薬 剤 学, **79** (4), 187–191 (2019)

≪若手研究者紹介≫

偶然と必然の出会い

山 田 哲 裕* Akihiro Yamada
アステラス製薬株式会社 開発本部 臨床薬理部 PKMS グループ

1. は じ め に

2010 年にアステラス製薬株式会社に入社して以来すでに 9 年が経とうとしており，社内でも“若手”と自称するのも憚られる中，今回のお話を受けるにあたっても迷ったが，読み手の“若手研究者”の方々にとって何がしかの参考になるかもしれないという屁理屈を覚えたのと，自分の研究人生の歩みを振り返る良い機会をいただいたと考え筆をとることにした．

2. 速度論への入門

筆者の研究人生が始まったのは 2004 年にまで遡り，既に 15 年もの月日が経っていることに少し驚きを覚える．現在の自分の研究に対する姿勢のほぼすべての土台となっているのは紛れもなく，杉山雄一名誉教授が主宰していた東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室で研鑽を積んだ 6 年間にあると自認している．

学部 4 年生時に研究室配属を決めるにあたって，どの研究分野を選択するか大いに悩んだ中，紆余曲折はあったものの最終的には薬学部こその学問領域であると考えた薬物動態学を志そうと，2004 年に自ら希望して配属され，同期の間でのじゃんけんによるテーマ選択からすべては始まった．

*2010 年 3 月東京大学大学院薬学系研究科博士後期課程修了，同年 4 月アステラス製薬株式会社研究本部入社，2017 年 10 月同社開発本部臨床薬理部．領域：薬物動態，ファーマコメトリクス．信条：何事にも感謝．趣味：ゴルフ，お酒を少々，FX 鑑賞．連絡先：〒103–0022 東京都中央区日本橋本町 2–5–1
E-mail: akihiro.yamada@astellas.com

配属後に選んだ研究テーマで最初に参考文献として手渡された文献の題材が「YM796 のラット肝消失における律速過程」であり，著者，化合物が当時まだ合併前の自社にあたる山之内製薬と関係していたことも偶然の出会いであった[1]．肝臓における消失クリアランスの律速過程を語るにあたっては，薬物速度論を理解できていなければならないが，学部 4 年生で配属された当時は速度論の基礎中の基礎でさえ理解不十分であり，さらに苦手であった英語で書かれた文献を読むのにも大いに苦労した記憶がある．研究に必要となる fresh なラット遊離肝細胞を自ら採取し，その後の実験に使う工程は，技術的にも未熟であった当時はそれなりの時間と体力を要したが，いわゆる力技で実験だけを進めようとする若気の至りも手伝って，頭で考えるよりも前に体が動いていた．それが功を奏したかどうかは分からないが，一向に速度論に対する造詣の深まらない筆者を見兼ね，生理学的薬物速度論のモデリングをテーマとしていた社会人研究生と共に，杉山先生が主催され，参加者の殆どが製薬企業の薬物動態学のエキスパートであり，学生は数名しか出席していない PKPD セミナーへの招待切符を手に入れるに至った．現在はセミナーを離れて久しく既に分かるすべもないが，当時のセミナーの評判は，要求レベルが高く，進捗管理も厳しく，要求水準を下回ってでもいようものなら強い叱責を受ける，一度入ったら最後，容易に抜け出すことのできるものではない，ご愁傷様，と言われていたものであった．しかし，筆者は学生全員が出られるセミナーでもなく，自己研鑽を積むことのできるとても貴重な機会を貰えたと寧ろ肯定的に捉える向きもあった．実際に，要求水

準を満たすことができずに叱責・ご指導を頂戴することが少なくなかった苦い記憶があるが，このセミナーに所属することで，速度論に対する自己研鑽を積むことができたこと，物質収支式などの微分方程式に対する一種の拒否反応が薄まったことなど，大きな価値を得ることができたのではないかと思う．

