

1980–2009年の30年間における新有効成分含有医薬品 —その標的分子及び生化学的特徴の変化—

村松 信,^{*,a} 有末友三子^b

New Drug Approvals over Three Decades from 1980 to 2009 in Japan —Their Therapeutic Targets and Biochemical Properties—

Makoto MURAMATSU^{*,a} and Yumiko ARISUE^b

^aDepartment of Pharmacotherapy, and ^bIntegrated Medicine Education Center, Nihon Pharmaceutical University, Komuro 10281, Ina-machi, Kita-adachi-gun, Saitama 362-0806, Japan

(Received November 22, 2010; Accepted December 27, 2010; Published online January 14, 2011)

We analyzed the therapeutic target molecules and biochemical properties of 893 new drugs with new molecular entities approved over three decades from 1980 to 2009 in Japan. According to our analysis of the therapeutic targets, 26.2% of new drugs were enzymes. Membrane receptors were found to be the second-most frequent molecular targets of the new drugs, representing 25.3% of the new drugs approved. The biochemical properties of the drugs were found to have changed over time. Though the total number of new drugs approved from the year 2000 was smaller than that in the 1980s and 1990s, the number of new protein drugs approved in the 2000s, largely recombinant bioactive substances and monoclonal antibodies, increased significantly compared with those approved in the 1980s and 1990s. The results obtained in this study indicated changes in the therapeutic targets, biochemical properties and therapeutic areas of new drugs approved over the last 30 years and suggest the aspects of the future development of new drugs.

Key words—new drug in Japan; approval; target molecule; biochemical property

緒 言

新有効成分含有医薬品（新規治療薬）はその時代の最新科学を駆使して創出されるため、科学の進歩はいかなる医薬品がその時代に生み出されるかに大きな影響を及ぼす。21世紀に入り10年が過ぎ、これまでの30年の科学の進歩におけるゲノム及びタンパク質の構造・機能、及び分子レベルでの疾患の発症・進展機構の解析は、重要な疾患関連遺伝子やタンパク質の同定、さらには創薬標的の選定を可能にしてきており、創出される医薬品及びその創出手法も大きく変わってきた。すなわち、近年の新規治療薬の創出は、治療対象の病態の分子機構の情報を基に、医薬品の標的となる分子を設定し、標的に作用する物質の創出を行うものであり、これにより多くの病態の制御が行えるようになった。このため近年は、従来の医薬品が持つ効力、作用時間、相互作用

用あるいは副作用などの改善を図ったものに加え、新規な分子を標的とした低分子医薬品のほか、生体内活性ポリペプチド・タンパク質分子及び抗体の遺伝子組換え体がタンパク質性医薬品として創出され、臨床に供されるようになってきた。

このようなことから、創薬においては、治療薬の標的としての妥当性を評価するため、標的の疾患の発症や進展過程の関与、化合物からみた標的に作用する物質の創出の可能性など、多くの検討がなされている。¹⁻³⁾しかしながら、見いだされた因子が疾患の発症や進展過程に関与しているとしても、それらが常に創薬につながる標的になるとは限らない。事実、標的を定め、それを基本として、創出研究を進めていく近年の新薬の創出方法による新規治療薬創出の生産性は、その期待に比し、低いものである。このため、これまでの標的に基づく新規治療薬創出手法が適当なものであるか、疑義さえ出てきている状況にある。⁴⁻⁶⁾確かに、標的に作用する薬物の開発は、標的が関与する疾患の治療には効果的ではあるが、その薬物の疾患治療薬としての検証

^a日本薬科大学薬学部薬物治療学分野、^b同統合医療教育センター

*e-mail: m.muramatsu@nichiyaku.ac.jp

は、多くの不確かさを含んでおり、容易ではない。その原因としては、標的探索の重さが、標的に作用するものの結合特異性、効力、毒性及び薬物動態にあるとし、緻密な標的の検証が行われず、標的のファミリー以外の類似構造物（タンパク質）の存在などには注意が行き届かなかったことが指摘されている。⁵⁾ また、標的の“deconvolution”という、低分子化合物により現れる生体反応の変化の背景にある複雑な生物学的な動きを総合的にみることの重要性も説かれている。⁶⁾ しかし、このような状況においても、作用標的が曖昧であってはならず、標的の多方面からの検証は必要なものである。承認された新規治療薬の標的は、既に治療薬として成功したもののそれであり、それらの包括的及び体系的な標的分子、作用機序を含めた医薬品の生化学的特徴の理解は、現状、さらには今後の新規治療薬のあり方を検討する上で重要なことと考えられる。

治療薬の標的及び生化学的特徴についての系統だった解析は、古くから行われた訳ではなく、1997年に Drews により初めて報告されたと言える。^{7,8)} 彼は薬理学及び薬物治療学の教科書となっている Goodman and Gillman の「薬物治療の基礎と臨床」(1996年版)⁹⁾ に記載されている医薬品 483 品目の医薬品の標的の分類を行った。その結果、1996年時点では、新規治療薬の標的とされるものは多くて 500、そのうち上市されているもののそれは 120 程度であるとした。⁸⁾ その後、2002年の Therapeutic Target Database (TTD) についての Chen らの報告¹⁰⁾ では、新規治療薬の標的として、明確に異なるタンパク質のサブタイプが 1494、核酸が 41 あり、上市されているもののそれは 268 と、1996年のその 2 倍以上に増加していた。また、2009年の Zhu らの TTD についての報告¹¹⁾ では、新薬創出に成功した標的が 348 とさらに増加しており、近年の新規治療薬の創製がますます進んでいることを示している。

わが国の新規治療薬についてみると、承認された後、その多くが使用されている治療薬の作用標的及び生化学的特徴についての系統だった解析は、これまで行われていない。わが国においては、米国あるいは欧州にて既に承認され、医薬品として高い有用性を持っているにもかかわらず、使用できないものも少なくないが、¹²⁾ 一方では、米国などより早く承

認されている医薬品もある。また、わが国のみで使用されている医薬品も少なからず存在している。今回、1980-2009年の30年間に創出・承認された新規治療薬のうち、診断薬などの非治療用を除いたものすべてについて、その有効成分の生化学的性質、特に標的分子について調査・解析し、今後の新規治療薬について考察した。

方 法

調査には、主に医薬品医療機器総合機構(PMDA)の website 「医薬品医療機器情報提供ホームページ」の公開情報をデータソース¹³⁾として用いた。また、「医薬品医療機器情報提供ホームページ」の公開情報から削除されている 2000 年以前のものの情報入手及び公開情報の確認には、「最近の新薬」(薬事日報社、1980-2000 年度版)¹⁴⁾を用いた。新規治療薬の標的分子の決定は、PMDA の website 「医薬品医療機器情報提供ホームページ」の医療用医薬品のうち、新有効成分含有医薬品の添付文書及び FDA の website 「Drug Approval Reports」からの Prescribing Information,¹⁵⁾ TTD¹⁶⁾ 及び DrugBank¹⁷⁾ のデータベースを用いて行った。

なお、TTD はシンガポール国立大学の Bioinformatics and Drug Design Group より提供されている「治療標的のタンパク質及び核酸」のデータベースであり、DrugBank は、カナダ・アルバータ大学の Computing Science 及び Biological Sciences 学科の David Wishart 教授より提供されている「薬物のバイオインフォマティクス及びケモインフォマティクス」のデータベースである。

新規治療薬の生化学的特徴については、主に標的を何にするかで分類したが、高分子医薬品のタンパク質性医薬品については、標的ではなく抗体及びタンパク性生体活性物質(タンパク性活性物質)の分子種にて分類した。また、ワクチンについても標的による分類はせず、抗原の分子種により分類した。

酵素の分類、名称及び EC 番号は、Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB) のデータベース¹⁸⁾を用いて行った。承認時には作用標的が明確でなかったものも、その後の検討で標的分子が広く認められているものについては、それをその医薬品の標的とした。

新規治療薬は、これまでの報告されている方法^{8,19,20)}に準じ、低分子医薬品及び高分子医薬品に分け、低分子医薬品はその標的を酵素、膜受容体〔Gタンパク質共役型受容体 (G-protein coupled receptor, GPCR)、イオンチャネル型受容体、Toll-like 受容体〕、核内受容体、ペニシリン結合タンパク (Penicillin Binding Protein; PBP)、イオンチャネル、トランスポーター、リボソーム、機能調節タンパク、DNA 及び不明に、また、生体内での役割・反応から、栄養成分、物理化学的反応物質、ワクチン、放射性物質に分け、高分子医薬品は抗体及びタンパク性活性物質に分類した。

なお、物理化学的反応物質とは、イオン交換作用、界面活性作用、錯体形成作用、ラジカルの発生・消去作用、ゲル形成作用、アプタマーの反応などをその作用機序とするものとした。標的の分類については、主に 1980 年代から 1990 年代前半にかけて創出された受容体、トランスポーターなどを標的とするものには、標的がサブタイプに分けられていないものもあるが、これらについては、細分化されていないままのものを標的とした。

また、標的分子として 1 つの機能分子として分類できないものは、第一の機能を果たしていると考えられるものの面から分類した。栄養成分及び標的が不明のものについては、標的による分類は行わなかった。免疫グロブリンについては、抗体及びこれと構造的に関連するタンパク質を含み、抗体機能を持つことから、抗体として分類した。また、1980-2009 年の 30 年間に創出された新規治療薬のうち、101 品目については、承認後に製造あるいは販売の中止、又はなにがしかの理由にて、現在、PMDA の website に添付文書は掲載されていないが、これらも検討の対象に入れて解析した。

統計解析は解析ソフト、StatView 5.0 により、Tukey-Kramer 法を用いて群間比較及び相関係数を求めた。なお、危険率 5%未満を統計的に有意とした。

