

ドラッグ・リポジショニングの新展開

Reopening the door for drug repositioning

齊藤 聡¹⁾²⁾ 山本 由美¹⁾ 猪原 匡史¹⁾³⁾

要約

ドラッグ・リポジショニングとはヒトでの安全性と体内動態が実績によって既に確認されている既存薬から、新たな薬効を見つけ出し、実用化につなげていこうという研究手法を指す。市販実績があり、臨床レベルにおける安全性と体内動態が確認されていることによる「確実性」と、多くの既存データを使用できる「低コスト性」が最大の利点である。老年期疾患では薬剤の副作用に特に注意する必要があるが、新規開発薬に比べ安全性が確認され副作用情報が整っている既存薬のドラッグ・リポジショニングは老年期疾患の新たな治療薬開発に有用であると考えられる。

既に多数の薬剤がドラッグ・リポジショニングによって誕生している。これまではセレンディピティによる適応拡大が一般的であったが、近年では効率的なドラッグ・リポジショニングを目指し、既存薬ライブラリーなどから網羅的に分子レベルの解析を行い、他疾患の治療薬としての可能性を検討するドラッグ・リプロファイリングが注目されている。

ドラッグ・リポジショニングの課題として、1) 新たな特許戦略の確立、2) 後発品による適応外使用対策、3) 薬価対策（既存品の適応を基準とすることによる低薬価問題）などが挙げられる。製薬企業はドラッグ・リポジショニングを逡巡することも多く、産学官が一体となった取り組みと、新たな法整備が必要である。ドラッグ・リポジショニングは、新薬の開発が頭打ちになっている現状を打破する有力な手法であり、この「温故知新創薬」の推進が期待される。

Key words ドラッグ・リポジショニング, ドラッグ・リプロファイリング, 温故知新, 適応拡大, 医師主導治験

(日老医誌 2015 ; 52 : 200-205)

ドラッグ・リポジショニングとは？

ドラッグ・リポジショニング (drug repositioning : DR) とは、ヒトでの安全性と体内動態が実績によって既に確認されている既存薬もしくは上市に至らず開発中止となった薬剤から新たな薬効を見つけ出し、実用化につなげていこうという研究手法を指す。DR自体は以前より存在したが、近年 DR が改めて注目され

るようになった背景として、医薬品承認基準の厳格化と新薬開発の閉塞という点が挙げられる。創薬研究で見出される化合物の発見から臨床応用までに少なくとも12~14年という年月と数十億円という多額の前算が必要とされるが¹⁾、新薬の候補となるシーズ(種)が最終的に新薬となり医療現場へ送り出される確率は実に0.01%未満とも言われており、世界経済の見通しの暗さから既に研究開発投資額が頭打ちとなっている

1) 国立循環器病研究センター再生医療部
2) 京都大学大学院医学研究科臨床神経学
3) 国立循環器病研究センター脳神経内科

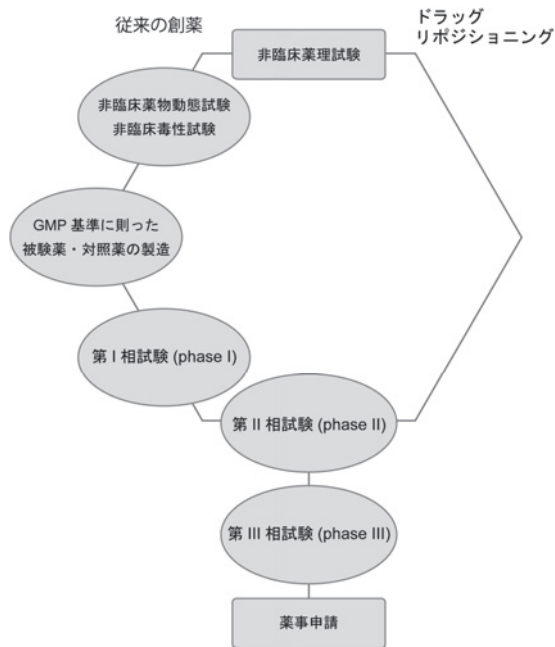


図1 ドラッグ・リポジショニングにおける医薬品開発のプロセス

現状では、より安価で確実性の高い新薬開発が望まれるようになった²⁾。

DRの最大の利点は、既存薬を利用するため薬理学的な効果や安全性のプロファイルが既知であるという点である。上市されている薬剤のDRであれば、臨床開発の早期相を省略できるため開発期間の大幅な短縮が可能である。そのためDRは時に“EcoPharma：エコファーマ”とも称される³⁾。