3. 生体反応の速度論の世界へ（システムズバイオロジー）

大学院後期課程に進学して最初に取り組んだテーマが，HMG-CoA 還元酵素阻害薬の Quantitative Systems Pharmacology（QSP）のモデル構築であったことも，今となっては運命的な出会いであったように思う．2007 年当時は未だ QSP という言葉は知られていなかったが，HMG-CoA 還元酵素阻害薬によるコレステロール低下効果を，薬剤投与に伴って生じる定量的な生体反応カスケードを微分方程式で記述し，コンピュータシミュレーションで表現しようとした試みはまさしく QSP モデリングであった．残念ながら諸般の理由により志半ばに断念するには至ったが，薬物動態だけの速度論に留まらず，生体反応に対する速度論に自らの視野の幅を拡げることのできたきっかけとなった．

HMG-CoA 還元酵素阻害薬のテーマを離れて取り組んだ博士論文のテーマは，docetaxel による好中球減少症と Genome Wide Association Study からリスクファクターとしてあげられたトランスポーター（OATP1B3 および MRP2）の遺伝子多型のメカニズム解析であった．OATP1B3 は肝臓における取り込みトランスポーターであり，肝消失における肝固有クリアランスを決定づける上での重要な因子の１つであることから，変異による発現低下が全身曝露の上昇，血球細胞への曝露増加を引き起こしたとの仮説を，一方の MRP2 は肝臓において直接型ビリルビンの胆汁排泄などに寄与していることが知られているが，docetaxel の消失経路は肝臓における胆汁排泄ではなく主に代謝であることから，好中球の前駆細胞に発現した MRP2 の低下が局所的な曝露上昇を引き起こしたとの仮説を，トランスポーターの輸送試験や骨髄細胞の colony formulation 試験などの各種実験結果からそれぞれ検証した．さらに，血球毒性を表現した semi-mechanistic モデルを基に，個体差を加味した population TKTD simulation と実臨床データにおける odds 比の比較から，変異に伴うそれぞれのトランスポーターの発現・機能の定量的な低下の度合いを明らかにした[2]．

大学院に在籍中に取り組んだこれら一連の専門領域分野は，偶然か必然か，現在に至るまでのその後の研究人生においても切り離すことのできない密接な分野となっている．それぞれの研究に取り組んだ時点において，将来にわたって自身が取り組んでいくことを決意していたわけではなかったが，自分が学んだこと，自分の持っている専門性を企業においてどう活かしていくのか，業界を取り巻く環境がどう変わって，その中で求められる姿がどういうものか，意識しながらその後を歩んでいることとも無関係ではないと考えている．

4. アカデミアと企業の違い

2010 年にアステラス製薬に入社した際はつくば市にある現薬物動態研究所において，薬物動態の１研究者，１薬物動態専門家として，特定の対象疾患，作用機序を基に開発候補品探索プロジェクトの研究推進に貢献する業務を始めた．企業研究者であれば言わずもがなである当たり前の感覚ではあると思うが，アカデミアで研究をしていた時と，企業での業務において特筆すべき違いを敢えて２点あげておきたい．

１つ目は，他人のデータを信じ，チームで１つの目標に向かうという点である．アカデミアで研究をしていた時は，１つのテーマに対し（当然指導教官とのディスカッションなどはあるが），自らデータを取得し，検証し，新たに計画し，またデータを取得し，を繰り返す，いわば個人商店であった．一方，企業では１つの目標，新たな新薬を見出し開発につなげ患者さんに新たな治療機会を提供すること，に向かって，薬物動態，薬効薬理，安全性，化合物改変と合成，といった様々な専門性を持った研究者が協力していくことが当たり前ではあるが必要不可欠である．自分の取得したデータに対して絶対的な信頼を持つ一方，他人の取得したデータに全幅の信頼を置いて次の計画を議論することはアカデミアで研究をしていた際では考えたこともなく，文献報告されたものであっても必ず自ら再現性を確認することを前提として常に懐疑的な目を持つことが多かった．専門性の異なる研究者が協力し合うことが求め

られる以上，自分にはない専門分野の試験結果に対しては全幅の信頼を置く以外に道はなく，筆者の感じた大きなギャップの１つであった．

筆者が感じたもう１つの大きな違いは，Academic interest にある．真相真理の究明に興味を持つことは研究者の資質として当然最も必要な要件であるのは間違いないが，企業における研究では，その研究が自社の研究開発に対してどういった役割を担うことができるのか，を必ず前提に考えるという側面であると思う．未知の学問的な探求心にのみ囚われてしまうのではなく，例えば自社研究開発の効率化に資することがなんであるか，その研究を実施するのは研究開発におけるどのステージであるべきか，別の観点からも考えられる力がなければならない．新薬の研究開発は独りよがりの研究で成し遂げられるものではなく，多種多様な専門家がチームを組んでようやく前に進めることができるものである．有意義な研究開発は，多組織・多専門家集団を如何に巻き込むか，Be communicator が求められる．

