 受容体を阻害することによって血圧を低下させる ARB は、高血圧治療薬として主要な位置を占め、臨床で広く使用されている。これまでに世界で 7 剤の ARB が上市され、2009 年の世界売上高合計は 20,177 億円³⁾ と単一の薬剤クラスとしては最大規模の大型市場を形成している。内資製薬企業で ARB の研究開発に成功したのは、武田（カンデサルタンシレキセチル）と三共（現第一三共、オルメサルタンメドキシミル）であるが、特に武田が開発したカンデサルタンシレキセチルは、欧米で 3 番目、国内で 2 番目、と早い番手で上市され、2009 年の売上高も ARB 中 2 位となっている³⁾。ARB 研究開発は、1990 年前後に世界で 50-60 社が取り組んだ、と言われるほど激しい競争が繰り広げられており、そのなかで武田がどうしてこのような成功を収めることが出来たのか、その要因を分析することで、創薬研究に有効な研究マネジメントを明らかにすることが本研究の目的である。なお、成功要因の分析には、参考文献 4) ~ 9) を利用した。

3. カンデサルタンシレキセチルの研究成功要因 1：第 1 期研究で得た独自の構造活性相関に関わる知見の利用

RA 系を制御することで高血圧症を治療する薬剤の研究開発は 1960 年代後半より行われており、A II の作用を受容体レベルで阻害する ARB の研究も実施された。1970 年代初頭には、ペプチド性の拮抗薬が多数合成されたが、活性や経口吸収性、安定性の問題から臨床応用されることはなかった。一方で、当時低分子 ARB は研究の糸口すらつかめておらず、研究開発は行われていなかった。こうした状況の中で、武田は 1970 年代後半に世界に先駆けて低分子 ARB の研究を行い、リード化合物である CV-2198 を含む一連のベンズイミダゾール酢酸系化合物を独自に見出していた（第 1 期研究）。しかしながら、この中で開発候補化合物として選ばれた CV-2973 がヒトの A II 昇圧反応を抑制しなかったこと、臨床応用にはさらに大幅な活性向上が必要と考えられたことから、低分子 ARB 研究は武田社内で一旦中止されることとなった。

武田の第 1 期研究で得られた一連の化合物は 1982 年に特許出願されたが、この特許を見た Dupont のグループが、社内で低分子 ARB の合成研究を開始した。数年をかけた創薬研究の末、Dupont は受容体阻害活性が 10nM オーダーにまで強化され、経口投与で強い降圧作用を示す DuP753 の開発に成功し、1989 年の Gordon Conference で発表を行った。この化合物は、後にロサルタンの名で世界初の ARB として上市されることとなった。この発表は世界の製薬企業を刺激し、多数の企業が低分子 ARB 研究開発に取り組むきっかけとなった。武田も社内研究を再開し、Dupont のビフェニルテトラゾール部分構造を導入し、第 1 期研究で見出していたベンズイミダゾール酢酸構造を更に最適化する誘導体展開を行った（第 2 期研究）。文献の記述によると、彼らは、ベンズイミダゾール酢酸の酢酸部分構造が A II 受容体拮抗活性に必須であることを、第 1 期研究の中で独自に掴んでいた。そのため、このイミダゾール環とカルボン酸置換基の位置関係を保った化合物デザインを行い、ベンズイミダゾール-7-カルボン酸を有するカンデサルタンの合成に至った（図 1）。実際、図 1 右側の表に示すように、カルボン酸置換基の位置を 7 位から 6, 5, 4 位にそれぞれ変えた位置異性体では大幅に活性の低下がみられるため、この位置関係に対する知見は、強い活性を有する ARB 化合物を取得するのに大きな役割を果たしたと考えられる。カンデサルタンが、これまで上市された ARB の中で最強の受容体拮抗活性を有していることを考えても、この構造活性相関を第 1 期研究で掴んでいたこと、その知見をうまく活用して第 2 期研究の誘導体展開に生かしたことが、カンデサルタンの創製と成功に極めて重要だったと考えられる。