治験薬はGMP (good manufacturing practice：治験薬の製造管理及び品質管理基準) と呼ばれる基準に則って製造される必要があり、品質管理や製造の再現性が厳格に求められる。無論、プラセボ錠の製造においてもGMP基準が求められる。しかし、アカデミア単独でGMP基準の治験薬を製造することは困難であり、この点がアカデミア発の創薬研究の大きな障害となっている。一方、既存薬を利用するDRでは、安全性試験を省略し第二相試験から開始することが可能であり、アカデミアでの創薬研究においても有用であると考えられる (図1)。

DRは比較的薬物動態に関する情報や副作用情報が整っているため、薬物動態や安全面の理由による臨床

試験の失敗の危険性を最小限に抑えることが可能である。薬剤承認後、治験では明らかにならなかった副作用が新たに明らかになる恐れも少ない。このような背景もあり、既に多数の薬剤がDRを経て臨床応用されている (表1)。DRで既存薬が新たな適応を得て上市される確率については、従来創薬の2倍以上と推定されている⁴⁾。

DRの実際

かつては、セレンディピティ (偶然に新しい発見を見出す観察力) により、新規効能を獲得するDRが主体であった。たとえば、胎児の催奇形性のために発売中止となった睡眠導入剤サリドマイドは、その血管新生抑制作用から多発性骨髄腫の治療薬として用いられ、また、勃起不全の治療薬として用いられるシルденаフィル (バイアグラ) は狭心症治療薬として、さらに発毛剤のミノキシジル (リアップ) は高血圧の治療薬として開発中に偶然に発見されたものである。もっと身近なところでは、解熱・鎮痛薬であるアセチルサリチル酸は、製品化してから1世紀以上がたつが、20世紀後半に抗血栓効果が確認されたことから、心筋梗塞や狭心症の再発予防薬 (低用量アスピリン) が誕生した。さらに、アルツハイマー型認知症治療薬であるメマンチン (メマリー) は抗インフルエンザ薬の誘導体として1968年に開発されたが、その後認知症に対する有効性が見出された⁵⁾。2009年、パーキンソン病の治療薬としてそれまで抗てんかん薬として使用されていたゾニサミド (トレリーフ) が新たに承認された。ゾニサミドを日本人パーキンソン病患者に併発したてんかん発作の治療目的で投与したところ、てんかん発作の消失とともにパーキンソン病症状の改善も認められたことを契機に臨床応用に至った⁶⁾。DRは日常臨床でも創薬の可能性を秘めている。

DRでは臨床試験で安全性が確認されたものの十分な効果が証明されず、開発中止となった薬剤についても対象となる。開発中止品から新たな効能を検索し、新薬開発 (復活) を目指す手法については、ドラッグ・レスキュー (drug rescue) と称される。その他、既知の薬効や既知の副作用を利用して別の疾患への臨床

表1 ドラッグ・リポジショニングによって開発された主な薬剤（神経内科分野）

薬剤名	新規適応	開発・承認時の適応
アスピリン	抗血小板薬	19世紀から解熱鎮痛剤として普及
アマタジン	パーキンソン病治療薬	インフルエンザ治療薬として開発
バルプロ酸	片頭痛予防薬	抗てんかん剤として普及
ゾニサミド	パーキンソン病治療薬	抗てんかん剤として普及
プラミベキソール	むずむず脚症候群治療薬	パーキンソン病治療薬として普及
メマンチン	アルツハイマー病治療薬	インフルエンザ治療薬として開発
ガラントミン	アルツハイマー病治療薬	東欧でポリオの治療薬として開発
ドネペジル	レビー小体型認知症治療薬	アルツハイマー病治療薬として普及

