# ≪若手研究者紹介≫



# 薬物動態学研究者としてのこれまで, 薬剤学研究者としてのこれから

細 見 篤 史\* Atsushi Hosomi 大塚製薬株式会社 CMC 本部 プレフォーミュレーション研究室

### 1. はじめに

筆者は現在、大塚製薬株式会社の CMC 本部プレフォーミュレーション研究室に所属し、様々な製剤の薬物動態評価に従事している。約10年間勤めた協和キリン株式会社の薬物動態研究所を離れ、2022年より現職に就いた。これまで、諸先輩方のような実績や留学経験もない筆者に本稿の執筆をお声がけ頂いたことは大変光栄に感じると共に、本稿が皆様と少しでもお近づきになれる一助となることを願いつつ、これまでの研究生活について振り返らせて頂きたい。

#### 2. 薬剤学研究者としての始まり

筆者が研究者の道を志したのは金沢大学薬学部3年生の時、きっかけは母の病気であった。筆者は6年制薬学部新設の第1期生で、当時金沢大学では3年生前期終了時点の成績で上位から順に4または6年制(定員制)を選択する制度であった。薬学部=薬剤師という単純な考えしかなかった筆者であったが、夏休みに帰省した際、進路について考え直す出来事があった。その頃、母は潰瘍性大腸炎という難病指定疾患を患い、入退院を繰り返していた。あまり実家に顔を出していなかったため母の様子を見

\*2012年3月金沢大学大学院医薬保健学総合研究科博士前期課程修了,同年4月協和発酵キリン(現 協和キリン)株式会社薬物動態研究所入社,2022年2月大塚製薬株式会社製剤研究所(現 CMC本部プレフォーミュレーション研究室)入社,趣味:サッカー,連絡先:〒771-0182 徳島県徳島市川内町平石夷野 224-18 E-mail: Hosomi.Atsushi@otsuka.jp

がてら帰省した際、玄関先で言葉を失った。そこには、ステロイドの副作用で酷く顔のむくんだ、いわゆるムーンフェイスになった母の姿があった。薬の副作用については座学レベルで認識していたものの、実際に目の当たりにすると伝わってくるものが違った。そんな母を見てからというもの、未だ有効な治療法がない病気の治療に貢献する"新薬開発"を意識するようになり、中でも薬の副作用に苦しむ患者さんを少しでも減らすためには「必要な量の薬物を、必要な時間、必要な部位に届けることが重要だ」というところから、薬の体内動態の予測・制御に関わる研究に携わりたいと考えた。大学3年生当時の浅い思考だったかもしれないが、これが筆者の研究者としての第一歩である。

#### 3. 大学での研究生活

研究室を選択するにあたり門戸を叩いたのは、玉井郁巳先生の薬物動態学研究室であった。当研究室の前身は創剤研究室という名で、その教授は故・辻彰先生である。筆者が配属される前年に辻先生がご退官され、その後任として東京理科大学から玉井先生と白坂善之先生が、米国から中西猛夫先生(現・高崎健康福祉大学教授)が着任された。まだ発足から日も浅く研究室の雰囲気や評判等はわからなかったが、薬剤学の講義担当が辻先生だったご縁もあり特に迷うことなく玉井研に決めた。

研究室では、主に尿酸の腎外排泄について研究した. 内因性物質である尿酸は、主に肝臓で合成されて尿中に排泄される. 一方、1日あたりの排泄量のうち約1/3は糞中排泄されるが. そのメカニズムは

