

創薬ガイドブック用語集

1	創薬標的設定
2	スクリーニング・開発候補化合物創製
3	生物製剤・核酸医薬・抗体医薬
4	非臨床開発
5	臨床開発
6	上市・販売
7	知財・ライセンス・事業開発

1	創薬標的設定
---	--------

CRISPR	CRISPR とは Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats の略で、原核生物でファージやプラスミドに対する獲得免疫機構として機能している数十塩基の繰り返し配列からなる DNA 領域として発見された。この原理を応用した CRISPR/Cas9 は、この CRISPR 配列と Cas9 (CRISPR-associated protein 9) という酵素からなる技術で、ゲノム上の特定の位置で遺伝子配列などを「付け加える」「取り除く」「変化させる」ことを迅速かつ正確かつ簡便かつ安価に可能とするゲノム編集技術として広く利用されている。
--------	---

Knock-out ノックアウト	生物がもともと持っている遺伝子のうち、特定(標的)の遺伝子の機能を失活させること。未知の遺伝子機能を解析したり、既知の遺伝子機能を失活させることにより疾患モデルを作製するときに行われる。
---------------------	---

multi-omics マルチオミクス解析	人体の機能を司る様々な物質を、一つひとつではなく、すべて一括して分析する手法で、「ミクス」は網羅的解析を意味する。分析対象によって、ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスなどに分かれる。
--------------------------	---

Whole Transcriptome 全トランスクリプトーム解析	遺伝子変異の発現変化ががんなどの複雑な疾患にどのように関連しているのかなど疾患進行を制御する生物学的経路および分子機構を理解するためにゲノム全域にわたる RNA 発現量(遺伝子転写産物)を比較解析すること。
--------------------------------------	---

がん細胞パネル	米国国立がん研究所(NCI)が最初に開発した抗がん剤が有効ながん種を効率的にスクリーニングするために用いられる多種類のがん細胞株からなるセット。各細胞株に対する抗がん活性(有効濃度)を測定し、細胞株毎に異なる有効濃度のパターン(フィンガープリント)としてデータベース化することにより、新規物質の抗がんメカニズムをフィンガープリントの類似性により予測することができる。
---------	---

がんパネル試験	次世代シーケンサーを使って、がんの発生に関わる複数の「がん関連遺伝子」の変化を一度に調べる試験のこと。対象となる遺伝子のセットのことを「パネル」と呼ぶ。パネルには複数の遺伝子が含まれ、使用するパネルにより調べる遺伝子の数や種類が異なる。
キナーゼパネル	キナーゼは非常に沢山の種類が存在することから、キナーゼ阻害剤の研究では、標的とするキナーゼ以外に、どのようなキナーゼを阻害するかを明らかにすることが重要で、阻害出来るキナーゼ群を簡便にアッセイできるように、多様なキナーゼを目的別に種類分けしたものをキナーゼパネルという。
類縁タンパク質	種差等によりその遺伝子が全く同一ではないながら、それらの祖先遺伝子をたどると同一である遺伝子の情報からそれぞれ生体内で作られたタンパク質のこと。よって、アミノ酸配列が類似しており、ホモログ、パラログ、オーソログが含まれる。3者の違いは以下の通り。 ホモログ(homologue) : 遺伝子や形態が共通の祖先に由来すること パラログ(paralog) : 遺伝子重複によって生じたホモログ オーソログ(ortholog) : 種分化の際に分岐したホモログ

2	スクリーニング・開発候補化合物創製
---	-------------------

construct コンストラクト	遺伝子組み換え技術で、プラスミドに遺伝子を挿入する作業を「プラスミドの構築」や「コンストラクション」と呼ばれ、構築されたプラスミドのことをコンストラクトという。
----------------------	--

Drug Delivery Systems (DDS)	薬剤効果の増強や、副作用の低減、使用性の改善による QOL 向上などを目的に、体内の薬物分布を量的・空間的・時間的にコントロールし、必要な時間・場所に必要最小限の薬剤を届けることを目指した制御技術の総称で、「薬物送達技術」とも呼ばれている。
--------------------------------	--

Organoid オルガノイド	オルガノイドとは、試験管の中で幹細胞から作る 3 次元培養可能なヘテロな細胞塊で。あたかも臓器のミニチュアのように幹細胞のもつ自己複製能と分化能を利用して増殖・分化を再現できる細胞組織構造体。一般的な細胞株と比べて生体に近い特徴を保持しており、薬剤スクリーニング等において生体と同様の結果を得られやすく、疾患研究をするうえで有用な前臨床モデルとして利用される。
--------------------	--

