

創薬、育薬の立場から薬系大学院教育に望むもの

大森 健守

**Expectations for the Education of Graduate School of Pharmaceutical Sciences
from the Viewpoint of Discovery and Development of New Drugs**

Kenji OHMORI

*Department of Pharmacology, Yokohama College of Pharmacy, 601 Matano-cho,
Totsuka-ku, Yokohama 245-0066, Japan*

(Received October 7, 2010)

For the purpose of the development of new drugs for incurable diseases, many students enter graduate school of pharmaceutical sciences every year. At first, I expect education to let it develop more and spread without forgetting this will. Recently, withdrawals from Japan of the research institutes of the foreign-affiliated pharmaceutical companies have occurred successively. It is pointed out that there is it for the study about the biomedical research that is the next step of fundamental researches having been weak. I expect the immediate construction of the cluster, which consists of pharmaceutical companies and graduate schools of pharmaceutical sciences. Time of ten several years and a cost of one hundred billion yen are necessary for the research and development of new drug. The success probability is low, besides. Many trials are accomplished to raise the success probability. The one is introduction of the project system. The best members are gathered from the fields such as medicinal chemistry, molecular biology, biochemistry, pharmacology, pharmacokinetics, pharmaceutics and toxicological sciences, *etc.* The project system is a system enforcing go or stop by own judgment, an authority and the responsibility of the purpose are given. It is necessary for the project leader to have great knowledge and the abilities to hold lively discussion. It is a researcher from graduate school of pharmaceutical sciences that is the most suited to be as a project leader. I expect to upbringing education from the time when a leader is young.

Key words—discovery and development of new drug; biomedical; project system

日本薬学会の「薬学用語解説」では、新しい薬を開発するための基礎研究、臨床試験等、医薬品が発売されるまでの研究開発の過程を創薬と言ひ、既に市販された医薬品について医師、薬剤師、製薬企業関係者、研究者、患者らがそれぞれの立場で薬をより使い易く、有効性及び安全性の高いものに育てていく様々な取り組み（制度、活動）を育薬と定義されている。本論文では、製薬企業において創薬、育薬に従事してきたものとして薬系大学院の教育・研究への期待することについて私見を述べる。筆者は成績が悪く母校の薬系大学院入試に失敗し、薬学部卒業後直ちに企業（協和発酵工業株、当時）に入社

してその研究所で約35年間の薬理研究人生を過ごしてきた。

不治の病を治療する新薬の開発を目指し、毎年多くの学生が薬系大学院に進学する。この「志」を忘れず、さらに発展拡大させる薬系大学院の教育をまづ望むものである。

日本の製薬企業を取り巻く環境は大きく変化している。その1つは、売上高が年間10億ドルを超えブロックバスターと呼ばれる医薬品が2010年前後に特許満了を迎えることである。ランソプラゾール、ビオグリタゾン、カンデサルタン、タムスロシン、タクロリムス、アトルバスタチン、ドネペジル、ラベプラゾール、レボフロキサシンなどの医薬品であり企業業績に影響することは必至である。さらにこの問題の本質は特許切れをカバーする新薬が出てこないことであると考えられている。¹⁾2つ目は後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進と

横浜薬科大学薬理学教室（〒245-0066 横浜市戸塚区俣野町601）

e-mail: yoshie.omori@ny.thn.ne.jp

本総説は、日本薬学会第130年会シンポジウムS24で発表したものを中心に記述したものである。

いう施策である。2012年にジェネリック医薬品の使用を数量ベースで30%まで引き上げることを目標とし、そのため2010年4月には使用促進を目的とした診療報酬改定が施行された。一方で新薬創出・適応外解消等促進加算が新設され、本加算によって製薬企業はより早く次の開発原資を得ることができ研究開発に集中できる環境が整備された。これら相反する施策によって新薬開発がどのように推移するか見守っていききたい。3つめは外資系製薬企業の研究所が2004年以降日本から撤退し、その拠点を中国やアジア諸国を移していることである (Table 1)。1980年代に彼らが日本に進出してきた理由には、日本には優秀な研究者が豊富であることや日本の医薬品市場が世界第2位であることなどが挙げられる。撤退理由については、日本の医薬品市場は依然世界第2位をキープしているがそのシェアは10年前に比べ半減していること、世界のメガファーマでさえ研究員を中心に10000人規模の人員削減に動いていること、ICH (日米欧医薬品規制調和国際会議) で日米欧3極の医薬品申請資料の相互利用が可能であるという合意がなされたこと、中国やインドを中心に欧米帰りの優秀な人材が育成されてきたことなどが関係していると考えられる。研究所の日本からの撤退に関し、2007年2月13日付の日刊業界に興味深い記事があったので紹介する。欧州製薬団体連合会日本支部会長で、グラクソ・スミスクライン日本法人のマーク・デュノワイエ会長は記者会見で、「欧州などの製薬企業が日本の研究施設を撤退させる一方、ほかのアジア諸国への投資を強化している理由について、基礎研究の次のステップであるバイオメディカル (生物医学) の研究が欠けていたため生産性の問題ではない。中国や韓国は、バイオメディカル研究の必要性を理解し、日本

