

シリーズ 「薬づくりの新しい R&D モデルを探る-2014」
第3回「社会に開かれた薬づくり」2014年9月9日（改訂版）

はじめに

規制は厳しいが医薬品が製薬会社によって開発されるという状況は、この半世紀ほど変わることはなかった。ところが今、薬の R&D（研究開発）の新しいモデルが盛んに議論されるようになった。それは、ゲノム解読プロジェクトが成功裡に完了した今世紀に入って、薬づくりの基礎になる生物医学の研究が加速されてきたにも関わらず新薬の認可のペースが期待を裏切っていること、薬代を含む医療の公的な支出が増大していること、肥満、糖尿病、うつ病、アルツハイマー疾患を含む神経変性症など治療の難しい疾患の患者が増えてきたことに関係している。

大きな流れとしては、薬づくりを製薬会社だけに任せにしておく時代ではもはやなくなり、国や社会が関与を深めなければなくなった時代が到来したという認識が米国や欧州では定着してきた。したがって薬づくりの R&D モデルも革新されなければならない。この潮流の中で米国と欧州では、国による Translational Research 体制の整備、競争相手を含む製薬会社間の横の繋がりによる前競争的研究への取り組み（Open Innovation/Collaboration、Precompetitive Research Collaboration）、官民共同研究（Public-Private Partnerships、PPPs）、大学における医薬品候補化合物のスクリーニングセンターの設置や大学の成果の実用化支援などの実験的な試みが始まっている。こうした試みに共通する課題は、時期が限られている国の資金による実験的な試みを持続可能な事業に如何に転換したらよいかである。ここまでの、このシリーズの第1回、第2回の要約である。

それに続くこの第3回のセミナーでは、ある集団に属するヒトの健康状態や疾患を研究する大規模なコホート研究や新薬開発のための大規模な臨床試験をとりあげる。その意義とこれまでのセミナーとの関連を理解するには、多少の説明が必要である。以下では、その橋渡しとなる説明を試みる。

疫学とコホート研究

コホート Cohort とは、ある属性を共有するヒトの集団を意味する。将来を見据えて、そうした集団を経時的に観察していくのが“前向きコホート研究 Prospective Cohort Study”である。医学には疫学 Epidemiology と呼ばれる伝統的な分野がある。その起源は、伝染病（感染症）が流行したような場合、その発生源や伝播や対策を考える学問だった。現代の医学はマウスを使った実験と臨床での患者の診療を基礎にしている。疫学はそれとは離れて、ある地域の患者を調査したり、疾病発症の原因を推定したり、対策を考えたりする研究をするものとされていた。しかし分子生物学が台頭し、医学の基礎になると、そのような方法論を生かすににくい疫学は、集団の調査や統計学を駆使したりするが、やや時代遅れの学問と見なされるようになった。その結果、疫学の看板を掲げながら実態は分子生物学を基礎にした実験的な研究を専らにしていた研究室も少なくなかった。

疫学は個人ではなく必然的に集団を研究対象とするが、感染症対策のような研究ではなく、日常の個々の患者の診療記録（臨床症例）を沢山集めて統計的な解析を行う集団を対象とした研究もある。そのような研究が盛んになったのは、計算機が病院に導入されて診療記録がデータベース化されたり、計算機によるデータ処理をはじめから組み込んだ健診センター（人間ドック）が普及し始めたことによ

る。臨床症例に基づくヒト集団の健康と疾患に関するデータ解析研究は臨床疫学と呼ばれる。臨床には専門科が対応するから、臨床症例研究は、血圧とか血球数など特定の健康疾病指標の正常値（基準値）などを推定あるいは決めること、診断のための基準値を決めることなどを目的とする。健診センターでも、そのような検査値の基準値を算定することができるが、個々の専門領域特有計測項目を含む解析はできない。こうした計測値は、薬の効果の判定にも使われる。その場合はバイオマーカー **Biomarkers** と呼ばれるようになった。

遺伝と疾患のデータ解析

疫学でも、集団検診でも、健診センターでの計測でも、臨床における診療データでも、解析の基本は、ヒトの健康や疾病の状態に関係した計測項目と、ヒトを取り巻く環境やヒトに行われた行為、例えば治療の効果を数値化した項目から出発する。

生物学の基本となる概念は進化と遺伝である。遺伝学の基本命題は、ある生物の遺伝型と特徴 **Trait** あるいは表現型 **P** との関係をしらべることだ。これをヒトと健康あるいは疾病に当て嵌めれば、ヒトの健康や疾病の状態に関係した計測項目あるいは記述項目を遺伝的要素（遺伝型 **G**）と健康や病気の状態（表現型 **P**）にわけ、その間の対応をしらべることだった。この考えに基づき、大規模なヒトの集団を対象として遺伝型 **G** と特定の疾患 **D** であるかないかをしらべるのが疾患関連遺伝子を同定する研究である。

