

<海外だより>

## 製薬企業における医薬品のグローバル開発

Bristol-Myers Squibb Company

Director, Global Medical Affairs-Oncology

京都府立医科大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学 客員講師

芹 生 卓

### Global drug development—experiences with multi-national pharmaceutical companies

Taku Seriu

2006年9月より、米国北東部、ニュージャージー州プリンストンにある Bristol-Myers Squibb Company (BMS) の本社で医薬品の研究開発に携わっています。1997年に日本シエーリング（現在は Bayer Schering Pharma —バイエル薬品）で医薬品の研究開発という、本学卒業生としては当時あまり馴染みのない分野で働くことになって以来、多くの先生方のご指導ご協力により、いろいろな新薬を患者さんに届けることができました。「医者が製薬会社で何をしているのか？」と疑問に思われる先生もいらっしゃるかもしれませんが、拙文で少しでもお伝えできれば幸いです。

プリンストンは、ニュージャージー州のほぼ中央に位置する人口約3万人の大学町です。町の中央に位置する Princeton 大学は、IVY リーグで Harvard, Yale とならぶエリート校で、最近の全米大学ランキングではトップを続けています。町全体に教育レベルが高く、犯罪が少ない上に、ニューヨークやフィラデルフィアにも通勤圏であることから、「Princeton, NJ」はあこがれの住所になっています。また、この地域は、米国の製薬会社だけでなく、ヨーロッパや日本の製薬会社の米国 Office が集まるところでもあります。BMS は、米国に本社をおき、従業員数 41,000 人、売り上げ約 2 兆 1 千億

円の製薬会社で、研究開発への投資額は約 3,800 億円です。参考までに日本最大の武田薬品工業は、従業員数 16,000 人、売り上げ 1 兆 4 千億円、研究開発への投資額は約 2,800 億円です。

私は、本学卒業後、旧第三内科およびその関連病院で臨床研修および研究の手ほどきを受けました。その後、ドイツの Ulm 大学と Heidelberg 大学で、ヨーロッパ諸国の大学や医療機関が参加する大規模な臨床研究を企画、実施するという機会を得て、種々の臨床試験を経験しました。この時、ドイツ国内の各施設およびヨーロッパ各国代表の研究者の意見を調整し、データをまとめることの難しさや論文になった時の喜びを体験しました。製薬会社で新薬開発をやってみないかという話をいただいた時には、質の高い臨床試験を行い、エビデンスのしっかりした薬剤を世に出したいという思いで、新しい世界に飛び込みました。製薬会社に勤務する医師はほとんどいませんでしたので、あまり他の人がしないことをやってみたいという気持ちもありました。

#### 製薬企業における研究開発業務

製薬会社には、研究開発、製造、販売（営業マーケティング）の3つの大きな機能があります。日常臨床で処方されているお薬は、厚生労

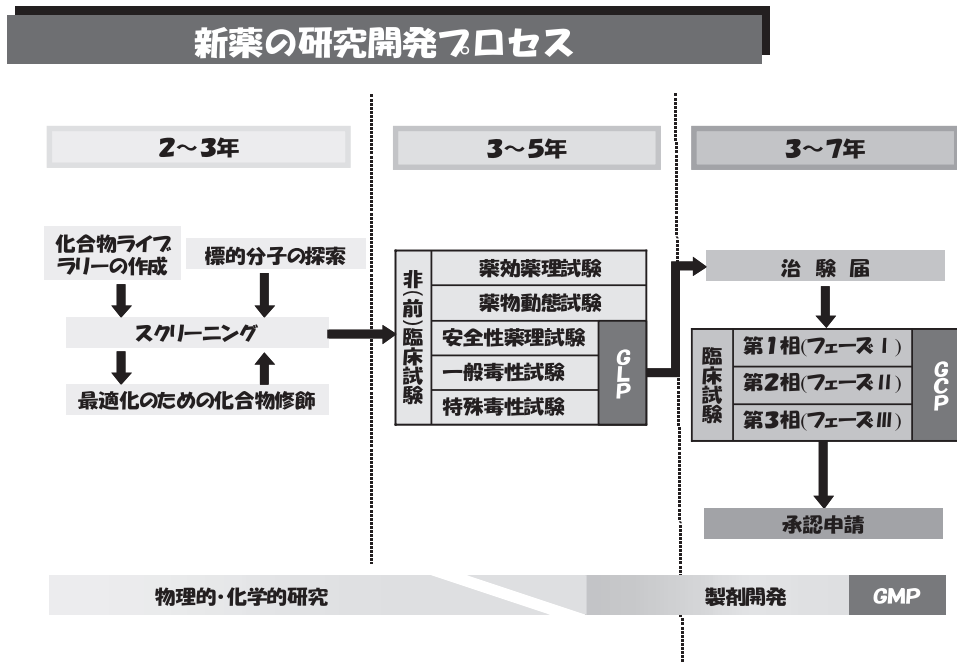


図1 新薬の研究開発プロセス (製薬協：てきすとぶっく製薬産業 2005 を改変)