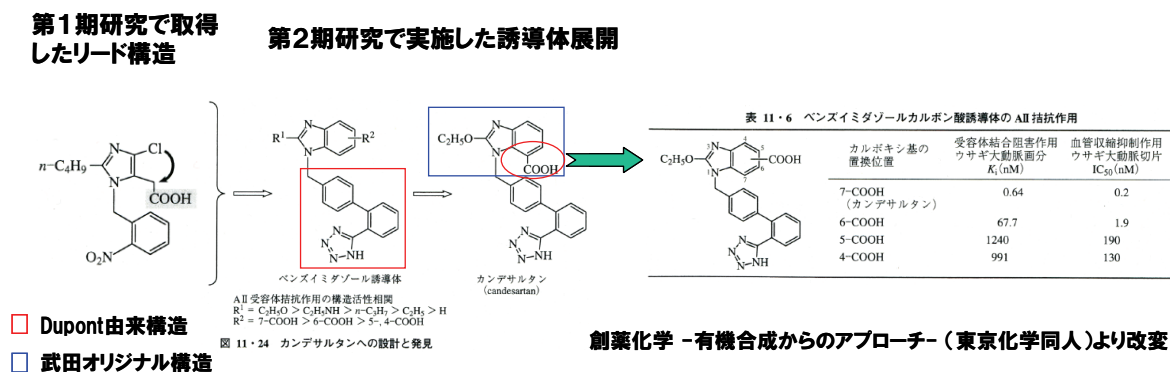


図 1：武田がカンデサルタン取得のために実施した誘導体展開¹⁰⁾

4. カンデサルタンシレキセチルの研究成功要因 2：第 1 期研究における‘セレンディピティ’を拾う研究マネジメント

4. では、武田が低分子 ARB について独自の化合物構造情報を第 1 期研究で得ていたことが、第 2 期研究での成功に生かされていた。前述の通り、第 1 期研究で得られていたリード化合物 (CV-2198) と周辺誘導体の構造情報は、まだ世界中で低分子 ARB の研究が行われていなかった時期に武田が独自に見出して合成展開していたものである。このリード骨格が、現在でも各社 ARB の唯一の基本骨格であることを考え合わせても、CV-2198 の先駆的発見が後のカンデサルタンの成功に大きく効いていることは疑

いようが無い。そこで、第1期研究での CV-2198 発見の経緯を文献にて詳細に分析した。

1970年代に、武田の有機合成グループは、新規の合成法を基礎研究より見出しており、その手法で合成されたのがベンズイミダゾール酢酸系化合物であった。本化合物群は、特定の生物活性を期待して合成されたものではなかったため、種々の領域の薬理スクリーニングにランダムに供されていた。一方、薬理グループでは、当時降圧剤の中心であったサイアザイド系利尿剤に副作用があるため、その軽減のために別骨格の利尿化合物を見出そうとしていた。その探索手法として、彼らはラットにひたすら新規化合物を投与して利尿作用を調べる、というランダム評価を採用し、7-8年間で約1万匹のラットを使ってスクリーニングを実施した。その結果、利尿作用を有する化合物として CV-2198 を見出している。その後、CV-2198 の高次評価を進める段階で、低用量では利尿作用を発揮せずに降圧効果を示すことを見出し、その作用機序を検討した。その中で、研究員が留学先より持ち込んでいた AII を使った実験で AII の作用を拮抗することが見出され、これが世界初の低分子 ARB の発見となった。

この研究プロセスにおいて、ユニークな点が3つ挙げられる。1つ目は、生物活性が全く分からない化合物群を、新規骨格であるという理由だけでひたすら種々の薬理スクリーニングに供したこと、2つ目は、骨格の異なる利尿化合物を探索するため、長年に渡って大量のラットにひたすら化合物を投与して作用を見る、という、一見非効率な力技的手法を使っていたこと、3つ目は、当初目的とした利尿作用以外の作用があることに気づき、その解析を進めることで想定外の AII 拮抗作用を見出す、という自由度の高い研究を行っていたこと、である。この3点に共通することは、いずれもあえて効率性を犠牲にしても焦点を絞らない研究手法を取っていたことであり、予想外の発見（いわゆる‘セレンディピティ’）を拾い上げよう、というスタンスの研究マネジメントを行っていたことが推察される。