遺伝と疾患の分子レベルでの関係について、最初に明らかにされたのは、酵素をコードしている遺伝子の一部が変異したことで、その酵素が欠損したり、機能が不完全になったりする単一遺伝子疾患である（いわゆるポーリング **L. Pauling**）。

遺伝の本体が **DNA** の配列であることがわかってからは、ゲノム全体の配列上の変異のカタログを作成する努力が国際協力で行われている。手掛かりになるのが、一塩基多型（**Single Nucleotide Polymorphism, SNP**）であり、それを集めたデータベースの作成作業が **International HapMap Project** である。このようにして単一の遺伝子あるいは複数の遺伝子が原因となる疾患の研究が急速に進んだ。とくに単一遺伝子の変異が原因となる疾患はメンデル遺伝疾患と呼ばれ、**OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)** と呼ばれるデータベースに登録されている。そのような先天性疾患は稀な疾患でもある。

それに対して患者の多い **Common Diseases** と呼ばれる疾患は、原因となる遺伝子が複数あり、それらの影響は互いに関係しあったものだと考えられている。

ヒトゲノム解読計画が終わってから、遺伝子に対応すると推測される部分と病気との対応を網羅的にしらべる統計学的方法が開発された。それが **GWS (Genome Wide Association Study)** である。こうした技法が威力を発揮し始めたのは **2007** 年からであり、多くの疾患の関連遺伝子が続々と報告され始めた。それと同時に、そのように同定された個々の遺伝子のその疾患に対する寄与（オッズ比、**odds ratio**）があまり大きくないことも見出された。ここから遺伝間の相関は足し算的ではなく、掛け算的あるいは共鳴的に強まるのではないかと推測されるようになった。さらに、疾患への影響は遺伝子だけでなく、外部要因である環境 **Environment** の影響が大きいと考えられるようになった。

その典型例は、食の影響である。ヒトではないが、そのわかりやすい例がミツバチの雌である。ミツバチの働きバチと女王バチは、遺伝的には同じ雌であるが、食物としてのロイヤルゼリーを与えられると普通の働きバチが、体が大きく寿命も長くなる女王バチに変身する。これは複合成分であるロイヤルゼリーの中に、遺伝子の発現をエピジェネティックに制御する物質が含まれているからである。環境要因 E には、食以外にも多様な生活様式や環境中の化学物質などさまざまな因子が含まれている。

かくして健康や疾患と遺伝子の関係をしらべる研究は、遺伝 Genome x 環境 Environment = 特徴 Trait, つまり GET と表現される研究に拡大されてきた。実際 GET をテーマにした会議も毎年開催されている。

- ・ A. B. Hill, The environment and disease: association or causation? *Proc. R. Soc. Med.* **58**, 295–300, 1965.
- ・ D. Clayton, & P. M. McKeigue, Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases. *Lancet* **358**, 1356–1360, 2001.

生体計測技術の進歩

医学の進歩の牽引役の一つは、診断の基礎になる生体計測技術の進歩である。これには血液成分の生化学的分析、顕微鏡などによる細胞の形態学的診断、全身や臓器の X 線検査、造影剤を注入した血管系の撮影、脳の核磁気共鳴 (MRI) 撮像や PET (Positron Emission Tomography) 撮像、その他生理学的な機能を計る検査など、多種多様な技法が開発されている。最近注目されているのは、ゲノム解読 Genome Sequencing と、それに随伴して進歩してきた全転写物 Transcriptome, 全タンパク質 Proteome, 全 2 次代謝物 Metabolome を計測するオミックス Omics の進歩である。

ヒトの体を構成している細胞は、受精卵と同じ遺伝的な性質を引き継いでいる Germeline 細胞と、組み換えを起こす可能性のある体細胞に分類される。体細胞には、正常な発生の中で遺伝的な組み換えが起きる免疫細胞が含まれているが、一般には変異が起きていないと考えられている。だから体のどの部分の(体)細胞をとってもその DNA(ゲノム)の配列は同じと考える。いわゆる DTC(Direct to Consumers) 検査は、この考えに立っている。がんは、体細胞に変異が起きた例である。このように NGS (Next Generation Sequencer) と呼ばれる高速配列解析装置を用いた個人のゲノム (DNA) をしらべるゲノム検査では、一度検査すればこれを「個人の遺伝データ」とみなせると考えている。