より早く環境整備を進めた。バイオメディカル研究を行うには大学や企業のクラスター (集合体) の存在が有用であり、日本でもこうしたクラスターでの研究を積極的に行っていれば研究はもっと成功したのではないかと述べている。筆者も同意見である。

バイオメディカルは基礎研究と臨床医学をつなげるものであり、臨床効果の予測性を高める分野である。²⁾ 医学系、工学系、理学系、農学系などの他の大学院の教育では希薄であり、薬系大学院の研究や教育が最も得意とする分野である。ぜひ、今後とも注力してもらいたい。具体的には、ADME (吸収・代謝・分布・排泄) や薬物相互作用に関する薬物動態研究、DDS (ドラッグデリバリーシステム) などに関する製剤研究、毒性・安全性研究、薬効評価を行う薬理研究などの分野である。これらの学問を総合的に習得した大学院生が研究を進める合成研究、薬品分析研究、物理化学研究にも期待するところが大きい。

現代の克服すべき疾患はがん、自己免疫疾患、アルツハイマー症、うつ病などの多因子疾患である。その原因の1つが動物実験の難しさであり、ヒトの疾患に相似したインビボ (*in vivo*) 疾患動物モデルの構築が待たれている。主たる発症因子、その増悪因子、疾患関連遺伝子、病態、症状などについて多面的にヒトとの相似性が検証されるが、すべての条件を満たすモデルは極めて少ない。筆者の担当であった気管支喘息治療薬の領域では、IgE抗体の産生能はマウス、ラットに比べモルモットは低く、呼吸器系の機能はモルモットの方がマウス、ラットに比べヒトに類似しているという性質があり、化合物の薬効評価には複数の動物モデルが必要であった。そのため化合物の効果が動物モデルによって相反するケースがあり、開発候補化合物の最適化という段階で多くの苦勞をした。疾患動物モデルの構築は一見地味なテーマであるが、総合的な研究が必要であり薬系大学院で注力して頂きたい分野である。

日本は、官界でも学界でも縦割り組織が中心で、伝統的にヨコのつながりや組織横断的な取り組みが弱かった。一方、多くの民間企業ではフラットかつ横断的な相互協力体制、プロジェクト体制がとられている。期限・予算の権限が委譲され、組織図に現れる各部署はプロジェクトをバックアップし、プロジェクトに対する評価は給与に反映される体制であ

Table 1. List of the Foreign-affiliated Pharmaceutical Companies that Withdrew from Japanese Research Institutes

Institutes	Year
Bayer Kyoto research institute	2004
Bayer Kobe research center	2007
GlaxoSmithKline Tsukuba institute	2007
Pfizer Nagoya central institute	2008
Novartis Tsukuba institute	2008
Merck Tsukuba institute	2009

る。筆者の経験を基に製薬企業におけるプロジェクト制について紹介したい。このシステムは多くの同業他社でも実施されているものである。製薬企業の研究所においては研究所長の下、有機合成、分子生物学、生化学、薬効評価、薬物動態、製剤、安全性などの研究部門が置かれる (Fig. 1)。各部門の管理職はルーティン業務と人材育成を担当するが、がん、腎臓・心臓疾患、アレルギー、炎症、脳疾患などの多種多様な研究テーマへの対応には自ずから限界がある。そこで各部門から得意分野を持つ 1-2 名の研究者が集められプロジェクトが結成される。メンバー全員がプロジェクト全体を把握でき、かつ自由度が高く自立的に仕事ができる体制であるが、その存続は期間限定的である。プロジェクトが結成されると、その中心となるプロジェクトリーダーが選任される。プロジェクトリーダーには、出身部門のみならず他部門の研究に通暁し、研究者と細部に至るまで討論ができてその信頼を得る能力が必要である。このプロジェクトリーダーに最もふさわしいのが薬系大学院出身者であると筆者は考える。薬学部には新薬開発の志を持って入学してくることで、大学、大学院時代に幅広い領域を勉強するので基礎研究と臨床研究を俯瞰できることなどがその理由である。創薬に行き詰まった場合には出身の薬系大学院の教官、先輩、同級生に相談できることも強みである。もちろん、理学系、工学系、農学系などの大学院で生命科学を履修してきた研究者に対しては新入社員時代のみならず 2, 3 年毎に定期的な教育が実施されるが、専門分野に特化しがちであり幅広い知