未知であった.「糞中に排泄されるなら胆管を経由す るだろう」という仮説のもと胆管カニューレしたラ ットに <sup>14</sup>C 標識した尿酸を静脈内投与したところ, 糞や消化管内容物からは想定量の尿酸が回収された にもかかわらず、胆汁からは投与量の1%も検出さ れなかった。糞中排泄経路として胆汁以外の選択肢 を持ち合わせていなかった筆者には全くの想定外の 結果であった. 疑心暗鬼ながらも, 別の排泄経路と して血中から消化管管腔内への直接的な分泌機構を 疑うしかなかったが、当時そのような文献は見たこ とがなく、どのように検証すれば良いか悩んだ末、 in situ closed loop 法を選択した. 当該方法は一般に 小腸に形成したループ内を薬液で満たした後、薬物 の減少率から吸収性を評価する系だが、筆者の実験 ではループ内をバッファーで満たし、内因性の尿酸 が経時的にループ内に漏出する速度を評価した. コ ンセンサスの取られた評価法ではなかったので、実 験条件の検討時は不安しかなかった. 色々手探りで はあったが、どうすれば仮説を実証できるのか思案 することはとても楽しい毎日で、 最終的に一定量の 尿酸が血液から小腸上皮細胞を経て、Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) を介し消化管に分泌さ れることを突き止めた1).

学生の頃は目新しい研究内容や実験技術に憧れを 抱き、キレイに成果をまとめる人が優秀と考えがち (少なくとも当時の筆者はその一人だった)かもしれ ないが、修士までの研究では得られた結果から何を 考察し、次にどんな結果を得るためにどういう実験 を行うのかという PDCA サイクルを、自分自身の頭 で試行錯誤することがその後の成長に重要だと感じ る. 学生時代の筆者は、自分なりにアレンジした実 験条件やその実験結果について玉井先生と 1-on-1 ミ ーティングを行う機会が多く、毎度毎度それは緊張 の連続であった. 中途半端な知識で臨むと教授室に 雷鳴が轟くので、特に周辺情報の調査も含めた「戦 **闘準備」は欠かさなかった(玉井先生とのミーティ** ングは学生にとって「ボス戦」なのだ). それだけで なく、収集した情報をきちんと自分の頭の中で整理 できていることも必要不可欠であった。なぜなら、 ミーティングの質疑応答ではまず結論を述べ、続い てその根拠を簡潔に述べることが大切で、その実践 には矛盾ない論理構築が自分の中で為されている必 要があるからだ、学生時代にこのようなトレーニン グを意識的に繰り返した日々は、後の就職活動や社会人生活の礎として活かされたという実感があり、 玉井研でのハイレベルなディスカッションの賜物だったと思う.

# 4. 企業研究の中で得た多様な経験

2012年に修士課程を修了後、協和キリンに入社し 薬物動態研究所に配属された、入社当時、期待のプ ロジェクトが進行しており、筆者はそのバックアッ プテーマの動態担当者としてアサインされた. Bestin-class であるが故に求められる Target Product Profile は厳しかった反面ケミストのリソースは多か ったため、たくさんの評価化合物が薬物動態研にや ってきた. 1カ月に数十化合物のげっ歯類の薬物動 態試験を動物実験~濃度測定~解析まで行いつつ。 膜透過性試験、代謝試験・代謝物解析、トランスポ ーターの取込み試験といった種々 in vitro 試験を並 行して実施するなど、社歴の浅かった筆者には毎日 仕事を"捌く"だけで精一杯で、社会人として時間 内に効率よく仕事を進めることの大切さをただただ 思い知る日々であったが、幸いにも色んなケモタイ プの特性に合わせた試験を実施する過程で多様な実 験スキルを習得できた. 昨今は効率性を求め試験を 外注する企業は少なくないと思うが、筆者は自ら手 を動かす中での気づきやセレンディピティとの巡り 合わせがあると信じているため、今でも現場主義を 心掛けるようにしている。改めて若手時代を思い返 すと、入社ほどなくして探索後期ステージのテーマ に関わらせて頂き、実験のみならず他部署との折衝 を通じて幅広い専門性に触れながら創薬を学ぶこと ができ、実務経験を通じた実践的スキルの獲得や創 薬プロセスへの理解促進、他部署との交流を通じた 人間関係の構築に至るまで、幸先の良い会社生活を 切らせて頂いたのだと思う。また上記以外にも、3 ~5年目までの間にプロジェクトのサブリーダーを 務め特許出願の一端を担ったり、育薬研究で学会発 表や論文執筆を行ったりと、色んな角度から研鑽を 積めるよう育成頂けたことは本当に感謝している<sup>2,3)</sup>.

