

〈第 32 回情報処理技術検討交換会〉

製薬企業研究企画での医薬品開発データベースの使用例

加藤 和夫*

[抄録] 医薬品の開発ステージを正しく知ること、それは特許情報や学会発表を調査することあるいは高価な開発品データベース (DB) の活用で可能になる。そのためには各 DB の得意な分野、特徴を見極めて使うことが大切になる。製薬企業が開発にしのぎを削る 2 型糖尿病の分野でのこれら DB の使用例を紹介する。

[キーワード] Integrity, Thomson Pharma, Pharmaprojects, PharmaPendium, DPPIV

1. はじめに

医薬品製造会社の研究企画では、探索業務、開発業務いずれにおいても、化学物質、開発化合物や特許の情報が渾然一体、かつ緊急即時的に整理、分析、解析統合する能力が要求される。それはターゲット情報に多くが傾注されることもあれば先行品の副作用に傾くときもあり、またあるときは化合物のケミカルクラスに重要なポイントが集中することもある。研究現場の要求、問題点の把握と研究所トップの理解と期待、本社の臨床担当部門、あるいは対外契約部門との協働性など研究所企画の直面する諸問題の中で、正しい状況判断の道筋として種々のデータベースの簡便にして正しい利用法がすべての第一歩となる。情報の渦に巻き込まれては企画の仕事は手も付けられない。

いずれにせよ、高価であっても特徴あるデータベースを簡潔かつ正しく使わなければ、状況判断もできない。

2. 各種データベースの意義

私の所属部署で利用できるデータベース (DB) は 8 種類ほどあるが、それらを図 1 のように 3 つ

の軸で分類することができる。大きく生物、化学、法務の 3 種類の軸である。

生物では主にファクトデータの生理活性値、あるいはターゲット情報に関する重要性が高く、IDdb, Integrity はそれらの検索に有用である。化学は構造式、物性に重きが置かれ SciFinder, STN, PCD, WDA, WIPO が利用される。法務、権利関係の側面からは WIPO, INPADOC, PatentWeb, NRI, PatBase, Patolis が利用される。

いずれも、各セクションがその業務の特徴にあわせそれらの融合する部分で検索を行うことにより、有用な情報にすばやく到達することができる。IDdb, Integrity は生物系、化学系の研究員、企画の所属員に大事な DB であり、SciFinder, STN, WDA, WIPO は化学系研究員、企画、知財の所属員に向いている。WPI, WIPO は化学系、知財の所属員が使用するとその威力を発揮する DB である。ところで、図 1 に太字で表記した IDdb, WPI, WDA が M & A (合併) の結果、統合型 DB Thomson Pharma として 2005 年よりサービスが開始された。この 3 つの軸がすべて関与するユーザー対象はだれか? 部長、取締役、専務、社長…ワンフィンガーサーチャーが気持ちよく使える DB なのか? データの種類も量も大きいことは誰にとってよいことか?