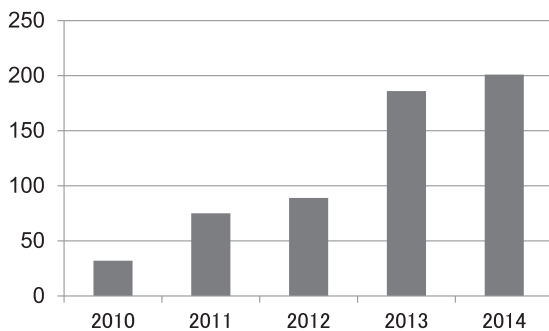


図2 ドラッグ・リポジショニングに関連した年間論文数

応用を目指すという観点でドラッグ・リパーバシング (drug repurposing) と分類されることもある。近年ではドラッグ・リプロファイリング (drug reprofiling) によるDRが主流になりつつある⁷⁾。既存薬の作用を最新の分析手法を用いて網羅的に分子レベルで解析し、他疾患の治療薬としての可能性を検討する手法である。効能発見にはハイスループットスクリーニングなどの *in vitro* 系が、薬剤評価には薬剤と疾患データベースに基づく *in silico* 系が用いられることが多い。既存薬剤の新たな用途探索という観点で、「温故知新創薬」と呼ばれることもあり、DRは正に古くて新しい手法であるといえる。現にDR関連論文数は近年増加の一途にある (図2)。

老年期疾患に対するDRの可能性

老年期疾患の特徴として、同時に複数の疾患を合併し、若年者に比べ多数の薬剤を内服していることが多いという点が挙げられる。それ故、実はこれまでも

日常臨床から薬剤の新規効能が発見されたDRの成功例が数多く報告されている。薬剤の副作用出現率が高いことも老年期疾患の特徴であるが、新規開発薬に比べ安全性が確認され副作用情報が整っている既存薬のDRは老年期疾患の新たな治療法の探索においても有用な手法であると考えられる。

一方DRを推進する上で老年期疾患特有の問題も存在する。具体的な問題点を挙げる。

1) 個人差に対する懸念

老年期疾患は個人差が大きく、薬剤に対する反応が患者ごとに大きく異なることがよく知られている。それ故、近年主流になりつつあるドラッグ・リプロファイリングは、*in vitro* や *in silico* での実験結果が患者間の個人差が大きい高齢者の治療効果を本当に正確に予想することができるのか、という疑問がある。

たとえば老年発症の孤発性アルツハイマー型認知症では、老人斑や神経原線維変化に加え、脳梗塞や脳出血などの血管病変の合併が必発である。その一方、生前に認知機能障害がなかったにもかかわらず、死後の剖検にて重度のアルツハイマー病理が確認される例も多数報告されている⁸⁾。近年の報告では神経変性疾患と脳血管障害は互いに深く関連し、相乗的に認知機能障害を生じていると考えられている⁹⁾。遺伝子改変動物を用いた実験系ですら、孤発性の病態をどの程度再現できているのか、疑問が少なくない¹⁰⁾。個人差が小さく、単一の要因に起因するCADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) などの希少疾患の場合、ドラッグ・リプロファイリングは極めて有用

な手法であると考えられるが、複合的な要因に起因する、個人差が大きい老年期疾患への有用性については今後の課題であると考えられる。

2) 安全性に対する懸念

老年期疾患は慢性疾患が多く、薬剤の服用が長期間に及ぶことが多い。そのため DR でも、安全性に関する再検証が望ましい。これまでに DR で適応拡大された薬剤の多くは、癌を対象としていた。抗潰瘍薬シメチジンの肺腺癌に対する効能追加、ジゴキシンの前立腺癌、リトナビル（抗 HIV 薬）の卵巣癌などが DR によって新規効能を見出されてきた。癌は疾患の性質上、安全性に関する問題を比較的払拭しやすいかもしれないが、老年期疾患では上述したように超えるべきハードルが高く、安全性試験を必ずしも省略できない可能性も残る。

3) 費用に対する懸念

DR で安全性を確認する早期相を仮に省略することが出来たととしても、効果を証明するための治験は当然ながら必要となる。特に老年期疾患は慢性疾患が多いため、治験が長期に及ぶ可能性が考えられる。例えば、アルツハイマー型認知症の場合、第 III 相試験だけでも、およそ 400~500 億円の費用が必要とされる¹¹⁾。本邦で薬事申請が可能なのは製薬企業のみであり、DR の臨床応用についても製薬企業との協力が不可欠である。

未だ開発途上にある薬剤や、特許期間が残っている薬剤、もしくは開発中止薬剤の DR、すなわちドラッグ・レスキューでは製薬企業も比較的協力的であるが、特許切れの薬剤の場合、製薬企業は DR に消極的であることが多い。

