

医薬品開発 1

創薬化学
田中明人

医薬品開発 1 : 田中明人

1回目 (4/15) : 創薬研究概要 (探索研究)

2回目 (4/22) : 最新の創薬研究トピックス 1
CC/HTS、SBDD(CADD)

3回目 (5/6-1) : 最新の創薬研究トピックス 2
ゲノム創薬

1回目 (5/6-2) : 過去問 解説

1回目 (4/15) : 特許 (知的財産) 概要 & 過去問

ただし、要望にあわせて内容変更に対応 (医薬品開発学対象に限る)。

毎週小テスト実施予定。

黒本 CBT問題集より

SBO:17-2-1-1

固相合成などにより、多様性に富む化合物ライブラリーを構築する方法論はどれか。

- 1 ゲノム創薬
- 2 コンビナトリアルケミストリー
- 3 ランダムスクリーニング
- 4 リードオプチマイゼーション
- 5 ターゲットバリデーション

黒本 CBT問題集より

SBO:17-2-1-1

固相合成などにより、多様性に富む化合物ライブラリーを構築する方法論はどれか。

- 1 ゲノム創薬
- 2 コンビナトリアルケミストリー
- 3 ランダムスクリーニング
- 4 リードオプチマイゼーション
- 5 ターゲットバリデーション

ヒント

- 1 和製英語 :Drug Discovery based on Genome (Information)
- 2 Combinatorial Chemistry
- 3 Random screening
- 4 Lead Optimization
- 5 target validation

絵で見て分かる解説 :Target Validation

target :創薬ターゲットのこと
validation:正当性を実証すること

(例)ターゲット:イケメン (恋人候補 = 創薬ターゲット)



でも、(また)騙されてるかも?



・友人に聞く等の情報収集をする
話しかけてみて、人柄を感じる
・その他
(= validation行為)

何らかの理由 (見た目、昔の恋人に類似。。。)

創薬現場 製薬企業の仕事

新しい医薬品はどうやって生まれてくるの？

ゴール 患者さんの病気の治癒

医者 : レーサー

花形選手



薬剤師 : メカニック

(手術時)
抗生物質、麻酔薬、止血薬等
(通院時)
内服薬
など

医療の発展 新薬、新規医療機器、診断薬の開発

創薬現場 製薬企業の仕事

”薬”を作るのは製薬企業のみ

薬は公的機関で認可される。

認可機関 **厚生労働省** > **独立行政法人 医薬品医療機器総合機構**

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

審査に必要な資料は膨大かつ複雑

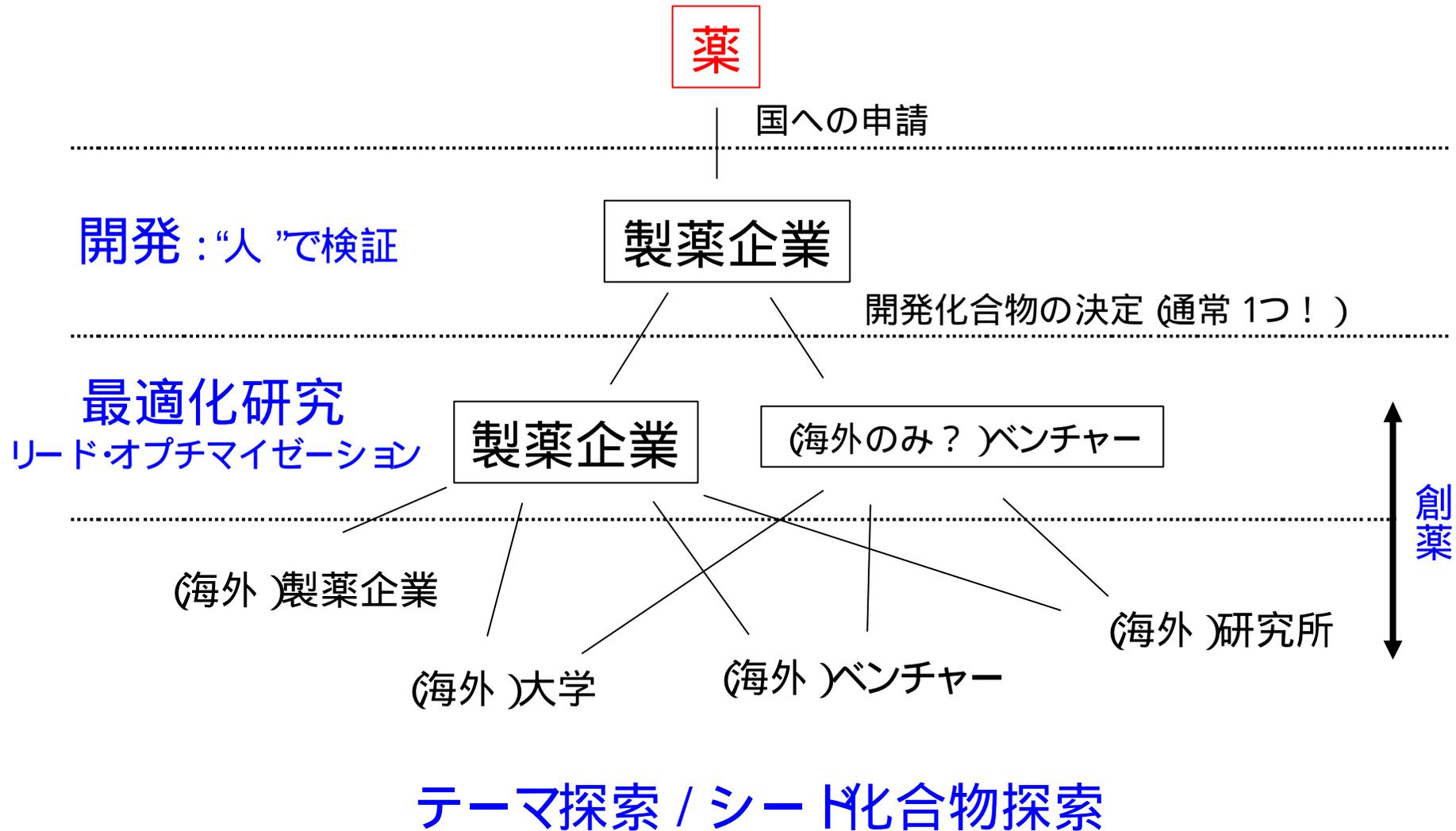
医薬品の開発 (臨床試験による新規化合物の有用性の証明: ”人での試験”)

には厳しい規制がある (ルールが細かく素人では対応不可)

膨大なお金と機関が必要 (9-17年、260 ~ 360億円)

創薬は門戸が広いが、出口 (新薬認可) は製薬企業のみ
(ここで学ぶことは

”薬”を作るのは製薬企業のみ



創薬現場 製薬企業の仕事

製薬企業：国力を代表する産業へ

米アボット、エイズ治療薬を5割以上値下げ

【シカゴ＝毛利靖子】米製薬大手アボット・ラボラトリーズはタイなど世界の40カ国以上で、主力のエイズ治療薬「カレトラ」の価格を半分以下に下げる。低所得国では患者1人当たりの年間の薬代を1000ドルとし、従来（2200ドル程度）に比べ55％下げる見通し。同じ量を米国で使う場合に比べ9割安い。今後タイなど各国の政府と個別に交渉する。

「カレトラ」の昨年の世界売上高は11億3500万ドルと同社の年商の5％を占める。

これまでもアフリカやアジアで値下げしてきたが、タイ政府が薬代の負担が依然重いとして同社が特許を持つ治療薬の独自生産を始める方針を打ち出しており、値下げで歯止めをかける。

[2007年4月13日/日経産業新聞]

半導体、軍需産業に匹敵する知的情報集約産業への道 (創薬の革新)

“薬”は国際競争力？(ソフトな国際支配力)：爆弾で脅すより薬で圧力？

創薬現場 製薬企業の仕事

医薬品創製までの主なステップは？

- ・テーマ設定
どんな薬を作るか？
- ・実現性
リード化合物はあるか？

- 健常人ボランティアでの試験
- ・本当に安全か？
 - ・動物との種差は？

公的機関での審査



- (前半)
- ・作用向上
 - ・選択性向上
- (後半)
- ・安全性
 - ・製剤検討
 - ・市場性
 - ・倫理等

- 臨床試験
- ・患者さんでの有効性
 - ・安全性

- 本当に効く？
- ・安全性？
 - ・想定外の作用？

創薬現場の紹介 製薬企業

医薬品創製までの主なステップは？

・テーマ設定
どんな薬を作るか？

・実現性
リード化合物はあるか？

健康人ボランティアでの試験

・本当に安全か？
・動物との種差は？

公的機関での審査



創薬（研究）

開発

市販

研究所
(国内外・ベンチャー)

病院
(医師・製薬企業)

病院・薬局
(薬剤師)

