

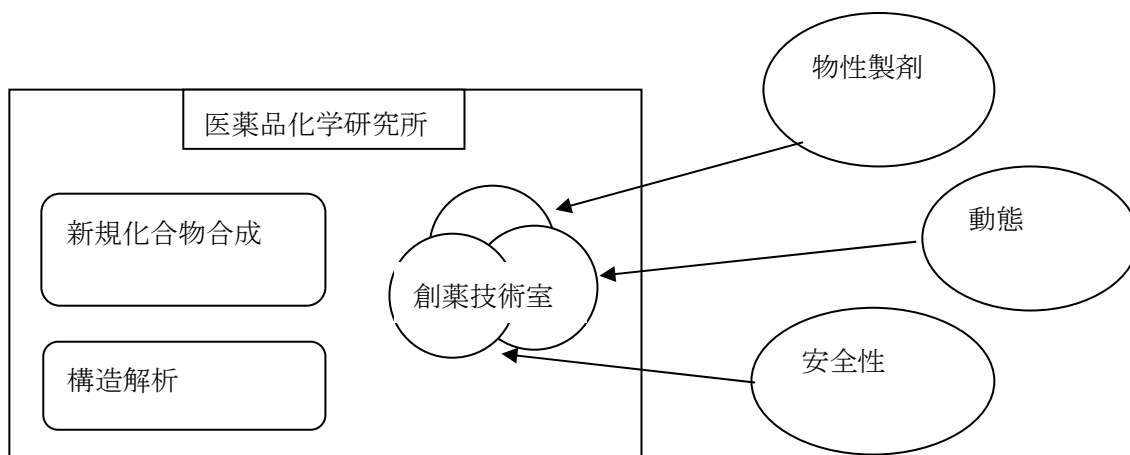
創薬課題に対する物性からのアプローチ メディシナルケミストとの対話と相反する課題の克服を目指して

小野薬品工業㈱ 医薬品化学研究所
矢野 浩志

はじめに

不適切な動態に起因した開発中止が、各製薬メーカーで大きな問題として取り上げ始められたのとほぼ時期を同じくして、リピンスキーの Rule of Five⁽¹⁾が発表され、その賛否両論を含め大きな反響を巻き起こした。創薬現場において、動態問題への対応は重要課題となり、その対策がとられるようになった。その主な対応として[Fail early]⁽²⁾の思想のもとに、in vitro での溶解性、膜透過性、代謝安定性評価等の HTS 化⁽³⁻⁵⁾、および In silico 予測などにより、リスクの高い化合物を早期から除去する戦略が採用されるようになった。

小野薬品においても、医薬品化学研究所（創薬化学：メディシナルケミスト）の部門に、物性製剤、動態研究者を中心とした、創薬技術室が新設され、創薬初期から化合物に対し直接的に働きかけることとなった。



新設部門での緊急の課題として、前述したような溶解性、膜透過性等の HTS（ハイスループットスクリーニング）システムの整備を進める一方で、現場から強く求められたのは、問題を抱えたテーマに対し、その回避に直接関与して欲しいとのことであった。結果としてその対応は、テーマ内の固有の問題に対する物性評価（例：溶解性）にとどまらず、総合的な考察（活性、物性、動態、安全性）、戦略構築（相反性の克服）、分子構造への適応へ（どういった物性、構造の化合物が好ましいのか？）と広がってゆくこととなる。

メディシナルケミストの部門において、複数のテーマでの幾多の問題点（課題）を取り扱いつつ、対話を実施してきた経験を通して、実際の創薬現場での物性製剤及び動態研究者の果たすべき役割について私見を述べる（少ない経験ですが）。

問題の背景

1990年代からの創薬技術として、HTSとコンビナトリアルケミストリーが導入された。これらの手法により見出されたリード化合物は分子量や脂溶性が大きく、化合物最適化の過程に移行しても動態特性などの改善が困難になる場合が多かった。そこでDrug-likenessの概念が注目されるようになり、Rule of Fiveをはじめとする様々な研究が行われ、動態特性が良好な化合物を創出する努力がなされている⁽⁶⁻⁷⁾。

動態改善に関するこれらの情報に対して、メディシナルケミスト側は「Rule of Fiveのような化合物の規制は、誰もがイメージできる範疇のことであり、この制約を満たすためだけの化合物合成は容易である。また、動態特性を悪化させている具体的な原因（溶解性、膜透過性、代謝安定性、抱合排泄）を提示してもらえれば、合成展開により解決することが可能である。しかし、活性、特異性、特許性など複数の項目を同時満足させる化合物の創出となると、非常に困難な問題になる。」と考えているようである。