解析結果

1. 創出された新規治療薬数の推移 1980-2009 年の 30 年間に承認された新有効成分含有医薬品の品目数は、診断薬など 67 品目の非治療用を除くと、893 品目となった。新有効成分含有医薬品の品目数

を年毎にみると、最も少なかったのは、1997 年の 14 品目、次に少なかったのは 2003 年及び 2004 年の 15 品目であった。また、最も多かったのは 1981 年の 57 品目であり、年により多少はあるものの、1980-2009 年の間、承認された医薬品の品目数は徐々に減少してきていた (Fig. 1)。また、30 年を 10 年毎に分けた場合においても承認された医薬品の品目数は、1980 年代には 367 品目、1990 年代には 286 品目、2000 年代には 240 品目と徐々に減少し、2000 年代では、1980 年代に比べ、約 65%程度まで減少していた。また、1 年あたりの平均創出品目数 (±標準誤差) を比較しても、1980 年代の 36.8 ± 3.6 から 2000 年代の 24.0 ± 2.4 へと有意に減少していた。

2. 創出された新規治療薬の標的あるいは分子種

1980-2009 年の 30 年間に承認された 893 品目の新有効成分含有医薬品の標的あるいは分子種についてみると、承認された品目数のうち最も多いものは、酵素を標的とするもので、237 品目あり、全体の 26.5%を占めた (Table 1)。次に多かったのが膜受容体を標的とするもので、227 品目 (全体の 25.4%) あり、そのうち GPCR を標的とするものが 185 品目 (全体の 20.7%) であった。その他、承認された品目数の多かったものとしては、タンパク性活性物質が 75 品目、核内受容体を標的とするものが 58 品目、ペニシリン結合タンパク質 (PBP) を標的とするものが 51 品目あった。また、標的分子が不明なものが 77 品目と全体の 8.6%を占めた (Table 1)。次に、標的分子の種類についてみると、全体の新規治療薬の標的分子あるいは分子種の合計は 225 種であった。最も承認品目数が多かった酵素では 60 種と全体の標的分子あるいは分子種の 26.7%を占め、次に多かった GPCR では 43 種の標的分子があり、全体の 19.1%を占めた (Table 1)。また、タンパク性活性物質では 34 種の分子種があり、核内受容体では標的は 9 種あったが、PBP については 51 品目すべての標的は PBP 1 種であった。DNA を標的とするものについても同様、標的は DNA の 1 種であったが 10 品目が創出されていた。また、物理化学的反応により標的分子に作用する物理化学的反応物質としては、17 品目あったが、14 種の特徴的反応を示すものであった (Table 1)。

3. 新規治療薬の各標的あるいは分子種毎の承認

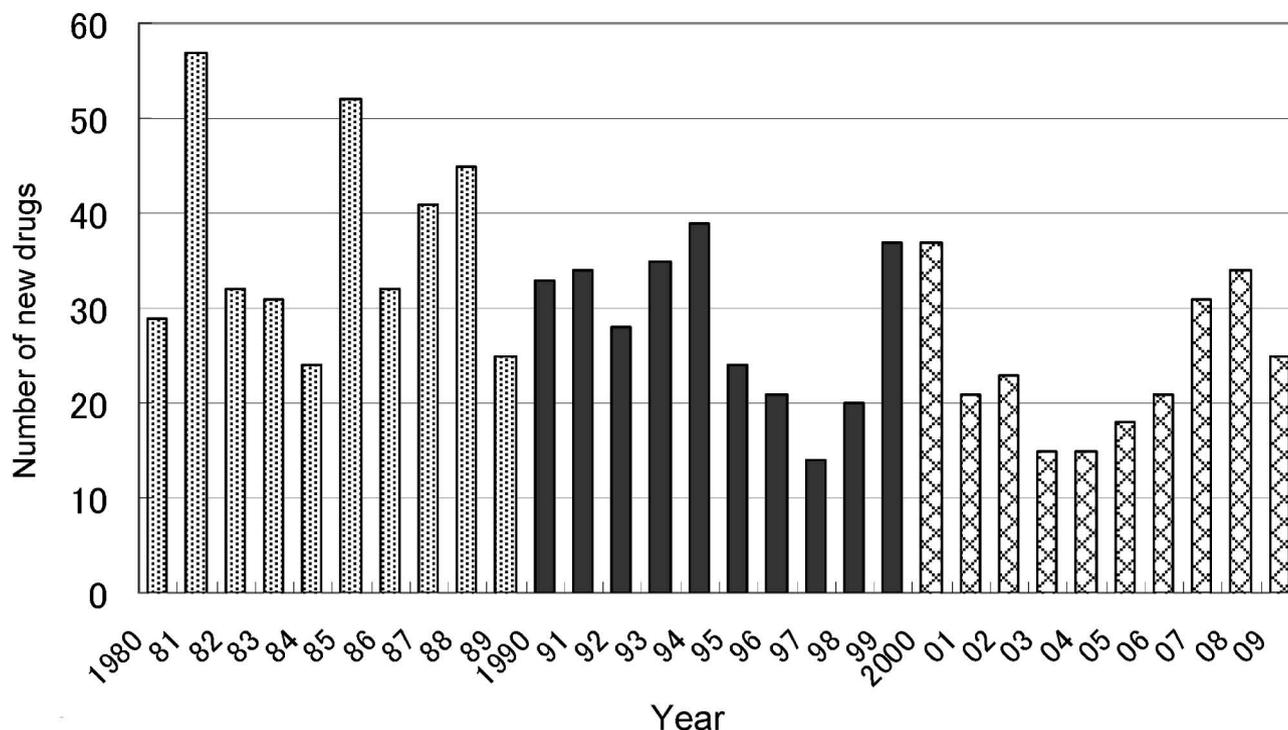


Fig. 1. Changes in the Number of New Drugs Approved per Year from 1980 to 2009 in Japan

Table 1. The Number and Percentage of Therapeutic Targets and Biochemical Properties of New Drugs Approved from 1980 to 2009 in Japan

Class	Targets and Biochemical properties	Drugs		Targets and molecular species		
		Number	%	Number	%	
Small-molecule Drug	Enzymes	237	26.5	60	26.7	
	Membrane receptor	GPCR	185	20.7	43	19.1
		Ligand-gated ion channels	41	4.6	5	2.2
		Toll-like receptor	1	0.1	1	0.4
	Nuclear receptors	58	6.5	9	4.0	
	PBP	51	5.7	1	0.4	
	Ion channels	33	3.7	6	2.7	
	Transporters	25	2.8	12	5.3	
	Regulatory protein	17	1.9	8	3.6	
	Physicochemical mechanisms	17	1.9	14	6.2	
	Ribosome	15	1.7	2	0.9	
	DNA	10	1.1	1	0.4	
	Nutrients	7	0.8	—	0.0	
	Unknown	77	8.6	—	0.0	
	Vaccines	15	1.7	12	5.3	
Radiogen	1	0.1	1	0.4		
Large-molecule Drug	Proteins and polypeptides	75	8.4	34	15.1	
	Antibodies	28	3.1	16	7.1	
Total		893	100.0	225	100.0	

数の推移 この30年間の酵素を標的とする新規治療薬の数の推移を年毎に追うと、大きなばらつきがあり、少ない年には3品目、多い年には15品目と大きな差があった。30年間における1年あたり平均創出品目数（±標準誤差）は、 7.9 ± 0.6 で、1980年代、1990年代及び2000年代の創出数は、それぞれ 7.8 ± 0.8 、 8.6 ± 1.1 及び 7.4 ± 1.0 と、統計的には有意な差は認められなかった（Fig. 2）。GPCRを標的とするものは、1980年代、1990年代及び2000年代に分けてみると、それぞれ78品目、54品目及び53品目であり、若干減少している傾向が認められたが、1年あたりの平均創出品目数には、統計的な有意差は認められなかった（Fig. 3）。この30年間を通して、イオンチャネル型受容体、核受容体、PBP、イオンチャネル、トランスポーター、リボソームあるいは特徴的な機能タンパク質を標的とする新規治療薬、有効成分が栄養成分である新規治療薬及び標的分子が不明な新規治療薬の承認品目数も減少していた。特にPBPを標的とする新規治療薬の承認数の減少は著しく、1980年代、1990年代及び2000年代ではそれぞれ34品目、14品目及び3品目と年が進むにつれ減少していた

（Fig. 4）。また、栄養成分性の新規治療薬は、1980年代には承認されていたが、1989年以降、1品目も承認はなかった。標的分子が不明な新規治療薬の承認品目数についてもその減少の程度は著しく、1980年代、1990年代及び2000年代に承認された品目数はそれぞれ51、19及び7であった（Data not shown）。

一方、物理化学的反応物質の新規治療薬は、この30年間、品目数は多くないが増加傾向にあり、1980年代、1990年代及び2000年代ではそれぞれ3品目、6品目及び8品目が承認されていた（Fig. 5）。また、高分子のタンパク性医薬品では、タンパク性活性物質も大きな変化ではないが、増加傾向にあり、1980年代、1990年代及び2000年代ではそれぞれ20品目、26品目及び29品目が承認され、また、抗体は1980年代、1990年代及び2000年代に、それぞれ9品目、4品目及び15品目と著しく承認品目数が増加していた（Fig. 6）。その他、ワクチンの品目数も多くないが、1980年代、1990年代及び2000年代ではそれぞれ3品目、4品目及び8品目と増加していた（Data not shown）。