創薬現場の紹介 製薬企業

1医薬品の開発にどれくらいのお金がかかる？



千万円レベル



<億円レベル



<10億円レベル

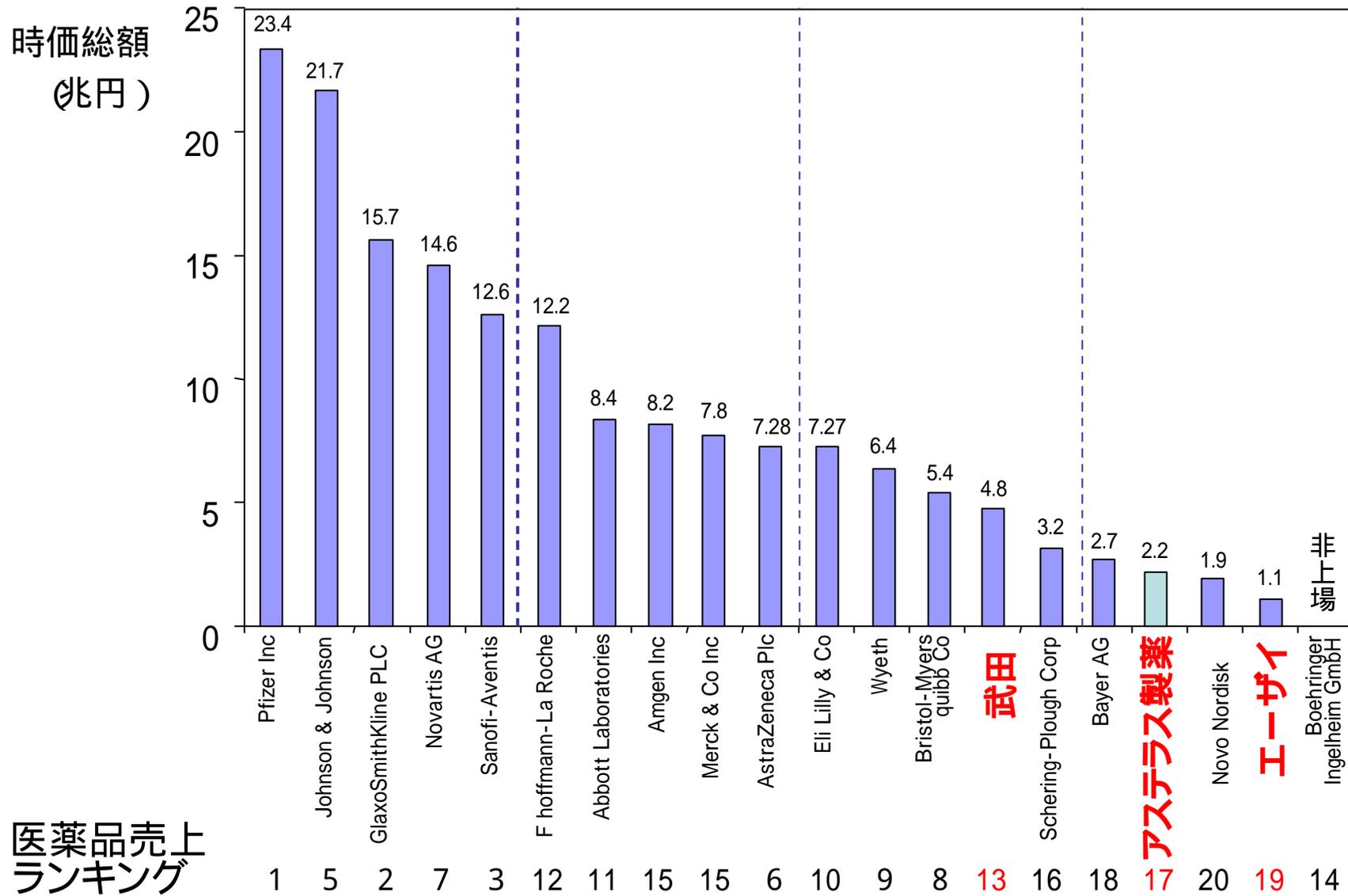


9 ~ 17年 260 ~ 360億円



創薬現場の紹介 製薬業界

日本製薬企業は世界的には弱小



創薬とは？

- 創薬 = 薬を創る (not作る)

作る : 原料・材料を加工したり組み立てたりして、
形のある物をこしらえる。製作する。製造する。
(完成品が見えている)

創る : 創意、創作、創案……

独創性をもってヒトを感動させる要素を加味
したものを作り上げるイメージ。
0 (ゼロ) から 1 (いち)

薬の起源

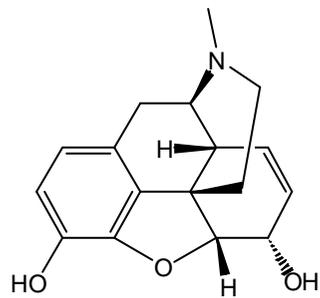
- 現在、チンパンジーも薬草を使うらしい
- おそらく人間も古くから薬草を利用？
- ギリシャ本草 (AD.50年)
- 神農本草経 (AD.50-220年)

– 現代創薬は19世紀以降

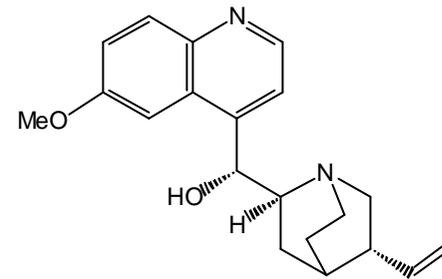
おそらく創薬という概念は持っていなかった。

19世紀の進歩

- 有機化学(物を作る)、分析化学の進歩
- 薬草からの活性成分の単離、ちょっとした変換
モルヒネ、キニーネ、強心配糖体等



モルヒネ



キニーネ

代表的な**アルカロイド(天然物)**

アルカロイド (alkaloid) はN原子を含み、塩基性(アルカリ)を示す天然由来の有機化合物の総称。

代表的な医薬品創製の歴史

初期の医薬品は "単離" や "発見"

1803年 モルヒネ単離 (ドイツ)

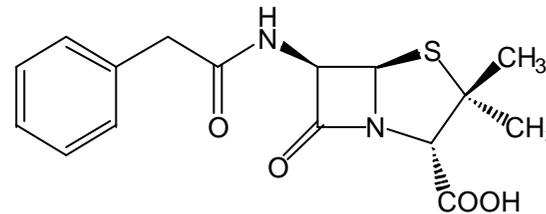
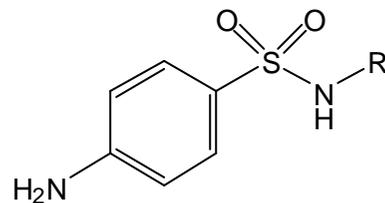
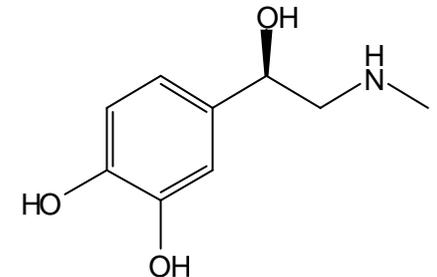
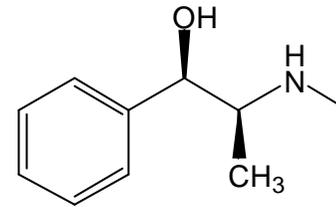
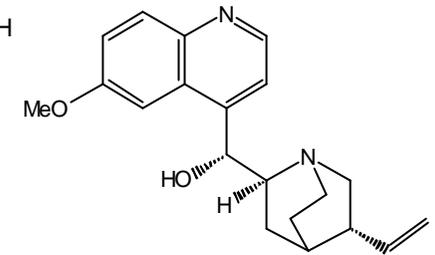
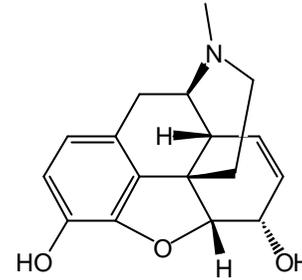
1820年 キニーネ単離 (フランス)

1887年 エフェドリン単離 (日本)

1900年 アドレナリン抽出

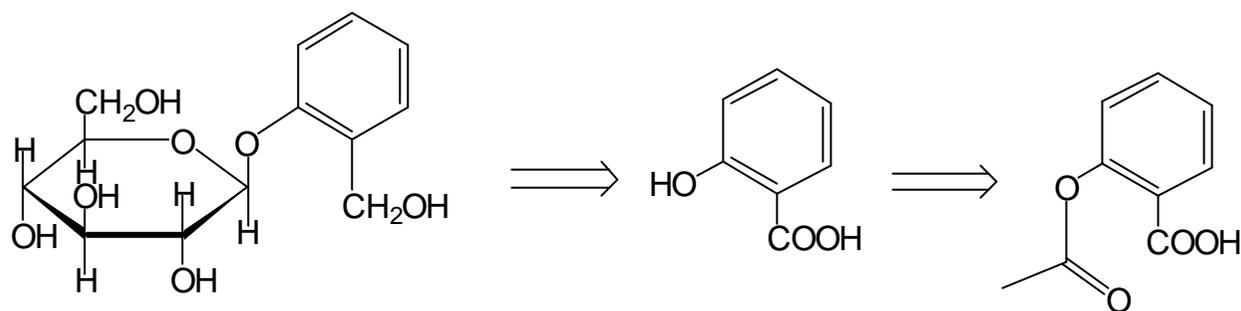
1928年 ペニシリン発見

1938年 サルファ剤開発



20世紀の進歩

- 有機化学、分析化学や関連学問の大きな進歩
- 薬をデザインし、合成する技術の確立
- 患者QOLを改善する新規医薬品創出の時代



サリシン (柳の樹皮)

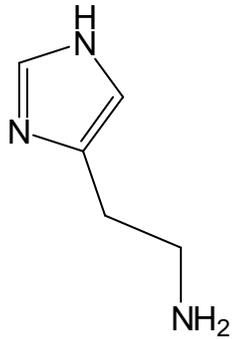
サリチル酸

アスピリン

必要な薬を求めて薬を生み出すことが行われるようになった (創薬)

現代の創薬

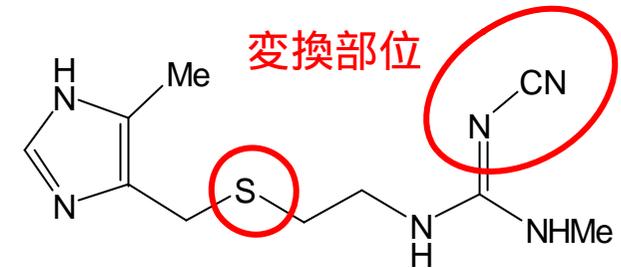
科学とアイデアを駆使して薬を創作



ヒスタミン
(生体内物質)

