

## 《若手研究者紹介》



ひとのときを，想い，モノづくりを通した患者様貢献を目指して

石 田 誠\* Makoto Ishida

日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生産技術研究所

## 1. はじめに

「君には来てもらいますから」(決して堅苦しい言い方ではなく，満面の笑顔)。当時の京都薬科大学薬物動態学教室の教授であった高田寛治先生が研究室の面接試験において私にかけられたお言葉である。当時，高田先生の研究室は，学内でも最も人気がある研究室であった。私は幸いにも高田先生の研究室に配属となることができたが，それもこれも，私が学生時代に準硬式野球部に所属していたことが大きいのではと思われる。当時，学内では研究室対抗野球大会が毎年開催され，それぞれの研究室が朝練を行って優勝を目指すほど大盛況であった。私が大学入学後に勧誘されるがまま準硬式野球部に入り，後に大の野球好きである高田先生と出会えたことから，今日に至るまでの私の研究生活が始まったのである。本稿では，研究内容の詳細にはほとんど触れずに，これまでの研究人生において関わってきた方々とのかけがえのない時間＝「ひとのとき」や製剤研究ならではの「モノづくり」を切り口にして，これまでの自分を振り返ってみたいと想う。

## 2. 大学院時代

私は高田先生のもとで，難吸収性薬物であるゲンタマイシン (GM)，微粒子の吸着剤，及び吸収促進剤をカプセル内容物とした新たな剤形に関する経口デリバリー製剤の研究を行った。多孔性物質であるサイリシア 320，ノイシリン US2，及びフローライト RE<sup>®</sup>の3種類のシリカ系吸着剤を用いて固形製剤化を図った<sup>1)</sup>。その結果，製剤に用いる吸着剤の種類によって，ラットでの血漿中 GM 濃度は異なり，フローライト RE<sup>®</sup>製剤が最も高いバイオアベイラビリティを示した。一方，研究室では当時の最新型の LC/MS/MS を用いることで，血漿中の微量な薬物濃度の測定方法に関する研究も行った<sup>2)</sup>。このように，高田先生のもとで私は製剤学，生物薬剤学，薬物動態学，機器分析など幅広い研究分野に携わることができた。

高田先生は「グローバル化の時代では英語は必要であり，暑い時期に日本にいるくらいなら，海外で英語を学んできなさい」と言われ，修士課程1回生の夏には，カナダのバンクーバーにあるブリティッシュコロンビア大学での英語研修へ行く機会を与えていただいた。英語研修の詳細は覚えていないが，当時，イチロー選手がいたシアトルマリナーズの試合を現地地で仲良くなった友人と国境を越えて見に行ったり，ホームステイ先のホストマザーと食事を作ったりしたことは覚えている。さらに，高田先生は，目先の研究ではなく，大学院生が社会に出てから通用する研究者のベースをつくる「個の育成」に重点をおかれていた。「個の育成」において，常々，大切にされていたことは，4つの“S”である。それは，

\*2003年京都薬科大学修士課程修了後，エーザイ(株)入社。OTCの製剤化及び工業化研究を担当し，4製品の承認取得。2009年より経口抗がん剤の製剤化研究を担当。2014年薬学博士号取得(京都薬科大学，高田教授)。2015年よりJT生産技術研究所にて，固形製剤の製剤化研究に従事。2016年第41回製剤・創剤セミナー Post-doctoral Presentation Award 受賞。モットー：継続は力なり。趣味：息子とするサッカー，ガンバ大阪の応援，宴会。連絡先：〒569-1125 大阪府高槻市紫町1-1 E-mail: makoto.ishida@jt.com



図1 京都薬科大学薬物動態学教室同門会にて(2015年5月撮影)

「実践的な技術 (Skill) を身に着け、仕事や実験はスピード (Speed) と根気 (Stamina) を持ちながら、やり遂げるという情熱 (Spirit) をもって取り組む」という4つの“S”である。これらは、どのような局面でも万人に共通して大切であり、4つの“S”の追求が、中長期にわたる自分の価値の継続的な向上につながり、バランスのとれた研究者や社会人となるアプローチの1つであったと今更ながら思う。大学院時代のメンバーと再会した際にも、「当時の高田先生は厳しかったが、教育者だったなあ」と振り返ることも多い(図1)。このように、高田先生のもとで、色々な経験を積むことができ、エーザイ株式会社(以下、エーザイ)に内定が決まってからは特に厳しく、そして温かいご指導をいただき、社会へ送り出していただいた。また、後述する学位論文の提出の際には、高田先生の研究室での最後の学位取得者として指導いただいたことを心より感謝申し上げたい。