働省によって医薬品として承認されたもので、これを工場で製造し、MRが情報提供のために各医療機関を訪問します。研究開発部門は承認を得るためのさまざまな試験を実施します。一般に、ひとつの医薬品は発見から発売されるまでに10年以上の開発期間と数百~1千億円以上の開発経費がかかりますが、その間の活動が目には触れることは少ないかもしれません。新薬発売までの大体の流れを図1に示します。一番上流の探索研究では、新しい病原体、遺伝子、レセプター、キナーゼをはじめとする酵素などさまざまな医学的発見をもとに、そのメカニズムや機能を変化(阻害、促進)させるような化合物をスクリーニングし、開発の候補品を特定します。その物質の物理的、化学的特性や大量製造方法が検討され、剤型が決定されると、添加物を含めた製剤の安定性試験を行います。それに並行して *in vitro*, *in vivo* での薬理試験、変異原性、生殖毒性、がん原性、単回投与や反復投与での毒性試験、薬物動態や薬物代謝、薬物相互作用についての試験が行われます。これらの

データに基づき、科学的、倫理的にヒトへの投与が妥当かどうか慎重に検討された結果、可能と判断されてはじめて、次の段階の臨床試験に入ります。臨床試験の実施は多額の投資が必要となるため経営的にも大きな意思決定となります。

開発部門の目標は、臨床試験を実施してその薬剤の有効性、安全性を検討し、申請資料をまとめ、医薬品としての承認を得ることです。また発売後も、承認時点には答えが得られていない医学的な疑問(例えば、その薬剤投与により患者さんの Quality of Life (QOL) も改善するかどうか?他の薬剤と併用したときの有効性と安全性はどうか?頻度の低い有害事象の発現率とその対処方法は?など)に答えるために必要な臨床試験や調査を実施したり、報告された副作用の薬剤との関連性を検討したり、その医薬品が適正に使用されるよう提供する情報を準備するという役割も担っています。

臨床開発を開始するにあたっては、動物実験データなどに基づいて、その薬剤はどんな患者

さんに投与すべきか、臨床現場で本当に必要とされているか、現在の標準治療薬や開発中の競合品に比べて優れている点はどこか、将来その疾患の治療法としてどういう位置づけになるのかなどを検討し、実現可能性を評価します。さらに、承認されるにはどのようなデータを収集し、何を証明する必要があるのか、それにほどのようなデザインの試験をいくつ実施するか、どのくらいの時間とコストがかかるかを見積もります。たとえば、その薬剤の吸収に対する食事の影響をみる試験は、いつ服用するかを決定するために必要です。至適投与量や投与間隔を決定するための試験も必須です。単剤での有効性や安全性に加えて、他の薬剤と併用した場合や標準的な治療が無効であった症例や不耐容の症例に投与した場合の有効性や安全性を調べる試験など、いろいろなアイデアを出して検討します。その上で、会社の経営方針と合致しているか、承認されて発売できる可能性はどの程度か、ビジネスとして成立するのかなども試算し、開発の優先順位を提案し、年間の予算と人員計画を立てます。この間に学会の先生方からも意見を伺い、規制当局にも相談します。社内で合意が得られれば、各部署からその薬剤の開発担当者を指名して準備を進めます。

臨床試験は、主として健常人で安全性と薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄）をみる第一相試験、投与された薬物の量とそれによって引き起こされた反応の大きさとの対応関係（用量反応関係）を調べ、至適投与量を決定する第二相試験、現在の標準治療薬やプラセボと比較し、有効性と安全性を検証する大規模な第三相試験へと進められます。まず治験実施計画書（プロトコル）を作成し、治験実施医療機関と契約を結んで、被験者を登録し、治験薬投与を開始します。その過程で有害事象（副作用）が報告された場合や、プロトコルの変更が必要な場合の対応については、迅速で適切な連絡を行う必要があります。すべての投薬と検査を実施し、観察期間が終了すれば、症例の適切性と取り扱いを検討し、レポートを作成するとともに、解析結果をもとに次相の試験の計画を立て