一般的な解釈として、現在の創薬の傾向として、活性を求めるベクトルが分子量、親油性の増大につながり、さらに受容体とのアフィニティを求めるために、分子間の相互作用や水素結合性の増大へとつながっている傾向にある。こうした傾向は概して物性、動態及び安全性のリスクを高める方向に働くことが容易に推察できる。

動態、物性製剤研究者からは、動態（CYP阻害or誘導、クリアランス）や物性（吸収性や安定性）問題に対する、メディシナルケミストの意識や認識の低さを糾弾する声を聞くが、実際の現場では、それらに対する認識や対策がとられているものの（程度やレベルの違いはあるが、、、）、活性を含めたTotalの化合物特性として表現できていない場合も多いと感じた。

実際の現場での状況は？

近年は、様々なHTSの発達により、リスクの早期抽出が可能になってきた。しかしながら評価部門から化合物へのクレームに対して、メディシナルケミストと評価部門の間には、その立場の違いから、受け止め方にギャップが生じている。基本的にリスク評価を実施する際、評価部門としては、False Negativeがない評価で化合物を選別したがる一方で、メディシナルケミストとしては当然ながらFalse positiveを嫌う傾向がある。このような考え方の違いは、問題克服への入力度に響く一方で、感情的な軋轢につながりかねない。特に、評価部門が自分の評価した現象のみの改善を中心として求めるのに対して、メディシナルケミストは、他の様々な課題にも向き合わなければならないことが、その隔たりの原因にあるように思える。場合によっては、要求されたリスクの改善が、他の課題（例えば活性等）と相反することが予測される場合は、結果として問題回避への積極性を失う場合もあると思われる。

薬（化合物）の特長として、多くの場合、一つの分子ですべての現象を表現することが要求される。例として、車の設計では、いいエンジンと、いいタイヤ、いい車体を組み合わせれば、いい車を作ることにつながると考えられるが、薬では、活性、物性、安全性、動態について、それぞれ個別に最適化できない場合も多く、すべてを一つの分子で表現しなければならないといった特徴がある。一面的かつ一方的な改善要求は、場合によっては創薬の停滞の原因にもなりかねないと思われる。

現場での対応例 1 (BA 研究班)

メディシナルケミストとの対話を円滑に行うためには、文化、考え方、言語（学術用語）について、共通認識をもつ必要があった。そこで、「BA 研究班（メディシナルケミストと創薬技術室のリーダー、サブリーダーが参加）」といった社内研究会を発足し、BA に関連した各課題について深く議論し、相互の理解および認識を深め、共に議論し合える土壌を作った。

現場での対応例 2 (溶解性と活性)

あるテーマにおいて、投与量に応じた血中暴露が得られず、難溶解性に起因した吸収の負の非線形性が問題となっていた。そのような課題克服に対して、具体的な対応が求められた。

まず、最初の対話において BCS 理論を説明し、吸収は、投与量、膜透過性、溶解性の 3 つの因子に支配され、吸収改善の方向性を定めるには 3 つの Factor の相対的な運動に着目する必要があることを説明した。

問題となっている化合物について、市販ソフトであるガストロプラスを用い、物性及び血中濃度より、その問題となる原因を定性的に評価し、問題解決のために具体的なパラメーターとシミュレーション結果を示しながら提案した。

ここで、メディシナルケミストとのコミュニケーションがうまくいった要因をあげると

1. セクションが同じであるため、問題に対する共有意識が生まれた。
2. 単純に溶解性改善を求めるのではなく、いろいろな可能性（膜透過改善、活性向上）について示した。
3. シミュレーションを用いて、それぞれのパラメーターの変化に対する効果を示した。

つまり、同じ溶解性改善を求めたとしても、理論と定量的な改善効果の論理を組み立てることで、対話が大きく進むこととなった。

しかし、メディシナルケミストからは、「これまでも親水性を上げることにより溶解性改善を試みたが、活性の消失につながった。溶解性と活性は相反するのではないか？」という疑問が示された。これに対して、物性面からいくつかの戦略を提示し、結果としてメディシナルケミストとの協調によって目的を達成することができた。

現場での対応例 3 (毒性と活性)

動態のみならず、毒性も最近の創薬の大きな課題といえる。物性は動態に対して重要な factor を担うだけでなく、毒性においても大きな影響をもつことがある。毒性等を含めた課題についても、物性研究者は重要な役割を果たすことが可能と考えられる。

あるテーマにおいて、強い活性を示す他社化合物に対抗するため、特徴解析をして欲しいとの依頼を受けた。代表化合物の活性について各化学記述子との相関を調べたところ、LogP と PKa が活性を担う重要パラメーターとして浮上してきた。一方、この合成展開の方向性は毒性リスクが高まることが予想された。しかし、結果としてその方向性での合成展開が実施