### 3. エーザイ本庄研究室の在籍時代

私はエーザイに入社後、製剤研究所本庄研究室(当時)に配属され、一般用医薬品の経口固形製剤の製剤化研究、及び工業化研究を担当することになった。動物実験から粉体を扱う実験に替わったことは、私が思い描いていた製剤研究とは大きなギャップがあった。ご存じの通り、製剤研究所のミッションは、患者様が服用する薬を「カタチ」にすることや機能性及び品質の面から付加価値の高い製剤を提供するところにある。したがって、入社当時の私は、「付加

価値 (= 吸収改善) を付けることこそ製剤研究」いう思いがあったため、薬を「カタチ」にすることに重きを置く一般用医薬品の製剤研究に馴染めなかった。そのような時に、製剤研究に情熱 (Spirit) をもって取り組む自分へと変わる契機となったことが2つある。1つ目は、処方設計から工業化研究までを担当した数テーマが、製品として世の中に上市できたことである<sup>3)</sup>。発売当初、店頭で患者様が他社製品と見比べて、私の製品を選んでくださった時は、製剤研究に身を置く者として本当にやりがいを感じ、モノづくりを通じた患者様貢献を果たした瞬間でもあった。いずれの製品も開発段階では苦戦したことから、現在もそれらの製品をドラッグストアなどで見ると、当時の苦勞が思い起こされる。2つ目は、職場の「ひと」に恵まれたことである。沢山の先輩方の中でも、同じテーマを担当することで共にする時間が多かった池松康之博士には、製剤研究の奥深さや楽しさなどの“いろは”を教えていただくとともに、私の結婚式ではお酒に酔いながらも素晴らしいピアノの腕前を披露していただいた。また、中本敬三博士には、企業として「モノ」を出して患者様にお届けすることの大切さを教わり、優しくも、厳しくも率直なアドバイスをいただきながら公私にわたってよく面倒を見ていただいた。加えて、当時の本庄研究室長であった河村政男室長は、とにかく多くの試作検討を推奨される方であった。「世の中にモノを出すには最低100ロットの処方検討は、せにゃいかんぞ」とよく語られたため、製造機器を用いた処方スクリーニングや物性測定など、“野球の千本ノック”を受けるかのごとく鍛えられた。そのおかげで、ラボスケールから生産スケールにわたる一通りの製剤技術、スケールアップ技術やモノづくりの感性を身に着けることができた。

一方、当時の本庄研究室では上記の事業計画テーマ以外に技術テーマを推進することが求められた。私には機能性製剤に関わる製剤技術を通して、この世に何かカタチを残したいという思いがあったため、「新剤形を用いた機能性製剤に関する研究」をスタートさせた。その結果、速放性と徐放性のミニタブレットからの薬物溶出に及ぼす処方成分の影響を明らかにし、溶出性の異なるミニタブレットを組み合わせることで、企図した溶出プロファイルを容易に設計でき、放出制御製剤の効率的な開発手法として有



用であることを明らかにした<sup>4)</sup>。これらの結果は、「より早く」患者様へ薬を提供することができ、モノづくりを通じた患者様貢献に繋がるものであると考える。このように、公私にわたり濃密であった本庄研究室での経験は、言うまでもなく今日の私の製剤研究者としての礎となっているのである。

#### 4. エーザイ川島研究室の在籍時代

当時のエーザイではブロックバスターであったアリセプト及びパリエットの売上が多くを占める中、私にはグローバル製剤開発を通して世界中の患者様に貢献したい想いが心の奥に常にあった。そのような時、晴天の霹靂のごとく社内異動の内示を受けた。異動先である製剤研究所川島研究室（当時）は、医療用医薬品の製剤研究の担当組織であったので、「グローバル製剤研究はどのようなものか」と異動にあたり胸の高ぶりがあったことを覚えている。川島研究室では、主に経口抗がん剤の製剤化研究、治験薬製造、及び工業化研究を担当することとなった。取り扱う薬が一般用医薬品から、新薬候補化合物に変わったことは、私が思い描いていた通りに大きなギャップがあった。使用できる原薬量も限られ、検討する製造スケールもガラリと変わり、さらには治験薬製造も初めて経験した。