特許権は、「一定の期間（原則として出願から 20 年）に限り特許発明を独占的に実施できる」という権利で、製薬企業はその間に医薬品の開発に費やした投資・コストを回収し、次の創薬研究の資金を得ることができる。それでも、最初の適応が取得できた時には、すでに 20 年の物質組成特許のうち 10 年未満しか残存していないことも多く、次の適応承認を得て利益を計上することは困難である。製薬企業は、化学物質の効

率よい製造方法に関する発明や、化学物質と添加剤とを組み合わせた組成物についての製剤発明など、複数の異なる発明の時期をずらして出願し、医薬品の独占期間を延長しようとする「エバーグリーン戦略」をとり、独占による利益を最大限にすることを目指すが、DR によって確実に利益を上げることは必ずしも容易ではない¹²⁾。

また、仮に温故知新薬がある疾患に適応を拡大できたとしても、その疾患の他の治療薬よりも同等以上の効果が証明できなければ実臨床で普及しない可能性が高い。加えて、新たな適応取得を実現しても、米国であれば 3 年、本邦であれば通常 4 年の再審査期間（市販後調査期間）しか独占的な販売期間は与えられておらず、その期間が過ぎれば、ジェネリック医薬品にも適応拡大が行われる。その短い期間で投資を回収するのは極めて困難である。

さらに本邦では薬価制度のため、適応拡大を実現しても既存適応症における薬価を基準に、安い薬価に抑えられてしまう可能性も考えられる。仮に適切な薬価として承認されたとしても、既に上市されている安価な剤型を用いる適応外使用が臨床現場で行われてしまうと、企業が利益を得るのは一層困難となる¹³⁾。

DR と医師主導治験

上述の理由もあり製薬企業が DR を躊躇することは少なくない。そのためこれまでの DR 成功例では、企業ではなく研究者自身が治験を行う、医師主導治験を経た例が少なくない。

医師主導治験とは、企業主導ではなく、医師・医療機関が主体となって行う、新薬承認申請を目標とした臨床研究を指し、本邦では 2002 年の改正薬事法によって初めて可能となった。治験であるため、GCP (Good Clinical Practice: 医薬品の臨床試験の実施に関する基準) というルールに基づいて、被験者の人権の保護、安全の保持を図りつつ実施され、科学的な質及び成績の信頼性を確保することが重要となる。治験以外の臨床研究の場合、臨床研究に関する倫理指針等を遵守しなければならないが、データの信頼性保証に関する規定などは、GCP ほど厳格ではない。企業治験の実施

表2 医師主導治験と企業治験の違い

業務内容	医師主導治験	企業治験
実施責任者	自ら治験を実施する者	開発企業
治験薬概要書, 治験実施計画書, 標準業務手順書の作成など	自ら治験を実施する者	開発企業
治験薬の製造	治験薬提供者 (開発企業)	開発企業
治験の実施	実施医療機関	実施医療機関
治験中・治験終了後の当局対応 (治験届提出, 安全性情報報告, 調査対応など)	自ら治験を実施する者	開発企業
モニタリング, 監査	自ら治験を実施する者 (に指名された者)	開発企業
治験データのまとめ (データマネジメント, 統計解析, 総括報告書作成など)	自ら治験を実施する者	開発企業
承認申請	開発企業	開発企業

責任者は開発企業であり、医師および医療機関は治験の実施のみを担当する。一方、医師主導治験の実実施責任者は医師（自ら治験を実施する者）である。治験の実施は無論のこと、治験実施計画書、治験薬概要書、標準業務手順書の作成ならびに当局対応、総括報告書作成などについても医師が行わなければならない（表2）。このように、医師主導治験は医師や研究者に多大な業務量を強いる制度であり、本邦において未だ十分に普及していない最大の要因となっている。

DR への製薬企業の取り組み

DR 固有の問題点を解決し、製薬企業の参入を容易にするための試みは、以下のようにすでに米国を中心に始動している¹¹⁾。

1) 特許期間の延長—特許による保護期間を、薬剤の開発時期からではなく、疾患への適応獲得時点からスタートさせる—米国では、MODDERN Cures Act が議会で提出された。