これら考え方の違いを顕著に感じることができたのは，所属組織の研究情報交換会の質疑応答にあった．学生の時も，企業に入ってからも，情報交換会における質疑応答，ディスカッションは，質問者の意図を知ったり考えたり，回答者の回答内容，その背景にわたるまで大いに学び得る場であり，若手研究者にとっての成長の場であると確信して疑わない．

5. MIDD への邁進

医薬品研究開発に係るコストは年々増加の一途を辿り，効率的な研究開発が益々求められ，Model Informed Drug Development（MIDD）の重要性が謳われるようになる中，薬物動態とそれに続く生体反応の定量的且つ経時的な解釈を基に，効率的な医薬品開発を遂行することが必須であると考えられるようになった．アステラス製薬においても 2012 年に非臨床モデリング解析専門グループを構築することとなり，当時中途で入社された現 Certara UK Limited の松浦氏とともに専門グループの立ち上げに携わった．非臨床 PKPD 解析では動物試験などで得た PK と PD の経時的なデータをモデル解析により PK と PD の関係を明らかにし，ヒトにおける PKPD を推定して初期臨床試験計画立案に貢献する，また取得された臨床試験データを追加解析することでモデルの確実性を高め，その後の臨床試験計画立案に役立てるという使命を担ったグループであった．

非臨床でのモデル解析のためには非臨床での PK および PD のデータを適切に取得してもらう必要があった．100% の正解を出すことのできないコンピュータシミュレーション予測に基づいた戦略立案に対し，実験データ至上主義が強く残る研究者，マネージャー，研究所組織が少なくはなく，MIDD のコンセプトやその必要性，戦略立案の効率化に貢献できることを非専門部署に理解してもらうのには根気と時間を要した．これは臨床非臨床を問わないが，非専門部署との連携においては先ほども Be communicator と述べた通り，コミュニケーションの取り方には注意しなければならない．特にコンピュータシミュレーションによる予測に対して抵抗感のある研究開発者らは，その予測の正確性について大いに批判的になることが多い．確かにモデルの予測はあくまで予測であって 100% の正解を出すことはできず，より複雑なモデルであればあるほど，その不確実性が高いことも正しく認めなければならない．アンメットニーズが高く難しいバイオロジーを対象とした疾患治療の開発が多くなる中，すべてにおいて確実性の高いモデルなど，そう多くはなく，不確実性を少なからず否定することはできない中，時には非臨床のデータをそのまま活用するなど，利用できるすべての科学的な事実に基づき，効率的な医薬品開発を目指さなければならない．しかし，例えば，シミュレーション結果の絶対値についての信頼性は担保できないものの，相対的な比較においては充分信頼に値し，用法選択の根拠とできるようなケースも存在する．すなわち，100% 正しいモデルではなくとも，それに基づいた戦略立案自体の信頼性が揺らぐわけではないことは意識しなければならない．必要以上にモデルが正確ではないことを認めすぎて，戦略立案に対しての信頼性まで不要に損ねてしまわないよう肝に銘じておかれたい．

6. QSP への再挑戦

松浦氏との縁から，2015 年にはオランダのライデン大学にある LACDR にて Piet Hein van der Graaf 教授に師事して１年間の研修派遣の機会をいただくに至ったが，その際に自身で提案した研修の内容こ

