

◆平成 24 年度 第 3 回 (通算第 29 回) 蔵前ゼミ 印象記◆

日時：2012 年 6 月 22 日 (金)

場所：すずかけ台 J221 講義室

医薬品開発の流れと工業化研究—会社における様々な視点からの研究—

貴志 直文 (1980 化工, 82MS) 第一三共 製薬技術本部 プロセス技術研究所長

質疑応答の時だ。質問を終えた学生に、「マイクを切って」といってから回答が始まった。会場である J221 講義室の音響設備は良くないので、同時に 2 本のマイクが ON になっていると、ハウリングが起き、不快音が発生してしまう。すかさずそれを見抜いての対応で さすがと感心した。複雑な形をした医薬品を いかにか安全かつ安価に しかも大量に作るかという合成プロセスを主に担当してきた貴志 (きし) さんらしい一面を見た気がした。登山でいえば 登攀 (とうはん) ルートを決めるのが貴志さんの仕事だ。有機合成化学者としての腕の見せ所でもある。環境に悪い試薬や悪臭を伴う反応は避けたい。反応の途中で水素が発生し、爆発の危険があれば、すぐ別の反応 (ルート) を考えて置き換えなければならない。細心の注意と迅速な対応が求められる。そんな時には、専門知識と経験とチームプレーがものをいうそう。最終的に工場スケールでモノが作れた時の喜びは、クライマーズ ハイ (Climber's high) に通じるものがあるらしい。

1 日 1 億円。ラスベガスの話ではない。新薬の開発が一日遅れると損するお金だ。しかも、モノになるには 10 年から 15 年もかかる。製薬会社が合併を繰り返し、新薬の開発コストを下げようと必死になるわけだ。画期的な新薬は First in class (元祖) と呼ばれる。例えば、血液中のコレステロールを低下させ 動脈硬化を防ぐ新しい作用機序の薬が初めて開発されると、それは First in class となる。第一三共でいえば高脂血症治療薬メバロチンが それに相当する。多くの製薬会社が掲げる経営理念「革新的医薬品を継続的に創出し、世界中の人々の健康で豊かな生活に貢献する」から推測して、製薬会社にとっては First in class しか意味がないと思いがちだが、そうでもないらしい。ハ

イリスクの First in class ばかり狙っている、赤字に陥り、会社がたちいかなくなるので、2 番手、3 番手でもいいから、よりいいものを作って効率よく確実に利益を上げることも考えなくてはならないのだ。そうしないと、次の研究開発に投資ができないし、株主への配当もできない。何よりも社員とその家族が養えない。

7 番手でありながら、Best in class といわれる降圧剤 (Angiotensin II receptor blocker, ARB) を開発した話は印象的だった。それまで飲み薬としては 吸収が悪く どの製薬会社も困っていた。そこで閃 (ひらめ) いたのが、プロドラッグの概念だ。吸収のいい前駆体 (Prodrug) の形で投与し、腸管から吸収された後に代謝され、本来の活性型に変化するようデザインするという手法で、すでに教科書にも載っていた。ところが、ドル箱と言われる降圧剤の領域では試みられていなかった。このようにちょっとした閃きから生まれた薬 (CS-866, オルメサルタン メドキシミル) だったが、いまでは Best in class との評価を受け、第一三共の収益に大きく貢献するまでになっている。

貴志さんの話とは少しずれるが、このクラス (ARB 降圧剤) の First in class 開発物語も興味深い^(注 1)。1991 年 2 月にアンジオテンシン (血圧を上げる物質) に関する Gordon Research Conference が米国のカリフォルニアで開かれた。ここでデュポンのグループがアンジオテンシン受容体ブロッカー ARB の開発状況を紹介し、もうすぐ Losartan という名前で上市すると発表した。デュポンが先行しているらしいことは知られていたが、製薬企業関係者にはショックだったに違いない。私が驚いたのはその発表の仕方だ。演者はこう切り出した「日本の武田薬品に感謝します。彼らのお陰でこの製品が生まれました」。エエーッというわけで会