これに対して、オミックス検査は、どの臓器や組織や体液や血液を対象にするにせよ、経時的に変化する。ゲノム検査は非常なペースで安くなっているが、オミックス検査のコストダウンは、まだ劇的に進んでいるとは言えず、重要な疾患の治療を目的としない個人の健康状態のモニタリング指標としては、まだコスト的に無理がある (Chen12/13)。

- ・ R. Chen et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* **148**:1293–1307, 2012.
- ・ R. Chen and M. Snyder, Promise of personalized omics to precision medicine, *WIREs Syst Biol Med*, **5**:73–82, 2013. doi: 10.1002/wsbm.1198.

バイオバンク

ヒトの身体から採取した血液、体液、組織断片、臓器などを損傷しように長期に保存しておくのがバイオバンク **Biobank** である。それらの試料サンプルは、疾患や健康に関わる遺伝子の探索、診断や治療指標（バイオマーカー）の探索、法医学的な目的など何らかの問題解決に役立てることを目的に集められている。バイオバンクの試料が効果的に活用されるためには、試料が採取された個人情報が必要になる。例えば診療目的で医療機関を利用した人の病理的な試料を保存しておけば、診断や治療に関する研究に役立てられよう。DNA が抽出できる生体試料であれば、個人ゲノムデータをうることができる。しかし、GET の視点からすると、その故人の個人的な情報や食事など生活様式に関わる情報、他者との関係、職業など、さまざまな情報も保存されていなければ、試料の利用価値は高くないことになる。一方で個人の秘密は当然、保持されなければならない。

ゲノム時代のケース・コントロール・スタディとコホート研究

ヒトでも生体からの試料でも、数が多いほど利用価値が高くなるから **Biobank** も大規模なほどよいと考えられている。しかし、実際に何らかの疾患に関わる因子同定使用とした場合は、目的にあった集団に絞らないと、多量な変数の間の相関関係を発見できないことになる。このような目的を絞った研究はケース・コントロール・スタディ **Case-control studies** と呼ばれる。しかし、疾患にとらわれ過ぎると、収集すべき人の集団に偏りが生ずる可能性が高くなる。ただし、特定の疾患の患者とそうでない人を集めた研究では、短期間に結論を出すことができる。だが、偏り現象を拾っている可能性は高い。一方、前向きコホート研究では、そうした特定の疾患の患者が最初に設定した集団の中に十分な数だけ出現してくるまで待たなければ、その疾患に関する研究はできない。先に原発事故による被爆の小児への影響をしらべる研究などは、まさにこの例である。すでに甲状腺がんを発症している小児が発見されているが、それが事故による放射線被爆が原因かどうか、まだ結論をだせないとされている。

したがって、この2つのタイプの研究は、相互に補いあう関係にある。いずれにしてもゲノム解読技術の長足の進歩とコストダウンは、これまでの医学では想像できなかったような個人の特性を保持したまま、大規模なヒトの集団を対象とした研究を可能にしている。そのような研究からは、遺伝と環境と個人の特性との関係が明らかにできると期待されている。つまり、遺伝子と疾患との因果関係は、環境との関係において明らかにされるのだが、同時にこうした研究に参加している個々の人は、個別化された診断や治療を受けられるようになり、また、個人の特性の対応した予防的な介入法を助言できるようになるだろうとも期待されている。この意味で集団研究への参加者は、集団の中に埋没した個人ではなく、自分もその特性を考慮された対処法を発見できる恩恵を受けられる可能性がある。それゆえ、今やゲノム解読を含めた集団研究に関わる研究者たちは、集団研究への参加者を単に被験者と見なすのではなく、研究のパートナーとみなすようになった。これは医学研究の歴史上初めての現象である (Kaye¹²)。

・ J. Kaye et al. From patients to partners: participant-centric initiatives in biomedical research, *Nature Reviews Genetics*, 13: 373-376, 2012.

