

科学の  
峰々

82

東北大学大学院医学系研究科 分子病態治療学分野 教授

宮田 敏男 先生 に聞く

大学発の医薬品開発の  
現在と将来性 上

聞き手：柴田 眞利 日本科学機器協会 広報委員長  
 南 明則 同 広報副委員長  
 藏満 邦弘 同 専務理事  
 岡田 康弘 同 事務局長  
 (取材・撮影・編集協力：クリエイティブ・レイ(株) 安井久雄)

取材日：2015年3月5日  
 日本科学機器協会会議室

## 宮田 敏男 先生のプロフィール

1986年 名古屋大学医学部卒業  
 1991年 大阪大学微生物病研究所難治疾患バイオ分析部門  
 免疫不全疾患研究分野助手  
 1994年 名古屋大学医学部附属病院分院内科講師  
 2003年 東海大学総合医学研究所教授  
 2005年 東海大学医学部腎・代謝内科教授、東海大学総合医学研究所所長  
 2007年 東北大学大学院医学系研究科 分子病態治療学分野教授

## 〈その他の役職〉

東北大学 副理事(研究担当)  
 東北大学 研究推進本部 副本部長  
 東北大学大学院医学系研究科 研究科長補佐  
 ベルギー王室医学アカデミー 生涯会員  
 国際腎臓学会理事  
 ノースウェスタン大学 非常勤教授

## 〈賞〉

1993年 日本内科学会奨励賞  
 1995年 日本腎臓学会大島賞  
 2001年 財団法人長寿科学振興財団奨励賞  
 2002年 日本臨床分子医学会学術奨励賞  
 2002年 東海大学松前重義賞



## 大学で、創薬から医師主導 治験まで繋げる医薬品開発

— 宮田先生は東北大学で医薬品開発に取り組まれるとともに、創生応用医学研究センター長なども務めておられました。まずは、これまでの経歴と合わせ、どのような研究をされているのか、お聞かせいただけますでしょうか。

**宮田** 私は名古屋大学の医学部を卒業し、その後大阪大学、名古屋大学、東海大学など複数の大学に勤務し、主に疾患の病態解明などの基礎研究に携わっていました。ウェットラボ（装置や薬品を用いて実際に試験管レベルや動物レベルでの実験を行う研究室）で勤務していましたから、いろいろな分析機器も使っていました。

20年ほど前から、橋渡し研究（基礎研究成果を実用化につなげるための開発研究）に携わることとなり、主に医薬品開発に注力しています。どうして医薬品開発に携わることになったかの理由ですが、元々私は腎臓内科医です。腎臓病は治療のオプションが極めて少なく（多くが降圧薬や免疫抑制薬などの適応拡大）、待っていても治療薬が出てこないのが、新薬の開発に興味を持ちました。当初は創薬から医師主導治験までやろうとは思わなかったのですが、多くの皆様のご支援と気概で頑

張っております。現在は、薬事規制に則り、安全性などに配慮し、医師主導治験という形で、医薬品の実証試験まで何とか達成できております。今日はこの医薬品開発の話を中心にご紹介させていただきます。

現在、私は東北大学医学研究科の創生応用医学研究センター（ART）に所属しています。ここは横断型、異分野融合の研究センターで、14のコアセンターがあり、がん、糖尿病、腎臓病、婦人科病、循環器、感覚器、免疫など各種疾患に注力したコアセンター群と、医薬品、医療機器などの開発研究に注力したコアセンター群に分かれます。コアセンター内では、基礎から臨床までの広い領域にわたる研究を展開しています。私は、医薬品開発を手掛けている「創薬・探索臨床研究コアセンター」に主に所属しています。医薬品開発を行うためには、生物学のみならず構造生物学、臨床医学、化学、薬学、さらにコンピューター工学など、多くの異分野学問を融合することが不可欠となりました。併せて「成果の臨床応用」も迅速に進める必要があり、いろいろな課題を克服しながら、前に進めております。