4. 創出された新規治療薬の標的分子である酵素の種類 この30年間に酵素を標的とする新規治

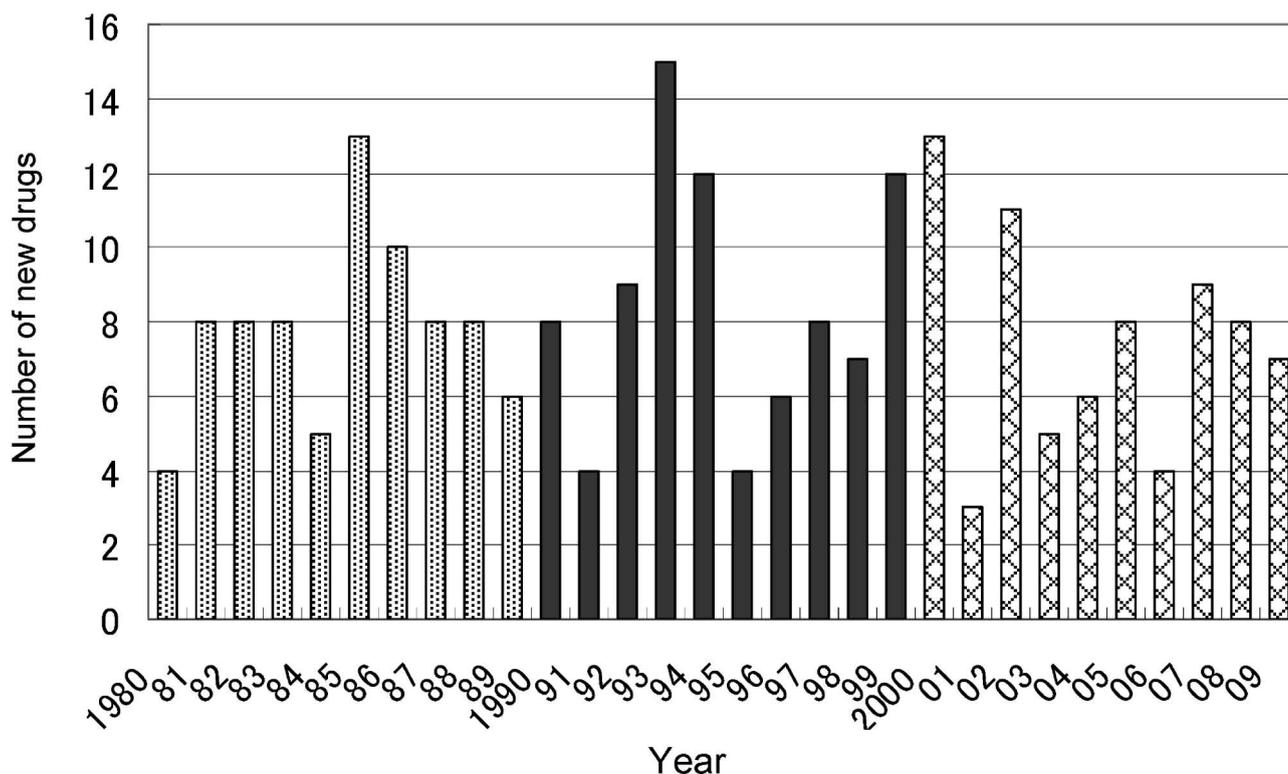


Fig. 2. Changes in the Number of New Drugs Whose Target is the Enzyme Approved from 1980 to 2009

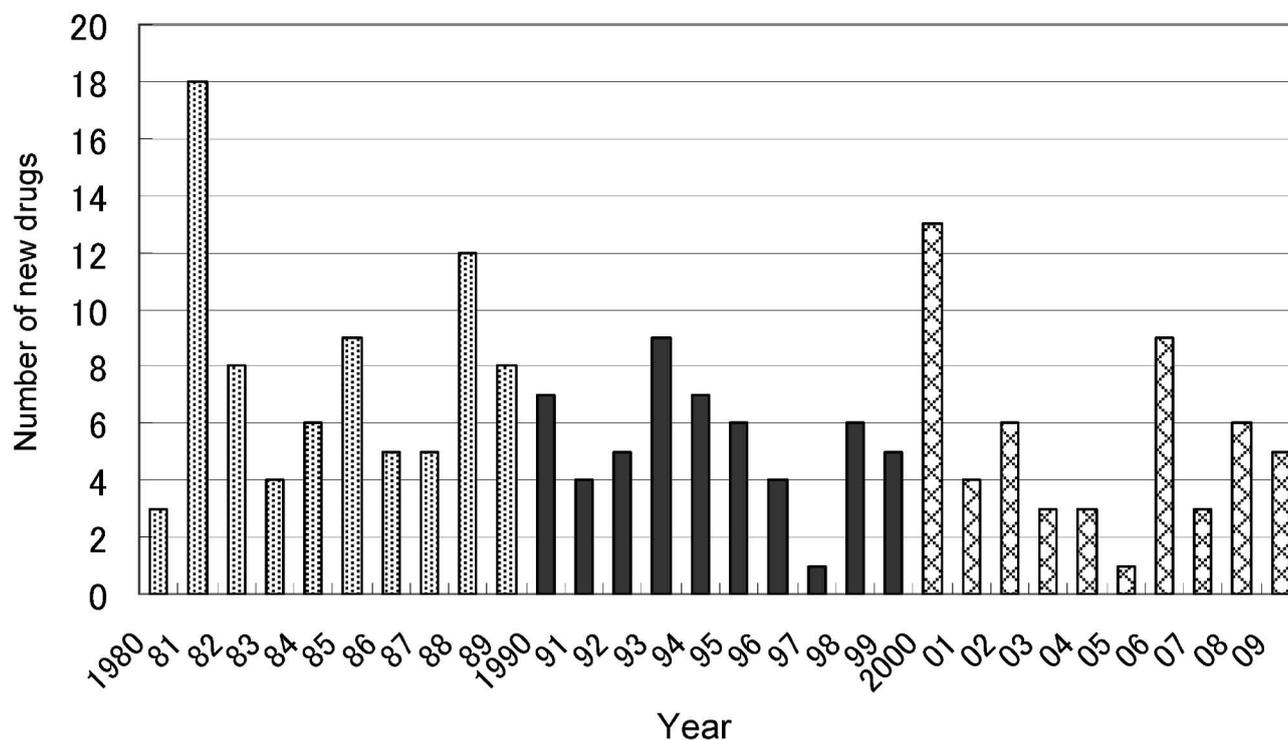


Fig. 3. Changes in the Number of New Drugs Whose Target is the GPCR Approved from 1980 to 2009

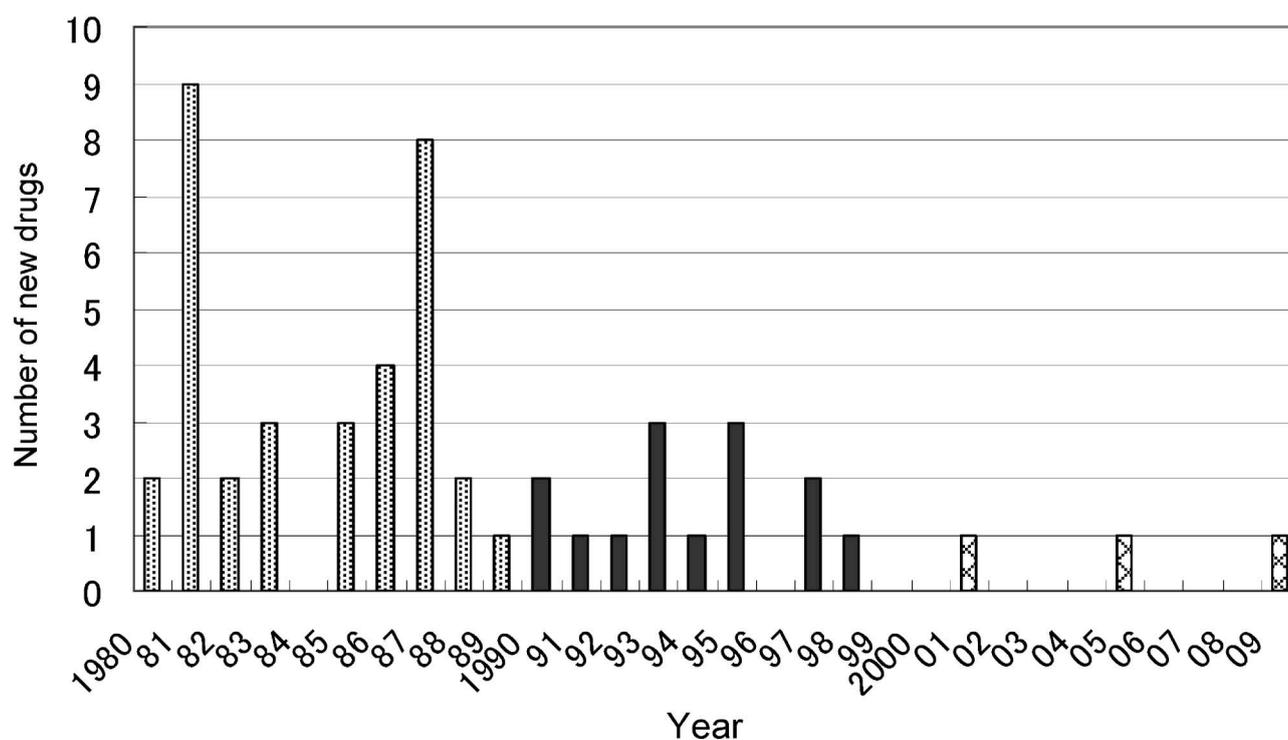


Fig. 4. Changes in the Number of New Drugs Whose Target is the PBP Approved from 1980 to 2009