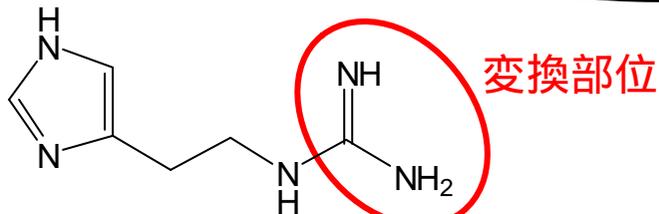


1960年後半
J.W. Black等
(1988年 ノーベル賞)



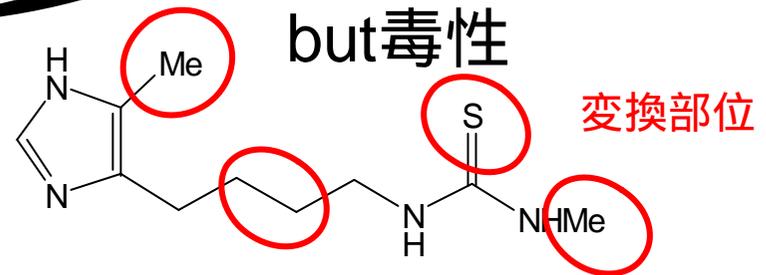
変換部位

シメチジン
(安全で強力な阻害剤)



変換部位

N-ゲアニルヒスタミン
(部分作動薬)



but 毒性

変換部位

ブリマミド(阻害薬)

創薬の歴史

分析化学発展

有機化学発展

有機化学から
創薬化学へ

伝承薬

有効成分
の単離

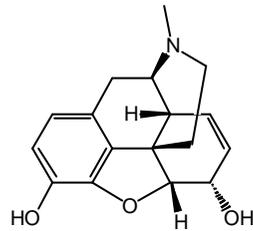
有効成分
の修飾

有効成分を
シードとした
デザイン

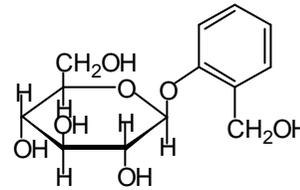
生薬
その他

アルカロイドの単離

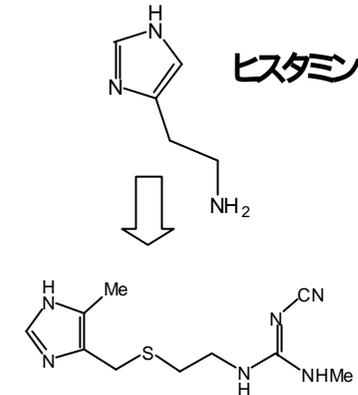
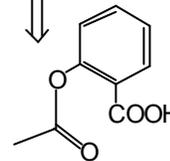
サリシン (柳の樹皮)



モルヒネ



アスピリン



ヒスタミン

シメチジン

ターゲットをゲノム情報から導き出す (ゲノム創薬)

現代

- ・ターゲット(蛋白)構造をベースにした論理的デザイン(SBDD)
- ・多数の化合物をランダムに評価する
 - 多数の化合物合成 = CC
 - 多数の化合物の評価 = HTS

21世紀(現代)

- 人ゲノム解析 (2003年 4月 14日世界同時発表)
ゲノム創薬
- 従来型医薬品の枯渇 :技術革新の時代
コンビナトリアルケミストリー・HTS
ランダムスクリーニング
蛋白質などを直接製品化 (組換え医薬品)
- 製薬企業の厳しい生存競争
SBDD、CADDによる創薬スピード化
特許戦略の高度化

半導体、軍需産業に匹敵する知的情報集約産業への道 (創薬の革新)

創薬現場の紹介

- ・テーマ設定
どんな薬を作るか？
- ・実現性
リード化合物はあるか？

リード
化合物
探索

最適化研究

- (前半)
- ・作用向上
 - ・選択性向上
- (後半)
- ・安全性
 - ・製剤検討
 - ・市場性
 - ・倫理等

この紹介

- 健康人ボランティアでの試験
- ・本当に安全か？
 - ・動物との種差は？

臨床開発
P1

臨床開発
P2-P3

- 臨床試験
- ・患者さんでの有効性
 - ・安全性

公的機関での審査

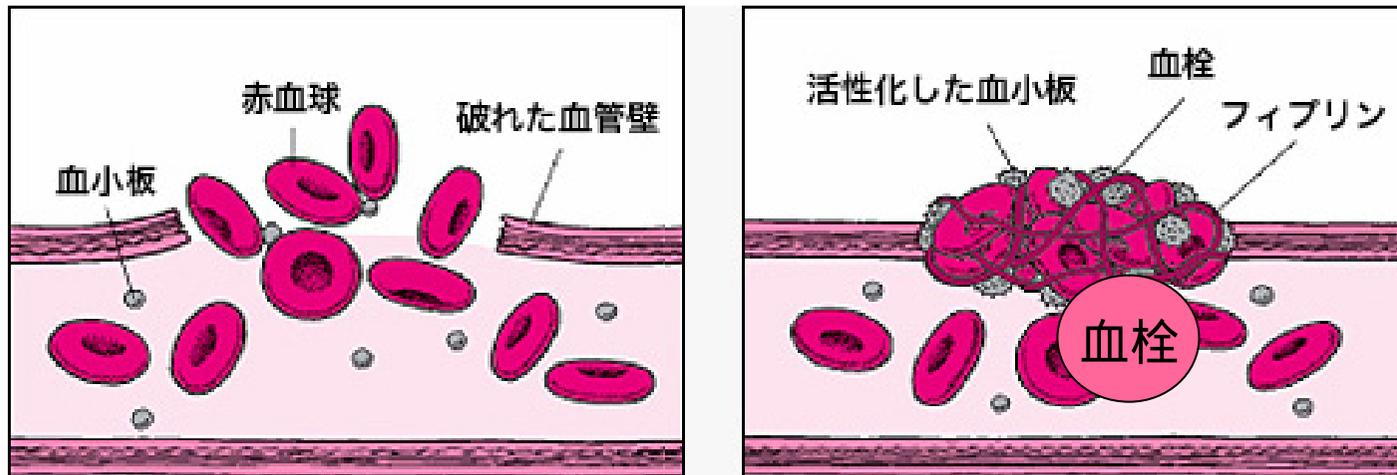
申請
承認
上市

市販後
調査

- 本当に効く？
- 安全性？
- 想定外の作用？

創薬事例紹介 : 一般的に絶対外に出ない

血小板凝集と病気



脳
心臓
その他

血栓は通常は傷の修復のように、必要な時のみ生成する。
しかし、動脈硬化などの要因によって、血管内に血栓が発生し、血管内を移動し、細い血管を塞いでしまうことがある。血管が血栓で塞がれてしまうと、その先に十分な血液が供給されず、障害を引き起こす。

脳梗塞 : 血液中に流れ出て、脳の毛細血管につまる
心筋梗塞 : 心臓の血管につまる

創薬事例紹介 : 抗血小板薬開発の意義

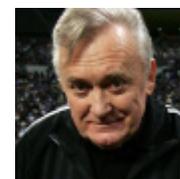
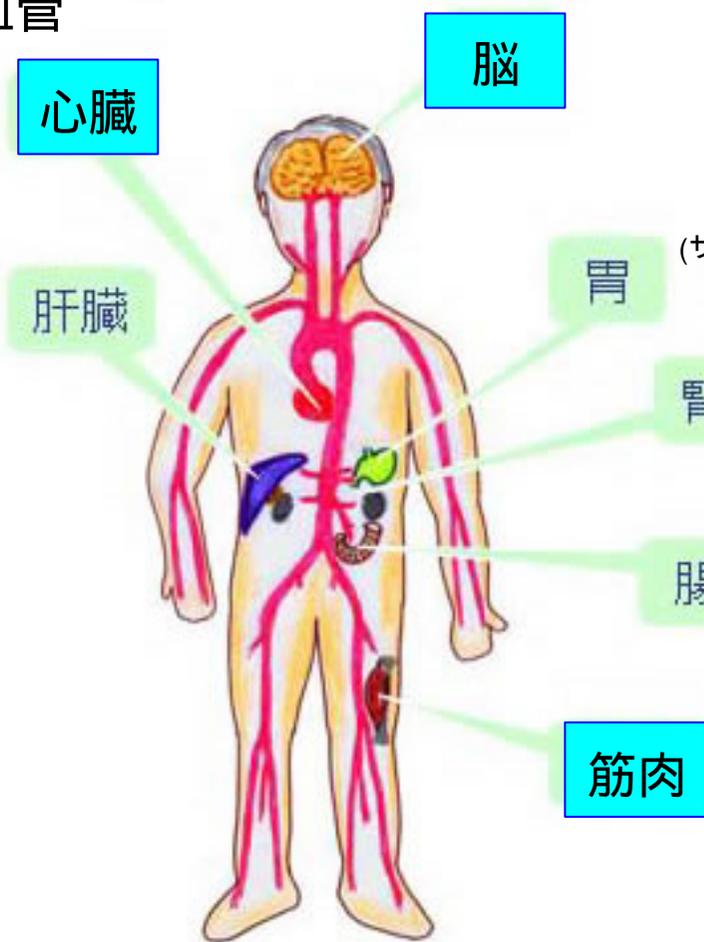
血小板凝集と病気

心筋梗塞 : 心臓の毛細血管



大山のぶ代
(ドラえもん)

脳梗塞 : 脳の毛細血管



オシム前監督
(サッカー日本代表)