— 以前と今とでは、大学（医学部）での研究はだいぶ変わってきているものなのでしょうか。

**宮田** 私が大学院生だった約30年ぐらい前は、橋渡し研究をしな



東北大学医学系研究科  
創生応用医学研究センター（ART）  
宮田研究室のある建物

さいと言う人は誰もいませんでした。医学部での研究というと、基礎研究のみで、標的分子（多くはタンパク）を同定し、遺伝子工学や抗体を用いて、その標的分子に対して細胞や動物モデルで検討することが主な研究でした。自ら医薬品を見つけたり、さらにその評価をヒトで行うことは予想もしていませんでした。しかし、時代が変わって、今では橋渡し研究の重要性を皆が認識し、実際それなりに進められる環境が整いつつあり、時代も変わったと感じております。

オーファン疾患、さらには社会的に喫緊の疾患でも新薬開発が遅れている領域は多くあります。これらの病気を治す医薬品を開発することは、世界に貢献することに繋がる大きな課題です。昨今、ドラッグ・ラグの問題、日本が新薬開発の探索研究から臨床開発

までを担える国として存続するために何をすべきか、など議論されています。日本の基礎研究レベルの質は極めて高く、研究者の橋渡し研究に対する意識も徐々に涵養（かんよう）されつつあります。個人的に実際に取り組んでみて、創薬シーズの探索（基礎研究）から進んで、構造最適化、GLP非臨床試験、治験薬GMP合成・製剤化などを経て、医師主導治験までアカデミアで繋げることは可能だと思います。ただし、かなりの情熱とエフォート、さらには創薬・臨床開発にかかわる専門家からなるネットワーク・支援が不可欠です。多くのアカデミアシーズは開発の初期段階であり（育成フェーズ）、この初期段階でしっかりとした動機づけ、あるいは出口を見据えた支援をする必要があります。この点では、4月にスタートした日本医療研究開発機構（AMED）の役割に期待したいと思います。

### コンピュータでタネを見つけ、医薬品候補となる化合物を選定

— 大学での薬の開発はどのように進められているのか、具体的にご説明いただけますか。

**宮田** 薬の開発は、薬の「タネ」を見つけることから始まります。大手の製薬企業などでは数百万以上の化合物のライブラリーを持っていますが、大学にはそういうものはありません。では、どうやって薬のタネを見つけているのかというと、我々はコンピュータ上でスクリーニングする、いわゆる「インシリコ」で探索しました。一昔前までは、インシリコ創薬は不可能と言われていましたが、コンピュータの進歩によって、現在はタンパクによって、探索が可能になっています。

薬の最初の「タネ」をヒット化合物と言います。この段階では、

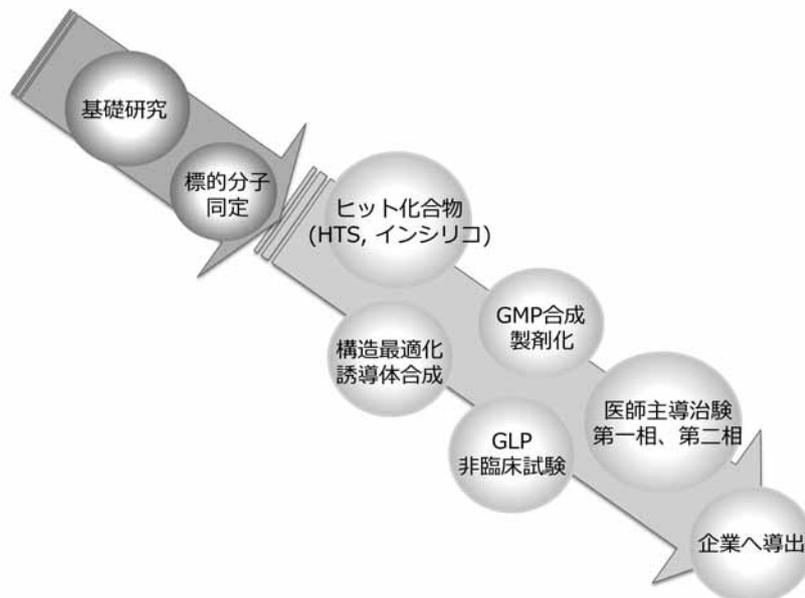
薬効（有効性）も弱く、毒性や薬物動態もわかりません。いくつかのヒット化合物の中から、元の「タネ」よりもさらにバランス（有効性が高く、毒性がなく、薬物動態に適した）の良いリード化合物（新規誘導体）をつくります。さらにリード化合物の誘導体合成を通して、有効性、安全性、薬物動態が最良の化合物（臨床開発候補化合物）を選んでいき（構造最適化と言います）、臨床試験に持っていきます。我々のところでは、複数のリード化合物を取得してプロジェクトを展開しています。