これからの集団研究

これまで知られていたコホート研究としては、米国の Women's Health Initiative, Framingham Study, the Harvard studies of health professionals がある。また、バイオバンクとしては NMR によるメタボロミックスを駆使する UK Biobank が知られている。我が国でも特定の疾患にとらわれない多角的なコホート研究めざす集団研究である東北メディカルメガバンクが、「東日本大震災からの創造的復興」事業の一環としてスタートしている。特定の疾患の研究や対策をめざした集団研究としては、がんセンターのバンクが知られているが、国と製薬会社とが協力した大規模アルツハイマー病の研究事業「J-ADNI」がある。

この他に、高齢者とアルツハイマー疾患のような認知症対策を視野に入れながらも、当面基礎データの集中に注力する事業モデルもある。その代表例は、ヒトゲノム解読プロジェクトでも国際チームをゆさぶったベンチャー J. Craig Venter らが設立した Human Longevity, Inc. (HLI) である。ここでは 10 万人から 100 万人を目標に、個人のゲノム、代謝物、腸内細菌など多様な生体データを収集して、加齢に関わる指標や介入法を発見することをめざしている。豊富な資金力を背景に、公道における自動車の自動運転などに挑戦しているグーグルも、イノベーションを狙った Google X 事業として、Google Baseline と呼ぶプロジェクトを発足させた (The guardian Monday 28 July 2014 15.05 BST

<http://www.theguardian.com/technology/2014/jul/28/google-baseline-health-study>)。このプロジェクトの狙いも健康な状態を特徴づける指標を発見することで、健康人を多数集めたデータを解析して、健康を維持する仕組みを探ろうとしている。我が国でも、高齢と抗認知症対策を目標としながらも包括的健康支援を行う、「東大わすれなびと」プロジェクトが、エーザイと東大を中核としてスタートしている。

ゲノム時代のコホート研究の特徴は、Collins04 に書かれている。我が国のコホート研究については、JST の報告書や、日本学術会議の報告に詳しい。

・ F. S. Collins, The case for a US prospective cohort study of genes and environment, Nature, 429:475-477, 2004.

・健康破綻のリスクを予測する基盤技術の開発—わが国の包括的コホート研究のデザインに向けて—、独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センターライフサイエンスユニット

(<http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2010/SP/CRDS-FY2010-SP-07.pdf>)

・日本学術会議 第二部 ゲノムコホート研究体制検討分科会、ヒト生命情報統合研究の拠点構築—国民の健康の礎となる大規模コホート研究—、日本学術会議、2012年。

(<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t155-1.pdf>)

・松田文彦、大規模ゲノム疫学研究の統合情報基盤の構築、2012。
(http://biosciencedbc.jp/gadget/rdprog_over/H24-t10_matsuda.pdf)

・津金昌一郎、大規模分子疫学コホート研究の推進と統合、2011

薬づくりの立場から考えると、大規模なコホート研究も疾患の機序や薬の標的探索という基礎研究に区分される。このような研究は重要であるが、薬づくりを目的としていないため、その成果はすぐには期待しにくい。これに対して NIH は、ビッグファーマといえども単独で開発するにはリスクが大き過ぎる複雑な重要疾患の治療法（薬）の開発につながる基礎（前競争的）研究を、国と製薬会社とアカデミアと非営利組織 NGO が協力して取り組む NIH AMP 計画を本年（2014 年）2 月に発表した。AMP は Accelerating Medical Partnership の略である。

そのスタートでは、FDA と NIH 傘下の 4 つの研究所、10 社のビッグファーマ（日本からは武田薬品）、8 つの NPO 団体（患者支援団体など）が参加している。研究対象となる疾患は、2 型糖尿病、アルツハイマー疾患、自己免疫疾患であるリウマチと SLE の合計 5 つである。実際の研究のリーダーはアカデミアの研究者が予定されている。期間を 5 年とするこの計画の具体的な成果は、公開され広く利用されるものとされている。

この計画の目標は、標的探索における開発期間の短縮、成功確率の向上、経費の削減であり、疾病の機序の理解と biomarker などを用いて治療のためのより適切な患者を選択することであり、経路の理解や第 2 相と第 3 相の試験の失敗を減らすことで新しいより効果的な薬物標的の数を増やすことであるとされている。また、このような進歩は、薬づくりへの投資を喚起する効果をもたらさるうとも言っている。本年 9 月には、現在の計画と相補的になるような新しい事業提案募集が行われる。

NIH AMP 計画は、NIH の責任者であるコリンズ F. Collins が最も力を入れている Translational Research のプロジェクトのように見受けられる。Collins が長官になってから Translational Research のために新たに設立した研究組織が NCATS であり、それに似た欧州が設立した組織が IMI である。両者とも PPPs (Public-Private Partnerships) を重要視しているが、IMI (Innovative Medicine Initiative) は新会社の設立や地域(国)の産業振興をめざしているのに対し、NIH のとくに AMP 構想は、疾病の理解とその対策に焦点が合わされた科学的な事業である点が、大きく違っていると、AMP 関係者は強調している。その成果を端的に示せるのは、現在では 50% を上回っている第 2 相や第 3 相の失敗のリスクを減らすことだとしている。