忙しい日々を過ごす中でも、新規の機能性製剤技術の開発を通して患者様貢献を果たしたい想いは、心の中にあった。そのような時に、当時の川島研究室長であった青木茂博士から、多孔性球状シリカ（porous spherical silica, 以下、PSS）を核粒子の新たな素材として利用し、微粒子コーティングプロセスへ適用してみたかどうかと勧められた。再び、機能性製剤の研究機会をいただくことで、「新規核粒子を用いた微粒子コーティング法による機能性製剤の開発」に関する研究をスタートさせた。昨今、製品ライフサイクルマネジメントの観点から新たな剤形開発による製剤の高付加価値化などの目的により、機能性顆粒の粒子径は微粒子化している。より高機能化のための粒子加工技術への要望が高くなる中、微粒子コーティングでは皮膜の均一性を確保し、それを効率的に製造することは重要な課題である。そこで、図2に示したPSSを新素材の核粒子として検討した。PSSと市販の汎用核粒子を比較した結果、PSSは粒子同士の凝集が発生しにくく、苦味マ

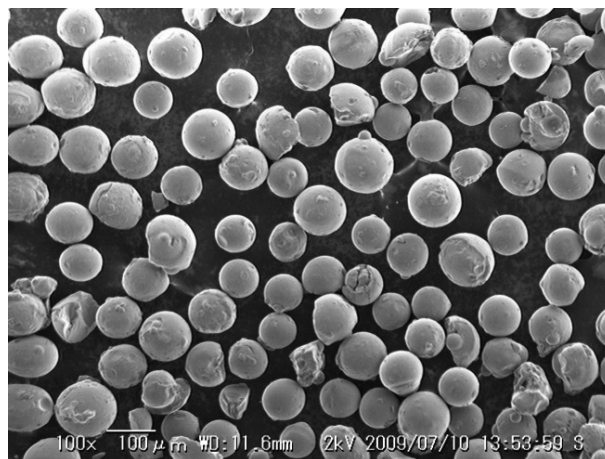


図2 Scanning electron microphotographs of PSS (×100)

スキング等の機能性コーティングの品質確保、ならびにコーティング時間の短縮化によるスケールアップ研究の効率化にも有用であることを明らかにした<sup>5)</sup>。

本研究を含めた成果を学位論文として、京都薬科大学に提出することで、学位を取得することができた。この学位論文提出に至るまでには、やはり職場の「ひと」に恵まれた。その中でも、共同研究者であった内山純平博士、鈴木裕太氏、ならびに大沼圭子氏の熱心なご協力なくしては、実験の推進は不可能であった。微粒子コーティング法のコツがつかめなかった初期段階では、会社に休日出勤の許可をいただき、実験に没頭したことは良き思い出である。また、長きにわたって製剤研究所長を務められた岩本清博士からは、「社外にもものさしを持ち、自分の実力を常に社外と比較しなさい」とのお言葉をかけ続けていただき、学位取得の支えとなった（図3）。さらに、学位論文の完成に至るまで、ご指導をいただいた青木茂博士ならびに木村進博士には感謝してもしきれないほどの想いである。青木茂博士には、当時私の住まいのあった愛知県一宮市でも有名な天ぷら屋にてお祝いしていただき、学位取得に至るまでの長き道のりを語り合えたことはかけがえのない思い出である。川島研究室の上司であった木村進博士には、メッセージカードを添えて学位取得のお祝いの品をいただいた。そのメッセージカードは、転職した今となっても私のデスクの中に大切にしまっている。このように、川島研究室でも「ひと」に恵まれながら、グローバル製剤開発、治験薬製造、



図3 製剤と粒子設計シンポジウム学術賞受賞後の懇親会にて (2010年10月撮影)



図4 JT 医薬総合研究所にて (2017年4月撮影)

GMP やガイドラインを根幹とした製剤開発手法を経験することができた。一般用医薬品に加えて医療用医薬品の製剤研究の上流から下流までを体得できたエーザイにおける製剤研究は私の貴重な財産となった。

### 5. JT 生産技術研究所での現在

私は関西出身であるが故、Uターン転職として2015年4月から日本たばこ産業株式会社（以下、JT）生産技術研究所にお世話になることとなった（図4）。JTの医薬事業という馴染みのない方が多いので、ここで少し紹介する。

JTの医薬事業は1987年にスタートし、1993年に医薬総合研究所が開所したことで創業に取り組む体制が築かれた。未だ有効な治療法のない医療ニーズに応える“First in class”の創出こそが、JT医薬事業の目指すものである。その結果、2012年、JTとして初めてとなるスタリビルドの承認を米国で取得し、国内でも2013年3月に承認され、現在、「スタリビルド配合錠」として販売されている。これに続いて、メラノーマ治療薬である「メキニスト」も、世界初のMEK阻害薬として2013年5月に米国承認を取得した。これら2剤は、“First in class”の薬剤であり、「スタリビルド」はブロックバスターの1つに数えられるほど、高い評価を獲得している。このような創薬活動に挑戦し続けることは、すなわち患者様のことを徹底的に考えることに繋がる。前職のエーザイも患者様を第一義に考える会社であった。会社は変わっても、患者様貢献という使命は変

