

低分子医薬品の標的分子と分子量

—過去47年間の上市品からの調査—

過去47年間(1970~2016年)に上市された低分子医薬品のデータセット [1] を用いて、これまでに分子量に焦点をあてた低分子医薬品の分子量分布や疾患領域との関連性についての分析 [2] や、新規標的分子数の年代推移を基にした標的分子のトレンド分析 [3] 等、さまざまな側面から低分子医薬品の現況調査を行ってきました。低分子医薬品の分子量が年代とともに増加していることを明らかにしましたが [2]、これに寄与する標的分子の特徴について興味もたれます。そこで、従来と同じデータセットを対象に、標的分子の機能別分類に示す標的分子の各種機能別分類に基づき分類した低分子医薬品の分子量中央値 [4] の年代推移を集計し、分子量の増加に寄与する標的分子について調査したので紹介します。

標的分子の機能別大分類での上市品目の割合と分子量中央値

まず初めに、上市品目を標的分子の機能別大分類(表1)に基づいて分類した場合の割合を図1に示します。酵素を標的分子とする医薬品が総数500品目と最も多く、続いて受容体が434品目、イオンチャンネルとトランスポーターが同数の75品目でした。酵素と受容体で全体の約80%を占めており、過去47年間での低分子医薬品の中心的な標的分子であることが確認されました。次に、大分類の各項目での医薬品の分子量を比較した結果を図2に示します。受容体、酵素、イオンチャンネル、トランスポーターの4項目はいずれも分子量中央値が400未満でした。一方、その他の上市品 [5] の分子量中央値は615と高値を示しており、4項目とは異なる特徴を示しました。

表1 標的分子の機能別分類

大分類	小分類
受容体	<ul style="list-style-type: none"> GPCR 核内受容体 イオンチャンネル型受容体
酵素	<ul style="list-style-type: none"> 酸化還元酵素 加水分解酵素 転移酵素
イオンチャンネル	<ul style="list-style-type: none"> カリウム(K)チャンネル カルシウム(Ca)チャンネル ナトリウム(Na)チャンネル
トランスポーター	<ul style="list-style-type: none"> SLC ABC
その他	<ul style="list-style-type: none"> リボソームRNA タンパク質間相互作用 チューブリン

GPCR: Gタンパク質共役受容体(G protein-coupled receptor);

ABC: ABC(ATP-binding cassette)トランスポーター; SLC: SLC(Solute carrier)トランスポーター

出所: 標的分子の機能別分類はInforma社のPharmaprojectsのBiological Targetをもとに分類した

[1] Informa社のPharmaprojects・Clarivate Analytics社のIntegrityの2種のデータベースをもとに作成した。また、DrugBankとKEGG Drugのデータベースを標的分子の特定のためのサポートデータベースとして使用した。本稿では、低分子医薬品を製造工程に化学合成が含まれる新規化学成分の品目と定義し、分子量2,000以内の天然物医薬品(糖鎖構造含有品は除く)を含み、抗体薬物複合体、配合剤(含新規化学成分)、麻酔薬、筋弛緩薬、診断薬、放射性医薬品、無機医薬品(含金属複合体)を含まない。また、抽出した低分子医薬品は塩構造を除いたフリー体構造として分子量を算出している。

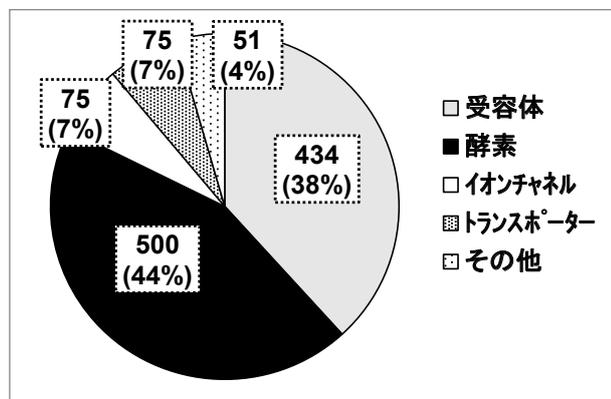
[2] 医薬産業政策研究所「低分子医薬品の上市品数と分子量」政策研ニュースNo.49(2016年11月)

[3] 医薬産業政策研究所「低分子医薬品の標的分子のトレンド分析」政策研ニュースNo.50(2017年3月)