金正日



長島茂雄

エコノミー症候群



高原直泰
(サッカー日本代表)

創薬研究を始めるに当たって： 製薬企業はどうやってテーマを決める？

疾患を定める

血栓症 (血管の中で血栓ができその先の組織が壊死する)
主な治療剤 :アスピリン (作用が弱い、胃腸障害が頻発)

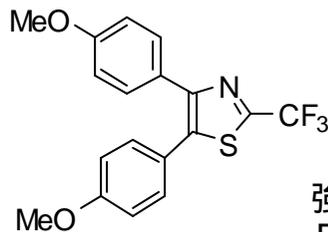
目標を定める

アスピリンより強力な血小板凝集抑制作用
血管拡張作用を付加し、胃腸障害が無い

具体的な評価方法があるか？

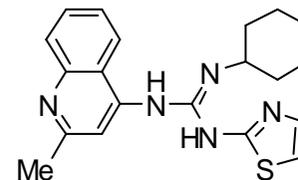
血小板凝集抑制作用 :血液に異物を加えると凝固する
血管拡張作用 :動物の血管の収縮反応を見る

研究を開始できる化合物があるか？



Itazigrel

強力な血小板凝集抑制作用
But, without 血管拡張作用
with 胃腸障害

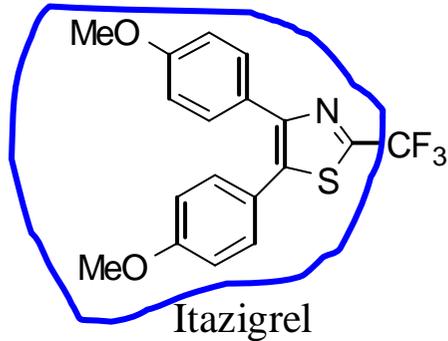


Timegadine

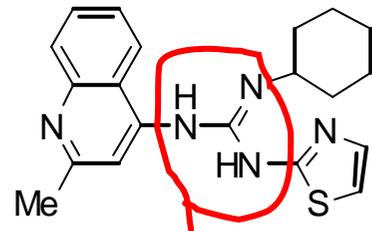
強い血管拡張作用
with 弱い血小板凝集抑制作用

リード化合物、リード化合物とは？

リード化合物 (seed:種)

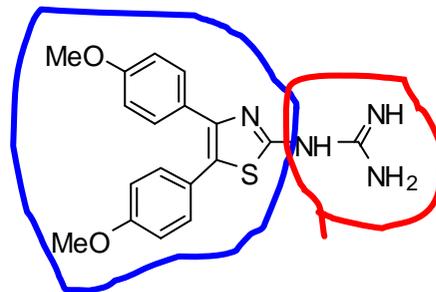


Itazigrel
血小板凝集阻害



Timegadine
血管拡張作用

リード化合物 (Lead:導くもの)



弱い血小板凝集阻害
弱い血管拡張作用

目標

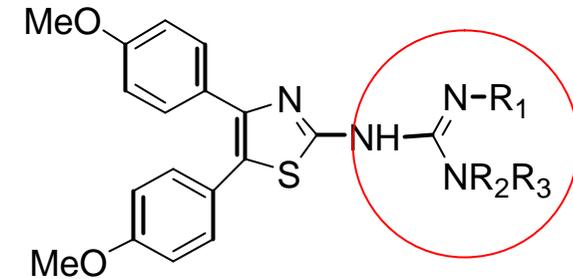
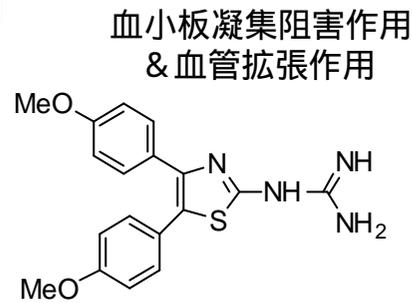
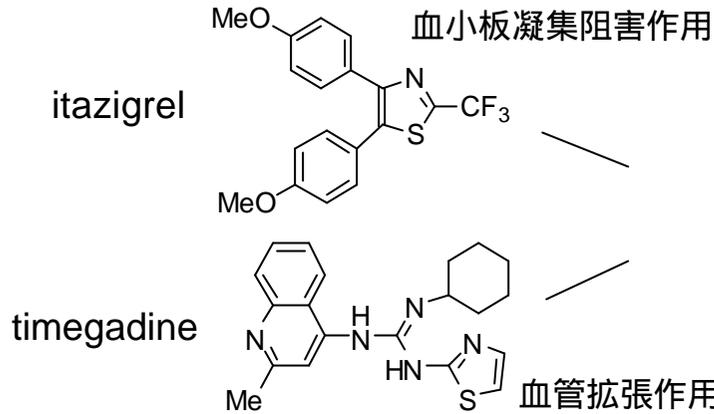
新規抗血栓症治療剤

- 強い血小板凝集抑制作用
- 強い血管拡張作用
- 市販品 (アスピリン) で問題となる胃腸障害が無い

最適化研究 Lead optimization
リード・オプチマイゼーション

リード・オブマイゼーションとは (最適化研究) A. Tanaka et al., J. Med. Chem., 37, 1189-1199 (1994)

目的 活性強度向上

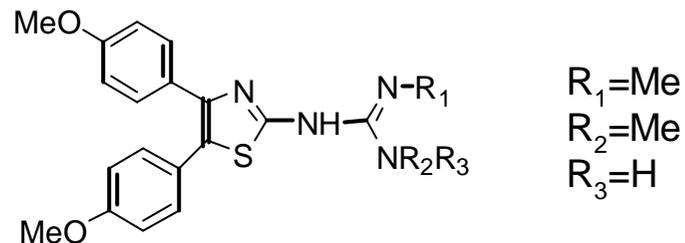


R ₁	R ₂	R ₃	血小板凝集抑制作用 IC ₅₀ , μM	血管拡張作用 IC ₅₀ , μM
H	H	H	31	2.0
H	H	Me	0.062	1.2
H	H	Et	>0.1	not tested
H	H	iPr	>0.1	9.1
H	Me	Me	0.037	4.8
H	H	c-hex	>1.0	>100
Me	H	Me	0.97	2.4
H	N-Me-piperadine		>1.0	21
H	morpholine		<1.0	66
H	imidazoline		>0.1	not tested
	aspirin		16	>600
	itazigrel		0.0056	>300
	timegadine		0.031	1.5

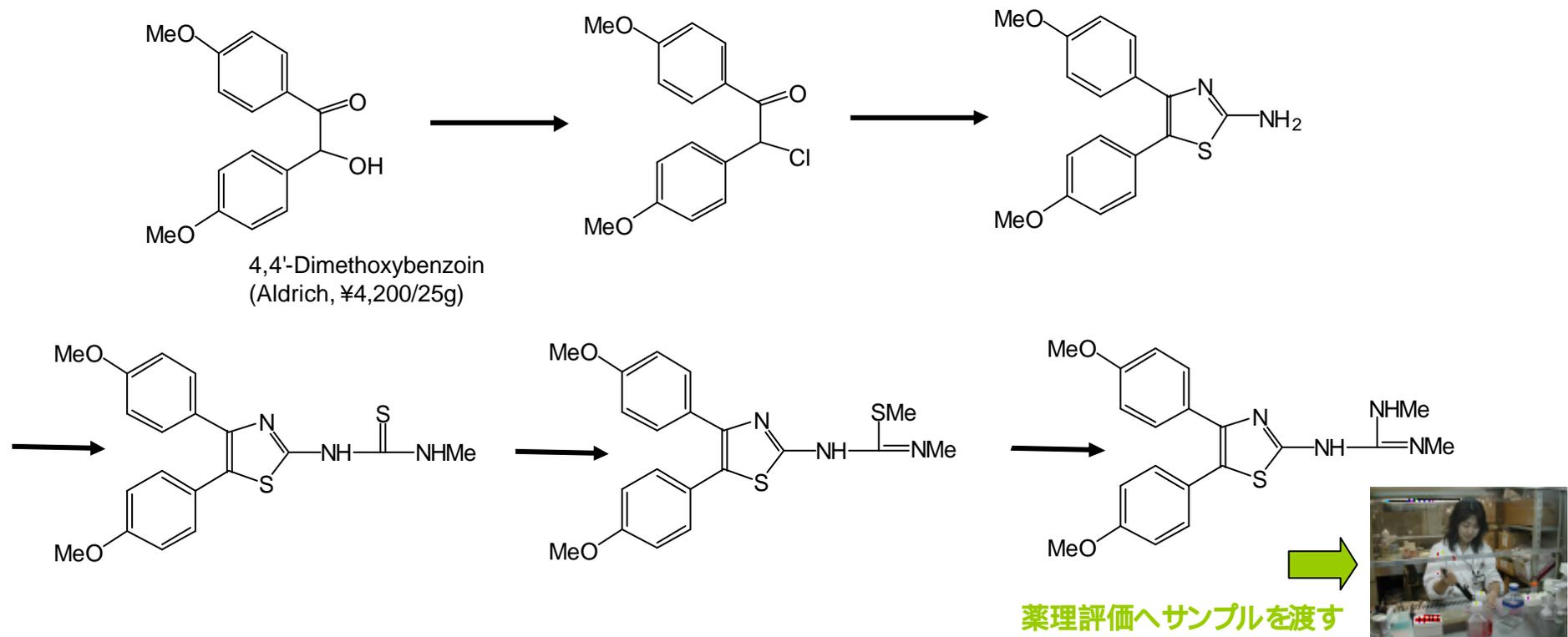


(おまけ) : 化合物の合成って？

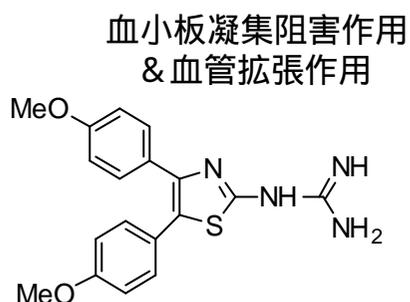
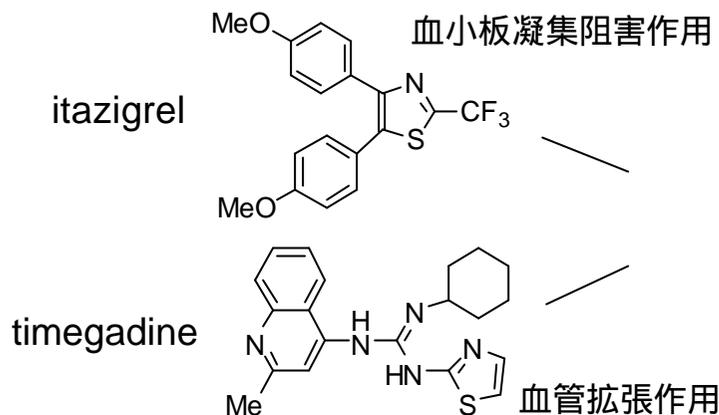
(1) 合成しようと思う化合物の構造式を決める(デザインする)