療薬は 237 品目が承認され、標的分類の中では最も多くの新規治療薬が創出されていた。これら酵素をさらに分類してみると、すべての分類主群の酵素が

標的となっており、そのうち、酸化還元酵素、すなわち EC1 群の酵素を標的対象とするものの品目数が 85 と最も多く、次に加水分解酵素 (EC3 群) を

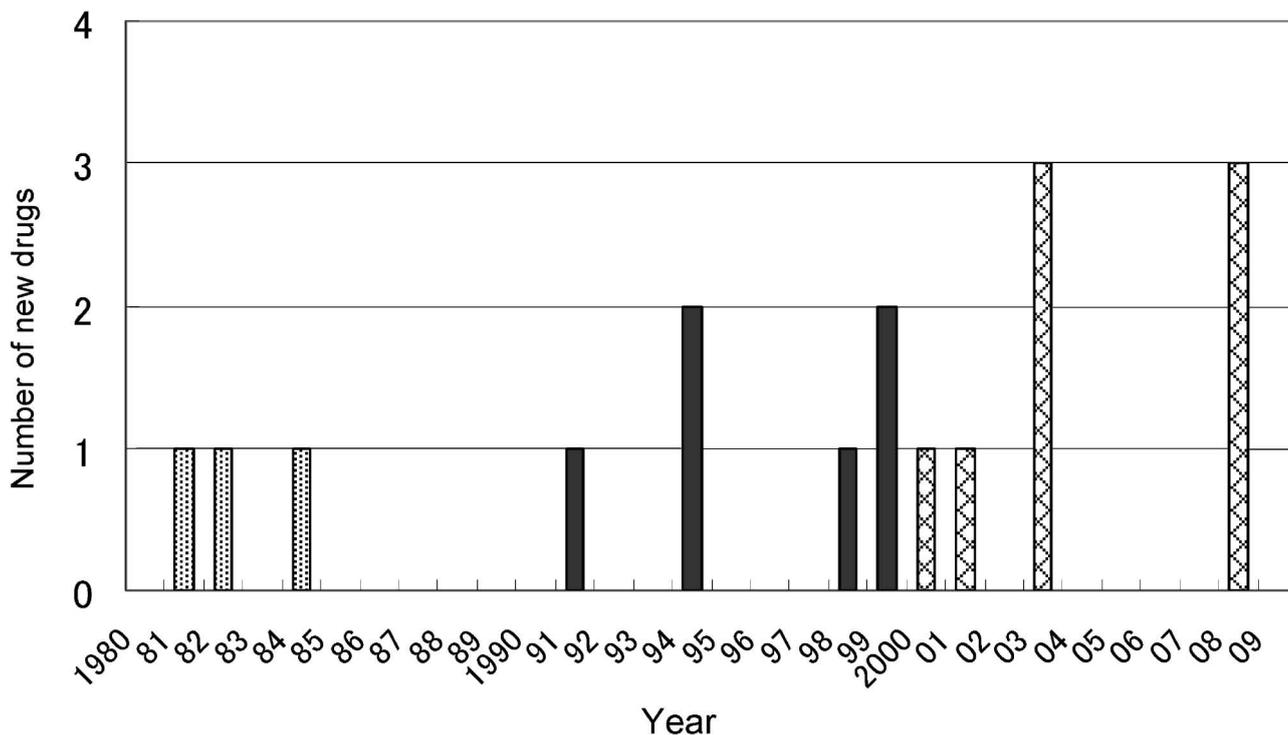


Fig. 5. Changes in the Number of New Drugs Whose Mechanism is the Physicochemical Reaction Approved from 1980 to 2009

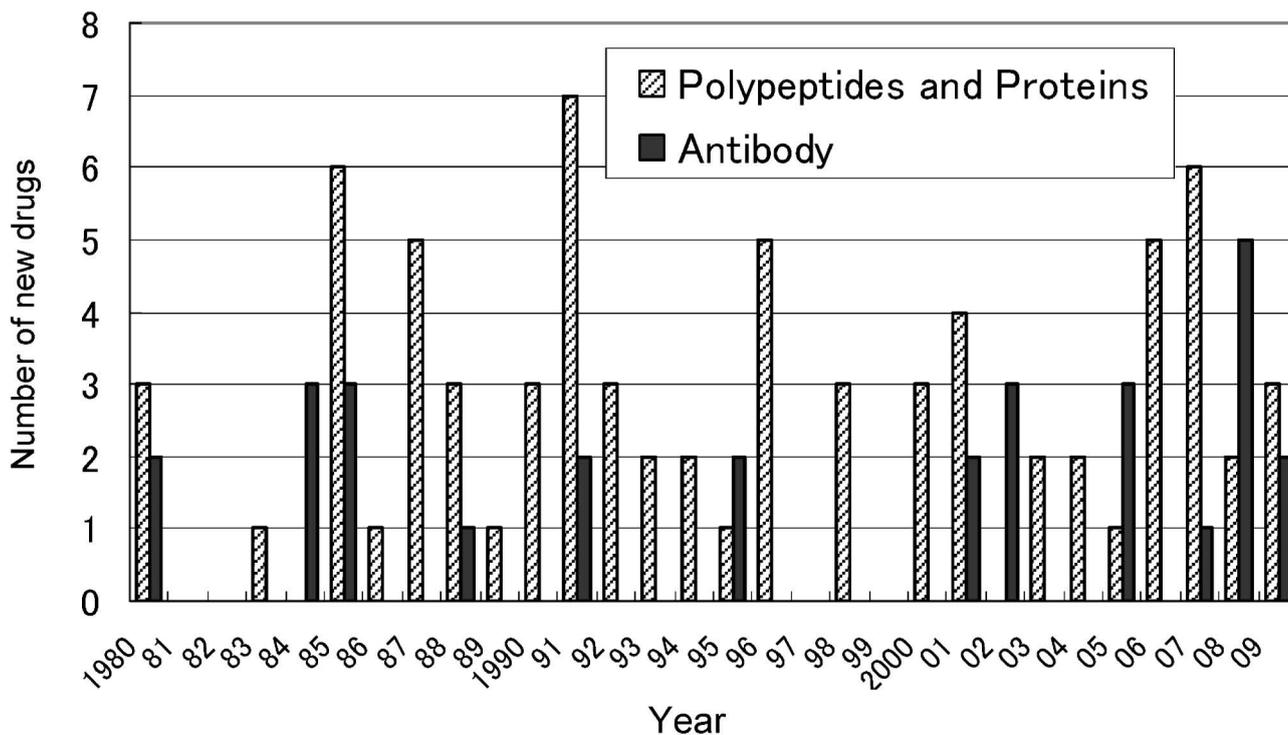


Fig. 6. Changes in the Number of Polypeptides and Proteins Approved as New Drugs from 1980 to 2009

標的とするものが 67 品目と続いた。転移酵素 (EC2 群) 及び異性化酵素 (EC5 群) の酵素を標的とするものは、それぞれ 45 品目及び 31 品目であっ

たが、脱離酵素 (EC4 群) 及び合成酵素 (EC6 群) の酵素を標的とするものは、それぞれ 7 品目及び 2 品目とわずかであった (Table 2)。一方、分類主群

のうちに、標的酵素の数が多かったものは、EC3群の20種であり、EC1群では16種の酵素が新規治療薬の標的であった (Table 2).

主群下分類 (ファミリー) でみると、酵素の標的分子は22ファミリー、60種であった (Fig. 7). そのうち、EC1.14の酵素を標的とするものが最も品目数が多く64品目あり、順次、EC3.4の30品目、EC5.99の28品目、EC3.1の26品目、EC2.7の24品目と続いた (Fig. 7). それぞれのファミリーの標的となる酵素数は、EC1.14が5種、EC3.4が9種、EC5.99は2種、EC3.1は7種、EC2.7が7種あり、品目数の多い上位5ファミリーの品目数と酵

素数の相関をみると、相関係数 -0.137 と品目数と酵素数には相関はなかった. しかし、すべての酵素ファミリーについてみると、創出された品目数と酵素の種類数の相関をとると、相関係数が 0.706 とかなり強い相関が認められた.

酵素ファミリーの代表的な標的酵素を承認品目数でみると、38品目と最も多い新規治療薬の標的酵素は、EC1.14ファミリーの1つであり、非ステロイド性抗炎症薬の標的であるプロスタグランジン産生酵素のEC1.14.99.1の prostaglandin-endoperoxide synthaseであった. また、EC3.4ファミリーでは降圧薬である angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害薬の標的である EC3.4.15.1 の peptidyl-peptidase 及び HIV 感染治療薬の標的である EC3.4.23.16 の HIV-1 retropepsin が、それぞれ12及び9品目の標的であった. EC5.3ファミリーでは抗菌薬あるいは抗悪性腫瘍薬の標的酵素である EC5.99.1.3 の DNA topoisomerase (ATP-hydrizing) が26品目の標的となっており、EC3.1ファミリーでは EC3.1.26.13 の retroviral ribonuclease H が13品目の標的となっていた. また、EC2.7ファミリーでは EC2.7.7.7 の DNA-directed DNA polymerase が12品目の標的となっていた (Data not shown).

