

### 新潟肺癌治療研究会とは

近年の肺癌に対する治療の進歩は目覚ましいものがあるが、進行期肺癌の予後はいまだ不良である。新潟肺癌治療研究会（Niigata Lung Cancer Treatment Group, 以下 NLCTG）は、肺癌治療の発展に少しでも貢献したいと考える医療関係者によって運営されている。2011年11月現在で、参加33施設、会員医師79人を数える。

### NLCTG が作られた経緯

80年代終わりから90年代初頭にかけて行われた臨床試験で、進行期肺癌に対する化学療法の有効性が証明された。新潟大学医歯学総合病院および関連施設において肺癌治療の標準化の必要性が生じ、肺癌診療における Evidence based medicine を実践できる医師を育成する中で、NLCTG は形作られた。

### NLCTG での臨床試験の進め方

自主臨床試験のプロトコールは主に大学病院にて立案される。NLCTG 全体でのプロトコール検討会を経て、申請書類は各病院の IRB へ提出される。臨床試験の内容は UMIN へ登録され、

NLCTG のホームページに掲載される。プロトコールファイルや有害事象報告書等の書式はホームページより入手可能となる。候補患者の臨床試験登録票は FAX にて事務局に送られ、事務局の担当医師が適格性を判断する。適格症例については、抗癌剤の用量や、各臨床試験を進める上で特に注意する点が記載された連絡票が返送される。登録症例のデータ収集、解析は事務局で行われる。結果の発表は登録症例数の多い施設が権利を有する。

### NLCTG の問題点

NLCTG の活動が、参加医師の学術的な探究心のみ依存している点が最も大きな問題点である。臨床的な疑問の解決や、医療の発展に貢献したいという志で支えられている。臨床研究を進めた実績に応じた報奨がない。多忙を極める呼吸器内科臨床医のさらなる負担になっており、今後も研究協力体制を進めるためには、日常臨床とのバランスが重要となる。今回 NLCTG の臨床試験が新潟大学医歯学総合病院臨床研究サポート事業に採択された。この助成金を利用した外部 CRC の雇入れ等により、参加医師の負担をより少なくした組織づくりを進めていく。

## 2 新薬はどのように開発するか？

### クローン病に対する世界初の siRNA 干渉薬開発の試み

鈴木 健 司

新潟大学医歯学総合病院第三内科

#### How to Develop a New Drug?

#### Our Challenge to Generate a Novel siRNA Therapeutic for Crohn's Disease

Reprint requests to: Kenji SUZUKI  
The Third Department of Internal Medicine  
Niigata University Medical and Dental Hospital  
1-754 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8520 Japan

別刷請求先：〒951-8520 新潟市中央区旭町通1-754  
新潟大学医歯学総合病院第三内科 鈴木 健 司

Kenji Suzuki

The Third Department of Internal Medicine  
Niigata University Medical and Dental Hospital

## 要 旨

医薬品の開発において、一つの医薬が開発から市販されるまでには、15～20年を要し、200億円を費やすことになる。しかも成功する確率は1～100万分の1と考えられている。このように新薬開発は製薬企業にとっても長い年月と多大な費用を要する高リスクの難事業であり、大学の研究室やベンチャー企業がチャレンジするには容易に乗り越えることのできない難関の研究課題として立ちはだかっている。

我々新潟大学医歯学総合病院第三内科炎症性腸疾患研究グループとステリック再生医科学研究所は、クローン病に対する世界初の siRNA 干渉医薬である STNM01 を新薬として開発すべくこれまで研究を続けてきた。2012年6月、STNM01 は非臨床試験の壁を乗り越え、第 I 相の治験を無事達成した。