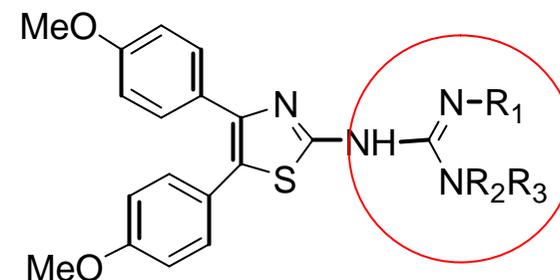
(2) 手に入る原料を探し、合成ルートを決め、実行する(有機化学)



リード・オブマイゼーションとは (最適化研究)



目的 : 作用向上

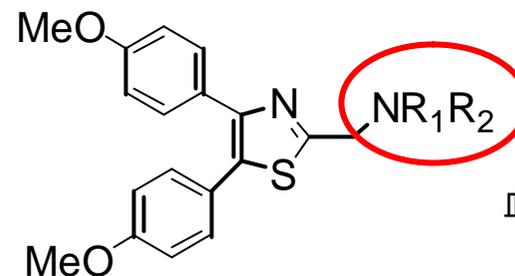
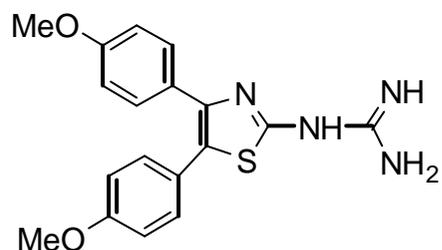


R ₁	R ₂	R ₃	血小板凝集抑制作用 IC ₅₀ , μM	血管拡張作用 IC ₅₀ , μM
H	H	H	31	2.0
H	H	Me	0.062	1.2
H	H	Et	>0.1	not tested
H	H	iPr	>0.1	9.1
H	Me	Me	0.037	4.8
H	H	c-hex	>1.0	>100
Me	H	Me	0.97	2.4
H	N-Me-piperadine		>1.0	21
H	morpholine		<1.0	66
H	imidazoline		>0.1	not tested
	aspirin		16	>600
	itazigrel		0.0056	>300
	timegadine		0.031	1.5

この中では一番良
いがまだ不十分

リード・オブマイゼーションとは (最適化研究)

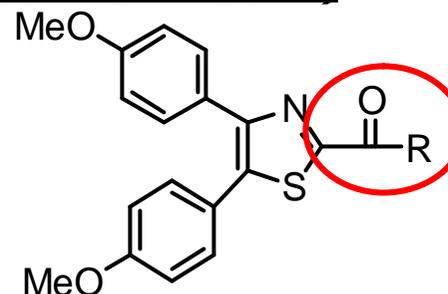
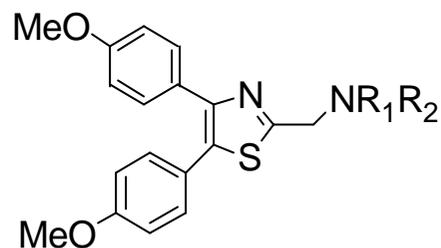
目的 : 作用向上



血小板凝集阻害作用
& 血管拡張作用

R ₁	R ₂	血小板凝集抑制作用 IC50, μM	血管拡張作用 IC50, μM
Me	Me	0.096	8.4
COMe	H	0.015	8.1
H	H	>0.1	7.7
CO- ₃ -py	H	0.025	8.2
COCH ₂ S-Ph	H	<0.1	4.2
COCH ₂ SMe	H	<0.1	6.0
	H	0.055	7.3
CO-morpholine	H	0.66	12
CONHMe	H	0.022	15
CONH-iPr	H	0.042	5.7

リード・オブマイゼーションとは (最適化研究)



目的 : 作用向上

血小板凝集阻害作用
& 血管拡張作用

開発候補品

R	血小板凝集抑制作用 IC50, μM	血管拡張作用 IC50, μM
4-Me-piperadine (FR122047)	0.088	6.2
NH_2	>1	not tested
NMe_2	<0.1	3.0
NEt_2	<0.01	14
$\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$	>0.1	>100
morpholine	<0.01	>100
piperadine	>1	11
4-ethanolpiperadine	0.045	6.8
4-Me-homopiperadine	>0.1	4.3
4-(2-hydroxyethyl)piperadine	>1	9.5
NHH_2CH_2 -morpholine	>1	8.7
NHCH_2CH_2 -3-Py	<0.1	20
-piperadino-CONH-iPr	>1	15

典型的な創薬とは

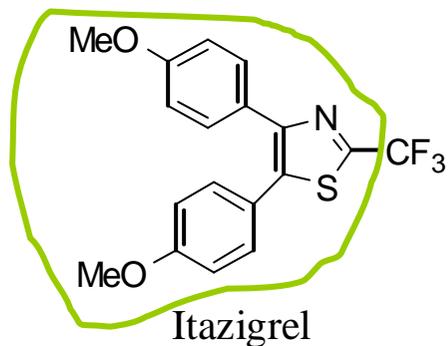
リード化合物
(seed:種)



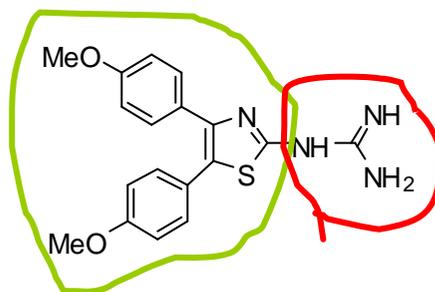
リード化合物
(Lead:導くもの)



開発 (候補) 品

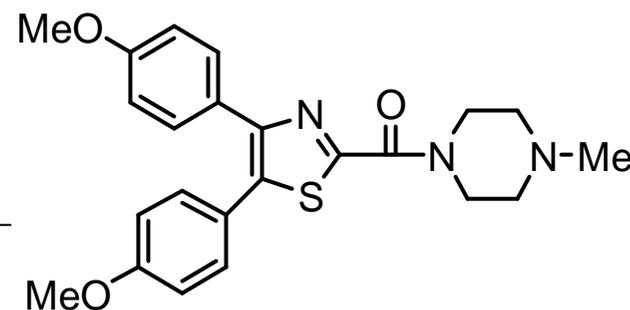


血小板凝集阻害

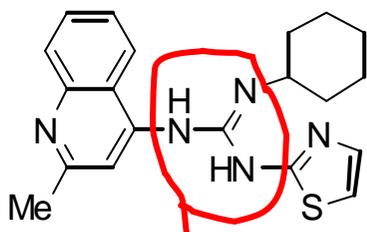


弱い血小板凝集阻害
弱い血管拡張作用

約 50 誘導体を合成



FR122047
強い血小板凝集阻害
強い血管拡張作用



Timegadine

血管拡張作用

リード・オープンマイゼーション
開発品を目指してリード化合物の改変を行うこと)