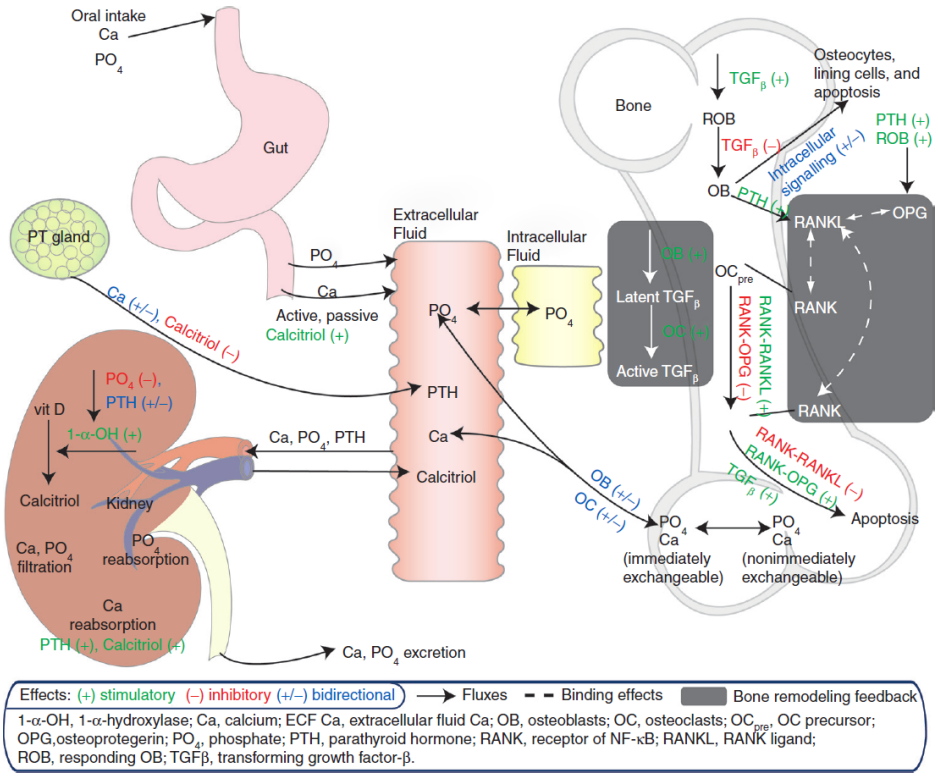

図 1　BMD-QSP model

そ，QSP であった．MIDD の重要性が謳われるようになってから，それまでに経験的な PKPD や semi-mechanistic PKPD，PBPK らは医薬品の研究開発において少なからず効率化に貢献をしてきた一方で，依然として Proof of Concept（POC）の成功確度は改善の兆しを見せなかった．経験的な PKPD や semi-mechanistic PKPD による MIDD は，適切な用法用量の選択に基づいた臨床試験の最適化に対して有効な手段ではあったが，その治療標的が対象疾患において適切な標的であったかどうかについての回答はできず，実際には POC の検証をするまで分からないままであることが多い．治療標的の疾患における役割を知るためには，生体の生理学的反応を定量的に表すことのできるモデル，すなわち QSP が必要であり，QSP の技術を社内へ取り込む必要性を提案したのであった．

研修派遣中に取り組んだテーマもいくつかあったが，QSP の題材として選択したものは，bone mineral density（BMD）の QSP モデルを基にした，消化管リン酸吸収トランスポーター阻害による慢性腎不全患者の高リン血症治療薬開発臨床試験の検証である（図 1）．構築されていた BMD の QSP モデルは，Denosumab による骨密度のシミュレーションであり，長期にわたるミネラル代謝を表現したモデルではあったが，消化管リン酸吸収トランスポーター阻害による血清リン低下効果は，作用機序からも承認されているリン酸吸着剤と同様早期に薬効が発現するはずであり，短期のシミュレーションが要求されることとなる[3]．実際に QSP モデルにおいて，消化管からのリン酸吸収を止めても，血清中リン濃度の反応は実際の臨床で認められた反応とは異なっていたことから，モデルの改変を試みるものであった．

これもまた偶然のタイミングであったが，研修派遣から帰任する直前になって，師事していた Graaf 教授が consultant を勤めていた Xenologiq 社が Certara によって買収されることが発表された．Phoenix や Simcyp などの解析ソフトウェアのベンダーとしても強力な Certara が，製薬企業向け QSP サービスにも乗り出すこととなり，帰任後の現在も Certara が提供する QSP サービスを介して Graaf 教授との connection を継続しているのも，QSP を社内に取り込んでいかなければならないという使命感はもちろん，研修派遣の機会を提供いただいて得ら