され、やはり毒性が検出された。そこから関連の詳細を見直す中で、新たな方向性を模索し、活性を維持しつつ毒性リスクを低下させることに成功した。

このように、実際に物性相関をとりながら議論を重ねることは、問題を抽出する上で有効である。ただ、各課題に対して相反性が認められた場合、可能ならば、その相反性を乗り越える別の合成展開を見出すことが重要である。

問題を複雑にする原因は？

一昔前の創薬では、単純に病気を治癒するといった主目的のために活性を求めることが王道であった。しかし、早期からの動態および安全性評価が重要項目として取り上げられるようになった今日では、評価項目が増え、ノイズも高まり、結果として多くの課題とその相反性を生み、問題解決を困難なものにしている。問題点が多方面に及ぶと専門性が高い個々の現象を理解することへの負担が大きく、問題解決のための分野を超えた理論構築までは、なかなか到達しにくいのが現実である。結局、リスクがありそうなものは外しておけばよいといった、創薬全体から見ると、むしろマイナスにもなりかねない対応が採用されてしまうこととなる。

どのような対応が必要なのか

多分野にまたがる諸問題の解決を図るためには、評価結果等の情報の共有だけでなく、セクションを越えた議論、目的意識の共有化が重要となる。化合物デザインの部門に複数の分野の研究者を集約してしまうのも一つの方法と思われる。ただ寄せ集めただけでは、あまり相乗効果は発揮されないと思われる。そこには、互いが理解し合える言語での議論が必要であり、さらに、活性や毒性等の諸現象 (in vitro と in vivo) をつなぎ合わせる上で、動態研究者の役割は重要である。また、現象だけを理解しても相反する課題は克服できないと考えられる。可能な限り、生理現象を物理的なエネルギーとの相関で捕らえられるところまで理解を進めないと、結果として課題を克服した化合物が創出される確率が下がると考えられる。そういった点において物性研究者の寄与すべき点は多いと思われる。

もちろん、テーマにかかわる全ての研究者に要求されることではないが、分野を超えて取りまとめる誰かが、創薬に関わる全ての事象について、ある程度の知識と理解を持つ必要がある。また、知識があるだけでなく、広範囲に出現する諸現象を可能ならばバランスよく観察し判断する必要がある。そのためには、諸現象と化合物をつなぎ合わせる動態、物性を Base とした視点は非常に重要なものとなる。

Developability の判断

上記のように、色々な分野のアイデアを集約し諸課題のバランスをとって化合物を最適化しても、全ての課題をクリアした化合物を、開発ステージに持っていくのは困難かもしれない。その際、化合物およびテーマとしてのリスクとベネフィットを、総合的、科学的、定量的に判断する必要がある。ただし、リスクを定性的にしか評価できない課題は、必然的に Developability の判断を難しくするケースにつながることが多い。

創薬力向上のためには

これまで記述してきたことのまとめとして、まず、各テーマにおいて比較的早期に問題となる課題を抽出する必要がある。可能ならばそのリスクが定量的に評価されることが望ましい。諸課題が確認された後、その原因及び因果をできるだけ物理的な現象（力学）として考察し、相反するかもしれない諸課題を分子構造でバランスをとりながら体现していく必要がある。そして、最後は残された課題について、開発する化合物に値するかどうかを総合的に判断する必要がある。

こうした流れの中において、分野を超えて如何に本音で議論が出来るかが、つまるところ創薬力なのかかもしれない。そのためにも、物性、動態といった部門は、各分野の掛け橋として重要な役割が期待されていると感じている。

謝辞

本原稿作成に際し、ご助言頂いた、摂南大学山下教授に謝意を表します。

引用文献

1. Christopher A. Lipinski, Franco Lombardo, Beryl W. Dominy, Paul J. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews* **23**, 3-25 (1997)
2. "Drug Discovery - Filtering Out Failures Early in the Game", *June 5, 2000 C&EN* page 63.
3. Suaya Y., Yoshibata T., Kijima T., Ishihama Y., *Yakugaku Zasshi*, **122**, 237-246 (2002)
4. Kansy M., Senner F., Gubernator K. J., *J. Med Chem.*, **41**, 1007-1010 (1998)
5. Linget J. M., du Vignaud P., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **19** 893-901 (1999)
6. Ingo Muegge, *Medicinal Research Reviews*, **23**, No.3, 302-321 (2003)
7. Robin A.E. Carr, Miles Congreve, Christopher W. Murray and David C. Rees *Drug Discovery Today* **10**, 987-992 (2005)