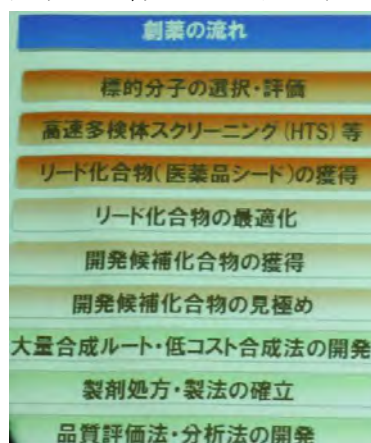
場がざわついた。デュポンの人たちが **Takeda Compound** といって感謝している化合物 (CV-2961) があるが、それを見つけたのが武田薬品の西川浩平 (1962 熊本大 薬学) のグループだった。西川さんたちは血圧を下げるための利尿剤を探していて CV-2961 に遭遇し、その少し変わった作用から、究極の降圧剤と考えられている ARB の基本骨格になると推定した。ARB 型 降圧剤の開発を可能にするリード化合物を見つけたのだ。ところが、この仕事は米国特許を取得したところで一時中断することになった (1982)。なぜか。当時 別の種類の降圧剤 (アンジオテンシンの作用を抑えるのではなく、アンジオテンシンをできにくくすることによって血圧を下げる薬で ACE 阻害剤とよばれる) が市場を席卷し、多くの製薬会社のドル箱となっていたので、武田薬品もその種の薬で まず稼いで、その後 ARB に再度挑戦する戦略を取らざるを得なかったのだ。実際、武田薬品も ACE 阻害剤アデカットを 1990 年に発売している。当時は 私もレニン・アンジオテンシン系の基礎研究をしていたのでアデカットの発売記念パーティーに招待された。製薬会社が医学部や大病院の先生方を招待して開催するプロモーションパーティーの盛大さに圧倒されたのを覚えている。知り合いがほとんどいないので手持ちぶたさにしていたら、少しおちゃめなコンパニオンが相手をしてくれた。忘れ難い思い出となっている。アデカットの副作用の一つといえるかもしれない。

デュポンの ARB 開発チームは、まず関連特許の検索から始めた。そこで引っかけかかってきたのが武田の CV-2961 だ。丁寧に特許を読んでみると、CV-2961 には誘導体を作るために置換基を導入できる部位が数か所あるが、武田薬品の西川さんたちの特許では一か所のみ検討されないままになっていた。特許に抵触しないようにするためには、デュポンとしては、この一か所をいじるしかない。これが「当たり」だったのだ。西川さんたちが、アデカットの開発に追われ、やり残した唯一の箇所がキーポイントで、デュポンチームはさほど苦労せずに、ニケタ以上も効果のある ARB 化合物の合成に成功し、Losartan の発売にこぎつけたのだ。

新薬の開発で一番大変な「探索研究」をせずに、**First in class** を勝ち得たのだから、武田薬品 様様だ。1991 年の Gordon カンファレンスには、西川さんも招待されており、満場の喝さいを浴びていた。主催者の心配りに西川さんもうれしそうだった。

新薬の開発には、探索研究に続き、非臨床試験 (薬物動態試験・安全性試験)、臨床試験、そして承認申請が必要だ。さらに、その化合物を大量に合成する工業化研究があつてはじめて薬となる。貴志さんは、この合成プロセスの工業化研究を担当している。毎回同じ品質のものができるように、危険な試薬や環境負荷の大きい試薬は避け、なるべく安い原料を使うなど、品質・安全性・環境負荷の軽減・経済性などに配慮して最短の合成経路を切り拓いている。