れた経験や人脈を最大限に活用し，還元したいという思いからでもある．

7. 非臨床研究から臨床開発へ

薬物動態研究所に所属した7年半，モデル解析専門業務での4年半と1年の研修派遣期間，研究の初期フェーズからトレンスレーショナルリサーチ，初期臨床に至るまでの経験を積み，次のステップとしてQSPの活用を臨床開発側からの視点で展開をしていきたいと考えていた中，現所属となるClinical Pharmacology and Exploratory Development（CPED，臨床薬理部）の解析グループへの異動の機会をいただいた．

非臨床データに対するモデル解析と，臨床データに対するモデル解析において，解析ソフトなど共通点も少なくない一方，扱うデータ量，例数が大きく異なり，それゆえの着眼点にも違いがあるのは勿論であったが，臨床開発の一部を担う担当者としての視点で最も大きな違いを意識したのは，試験オペレーションを踏まえた観点であった．盲検試験における薬物動態解析においては盲検性を担保しながら忍容性判断の際の情報提供をしなければならないことや，被験者の治験実施施設への滞在時間に制約がある条件で治験の意義を最大化できる工夫を考えることなどの観点は，研究所で非臨床データの解析をしていく過程では得ることのできなかった思考回路であった．こういった観点での思考や解析技術にわたって，日本のファーマコメトリクス業界を代表する存在であり，日本のCPED解析グループを牽引する貝原氏，小松氏の両名のもとで日々ご指導の機会に恵まれていることも，今そして今後の自分を語るうえで欠かすことのできない出会いであることを合わせて付け加えたい．

効率的，合理的な臨床試験を計画するのにあたっては，先に述べたような俯瞰的な視点を持ち合わせながら，最新のサイエンスにも造詣を深め，定量的な視点を加えてリードしていくことこそが，CPEDの求められる役割である．QSPのような比較的新しいサイエンス，技術を積極的に臨床試験へ活用・検討できるケイパビリティを獲得することは至上命題である．新しいサイエンス，技術に対しアンテナを張り，積極的に取り組んでみようとチャレンジするマインドは，どの領域の専門家であっても，昨今の急速な変化を遂げる製薬業界に身を置く者にとって必須なアセットの1つであろう．

8. お わ り に

大学院生の時に研究に対する姿勢と専門領域の土台を学び，製薬企業に就職してからはその研究を活かすことを意識しながら，医薬品の研究開発という長いストーリーにおける一端を担ってきた．その中で，いったい自分に何ができるのか，何を求められているのか，次にどんなことができたらいいのか，自分ひとりだけで考えることができたものは殆どなく，ないアタマを使ってもがき考え，出会った方々のお知恵を拝借しながら取り組んできた15年間であった．ただ，どんな状況に置かれても，それを生かすも殺すも自分次第，糧にならないことなどはないと信じている．置かれた状況の中で，自分の役割を見出し，精一杯もがいてもらいたいと思う．読者にとって，少しでも参考になる内容があることを願って結びとしたい．

最後に，現在に至るまでご指導いただきました理化学研究所杉山特別研究室の杉山雄一先生，東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学の楠原洋之教授，前田和哉講師，林久允助教，Certara UK Limitedの松浦友美氏，アステラス製薬株式会社の田端健司薬物動態研究所長，村上学前臨床薬理部長，加山誠臨床薬理部長，貝原徳紀前専任理事，小松完爾PKMSグループリーダー，そして全ての同僚の方々に，この場を借りて御礼を申し上げます．

引 用 文 献

1) T. Iwatsubo, H. Suzuki, Y. Sugiyama, Determination of the rate-limiting step in the hepatic elimination of YM796 by isolated rat hepatocytes, *Pharm. Res.*, **16** (1), 110–116 (1999).
2) A. Yamada, K. Maeda, K. Kiyotani, T. Mushiroda, Y. Nakamura, Y. Sugiyama, Kinetic interpretation of the importance of OATP1B3 and MRP2 in docetaxel-induced hematopoietic toxicity, *CPT: Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, **3**, e126 (2014).
3) Peterson MC, Riggs MM. Predicting nonlinear changes in bone mineral density over time using a multiscale systems pharmacology model. *CPT: Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, **1**, e14 (2012).