その後、社歴が上がると探索テーマも持ちつつ開発業務として導入プロダクトを担当し、治験薬概要書(IB)やコモンテクニカルドキュメント(CTD)作成やそれらを構成する試験報告書の生データ保管状況の調査など、申請業務の一端を経験した。海外

からの導入案件の場合,日本以外では信頼性基準の概念がないため薬物動態関連試験の生データは保管状況が良くないこともある。生データ確認のためアメリカに出張した際,ドイツ語の手書きノートや実験データの記録が数枚の紙しかないファイルを手に取り,居合わせた上司と目が点になったことは今となっては笑い話である。当時社内で同様の経験はなく判断に困る問題はこれ以外にも色々発生したのだが,ICHなどのガイドラインと睨めっこしつつ社内関係者や導入元と妥協案を喧々諤々協議したことは純・自社品では味わえない貴重な経験となった。

このように多様な業務を経験させて頂く中で、い つしか筆者は薬物動態研究者の視点からの新規テー マ立案に関心を寄せるようになった. コンセプトは、 「既存薬の動態特性を変えることによって, 投与経路 の変更や服薬回数の低減のような利便性の向上だけ でなく、既存薬ではこれまで成し得なかった薬効を 発揮できるようなプロダクトを創出すること」であ る.筆者が現職に移るまでの約5年間で大なり小な り3つの新規テーマ立案を行い、それらのプロジェ クトリーダーを担った. 中にはハイステージまで進 展したテーマもあったため、研究所を飛び越え臨床 開発・薬事・ファーマコビジランス・CMC・製品戦 略といった様々なファンクションのメンバーや、海 外開発を見据えてグローバルメンバーとも連携しな がらプロジェクトをマネジメントしたことはかけが えのない財産である. このように薬物動態研究者と してはおそらく異質なキャリアを歩んだことで、色々 新しい世界を見ることができた.

新規パイプラインテーマの立上げは、バイオロジー・安全性・知財戦略・競合優位性をはじめとする多様な情報を的確かつスピーディに収集し、それを第三者が理解できる形で可視化しなければならない。また、提案初期には否定的なコメントを受けることも少なくない。これまで自身の専門だけに目を同けていたところから視野を広げ、上層部や他部署関係者と対等にディスカッションできるだけの情報や知識を収集すること、提案が跳ね返されてもめげずに挑戦し続けることへの活力は相当なものが必要となる。薬物動態研というと、車に例えれば創薬のブレーキ役となることが多く、合成や薬理とは揉めがちかもしれないが(笑)、いざアクセルを踏む立場の視点や苦労を身に染みて経験すると、自身の立振

舞いにも影響されるものである. 創薬では種々トラ ブルが発生したりネガデータが得られることは往々 にして経験するだろう. 得てしてそのような時には 正攻法が存在せず、会議で方向性が決まらず右往左 往することも少なくないのではなかろうか、白黒つ かないグレーな事案でも物事を前向きに捉え. 目の 前の問題に対する方策を打ち出し、「私はこう思う」 「私がこうしたい」というように自らの意志(≒責 任) で意見を発信し、部署や人を動かせる存在は貴 重である. 文字にすると月並みかもしれないが. 創 薬の成功確率を考えるとネガティブな意見を口にす れば大抵外れない中、上記を実践し続けることは本 当にタフで、研究者としての情熱が問われる局面に これまで何度も遭遇した. 筆者が上述のようなリー ダーを務められたかはともかく、このような経験は 自身が仮にプロジェクトメンバーの一担当者であっ ても高い当事者意識をもってプロジェクトに参画す ることがチームビルディング、ひいてはプロジェク トの推進に欠かせないことを教えてくれた. このよ うに研究者として自分なりの型を形成していくにあ たってはプロジェクトの立上げからマネジメントの 経験が大きく反映されたことは間違いないと思う.

