

## 薬づくりの話

### — 薬はどこから、どのように生まれるのか

元アステラス製薬株式会社 執行役員 (研究担当)

薬学博士 武藤 誠太郎

#### ◆経歴◆

1980年に京都大学大学院薬学研究科博士課程修了後、アステラス製薬株式会社 薬理研究所長、執行役員(研究担当)、京都大学学術研究支援室長を歴任し、2016年より京都産業大学生命科学部非常勤講師

#### 1. はじめに

薬は今や私たちの健康に欠かせないものとなっています。薬のおかげで多くの病気が治り、寿命も飛躍的に伸びました。

一方、身近な存在でありながら、意外と薬について知らないことも多いのではないのでしょうか?薬はどのように見出され、どのようなプロセスを経て世に出るのでしょうか?まずはその歴史から紐解いてみましょう。なお、本稿での「薬」とは「新薬」のことを指します。

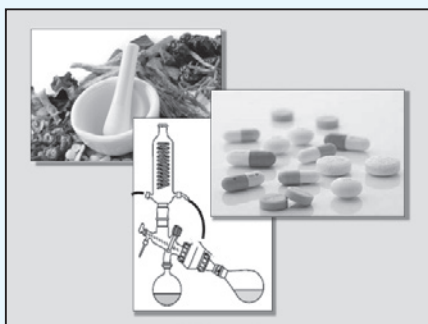
#### 2. 薬づくりの過去と現在

19世紀以前は病気に有効と言われられてきた動植物が薬として用いられていました。例えば、古代ギリシャの「医学の父」、ヒポクラテスは熱や痛みを柳の樹皮を処方しました。19世紀に入り、動植物から有効成分が抽出され、薬として使われるようになりました(図1)。

例えば柳の樹皮の有効成分を基にアス

ピリンが19世紀末に誕生しています。それから100年以上経った今日でも、アスピリンは解熱鎮痛薬として広く用いられています。

薬の中には偶然の発見から生まれたものもあります。例えば、抗生物質のペニシリンです。1928年、英国の科学者アレクサンダー・フレミングはブドウ球菌を培養していた際に、アオカビを混入させて



■図1 かつて薬は動植物の抽出物から生まれた

しまいました。しかしよく見ると、カビの周囲だけは菌が死滅していました。フレミングはこの現象からアオカビが抗菌物質を作っていると考えました。これがきっかけとなり、感染症から多くの人々の命を救ったペニシリンが生まれました。

20世紀後半から有機化学、生命科学などの薬に関連した科学が飛躍的に発展し、薬づくりの手法は大きく進歩しました(後述)。従来の経験・伝承や偶然の発見に頼る手法から科学的・合理的に薬を探す時代に突入したのです。現在用いられている薬のほとんどは、こうした手法から見出されたものです。

薬となる物質は主に低分子の有機合成化合物でした。しかし近年、遺伝子工学の進歩に伴い、高分子であるタンパク質も薬として使えるようになりました。例えば、インスリンを始めとした様々な生理活性物質がそうです。

また、昨年ノーベル賞を受賞した京都大学本庶佑教授が発見したがんの原因タンパク質に対する抗体(抗がん薬)もタンパク質です。それ以前にも多くの抗体が様々な疾患の治療薬となっていますが、今後益々増えて行くでしょう。

#### 3. 薬づくりのプロセス

生命現象は様々な生体分子の働き、連携により秩序正しく営まれています。病気はそうした生体分子の働きに何らかの異常が生じた状態と言えます。薬はその異常状態を正常化させる特別な分子なのです。

