

毒を知り、薬を育てる

創薬におけるトキシコロジストの役割 — これまでとこれから —

合田 圭佑 (52 期・2009 年卒)

私は北海道大学薬学部 52 期として学部を卒業した、いわゆる最後の 4 年制薬剤師世代です。その後、北海道大学大学院生命科学院に進学し、修士課程修了後の 2011 年に医薬品研究開発に携わる企業の安全性研究所へ入社しました。入社後は諸先輩方のご縁にも恵まれ、2019 年には臨床薬理学研究室において、論文博士として博士号を取得することができました。数年前に転職も経験しましたが、現在まで一貫してトキシコロジスト(毒性学者)として創薬に携わってきました。

毒性学は応用科学であり、大学で単独の講義として扱われることは多くありません。特に「創薬における毒性学」に限定すると、私の知る限りそれを専門とする研究室も多くはないのではないかと思います。そのため、創薬に携わっていない薬学部の卒業生と話するときはもちろん、同じ製薬企業の関係者からさえ、「トキシコロジストとは何をする仕事なのか」と尋ねられることが少なくありません。一般の方々にとっても、薬局薬剤師や病院薬剤師、あるいは創薬における花形ともいえる薬理研究者と比べると、あまり馴染みのない職業かもしれません。しかし創薬において、トキシコロジストは新しい医薬品を患者さんへ届けるために欠かすことのできない重要な役割を担っています。薬物動態を専門とする臨床薬理学研究室出身の私が、創薬における毒性学についてお話しすることで、トキシコロジストを志す学生の皆さんや、すでにトキシコロジストとしてご活躍されている諸先輩方が「何をする仕事なのか」と問われる機会を少しでも減らすことに貢献できれば大変光栄です。そのような思いから本稿の筆を執りました。

毒性学とは何か

「すべての物質は毒である。毒でないものは存在しない。用量こそが毒と薬を区別する。」

これは 16 世紀の医師・錬金術師であり、「毒性学の祖」とも称されるパラケルススの言葉として広く知られています。毒性学は、この考え方を基盤の一つとして発展してきた学問です。すなわち、「どのような物質が、どの程度体内に入ると、どのような有害作用を示すのか」を理解し、そのリスクを定量的に評価し、

管理(マネジメント)することを目的としています。

一般には「安全な薬をつくる」ことが創薬における毒性学の目的だと考えられがちですが、トキシコロジストの立場から見ると、それだけでは十分ではありません。どのような薬にもリスクは存在します。重要なのはリスクをゼロにすることではなく、そのリスクを正しく理解し、患者さんが得られるベネフィットとのバランスを評価すること、すなわちリスクマネジメントです。毒性学はまさにそのための科学と言えます。

余談ではありますが、日本語ではしばしば「ヒトでの安全性を担保する」という表現が用いられます。しかし、私たちが目指すべきなのは「ヒトでのリスクをマネジメントする」ことであり、ヒトでの安全性を完全に担保する、すなわちゼロリスクを保証することではありませんし、それを達成することも現実的には困難です。そのため、この表現はトキシコロジストの驕りであり注意すべきだと、10 年以上前、当時の師の一人から厳しく教えられたことが今も私の心に強く刻まれています。

創薬におけるトキシコロジストの役割

新しい医薬品が患者さんのもとへ届くまでには、標的探索、ヒット化合物の同定、リード最適化、非臨床試験、臨床試験、承認申請、そして市販後の安全対策に至るまで、長い年月と多くの意思決定が必要です。その全ての過程で、トキシコロジストは「この薬を患者さんに投与したとき、どのような望ましくない作用が起こり得るのか」、「そのリスクをどのように予測し、低減し、管理できるのか」を考え続ける役割を担っています。

創薬研究の初期段階では、候補化合物の初期安全性プロファイリングを行います。例えば、遺伝毒性や重篤な心毒性のように、後の段階で判明するとプロジェクト全体の継続が難しくなるプロジェクトキラーとなり得る毒性を早期に見極めます。また、得られた毒性情報を合成研究者や薬理研究者へフィードバックし、構造活性相関の観点から、より望ましい候補化合物の創製につなげることも重要です。つまり、トキシコロジストは単に危険性を指摘して開発を止める存在ではなく、安全性の観点からよりよい薬を育

てる存在でもあります。私の師の一人はこれを「攻めの毒性学」と表現していました。

臨床試験を開始する前には、動物や細胞を用いた安全性試験を通じて、毒性標的臓器、用量反応性、回復性、安全域などを評価します。その結果に基づき、ヒトへ初めて投与する際の開始用量や増量幅、臨床試験中に注意深くモニタリングすべき項目、中止基準などを検討します。例えば、肝機能、腎機能、心電図、呼吸状態など、どの指標をどのタイミングで確認すべきかを考えることは、臨床試験に参加する方のリスクを最小限にするうえで極めて重要です。

さらに承認申請に向けては、長期毒性、発がん性、生殖発生毒性、免疫毒性、不純物評価など、開発段階や医薬品の特性に応じて必要な安全性評価を積み重ね、その結果を規制当局へ提出するコモンテクニカルドキュメント(CTD)としてまとめます。ここでは、単に試験結果を並べるだけではなく、非臨床データ、臨床で得られた有害事象、薬理作用、曝露量などを統合し、患者さんにとってのリスクとベネフィットを科学的に説明する力が求められます。