* Kazuo KATOH

持田製薬(株)研究企画室企画

〒412-0047 御殿場市市場上原 722

E-mail: k_katoh@mochida.co.jp

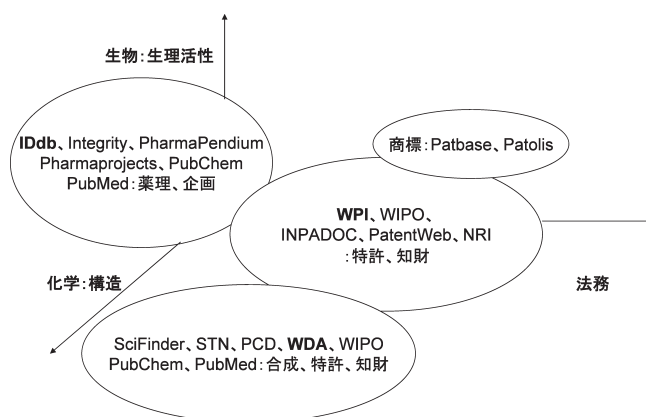


図1 データベース, セクションでの使い分け, 使用目的の判断

表1 企画部門で使用する化合物DB

開発品データベース				
DB	PharmaPendium	Pharmaprojects	Integrity	Thomson Pharma
提供機関	MDL	Informa UK	Prous	Thomson
内容	FDA 新薬申請資料, 市販後調査 開発品に関する情報 (特許, 学会, 文献, 会社発表)			
収録(期間, 化合物)	1992年以降 1,400以上の薬剤	35,700化合物	229,700化合物	22,000化合物
構造情報	構造式表示, 検索可能			
特徴	FDAの70万ページの資料を全文検索可能, 300万の有害事象情報, 撤退医薬品情報も検索可能	歴史があり情報はやや遅いが確実, Lipinskiの経験則で検索可能	開発化合物の横断的データベース。Integrityは開発最終到達段階までを収録, Thomson Pharmaは開発状況を反映し収録特許も開発中断のものは関連付けが解除。両DB共に収録特許には網羅性がない。特許全文をダウンロード可能。パテントマップ作成に不可欠なデータベース。	

3. 開発品DB

当社で利用する開発品データベースをいまい少し詳細に見よう。

表1には私の所属部署で使用が可能な開発品DBをまとめた。PharmaPendiumは, FDAに申請された新薬申請書類NDA総ページ数70万ページにおよぶ資料をまとめたDBで, 副作用毒性情報, 毒性試験方法, 剤型, 動態パラメーターなどの検索が可能である¹⁾。

Pharmaprojectsは, 35,700化合物を扱う歴史

のあるDBで, 2006年からWeb使用が可能となり, 情報更新はやや時間がかかるが正確な情報で信頼性は高い²⁾。

Integrity, Thomson Pharmaは開発化合物を横断, 統合的に扱うDBで, Integrityは出願時の特許化合物を中心に229,700化合物を収録, 開発到達最終段階を記録する³⁾。一方Thomson Pharmaでは収録特許は開発段階の中断, 撤回を反映し特許のリンクが調節されている⁴⁾。特許をバックボーンとする解析ではIntegrity, Thomson Pharmaを比較しながら統合補完し, パテン

トマップを作成する。

4. 化合物 DB

化合物データベースは次の4つを利用する。

表2では所属部署で利用する4つの化合物DBを示した。WPI/CPIは、世界41カ国で発行される各国言語での特許明細書を英語で標準化し、350名以上の各分野における専門家がわかりやすくタイトル、抄録を作成し、さらにDWPIレコードを付与した特許DBである。1963年からの3,000万件を超える(対応特許を含む)レコードを収録し年に82回以上追加、書き換えを行う。

STN, SciFinderは、アメリカ化学会が監修する1840年以降の2,700万化合物、990万件の化学反応、2,400万件以上の特許、学位論文、5,700万件以上のたんぱく質、核酸情報を収録す

るDBである。

PCDは、MDLが提供する1976年以降の40万件以上の特許全文、400万件以上の化学反応を収録するDBである。仮想実施例化合物やMarkush表記での検索、生理活性での検索が可能である。収録特許に網羅性はないが、特許の明細書を読まずに化合物情報、化合物の合成法を知ることが可能である。

PubChemは、NCBI(米国国立生物情報センター)がNCI, NISTなど公的な20の研究機関から入手可能な278種(2006年8月現在)の薬理、毒性試験の実験値を収集したDBである。対象化合物は433万化合物、薬理試験は癌関連に集中するなど偏りがあるが、PubMed同様、検索料金は無料である。

表2 所属で使用する化合物DB

化合物DB					
DB	WPI/CPI	STN	SciFinder	PCD	PubChem
内容	世界41の特許機関から各国言語で書かれた特許明細書を英語に標準化。350名以上の専門家がタイトル、抄録を作成、年82回以上アップデート。1963年から3,000万件以上。	2700万化合物、990万件の反応式、2,400万件の特許、学位論文、5,700万件のたんぱく質、核酸情報		40万件以上の特許全文、400万件の反応	米国NCBIが20のデータソースより278種の薬理、毒性試験の実験値を収集。対象化合物は433万化合物。
収録 (機関、 化合物)	1963年以降	1840年以降		1976年以降	2005年8月開始
構造検索	一般式情報で汎用的な検索はできない			構造式表示、検索可能	
提供機関	トムソン	米国化学会、化学情報協会		MDL	米国NCBI
特徴	世界中の特許を網羅	Registry (化合物辞書 ファイルを 統制語を用 いて検索)	Registry (化合物辞書 ファイルを 簡便検索)	WO, US, EP, JP, DE を対象に特許全文を収 載。実施例化合物、仮 想実施例化合物、Mar kush表記検索可能。生 理活性表記、SDファ イルでのダウンロード 可能。	