[4] 分子量分布では極端な外れ値や著しく非対称な分布の場合が想定されることから、平均値ではなく中央値を本稿では適用した。

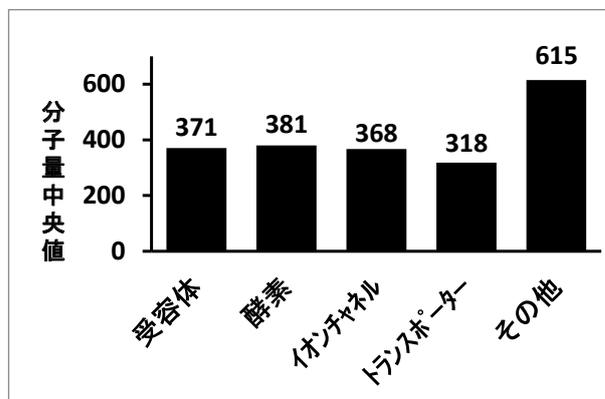
[5] 「リボソームRNA・チューブリン・タンパク質間相互作用」を標的分子とする上市品をその他として分類した。

図1 機能別大分類での上市品の割合



出所：脚注 [1] に記載

図2 機能別大分類での上市品の分子量中央値

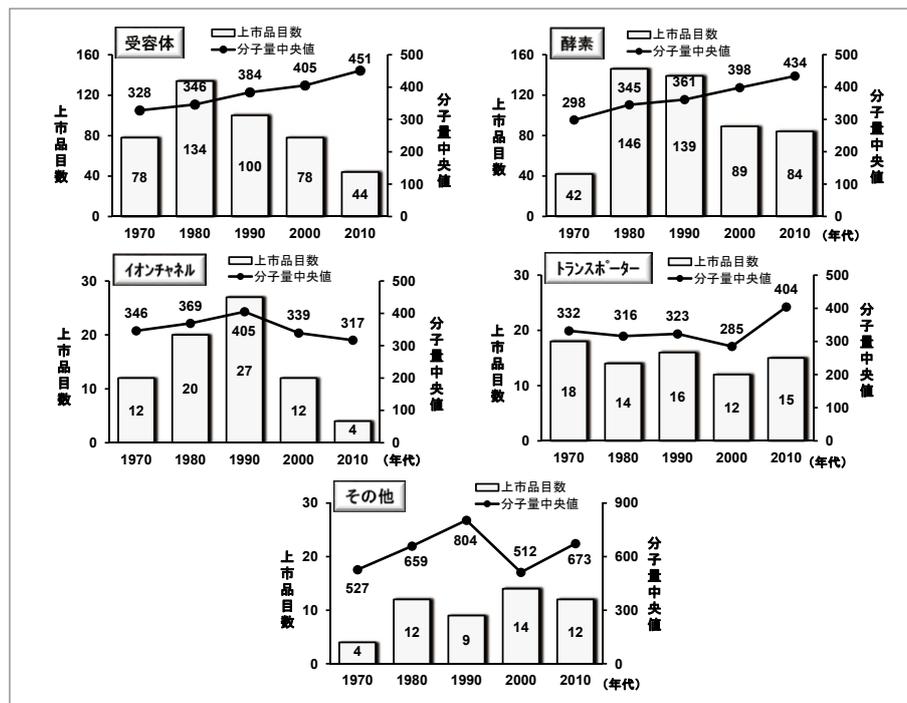


出所：図1に同じ

標的分子の機能別大分類での上市品目数と分子量の年代推移

次に機能別大分類に対して上市年代別 [6] に低分子医薬品を分類し、年代ごとに分子量中央値を集計しました。図3に示すように、受容体標的の上市品目数のピークは1980年代の134品目であり、その後、年代ごとに減少を続けており、2010年代で44品目となっています。一方、分子量中央値は1970年代の328から増加を続けており、2010年代では451となっています。酵素標的の上市品目数は1970年代では受容体に続く順位でしたが、1980年代では146品目まで急増し、受容体標的を抜いてトップとなりました。2000年代に入ると89品目まで減少しましたが、2010年代は2016年現在で84品目であり、前年代を維持するレベルにあります。分子量中央値は受容体標的と同様に、1970年代の298から増加を続けており、2010年代では434となっています。