そして、承認取得後もトキシコロジストの仕事は終わりません。医薬品が製造・販売されているということは、その薬を日々服用している患者さんがいるということです。製造方法の変更、不純物の管理、逸脱発生時の出荷可否判断、ニトロソアミンなど新たな規制への対応、追加適応や合剤開発、添付文書の改訂など、市販後にも安全性評価が必要となる場面は数多くあります。患者さんへ安定して薬を届け続けるために、安全性の観点から製造、品質保証、薬事、臨床など多くの部門を支えることも、トキシコロジストの重要な役割です。

このように、トキシコロジストは創薬初期から承認取得後まで一貫して安全性評価に関与し、「リスクをゼロにする」ことではなく、「リスクを正しく理解し、管理可能な形にする」ことを通じて、新しい医薬品を患者さんへ届けるプロセスを支えています。

これまでのトキシコロジスト

現代の創薬における毒性学は、Good Laboratory Practice (GLP) と International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ガイドラインという二つの大きな基盤の上に成り立っています。GLPは、安全性試験の信頼性を確保するために、試験施設の組織、手順、記録、品質保証などを定めた仕組みです。一方、ICH ガイドラインは、医薬品開発に必

要な非臨床安全性評価を、いつ、どの程度、どのような考え方で実施すべきかを国際的に整理してきました。また、ICH には安全性 (Safety : S)、有効性 (Efficacy : E)、品質 (Quality : Q)、複合領域 (Multidisciplinary : M) などの分野があり、医薬品開発の各段階における国際的な調和を支えています。この二つの仕組みによって、創薬における毒性学は、経験や個人の判断に大きく依存するものから、再現性、信頼性、国際的な説明可能性を備えたレギュラトリーサイエンスへと発展してきました。

これまでのトキシコロジストには、信頼性の高い非臨床安全性データを創出し、その結果を規制要件に沿って評価・解釈する力が強く求められていました。具体的には、反復投与毒性試験、安全性薬理試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、がん原性試験などを、開発段階や臨床試験の計画に応じて適切に組み合わせ、ヒトへの初回投与量、臨床でのモニタリング項目、承認申請時に必要な安全性パッケージを設計することが中心的な役割でした。

また、得られた試験結果を単に報告するだけではなく、毒性所見の意義、ヒトへの外挿性、安全域、臨床で注意すべきリスクを整理し、CTD などの申請資料として当局に説明できる形にまとめることも重要でした。言い換えれば、これまでのトキシコロジストは、GLP に基づいて信頼できるデータを生み出し、ICH に基づいて必要十分な非臨床パッケージを構築する、創薬におけるレギュラトリーサイエンスの実践者であったと言えます。

これからのトキシコロジスト

一方で、創薬を取り巻く環境は大きく変化しています。かつて主流であった低分子医薬品に加え、抗体医薬、核酸医薬、遺伝子治療、細胞医療、再生医療など、多様なモダリティが登場しています。これらの医薬品では、毒性の発現様式、評価すべきリスク、適切な動物種、ヒトへの外挿性が、従来の低分子医薬品とは大きく異なることがあります。例えば、標的分子への特異性が高い抗体医薬では、薬理学的に関連する動物種が限られることがあり、遺伝子治療や細胞医療では、生体内分布、免疫反応、腫瘍形成リスク、次世代への影響など、評価すべき論点がさらに複雑になります。

そのため近年では、ヒト由来細胞、オルガノイド、Microphysiological System (MPS)、in silico 解析、AI や数理モデルを活用した予測技術など、いわゆる New Approach Methodologies (NAMs) への期待が高

まっています。これらは、単に動物実験を置き換えるための手段ではなく、動物では捉えきれないヒト特異的なリスクを理解し、より適切に予測するための新しい科学的アプローチとして位置づけるべきものです。ただし、どれほど新しい技術であっても、それを「何のために使うのか」が曖昧なままでは、創薬における意思決定には十分に役立ちません。重要なのは、その評価系がどのような科学的・規制上の問いに答えるためのものなのか、すなわち Context of Use (CoU: 使用目的・使用場面) を明確にすることです。例えば、候補化合物の選択、毒性メカニズムの理解、臨床でのモニタリング項目の設定、あるいは動物試験で得られた所見のヒト外挿性の評価など、目的によって求められる信頼性やデータの深さは大きく異なります。今後のトキシコロジストには、従来の動物試験で何が分かり、何が分からないのかを理解したうえで、新しい評価系をその CoU に照らしてどのように組み合わせるべきかを判断する力が求められます。