貴志さんは、自分たちは「発見された一化合物を薬として世の中に出す仕事」に携わっていると胸を張った。この誇りこそがリーダーをリーダーたらしめているに違いない。貴志さんは所長として採用の最終面接に立ち会う。その時の着眼点は、学生時代にどういう結果を出したかではなく、どれだけ自分の考えで実験をこなしたかだそう。テーマによって上手くいく場合もあるし、いけない場合もあるので、成否は問わないそう。少し実験をして上手くいきそうにないからと投げ出してしまうのは最悪で、面接でいくらかまくプレゼン (カムフラージュ) してもちゃんと見抜けるそう。その上、どれだけ体力があるかも見るとのことだった。製薬企業は狭き門だが、そこを通るには、まず実験量を稼いでおく必要がありそう。



貴志さんのスライド（上図）にまとめられていたように、薬の開発は、作用機序の予想と解明（創薬・生物学・細胞や動物の扱い）、合成研究、製剤研究、分析など多岐にわたる頭脳・叡智の結集に他ならない。創薬はチームワークだが、自分がよりどころとする専門は必要だそうだ。他分野のことも理解できる基礎知識も必要とされる。チームといっても ただの仲良しでは仕事ができない。「お互いに遠慮はしない」を前提に、日々議論し、挑戦を続けているそうだ。そうするとお互いに驚くほど伸びるということだった。「チームワークゆえ協調性は求められるが、それは決して 人に合わせることではない」という貴志さんの言葉を胆に銘じておこう。大学の研究室でも、学生同士が、教員を交えずに、もっと議論してほしいものだと思った。私たちが学生の頃は、「先生や先輩は邪魔だ」ぐらいの雰囲気があった。

貴志さんの話や次に紹介する開発物語（第一三共の宣伝 DVD）を聞くと、製薬企業は優秀な人たちの集団で近寄りがたいのではと心配になるが、実際には、「自分で問題を見つけ、提案する」能力さえあれば、どこでもやっていけるようだ。どの会社の Web サイトにも立派な「求める人材像」が書かれている。立派過ぎるのではないだろうか。いくつかの会社の「求める人材像」を読みたが、それが本当だとすると、私には応募できる会社がない。とにかく「仕事」がしたい； 大学に職を求めるならば「真の教育は、優れた研究の上のみ成り立つ」と主張し、会社を目指すならば「技術革新に対する意欲だけは東工大で身につけた」とアピールするだけで採用してくれるところは、本当に無いのだろうか。私が 貴志さんの最終面接を受け、「貴社の求める人材像にはとてもなれませんが、学生時代は いつも朝一番に 研究室の鍵を開けていました」というと、貴志さんはどんな答えを出すのだろうか。

薬価（日本では製薬企業が自分たちの製品である薬の値段を決められない）や黒柳徹子が宣伝するジェネリック医薬品の紹介もあったが、ここでは省略する。

講演のまとめとして、薬のできるまでを物語風に仕上げた紹介ビデオを見せてもらった。抗がん剤の開発が一つの岐路にさしかかっていた。安全性の観点から少し気になるデータが出たのだ。このまま先に進めるか、ここで振出しに戻ってリード化合物の骨格の見直しからやり直すか？ やり直せば一年以上も遅れ、1日1億円として500億円近い損失になる。しかも、次の候補分子が見つかるとは限らない。しかし、見直さずに強行して、臨床試験の段階で副作用が出れば、数百億円以上の損失だ。苦しい決断を迫られる場面が印象的だった。天候が崩れそうな時に登山を続けるか、引き返すかに似ていた。最終的に、「急がば回れ」の選択をして、一年半後によく第二の候補分子にたどりついた。こう書けば単純明快だが、実際には、社内でのミーティングや上司の立場もある。振出しに戻る決断はそう簡単にできるものではない。難しい決断をするときには、必ず誰かが「悪者」にならなければならない。悪者は 格好の酒の肴になる。人の目のある食堂にも行きにくくなる。この悪者を支えるのがチームの力であり、上司の役割だ。会社が欲しいのはこの悪者になれる人材ではないか。大学も同じかもしれない。

