

## 米国メルク社における創薬活動

万有製薬株式会社 研究開発本部  
メディカル部門 医学情報支援室  
室長 永木 淳一

新規創薬ターゲットの探索から医薬品が誕生するまでの創薬研究活動には長い年月と莫大な研究費・人的資源を投じる必要があります。しかしながら臨床試験が開始されてから医薬品として発売に至る成功確率は約 10%、創薬ターゲットの同定から臨床試験へ至るまでの成功確率は更に低く、創薬研究は非常に高いリスクを背負っています。そのため、研究過程の随所にチェックポイント(マイルストーン)を設定し、次のステージへ進めるかどうかの判断が行われ、リスク管理を行いながら注意深く、また時には大胆な戦略をもって進められます。

メルク社における創薬研究活動は次の 5 つのステージに大きく分かれます。

1. 創薬ターゲット探索・同定とその検証
2. リード化合物同定
3. リードの最適化
4. 前期開発
5. 後期開発

このうち 1～3 までがいわゆる基礎研究と呼ばれるステージで、創薬ターゲットの同定から PCC (preclinical candidate; 前臨床開発候補品) と呼ばれる化合物創製に至るまでのステージです。PCC は非臨床安全性試験及び第 1 相～前期第 2 相臨床試験を含む前期開発ステージへと進められ、続いて後期第 2 相～第 3 相臨床試験を中心とする後期開発ステージを経て承認申請へ至ります。臨床試験には長い年月と多くの研究費を必要とすることは想像に難くないと思いますが、PCC 創製へ至るまでの基礎研究の過程にも全創薬研究活動期間の実に約 1/3 の期間が費やされ、そこにも多額の投資が伴います。リスクを軽減し、より高い成功確率で創薬研究を進めるためには、生物学的側面からは最初のステップである創薬ターゲットの同定・検証・選抜が非常に重要となります。対象疾患におけるターゲットメカニズムの病態生理学的な関与度の検証、ターゲット分子活性を調節した場合に十分な病態改善効果が期待出来るかどうかの検証や、メカニズム特有の副作用の懸念の洗い出しと検証など、その将来性についての多角的な検証が必要となります。一方、化学的側面では将来の医薬品の種となる基本化学構造を有する「リード」と呼ばれる化合物を同定し、その母核となる化学構造に潜在的に存在する可能性のある特有の薬理効果や物性、薬物動態学的特性、毒性の懸念等を入念に検証し、母核構造の将来性を出来るだけ早い段階で判断する必要があります。また、バラエティーに富んだ母核構造を出来るだけ多く同定することが成功確率を高めることに繋がります。

今回は創薬研究の中でも特に創薬ターゲット探索同定から PCC 創製までの基礎研究のステージに焦点をあててご紹介すると共に、最近弊社が発売した糖尿病の新薬であるジャヌビア® (海外では Januvia®) の創薬研究をその一例としてご紹介したいと思います。

## 略 歴

永木 淳一 (えいき じゅんいち)

### [学歴]

- 1990年3月 筑波大学 第二学群農林学類 生物応用化学主専攻 卒業  
1992年3月 筑波大学大学院 修士課程医科学研究科 修了

### [職歴]

- 1992年4月 万有製薬株式会社 入社  
研究開発本部 つくば研究所 生化学研究第二部 配属  
(糖尿病薬基礎研究)  
2000年9月 同研究所 第2プロジェクトリーダー  
(糖尿病薬基礎研究プロジェクト)  
2004年5月 同研究所 代謝性疾患領域研究部 マネージャー  
(糖尿病・内分泌代謝基礎研究)  
2009年3月～ 研究開発本部 メディカル部門 医学情報支援室 室長

### [所属学会]

日本糖尿病学会  
American Diabetes Association