NIH の AMP 計画は、NIH と製薬会社、他の関係者とが長い年月を掛けて話し合い、合意したものだという。その仕組みづくりと運営に非常に重要な役を果たしているのが NIH を支援する NGO である Foundation for NIH である。NIH の AMP 計画を詳しく分析してみれば、「医薬品産業の振興と日本版 NIH」を抱き合わせで構想している「我が国の薬づくりの新しい R&D モデル」と NIH を中核とする米国の戦略の相似と相違を読み解くことができるように思われる。

基礎（前臨床）研究の信頼性

NIH AMP 計画のめざすところは、社会的な要求は高いが、満足すべき薬が開発されていない疾病に対する治療薬あるいは治療法を開発する土台となる、科学的な部分の開拓だ。このことに関し製薬関係者の間で注目されているのが、臨床試験を行う以前の研究 Preclinical Research の信頼性の低さである。

信頼性が低いとは、実験の再現性が低いこと、論文で主張している成果が粉飾されていることである。そのような研究はヒトではなくマウスなどの動物を使ってアカデミアで行われる。信頼性の欠如が特に深刻な問題になるのは、がんの治療薬開発においてである。がん研究では、動物実験では瞠目すべき研

究発表が行われている。だが、実際に臨床治療で成果を上げている例は、動物を使った実験でえられた輝かしい研究成果を報告している論文の数にくらべると多くない。Begley は、この問題を分析している中で、数少ない再現可能な実験報告には、次のような共通の特徴が見られると指摘している (Begley13)。

1. Experiments were performed by blinded investigators
2. Experiments were repeated
3. Experiments included positive and negative controls
4. Reagents were validated
5. Complete data sets were shown
6. Statistical tests were appropriately used

などの特徴があるという。

再現可能でない研究は、実験態度に偏り Bias がある研究だということができる。さらにそのような偏りのある研究をする研究者は、どちらかと言えば、研究資金が豊富で名声のある研究機関に属している傾向があることを Fanelli が、実証的に報告している (Fanelli10)。さらに本年4月には、(有名な *Molecular Biology of the Cell* の著者である) B. Alberts や H. Varmus のような米国の生物医学界の著名な研究者たちが、「この分野にかつてなかったほどの資金がこれまで流入し、それがこれからも続くだろうという誤った思い込みが広がった結果、若手研究者たちはひどい過当競争に追い込まれ、それがさまざまな弊害を引き起こしている。こうした状況を改善する対策をとる必要がある」、というアピールを行った (Alberts14)。それにはすぐ反論もあった。また、そもそもこの生物医学研究として発表されている論文には、信頼性が欠けているという議論もある (Ioannidis05)。

最近、生物医学分野の論文捏造問題は、我が国でも関心が高まっているが、現在の研究費の出し方やプロジェクト至上の、少数の機関への偏りの弊害に関する議論は、まだ不活発である。生物医学論文の偽造や再現性の低さは、アカデミアの世界だけの問題ではない。なぜなら、例えばそこから生まれた薬物標的を示唆する結果は、製薬会社に誤った投資をさせるかもしれない、他の公的な研究機関が類似の研究やあやふやな結果を踏まえた研究を展開し、結果として税金の無駄使いをしてしまう事態を引き起こす可能性があるからだ。この意味では、薬づくりにおいては、とくに疾病の機序の解明と標的の適切さを判断する基礎研究が重要なことが理解できる。このような状況を認識すれば、NIH AMP 計画の重要さも理解できよう。

残念ながら、日本でも権威があり、研究費に恵まれている研究組織での論文捏造問題が注目されるようになった。しかも上で指摘されているような事例の中でも特別に派手な事件が科学の巨大研究所で起きた。そのことで組織運営のガバナンスが議論されているが、まだアカデミアの世界の話にとどまっている。この本質は、好奇心に基づいた発見至上型研究をほめそやす 20 世紀型の科学技術政策をどう転換するかにあるが、まだ具体的な議論には発展していない。薬づくりの R&D モデルは、こうした問題を考える絶好のフィールドにもっている。

- F. Prinz et al. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nature Reviews Drug Discovery*, 10: 712, September 2011.
- C. G. Begley and L. M. Ellis, Raise standards for preclinical cancer research, *Nature*, 483:531-533,

2012.