図3 機能別大分類での上市品目数と分子量中央値の年代推移



出所：図1に同じ

[6] 本稿では1970～2016年までの対象期間を10年ごとに年代区分している。2010年代は2010年から2016年までの7年間として区分した。1970年代: 1970～1979年; 1980年代: 1980～1989年; 1990年代: 1990～1999年; 2000年代: 2000～2009年; 2010年代: 2010～2016年

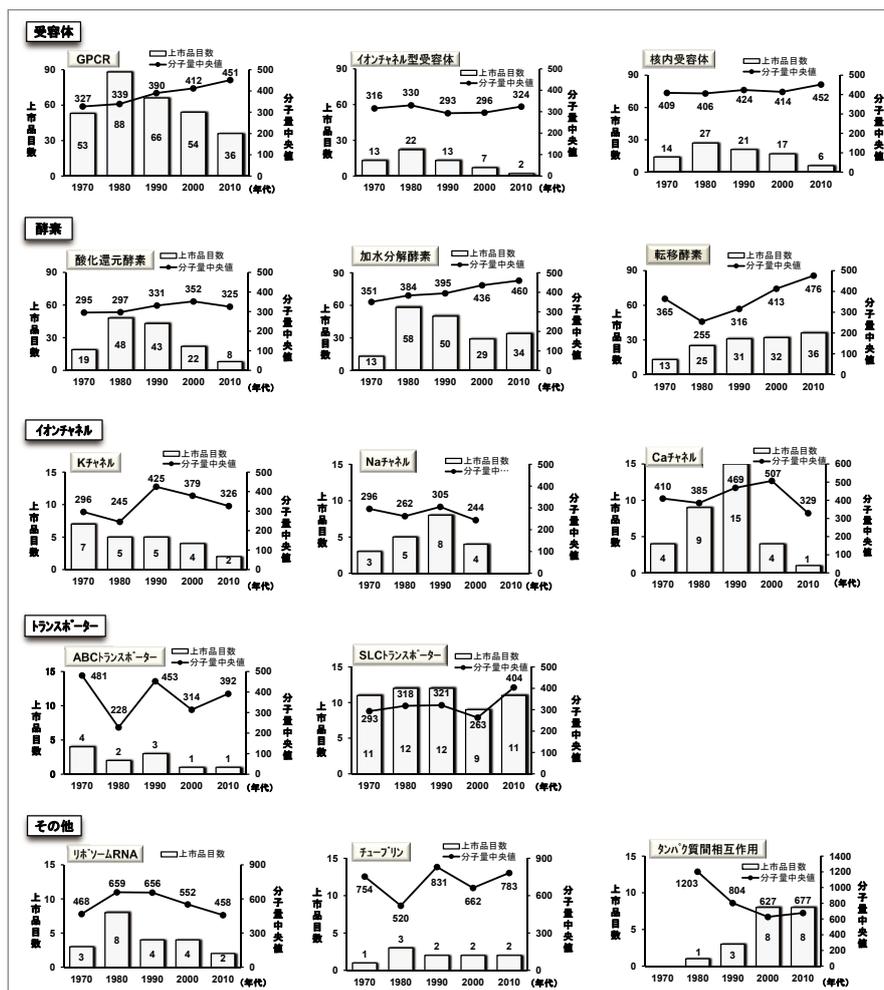
イオンチャネル標的の上市品目数のピークは1990年代の27品目で、その後は減少しており、2010年代は4品目となっています。分子量中央値は1970年代から上市品目数の増加とともに上昇しましたが、2000年代以降は減少しており、2010年代では317となっています。トランスポーター標的の上市品目数は、1970年代より15品目前後ではほぼ変わっていませんが、分子量中央値は2010年代に前年代の285から404まで急増しました。

上記4項目以外のその他[5]の項目では、1980年代以降の上市品目数は10品目前後で推移しており、2010年代では2016年時点で上市品目数が12であり、前年代を維持するレベルにあります。さらに、各年代で分子量中央値が500を超えており、他の4項目とは異なる特徴を持っていることが確認されました。

