

## 「製薬企業の研究開発における天然物創薬の役割」

橋本 正治

(元藤沢薬品工業株式会社参与 グローバル経営戦略本部製品戦略部長)

日本の製薬業界もようやく再編の時期を迎えたが、国内最大手会社や合併で誕生する新会社の企業規模は世界ランキングで10数位に過ぎない。世界トップの米国ファイザー社と比較すると、売り上げ、総資産額、利益、研究開発費などの経営指標のすべてで5倍以上の差がある。しかも10年前と比較すると、この差はむしろ開きつつある。製薬企業の発展は新薬の上市によるところが大きいため、このことは日本の製薬企業の研究開発力が低下していることを意味するととられがちであるが、果たして実態はどのようなものであろうか。

倫理と科学に裏打ちされた審査基準の高度化に伴い、安全性と有効性がより一層求められるようになった新薬を次々と世に送り出すことは、世界大手企業と言えども難しくなっている。また、ヒトゲノム解読に代表される科学技術の進歩は著しく、従来の創薬手法からのパラダイムシフトと呼ばれる時代にあって、それらの基盤技術の取り込みに多額の費用が必要になっている。米国タフツ大学の試算では、1つの新薬を上市するために\$800MMが費やされている。この中には途中で開発中止になった化合物の研究開発費や、上記の基盤技術への投資も含まれるが、日本の製薬企業の中で年間の研究開発費がこの額を上回るのはわずか2,3社である。この多額の費用を捻出するためには、企業は売り上げを大きくせざるをえない。しかしながら、日本の医療制度の中での医薬品市場は過去10年間ほぼ横ばいであり、国内市場だけでは十分な研究開発費を回収できない状況である。このことに大きな危機感を抱いた日本各社は、世界市場、特に額、伸び率ともに他極を圧倒する米国市場での事業展開を図っているところである。そのためには、ある程度市場規模が大きい(患者数が多い)疾患に対する革新的な医薬を開発しなければならず、多額の研究開発費支出と新薬からの売り上げの時間的ずれのジレンマが存在する。また、長年にわたって大きな売り上げを示してきた医薬でも、一旦特許が切れるとわずか半年で10分の1にまで減収になることもある。これらのことから、製薬企業が長期に事業活動を行い人類の健康福祉に貢献するためには、新薬を継続的に上市していかなければならない。

医薬品の歴史を顧みると、科学の進歩に伴いそれぞれの疾患領域で新しいメカニズムを有する医薬が継続的に製品化されてきている。いまだ治療法がない多くの疾患が残っているとは言え、感染症、高血圧、糖尿病、消化性潰瘍などの疾患では、新薬が確実に治療満足度を向上させてきている。医薬の化合物としての由来を調べると、有機化学的手法で合成されたものが最も多いが、抗生物質、抗癌剤を中心に天然物由来のものも多く存在する。ペニシリンに始まる微生物代謝物、インスリンなどの生体物質、植物成分を含めると、全医薬品の売り上げの3分の1を天然物が占めている。この傾向は今後も続くと予想され、特に微生物代謝物は人智の及ばない多彩な化学構造を有する物質の宝庫として、新薬の供給源であり続けられると思われる。

藤沢薬品工業は、カビが生産するセファロsporin系抗生物質の半合成誘導体を次々と開発、製品化するとともに、微生物代謝物からの創薬を過去40年にわたって行ってきた。初期は抗生物質と抗癌剤を標的としたが、1980年以降はこれらに循環器病、呼吸器系疾患、自己免疫疾患、代謝性疾患など unmet needs の病気の治療薬を加えた。その結果、臨床試験まで開発を進めることができた多くの化合物の中から、人体医薬としてピロールニトリン（表在性真菌症）、タクロリムス（臓器移植、アトピーなど）、ミカファンギン（深在性真菌症）の3剤の製品化に成功した。ほかに開発途上で動物薬に変更し製品化したものとして、チオペプチン、ピコザマイシンの2物質がある。

タクロリムスは上市前からFK506の開発コードでマスコミにも取り上げられたが、臓器移植時の拒絶反応抑制を適応症として、1993年に世界に先駆けて日本で発売された。移植の成功率、治療レジメを大きく変えた薬剤として、現在は世界各国で臓器移植時の標準薬とされている。また、基礎科学の分野でも免疫学、特にT細胞のシグナリング解明に大きく貢献し、それらの知見を基に多くの自己免疫疾患の治療薬として臨床開発が進められている。すでに日本では重症筋無力症、日米欧でアトピー性皮膚炎の治療薬として多くの患者さんに使用されている。さらに既存治療で効果が不十分な関節リウマチの患者さんに対する新たな治療オプションとして、4月11日に効能・効果追加の承認を厚労省から得たところである。関節リウマチの病因にはT細胞の関与が強く示唆され、最近では特にT細胞とマクロファージなどの抗原提示細胞から産生される炎症性サイトカインが、関節において種々の炎症反応を引き起こすことが明らかとなってきている。タクロリムスは、T細胞の増殖・分化および炎症性サイトカインの産生を阻害することにより、サイトカインが誘導する一連の反応を抑制する。従来の抗リウマチ剤とは異なる作用機序を有する薬剤として、関節における骨・軟骨の破壊を抑制し、さらには疼痛を抑える効果が見込まれる。他の

自己免疫疾患の中では、潰瘍性大腸炎、ループス腎炎、春季カタルに対する治療薬としての開発が終盤に差し掛かっている。

ミカファンギンは、深在性真菌症の治療薬として化学構造（リポペプチド）作用機序（1,3-β-D-グルカン合成阻害）とも全く新規な範疇に属する注射剤である。日米欧で開発が進められたが、日本で2002年12月に発売され、米国では本年3月17日にFDAから承認を得た。国内では血液内科、呼吸器科、外科、救急-ICUで主に使用され、多くの患者さんの救命に貢献している。既存薬と比較して、安全性、有効性で高い評価を受け、深在性真菌症治療薬の国内市場ではすでに50%以上のシェアを占めるに至っている。

タクロリムスとミカファンギンは、急性の致死性疾患の治療薬であり、医薬品企業の発展に必要とされる「市場規模が大きい薬剤」ではないが、タクロリムスは、移植とアトピーだけですでに全世界年間売り上げが1200億円(2003年)を越え、ミカファンギンも全世界でのピーク時売り上げは500~800億円と外部のアナリストにより予想されている。

タクロリムスとミカファンギン以外にも、コレステロール低下剤のプラバスタチン、抗癌剤のマイトマイシンC、抗生物質のクラリスロマイシンなど、日本で創製され世界で使用されている微生物由来の薬剤がある。これらの薬剤の発見には、日本特有の食文化とともに発展してきた微生物学が資するところ大である。日本の製薬企業は、先人が築いた世界に冠たる微生物についての知識、技術を今後とも有効に用いることが望まれる。