Table 2. The Number of Target Enzymes of New Drugs with the Respective Enzyme Groups Approved from 1980 to 2009

EC number	Drugs	Enzymes
EC1	85	16
EC2	44	15
EC3	68	20
EC4	7	3
EC5	31	4
EC6	2	2
Total number	237	60

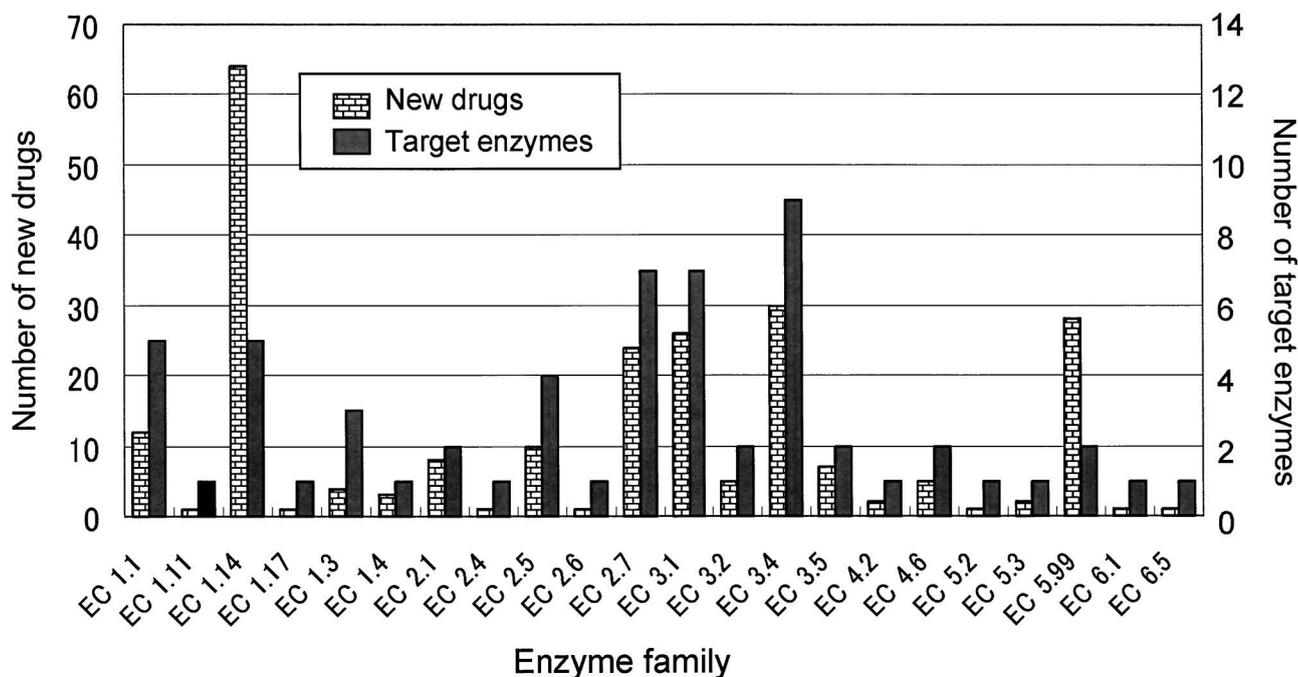


Fig. 7. Distribution of Enzyme Targets of New Drugs with the Respective Enzyme Families Approved from 1980 to 2009

5. 創出された新規治療薬の標的分子である GPCR の種類 GPCR を標的とする新規治療薬は 185 品目承認されており、GPCR は酵素について多くの新規治療薬の標的となっていた。この GPCR をさらに分けてみると、標的は 20 の受容体グループ、41 の標的に分けられた (Fig. 8)。承認された品目数としては、アドレナリン受容体を標的とするものが最も多く、55 品目であった。その他、承認品目数の多いものから標的となっている受容体をみると、ドパミン受容体の 25 品目、ヒスタミン受容体の 23 品目、プロスタノイド受容体の 16 品目、アセチルコリン受容体の 15 品目、セロトニン受容体の 13 品目、オピオイド受容体の 9 品目、さらに、アンジオテンシン受容体、性腺刺激ホルモン受容体、ロイコトリエン受容体などが続いた。標的数からみると、アドレナリン受容体は 7 種で最も多かったが、次に多かったのはアセチルコリン受容体の 5 種、続いてセロトニン受容体のそれぞれ 5 種で、品目数の 2 番目に多かったドパミン受容体は D1 及び D2 受容体の 2 種と標的の種類は少なかった

(Fig. 8)。その他、プロスタノイド受容体は 4 種、オピオイド受容体は 3 種が標的となっていた。アンジオテンシン受容体、性腺刺激ホルモン受容体、ロイコトリエン受容体の標的は、それぞれ 1 種であった。

6. 新規治療薬のイオンチャネル型受容体、核内受容体、イオンチャネル、トランスポーターの標的分子の種類 イオンチャネル型受容体、核内受容体、イオンチャネル、トランスポーターを標的とする新規治療薬はそれぞれ 41、58、33 及び 25 品目承認されており、それぞれの標的は 5、9、6 及び 12 種類であった (Tables 3-6)。イオンチャネル型受容体の 5 種類の標的の中では、ベンゾジアゼピン系薬物を主なものとする GABA_A 受容体 α サブユニットに作用するものが最も多く、26 品目あった。これに続き、5-HT₃ 受容体を標的とする制吐薬が 6 品目、ATP 感受性カリウムチャネルを標的とする経口糖尿病治療薬が 5 品目創出されていた (Table 3)。核受容体では、9 種類の標的の中では、グルココルチコイド受容体を標的とするステロイド性抗炎症

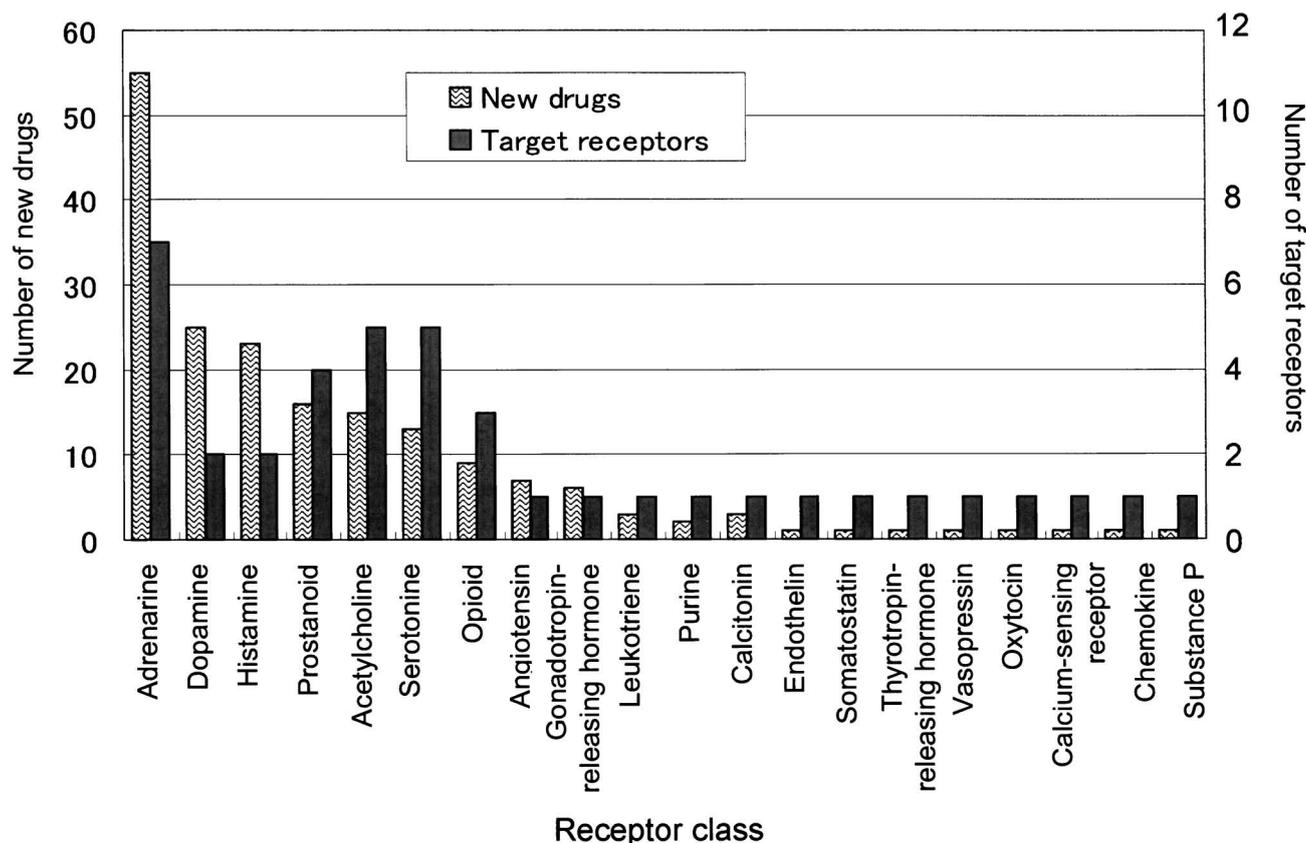


Fig. 8. Distribution of Receptor Targets of New Drugs with the Respective Receptor Groups Approved from 1980 to 2009

Table 3. The Type of Ionotropic Receptors and the Number of New Drugs Whose Target is the Ionotropic Receptor Approved from 1980 to 2009

Ionotropic receptor	Receptor types	Drugs	Species	
Ligand-gated ion channels	5-HT ₃ Receptor	6	1	
	ATP-Sensitive potassium channel	5	1	
	GABA _A receptor subunit α	Benzodiazepine binding site	22	1
		Others		
	Nicotinic acetylcholine receptor	3	1	
	Glutamate receptor	1	1	
Total number		41	5	

Table 4. The Type of Nuclear Receptors and the Number of New Drugs Whose Target is the Nuclear Receptor Approved from 1980 to 2009