SIGMA-ALDRICH

Custom Products | Order Center | MSDS

F7553 FR 122047 hydrochloride
Sigma ≥98% (HPLC), powder

★★★★

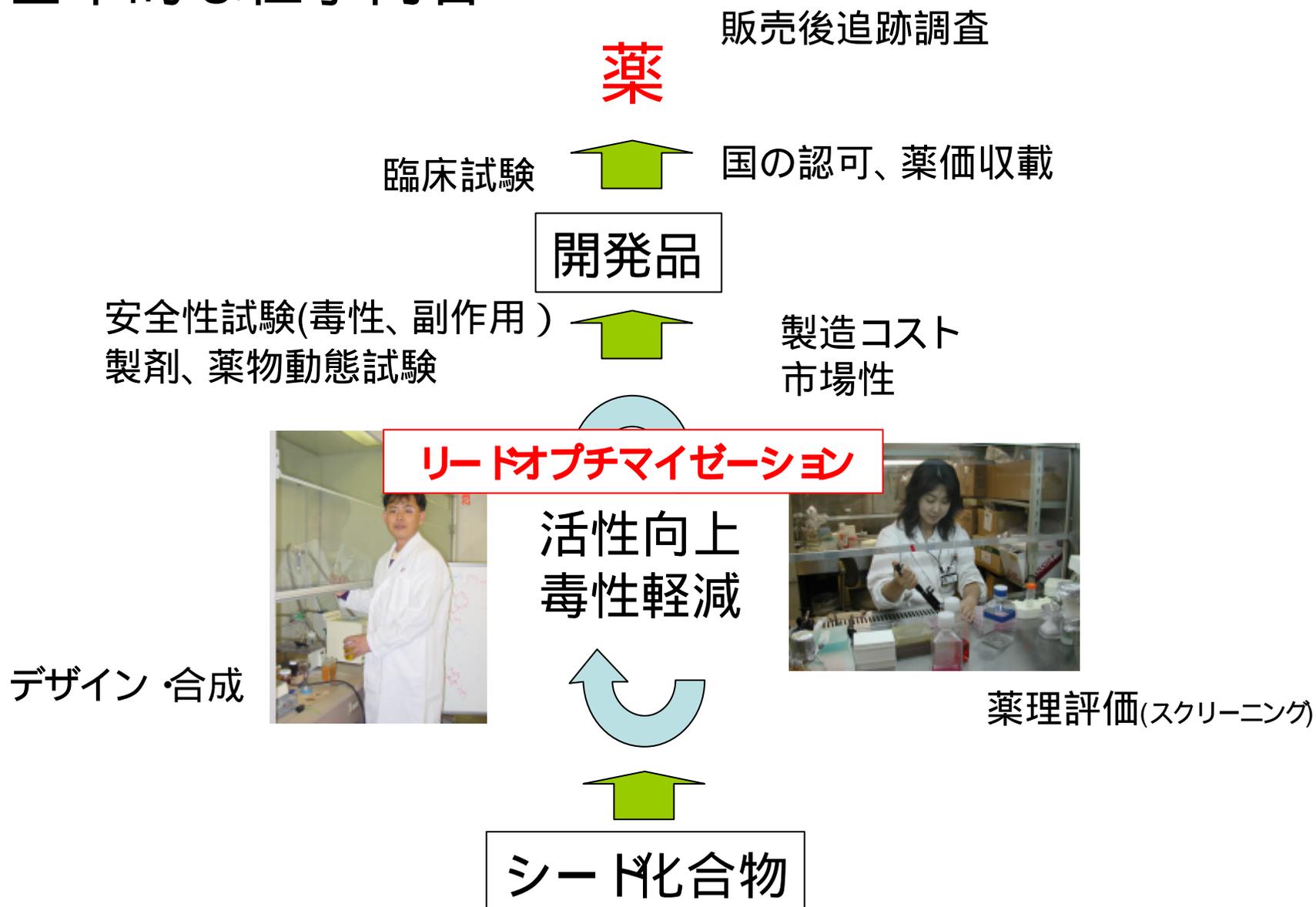
Be the first to write a review.

Price and Availability

Product Number	Your Price	Available to Ship	Quantity
F7553-5MG	16,500	18.04.2010	<input type="text"/>
F7553-25MG	65,000	18.04.2010	<input type="text"/>

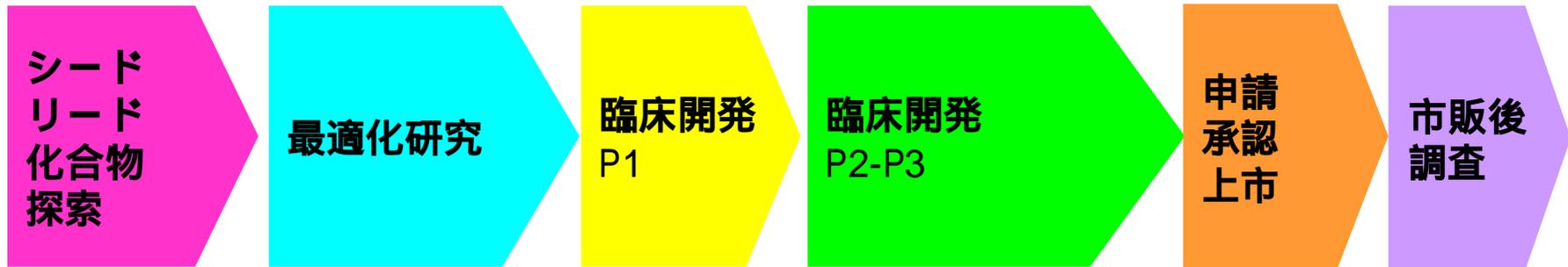
創薬現場の紹介 製薬企業

- 基本的な仕事内容



医薬品創製までの主なステップ

・テーマ設定
 健康人ボランティア
 承認を目指して、国に申請する
 どのような薬を作るか 開発できるかもしれない 全か？
 ・実現性
 優れた化合物 = 開発候補 重差は？
 シード化合物は 補品 薬になる = 国に承認される



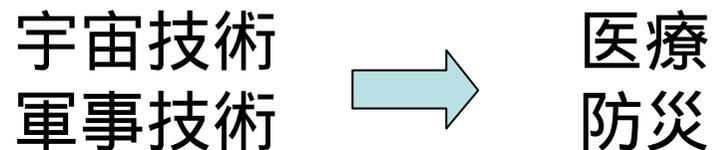
シード: Seed (種)
 (前半)
 ・作用向上
 ・選択性向上
 (後半)
 リード: Lead (先頭に立って導く、犬のリード、相手をリードする、時代をリードする)
 ・市場性
 ・倫理等

臨床試験 = 開発
 ・患者さんでの有効性
 ・安全性

本当に効く？
 安全性？
 想定外の作用？

最新の創薬のトピックスとは？

- ライフサイエンスのゴールとしての創薬の重要性向上 (国民の健康に貢献)



- 最新技術を駆使した創薬技術の開発

(3つのキーワード)

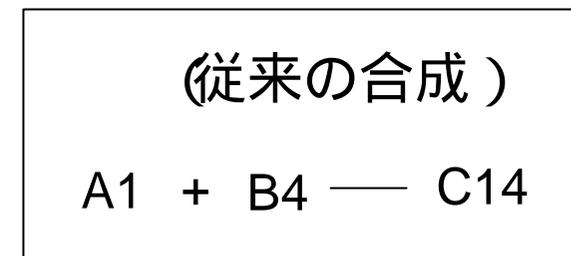
- 1) コンビナトリアル化学/ HTS
- 2) SBDD (Structure based Drug Design)
- 3) ヒトゲノム解析(ゲノム創薬)

1) コンビナトリアル化学/ HTS

- コンビナトリアル (combinatorial=組み合わせ) 合成

原料A		原料B			
A1		B4		C14	C24 C34
A2	×	B5	—	C15	C25 C35
A3		B6		C16	C26 C36

1回の実験で9化合物の合成可能



1回の実験で1化合物

機械化が進み簡単な反応なら機械が勝手に終夜を問わず合成する



自動合成ロボット例

1)コンビナトリアル化学/ HTS

- HTS (High Throughput Screening)で評価

throughput=処理能力

コンビナトリアル合成で作られる多量の化合物の薬理
活性評価を機械を用い短時間に行なうシステムのこと

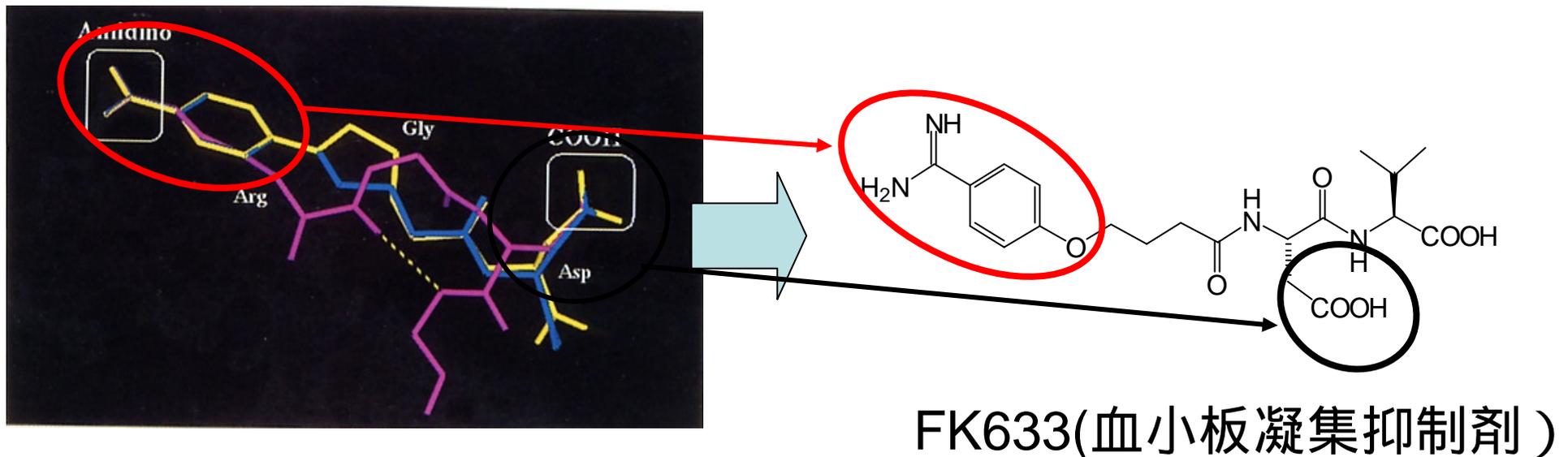
HTS(High Throughput Screening)
ロボット例



2) SBDD (Structure-based Drug Design)

