

監査役会通信 (No.11)

2017年2月
臨床開発部長
佐瀬 眞一

To be, or not to be, that is the question

若い頃、私は研究所のある先輩からこう問われたことを覚えています。

「自分は創薬研究で失敗したことがない。なぜだか分かるか。」

答えは、「成功するまで続けるから・・・」成功する前に止めるから失敗になる、止めなければ失敗にならないのだという落とし話のようなことでした。

研究所の人が創薬にかける情熱の強さを垣間見た気がしましたが、反面、何かおかしい気もしました。当時、私は開発本部の所属で研究企画を担当し、研究所の人たちと協力して、創薬研究テーマの立案、スクリーニング系の選定・構築、薬理評価クライテリアの設定に携わっていました。開発の人間に研究企画をやらせるのが、当時、会社の打った組織論的な新機軸で、開発マインドで研究テーマを初期からマネッジする試みだった頃の昔話です。

当時、開発の目から見ると、研究所から出てくる新薬の種に一貫した方針が貫かれているとは思えませんでした。多くの化合物を合成し、次々とスクリーニングにかけ、これは強い薬効が期待できそうだと思うものを次の二次評価に掛けるという一連の作業の中で、何となくいいと思えた化合物をその都度、時々を選んでいくというやり方が、逆であるように思えました。

開発の感覚で言うと、研究テーマを立ち上げる時には、あらかじめ、クライテリアを決めておき、それをクリアした化合物を次の段階に上げていくという体系的なスクリーニングが、目指す目標を達成する有力な方法であると考えていました。その都度、これは薬効が強そうだと選びだし、薬になるとしたらどういふ薬になるか、そこから考えるのでは、話が逆ではないかという感覚でした。

臨床開発では治験の成績において、たとえば、プラセボに対し有意差を検出すること、用量相関を示すこと、実薬との比較試験で非劣勢を示すことなどが目標に設定されます。治験には開発段階に応じた目標があり、これを達成できなかつたら開発が終わる（失敗する、時にやり直す）という世界から見ると、事前に決めた目標がないまま、何となく、これは効果が強そうだという感覚で、捨てない化合物が残っていくのは、やや違和感を覚えました。

すなわち、研究テーマの立案時に、臨床で使われる姿までを想定し、既存薬に比べこういう点で優れる、あるいは有効率何%以上、あるいは特定のパラメータ幾つ以上、というように、臨床的特徴までを特定することから始めるやり方があると思っていたのでした。

臨床で使われる姿を想定し、そこから遡^{さかのぼ}って、事前に非臨床の所定のプロフィルを決めておけば、効果の強そうな化合物を何となく選びとるというスクリーニングは許されなくなります。さらに、プロジェクトごとに期

間を決めておけば、成功するまで続ける、という話は通らない世界になっていきます。開発の世界で、Go/No Go クライテリアと呼ばれる判断基準を治験開始前に持つておくことと似通って、Target Product Profile（国会で審議された TPP ではありません）を目指した研究開発という概念になってくるのです。

一方、私に話を聞かせてくれた研究所の先輩の頭の中は、ある期間、研究所が必死になってスクリーニングした結果、これが最も強い薬効を示したものであるから、これを何とか薬にしたいと考え、そこから臨床の場における姿を想定するやり方を考えていたのだと思います。私とは、思考の矢印が逆向きだったのです。

つまり、最初に目標を設定し、それをクリアする努力を続ける道筋と、何らかの感覚で有望視した化合物をどのような薬に仕立てるのか目標を後追いで設定する道筋と、発想の方向が逆の二方法があると思われる。

前者では、ある時点（長い研究開発の道のりにおいて複数回あります）で、プロジェクトが目標をクリアしたか否かを評価しなければなりません。プロジェクトを続けるべきか、止めるべきかが問われる時点と基準を事前に設定しておくのです。

後者には、そういう発想はうすく、これがダメなら、次の適応を探すとか、異なる剤形を考えると、異なる臨床の姿を追求する道がいくらでも残ります。こういうプロジェクトは、金の切れ目が縁の切れ目となって、ある日、突然に会社命令で中止になることがあるにしても、普通はプロジェクトを止めるというロジックが立てにくいものです。つまり、常にハムレット的な悩みがつきまとい、to be と決めれば、成功するまで頑張れる構造になっているのです。

どちらがいいのか、それはプロジェクトの質によって異なるのでしょう。だから、このプロジェクトはどちらの道でいくべきか、始める前に考えておいたほうが良いと思うのです。