2) 薬剤認可の迅速化—第 II 相の臨床試験で強いエビデンスが得られれば、第 III 相を経ずに薬剤の承認を可能とする仕組みの導入が Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) に関連付けて検討されている。

3) 臨床試験を行う企業への報酬制度—第 III 相を行い当局の認可を目指す製薬企業へは、ジェネリック医薬品を製造する企業から報酬が支払われる、という仕組みが上記と同様に PDUFA と関連付けて検討さ

れている。

このような追い風もあり、米国では DR への取り組みが進んでいる。米国ではベンチャー企業が中心となり、“Drug Repositioning Summit” 学会が設立されている。また欧米の大手製薬企業は数百人以上の専門チームを組織し、自社の薬剤の再利用を積極的に推進している。とりわけ、この分野で特に先行しているのは米国ファイザーである。同社はいわば“見捨てられた薬のリスト”を、米国立衛生研究所 (NIH) が支援する Web のポータルサイト (CTSA サイト) に掲載し、新たな薬物探索研究者とのマッチングをはかるビジネスを積極推進している¹⁴⁾。

また、‘Cures Within Reach’ はドラッグ・リポジショニング研究に特化した支援を行う非営利団体であり、他にもアルツハイマー病の創薬基金 (ADDF) や英国アルツハイマー協会も DR 研究への支援を行っている。また、英国 MRC も MRC Industry Asset Sharing Initiative を開始し、7つのメガファーマが参加して deprioritised compounds (優先順位が低下した薬剤) の公開と企業との共同研究の支援を開始した¹⁵⁾。

日本では武田薬品工業が、Mono-oki プロジェクトと名付けられた同様の取り組みを推進しつつあるが、未だ十分とはいいがたい。今後 DR 研究を普及させるためには様々な方面からの支援を促す仕掛けが必要になると考えられる。

終わりに

既に自然界の新物質は開発しつくされ、創薬研究の限界が囁かれるようになった。そのため既存薬を用いる DR 研究は夢の治療のように語られることも多い。しかし、比較的エコな DR 研究といえども、多額の資金が必要であり、産学官が密に連携した取り組みが必要となる。ところが、本邦においては DR のみならず、トランスレーショナルリサーチを行う環境すら未だ十分に整っているとは言い難い。既に欧米に先行されている分野であるが、今後の巻き返しが期待される。

著者の COI (Conflict of Interest) 開示：日本ペーリンガー、インゲルハイム、武田薬品、大塚製薬、田辺三菱製薬

文献

- 1) Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al.: How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 203-214.
- 2) 森 和彦：これからの DDS 学会への提言（行政の立場から）。*Drug delivery system* 2014; 29: 73-76.
- 3) 井上和秀：エコファーマという創薬技術 ドラッグリポジショニングとの相違。 *実験医学* 2014; 32: 259-265.
- 4) Thayer AM: Drug repurposing. *Chemical & engineering news* 2012; 90: 15-25.
- 5) Lipton SA: Failures and successes of NMDA receptor antagonists: Molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx* 2004; 1: 101-110.
- 6) 村田美穂：新しい抗パーキンソン病薬ゾニサミドの発見。 *臨床神経* 2010; 50: 67-73.
- 7) 水島 徹：なぜ今 DR なのか 創薬の新しい流れ。 *実験医学* 2014; 32: 2277-2281.
- 8) Schneider JA: Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007; 69: 2197-2204.
- 9) Saito S, Ihara M: New therapeutic approaches for Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 290.
- 10) Kokjohn TA: Amyloid precursor protein transgenic mouse models and Alzheimer's disease: Understanding the paradigms, limitations, and contributions. *Alzheimer's & dementia* 2009; 5: 340-347.
- 11) Shineman DW, Alam J, Anderson M, Black SE, Carman AJ, Cummings JL, et al.: Overcoming obstacles to repurposing for neurodegenerative disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 512-518.
- 12) Gaudry KS: Evergreening: a common practice to protect new drugs. *Nature biotechnology* 2011; 29: 876-878.
- 13) 水島 徹：ドラッグリプロファイリング研究。 *Drug delivery system* 2011; 26: 106-112.
- 14) Schubert C: Matchmaking service links up researchers to wallflower drugs. *Nat Med* 2010; 16: 7.
- 15) Kim TW: Drug repositioning approaches for the discovery of new therapeutics for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 132-142.