- ・ C. G. Begley, An Unappreciated Challenge to Oncology Drug Discovery: Pitfalls in Preclinical Research, (In L. M. Ellis eds, TUMOR BIOLOGY Increasing the Reliability of Preclinical Research, 2013 ASCO EDUCATIONAL BOOK; 466-468)
- ・ D. Fanelli, Do Pressures to Publish Increase Scientists' Bias? An Empirical Support from US States Data. PLoS ONE. Epub 2010 April 21
- ・ B. Alberts et al. Rescuing US biomedical research from its systemic flaws, PNAS , 111(16): 5773–5777, 2014.
- ・ J. P. A. Ioannidis, Why Most Published Research Findings Are False, PLoS Medicine, 2 (8): e124, 2005

臨床研究と社会の役割

医薬品産業が従来のビジネスモデルをもはや維持できなくなっていること、その原因のひとつが臨床試験の成功率の低さにあること、医薬品開発の効率を上げるためには、この後半の過程の分析が必要なことは、すでによく指摘されている (Paul10)。

医薬品開発のコストはヒトを対象にした臨床試験に入ってから急上昇していく。臨床試験は、第1相、第2相、第3相と区分されるが、対象となる被験者の数は、数百人から数万人にも増大する。第2相でも、第3相でも、失敗の原因の半分は、効果が不十分なことである (Allison11)。そのため、ベンチャー気質の低分子薬の開発企業や生物製剤を開発しているバイオフーマの多くは第2相試験に成功しても、第3相は大手企業に開発をバトンタッチ (ライセンス) する例が多い。薬づくりの新しい R&D モデルを探る議論の一つの焦点は、社会的な重要度や緊急度が高いのに、経費やリスクが大き過ぎて民間の製薬会社では取り組めないような薬の第3相試験には、国が関与すべきだという指摘にある。

その典型的な例はアルツハイマー疾患の薬の開発である。現在、米国は、家族性の早期に発症するアルツハイマー疾患患者が見つかったコロンビア (共和国) と提携して官民協力の下で臨床試験を進めている。同じような取り組みは、先進国で患者が急増している2型糖尿病、アレルギーを含む自己免疫疾患、うつ病、トラウマや PTSD、慢性の肺疾患 (COPD)、痛みなどにも必要になっている。だが臨床試験のハードルの高さは、これまでブロックバスター薬が開発されてきた循環器系などについても指摘されるようになっていく。

いずれにしても、臨床試験から新薬としての申請までの流れと、その成否の割合や原因、改善については、詳しい分析や提言がなされている (例えば Paul10, Arrowsmith11, Allison11)。以下では、ゲノム解読の進歩や ICT の活用に関係した最近の話題を少し紹介しておきたい。

- ・ S. M. Paul et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand Challenge, Nature Reviews Drug Discovery 9, 203-214, March 2010.
- ・ J. Arrowsmith, Trial watch: Phase II failures: 2008–2010, Nature Reviews Drug Discovery 10, 328-329, May 2011.
- ・ J. Arrowsmith, Trial watch: Phase III and submission failures: 2007–2010, Nature Reviews Drug

Discovery 10, 87, 2011.

・ M. Allison, Reinventing clinical trials, Nature Reviews Drug Discovery 10, 87, February 2011.

臨床試験結果の登録公開

多くの製薬会社が反対しながら、実現したら一転して製薬企業の会議で引用される日がないといわれるほど参照されているのが、2007年にFDAが導入に踏み切ったのが実施した臨床試験の公開データベースへClinicalTrial.govの登録制度である。次のステップは、審査完了通知(Complete Response Letter, CRL)を公開すべしというFDAの提案である(「薬づくりの未来」、2014, 196頁)。米国の医療のシンクタンク的な存在であるIOM(Institute of Medicine)は、医薬品の開発に関する研究への投資は、初期に偏りすぎている。もっと後の過程の研究を促進すべきだと勧告してきたが、それが少しずつ実現してきたように思われる。

・神沼 二真 訳/多田 幸雄、堀内 正 監修、「薬づくりの未来～危機を打破する R&D モデル」、日経 BP 社、2014 年:Bartfai T and Lees GV (2013) The Future of Drug Discovery: who decides which diseases to treat? Elsevier/Academic Press: Amsterdam

EBMを支える科学的方法論の問題

臨床試験は、EBM (Evidence-Based Medicine, 根拠に基づいた医療)をめざした活動の一環である。薬の有効性や安全性を確認する基盤 Gold Standard となるのは2重盲検法 (Double Blind Method) であり、ランダム化比較試験 (RCT : Randomized Controlled Trial) である。このような方法は、統計学の考えが根拠になっている。しかし、それが最上かどうかは、議論が分かれるところだ。なぜなら、最上という場合は価値観から逃れることができないからだ。よく知られた例では、閉経後の女性を対象としたホルモン補充療法 (HRT) の大規模な臨床研究の事例である。この臨床研究では途中でこの療法を受けている患者に乳がんの発症が見られた。つまり HRT に乳がん発症のリスクが懸念され、研究は途中で中止になった。