本稿では、創薬における日本の現状と、新薬開発の概略につき解説し、我々研究チームがいかにかこの難関に挑戦してきたかについても触れたい。

キーワード：創薬、siRNA、RNAi、クローン病、非臨床試験、臨床試験、治験

## はじめに一創薬における日本の現状

古来より人類は植物、動物、鉱物由来の天然素材を薬として用いてきた。我が国では草木、幹皮を中心とした生薬に代表される漢方薬が主流であった。19世紀に入ると西洋ではアンモニア、塩酸、酒石、硝酸銀、炭酸カリウム、炭酸アンモニウムなどの化学薬物が使用されるようになった。1899年ドイツの Bayer 社が世界で初めて人工合成した医薬品としてアスピリンを発売し、近代医薬の時代が始まった。しかし、現在一般に使用されている近代医薬の大半は、ほとんどが第二次大戦後に開発販売されたものである。戦中・戦後の近代医薬開発の中心は A Fleming が発見したペニシリン G に代表される抗生物質であった。1970年代に入り、薬剤と受容体の相互作用理論の実用化と分子生物学の発展が相まって、近代薬開発は黄金時代を迎えた。すなわち、感染症治療薬から代謝性疾患薬、中枢神経系用薬などの開発への移行である。かくして、1970年以降、科学技術の爆発的な進歩のおかげで、各種疾患に画期的な新薬が開発されるようになった。この間、消化性潰瘍の手

術を大幅に減らしたヒスタミン H2 受容体拮抗薬に象徴される革新的医薬が次々と創薬された。これらは通常年間売上高が1000億円以上でブロックバスターと呼ばれるようになった。その成功条件として、その領域で世界最初 (first in class)、最良 (best in class)、最強の作用 (strongest in class) の三つのうち、どれか一つが必要とされる。現在この創薬黄金時代は峠を越えつつあり、残された対象疾患としてがん、認知症、自己免疫疾患などの分野が注目されている。現時点で世界標準の新薬を開発できる国は米国、EU、日本の3地域のみであり、BRICs と総称されるブラジル、ロシア、インド、中国の新興大国でさえそれは困難である。日本は先人達のこれまでの努力により新薬開発の歴史、経験、科学、技術の総合力を蓄積し、世界の創薬中心の3極の一つの地位を占めることができた。しかし、今後もこの地位を保つためには政府、企業、大学が連携してこれまで以上のイノベーション創出が必要である<sup>1)2)</sup>。

一方、一つの医薬品が開発から市販されるまでには、15～20年を要し、200億円を費やすことになる<sup>2)</sup>。しかも成功する確率は1～100万分の1

と考えられている。このように新薬開発は大手製薬企業にとっても長い年月と多大な費用を要するリスクの高い難事業であり、一大学の研究室やベンチャー企業がチャレンジするには容易に乗り越えることのできない難関の研究課題として立ちはだかっている。

### 新薬はどのように開発するのか

新薬の開発過程はステップを踏んで段階的に行われ、図1に示したように大きく2つの段階に分けることができる<sup>2)~4)</sup>。前半は前臨床試験または非臨床試験ともいわれ、薬物合成に始まり、薬剤としての薬理作用や体内動態、さらに毒性に関して動物を用いて検討する段階である。化合物の品質はGMP (Good Manufacturing Practice, 治験

薬の製造管理および品質管理基準および治験薬の製造施設の構造設備基準)に準拠し、また、毒性試験はGLP (Good Laboratory Practice, 医薬品の安全性に関する基準)に準拠して実施することが求められる。新薬を開発する製薬企業などは非臨床試験を終了し、日本の行政機関である独立行政法人医薬・医療機器総合機構 (PMDA; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) に必要な書類を提出し、審査を受け承認されて初めて、次の新薬開発の後半段階であるヒトを対象とした臨床試験・治験に入ることができる。治験は薬事法とGCP (Good Clinical Practice, 医薬品の臨床試験の実施の基準) 省令の規制を受ける。PMDAは2004年に独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づき設立され、健康被害救済、承認審査および安全対策に対する業務を行っている<sup>5)6)</sup>。新

