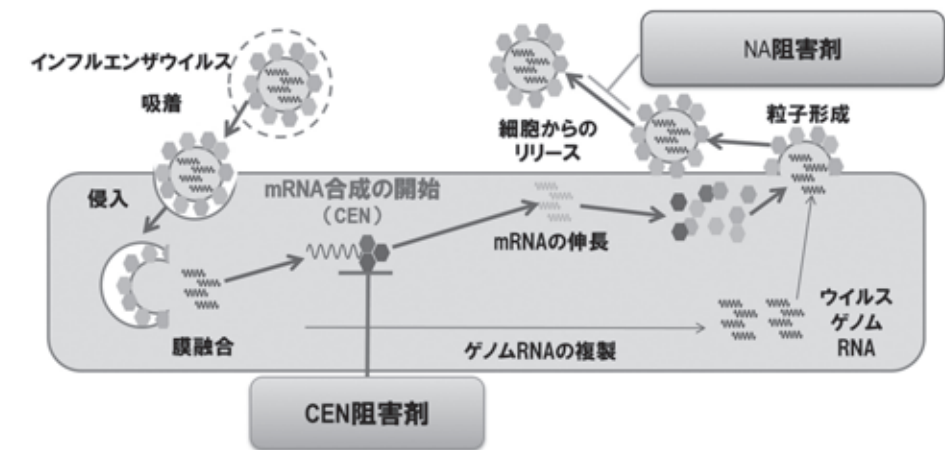


インフルエンザ キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬 バロキサビルマルボキシルの創薬と開発

河井 真、宍戸 貴雄、上原 健城、土屋 賢二(塩野義製薬)



インフルエンザウイルス感染症は一般的に冬季に流行し、日本、米国、欧州諸国各々の地域で毎年1000〜2000万人が罹患する呼吸器感染症である。WHOの試算によれば、全世界のインフルエンザ関連重症例数は年間300〜500万人、死者例数は25〜50万人と見積もられている。また、人類は

これまでパンデミックと呼ばれる新型ウイルスの大流行を経験しており、全世界で100万人規模の死亡例が認められている。治療にはノイラミニダーゼ(NA)阻害薬が使用されているが、これらのNA阻害薬は、ハイリスク患者や重症患者で明確な治療効果を示した例が限られていることなど、治療機会が限定されているのが現状であり、幅広い患者に対して利便性が高くより有効性の高い治療薬が望まれている。

バロキサビルマルボキシルは、インフルエンザウイルスが有する増殖に必須のメタロ酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼ(CEN)の阻害剤であり、同じメタロ酵素であるHIV(ヒト免疫不全ウイルス)インテグラーゼ阻害剤ドルテグラビルで培った社内メタロ酵素に対する創薬ノウハウに基づき創製された化合物である。本化合物は非臨床試験において、既存薬と比較して強いウイルス増殖抑制効果を示し、その後の臨床試験においても強い抗ウイルス効果を示したことから、臨床予測性の高い非臨床モデルが構築できたと考えている。臨床試験を開始後、先駆け審査指定制度の指定を受け、異例の速さ(約3年)で承認を取得した。短い期間ではあったが、単回投与によるインフルエンザ罹病期間の短縮についてのプラセボ優越性、さらにウイルス排出期間などの抗ウイルス効果におけるプラセボおよびオセルタミビル優越性、安全性など必要なデータを収集した。

その結果、CENを標的としたファースト・イン・クラスとして、バロキサビルマルボキシルは2018年に日本と米国で「A型またはB型インフルエンザウイルス感染症」の効能・効果で承認された。その後香港やタイなど順次製造承認を取得し、21年11月現在、世界約69カ国で承認されている。

なね、現時点で、バロキサビルマルボキシルは、世界で唯一のCENを阻害するインフルエンザウイルス感染症治療薬である。

創薬科学賞受賞研究

リサイクリング抗体

サトラリズマブの創製

井川 智之、石井 慎也、島岡 伸、樋口 義信、橘 達彦(中外製薬)

抗体は、血管内皮細胞などの細胞に取り込まれても、胎児性Fc受容体(FcRn)に結合することにより血液中に汲み出されるため、一般的な他の蛋白質に比べて長い血中半減期を示す。しかし、抗原が受容体などの膜型抗原である場合、通常の抗体は膜型抗原に結合すると、膜型抗原の内在化に伴い結合したままライソソームに移行し、蛋白質分解酵素によって分解されてしまう(図左)。

われわれは、この課題を克服するために、従来の抗体では不可能であった抗体1分子が抗原に繰り返し結合することができるという革新的なリサイクリング抗体技術を開発した。これは、抗体に酸性条件下で抗原から解離する性質を付与することで、抗体が膜型抗原に結合して細胞内に移行しても、最初の移行先であるエンドソームの酸性条件下で抗原から抗体が離れるため、抗原のみがライソソームに移行・分解され、抗体はFcRnにより血液中に戻り、別の抗原に再度結合することができるようになり(図右)、抗体の消失を低減することを可能にするという技術である。

われわれは、この独自の抗体改変技術を活用することで、リサイクリング抗体であるヒト化抗IL-6レセプターモノクローナル抗体、サトラリズマブを創製した。サトラリズマブは、臨床第1相試験で4週に1回の皮下投与が可能となる薬物動態が確認され、視神経脊髄炎(NMO)および視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)患者を対象に実施された2本の第Ⅲ相国際共同治験成績において、有効性および安全性が示された。これらの結果に基づき、2018年に米国食品医薬品局(FDA)からアレクスルー・セラピーの指定を受け、19年にNMOSD(NMOを含む)の再発予防に適応として日・米・欧が共同承認申請が行われた。現在までにサトラリズマブは日・米・欧州を含む世界62カ国で承認され、NMOSDの治療に貢献をしている。

THE 創薬 —少資源国家“にっぽん”の生きる道—

[編集] 公益社団法人 日本薬学会

日本の創薬の現状・課題、新薬開発の実際、創薬の成功例や近未来に向けた最新研究などについて第一線の研究者が詳述した一冊。

《目次と概要》

第1部 日本における製薬産業の位置づけ、欧米との違いと方向性

医薬品に関する調査結果・統計データに基づいてグローバル化が進む医薬品産業の現状を国際的な観点から評価。また、「新規モダリティ」分野への参入に向けた課題についても言及。

第2部 “新薬開発”物語

日本発の画期的な8つの新薬について、具体的な創薬研究の内容を研究開発過程における秘話を含めて実際に開発に携わった研究者が紹介。



第3部 近未来の創薬に向けた最新研究

「ビッグデータとAIの活用」「iPS細胞の応用」「遺伝子治療」「DDS」「ゲノム編集技術」など、今後の発展が期待される近未来に向けた創薬研究について最新の研究成果を含め解説。

第4部 医薬品の経済学的分析

医薬品の経済学的な分析(マクロ経済学の観点)に基づき、日本の医療保険財政や薬価制度について現状分析や今後の課題・展望について記述。

A5判 / 372 頁 / 定価 3,300 円 (本体 3,000 円 + 税 10%)

薬事日報社 書籍のご注文は、オンラインショップ(<https://yakuji-shop.jp/>)または、書籍注文FAX03-3866-8408まで。

目次等はコチラ

