

特集：腎疾患における分子標的薬

腎臓治療薬開発の展望

New perspective for drug discovery and clinical development in kidney disease

宮田敏男*¹ 菊地克史*² 斉藤和幸*³

Toshio MIYATA, Katsushi KIKUCHI, and Kazuyuki SAITO

新薬開発の現状と新たなモデルへの期待

新たな作用機序を有する新薬を日本から創出する必要が議論されている。174カ国の Investigational New Drug (IND) 試験の登録状況を把握できる National Institutes of Health (NIH) のデータベース ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/ct2/search>) を検索すると、2011年11月29日現在で、3,185件のINDが世界で登録されている。アジアの国別で見ると、日本110、中国202、韓国359、台湾286と、確かに日本のIND数はアジア諸国と比べても少なくなってきた。実際に、欧米製薬企業は日本を離れ、患者数千人のメガ病院を有し、人件費や開発コスト(前臨床試験や臨床試験費用)の廉価な他のアジア諸国に移した。

3,185件のINDのうち、腎領域では237件(糖尿病性腎症のINDは15件)が登録されているが、多くは腎臓病患者を対象としているものや適応拡大の薬剤であり、腎領域での first-in-human 未承認薬はきわめて少ない。腎臓領域において新薬開発が遅れている原因として、動物モデルからヒトへの外挿、長期的な臨床エンドポイント、臨床での有効性予測の信頼できる surrogate バイオマーカーの欠如など多くの課題があげられる。新薬開発を効率的に進めるうえで、腎臓病の病態生理学を明らかにし、全く新しい標的分子を明らかにすることが肝要であることは間違いないが、一方で、最先端の科学技術を創薬や臨床開発に積極的に導入していくこと(例えば、分子イメージングを駆使した腎臓組織での病態の把握や *in silico* 創薬など)、さらに大学、製薬企業、規制当局との新しい連携のあり方などの議論が重

要になっている。

昨今、基礎研究の実用化(臨床への橋渡し)が唱えられ、期待もされている。ただ、実践してみると、アカデミアが簡単に対応できるものではなく、研究者の多くがハードルの高さを痛感している。創薬標的が明らかになり、治療コンセプトを検証できるヒット化合物が取得できれば、数百~1,000個の新規化合物を合成して、そのなかから1個を選んで、前臨床試験(動物)、さらに臨床試験(ヒト)に進めるのが一般的である。このプロセスでは、承認までかなりの年月(十数年)と金額(数十億円)がかかる^{1~3)}。

一方、ヒト臨床試験への導入が遅く、多大な時間と費用を要するため多くのシーズを実用化できないなど、これまでの創薬プロセスにも多くの課題や問題があった。新薬開発数は研究投資額の増加に対して明らかに低下している。そこで、創薬をもっと合理的で科学的なプロセスによって進めること、早い段階からヒトに投与し薬物動態や薬効(surrogate となるバイオマーカーを指標に)の評価を行うことが議論され、昨今、迅速なヒト臨床試験への導入が喫緊の課題となった。2009年6月の日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)のガイダンスM3(R2)を受けて⁴⁾、わが国でも2010年2月に、厚生労働省から「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」が発出され⁵⁾、後述する早期探索臨床試験(Exploratory Clinical Trial)が具体的に定義された。創薬プロセスのパラダイムも徐々に変わりつつある。アカデミアがこの早期探索臨床研究をうまく活用できれば、「ヒト」に軸足を置いた病態の理解や医薬品創出のための臨床研究が展開できる可能性が開ける。早期探索臨床試験の枠組みは、これまで新薬開発の少なかった腎臓治療薬の領域を加速する可能性を期待させる⁶⁾。

*1 東北大学大学院医学系研究科分子病態治療学分野

*2 レギュラトリーサイエンスプロジェクト

*3 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)