標的分子の機能別小分類での上市品目数と分子量の年代推移

続いて、標的分子の機能別大分類に基づく分析を踏まえ、機能別小分類(表1)においても上市年代別に上市品を分類し、年代ごとに分子量中央値を集計しました。図4に示すように、まず、受容体においては、上市品目数の年代推移は、GPCR、イオンチャネル型受容体、核内受容体のいずれも1980年代をピークとして、その後は減少を続けています。分子量中央値はGPCRのみが1970年代から増加を続けており、2010年代は核内受容体と同等でした。酵素においては、酸化還元酵素と加水分解酵素の上市品目数と分子量中央値が、2000年代まで同様の推移を示しました。2010年代に入ると、加水分解酵素は上市品目数の増加とともに分子量中央値も460まで増加しましたが、一方、酸化還元酵素は双方とも減少しました。転移酵素は1970年代から上市品目数が増加を続け、分子量中央値も1990年代から増加に転じており、1980年代の255から2010年代は476まで増加した。

図4 機能別小分類での上市品目数と分子量中央値の年代推移



出所：図1に同じ

イオンチャネルにおいては、1970年代のカリウムチャネルから1990年代のカルシウムチャネルへと、上市品目数トップの項目が変遷しています。2000年代以降は、全体として上市品目数は減少の一途をたどっています。トランスポーターにおいては、ABCトランスポーターの上市品目数は少なく、SLCトランスポーターが各年代で主体となっています。分子量中央値は2000年代までは300前後を推移していますが、2010年代では400を超える大幅な上昇が確認されました。2010年代に入り、ナトリウム・グルコース輸送体2 (Sodium-Glucose Transporter 2, SGLT2) を標的分子とする薬剤が立て続けに6品目上市され、そのうち5品目の分子量は400を超えており、このことが分子量中央値の上昇の一因であることが示唆されました。

リボソームRNAは1980年代が上市品目数のピークであり、その後は段階的に減少しており、分子量中央値も1980年代と1990年代は600を超える値でしたが、2000年代以降は減少しています。チューブリンの上市品目数は、各年代とも2品目程度ですが、分子量は700を超える薬剤が多く、タンパク質間相互作用の上市品目数は、1980年代に上市されたシクロスポリンの1剤から、増加を続けており、2010年代は2016年現在で、前年代の上市品目数と同じ8品目が上市されています。分子量中央値は2000年代までは減少しているものの、600を超えており、2010年代は677まで上昇しています。

分子量500以上の上市品の標的分子のトレンド

経口投与可能な低分子医薬品の分子量の範囲は、リピンスキーの法則^[7]に基づいて一般的には500未満とされています。そこで、分子量500を一つの基準として、500を超える上市品目を機能別小分類に従って抽出しました。そして、500以上の分子量の上市品目数とその占有率を集計した結果を表2に示します。

表2 機能別小分類での分子量500以上の上市品目数の年代推移と占有率

機能別小分類	項目	上市年代				
		1970	1980	1990	2000	2010
GPCR	上市品目数	2	0	5	9	10
	(%)	4	0	8	17	28
チャネル型受容体	上市品目数	0	0	1	0	0
	(%)	0	0	8	0	0
核内受容体	上市品目数	3	4	5	5	1
	(%)	21	15	24	29	17
酸化還元酵素	上市品目数	0	3	2	3	1
	(%)	0	6	5	14	13
加水分解酵素	上市品目数	2	17	13	8	12
	(%)	15	29	26	28	35
転移酵素	上市品目数	0	5	5	8	10
	(%)	0	20	16	25	28
ABCトランスポーター	上市品目数	2	0	0	0	0
	(%)	50	0	0	0	0

機能別小分類	項目	上市年代				
		1970	1980	1990	2000	2010
SLCトランスポーター	上市品目数	0	0	0	0	0
	(%)	0	0	0	0	0
カリウムイオン	上市品目数	1	1	0	1	0
	(%)	14	20	0	25	0
ナトリウムイオン	上市品目数	0	0	0	1	0
	(%)	0	0	0	25	0
カルシウムイオン	上市品目数	0	0	4	1	0
	(%)	0	0	27	20	0
リボソームRNA	上市品目数	1	5	4	3	1
	(%)	33	63	100	75	50
チューブリン	上市品目数	1	2	2	2	2
	(%)	100	67	100	100	100
タンパク質間相互作用	上市品目数	0	1	2	2	5
	(%)	0	100	67	25	63