わらず、私はこれからもモノづくりを通じた患者様貢献を目指していきたい。

JTに入社後は、多くのチャレンジする機会を得ている。私は、固形製剤の製剤研究のみならず、製造委託先選定の査察や包装設計も行うなど、製剤研究から守備範囲を広げた分野にも携わっている。一方、会社ごとに文化が異なることから、ここでも大きなギャップがあった。JTは化合物がPhase 2aにおいてPOC（Proof Of Concept = 有効性の実証）を確保できた段階で海外導出し、パートナーとともに開発を進めるビジネスモデルをとっている。私感として、JTでは化合物のパフォーマンスを最大化させる製剤設計に重きを置くことから、この開発戦略は新鮮であると同時に戸惑いもあった。このようなJTでの研究生活において転職当初から現在に至るまで、職場の多くの「ひと」に支えられている。その中でも、生産技術研究所長である稲葉隆之博士は、度々、「最近、どうですか」と面談の時間を割いてくださり、CMC部門のトップとして所員ひとりひとりに配慮しようという気づかいのある方である。逆に、同じテーマを担当することで議論する機会が多い有元冬紀氏には、中途採用者への特別な気づかいは“良い意味”で全くなく、長年、同じ釜の飯を食べてきた仲間のように接していただき感謝している。さらに、若手研究員からは「石田さんが来て、飲み会が3倍に増えました」と言われることもあり、生え抜きの研究員にはない「モノ」をもつことから研究所内外における研究員のサポート役になっている、と自分では勝手に想っている。このようにJT生産技



術研究所では、エーザイでの経験を周囲に伝えながら、私自身も守備範囲を広げた分野に携わる機会を得て日々研鑽している。ここで得られた経験は「挑戦」したからこそ得られたものであり、モノづくりを通した患者様貢献は終わりなき旅だと想っている。

## 6. お わ り に

JTのコミュニケーションワード「ひとのときを、想う」を念頭におきながら、その研究所ごとにお世話になってきた(いる)方々との「大切な時間」について振り返ってみた。そんなお世話になった方々の想いを胸に刻みながら、私だからこそ生み出せる価値、すなわち「モノづくりを通した患者様貢献」をこれからも果たし続けていきたい。本稿は若手研究者のコラムではあるが、会社の中では私も、“そこそこ”の年齢になってきた。わが国で脈々と培われた製剤技術が十分に伝承されず散逸する中、微力ながら私は後輩研究者には「私の指導、その“ひととき”が、製剤研究者としての人生を左右する」という想いで指導にあたっている。その積み重ねがやがて、モノづくりを通した患者様貢献ができる製剤研究者のすそ野を広げることに繋がると考える。

最後に、いずれの時代においても、私は人脈の構築には労を惜しまなかった。エーザイの拠点は関西ではなかったため、最近、関西の製剤研究者のネッ

トワーク構築を始めた。まだ、15人程度の規模であるが、いわゆる“飲み会”を定期的で開催している。また、個人的には一般用医薬品及び医療用医薬品の製剤研究の上流から下流までを経験できたのはかけがえのない財産でもあり、そのモノづくりが私の強みにもなっている。モノづくり関連の相談、ならびに製剤研究者のネットワーク構築に興味のある際には、いつでも歓迎するので、お声を掛けていただきたい。

## 引 用 文 献

- 1) Y. Ito, T. Kusawake, M. Ishida, R. Tawa, N. Shibata, K. Takada, Oral solid gentamicin preparation using emulsifier and adsorbent, *J. Controlled Release*, **105**, 23–31 (2005).
- 2) N. Shibata, M. Ishida, Y. V. R. Prasad, W. Gao, Y. Yoshikawa, K. Takada, Highly sensitive quantification of vancomycin in plasma samples using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and oral bioavailability in rats, *J. Chromatogr. B*, **789**, 211–218 (2003).
- 3) 学部リサーチ, 蛍雪時代, 6月号, 138–139 (2009).
- 4) M. Ishida, K. Abe, M. Hashizume, M. Kawamura, A novel approach to sustained pseudoephedrine release: Differentially coated mini-tablets in HPMC capsules, *Int. J. Pharm.*, **359**, 46–52 (2008).
- 5) M. Ishida, J. Uchiyama, K. Isaji, Y. Suzuki, Y. Ike-matsu, S. Aoki, A novel approach to a fine particle coating using porous spherical silica as core particles, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **40** (8), 1054–1064 (2014).