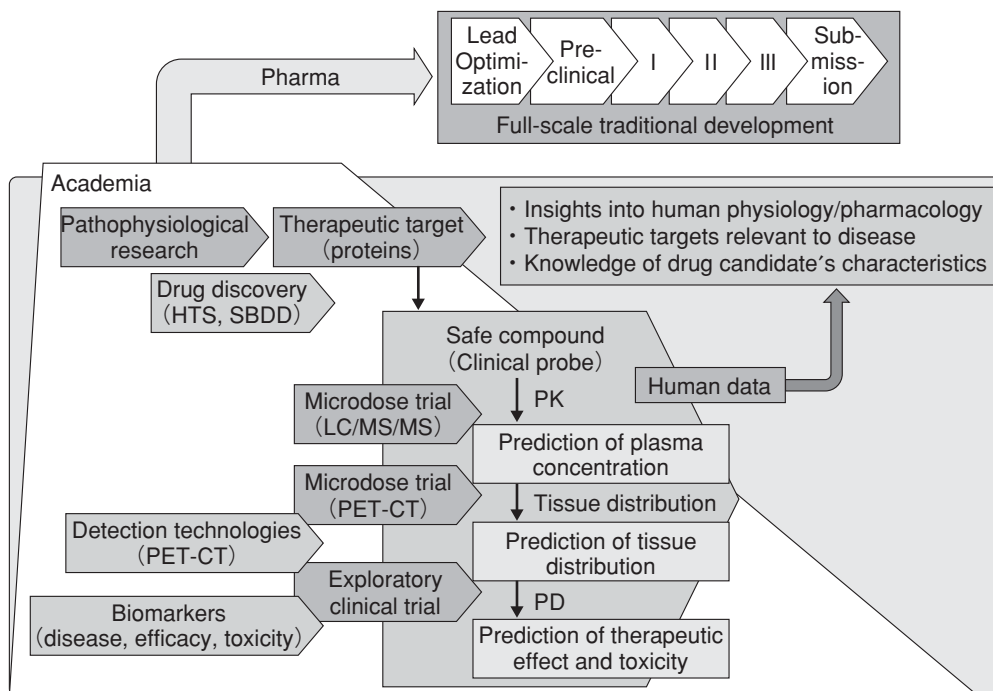


図 1 早期探索臨床試験(Exploratory Clinical Trial)

早期探索臨床試験は、未承認薬などのヒトへの応用 first-in-human を加速し、薬物のヒトでの薬理学的・生物学的作用を明らかにし、疾患治療に重要な標的分子を明らかにし、薬物動態(pharmacokinetics: PK)、薬力学(pharmacodynamics: PD)、臓器移行性などを解析するうえで役立つ。病態を反映するバイオマーカー、感度の良い薬物測定法(e.g., LC/MS/MS)、さらには分子イメージング技術(e.g., PET-CT, SPECT)などと組み合わせて施行する。

先端創薬から早期探索的臨床試験

薬剤開発中断の理由は、時代によって変遷してきた⁷⁾。1991年頃は、薬物動態が適切でないことが開発中断の最大の原因であり、約4割を占めていた(現在ではこの理由は1割以下)。現在最も多い理由は、ヒトでの有効性の欠如であり(臨床試験第2相)、約6割を占めている。新薬開発の「鍵」は、「いかにしてヒトでの有効性を証明するか」となった。少数例の患者で有用性を示すことができれば、大学シーズの製薬企業への誘導と実用化につなげることができる。希少疾患治療薬の開発は別として、アカデミアが新薬を承認まで持つていくことは現実的には難しく、また、これを最終目標にすべきでない。むしろ製薬企業が本格的な創薬に注力できるような基盤を整備し、具体的な薬剤候補化合物(シード)を提案することが重要になる。ただし、その化合物は安全性、安定な物性、ヒトでの薬物動態の適正さ、ヒトでの薬効の証明など、越えなければならないハードルはきわめて高い。早期探索臨床試験は、この段階までの到達を目標とする^{6,8)}(図1)。

ヒトでの薬剤の作用は二つに整理される。一つは薬物動態 pharmacokinetics (PK)で、具体的には吸収、組織分布、代謝、排泄(すなわち ADME)にかかわるもので、もう一つは薬力学 pharmacodynamics (PD)、すなわち薬剤の標的(レセプターや酵素など)への相互作用である。早期探索的臨床試験は、これら作用の理解が目的である。投与する薬剤量や投与期間によって5つのアプローチに分類されているが、おおむね投与量は臨床薬効量に比べて少なく、投与期間は最大で14日と短い。マイクロドーズ試験(アプローチ1, 2)は、薬効用量と比べると極少量(100 μ g以下)の投与であり、薬物動態や組織分布(分子イメージングとの組み合わせ)を評価することが目的である^{9,10)}(図2)。アプローチ3では、準薬効用量の投与が可能となり、バイオマーカーとの組み合わせでPDや病態生理などの解析が可能となる。アプローチ4, 5は薬効用量投与であるが、ただし最大で14日までである(短期的な臨床エンドポイントは評価できる)。これら早期探索的臨床試験を医師主導治験として進めるための薬事も具体的に記載されている。ヒト臨床試験に必要な前臨床試験に比べて必要な試験数は明らかに