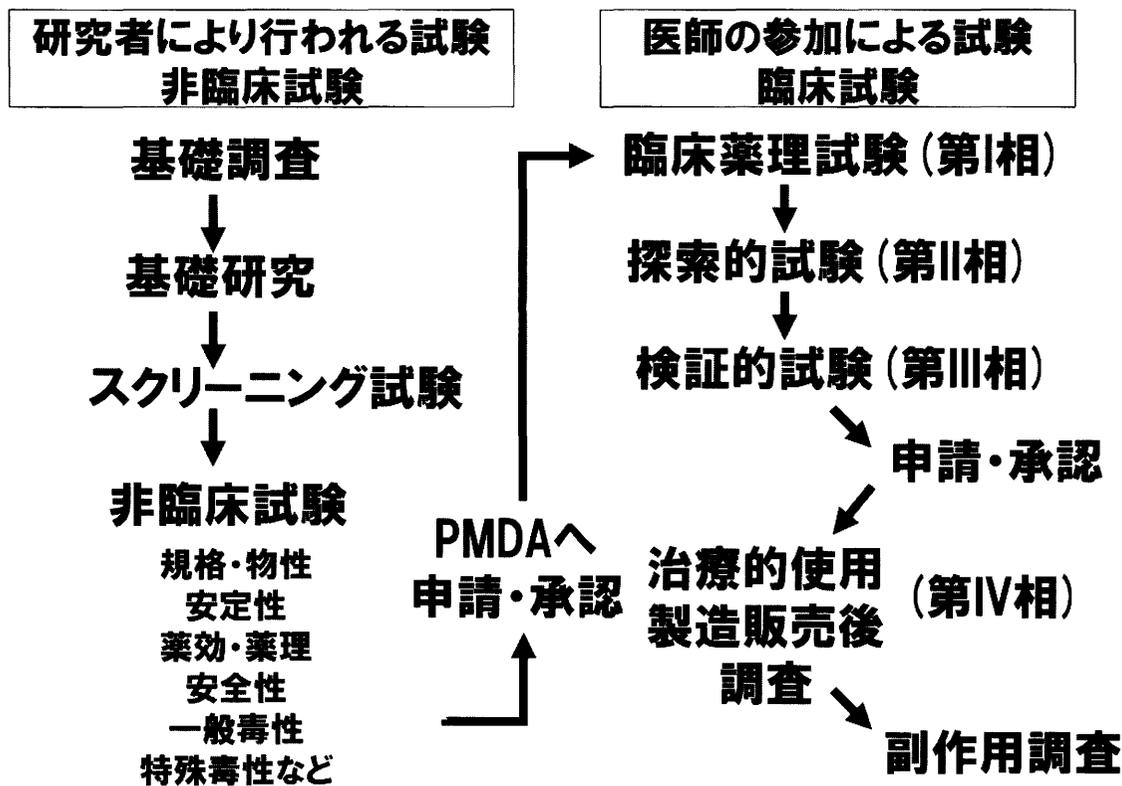


図1 医薬品開発の流れ

**新薬開発は長い年月と高額のコストを要する。  
しかも、成功の可能性は極めて低い。**

PHARMACEUTICAL RESEARCH & DEVELOPMENT

**しかし、  
挑戦しない限り新薬は決して生まれない。**

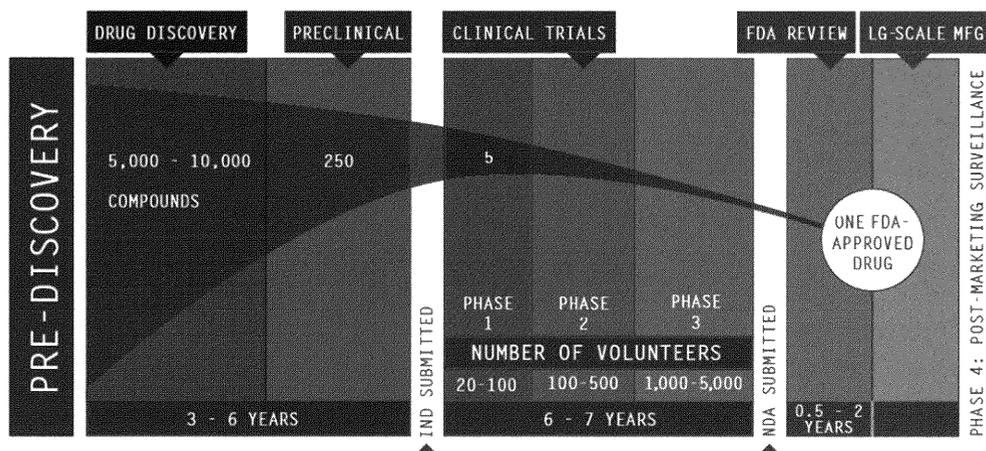


図 2

薬開発の後半段階の臨床試験・治験は4相に分類され、各相でPMDAの審査・承認が行われ次の段階に進むことが可能となる。その後、厚生労働大臣の諮問機関で、医学・薬学・獣医学・生物統計学の専門家などからなる薬事・食品衛生審議会の審議を経て、その結果に基づき最終的に厚生労働大臣が承認の可否を決定する。