例えば、後述するPlasminogen activator inhibitor (PAI)-1阻害薬では、これまでに650ぐらいの新規化合物を合成しております。この数は日本の大学からの創薬プロジェクトとしては多い数だと思います。

— その後の開発はどう行うのですか。

**宮田** 臨床開発候補化合物が決まれば、ヒトに投与するために、薬理試験、薬物動態試験、さらには薬事で決められたGLP基準に従い安全性試験などの非臨床試験を行います。マウス、ラットのげっ歯類に加えて、大型動物であるイヌやサルなどでの試験も必要とされます。非臨床試験に使用するための薬剤品質の基準もあります。また、ヒトに投与するためには治験原薬はGMP基準で製造しなければなりません。治験原薬の保管や品質を保つためにもコス

### 大学発の薬の開発から臨床試験、承認までの大まかな流れ



トがかかります。さらに、投与する医薬品の剤型（打錠剤など）も決定し、適した処方を行わなければなりません（製剤化）。これらGLP基準での非臨床試験、GMP基準での治験原薬製造、製剤化などはすべてCROに外部委託して行いますが、その費用は高額になり、民間から資金を得ることは困難なので、日本では国の助成金を得て、始めて進められます（得られるまで待つしかない）。

こうして安全性が担保され、薬剤の品質が保証されて、初めて医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ「ヒトへ投与して治験をやりたい」と相談することになります。ひと昔前までは、このようなPMDAへの治験相談を大学から行うことは極めて稀であったと思います。ただ、昨今は、大学からの相談件数もかなり多くなり、PMDAも薬事戦略相談（シーズ発見後の大学・研究機関、

ベンチャー企業を主な対象として、医薬品候補選定から臨床試験に至るまでに必要な試験・治験計画策定等に関する相談への指導・助言）などの体制を整えており、以前に比べてやりやすくなっています。

### 薬の有効性を得るため 医師主導で治験を行う

— ヒトでの治験はどのように行われるのでしょうか。

宮田 治験へ進んでよいということになると、第一相（Phase I）試験を行います。これは健康な青年男性に治験薬を投与するものです。1回（単回投与試験）、あるいは数日（反復投与試験）治験薬を投与して血液を採取し、どれくらいで最大血中濃度になり、どのくらいの時間、それが維持されるかなどを調べます。

それで安全性と薬物動態が確

認できると、第二相（Phase II）試験へ進みます。第二相試験は少数の軽度な患者さんを対象にして、その薬が病気を治す可能性があるかを調べるものです（Proof of concept, POCを取得する）。

それが実証されると、大規模な第三相（Phase III）試験へ進みます。具体的な実用化を念頭に、たくさんの患者さんに対し治験薬を投与します。その第三相試験をクリアして、初めて承認となります。

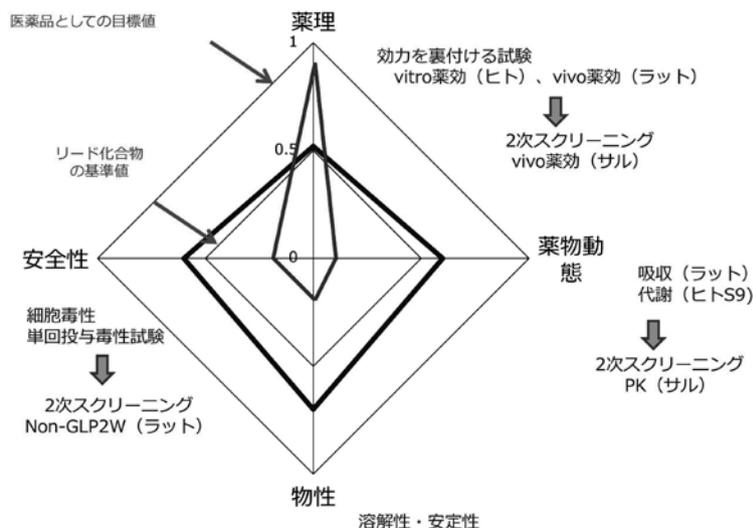
大学から行える試験は、第二相（Phase II）までですが、我々のような研究者（医師）が責任者となって行う治験を医師主導治験といいます。治験には2種類あり、この医師主導治験と、企業がスポンサーとなる治験があり、医師主導治験は主に国の予算で行われています。