注) 表中の項目での上市品目数は、各年代での分子量500以上の上市品の総品目数を示し、%表記は、各年代での機能別小分類ごとの全上市品目数に対する分子量500以上の上市品の占有率を示す。

出所：表1に同じ

[7] 1997年にファイザー社のC. A. Lipinskiにより提唱された経験則であり、薬剤の分子構造に基づく物性が、次の4条件を満たすことが経口吸収性に優れた薬剤の可能性があるとされており、世界的に低分子医薬品の創薬研究の現場で取り入れられている。(1)分子量500以下；(2) logP値(脂溶性指標)5以下；(3)水素結合受容体(窒素・酸素等の原子)の数10以下；(4)水素結合供与体(水酸基・アミノ基等)の数が5以下。4条件の数字が5の倍数であるため、別名「Lipinski's rule of five」とも呼ばれる。

1970年代は各項目において上市品目数は少ないですが、1980年代は酵素が増加しており、中でも加水分解酵素が最も多い品目数でした。1990年代では加水分解酵素が引き続きトップを維持しており、2000年代以降ではGPCRと転移酵素が、加水分解酵素とほぼ同レベルの上市品目数まで増加しました。イオンチャネルやトランスポーターでは、1980年代以降、分子量500以上の薬剤が上市されていないことが確認されました。リボソームRNA、チューブリン、タンパク質間相互作用では、分子量500以上の上市品の割合が各々高く、2010年代ではタンパク質間相互作用の上市品目数が増加しています。

2010年代では、前年代から上市品目数が増加している、あるいは占有率が50%以上を占める機能別小分類の項目は、GPCR、加水分解酵素、転移酵素、リボソームRNA、チューブリン、タンパク質間相互作用の6種でした。

最後に、これら6種の機能別小分類の項目において、年代ごとに分子量500以上の上市品と対応する標的分子を疾患領域[8]とともに抽出した結果を表3に示します。

[8] 国際疾病分類 第10版(ICD-10)の基本分類(第1~22章)をもとに、以下の11の疾患領域に分類し、本分類から上市品の主な疾患領域を選定した。1.感染症領域(第1章); 2.がん領域(第2章); 3.循環・血液領域(第3、9章); 4.内分泌・代謝系領域(第4章); 5.精神・神経系領域(第5、6章); 6.皮膚・感覚系領域(第7、8、12章); 7.呼吸器系領域(第10章); 8.消化器系領域(第11章); 9.筋骨格系領域(第13章); 10.腎尿路生殖系領域(第14~16章); 11.その他の領域(第17~22章)