次に新薬開発にかかる時間と費用について概説する<sup>2)</sup>(図2)。まず医薬品の開発は、どのような医薬品が必要であるかの基礎調査の結果に基づき、研究テーマが設定され基礎研究を開始することから始まる。医薬品となるべき化合物の抽出、生成、構造決定、合成などの過程を経て候補化合物が選定される。この過程に数年を要し、5～50

億円の費用が費やされる。続いて候補化合物に対する種々のスクリーニング試験が行われ、その結果に基づき、医薬品としての非臨床試験が実施される。また、医薬品としての工業化の研究も同時進行でなされる。この過程で3～5年の歳月と10～20億円の費用が必要とされる。この段階を経てやっと治験に入ることができ、臨床医の目に新規薬剤として触れるようになる。続く治験では、臨床薬理試験(第Ⅰ相)、探索的試験(第Ⅱ相)、検証的試験(第Ⅲ相)と試験が進められる。第Ⅲ相試験が終了してやっと医薬品としての製造販売承認申請が行われ、承認後薬価が決定され市販薬として臨床医の手に届くことになる。第Ⅰ相から第Ⅲ相試験が終了するまでに5～10年が必要で、

5～20億円の費用が必要となる。さらに治療的使用された後も製造販売後調査(第Ⅳ相)は続き、副作用調査が行われる。しかも、上述のように各段階でPMDAでの審査を受けるために必要な書類作成には膨大な事務作業が要求される。そのため治験を迅速・円滑に進めるために、開発業務受託機関(CRO, Contract Research Organization)、治験施設支援機関(SMO; Site Management Organization)などの組織や、臨床研究コーディネータ(CRC; Clinical Research Coordinator)などの臨床研究支援スタッフを活用することが重要となる<sup>2)～4)</sup>。このように一つの医薬品が開発から市販されるまでには、多大な労力と15～20年を要し、200億円を費やすことになる。しかも成功する確率は1～100万分の1と考えられている(図2)。

#### 炎症性腸疾患に対する新薬開発の挑戦

炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎とクローン病よりなる原因不明の難治性腸疾患であり、若青年層に好発し、近年本邦においても増加の一途をたどっている。2010年時点で潰瘍性大腸炎が11万人、クローン病が4万人を超えた。炎症性腸疾患に対する治療は近年格段の進歩がみられた。特にクローン病に対して、抗TNF $\alpha$ 製剤の登場により炎症・免疫制御に主眼をおいた新規治療法の開発が期待されている。しかし、最大の合併症である消化管狭窄に関しては現時点で治療薬剤が存在せず、外科あるいは内視鏡的バルーン拡張術等の侵襲的な方法で対応せざるを得ないのが現状である。更には侵襲的治療によっても繰り返す再狭窄やそれに伴う手術を余儀なくされ、いわばクローン病治療の悪循環に陥ってしまい患者QOLは著しく損なわれる。統計ではクローン病患者は30年間でその70%が手術を受けるとされる。したがってクローン病に対するこれからの治療戦略には抗TNF $\alpha$ 製剤などの抗炎症治療法のみならず、障害を受けた腸管組織の再生や修復を促進する治療法や、腸管組織修復に伴う過度の線維化・癒痕形成に対する新しい治療法の開発が必要と考えられる<sup>7)</sup>。

我々はこれまで、ステリック再生医科学研究所と共同で、腸管肥満細胞の発現する消化管線維化狭窄の責任遺伝子(G#1)を明らかにした。さらにG#1に選択的なRNA干渉薬STNM-01を作成し、マウス急性腸炎モデルにおける治療効果を確認した<sup>8)</sup>。次にSTNM-01の抗線維化効果を慢性線維化腸炎モデルで検証し、理想的Drug Delivery Systemと考えられるSTNM-01の内視鏡的粘膜下注入療法を実験腸炎モデルラットで検討した。慢性線維化腸炎モデルの大腸において活性型線維芽細胞と筋線維芽細胞が増加し、これらが腸管組織の線維化に重要な働きをしていることを見いだした<sup>9)10)</sup>。さらにSTNM-01の粘膜下注入によりこれら線維化促進間葉系細胞を減少させることで慢性線維化腸炎を改善したことを明らかにした。これらの研究成果を臨床に還元し、これまで著しく損なわれてきたクローン病患者のQOL改善を目指すために、STNM01のヒト臨床応用試験をJSTからの研究費の補助のもとPMDAに申請、認可を受けた。平成24年1月から6月までにステリック再生医科学研究所との共同研究でヒトでの第Ⅰ層臨床試験を日本国内において実施した。