ることになります。各試験のレポートを総括して、その薬剤の有効性と安全性、リスク・ベネフィットについて考察を加え、申請資料として各国の規制当局—米国では食品医薬局（Food and Drug Administration: FDA）わが国では医薬品医療機器総合機構（Pharmaceutical and Medical Device Agency: PMDA）—へ提出します。

審査では試験の生データもすべてチェックされ、臨床試験を実施した医療機関や、試験のスポンサーである製薬会社では、治験契約、治験薬管理、データの確認作業、資料保管状況など、担当部署の業務内容やその作業手順などが詳細に調査され、提出したデータの信頼性が確認されます。審査期間は、米国では優先審査で最短6ヶ月、日本では早くても12~18ヶ月はかかります。めでたく晴れて承認ということになれば、薬価を決める際の資料や、適正使用のために各医療機関へ提供する製品情報説明資料を作成し、発売後は製造販売後調査や臨床試験を実施することになります。

### 製薬会社での経験

今までに開発に携わった薬剤では、B型慢性肝炎および肝硬変に対する抗ウイルス剤、造血器悪性腫瘍（慢性リンパ性白血病、非Hodgkinリンパ腫）治療薬、結腸大腸癌に対する抗体製剤、多発性硬化症に対するインターフェロン製剤、肝特異的MRI造影剤、非Hidgkinリンパ腫に対する免疫放射線療法剤などが日本で発売され、多くはすでに標準治療として使われています。すでに発売されている抗がん剤や抗生物質、X線造影剤の新しい適応症や用法用量の追加承認も得られました。

この他にも種々の新規薬剤や発売後の新しい適応症に対する臨床試験を進めており、現在開発中あるいは審査中という状況です。もちろん、残念ながら期待通りの結果が得られず、開発中止になったプロジェクトもいくつも経験しています。臨床試験を進めること以外にも、買収した会社との組織統合、グローバル企業として開発業務の国際化のためのシステムの導入、

共同開発会社との開発計画の協議やその実施、他社開発品の導入にあたってその薬剤の評価、新卒や中途採用面接と採否の決定、社員個人の成果の査定や人材育成、外部委託業者との交渉など病院や大学ではおそらく経験できないさまざまな業務も行いました。

実際に勤務して、会社が魅力的だと感じる点は、チームで働くところです。組織では、個人が個々の能力を生かすとともに、チームがひとつの目標に向かって個々の能力を集結し最大限の力として発揮することが重要です。新薬の開発を進めていくには、いろいろな問題が出てきますが、チームでその原因を見定め、解決策を考え実行していきます。すべてが上手くいき、目標に到達したときには大きな達成感が得られます。また、業務を通して、個人を成長させる（あるいは成長する）こともできます。良い意味で成果主義であることも、私の性分に合っているのかもしれませんが、意思決定の手順を定めて透明化する、組織改革や業務手順の見直しによって効率化する、本社とのコミュニケーションを良くしてグローバル化を進める、研修カリキュラムを定めて個人の能力アップを図るなど、実行したさまざまな変革は組織の研究開発力を高め、新薬の発売につなげることができました。

### 米国本社に異動して

米国本社では、グローバル（地球規模）にものごとをとらえるという視点を得ることができました。ここでは、できるだけ多くの地域で規制当局に申請でき、承認が得られるような開発プログラムの作成とその実行を目指します。新薬が切望されている疾患や病態は今でも数多くあり、新薬開発に不可欠である治験を可能な限り速やかにかつ効率的に進めることが求められているのです。そのため、国際共同治験（多数の国や地域の医療機関が参加して実施される治験）を開発計画に組み込むことが一般的になっています。

ただし、国際共同治験に日本の施設も組み込もうとすると、短期間で多数の症例登録が期待

できる医療機関の欠如、治験実施上の規制要件の相違による手順や書類の増加、併用薬や対象薬の入手、英語での症例報告書記入や有害事象報告、高い治験費用など、いろいろなハードルを乗り越えなければなりません。日本は世界第2位の市場であり、その大きさからも、またアジア各国への影響という意味でも現在のところは重要視されています。私は日本担当ではありませんが、日本の事情を良く知っているということで、社内のセミナーに呼ばれたり、開発プランに意見を求められたりと、重宝がられることがしばしばあり、他人にない強みがあるというのは大切だと改めて感じています。日本市場は、諸外国に比べて成長が小さいですから、あまりにも規制が煩雑であったり、開発コストがかさんだりすると、将来は日本での発売を断念するケースが出てくるのではないかと心配しています。