最近、様子を見ながら途中で試験方法を変更していくという適応的な臨床試験の方法が検討されるようになってきている (Chow14)。この方法はとくに第3相試験に使われることが検討されている。我が国では、例えば日本製薬工業協会医薬品評価委員会 統計・DM 部会が、「用量反応関係を適切に検討し、用量選択における不確実性を低減するために探索段階で設定する用量幅は十分に広くし (例えば 10 倍、出来る限り MTD 近くの用量まで)、検討する用量群の数をなるべく多くすること」、を提言している (日本製薬工業協会医薬品評価委員会 09, p27)。

EBM の基礎になる科学や技術は、一見、統計学だけのように見えるが、その見方は正しくない。「ある制約下で、ある目標を追求する時にとるべき最良の方策を探す」という制御工学 (最適制御、サイバネティクス) の視点で考えるべき課題である。

・ S-C. Chow, Adaptive Clinical Trial Design, Annu. Rev. Med. 65:405-15, 2014.

- ・ 臨床試験の用量選択に関わる諸問題と展望、日本製薬工業協会医薬品評価委員会 統計・DM 部会、平成 21 年 9 月

最近、既存の薬の、申請時に承認された適応外への効果をしらべる臨床試験に関する不祥事が、大きなニュースになった。この試験は医師主導で行われたが、実際の仕事は派遣された製薬会社の社員が仕切ったと疑われた。この事件に当事者である大学の臨床医は、「そのような研究を実施できる知識も能力も持ち合わせていない」、と語っていた。つまりは医師主導を自ら否定していた。このような問題では、製薬会社と医師の不適切な関係が指摘される。だが、医療機関にも大学の医学部にも、情報計算学の専門家の正規の職が（もっと）増えなければならないことが、問題の本質ではなからうか。

患者の層別化の問題

ゲノム解読が進み個別化医療が一部現実的に議論されるようになってきたが、その最初の課題は個人のゲノムの違いを考慮した薬の効果をしらべる Pharmacogenomics (PGx)だと考えられている。薬の開発と適正使用に関わる研究では、患者の層別化 Stratification という問題になる。この時、最初に考えられるべきは性差（女と男の違い）である。最近 NIH の Collins らは、「研究者はこれまでこの問題に鈍感だった。細胞や動物を使った実験系による研究でも性差を考慮すべきであり、臨床試験に参加する男女の数も揃えるように努力すべきだ」と警告している (Clayton14, Johnson14)。

- ・ Janine A. Clayton and Francis S. Collins, NIH to balance sex in cell and animal studies, Nature, 509: 282-2832, 15 May, 2014.
- ・ Joy Johnson et al. Does a Change in Health Research Funding Policy Related to the Integration of Sex and Gender Have an Impact? PLOS ONE, 9(6): June 2014. e9990

オープンコラボレーションと患者中心の思想

Open Collaboration/Consortium は、米国においても欧州においても、薬づくりの新しい R&D モデルの中核となる仕組みである。そこでは Industry-Academia の関係、すなわち Public-Private Partnerships、PPPs による研究と開発が重要視されている。我が国でも産官学連携という新しい枠組みがつけられている。ただ、米国や欧州の場合は、そうした関係において国が支援した Translational Research や Regulatory Study を使命とする研究機関、NCATS や IMI が重要な役を果たしている。Foundation for NIH (FNIH) は、まさにそのような組織である。教育や研修もそうした組織の仕事である。例えば、IMI は PharmaTrain と呼ばれる組織を設立して、欧州における臨床試験のための専門家 Clinical Investigators を養成するためのコースを設けている (<http://www.pharmatrain.eu/334.php>)。

- ・ CLIC European Approach Training、Position Paper: A European Approach to Clinical Investigator Training, ECRIN, V1.0, March 2013.