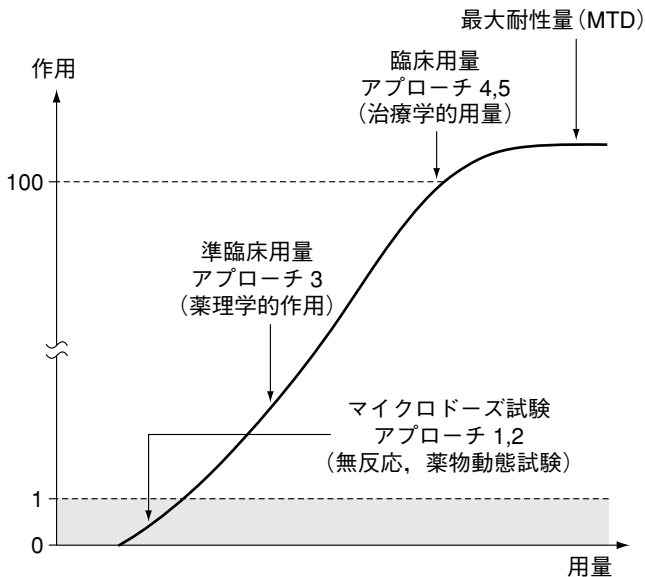


図 2 投与用量と薬理学的・治療学的作用

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) のガイダンス M3 (R2)⁴⁾、厚生労働省「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」⁵⁾ で定義されている早期探索臨床試験のアプローチ 1~5

少なく、例えば単回投与マイクロドーズ試験であれば GLP (good laboratory practice) 基準の拡張型単回投与試験で可能とされている。これまでのフルパッケージでの前臨床試験は、高額なためアカデミアからの対応が難しかったが、早期探索的臨床試験の枠組みで行うのであれば、十分にアカデミアでも対応できる。

このように、これまで一部の大手製薬企業だけで行われてきた新薬開発に、病態の理解や先端科学技術を有する「アカデミア (医学部、薬学部など)」も直接関与できる時代になった。現在のアカデミアの治験は企業主導治験 (臨床試験第 3 相、市販後の第 4 相) が主体であるが、これのみでは人件費や開発コスト (前臨床試験や臨床試験費用) が安い他のアジア諸国には勝てない。新成長戦略では、社会・産業構造の変化に対する認識と柔軟な「課題解決型」の戦略が唱えられている。わが国の蓄積した病態に対する知識 (基礎医学) や先端科学技術 (分子イメージングなど) を背景に、これまでの重厚長大なシステムではなく、少数患者でうまく Proof of Concept (POC) を取得するような早期探索的臨床試験のしくみが、高度な品質管理を得意とするわが国には適している。

残念ながら国内外併せて、アカデミアからの未承認薬の早期探索臨床試験実施例も少なく、具体的な実施とデータの集積と公開には意義がある。個々の大学や国立研究機関

ごとにインフラ (専門家など人的支援を含めて) を整備するのは現実的ではない。むしろ役割分担を明確化し、連携とネットワーク化の後に拠点として整備していくことが効率的で無駄がない。つまり、オールジャパンとしての取り組みが不可欠である。そして、複数大学、連携する国立研究機関、規制当局、さらには一部試験をアウトソースする臨床試験第 1 相施設/GLP 施設/GMP (good manufacturing practice) 施設 (これらは内部に抱えるのではなく、外注) などの包括的な統合体から成る拠点が国内で整備される必要がある。幸い、厚生労働省の早期探索的臨床試験拠点構想やナショナルメディカルイノベーション構想など、具体的に議論されてきている。

加えて、実用化につなげる先端学際領域研究を展開するため、生物学のみならず構造生物学、臨床医学、化学、薬学、統計学、さらにコンピュータ工学など、多くの異分野学問を融合し新分野を開拓する必要がある⁶⁾。既存の枠を越えたチームの編成や人材・資源の活用が「鍵」となる。さらに重要なことは、規制当局も参画し、開発者と規制当局が連携して、リスクと効果を科学的に分析評価する「レギュラトリーサイエンス」を進めていくことである。マイクロドーズ試験などのフィジビリティスタディ、課題なども、現場での議論や修正が必要である。

レギュラトリーサイエンス

今までは臨床試験において、何かあったら困るから念のために多くの非臨床試験を実施するのが主流であった。しかし、薬事法で規定される非臨床試験をすべて施行することは、現実的には多くのシーズの臨床応用を遅らせる。そこで昨今、早く臨床試験に移行するという観点で、臨床を見据えた非臨床試験のあり方が議論されている。薬学系の非臨床が専門の研究者と、実際に臨床に関与する医師との橋渡しをするということがレギュラトリーサイエンスの役目である。アカデミアでは、蓄積された成果や技術を集約し、規制も考慮しながら新しい臨床開発のあり方を提案できる。