エンタルピー変化	エンタルピーは、熱力学から出てきた状態を表す物理量で、化学反応に伴うエンタルピー変化 (ΔH) は、系が状態 A から状態 B に変化する時に、どれだけ熱量を放出するか、あるいは吸収するかを定量的に示す量で、ジュール(J)/モル(mol)あるいはカロリー(cal)/モル(mol)で表される。エンタルピー変化量が正の時は吸熱反応で、負の時は発熱反応になる。
----------	--

機械学習	機械学習 (Machine Learning) は、AI (人工知能) に内包されるもので、特定のタスクをトレーニングにより機械に実行させるもので、データから反復学習をし、学習結果を法則化し、ある事象 (コト・モノ) の特徴をつかみ、さらにその状態を自動し、以降の再現性を作り出すシステムである。機械学習の種類 (アルゴリズム／手法) は多様で、その中の 1 グループがディープラーニングである。機械学習によるリード最適化は医薬品開発の大幅な期間短縮につながるとされ、ニーズが高まっている。
------	---

構造最適化 (リード最適化)	ターゲットとなる創薬標的への活性を示す化合物(リード化合物)を、より薬に適した化合物にする過程を指す。結晶構造解析やシミュレーションなどw駆使して、官能基を修飾するなどしてリード化合物の構造を変換し、活性や安全性、薬物動態を改善する。
-------------------	---

3	核酸医薬・抗体医薬・次世代モダリティ
---	--------------------

Antisense oligonucleotides(ASO) アンチセンスオリゴヌ クレオチド	ASO は、標的と相補的な配列を有する一本鎖 DNA や RNA のことで、核酸医薬の代表的な形態の一つである。タンパク質への発現を抑制する機能を持ち、様々な化学修飾により安定性や機能などが向上できる。
---	---

PROTAC	PROTAC(Proteolysis Targeting Chimera: 標的タンパク質分解誘導化合物)は標的タンパク質(POI:protein of interest)に結合するリガンドと E3 ユビキチンリガーゼに結合するリガンドの 2 つの活性領域をリンカーで繋いだヘテロ機能性低分子で、ユビキチン-プロテアソームシステム(UPS)を利用して細胞内の標的タンパク質の分解(Targeted Protein Degradation: TPD)を誘導する低分子化合物。これにより、酵素活性を持たずに従来薬剤標的となり得なかったタンパク質の選択的な分解が可能となった。
--------	---

siRNA,shRNA	shRNA(short hairpin RNA)は、プラスミドから転写された後、ヘアピン構造を形成し、プロセッシングを受けて siRNA(small interference RNA;短鎖干渉 RNA)となる。siRNA は二十数塩基対の短い 2 本鎖の RNA で、RNA 干渉(二本鎖 RNA と相補的な塩基配列をもつ mRNA が分解される現象)によって遺伝子の発現を抑制する。
-------------	--

4	非臨床開発
---	-------

CYPs 阻害	チトクロム P-450 (CYP) による代謝反応は、薬物の体内からの消失に主要な役割を果たしている。薬物動態学的な相互作用の多くは代謝に関連したものであり、その大半はチトクロム P-450 (CYP) の酵素阻害に基づくものである。CYP には複数の分子種が存在し、薬物代謝に関わる分子種の基質特異性は低い。このため複数の基質が同時に存在する場合には代謝反応の競合が起こり、お互いの代謝が阻害されて薬物-薬物間あるいは薬物-食品間などで相互作用と呼ばれる現象が起こる。薬物相互作用 は、薬物の血中ならびに組織内濃度の変動、ひいては治療効果の変化や重篤な副作用の発現を引き起こす原因となる。従って、より安全な医薬品の開発には、代謝に関わる CYP 分子種の同定と CYP 阻害作用が欠かすことのできない評価項目となっている。
---------	--

Drug Drug Interaction (DDI) 薬物相互作用	複数の薬の飲み合わせによって効果が増強したり、薬の持つ効果が打ち消されてしまうことを指す。また、薬物相互作用によって新たな副作用が生じることもある。
---------------------------------------	---

hERG	hERG は、human ether-a-go-go related gene の略語で、ヒト心臓の心筋に発現している hERG (human ether-a-go-go related gene) から発現するタンパク質のことで、心筋活動電位の再分極を担うカリウムイオンチャネルである。hERG に対する IC₅₀ 値が 10 μM 以下の薬物は、心不全につながる QT 延長のリスクが高い。
------	---