5. カンデサルタンシレキセチルの研究成功要因3：社内の別研究で培われたプロドラッグ技術の転用

第2期研究において誘導体展開より取得されたカンデサルタンは、その生物活性が極めて強いものの経口吸収性が悪く、ラットでの生物学的利用率（BA）は5%と低かった。このため、エステルプロドラッグが検討され50種類程度のカルボン酸エステルが合成されたが、BAの改善が十分に認められたプロドラッグ体はわずかしがなく、その中で選択されたのはシレキセチル（ヘキセチル）エステルであった。理論的には、ヘキセチルエステルは生体内で分解されてアセトアルデヒドを生成するため、毒性の懸念があり、通常であれば薬剤化合物へ導入する発想は浮かびにくい。しかし、武田では、経口セファロスポリン系抗生物質であるセフォチアムで、本エステルを既にプロドラッグとして採用した経験を有していた。後日発表された文献によると、セフォチアムの臨床試験において、ヘキセチルプロドラッグを投与したヒト血漿中にアセトアルデヒドは検出されないことを武田は既に確認済みであった¹¹⁾。また、この理由として、ヘキセチルのエステル側鎖から一旦生成するアセトアルデヒドは主に肝臓で速やかに代謝されることを、武田研究陣はマウスで証明していた¹²⁾。こうしたヘキセチルプロドラッグについてのオリジナルな情報と深い知見を有していたために、武田は躊躇無くヘキセチルプロドラッグの採用に踏み切れたものと推察される。

6. 考察

武田の成功要因の1つ目として、第1期研究で独自に見出していた化合物の構造情報を第2期研究でうまく利用したことが挙げられた。前述の通り、武田の第2期研究の時期には、国内大手数社が同様の合成アプローチで低分子 ARB の取得を競っていたわけであるが、第1期研究は低分子 ARB について世界に手がかりも無い段階に独自に実施されていたわけであるので、過去の研究から化合物構造についての重要な知見を有していたのは、武田に特有の事象だったことになる。低分子 ARB に関しては、1989年～1993年に世界で約600種類の特許が出願され、計2万種程度の化合物が合成されており⁷⁾、こうした激しい競争の中で武田が短期間に最も活性の強い化合物を取得できたのは、社内過去研究を当

時担当した合成研究者達が有していたと思われる化合物構造に関する暗黙知を、研究再開時にうまく共有して生かしたことが大きいと考えられる。同様のことは、成功要因3で挙げたプロドラッグ技術についても当てはまる。武田が、毒性の懸念があると一般には考えられるエステル体を利用できたのは、社内の別プロジェクトで培われたノウハウや知見が利用できたためであった。これらのことから、社内に埋もれた過去研究や別プロジェクトの知見や情報、ノウハウ、暗黙知といったものを掘り起こして共有化させる研究マネジメントを行うことは、創薬研究の成功確率を向上させるのに有効な手段であると考えられる。

しかしながら、有用な過去情報の掘り起こしや共有化が行えるためには、そうした有益な情報、知見、ノウハウがそもそも社内に蓄積されている必要がある。カンデサルタンシレキセチルの事例では、第1期研究の際にあえて効率性を犠牲にしても焦点を絞らない研究手法を取って、セレンディピティを拾う研究マネジメントを行っていた。こうしたマネジメントが、研究者達の予想外の発見や新たな気づきを生み、将来の研究や社内の別研究で生きるといった知見や暗黙知の蓄積を促進するのではないかと推察される。武田が生かした構造情報が、元々は生物活性を志向したわけではない合成研究からできた化合物に由来しており、薬理的にも別の作用で拾ってきた化合物から得られたものであったことを考えると、自由度の高い、‘予想外’を尊重する研究マネジメントを行うことは、独自の知見を社内に蓄積させるのに有効な手法ではないかといえる。

8. 参考文献

- 1) Bioscience 2015 Entire Executive Summary
http://www.bioindustry.org/bigtreport/downloads/exec_summary.pdf
- 2) DATA BOOK 2009 日本製薬工業協会
- 3) ML リソース：高血圧治療剤 http://www.medmk.com/mm/add/1048_add.htm
- 4) 仲建彦ら、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬：カンデサルタンシレキセチルの創製 薬学雑誌 120(12) 1261-1275 (2000)
- 5) 仲建彦ら、高血圧治療薬アンジオテンシン II 受容体拮抗薬カンデサルタンシレキセチルの創製 平成20年度大河内記念賞受賞論文
- 6) 西川浩平 ARB の開発（基礎編）ーリード化合物の発見は利尿薬の研究からー 血圧 14 191-203 (2007)
- 7) 宮崎瑞夫 アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB） 治療学 43(5) 579-584 (2009)
- 8) 「創薬化学」 長野哲雄、夏苺英昭、原博編 東京化学同人
- 9) 「創薬 20の事例にみるその科学と研究開発戦略」 山崎恒義、堀江透編 丸善株式会社
- 10) 「創薬化学ー有機合成からのアプローチ」 北泰行、平岡哲夫編 東京化学同人
- 11) 立野ら、Cefotiam hexetil の臨床第一相試験 Chemotherapy 36 180- (1988)
- 12) 喜多ら、マウスにおける Cefotiam hexetil エステル側鎖の代謝 薬理と治療 16 3187-3191 (1988)