識を得ることは困難である。

プロジェクトリーダーに必要なことはストレスに耐える心の涵養である。創薬を進めていく過程で多くの問題に直面する。例えば、2 年間スクリーニングを続けても既存薬や競合薬の活性を上回る化合物が出ない、出たとしてもその合成コストが高い、バイオアベイラビリティが低い、*in vivo* の疾患モデルで効かない、作用持続時間が短い、安全性試験で予想もしない副作用が出るなどの問題である。これら諸問題が解決され臨床試験 (治験) に進んでも、有効性と安全性が確認できずドロップアウトする薬物が多い。なにせ 20000 個の化合物のうち 1 化合物だけが上市できる世界である。筆者もプロジェクトリーダーを務めたが、化合物が薬物へと進化する段階毎のキーオープンの 1 週間前から不安感と不眠に悩んだ。ストレスに耐える心の涵養が必要であることを実感した。

幸い薬物の開発が順調に進んだとしても、その成果をなかなか学会発表や論文にすることはできない。企業秘密、特に特許取得の問題である。競合他社から改良薬が出される恐れがある、早く取得し過ぎて独占販売期間が短縮するなどの問題から外部発表は規制される。アカデミアに進んだ同級生の華々しい発表を横目で見なければならぬ。さらに、研究がうまく進展せず解散間際のプロジェクトに発表の機会が与えられることもある。このような研究には限界がありますということを周知させるものでそれなりの意義のあるものであるが、うまく進んでいるプロジェクトのチームリーダーはその発表も横目で見なければならぬ。これもストレスになる。

プロジェクトリーダーには説明・発表能力の資質も必要である。研究がうまく進展しない場合、期間延長を会社幹部に要請し支援を得る。あと 1 年間、少なくとも半年間のプロジェクト期間延長を依頼するわけである。今風に言えば、事業仕分け人の前で進行状況を的確に説明し、プロジェクトの廃止や縮小を避けるわけである。逆に研究がうまく進展している場合には、国内外同業企業への導出も図られるが、その交渉の場ではプロジェクトリーダーが研究内容を紹介する。筆者も米国テキサス州フォートワースにある企業への導出時にその経験をしたが、語学力の不足とともに説明能力の乏しさに冷や汗をかいた。

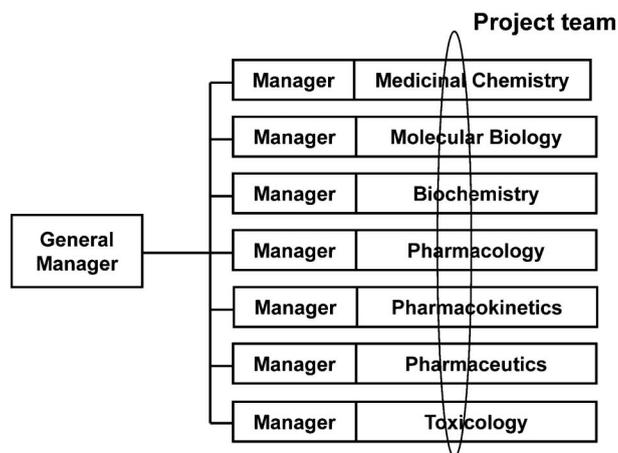


Fig. 1. The Projective System for Discovery and Development of New Drugs in Pharmaceutical Company

わが国において、今後ますますプロジェクト制が定着しプロジェクトリーダーが重要な役割を果たすと考えられる。しかし、プロジェクトリーダーに必要な資質は一朝一夕に身に付くものではない。薬系大学院においては組織横断的な研究チーム作りとそのチームリーダーに大学院生も就任できるような環境作りを望みたい。