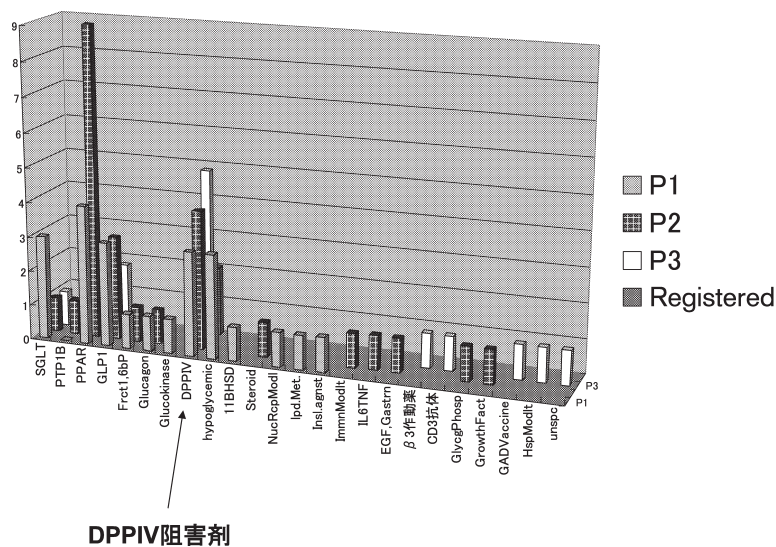


図2 生活習慣病の開発ターゲット (資料出典: Thomson Pharma SM, トムソンサイエンティフィック)

5. 実際の使用, 分野の絞り込み

Integrity (Prous Science 社), Thomson Pharma (トムソンサイエンティフィック) を用いた実際の業務での使用例について述べよう。

これらのDBを使い「化合物の最適化にどの程度の化合物を合成し、どの程度の期間で臨床入りするのか?」という命題に対して調査を行った。本来は開発担当企業の広報, 研究担当を介して入手する情報である。生活習慣病のなかでも特に罹患者が多い2型糖尿病の治療薬に注目した。

Thomson Pharmaで検索するとP1で33薬剤, P2には55薬剤, P3に9薬剤がある。これらをそれぞれのメカニズムに注目して分類すると図2のようになる。この中でDPPIV阻害剤はP1に3品目, P2に4品目, P3に5品目と順調に開発が進行している分野である。そこでDPPIV阻害剤について調査を絞った。

6. DPPIVとは

胃に食物が入るとGLP-1が分泌される。GLP-1は中枢に作用して過剰な食欲を調整したり, すい臓に作用し血糖量に応じたインスリンの産生, 分泌を促したり, グルカゴンの産生を減らす作用(すい臓β細胞の保護作用)を示すが,

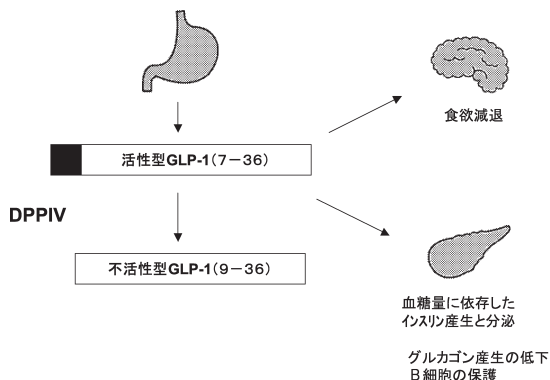


図3 Dipeptidyl Peptidase IV (DPPIV) 阻害剤作用点

DPPIV, (dipeptidyl peptidase IV) により末端2残基が切断され(生体中では半減期2分)失活する(図3)。この切断を阻害してGLP-1の効果を増すことによりインスリンが効率よく働くようになる。