大学としては、早い段階で企業へ導出できることを望んでいますが、現実的には厳しい状況です。今後は、医師主導治験で有効性や安全性のデータが取得された後で、企業へ導出する枠組みが、日本での現実的な流れになるような気がします。

— 医師主導治験は、いつ頃から行われるようになったのでしょうか。

宮田 既承認薬の適応拡大としての医師主導治験は以前からありましたが、未承認薬についてはここ最近です。製薬企業と完全に独立して、大学から未承認薬を開発できるようになったこと自体が、

### ヒット→リード化合物→構造最適化→開発候補選択



薬の「タネ」となるヒット化合物から有効性・安全性のある化合物を選定し、臨床試験へと展開していく。

ここ最近なので、それらを用いて医師主導治験を行う試みは極めて少ないと思います。

我々のPAI-1阻害薬も未承認薬ですから、大変苦勞しました。何か1つでも問題が起こると日本の医薬品開発の研究の支障になるので、かなり厳しくチェックされましたし、万全の注意を払いながら開発しています。

### 骨髄を再生させる 医薬品の実現へ今夏、 第二相試験に臨む

— 宮田先生が開発されたPAI-1阻害薬について、簡単にご説明いただけますか。

宮田 先程述べたように、コンピュータによって薬の「タネ」となるヒット化合物を見つけ、構造最適化によってリード化合物、さらに臨床開発候補化合物を創製しました。その結果、化合物の活性を1000倍以上に上げることに成功していますし、安全性も問題なく、薬物動態にも優れた「TM5509」などの臨床開発候補化合物が取得できています。

TM5509は、GLP基準での非臨床試験、GMP基準での治験原薬製造、製剤化が終了し、PMDAへの治験届が受理された後、浜松医科大学で第一相試験を行いました。この第一相試験は本当に気を遣いました。前述したように、ヒトで重篤な有害事象が出ると本薬剤の開発が中断する

### 宮田先生のこれまでの研究成果（臨床開発候補化合物）

✓ TM5507（ヒット化合物）：ヒトPAI-1のX線解析を元にin silicoでの探索で見出す

✓ TM5275（リード化合物）：hit-to-lead 新規化合物約100から薬効・薬物動態・毒性・物性に優れた化合物選定

✓ TM5509（臨床開発候補）：新規最適化合物約450から選定。本年3月に医薬品戦略相談を実施し、GLP安全性試験が進行中。GMP合成、製剤検討を実施済。



薬効	in vitro	ヒトPAI-1阻害：IC50=2.82μM ヒトplasma clot lysis作用：10μM
	in vivo	ラット抗血栓作用：0.3mg/kg (塩化第2鉄血栓モデル)
安全性	in vitro	Ames:陰性 (non-GLP) hERG:陰性 (non-GLP)
	in vivo	ラット2週間毒性試験 (non-GLP) MTD: 100mg/kg/day NOAEL: 30mg/kg/day サル1週間毒性試験 (non-GLP) MTD: 300mg/kg/day NOAEL: 100mg/kg/day

だけでなく、後続する大学発の他の研究者の医薬品開発にも影響することになります。第一相試験は、少量から投与量を増加して安全性や薬物動態を検討するものですが、毎回投与後、数日は緊張して過ごしました。慎重に段階を経て施行したため、第一相試験に一年半以上の年月をかけたのですが、無事今年初めに終了しました。