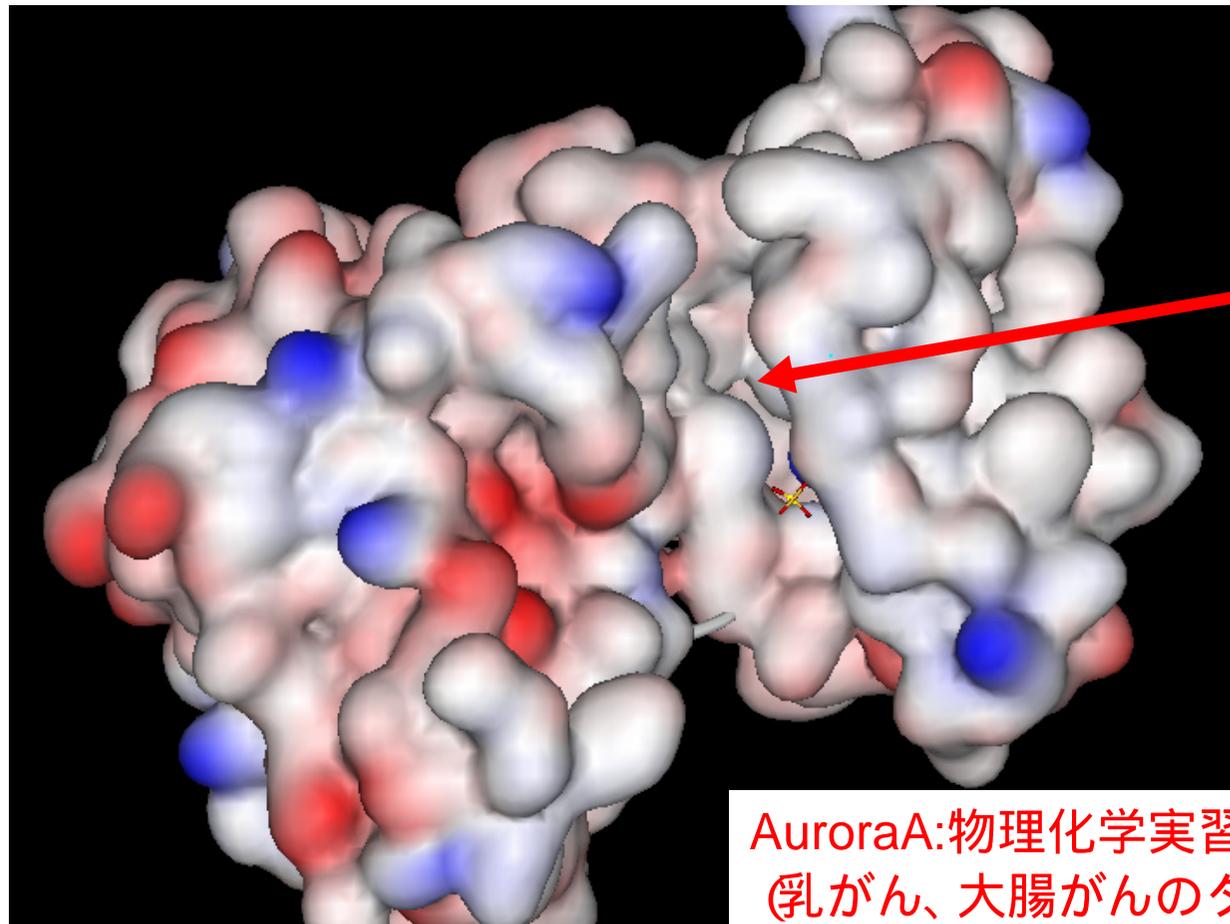
- ターゲット構造をベースに論理的にドラッグデザインを行なう

(例1)



2) SBDD (Structure-based Drug Design)

- ターゲット構造をベースに論理的にドラッグデザインを行なう



薬物受容体

AuroraA: 物理化学実習で扱った蛋白質
(乳がん、大腸がんのターゲット蛋白質)

3)ゲノム創薬

- 過去の経験から創薬ターゲットを見出すのではなく、ゲノム情報 (ヒトの設計図) からの創薬を目指す。

ヒトゲノムを完全解読 遺伝子数は3万2000個

人間の生命の設計図といえるゲノム (全遺伝情報) を完全解読しヒトゲノム計画が完了したとして、米国、英国、日本、フランス、ドイツ、中国の6カ国の首脳が2003年4月14日、「すべての人々がより健康でいられる未来に向けて重要な第1歩を踏み出した」と共同宣言を発表した。1953年のDNAの二重らせん構造の発見からちょうど50年。1990年の解読着手以来、約12年半をかけ、

DNAを構成する4種類の塩基が織りなす約30億文字の遺伝暗号を読み切った。今後は、ゲノムに書き込まれた遺伝子が作るタンパク質の機能の解明が課題。生命研究が進歩するだけでなく、患者1人ひとりの遺伝体質に応じた医療の開発につながると期待される。

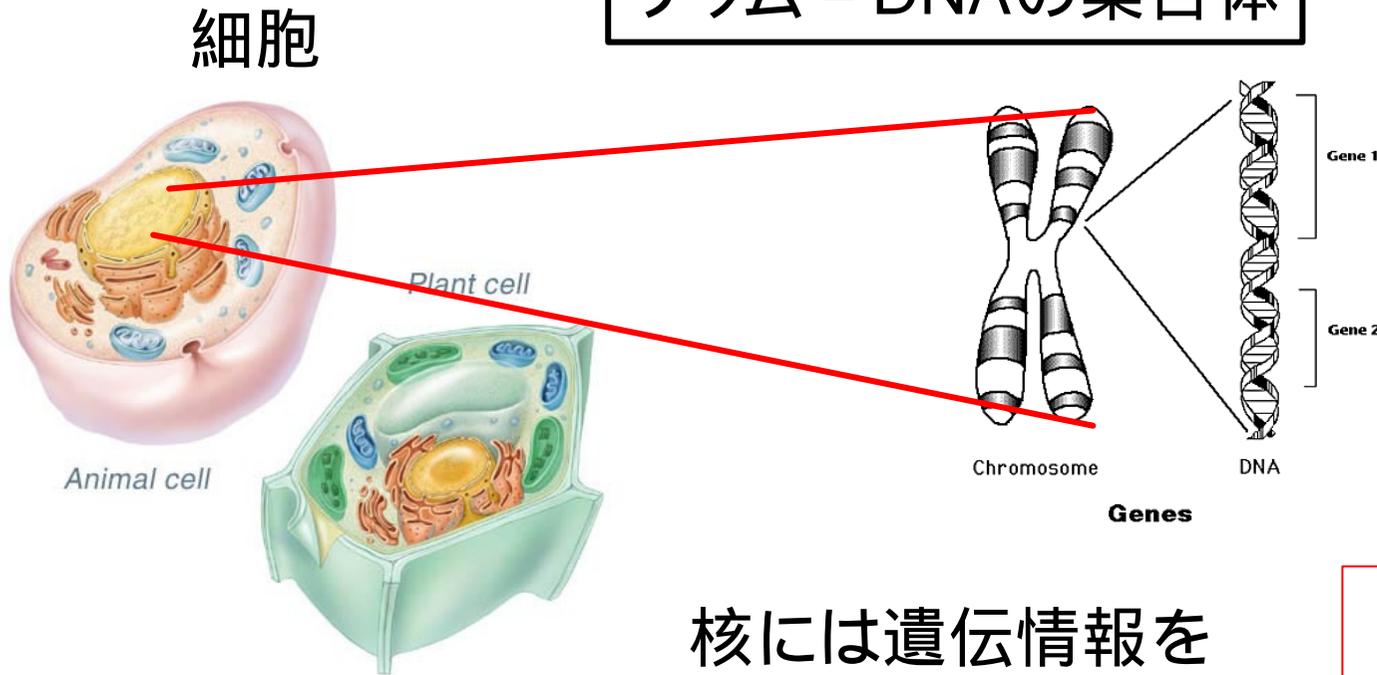
解明された内容によると、特定または予測されたヒトの遺伝子の数は約28億3000万文字。この結果、約30億の塩基が連なるヒトのDNAのうち約2・6%が遺伝子で、残りはタンパク質の種類を指定していない領域であることが分かった。 [4月14日21時58分更新]



3)ゲノムって何？

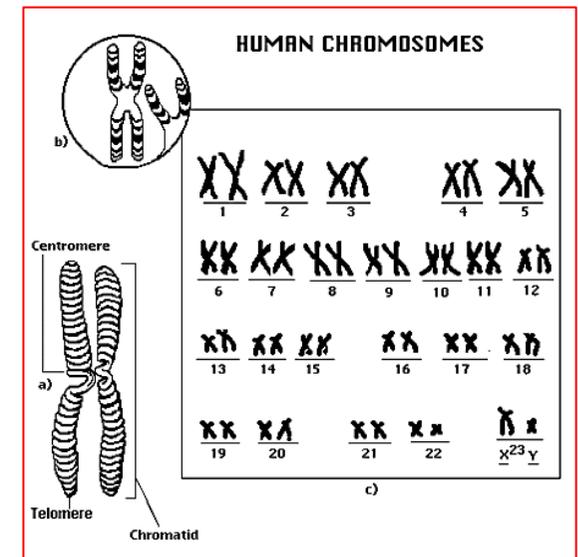
ゲノム = DNAの集合体

染色体はDNAから構成されている



核には遺伝情報を担う染色体がある

ヒトは23組の染色体を持つ
(= ヒトゲノム)

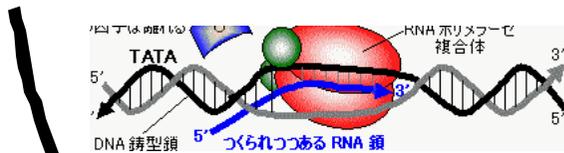


3)ゲノムって何？

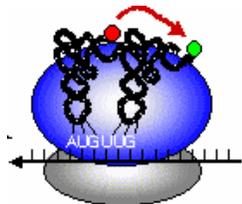
DNAはどうしてヒトの設計図と呼ばれるの？

DNA(A,T,C,Gの4文字で標記)