表3 分子量500以上の上市品と標的分子の年代推移

機能別 小分類	標的分子		上市品 (一般名)	分子量	主な 疾患領域
	名称	年代			
GPCR	アンジオテンシンII受容体	1990	テルミサルタン	515	循環・血液
	アンジオテンシンII受容体	1990	カンデサルタン シレキセチル	611	循環・血液
	ロイコトリエン受容体	1990	ザフィルカスト	576	呼吸器
	ロイコトリエン受容体	1990	モンデルカスト	586	呼吸器
	ケモカインCCR5受容体	2000	マビロク	514	感染症
	エンドセリン受容体	2000	ボセンタン	552	循環・血液
	ニューロキニン1受容体	2000	アプレピタント	534	消化器
	エンドセリン受容体	2010	マシテンタン	588	循環・血液
	ムスカリンM3受容体	2010	アクリジニウム臭化物	565	呼吸器
	P2Y12受容体	2010	チカグレロル	523	循環・血液
	P2Y12受容体	2010	カングレロル	776	循環・血液
	P2Y2受容体	2010	ジクアホソル	790	感覚器
加水分解 酵素	ペニシリン結合タンパク	1990	セフピロム	515	感染症
	ペニシリン結合タンパク	1990	セフカペン ビボシキル	568	感染症
	ペニシリン結合タンパク	1990	セフジトレン ビボシキル	621	感染症
	HIV1プロテアーゼ	1990	インジナビル	614	感染症
	HIV1プロテアーゼ	1990	サキナビル	671	感染症
	HIV1プロテアーゼ	1990	リトナビル	721	感染症
	ホスホジエステラーゼ ⁵	2000	ミロデナフィル	532	腎尿路生殖器
	レニン	2000	アリスクリン	552	循環・血液
	HIV1プロテアーゼ	2000	アタザナビル	705	感染症
	第Xa因子	2010	エドキサパン	548	循環・血液
	プロテアソーム	2010	カルフィルゾミブ	720	がん
	HCV NS3/4Aプロテアーゼ	2010	テラブレビル	680	感染症
	HCV NS3/4Aプロテアーゼ	2010	ナラブレビル	708	感染症
	HCV NS3/4Aプロテアーゼ	2010	アスナブレビル	748	感染症
	HCV NS3/4Aプロテアーゼ	2010	シメブレビル	750	感染症
HCV NS3/4Aプロテアーゼ	2010	グラゾブレビル	767	感染症	
転移酵素	DNA依存性RNAポリメラーゼ	1990	リファブチン	847	感染症
	ABL-1チロシンキナーゼ他	2000	ニロチニブ	530	がん
	EGF受容体チロシンキナーゼ	2000	ラパチニブ	581	がん
	1,3-β-D-グルカンシンターゼ	2000	ミカファンギン	1270	感染症
	EGF受容体チロシンキナーゼ	2010	オシメルチニブ	500	がん
	B-Rafキナーゼ	2010	ダグラフェニブ	520	がん
	PDGFRチロシンキナーゼ他	2010	ニンテダニブ	540	がん
	ALKキナーゼ	2010	セリチニブ	558	がん
	MEKキナーゼ	2010	トラメチニブ	615	がん
	HCV NS5Bポリメラーゼ	2010	ソフォスブビル	513	感染症
リボソームRNA	50Sサブユニット	1990	クラリスロマイシン	748	感染症
	50Sサブユニット	2000	テリスロマイシン	812	感染症
チューブリン	β チューブリン	1990	ドセタキセル	808	がん
	β チューブリン	1990	パクリタキセル	854	がん
	β チューブリン	2000	ビンフルニン	817	がん
	β チューブリン	2010	エリブリン	730	がん
タンパク質間 相互作用	FK506結合タンパク	1990	タクロリムス	804	その他
	FK506結合タンパク	2000	ビメクロリムス	810	皮膚・感覚
	FK506結合タンパク	2000	エベロリムス	958	がん
	HCV NS5A複製複合体	2010	ダグラタスビル	739	感染症
	HCV NS5A複製複合体	2010	エルバスビル	767	感染症
	LFA-1/ICAM-1	2010	リフィテグラフト	615	皮膚・感覚
	Bcl-2	2010	ベネトクラックス	868	がん

出所：図1に同じ

GPCRは、1990年代のアンジオテンシン受容体やロイコトリエン受容体から、2000年代のエンドセリン受容体やニューロキニン受容体、2010年代ではP2Yタイプの受容体が各々の年代でのトレンドとなっており、循環・血液系や呼吸器系を疾患領域としている品目が多いことが確認されました。

加水分解酵素の1990年代は、ペニシリン結合タンパクとエイズウイルスのHIV-1プロテアーゼが主体の標的分子となっています。ペニシリン結合タンパクは1980年代から1990年代にかけて数多く上市されたセフェム系抗菌薬の標的分子です。HIV-1プロテアーゼを標的分子とする上市品のすべての分子量が500を超えています。さらに、2010年代に入ると、C型肝炎ウイルス(Hepatitis C Virus, HCV)のNS3/4Aプロテアーゼを標的分子とする薬剤が立て続けに上市され、分子量が700を超える薬剤も多くなっています。これら薬剤は、経口剤としての低分子医薬品の分子量基準の目安である500を大きく超えており、中分子量の領域にあると言えます。

転移酵素は、2000年代以降、一連のキナーゼファミリーから新規標的分子が数多く登場しており、がんを疾患領域としています。分子量が500~600の上市品が多いことが確認されました。

リボソームRNAからはクラリスロマイシンに代表される大環状のマクロサイクル構造の天然物類縁体が、チューブリンからはドセタキセル、エリブリンのような天然物や天然物類縁体が各年代で上市されており、それらの分子量は700~900の範囲となっています。さらに、近年注目されているタンパク質間相互作用は、天然物であるタクロリムスが1990年代に、それら類縁体が2000年代に各々上市されており、分子量は800~900となっています。2010年代では、HCVのNS5A複製複合体やBcl-2等の複数の標的分子から天然物ではない合成化合物の上市品が登場しており、分子量も600~900の範囲に及んでいます。

