医薬品の製造。ステップ 3 および 4:分子またはリードの選択

はじめに

患者が新薬を使用できるようになるまでには 12 年以上かかり、すべての研究開発にかかるコストは平均で 10 億ユーロを超えます。

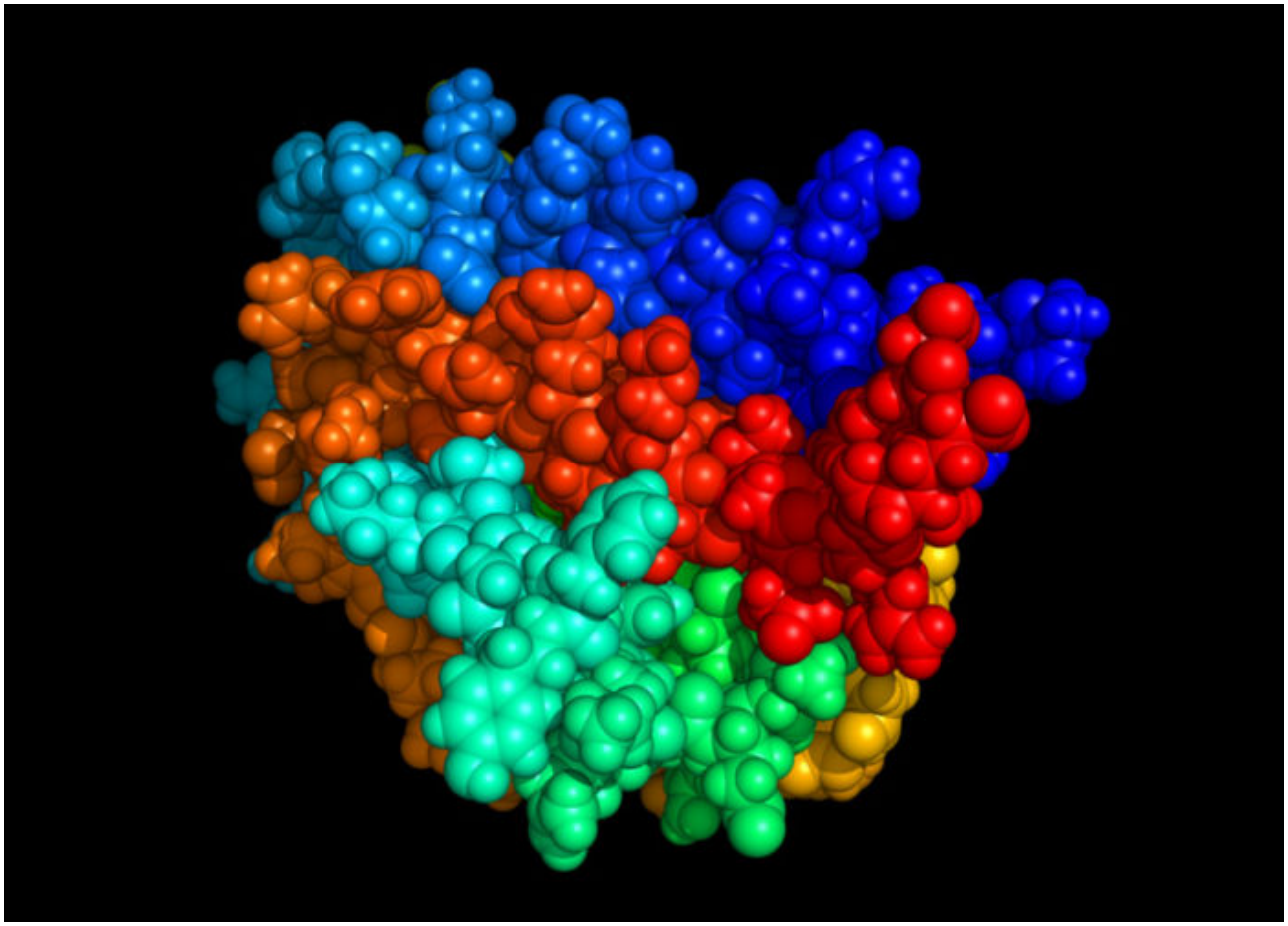
医薬品の開発は、リスクの高い投機的事業です。開発中の大半の物質 (約 98%) は、新薬として市販されることはありません。その理由の多くは、開発中に確認されたベネフィットとリスク (負の副作用) を考慮すると、既に市販されている医薬品とうまく比較できないためです。