Nuclear receptors	Receptor types	Drugs	Species
Aldosterone receptor	Aldosterone receptor	1	1
Androgen receptor	Androgen receptor	5	1
Estrogen receptor	Estrogen Receptor	9	1
Glucocorticoid receptor	Glucocorticoid receptor	25	1
Vitamin D receptor	Vitamin D receptor	6	1
Progesterone receptor	Progesterone receptor	1	1
Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)	PPAR α	3	1
	PPAR γ	2	1
Retinoic acid receptor	Retinoic acid receptor	5	1
Total number		58	9

症薬が最も多く、25品目であった。これに続き、エストロゲン受容体を標的とする乳がん、子宮内膜症、閉経後骨粗鬆症の治療薬及び避妊薬などが9品目、ビタミンD受容体を標的と骨粗鬆症、副甲状腺機能亢進症、乾癬の治療薬が6品目創出され、アンドロゲン受容体やレチノイン酸受容体を標的とするものも創出された (Table 4)。イオンチャネルの6種類の標的の中では、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬を主とする L 型 Ca²⁺ チャネルを標的とするものが最も多く、15品目あった。それに続き、電位依存性を有する種々のタイプの Na⁺ チャネルを標的とする治療薬が9品目、さらには、K⁺ チャネルを標的とする不整脈治療薬の5品目などが続いた (Table 5)。また、トランスポーターの標的は12種

Table 5. The Type of Ion Channels and the Number of New Drugs Whose Target is the Ion Channel Approved from 1980 to 2009

Channels	Channel types	Drugs	Species
Ca ²⁺ Channel	L-Type voltage-dependent Ca ²⁺ channel	15	1
	T-Type voltage-dependent Ca ²⁺ channel	1	1
	Ryanodine Receptor (skeletal muscle Ca ²⁺ release channel)	1	1
K ⁺ Channel	Voltage-dependent K ⁺ channel	5	1
Na ⁺ Channel	Voltage-dependent Na ⁺ channel protein type 5 subunit α	5	1
	Voltage-dependent Na ⁺ channel protein type 10 subunit α	2	
	Voltage-dependent Na ⁺ channel protein type 4 subunit α	1	
	Voltage-dependent Na ⁺ channel protein type 1 subunit α	1	
	Voltage-dependent Na ⁺ channel protein type 5 subunit α		
Na ⁺ Channel, K ⁺ Channel	1		
Cl ⁻ Channel	Glutamate-dependent Cl ⁻ channel	1	1
Total number		33	6

あり、モノアミントランスポーターを標的とする抗うつ薬と、陽イオン/クロライド共輸送体の solute carrier family 12 member 1 を標的とする利尿薬が4品目ずつと一番多かった (Table 6)。

7. 新規治療薬の機能調節タンパク、リボソームの標的分子の種類 機能調節タンパク、リボソームを標的とする新規治療薬はそれぞれ17及び15品目承認されており、それぞれの標的は8及び2種類であった (Tables 7 and 8)。機能調節タンパクの中では、GTP結合タンパク質のチューブリン β を標的とするものが6品目と、最も多く、続いて、血液凝固制御因子のアンチトロンビンIII (ATIII) を標的とする治療薬5品目が創出されていた。そのほかは、1標的1品目の治療薬創出であった (Table 7)。また、リボソームを標的分子とするものは、30S及び50Sの2種を標的とするものに分かれ、それぞれ6及び9品目が承認されていた (Table 8)。

8. 新規治療薬における物理化学反応物質の反応、ワクチン、タンパク性活性物質及び抗体の分子種 物理化学的反応物質についてみると、17品

Table 6. The Type of Transporters and the Number of New Drugs Whose Target is the Transporter Approved from 1980 to 2009

Transportes	Transporter types	Drugs	Species
Proton pump	Potassium-transporting ATPase alpha chain 1	4	1
ATP-binding cassette transporter	ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1)	1	1
Monoamine Transporter	Monoamine transporter	4	1
	Sodium-dependent dopamine transporter	1	1
	Sodium-dependent nor-adrenaline transporter	3	1
	Sodium-dependent nor-adrenaline transporter, Sodium-dependent serotonin transporter	1	1
	Sodium-dependent serotonin transporter	3	1
Sodium/Potassium/Chloride Transporters	Solute carrier family 12 member 1	4	1
	Solute carrier family 12 member 3	1	1
Synaptic Vesicular Transporter	Synaptic vesicular transporter	1	1
Cholesterol Transporter	Niemann-Pick C1-like protein 1 NPC1L1	1	1
Mitochondrial carnitine/acylcarnitine Carrier Protein	Mitochondrial carnitine/acylcarnitine carrier protein CACL	1	1
Total number		25	12

Table 7. The Type of Regulator Molecules and the Number of New Drugs Whose Target is the Regulator Molecules Approved from 1980 to 2009

Regulator molecules	Protein/Polysaccharide	Drugs	Species
GTP binding protein	Tubulin β	6	1
Blood Coagulation Factors	Antithrombin III	5	1
Calcium-Binding Protein	Calmodulin	1	1
Cancer-Related Protein	Estramustine Binding Protein	1	1
Heat Shock Protein	HSP90	1	1
Synaptosome Associated Protein	Synaptosome Associated Protein 25	1	1
Mucopolysaccharide	Hyaluronic Acid	1	1
Oxygen Carrying Protein	Hemoglobin Subunit	1	1
Total number		17	8

Table 8. The Type of Ribosomes and the Number of New Drugs Whose Target is the Ribosome Approved from 1980 to 2009

Ribosome	Ribosome types	Drugs	Species
Ribosome	Ribosome 30S subunit	6	1
	Ribosome 50S Subunit	9	1
Total number		15	2

目が新規治療薬として承認され、その特異的反応は14種類あったが、ペプチドグリカンの前駆体、胆汁酸及びリン酸イオン特異的に結合するものがそれぞれ2品目ずつ承認されており、ほかはすべて1品目ずつしか承認されていなかった (Table 9)。ワクチン及びタンパク性活性物質についてみると、それぞれ、15及び75品目が新規治療薬として承認されており、それぞれ12及び34の反応及び分子種が認められた (Tables 10-12)。ワクチンとして最も多く承認された品目は、抗原をHBsとするB型肝炎ワクチンであった。その他の麻しんウイルス及び風しんウイルスを抗原とする麻しん風しん混合ワクチンが2品目承認された以外はすべて1抗原に対し、1品目が創出されていた (Table 10)。タンパク性活性物質については、1分子種に多数の治療薬が創出されることはなく、多くは1分子種に1あるいは2品目が承認されていた (Table 11)。また、抗体についてみると、その標的は16種あり、新規治療薬としての品目数は28であったが、そのうち最も多かったのが抗CD20抗体の3品目と、標的分子種あたりの品目数は、酵素などに比べ少ないものであった (Table 12)。

9. その他の新規治療薬の標的分子あるいは分子種 PBP及びDNAを標的とするものは51及び10品目あったが、標的はそれぞれ1つとして示した。Toll-like受容体は1標的、1品目であった。放射線医薬品については、放射性化合物として2品目、塩化ストロンチウム (^{89}Sr)及びイブリツモマブチウキセタン (遺伝子組換え) 塩化イットリウム (^{90}Y)があったが、後者はCD20抗体に塩化イットリウム (^{90}Y)が結合したものであり、本研究では抗体に分類しており、放射性医薬品としては、1標的 (分子種)、1品目とした。

Table 9. The Type of Physicochemical Reactions and the Number of New Drugs Whose Mechanism is the Physicochemical Reaction Approved from 1980 to 2009

Reactions	Physicochemical targets	Drugs	Species
Adduct formation with acrolein	Acrolein	1	1
Binding to peptide glycan precursor	Peptide glycan	2	1
Binding to bile acid	Bile acid	2	1
Complex formation with copper ion	Copper ion (Cu ²⁺)	1	1
Binding to iron ion	Iron ion (Fe ³⁺)	1	1
Binding to phosphate ion	Phosphate ion (PO ₄ ³⁻)	2	1
Binding to VEGF165 (Aptamer)	VEGF165	1	1
Ternary complex formation with Inhibitor enzyme (Enhancement of enzyme inhibition)	5-Fluoro-2'-deoxyuridine-5'-monophosphate (dUMP)·Thymidylate synthase (TS)	1	1
Singlet oxygen production (impairment of tumor cells and blood vessels)	Singlet oxygen	1	1
Production of singlet oxygen and reactive oxygen radical (impairment of neovascular endothelial cells)	Singlet oxygen and Reactive oxygen radical	1	1
Free-radical scavenging	Free radical	1	1
Hemostasis, fibril formation and regression by surfactant action	Inner wall of a blood vessel	1	1
Dissolution of cholesterol gallstone	Cholesterol gallstone	1	1
Release of polycarbophil	Polycarbophil	1	1
Total number		17	14

考 察

近年は世界的に新薬開発が難しい環境にあり、1980年以來、この30年間をみると、わが国で承認された新規治療薬の品目数は減少し続けており、生命科学の進歩が新しい医薬品の数の増加に反映されていない状況である。^{4,6)}

今回、わが国におけるこの30年間の新規治療薬の標的をみたが、品目数及び標的数の両方で約27%は酵素で、次に約20%の受容体が続いており、従来の治療薬におけるこれら標的分子の疾患発症・維持あるいは疾患制御への関与が大きいことが分か

Table 10. The Type of Vaccines and the Number of Vaccines with the Respective Type of Vaccine Approved as New Drugs from 1980 to 2009