STNM01の腸管粘膜下注入療法は明らかな副作用を認めず、安全性を確認することができた。現在、引き続き第Ⅱ相の探索的試験を準備中である。

#### おわりに

新薬開発は多大な費用と長い年月が必要で、さらに膨大な労力を傾注しなければならない。しかも成功確立の極めて低い難事業である。しかし、既存治療では完治しきれない難病が多く存在し、新規治療を心待ちにしている患者さんが大勢いる限り、新薬開発への挑戦をし続ける必要がある。なぜならば、挑戦しない限り新薬は決して生まれないからである。

## 参考文献

- 1) トップドラッグから学ぶ創薬化学. 有機合成化学協会編. 東京化学同人, 東京, 2012.
- 2) 臨床試験のABC. 日本医師会, 東京, 2006.
- 3) 臨床薬理学 第三版, 日本臨床薬理学会 編, 医学書院, 2011.
- 4) クリニカルクエストにこたえる! 臨床試験ベーシックナビ, 臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会編集, 医学書院, 2012.
- 5) IV.イノベティブ新薬開発促進の支援. PMDAの取り組み. 豊島聡, *In* 生物学的製剤による難病の治療革命, 関節リウマチ治療のブレークスルーから疾患全領域の治療の新展開へ, 田中良哉編集, 日本医学出版, 東京, 2009.
- 6) 「医薬品・医療機器開発に対する理解増進に関する研究」研究班 (主任研究者: 平山佳伸): 医薬品・バイオ研究の実用化に向けて一知っておきたい薬事規制. (<http://www.nibio.go.jp/guide/index.html>).
- 7) 鈴木健司: 炎症性腸疾患の治療と新規治療法開発の戦略. 新潟県医師会報, No. 693, 2-9, 2007.
- 8) Kiryu H, Terai G, Imamura O, Yoneyama H, Suzuki K and Asai K: A detailed investigation of accessibilities around target sites of siRNAs and miRNAs. *Bioinformatics* 27: 1788 - 1797, 2011.
- 9) Suzuki K, Sun X, Nagata M, Kawase T, Yamaguchi H, Sukumaran V, Kawauchi Y, Kawachi H, Nishino T, Watanabe K, Yoneyama H and Asakura H: Analysis of intestinal fibrosis in chronic colitis in mice induced by dextran sulfate sodium. *Pathol Int* 61: 228 - 238, 2011.
- 10) Yamaguchi H, Suzuki K, Nagata M, Kawase T, Sukumaran V, Kawauchi Y, Yokoyama J, Tomita M, Kawachi H, Watanabe K, Yoneyama H, Asakura H and Takagi R: Irsogladine maleate ameliorates inflammation and fibrosis in mice with chronic colitis induced by dextran sulfate sodium. *Med Mol Morphol* 45: 140 - 151, 2012.

### 3 自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究 —データをどのように収集してどのように評価するか—

奥田 一博・吉江 弘正

新潟大学大学院医歯学総合研究科, 摂食環境制御学講座  
歯周診断・再建学分野  
(主任: 吉江弘正教授)

川瀬 知之

新潟大学大学院医歯学総合研究科, 顎顔面再建学講座  
歯科基礎移植・再生学分野  
(主任: 川瀬知之准教授)

中田 光

新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター  
(主任: 中田 光教授)

Reprint requests to: Kazuhiro OKUDA  
Division of Periodontology Department of  
Oral Biological Science Institute of Medicine and  
Dentistry Niigata University  
2-5274 Gakko-cho Chuo-ku,  
Niigata 951-8514 Japan

別刷請求先: 〒951-8514 新潟市中央区校町通2-5274  
新潟大学医歯学系摂食環境制御学講座  
歯周診断・再建学分野

奥田 一博