新薬の開発は、10 段階のステップに分けることができます。本稿では、「ステップ 3 および 4:リードの生成と最適化。

ステップ 3:リードの生成

このステップは、標的に相互作用する分子を見つけることから成ります。分子は植物など自然由来の場合もあれば、化学者によって合成される場合もあります。このような分子は「小分子」と呼ばれます。標的と相互作用する分子、「リード」を見つけるために、数十万もの分子がテストされます。リードの試験は、スクリーニング プロセスと呼ばれます。近年ではロボット技術が発達し、「ハイスループット」のスクリーニングが可能になっています。これは、数百万という数の分子でも、迅速に試験を行うことができることを意味します。リードを生成または発見されると、プロセスは次のステップに進むことができます。

標的に相互作用する大型分子 (タンパク質) が見つかる場合もあります。このような大型分子の生成はさらに複雑で、バイオテクノロジー プロセスによって製造されるため、「生物製剤」と表現されています。バイオテクノロジーでは、大型分子は、大型の発酵タンクでバクテリアや酵母菌、動物細胞といった生体の宿主細胞により生産されます。次にタンパク質が分離および精製されます。精製されたタンパク質はその後、標的との相互作用を調べる目的で使用されます。



製薬業界では伝統的に、その後新薬として開発される「小分子」を生産していました。近年では、大型分子 (タンパク質) つまり「生物製剤」も生産しています。小分子と生物製剤のどちらも、医薬品の開発では重要な役割を果たします。

ステップ 4:リードの最適化

リードの最適化では、効果を高めるために分子に変更を加えます。スクリーニング プロセスでは「リード」、つまり標的に相互作用する分子を特定します。しかしながら、このような分子は弱い効果しか生み出さないことが多く、さらに開発を続けるには適切とはいえません。そのため、化学者は元素を追加または削除することで、選定した「リード」分子に変更を加えます。これにより、微妙に異なる分子の範囲が作られることになります。また、既存の医薬品の分子を修正して、効果を改善したり変更したりする場合もあります。このような分子のデザインには、コンピューター技術が役立ちます。

変更を加えた分子には試験を実施し、どの構造が最も高い有効性を示し、最も高い忍容性 (安全性) を示すのかを特定します。このような構造は、科学者が分子の薬理学、つまり分子が体内で作用する仕組みの理解に役立ちます。優れた有効性と安全性を示す分子は、「候補薬」としてさらに試験が進められます。候補化合物の科学的および技術的情報 (分子構造と効果など) は、知的財産権を保護するため、このくらいの段階で登録または特許申請するのが一般的です。

既に説明したように、開発プロセスの各段階では一連の実験結果についてレビューを行い、さらに進めるかどうかの判断が下されます。「続行」の決定が下された場合は、次の実験を進めるための資金が投資されることになります。実験で得られた情報がさらなる活動を後押

しするものでなかった場合は「中止」の決定が下され、プロジェクトは中止となります。

概要:ステップ 1～4

候補薬が現れるのは、適切な標的を選択し、最適なリード化合物を特定できた場合だけです。この段階までに医薬品発見プロセスは次のようになります。

平均で 4.5 年の期間
大量の分子に対する試験 (5,000～10,000、小分子の場合はさらに多数) および
平均で 5 億ユーロのコスト

候補化合物は、小分子または生物学的医薬品のいずれかです。

参照文献

1. Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.).(2010).Principles and practice of pharmaceutical medicine (3rd ed.).Oxford:Wiley-Blackwell.

添付文書

A2-1.02.3-V1.1