Vaccines	Antigens	Drugs	Species
Hepatitis A vaccine	Hepatitis A virus	1	1
Hepatitis B vaccine	Hepatitis B surface antigen	3	1
	Non-infectious subunit derived from hepatitis B surface antigen (Recombinant)	1	1
Measles-rubella vaccine	Attenuated measles-rubella virus	2	1
Cervical cancer vaccine	Human papilloma virus DNA	1	1
Varicella vaccine	Attenuated varicella virus	1	1
Japanese encephalitis vaccine	Japanese encephalitis virus	1	1
<i>Hemophilus influenzae</i> type b vaccine	Tetanus toxin	1	1
Pneumococcal vaccine	Pneumococcus	1	1
	Pneumococcal capsular polysaccharide	1	1
	Diphtheria toxin	1	1
Influenza vaccine	Influenza virus (H5N1 strain)	1	1
Total number		15	12

る。新規治療薬の品目数は減少している中、酵素あるいは受容体を標的とする医薬品の割合には、大きな変化はみられておらず、また、新しい酵素あるいは受容体も見い出されていること⁹⁾からも、今後もこれらの領域の新規標的は新規治療薬の主な標的となっていくことが窺える。全体としては承認される医薬品の品目数が減少する中、唯一、タンパク性活性物質及び抗体の医薬品は、それぞれ1980年代の20及び9品目から2000年代の29及び15品目となり、それぞれの年代に承認された医薬品に占める割合も7.9%から17.9%まで増加していた。その分子種についてみると、1980年代のタンパク性活性物質の主なものはインスリンとINFであったが、2000年代では、乾燥濃縮人活性化プロテインCの1品目を除き、すべて遺伝子組換え体となっており、創出された29品目が異なる20分子種からなるものであった。また、抗体も1980年代ではすべて免疫グロブリンだったものが、2000年代にはすべ

Table 11. The Type of Polypeptides and Proteins and the Number of Polypeptides and Proteins with the Respective Type of Polypeptide and Protein Approved as New Drugs from 1980 to 2009

Molecules	Polypeptides/Proteins	Drugs	Species
Cytokines	Interferon (IFN)	13	1
	Erythropoietin	3	1
	Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)	3	1
	Interleukin-2	2	1
	Basic fibroblast growth factor (bFGF)	1	1
Enzymes	Plasminogen activator (PA)	9	1
	α -glucosidase	2	1
	β -galactosidase	1	1
	N-acetylgalactosamine-4-sulfatase	1	1
	α -L-Iduronidase	1	1
	agalsidase α	1	1
	Alglucerase	1	1
	iduronate sulfatase	1	1
	Imiglucerase	1	1
Rasburicase	1	1	
Receptors	Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor (sTNFR)	1	1
Hormones	Insulin	9	1
	Growth hormone	3	1
	Glucagon	1	1
	Gonadotropin·Follicle-stimulating hormone	1	1
	Insulin-like growth factor I (IGF-1)	1	1
	α -Human atrial natriuretic	1	1
	Follitropin α	1	1
Blood coagulation factors	Blood coagulation factor VIII	4	1
	Blood coagulation factor IX	2	1
	Blood coagulation factor XIII	2	1
	blood coagulation factor V (FVa) and factor VIII (FVIIIa)	1	1
	Antithrombin III (AT III)	1	1
	Complement C1 inactivator protein	1	1
	Thrombomodulin α	1	1
	Prothrombin (Coagulation factor II)	1	1
Plasma protein	Albumin	1	1
	Haptoglobin	1	1
Others	Alveolar surfactant	1	1
Total number		75	34

Table 12. The Type of Antibodies and the Number of Antibodies with the Respective Type of Antibody Approved as New Drugs from 1980 to 2009

Antibodies	Antigens	Drugs	Species
Anti CD antibodies	CD3	1	1
	CD20	3	1
	CD33	1	1
Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody	EGFR	1	1
Hepatitis B immune globulin (human)	HBs	2	1
Anti-human epidermal growth factor receptor-2 antibody	Her2	1	1
Anti IL Antibodies	IL-2 Receptor	1	1
	IL-6 Receptor	1	1
Anti RS Virus antibody	RS Virus	1	1
Anti TNF α antibody	TNF α	2	1
Anti-human lymphocyte immunoglobulin	Tlymphocyte surface antigen	2	1
Anti-VEGF antibody	VEGF	2	1
Anti-human thymocyte immunoglobulin	Human thymocyte	1	1
Anti-human lymphocyte immunoglobulin	Human lymphocyte	2	1
Anti-tetanic human immunoglobulin	Tetanus toxin	1	1
Anti-human IgE monoclonal antibody	IgE	1	1
Immunoglobulin	unkown	5	—
Total number		28	16

て遺伝子組換え体となっており、創出された15品目が異なる12分子種からなるものであった。近年、これらの医薬品の標的も明確になってきており、今後さらに増加していくことが示唆される。一方、作用標的の明確でない医薬品の品目数は、1980年代に比べ、2000年代では著しく減少しており、標的分子を決めてからの研究を基本としている現在の創薬方法とは異なる手法によって創出されたものであることから、今後さらにその品目数は少なくなっていくことが考えられる。その他、大きな変化をしていたものにPBPを標的とする抗生物質があった。この30年間の抗生物質を含む感染症の治療薬の品目数には大きな変化はなかったが、一般感染症

の治療薬は、品目数が大きく減少しており、その中でも大きな割合を占める PBP を標的とする抗生物質の減少は著しいものであった。この理由としては、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、バンコマイシン耐性陽球菌 (VRE) などの重症難治性感染症の治療薬を除き、現在では、抗生物質がその多くを占める一般の細菌感染治療薬は、効果及び副作用の点では、大きな問題点はなく、効果や副作用の面で従来の抗生物質に優り、さらにより多数の菌株に有効なるものを見出すことは容易ではなく、画期的な抗生物質の創出は難しくなっている^{21,22)}とともに、企業における研究開発の焦点が急性の感染症の治療薬から慢性疾患の治療薬に移っていること^{22,23)}などが考えられる。

新規治療薬の標的分子である酵素の種類についてみると、EC1 群、EC2 群及び EC3 群には、標的酵素数も多く、それらから創出される品目数も多かったが、中でも EC3 群には標的酵素数が多かった。Zheng ら⁵⁾は、標的分子に類似性のものが多い場合には、その標的の制御が疾患の発症・維持に関与しているものとしても、新規治療薬の創出が難しいことを報告しており、酵素を標的とした場合にも当てはまるものと考えられる。酵素の種類の数と創出される品目数については、全体的には種類が多い場合、品目数も多くなる傾向にあるが、prostaglandin-endoperoxide synthase を標的とする非ステロイド性抗炎症薬にみるように、1 標的酵素に 38 品目も創出される例もあれば、1 標的酵素に 1 品目しか創出されないものもあり、また、標的酵素の基質、反応などによって創出される品目数に差が認められず、創出品目数は治療薬の適応症などが大きく関係していることが考えられる。

標的分子である GPCR の種類については、古くから検討されているアドレナリン系、アセチルコリン系の受容体に作用するもの、及びそのサブタイプの受容体に作用するものが多かったが、近年、新たにその機能が明らかにされてきた受容体も少なくなく、今後それらを標的とするものも増していくことが示唆される。

その他の種々標的においては、それぞれ特徴的な品目数の分布が認められている。イオンチャネル型受容体では、GABA_A 受容体サブユニット α を標的とするベンゾジアゼピン系化合物がその多くを占め

たが、2000 年代には 2000 年にクロバザムとゾルピデム酒石酸の 2 品目が承認されたのみで、その後は創出されていない。しかし、GABA_A 受容体は、複数のサブユニットより構成されており、サブユニットに特徴的に作用するもの、あるいは新たな受容体サブタイプに作用するものの中から、有用性の高い新規治療薬が考えられる。²⁴⁻²⁶⁾ また、イオンチャネルでは、1990 年代には L 型 Ca²⁺ チャネルがその多くを占めたが、2000 年代に入ってはアゼルニジピンが 1 品目承認されているに過ぎず、今後は、T 型、N 型あるいは神経性の P/Q 型の Ca チャネル遮断作用を持ち合わせ、腎血管系などに明確な治療効果を有するものが求められると考えられる。²⁷⁾ トランスポーター、機能調節タンパク及びリポゾームについては、1 つの標的に対する治療薬、また、物理化学的反応物質及びワクチンについては、1 つの反応及び 1 つの抗原に対する治療薬が、全体の品目数の多くを占めることはなかった。また、1980 年代及び 1990 年代では、タンパク性活性物質においては、インターフェロン、インスリンあるいはプラスミノゲンアクティベーターなどの製剤が比較的多かったが、近年はこれら以外の多くの分子種が創出されており、今後この領域が広がることが強く示唆される。

これまでの新規治療薬のうち、酵素を標的とする医薬品は、常に最も多数を占めていたが、2006 年、細胞内酵素群であるプロテアソームを標的とする新しいタイプの医薬品としてボルテゾミブが承認された。プロテアソームの活性調節はがんのほか、炎症、免疫疾患への関与、さらにはいくつかの阻害薬の可能性も報告されており、^{28,29)} プロテアソームを標的とする新規治療薬も期待される。また、受容体を標的とする医薬品では、GPCR を標的とする新規治療薬の中に、これまで 1 品目もなかった CC ケモカイン受容体 5 (CCR5) を標的とする阻害剤のマラビロクが創出された。近年、ケモカイン受容体が関与する疾患も明らかにされており、それへの CCR5 以外の受容体の関与も示されており、³⁰⁻³²⁾ マラビロクは今後のこの種の標的を対象とする医薬品の先駆けとなるものと考えられる。また、最近、Toll like 受容体を標的とする尖圭コンジローマを適応症とするイミキモドが創出された。この受容体にもいくつかのタイプがあり、³³⁾ その疾患への関与か