つまり、これからのトキシコロジストは、決められた試験を実施し、ガイドラインに沿って結果をまとめるだけの存在ではありません。モダリティ、作用機序、対象疾患、患者集団、臨床開発計画、製造・品質上のリスクを踏まえ、何を評価すべきか、どの試験が本質的に必要か、どの情報が意思決定に十分かを考える科学者である必要があります。特に、NAMs や AI を活用する場面では、方法そのものの新規性に目を奪われるのではなく、そのデータがどのような意思決定を支えるのか、どの範囲で信頼してよいのか、どの不確実性が残るのかを説明できなければなりません。アカデミアやスタートアップとの共創、限られた予算や化合物量での開発、オープンイノベーションの場面では、「社内では通常こうする」ではなく、目的に応じて評価系を選び、得られた情報を重みづけしながら統合する姿勢が重要になります。その意味で、Context of Use を定義する力は、これからのトキシコロジストにとって、新しい技術を創薬の意思決定につなげるための中核的な専門性の一つになると考えています。ただし、これは従来の知識や経験が不要になるという意味ではありません。毒性学の深い理解、GLP に基づく信頼性の高いデータ創出、ICH をはじめとする規制科学の理解は、これからもトキシコロジストの土台であり続けます。その上に、モダリティに応じた柔軟な試験設計、新しい評価技術の理解、データサイエンスや AI を活用した解釈力、多様な専門家と協働する力を重ねていくことが、これからのトキシコロジストに求められる姿だと考えています。

北海道大学薬学部で学んだこと

振り返ってみると、私の現在の専門である毒性学と、学生時代の研究テーマは必ずしも直接つながっていたわけではありません。私は大学院で臨床薬理学研究室に所属し、薬物トランスポーターの発現調節に関する研究に取り組んでいました。当時の私は、自分が将来トキシコロジストになるとは全く想像しておらず、むしろ毒性学とは縁のない研究をしていると思っていました。

実際、創薬における毒性学は非常に応用色の強い学問です。大学には薬理学、薬剤学、生化学、病理学などを専門とする研究室はありますが、「創薬毒性学」を専門とする研究室は多くありません。企業のトキシコロジストも、農学、薬物動態学、生化学、衛生科学、病理学など、多様なバックグラウンドを持つ研究者が集まって構成されています。

しかし仕事を始めてみると、毒性学とは薬学のさまざまな分野を統合する学問であることに気付きました。薬物動態を理解しなければ、なぜ特定の臓器に毒性が起こるのかを説明できません。薬理学を理解しなければ、過度の薬効による有害事象を評価できません。生化学や分子生物学を理解しなければ、毒性発現メカニズムを解明することはできません。そして実験結果を適切に解釈するためには、統計学やデータ解析の知識も必要になります。

創薬の現場では、学生時代に個別の科目として学んだ知識の境界線はほとんど存在しません。患者さんへ新しい薬を届けるという一つの目的のために、それらすべてが有機的につながっています。私自身、北大で毒性学そのものを学んだわけではありません。しかし、毒性学を学び続けるための土台となる薬学的な視点や科学的思考法は、間違いなく北大で培われたものだと感じています。

近年は AI やデータサイエンスの発展によって研究環境も大きく変化しています。しかし、どれほど技術が進歩しても、その結果を解釈し、本質的な問いを立てるのは研究者自身です。北海道大学薬学部で得た基礎科学への理解と、自ら考え続ける姿勢は、今も私の研究者としての原点であり続けています。

おわりに

創薬研究の世界は、私が学生だった頃と比べても大きく変わりました。今後も技術革新によって研究者の役割は変化するでしょう。しかし、どのような時代になっても、科学的根拠に基づいて物事を考え、

人々の健康に貢献したいという思いは変わりません。もし本稿を読んだ在学生や若い卒業生の中に、「今学んでいることが将来どのように役立つのだろう」と感じている方がいれば、ぜひ安心してほしいと思います。私自身、学生時代には想像もなかったトキシコロジストという仕事に出会いました。薬学部で身につけた知識や考え方は、どのような分野へ進んだとしても必ずどこかでつながります。その土台の上で、それぞれが自分なりの専門性を育てていくことこそが、薬学の面白さなのではないかと思います。

最後に少しおまけです。本稿は、2026 年 7 月に薬学概論で講義をさせていただいた際の資料を基に、生成 AI に手伝ってもらいながら作成しました。正直なところ、もしこれを全で一から自分だけで書く必要があったなら、日々の業務の合間にここまで形にすることは難しく、今回の寄稿をお引き受けすること自体、かなりハードルが高かったと思います。今後はこのような技術を「使うか、使わないか」ではなく、使うことを前提に、「どう使いこなし、どこまでを自分の責任で

考えるか」が問われる時代になるのだと思います。だからこそ、私たち研究者自身も、新しい技術を学び続け、その限界を理解しながら、科学者としての判断力を磨き続ける必要があるのだと感じています。

謝辞

最後になりますが、今回このような執筆の機会をくださいました北大薬学部同窓会様に、心より御礼申し上げます。また、学生時代から今日に至るまで、研究者としての土台を育ててくださった臨床薬理学研究室内の先生方、先輩方、同窓の皆様をはじめ、関係者の皆様に深く感謝いたします。そして、臨床薬理学研究室内に在籍していた頃から現在まで、常に私の歩みを支えてくれた妻と家族に、この場を借りて心より感謝申し上げます。

同窓会 HP:2026 年 9 月 18 日公開