現在、第二相試験のためのPMDAとの協議を進めているところです。予定では、今年の夏以降に第二相試験に導入できる見込みです。TM5509には、経口投与で骨髄を増殖させる作用が期待できるので、放射線治療や抗がん剤などで骨髄増殖能が低下しているがん患者に投与し、骨髄を増やすことを期待しています。

### 今後の課題

— 医師主導治験が盛んになれば、医薬品の開発はますます進むということになるのでしょうか。

宮田 いくつかの医薬品の創薬や医師主導治験に実際に取り組んでみて、創薬標的の探索から進んで、構造最適化、GLP非臨床試験、治験原薬GMP合成・製剤化などを経て、医師主導治験まで大学で繋げることは可能だと思います。私のこれまでの実績としては、未承認薬医師主導治験が4件、治験外臨床研究が1件、さらに今年度も医師主導治験を4件予定しています。AMEDがスタートしたので、さらに橋渡し研究の加速が期待できます。課題は、いつ、どのように企業へ導出する

## 産学官との連携

か、実用化に繋げるかです。大学もしくは大学発ベンチャーで企業に導出できたシーズの数は、まだまだ極めて少ない状況です(2012年に2件、2013年は6件程)。

導出を成功させるための鍵は、ユニークで画期的なコンセプト、質の高いデータ(GLP非臨床試験、GCP臨床試験)やマテリアル(GMP製造)を効率よく確保できるか否かにあります。大学での開発には、費用と時間の制限があるので、制限の中でうまく高品質のデータやマテリアルを取得していかなければなりません。また、国際的に通用する知財(特許)を確保することも極めて重要になります。知財(特許)は数ではなく、質が重要で、出すタイミングも大切になります。

**分析機器の開発・発展の鍵は**

— 今後は、どのような分析機器が必要とされるのでしょうか。また、伸びていくとお考えでしょうか。

**宮田** 個人的に、分析機器が専門ではありませんし、特別な分析機器を活用しているわけではないので、難しい質問です。ただ、日本で医薬品開発が進んだ場合、さらには日本で医薬品開発を加速させるための分析機器に関して、私見を述べさせていただきます。

医薬品開発の過程では、創薬標的の探索(基礎研究)、構造

最適化(化合物分析)、非臨床試験(動物試料分析)、治験原薬合成・製剤化(化合物分析)、臨床研究(生体試料分析)で分析機器は重要な解析ツールになります。前半の段階では大学で、後半ではCROが使用に主体になっています。前述したように、導出には高品質のデータやマテリアルを取得しなければならず、今後、橋渡し研究が加速される場合、高品質のデータやマテリアルに関わる分析技術は極めて重要になるので、非臨床試験、化合物分析などの機器の性能向上は大事です。我々も非臨床試験の質にはかなり気を遣っています。

また、臨床研究試料分析の鍵は、何と言っても少量の生体試料を正確に分析することに尽きます。血液試料が少なくてよければ患者への負担も少ないです。また、有効性もバイオマーカーや分子イメージングなどを活用し、少量の化合物投与で把握できれば、安全性の上でも利点が得られます。

薬物動態(pharmacokinetics, PK:生体が薬剤にどう反応するか)や薬力学(pharmacodynamics,

PD:薬剤が生体にどう影響するか)を少量の化合物と少量の試料で正確に評価できるかが鍵になります。

血圧や糖尿病などの治療薬の評価は、動物モデルでもかなりの部分可能ですが、病気によっては適切な動物モデルが存在せず、精神病、腎臓病などヒトで評価するまで分からない分野もあります。こうした分野では医薬品開発が難しい状況であるため、開発を進めるには、臨床試験から得られる情報量を最先端の分析技術を駆使して増加させるしかありません。微量測定、画像診断、バイオマーカー、分子イメージング、DNAチップや遺伝子解析(ファーマコゲノミクスに活用)などの機器の性能向上は、高品質、効率的、科学的な臨床試験、すなわち合理的な医薬品開発に大きく寄与すると思います。

— 次号「科学の峰々」では、ひき続き宮田敏男先生に「大学発の医薬品開発の現在と将来性(下)」をお話しいたします。