転写

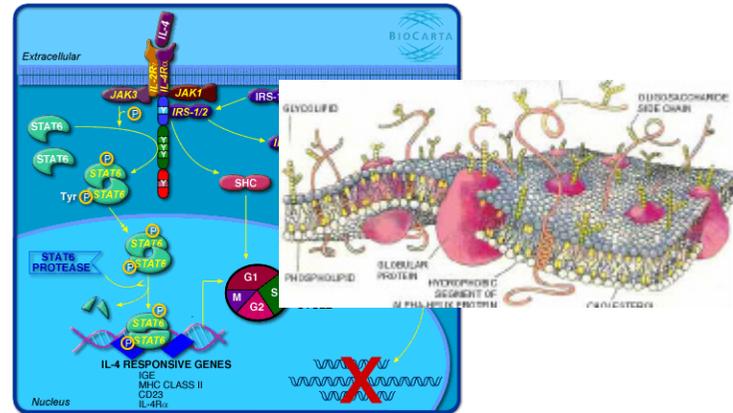


mRNA (不安定)
(A,U,C,Gで標記)



蛋白質
(天然20種類のアミノ酸)

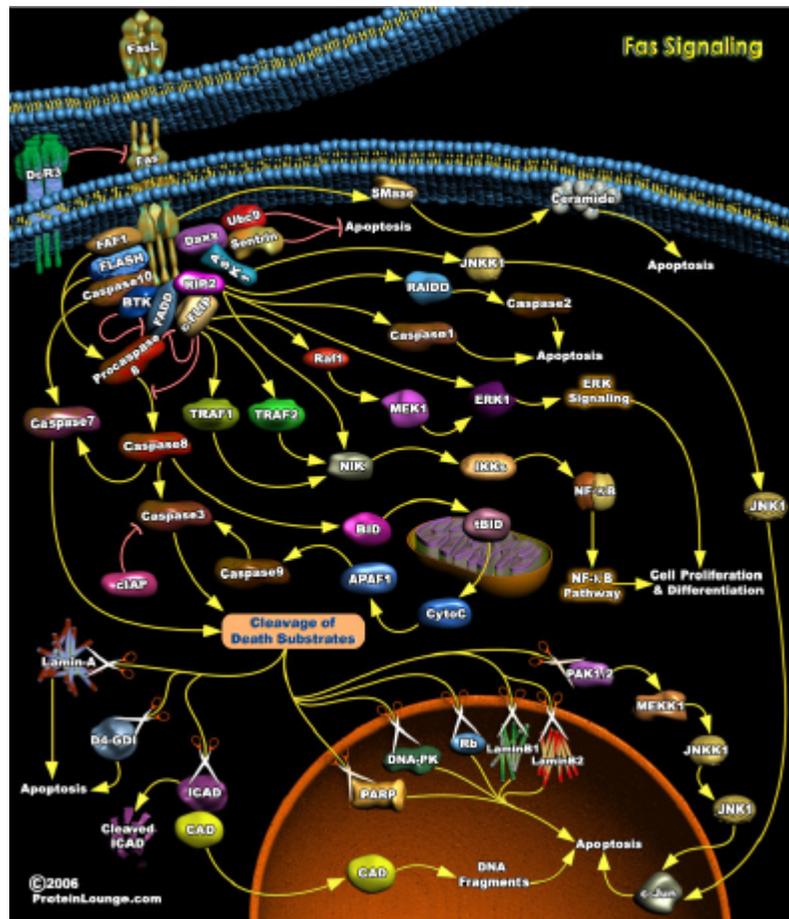
翻訳



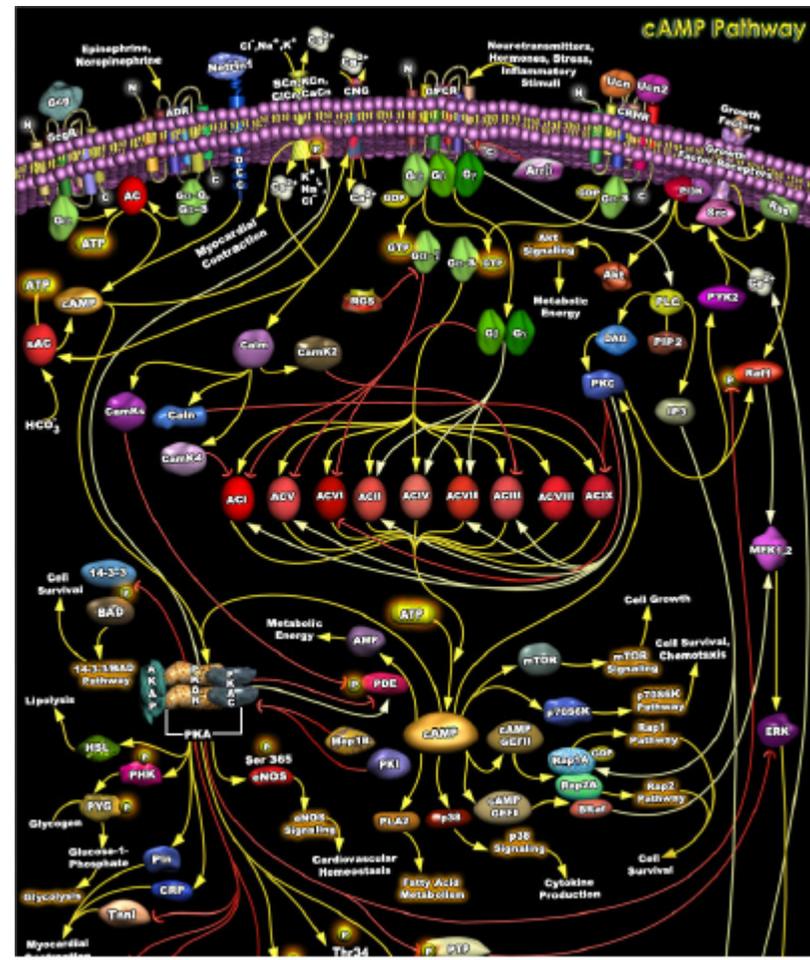
3)ゲノムって何？

DNA情報からつくられる蛋白質が主に我々の体をコントロール

Fasシグナル



cAMPシグナル



3)ゲノムとヒトの関係

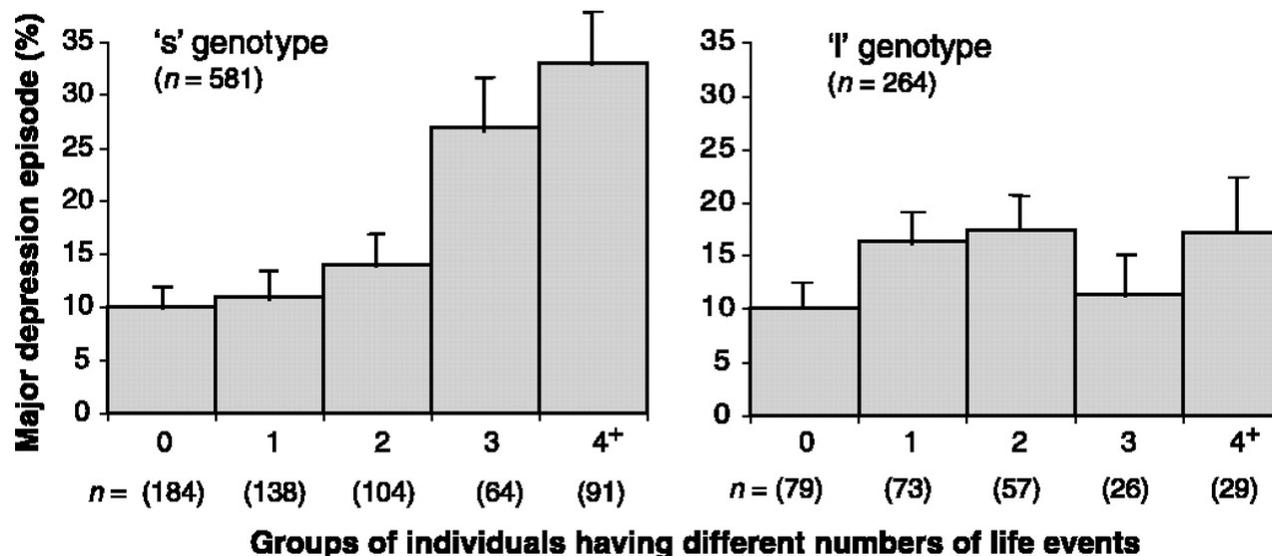
遺伝子のタイプに違い うつ病発症率で差を確認

グループが注目したのは神経伝達物質の一種、セロトニンのレベルを調節する **5HTT** という遺伝子。短いタイプと長いタイプがあり、人間はこの遺伝子を2個持つ。

調査はニュージーランドに住む21歳から26歳までの847人を対象に実施。15%が過去5年間に失業など4つ以上の大きなストレス要因を経験していた。

これらの人に絞って遺伝子の違いを調べると、**2つとも長いタイプの5HTTを持つ人がうつ病になる率は17%**だったのに対し、**短いタイプを1つか2つ持つ人の発症率は33%**と高かった。グループは「長いタイプの5HTT遺伝子は、ストレスに対する抵抗性を高める機能があるらしい」としている。(共同通信)

Science Jul 18 2003: 386



3)ゲノム解読研究の歴史

いろいろな病気やヒトの特徴は遺伝子の影響を強く受けている

	一卵性双子	二卵性双子
身長	95	52
知能指数 (IQ)	90	60
先天性股関節脱臼	41	3
精神遅滞 (IQ < 50)	60	3
躁うつ病	70	15
老人性痴呆症	42	5
糖尿病 Ⅰ型	30~40	6
Ⅱ型	100	10
高血圧	30	10
アトピー	50	4
癌	17	11

**ゲノム情報をベースに新規創薬ターゲットを創出しよう!
(ゲノム創薬)**