多少寄り道でも、データやプロセスを詳細に検討することによって、より合理的、迅速で科学的なアプローチを提案できるかもしれない。今後は、規制当局から大学に来て一緒に研究してもらうことの意義もある。規制当局にとっても、新しい規制の検証や、さらに望ましい規制のあり方について、分析されたデータに基づいて、官と学が一緒に考えて構築することができる。アカデミアの施行している

臨床研究のほとんどは「薬事法」の対象ではない臨床研究である。治験(承認申請目的)の場合は薬事法に従って実施するが、承認申請と関係のない臨床研究は薬事法の対象にはならないため、薬事法に比べると規制が緩やかである。アカデミアとして臨床研究をする以上は、薬事法を知らないといけない。薬事法を知らずに行っているのと、知っているけれどここは現実的にこう対応するしかない、というのでは随分違う。薬事法をもっと勉強して、そのうえでもっと質のいい臨床試験を組めるような体制を作ることが重要である。これまでの大学における臨床研究(特に治験)には企業がついていたが、薬事に詳しい企業がついていれば実施できた。しかし、今後大事なことは、企業がついていなくても、必要なことは成し遂げられる独自の体制や経験を積むことである。

諸外国との臨床のブリッジング

わが国の臨床開発(規制、薬事)の状況も把握しておく必要があり、米国 FDA (US Food and Drug Administration) と日本 PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) の姿勢も同じではない。PMDA は歴史的に製薬企業を対象としてきた経緯があり、いわゆるアカデミア発の治験外臨床試験(臨床研究)は対象ではなかった。PMDA は許認可の機関であり、書類がすべて揃った段階で届出を出して進める形になる(昨今、アカデミア・シーズに対して事前相談のシステムも導入されつつあり、今後変遷していくと思われる)。一方、米国 FDA は開発型組織で、開発の初期段階からも関与し、治験外臨床研究(アカデミアが主体)をも守備範囲にするために、GLP に準拠した非臨床試験の計画の段階から研究者、開発者と一緒に議論を重ねて作り上げるシステムになっている。われわれ大学では企業と違い、内部に十分な体制がないため、米国型開発型体制が助かる。実際に、学内の IRB (Investigational Review Board) や TR (Translational Research) 拠点でも、かなり出来上がったプロトコル(多くは企業がついている)などのシーズを確実に臨床に上げることが主眼となっている。ただ、こういった良い条件で臨床研究を進められる研究者はわずかであり、TR 拠点と接点のない多くの研究者は、意識はあるものの、どうしたらよいかわからないという状況にある。近年、こういう研究者の方々との橋渡しのマインドを育てながら臨床開発を支援していくインフラを提供することが重要となってきた。

諸外国との臨床データのブリッジングも議論されるべき

課題になっている。前臨床 GLP 試験(動物データ)ならびに GMP 合成品(化合物)は世界共通でもいいので、わが国で開発したものも米国で使用できるが(中国は自国でのデータや化合物しか認めていないが)、わが国の臨床第 1 相(Ph-1)データは米国で使用できない(韓国では FDA のデータを使用可能)。ただし、例えば米国のハワイなどで日系人を含めて行った Ph-1 データは、米国のみならずわが国で使用することも可能である(その逆もありうる)。今後速やかに実用化につなげるためには、わが国の臨床開発のみを視野に入れたものではなく、積極的に欧米やアジアなどとの連携を考える必要がある。米国、中国などわが国以外は、治験外臨床研究でも規制当局に届け出をし相談して進める体制となっているが、わが国では治験外臨床研究は大学ごとの判断となっている。

わが国には良い基礎研究成果があり、シーズは多い。ただ、これらをすべてわが国の臨床開発体制で行うことは現実的に難しく、他国の臨床開発の利点を活用し、必要によっては米国(あるいはアジア諸国)と積極的に連携していくことが、速やかで費用対効果を考慮した理想的な日本の新薬開発の流れになっていくはずである。グローバルな視点で日本の利点/短所と他国の利点を組み合わせて臨床開発を考えることも重要な視点である。

国際的な臨床研究体制

腎臓病学における国際的な臨床研究体制に関しても、国際腎臓学会(International Society of Nephrology : ISN)で真摯に議論されている。次期 ISN 理事長の Giuseppe Remuzzi を Chair とする ISN Clinical Trial Committee が設立され、世界各国での臨床開発のブリッジングの課題、さらには発展途上国と先進国のギャップをどのようにして埋めていくか、などに関して今後議論される予定である。