さて, 開発化合物の歴史を調査する場合, Integrityが便利である。特許の集合を優先権主張年で経年的に並び替えることが容易にできる。

7. 特許出願の経年的調査

図4には出願特許の優先権主張年での一覧表をまとめた。

DPPIV 阻害剤の特許は1989年に Martin-LutherKing 大学から出願された。その後5年間はアカデミアの出願のみであるが、1998年 Novartis から特許 WO 1998019998 が出願された。この特許には66化合物があり DPP 728 が含まれている。この化合物はP2まで進んだが2001年になり開発パイプラインから外れてしまった。Novartis は次いで2000年に WO 2000034241 を出願したが、その特許に記載された12化合物中に vildagliptin が含まれる。ビル

ダグリプチンは2004年にP3に進み、その結果は2006年の米国糖尿病学会で報告された⁵⁾。

8. DPPIV 阻害剤特許公開と臨床開発の時期

主要な DPPIV 阻害剤の特許公開、臨床入りした期日をまとめると図5のようになる。

Novartis は1998年から DPPIV 阻害剤開発を切り開いてきた。その過程で開発品の挿げ替え(DPP 728→ビルダグリプチン)があった。メルクは Novartis より遅れて DPPIV 阻害剤の開発

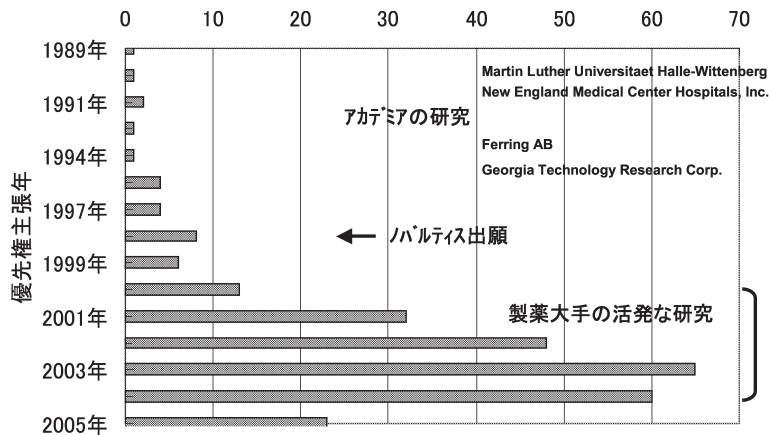
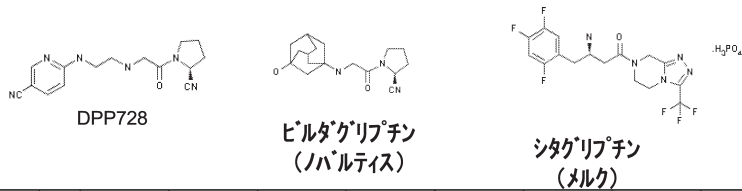


図4 2型糖尿病治療剤 DPPIV 阻害剤開発経緯 (出典: Prous 社製 Integrity)



	開発段階	薬物名	化合物数	1998			1999			2000			2001			2002			2003			2004			2005			2006		
				1st	2nd	3rd	4th	1st	2nd	3rd	4th	1st	2nd	3rd	4th	1st	2nd	3rd	4th	1st	2nd	3rd	4th	1st	2nd	3rd	4th	1st	2nd	3rd
Novartis	中絶	DPP728	66	特許公開			臨床2			特許公開			臨床2																	
	申請済み	Vildagliptin	12							特許公開																				
Merck	申請済み	Sitagliptin	33										特許公開			特許公開														
BMS	臨床3	Saxagliptin	103										特許公開						臨床1			臨床2			臨床3			臨床3		
GSK	臨床3	Denagliptin	6																			特許公開			臨床2			臨床3		
武田	臨床3	SYR-322	34																			特許公開			臨床2			臨床3		