さて、ビデオの続き。第二の候補分子に関する開発研究も ひとつの山場にさしかかった。本当に期待したような効果が得られるかどうか 実際のがん細胞を使って調べてみることになったのだ。これまでの薬とは作用点が異なるので、少しでも効けば薬にできる。他の薬と併用すれば相乗効果が期待できるからだ。研究者にとっては手に汗握る瞬間と言える。実際に調べてみると、他社の従来品では、がん細胞の増殖を抑えるのがやっとなところを、開発中の自社製品は、がん細胞を死滅させるほどの威力があった。この実験をした研究員は結果を見て、背筋がゾクッとしたそうだ。報告を受けたチームリーダーは「鳥肌が立った」と当時を振り返っていた。薬は病気を治すだけでなく、健康な人の人生（心）までも変える程の威力を持っているのだ。薬を飲まずに高揚感を味わえるのは、医薬品開発に携わる人たちの特権だが、この特権を享受するには、博士号が必要とされる

よくなっている点には留意しておこう。修士で入社し、その後「論博」（論文博士の略で、課程博士と区別される）となった貴志さんの頃とは時代が違うのだ。

貴志さんは、1976年に3類に入学、1982年に修士課程を終え、三共（現 第一三共）に入社した。出身が中井 武（2001 定年）研究室と聞いて驚いた。中井研といえば厳しいことで有名で、学内に名がとどろいていたからだ（おそらく学外にも）。私自身も電話でひどく怒られたことがあった。あれは、本学に戻って間もなくで、生命理工学部の立ち上げに奔走していた頃だ。25年ほど前になるだろうか。そんなある日「中井ですが…」と電話がかかってきた。中井さんと話すのは初めてでピンとこなかった。ここが私のいけないところで、根回しが下手なのだ。私が勝手に、中井研にとっても生命理工にとっても好都合だろうと思い込み、中井研の教務職員を新設の生命理工学部に移そうと手続きを進めていた。当時の人事制度では、学部の枠を超えて、教室系職員を動かすのは至難の業だった。それゆえ事務手続きにのみ気を遣い、当の中井さんには相談をしないまま、最後のツメをしていた。難問をすべてクリアーしてから、中井さんの了承をとる心積りだったのだが、その前に中井さんの耳に入り、「許可もなしに、何事か！」というわけだ。この時ばかりは、地雷を踏んでしまったと思ったが、丁寧に説明したところ、分か

ってもらえた。「逆の立場に立って考えてみなさい」と諭してくれた中井さんは、根はいい人なのだ。

貴志さんは、入社8年後の1990年に、古巣の中井研に国内留学の形で舞い戻り、1993年に博士号を取得した。大学での（基礎）研究がなつかしくなったことに加え、急速にグローバル化が進む製薬業界で生きていくためには博士号は不可欠と考えるようになっていたからだ。卒業時点では、博士というと尖がり過ぎている感じだったが、8年もすると博士号は一種のライセンスで、それが無いと外国では話すら聞いてもらえない状況に変わっていた。今は博士が普通で、博士卒が就職に不利という時代ではなくなっているようだ。変わったといえば、8年ぶりに接した学生気質の変化にも驚いたようだ。どう変わったのか、気になるところだ。1994～96年、30代半ばの頃に、貴志さんは米国のコロラド州立大学に留学した。家族と一緒に というところに、本ゼミ世話人の関口さんはジーンときたのではなかろうか（注²）。貴志さんが冒頭で軽く触れたように、本ゼミのポスター「就職はゴールではない」は結婚にもあてはまるようだ。

注¹ <http://www.lifescience.jp/ebm/medhist/0905/0905.html>

注² 平成23年度第7回（通算第26回）の最後参照

（生命理工学研究科 生体システム専攻 教授 広瀬茂久）