基礎研究や創薬研究の初期のみならず、創薬研究の後期や育薬の段階も薬系大学院出身者の能力を発揮できる場である。その1つは臨床開発部門である。臨床試験（治験）では、非臨床試験を通過した物質についてヒトに対して安全性と有効性があるかどうか調べられる。おおよそ3-7年が必要である。ヒトを対象とした治験については、薬事法上の規制だけでなく、被験者の人権、安全性及び福祉の保護の下に科学的に適正でかつ倫理的な試験を実施し、データの信頼性を高めるために設けられた基準GCP（Good Clinical Practice）に従って進めなければならない。ここでも薬系大学院出身者の幅広い知識が生かされる。

特許、知的財産部門でも幅広い知識が必要である。医薬品に与えられている主な特許は、物質特許、製法特許、製剤特許、用途特許である。特許権の存続期間は出願の日から20年で、医薬品には条件を満たせば5年間の延長が認められている。その間、特許出願者が独占的に製造、販売できる権利を有するためジェネリック医薬品は提供されない。しかし、医薬品の研究開発には10-15年という長期間を要するので、早い時期の特許出願の場合は独占的製造販売の期間は短くなり、早い時期にジェネリック医薬品の市場参入が発生する。一方、競合他社に先に特許を押さえられてしまうとそれ以後の研究はストップする。さらには先行特許を幅広い範囲で取得した場合には、後続する自社の優秀な化合物の特許が制限されてしまうことが起きる。日本は技術で勝ち、事業で負けると言われる。特許を収益につなげる知的財産戦略が欠かせない。このように特許出願について、出願時期やその範囲には十分な考慮を払わねばならず、薬系大学院出身者の知識が必要である。

薬系大学院出身者の専門的で幅広い知識は、育薬の場である市販後調査（PMS, Post Marketing Surveillance）においても重要である。医薬品の製造販

売承認時の有効性、安全性に関する情報は、限られた条件下で実施された臨床試験から収集されたもので、①検討症例数が少ない、②年齢、合併症、併用薬などに制限が加えられた患者群での成績である、③使用期間が短期である、④試験成績が集団としての評価である、⑤専門医による評価である、などの点で実際の医療の現場とは異なっている。製造販売後も引き続き医薬品の有効性、安全性について調査し監査していくために市販後調査が導入されている。市販後調査には3つの制度、新医薬品などを対象とする再審査制度及び安全性定期報告、すべての医薬品が対象となる再評価制度、安全性についてモニターする副作用・感染症報告制度があり、それぞれGPSP（Good Post-marketing Study Practice）とGVP（Good Vigilance Practice）という基準に従って実施されている。これらの業務を遂行し必要な情報を収集し、それらを評価し、すべての医療関係者に伝達するためには医薬品についての幅広い知識が必要であり、薬系大学院出身者が活躍できる業務である。

最後に薬系大学院の研究内容の広報活動について要望したい。製薬企業の研究所においては、入社5-15年の研究員を対象として国内外の研究機関に派遣されることがある。派遣目的は最新技術や知識の習得、人的交流の確立であり、その派遣期間は1-3年である。筆者も研究所勤務の後半15年間において同僚や後輩20名の派遣のお手伝いをさせて頂いた。派遣先の内訳は、国外の大学、研究機関に9名、国内の医学部に8名、国内の薬系大学院に3名であった。薬系大学院への派遣者数が少ないが、その理由は学会発表や発表論文を参考にしても、薬系大学院の研究内容をしっかりと把握できなかったからである。現在では改善がみられ、研究室の概要がホームページで紹介されるようになってきたが、多くの研究室でその研究内容を公表するシステム作りを要望するものである。

薬系大学院においては、基礎研究のみならずバイオメディカル研究、特に *in vivo* の研究の充実、プロジェクトリーダー育成のための教育や育薬についての教育を願うものである。薬系大学院と製薬企業の連携によって日本発の多くの医薬品が生み出されることを期待する。

REFERENCES

- 1) Sato K., “Iyaku-hin Crisis,” Shinchosha Co., Ltd., Tokyo, 2010, pp. 149–151.
- 2) Nakayama K., “Atarashii Kusuri o Doutsukuruka,” ed. by Kyoto University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kodansha Ltd., Tokyo, 2007, pp. 17–48.