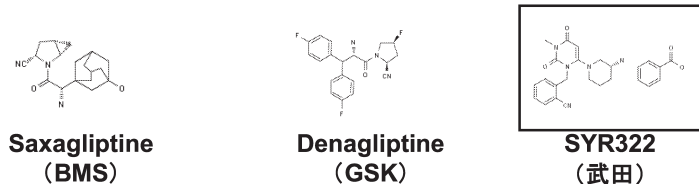


図5 特許記載化合物と開発経緯 (出典: Prous 社製 Integrity)

特許番号	実施例, 代表化合物	01												02												03												04												05											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
WO2003000180	162	[Redacted]																																																											
WO2003000181	62	[Redacted]																																																											
WO2003004498	33	[Redacted]																																																											
WO2003082817	30	[Redacted]																																																											
WO2004007468	57	[Redacted]																																																											
WO2004037169	48	[Redacted]																																																											
WO2004032836	25	[Redacted]																																																											
WO2004058266	35	[Redacted]																																																											
WO2004064778	43	[Redacted]																																																											
WO2004103276	12	[Redacted]																																																											
WO2005011581	16	[Redacted]																																																											
WO2005072530	1 塩、結晶	[Redacted]																																																											
WO2006009886	11	[Redacted]																																																											
WO2006023750	41	[Redacted]																																																											
WO2006033848	1 amorphous	[Redacted]																																																											

15出願、544化合物

図6 シタグリプチン (メルグ) 関連特許 (出典: Prous 社製 Integrity)

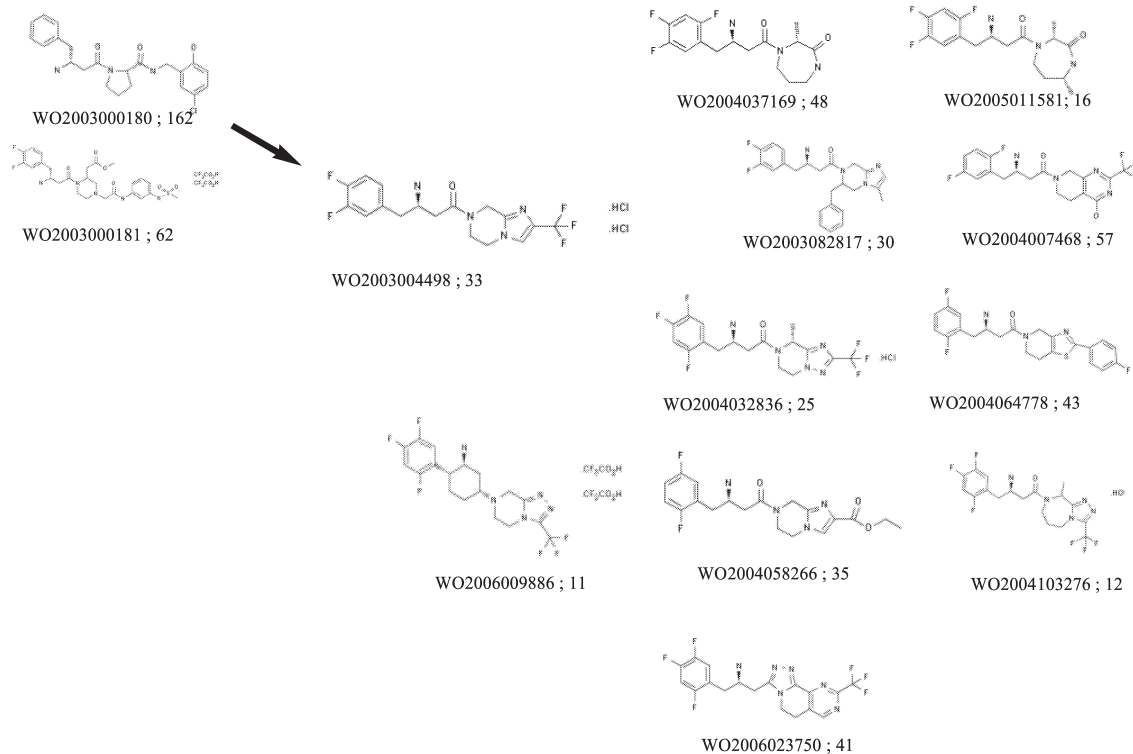


図7 シタグリプチン関連特許構造一覧 (出典: Prous 社製 Integrity)