ICH M3	ICH (医薬品規制調和国際会議) による「臨床試験のための非臨床試験の実施時期」に関するガイドライン
--------	--

off-target effect オフターゲット効果	分子標的薬などの本来の標的 (on-target) とは異なる別の分子 (off-target) に作用することで、想定外の阻害、あるいは活性化などをもたらしてしまう効果
--------------------------------	--

Passive targeting	利用薬物運搬体(キャリアー)の粒子径や親水性などの物理化学的性質や、生体の異物処理機構、解剖学的・生理学的特性など生体が自然な状態で備えている機能を受身に利用して薬物の体内動態を制御する方法。より積極的に特別の工夫をすることにより標的指向化を図るアクティブターゲティングの対語である。
-------------------	--

PDX(Patient derived xenograft)モデル	Patient derived xenograft の略。汎用されてきたがん細胞株由来のゼノグラフトと区別する意味で、ヒト患者由来の腫瘍を、異種の細胞に対して拒絶反応を起こさない免疫不全マウスに直接移植したモデル。個々の患者の腫瘍組織を実験動物レベルで忠実に再現するモデル。PDX モデルでは、作成された腫瘍の組織構造が患者さんの腫瘍の組織構造と近似しており、腫瘍の不均一性が保たれ、さらに遺伝子異常が維持されるという特性が知られている。患者さんの抗がん薬の効果と PDX での抗がん薬の投与結果が高い一致率を示すという報告もあり、より患者さんでの有効性を予測できるモデルである。
-----------------------------------	--

Xenograft ゼノグラフト	異種移植と訳され、異なる種由来の組織を移植すること。がん研究では、ヒト由来のがん細胞・組織を免疫不全マウスに移植した xenograft モデルを、生体内の環境を再現した実験系として生物評価に用いる。移植部位も皮下以外に腹腔内や同所が選択される場合もある。皮下異種移植腫瘍モデルは、抗癌治療薬の生体内活性を決定する最も一般的なモデルになっている。担癌マウスの腫瘍体積を計測・算出することにより被験物質の抗腫瘍効果を評価する。
---------------------	--

マウス同所移植モデル	マウスがん細胞を用いた移植モデルの一つで、マウスがん細胞を、同系マウスの癌細胞由来組織へ移植したモデル。例えば、マウスの肝がんを同系マウスの肝臓へ、マウスの肺がんを同系マウスの肺へ移植したモデルなどが挙げられる。
------------	--

薬効スペクトラム	薬効の作用範囲
----------	---------

5	臨床開発
---	------

投与レジメン	・レジメンとは がん薬物療法における抗がん薬、輸液、支持療法薬等を組み合わせた時系列的な治療計画をいいます。抗がん薬の投与量、投与スケジュール、治療期間等が記載された治療計画書 ・抗がん剤を実際投与する場合の計画書。各抗がん剤の特性に合わせて薬を溶かしたり希釈したりする溶液の組成や量、投与速度、投与順などが決められ、時系列で計画書が作られる。
--------	--

ベネフィット	くすりを使うことで、目的とする症状が改善する、病気が治るといった作用が、くすりの効きめ のこと。「くすりのリスクとベネフィット」という形でとりあげられることが多い。
--------	--

6	上市・販売
---	-------

Orphan Drug オーファンドラッグ	希少疾病用医薬品とも呼ばれ、難病といわれるような、患者さんの数が少なく治療法も確立されていない病気のためのくすりのこと
--------------------------	---

7	知財・ライセンス・事業開発
---	---------------

Venture Capital (VC)	
----------------------	--

ベンチャーキャピタル	
------------	--

・将来性のあるベンチャー企業に対して出資を行うことで将来のリターンを狙う投資組織。Venture Capital の頭文字をとって「VC」とも呼ばれる。

・創業間もないベンチャー企業は、知名度のある企業に比べて出資を受けることが難しいことがあります。そのような場合に助けとなるのが、「ベンチャーキャピタル」

・ベンチャーキャピタルは、資金調達先として有用なだけでなく、経営観点での専門的な助言や提携先の紹介など、事業を共に進める良きパートナーと成り得る存在。