# 5. 新たなる挑戦

上述のようにこれまで様々な経験をさせて頂きな がらも、2022年より大塚製薬の製剤研究所(現・ CMC 本部プレフォーミュレーション研究室) への 転職を決意した. 前職では薬物動態研究者として約 10年間, 気心知れた同僚に支えられ, 上司には研究 の裁量を過分に与えて頂き, 本当に感謝の気持ちし かない、その一方で、そんな恵まれた環境にいる中 で、ふと残りの研究者人生について考えてみた.「必 要な量の薬物を,必要な時間,必要な部位に届ける」 という原点に返った時、薬物動態学の見識だけでは 限度があるようにも思えた. すなわち. 薬物動態学 (生物薬剤学)に物理薬剤学の知識も取り入れ、薬剤 学に対する見識を深化させることが次のキャリア形 成に必要だと考えるようになった. それと同時に. 自身の殻を破る上では協和キリン以外の研究環境に 敢えて身を置き、そこで新たな研鑽を積む機会を持 つべきだと思った. 大塚製薬はパイプラインや学会 発表などから製剤研究が盛んな印象を入社以前から 抱いており、なおかつ同社には物性と薬物動態を評

価するファンクションが1つの部署として存在したことから現職に決心した.入社からまだ日は浅く,これまで経験してこなかった研究内容や組織風土に触れ日々精進している段階ではあるが,物性や製剤の情報を身近に感じながら薬物動態評価に従事できる環境にはやりがいを感じている.

#### 6. お わ り に

散らかった文章になってしまったが、本稿では大 学から現在に至るまでの研究生活について、その 時々で感じたことも交えながら執筆させて頂いた. これまでの研究活動や会社生活において筆者が恵ま れていると感じたことは多々あるが、中でも「人」 の存在は一番大きかった. 若輩者の筆者に苦言を呈 しつつ適正な方向に導いてくれた先生や上司、常に 自分の前を走り目標の存在で居続けてくれた先輩, 自分と同じぐらい実験データに一喜一憂してくれた 同僚、筆者の依頼する無茶な実験でも迅速かつ的確 にサポートしてくれた技術員の皆様、こういった 方々の多大な支えがあったからこそ筆者はここまで 走り続けることができた. 今は新たな環境に移って しまったが、引き続き周囲の方々への感謝の気持ち を忘れず、色んな方と連携しながらチームとして大 きな力を発揮できるよう創薬研究に従事していく所 存だ.

まだまだ薬剤学研究者として未熟で、基礎的なこ

とも含め学ぶべきことは多いが、それと同時に新しいことにもアンテナを張り巡らし、例え小さなことでも前例ないことに継続的に挑戦するマインドを持った研究者でありたい。そしてひいては更なる医療の発展に貢献し、1人でも多くの患者さんに「幸せ」を届けられるよう、これからも努めていきたいと思う。

最後に、これまで多岐にわたりご指導ご鞭撻頂いた、金沢大学玉井郁巳先生、白坂善之先生、高崎健康福祉大学中西猛夫先生、会社生活を送るにあたり多大なご協力を賜りました協和キリン株式会社の同僚の皆様、並びにこの度筆者を迎え入れてくださった大塚製薬株式会社の同僚の皆様に深く感謝申し上げます.

#### 引 用 文 献

- 1) A. Hosomi, T. Nakanishi, T. Fujita, I. Tamai, Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2., *PLoS One*, **70**(2), e30456 (2012).
- 2) T. Nishikawa, Y. Miura, M. Maemoto, A. Hosomi, POLYETHYLENE GLYCOL DERIVATIVE, International Patent WO 2018/174283.
- 3) A. Hosomi, M. Hirabe, T. Tokuda, H. Nakamura, T. Amano, T. Okamoto, Calcium effects and systemic exposure of vitamin D<sub>3</sub> analogues after topical treatment of active vitamin D<sub>3</sub>-containing ointments in rats, Eur. J. Pharmacol., 788, 98–103 (2016).