を始めたが、同社の化合物シタグリブチンは Novartis の開発を追い越して開発が進んだ。先行会社が新しい医薬品の POC (Proof Of Concept) 確証, 免疫系への作用の程度確認などに手間取る間に, 相当品を独自に評価しながら一挙に市販化すると効率がよいことを示す例である。処方箋比率も初期薬剤としては 15% と驚異的な数値を示している。またメルクはシタグリブチン, metformin の合剤で強力な血糖低下作用を有する janumet を販売予定でもある。

9. シタグリブチン関連特許出願

メルクは 2003 年に WO 200304998 でシタグリブチンに関する出願を行っている。メルクの化合物展開について出願の経年の経過をまとめると図 6 のようになる。

全体では 15 出願, 総計 554 化合物がシタグリブチンに関連する特許と実施例化合物数である。

主要化合物の展開を Integrity に記載される代表化合物でまとめたのが図 7 である。

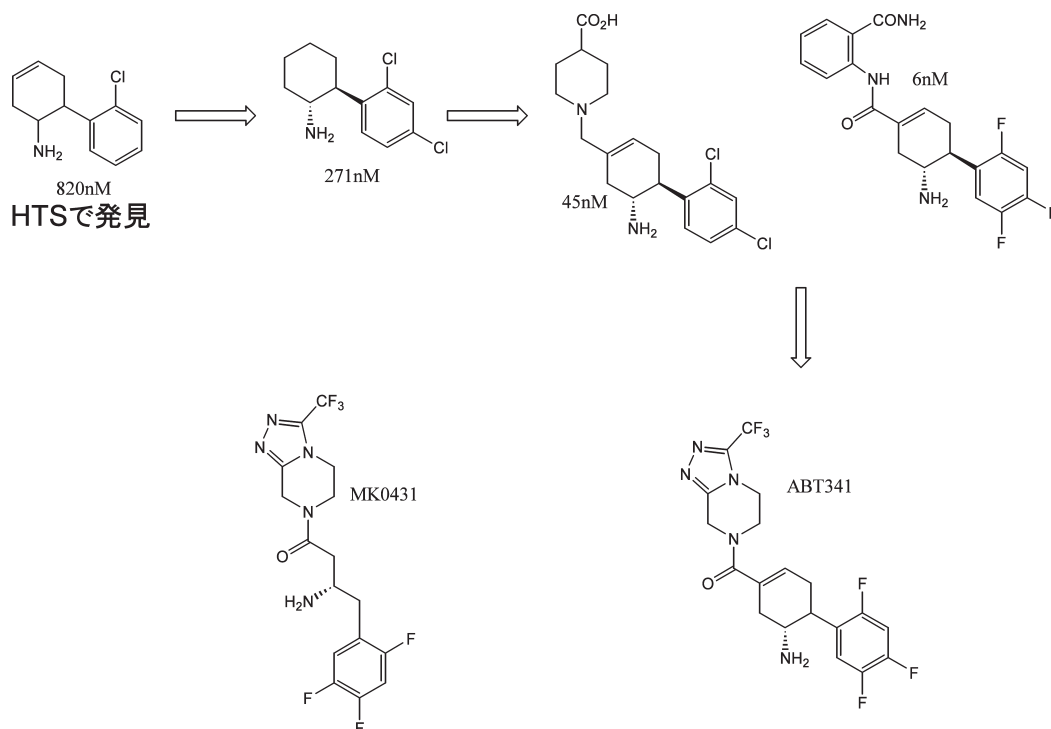


図 8 第 232 回米国化学会での ABT 341 の発表 (出典: 第 232 回米国化学会)

化合物の構造展開ではピロリジンカルボン酸アミドのアミド変換を行い, その誘導体 162 化合物を WO 2003000180 として出願した。これは先行する DPP 728 のシアノ基からカルボン酸アミド誘導体を想起したものと推定される。ついで, ピロリジンを 6 員環ピペラジンへと変換し, さらに縮環イミダゾピペラジン系化合物へと変換したと推定される。

10. メルクを追撃するのは?