本社では、開発チームの業務は細分化され、薬理、毒性、製剤、薬物動態、生物統計、バイオマーカーリサーチ、薬事、データマネジメント、プロトコル管理、施設モニター、文書管理、医療経済、マーケティング、マーケットリサーチなどの担当者とともに、必ずM.D.が入って医学的な内容を担当します。M.D.は、もちろん米国出身者もいますが、どちらかといえば少数派で、私のまわりのM.D.の出身国は、フランス、イタリア、イギリス、ドイツ、旧ユーゴスラビア、カナダ、エジプト、中国、韓国、ブラジル、メキシコなどさまざまです。文字通り「世界中の才能を集めてきて」仕事をすすめるということが実感できました。

### 日本のM.D.への期待

米国をはじめ諸外国では、新薬の開発計画や治験のデザインについて、大学や医療機関の先生方に現在までのデータを紹介して、社内のM.D.や研究者とディスカッションするような会議をしばしば企画します。欧米諸国や最近ではアジア諸国でも、比較的簡単に候補の先生の名前を挙げられるのですが、残念なことに、日本の先生で、薬剤のグローバル開発について適切

なアドバイスができる方は非常に少ないのが現状です。グローバル開発ということで、日本からも専門家を招待したいということになって、日本の薬事行政、新薬審査状況を踏まえて、その薬剤の開発計画に対して的確な意見を述べ、海外の専門家と議論できる先生を探すのは容易ではありません。

また弊社では、本社勤務の日本出身 M.D. は今のところ私 1 人だけです。日本法人で勤務する M.D. は最近増えましたが、それでもようやく 4 人です。開発早期での日本からのインプットが少ないと、日本での医療事情が反映されていない開発計画になる、治験データが承認申請に使えない、日本での発売が遅れる、次の適応症や別の製剤の開発でも開始が遅れる、という悪循環に陥ることになります。

今後、医薬品開発に精通した M.D. や製薬会社で活躍する M.D. が増えることが期待されます。製薬会社にはたくさんの部署があり、医学知識や研究や臨床の経験を活かせる業務がいくつもあります。しかしながら、各社とも厳しい競争の中で経営されていますから、医局あるいは病院でうまく行かないから製薬会社にでも行こうかという考え方で、成功は難しいかもしれません。

医薬品開発は一人では出来ません。各メンバーがそのスキル、経験を生かして最高のパフォーマンスをすることでチームの力が最大限に発揮されます。製薬会社の M.D. には、医療機関や規制当局、(外資系) 企業の本社や各国の関連会社とうまくコミュニケーションをとることが必要とされます。また、医学知識に関しては最先端の知識をつねに Update することが求められますし、ただその医学知識を使って他の社員に第三者的にアドバイスをするというのではなく、主体的に医薬品開発を進めていく行動力も必要です。新しいことにチャレンジしてみようという方、グローバルな環境で、種々のバックグラウンドを持つ人とチームで働くこと

に興味のある方、医薬品の進歩によって医療の発展に貢献したいという方には、ぜひキャリアとして考えてみてほしいと思います。

## おわりに

旧第三内科および関連病院で出会った患者さんのために、「こんな薬があったらいいな」とか、「薬のこんな情報があったらいいな」という思いは、当時全く想像しなかった現在の仕事と強く結びついています。

新薬の中には、医学の教科書を書き換えるほどのインパクトがあり、その開発が大きく医学の発展に貢献するものが数多く存在することは、異論の余地がないところです。国民の健康に貢献できるだけでなく、高度な研究活動は科学技術の発展さらには経済成長にもつながります。今後新薬開発の重要性すなわち臨床試験の重要性が認知され、治療の進歩につながる治験が実施されるとともに、専門家が次々に育成されることが必要です。私も本学での講義や、日本製薬医学医師連合会で開始した、医薬品に関連する知識を包括した医学の専門領域「製薬医学」(Pharmaceutical Medicine) の認定医の育成を通して少しでもお役に立てればと考えています。

良いお薬を、それを必要とする患者さんに、適切な情報とともに届けられるよう、特に日本での新薬開発の遅れにより海外で標準となっている薬が、日本の患者さんには使えないという状況が少しでも改善できるよう今後も日々努力したいと思います。

〒 163-1328

東京都新宿区西新宿 6-5-1  
ブリistol・マイヤーズ株式会社  
TEL 03-5323-3242  
FAX 03-5323-8348  
E-mail: taku.seriu@bms.com