腎臓領域では、新薬開発、さらには臨床試験を効率的に進めるうえで、腎臓病の病態生理学を明らかにし、全く新しい標的分子を明らかにすることが肝要であることは間違いない。しかし、一方で最先端の科学技術をいかに創薬や臨床開発に導入するか(例えば、分子イメージング¹¹⁾を駆使した腎臓組織での病態の把握や *in silico* 創薬^{12,13)}など)、腎臓領域の臨床試験のエンドポイントを予測するための合理的なバイオマーカーの探索(有効性と腎毒性)^{14,15)}、さらに大学、製薬企業、規制当局との新しい連携のあり方など、今後の議論も不可欠である。

腎臓病分野での新薬開発の展望

腎臓病治療薬は少なく、治療のオプションは限られている。さらに、現在腎臓病の治療薬として用いられている薬剤は、すべて元来腎臓病治療薬として開発された薬ではない。例えば、一部の降圧薬、ステロイド・免疫抑制薬、抗血小板薬あるいは抗凝固薬、スタチンなどは、臨床的経験から評価されてきたものである。腎臓病薬は薬効の適応拡大の過程で展開された薬がほとんどである。今後、腎臓病の進展を抑制する新規治療薬を見出し、透析導入を先送りできるような治療のオプションを拡げることが急務と考えられる。これまでの新薬開発は、化学構造を少しずつ変化させた誘導体化合物を実践的有機化学で多数合成し、試験管内や動物実験で効果を確認するという地道な手法を繰り返すことで探索されてきた。一方、最新の創薬アプローチでは、病態の鍵となる標的分子(タンパク)の結晶構造、活性部位などの情報を基に、*in silico*での阻害低分子の探索が可能になっている。病態に重要なタンパクの構造や作用メカニズムに基づき、有効性があり、副作用の少ない新薬候補物質をロジカルに、効率良く探索できる可能性がある。

実際に、われわれも、この手法で plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)阻害薬(抗血栓のみならず、マクロファージ遊走阻害などの抗炎症、線維化抑制、血管再生と修復などの作用を有する)、酸素センサー分子阻害薬(腎臓の間質尿細管部での慢性虚血を改善)、酸化ストレスセンサー分子阻害薬などを見出し、一部は非臨床試験を経て、ヒト臨床試験に向けて開発が進んでいる⁶⁾。アカデミアの基礎研究を臨床につなげるために必要な時間と労力は着実に減っている。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning : identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2004 ; 3 : 673-683.
2. US Food and Drug Administration (FDA). CDER approval times for priority and standard NDAs and new BLAs : Calendar Years 1993-2008. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/>

- DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/UCM123957.pdf, 2008.
3. Reichert JM. Trends in development and approval times for new therapeutics in the United States. *Nat Rev Drug Discov* 2003 ; 2 : 695-702.
4. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3 (R2). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073246.pdf>, 2010.
5. 厚生労働省医薬食品局. 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス, 薬食審査発 0219 第 4 号
6. Miyata T, Kikuchi K, Kiyomoto H, van Ypersele de Strihou C. New era for drug discovery and development in renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2011 ; 7 : 469-477.
7. Boyd RA, Lalonde RL. Nontraditional approaches to first-in-human studies to increase efficiency of drug development : will microdose studies make a significant impact? *Clin Pharmacol Ther* 2007 ; 81 : 24-26.
8. Sugiyama Y, Yamashita S. Impact of microdosing clinical study —Why necessary and how useful? *Adv Drug Deliv Rev* 2010 ; 63 : 494-502.
9. European Microdosing AMS Partnership Programme (EUMAPP). Outcomes from EUMAPP-A study comparing *in vitro*, *in silico*, microdose and pharmacological dose pharmacokinetics. <http://www.eumapp.com/>, 2008.
10. Adel H, et al. PhRMA survey on the conduct of first-in-human clinical trials under exploratory investigational new drug applications. *J Clin Pharmacol* 2010 ; 50 : 380-391.
11. Hoffman JM, Gambhir SS, Kelloff GJ. Regulatory and reimbursement challenges for molecular imaging. *Radiology* 2007 ; 245 : 645-660.
12. Hajduk PJ, Greer J. A decade of fragment-based drug design : strategic advances and lessons learned. *Nat Rev Drug Discov* 2007 ; 6 : 211-219.
13. Ekins S, Mestres J, Testa B. *In silico* pharmacology for drug discovery : applications to targets and beyond. *British J Pharmacol* 2007 ; 152 : 21-37.
14. Dieterle F, et al. Monitoring kidney safety in drug development : emerging technologies and their implications. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2008 ; 11 : 60-71.
15. Goodsaid FM, et al. Novel biomarkers of acute kidney toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2009 ; 86 : 490-496.