近年、遺伝子やたんぱく質の解析技術が進歩し、病気の原因となるタンパク質(酵素、受容体など)が多数明らかになって来ました。これらを標的とし

て薬づくりが始まります。では、標的タンパク質に作用する分子(薬の「タネ」)をどのようにして見出すのでしょうか?合成化合物の薬を例に紹介しましょう。

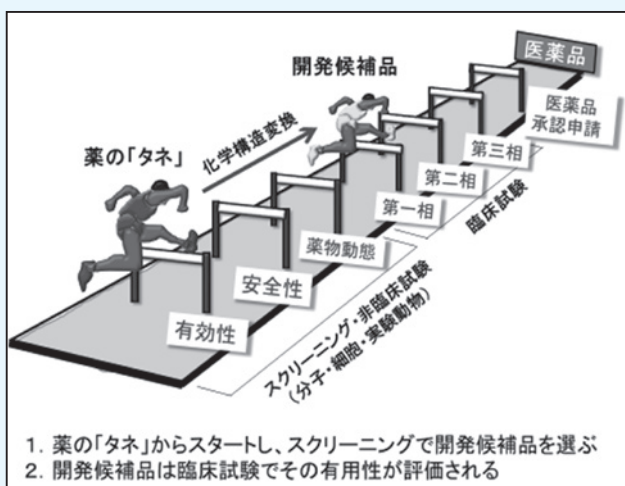
製薬会社は非常に多くの化合物(数十万~数百万個)を保有、ストックしています。これらの中から標的となるタンパク質に作用する化合物を分子、細胞レベルで試験(スクリーニング)して探し出します。

この際、多数の化合物の作用を迅速に測定するために自動化(ロボット化)した装置を使います。また最近では標的タンパク質と化合物の立体構造情報に基づいてコンピューター上で結合シミュレーションを行い、標的タンパク質に作用する化合物を見つけることも可能になってきています。

以上のようにして得た化合物はあくまでも薬の「タネ」で、出発点に過ぎません。薬となるためには有効性だけでなく、副作用を避けるための安全性の確認も重要です。また薬が適切に吸収、分布、代謝、排泄されて血中や標的組織において適切な薬の濃度が維持されること(薬物動態)も重要です。

これらの要件を満たす最適の化合物を求めて薬の「タネ」を基に種々の化学構造変換を行い、さらにスクリーニングを行います。途中段階では有効性は向上したが、安全性が低下するといった化合物も出てきます。こうしたモグラたたきのような多くの試行錯誤を経て最適な化合物が選ばれ、開発候補品として臨床試験に進みます(図2)。

臨床試験ではまず、健常人で慎重に安全性、薬物動態を確認します(第1相試験)。次に患者さんで段階を踏んで有効性、安全性、薬物動態を評価



■図2 薬が生まれるまでのプロセス

します(第2、3相試験)。無事、良好な成績が得られたら、医薬品承認申請を厚生労働省に行います。

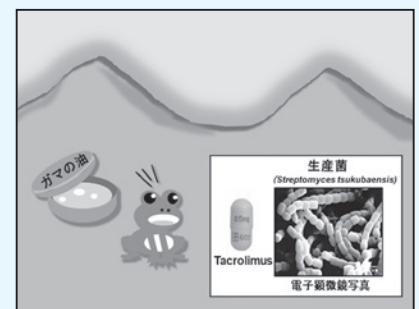
承認されると晴れて製品(医薬品)となります。薬の「タネ」から製品になるまでには数千から数万個の化合物をスクリーニングし、10年以上、数百億円単位の費用を要するとされています。想定外の副作用や有効性不足により開発を中断することもあります。ですので、製品となった時の研究開発関係者の喜びはひとしおです。

#### 4. ガマの油だけじゃない筑波山から生まれた薬

ところで、筑波山と言えば膏薬「ガマの油」が有名ですが、それだけではありません。つくば市に研究拠点があるアステラス製薬(当時藤沢薬品)の研究者が筑波山麓から採取した土壌由来の細菌が強力な免疫抑制物質を産生することを1984年に発見しました。

その後、この物質(タクロリムス)は臓器移植に伴う免疫拒絶反応を抑える薬として有用であることが臨床試験で確認され、製品となりました。

「ガマの油」は国内だけのものですが、タクロリムスは移植医療に欠かせない重要な薬として世界数十か国で用い



■図3 筑波山から生まれた薬

られ、多くの人々の生命を救っています。まさに筑波山生まれの世界的な薬なのです(図3)。

つくば市には日本を代表する製薬会社の研究拠点や筑波大学、国の研究機関が多数あり、病態メカニズムの解明や薬の研究開発が活発に行われています。そこから薬に繋がる素晴らしい発見や世界的医薬品が誕生しています。

#### 5. おわりに

一粒の薬といえども長期間に亘る知的創造活動の成果であり、知恵と技術の結晶と言えます。また携わった人々の努力、情熱が詰まっています。薬を服用される際にちょっとだけ、その生い立ちに思いを巡らせてみて下さい。