メルクがかつて Novartis を追撃したように, 当然シタグリブチンも追撃対象となる。これは 2006 年 9 月の第 232 回米国化学会で発表されたアボットの ABT-341 の合成がそれを示している (図 8)。アボットの報告では HTS で見出したトランス型 1-アミノ-2-フェニルシクロヘキサン誘導体の誘導展開で ABT 341 に至ったとするが, 先行品 MK 0431 (シタグリブチン) の構造を十分参考にしていただろうと思われる。DPPIV 阻害剤としてのファーマコフォア (薬理作用を発揮する三

表3 特許公開から臨床までの経過日数

開発化合物	優先権主張日	公開日	臨床3開始日	最適化年数(特許公開から臨床3までの期日)
Vildagliptin	1996/11/7	1998/5/14	2004/3/31	7年8カ月
Sitagliptin	2001/6/6	2003/1/16	2004/5	2年11カ月
Saxagliptin	2000/3/10	2001/9/20	2005/10/28	5年7カ月
Denagliptin	2001/1/27	2003/1/9	2006/6/30	5年5カ月
SYR 322	2004/3/15	2005/10/13	2006/1/20	1年10カ月

次元空間)は比較的立体認識は緩やかで複数のケミカルクラスが可能である。

11. 化合物の最適化に必要とされた年数

さて、以上のパテントマップなどを利用して解析した特許公開年月日から推定される開発化合物の所要年数、最適化に必要とされる年数はどのようになるのであろうか?

Integrity, Thomson Pharma を用いて DPPIV 阻害剤の優先権主張日, 特許公開期日, 臨床入りの期日を検索し, それらの所要年月を計算し, その結果を表3に示した。新規な医薬品の先端的研究では, 臨床での評価予測を確実にするため POC を確立することが重要となるが, 先導企業には多大な努力が必要となる。当然臨床試験における有効性, 副作用の検証が最大関心事である。なお, 今回の調査では武田の SYR 322 は Integrity, Thomson Pharma では表面に出てこなかった。本稿で示した内容は国内の医薬情報メールなどから入手した情報である。武田はたんぱく質の優れた結晶化技術を有する米国企業の買収により SBDD (Structure Based Drug Design) で非常に短期間での化合物設計, 薬剤開発に成功

した⁶⁾。

情報入手には金科玉条はないようで, ひたすら貪欲, 冷静にかつ簡便にアンテナを張っておくことが大事だと考える。

参 考 文 献

- 1) Elsevier MDL Home <MDL[®] Discovery Knowledge> PharmaPendium[™]. (オンライン), 入手先 <<http://www.mdl.com/products/knowledge/pharmapendium/index.jsp>>, (参照 2007-3-27).
- 2) 日本販売総代理店(株)資料研究所 (〒101-0021 東京都千代田区外神田 3-5-20-405 TEL: (03) 3258-9207, FAX: (03) 3258-9209, E-mail: info@shiryoken.co.jp)
- 3) Prous Science Integrity[®] FAQ. (オンライン), 入手先 <<http://integrity.prous.com/integrity/common/faqs.pdf>>, (参照 2007-3-27).
- 4) Thomson Pharma Training Demo. (オンライン), 入手先 <<http://www.thomsonscientific.com/thomsonpharma/training-demos/>>, (参照 2007-3-27).
- 5) ノバルティスの新規経口糖尿病治療薬「ビルダグリプチン」(vildagliptin)に関する第Ⅲ相臨床試験結果が米国糖尿病学会で発表. (オンライン), 入手先 <http://www.novartis.co.jp/news/2006/pr20060615_02.html>, (参照 2007-3-27).
- 6) Kaldor, S. W. Structure-Based Drug Discovery at Takeda San Diego. MEDCHEM NEWS, 2007, p. 2-7.

(原稿受け: 2007.2.7)