まとめと中分子医薬への期待

過去47年間に上市された低分子医薬品のデータセットを用いて、標的分子の機能別分類に基づき低分子医薬品を分類し、上市品目数と分子量中央値の年代推移を調査しました。

標的分子の機能別大分類では、受容体と酵素が上市品全体の約80%を占めており、双方の分子量中央値は1970年代より増加を続けており、2010年代では受容体は451、酵素は434でした。機能別小分類では、受容体の主体はGPCRであることが確認され、これが受容体全体の上市品目数と分子量中央値の年代推移の傾向を決めています。

酵素の機能別小分類を見ると、1990年代までは酸化還元酵素と加水分解酵素が上市品の主体でしたが、2000年代以降は、転移酵素と加水分解酵素が、分子量増加を伴いながら上市品の主体となっています。機能別分類外のその他に分類される標的分子では、タンパク質間相互作用の薬剤が2000年代以降、着実に上市されており、2010年代での分子量中央値は600を超えています。

低分子医薬品の分子量の分布量は年代とともに増加していますが[2]、今回の機能別小分類に基づく標的分子と分子量の調査により、GPCR、転移酵素、加水分解酵素、そしてタンパク質間相互作用を標的とする薬剤が分子量増加に寄与していることが明らかとなりました。

さらに、分子量500を超える上市品に焦点をあて、機能別小分類から具体的な標的分子を対応させたところ、近年では転移酵素からは種々のキナーゼ群が、加水分解酵素からはHCVのNS3/4Aプロテアーゼ、タンパク質間相互作用からはFK506結合タンパク、HCVのNS5A複製複合体、Bcl-2等を標的分子とする上市品が複数抽出されました。

特に、タンパク質間相互作用を標的分子とする上市品は、約半数が700を超える分子量の薬剤で占められており、低分子医薬品の一般的な分子量範囲(<500)ではなく、これらは中分子量の薬剤群と言っても良いと考えられます。このように、タンパク質間相互作用を標的分子とする薬剤は、低分子量では対応できずに中分子量の分子サイズを必要とする場合が多いことが確認されました。

最近、将来の医薬品モダリティの一つとして中分子医薬品が次世代の革新的医薬品として注目されています。従来の低分子医薬や抗体医薬では、標的分子の宝庫とされる細胞内のタンパク質間相互作用に関与する機能性タンパク質を創薬の標的分子とすることが困難とされてきましたが、中分子医薬はこれら機能性タンパク質を創薬の標的分子とすることが可能であることが、その理由として挙げられます。

2010年代に入りタンパク質間相互作用を標的分子とする中分子量の薬剤が上市される状況になっており、中分子医薬が今後の創薬研究のトレンドの一翼を担う可能性が考えられます。

注目される中分子医薬ですが、創薬研究での課題点も挙げられます。製薬企業が保有する低分子用に構築した化合物ラ

ライブラリーからは、タンパク質間相互作用を標的分子とするヒット化合物を見出すことが困難な場合が多く、既存の化合物ライブラリーを整備する必要があります。中分子量の上市品は天然物やペプチド構造を特徴としている場合が多いことから、天然物やペプチド構造をライブラリー内の骨格の基盤として、インシリコ技術と有機合成技術を融合しながら、中分子医薬に対応できるように化合物ライブラリーの再構築を行うことが中分子医薬の創薬戦略の1つと考えられます。

また、中分子医薬品の経口剤としての分子量範囲の限界の課題もあります。たとえば、分子量が2000を超えるような中分子量の薬剤は、経口吸収性や細胞膜透過性が極めて悪化する可能性があります。ドラッグデリバリーシステムの技術の中分子医薬に取り入れることで、分子量範囲の制限をかけずに標的組織内や標的細胞内に送達させることが課題解決の糸口になると考えられます。

このような課題を踏まえますと、中分子医薬が活性化するためには創薬基盤技術の整備が必要であり、一企業ですべて解決できる内容ではないと考えられます。したがって、昨今の国主導の創薬基盤技術整備の範疇において、中分子医薬の活性化を現実的な課題として捉え、企業とアカデミアが融合できる体制を構築し、中分子医薬が活性化するための創薬基盤技術が整備されることを大いに期待したいと思います。

(医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊 雅則)