らも今後の新規治療薬の標的となる可能性が考えられる。抗体医薬品については、1980年代には免疫グロブリンのレベルで承認されていたものが、1991年にはモノクローナル抗体医薬品のムロモナブ-CD3が承認され、2001年には遺伝子組換え体のモノクローナル抗体のトラスツズマブが承認され、科学の進歩とともに新しい抗体医薬品が創出されてきている。さらに、近年では、モノクローナル抗体の医薬品としての多用途性が示され、^{34,35)} また抗体の標的として GPCR が検討されるなど、³⁶⁾ 従来では想定されなかった治療薬としての可能性も出てきている。ワクチンについても、2009年に承認された組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン、同年承認されたキャリアタンパクを結合した結合型ワクチンである沈降7価肺炎球菌結合型ワクチンにみられるように、バイオテクノロジー技術の活用が進み、遺伝子組換えからさらに先端技術を活用した新規治療薬創出に向かうことが窺える。

医薬品の標的の系統立った Drews による最初の解析では、対象医薬品 483 品目の医薬品のうち、最も標的として多かったのは受容体で、全体の 45% を占め、次に多かったのが酵素で 28% あり、標的の生化学的な分類ができない“標的不明”なものが 7% 存在した。⁸⁾ その後の Zheng らによる 1174 品目についての検討では、最も多い標的は酵素で、全体の 42% を占め、次に受容体の 22% が続き、標的が不明の医薬品は 2% になっていた。¹⁹⁾ 後者の対象医薬品には、開発中の医薬品が含まれており、上市されているものでの比較ではないが、受容体に比べ酵素が標的となる医薬品が増加することが予想された。わが国で承認された新有効成分含有医薬品についてみると、1980 年以來の 10 年毎の医薬品の生化学的特徴としては、標的分子として酵素の割合が最も多く、PBP を標的とするものを除けば、減少傾向はみられず、酵素を標的とした医薬品は今後も創出・承認されていくことが考えられる。

世界的には、これまで医薬品の貢献度及び満足度が低い疾患を対象に、抗体やタンパク性活性物質などのバイオ医薬品を始めとして新しいタイプの医薬品の開発が行われており、³⁷⁾ 今後、ますます新しい有効成分を含有した医薬品の創出は行われ、疾患治療に供されていくものと考えられる。

今回、現在使用されている治療薬のうちの多くを

占めるこの 30 年間に承認された新規治療薬の作用標的及び生化学的特徴についての解析から、年々創出された新規治療薬の標的あるいは分子種は、より詳細かつ明確になっていることが示された。

新規な標的あるいは生化学的特徴を有する先端的医薬品がますます増加していく中、それらの標的あるいは生化学的特徴の理解は、現在使用されている治療薬の理解及び今後の新規治療薬のあり方を求める上で重要なものであり、今回の解析結果は、それらの助けになるものと考えられる。また、新規治療薬創出における標的あるいは分子種の妥当性の確認については、さらに種々の見方から、検討を進める必要がある。現在、今回の研究に続き、新規治療薬の各標的及び分子種毎の経時的な創出推移を調査・解析を行っており、それらの結果も新規治療薬創出における当を得た標的、分子種の把握に役立つものになるものと考えている。

今後の新規治療薬の標的あるいは活性分子種の解析方法についてみると、科学技術の進歩とともに、標的あるいは活性分子種、作用機序が明確になっているが、解析する段階で注意すべきところもあると考える。今回の検討結果において、1 標的あるいは 1 活性分子種あたりの新規治療薬創出品目数をみると、品目数が少ないものには、機能調節タンパクに作用するもの、物理化学的反応物質、ワクチンなどがあり、品目数が多いものには、酵素、GPCR、イオンチャンネル型受容体、核内受容体、イオンチャンネル、リボソーム、PBP 及び DNA を標的とするものがあつた。また、これらの中に位置するものとして、タンパク性活性物質及び抗体があつた。PBP 及び DNA を標的とするものは、標的が 1 種類でありながら多くの新規治療薬が創出されている。PBP については、通常、いくつかの種類の PBP を細菌は有しており、異なる種類の PBP が標的になることもある。例えば、セフォペラゾンナトリウム、アズトレオナム、カルモナムナトリウムは PBP のうち、特に PBP3 に、セフチゾキシムナトリウムは PBP1b に、セフィキシムは PBP1 (1a, 1b, 1c) 及び 3 に、塩酸セフカペンピボキシルは PBP1, 2, 3 のすべてに、高い結合親和性を示すなどが知られ、一概に PBP は 1 つとは言い切れない。PBP については、今回、基本的機能としては同じと考え、標的は 1 つとした。また、DNA について

も、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチンはDNA鎖のグアニン、アデニンに結合し、白金-DNA架橋を形成するが、イホスファミド、ダカルバジン、ラニムスチン、テモゾロミドなどはDNAをアルキル化するのであり、詳細については標的が同一とは言えないが、今回は、分子としてはDNA1つとし、これを標的とした。標的全体をまず通覧するには、今回の分類が適当と考えたが、今後、さらに細かく分類し、詳細な検討することも必要と考えられる。

REFERENCES

- Zheng C. J., Han L. Y., Yap C. W., Ji Z. L., Cao Z. W., Chen Y. Z., *Pharmacol. Rev.*, **58**, 259-279 (2006).
- van Es H. H. G., Arts G.-J., *Drug Discov. Today*, **10**, 1385-1391 (2005).
- Muller G., *Drug Discov. Today*, **8**, 681-691 (2003).
- Sams-Dodd F., *Drug Discov. Today*, **10**, 139-147 (2005).
- Zheng C. J., Han L. Y., Yap C. W., Xie B., Chen Y. Z., *Drug Discov. Today*, **11**, 412-420 (2006).
- Terstappen G. C., Schlüpen C., Raggiacchi R., Gaviraghi G., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **6**, 891-903 (2007).
- Drews J., Proceedings of the Roche Symposium "The Genetic Basis of Human Disease, Human disease—from genetic causes to biochemical effects," eds. by Drews J., Ryser S., Blackwell Science, Berlin, 1997, pp. 5-9.
- Drews J., *Science*, **287**, 1960-1964 (2000).
- Goodman L. S., Gillman A., "Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics," 9th ed., McGraw-Hill, New York, 1996.
- Chen X., Ji Z. L., Chen Y. Z., *Nucleic Acids Res.*, **30**, 412-415 (2002).
- Zhu F., Han B., Kumar P., Liu X., Ma X., Wei X., Huang L., Guo Y., Han L., Zheng C., Chen Y., *Nucleic Acids Res.*, **38**, 787-791 (2010).
- Tsuji K., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **37**, 457-495 (2009).
- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html, cited 20 October, 2010.
- "New Drugs in Japan," 1980 edition-2009 edition, YAKUJI NIPPO LIMITED., Tokyo, 1980-2009.
- U.S. Food and Drug Administration, Drug Approval Reports, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>, cited 20 October, 2010.
- Therapeutic Target Database, Bioinformatics & Drug Design Group, Department of Computational Science, National University of Singapore, <http://bidd.nus.edu.sg/group/ttd/ttd.asp>, cited 20 November, 2010.
- DrugBank Database: <http://www.drugbank.ca/>, cited 20 November, 2010.
- Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB): <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>, cited 20 October, 2010.
- Zheng C. J., Han L. Y., Yap C. W., Xie B., Chen Y. Z., *Drug News Perspect.*, **18**, 109-127 (2005).
- Immig P., Sinning C., Meyer A., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **5**, 821-834 (2006).
- Coleman K., *Drug Discov. Today Ther. Strat.*, **1**, 455-460 (2004).
- Katz M. L., Mueller L. V., Polyakov M., Weinstock S. F., *Nat. Biotechnol.*, **24**, 1529-1531 (2006).
- Projan S. J., *Curr. Opin. Microbiol.*, **6**, 427-430 (2003).
- Achermann G., Ballard T. M., Blasco F., Broutin P. E., Büttelmann B., Fischer H., Graf M., Hernandez M. C., Hilty P., Knoflach F., Koblet A., Knust H., Kurt A., Martin J. R., Masciadri R., Porter R. H., Stadler H., Thomas A. W., Trube G., Wichmann J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 5746-5752 (2009).
- Zeilhofer H. U., Möhler H., Di Lio A., *Trends Pharmacol. Sci.*, **30**, 397-402 (2009).
- Fernandez S. P., Mewett K. N., Hanrahan J. R., Chebib M., Johnston G. A., *Neuropharmacology*, **55**, 900-907 (2005).
- Richard S., *Drugs*, **65**(Suppl. 2), 1-10 (2005).
- Genin E., Reboud-Ravaux M., Vidal J., *Curr. Top. Med. Chem.*, **10**, 232-256 (2010).
- D'Alessandro A., Pieroni L., Ronci M., D'Aguzzo S., Federici G., Urbani A., *Recent*

- Pat. Anticancer Drug Discov.*, **4**, 73–82 (2009).
- 30) Wu X., Lee V. C., Chevalier E., Hwang S. T., *Curr. Pharm. Des.*, **15**, 742–757 (2009).
- 31) Kalinowska A., Losy J., *Expert Opin. Investig. Drugs*, **17**, 1267–1279 (2008).
- 32) Cheng J. F., Jack R., *Mol. Divers.*, **12**, 17–23 (2008).
- 33) Hoffman E. S., Smith R. E., Renaud R. C. Jr., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **4**, 879–880 (2005).
- 34) Reichert J. M., *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **9**, 423–430 (2010).
- 35) Govindan S. V., Goldenberg D. M., *Scientific-WorldJournal*, **12**, 2070–2089 (2010).
- 36) Hutchings C. J., Koglin M., Marshall F. H., *MAbs*, **2**, 594–606 (2010).
- 37) Takatori T., *Seisakuken News*, **24**, 24–27 (2008).