NIH はコホート研究や臨床試験への患者や生活者の参加を円滑に進めるための仕組みとして、患者を重視する Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORD) を設立し、その傘下で PCORnet (National Patient-Centered Outcomes Clinical Research Network) という関係組織をつくり、多数の研究プロジェクトを並列に走らせる体制を整備している。そうした活動において患者との関係の橋渡しをするのが NGO の FNIH である。単独の製薬会社では取り組めないような、ハイリスクの疾患の治療薬や Biomarkers 探索をめざす NIH AMP 計画は、“Public-Private + NGO チーム”による取り組みであるが、それを運営するのは FNIH である。

新しい波：社会に開かれた薬づくり

医療や薬づくりのイノベーションを先導するのは、ゲノム解読とそれに随伴するオミックスや画像診断などの技術と ICT の進歩である。NGS はその象徴的な装置であるが、それによって個人のゲノムの解読や共生細菌についてのデータも収集されるようになった。そうした進歩は、健康や疾患に関する個人のデータ量を飛躍的に向上させている。患者の層別化は、そうしたデータが増えることで正確度が高まっていくだろうと期待されている。腸内細菌は、免疫系、内分泌系、脳神経系と相互作用していることがわかってきた。この意味で、これまでの臨床試験データや薬の副作用や効果を見直す必要がある。さらに薬の使い方でも、腸内細菌を含めた個人の特性をいままでより考慮しなければならない時代になったということもできる。

科学の目から見れば、ゲノムやオミックスを経て分子経路網から疾患の機序を理解しようとする探索的な研究と、前臨床における安全性（毒性）の予測、臨床試験における副作用や効果の判定、さらには承認された薬を、適切な患者に、適切な（タイミングや量を含む）方法で投与する研究、さらにその薬の集団にとっての危険性や効果を評価する研究は、ヒト、細胞系、モデル動物系などを横断する基礎研究と深く関係している。製薬会社のパイプラインとは、そうした互いに深く絡み合った研究を、ビジネスの便宜上、適当に切断したものだ。したがって科学の視点からは、非常に不自然な区分になっている。このように考えれば、薬に関する情報は、アカデミアの研究者だけでなく患者や一般の生活者にも開放されなければならない。

こうした研究をヒト集団のデータという視点でみると、しっかりした組織である病院のようなサービスの提供側が記録している電子化された診療記録 Electric Medical Records, EMR と、個人がスマートフォンやタブレット PC を介してクラウドに蓄積している健康関わる記録 Personal Health Records, PHR とがある。健康や疾病の管理における後者の役割は、これから増してくるだろうと予想される。そこで、これら 2 種類の統合的な扱いが、いずれ大きな課題になってくると思われる。

そのいずれにおいても、個人のプライバシーとその保護 Privacy and Security が大きな課題になる (Naveed14)。そのような従来から計測されていた項目に、新たに加わるのは、ゲノム G と、腸内細菌のような生体に共生する細菌、全身をめぐる血液中のタンパク質や 2 次代謝物などの環境データ E であり、そうした G x E と健康疾病状態 T との関連 GET の解析が目標になる。さらに Genetics/Genomics と EMR/PHR とが統合された大規模なデータ集合、つまりビッグデータ Big Data から健康や診断法や薬の作用に関わる知識を抽出する研究、すなわち

が、臨床医学研究の中核になると思われる。

これまでそのような研究を行うのは、規模の大きな限られた医療機関やビッグファーマ、権威のあるアカデミアの研究機関などだと考えられてきた。しかし、今やそうした研究も、ネットを介したフラットなオープンサイエンスの方法で、アカデミアが取り組む現実性が増してきている (Lundkvist14, Beauchet14)。また例えばアルツハイマー疾患の予防対策などは、高齢者が連係して自主的に取り組むことも可能になりつつある。

このような新しい動きを一言で表現すれば、「薬づくりは社会に開かれていく」、ことになる。こうした動きは Preventive/Preemptive/Personalized/Participatory Medicine に他ならない。すなわち p-Medicine が現実になってくることに対応している。

- ・ M. Naveed et al. Privacy and Security in the Genomic Era, arXiv:1405.1891 [cs.CR], 2014.
- ・ M. Naveed, Hurdles for Genomic Data Usage Management (Position Paper), 2014 IEEE Security and Privacy Workshops, 2014.
- ・ J. Lundkvist et al. The battle of Alzheimer's Disease – the beginning of the future Unleashing the potential of academic discoveries, 5(102):1-6, May 2014
- ・ O. Beauchet et al. From industrial research to academic discoveries, toward a new concept of partnership: the Biomathics model, 5(166):1-2, July 2014

薬の使い方の科学と米国の 21st Century Cure 計画

米国の下院エネルギー商業委員会 House Committee on Energy and Commerce は、本年(2014年)4月30日に、21st Century Cure という構想を打ち上げた。これは、Fred Upton と Diana DeGette の二人の議員が超党派で立ち上げた、「薬を含む治療法の開発と実用化を加速する」ことを目的とした政策の推進をめざしている。この委員会の公聴会で FDA の Center for Drug Evaluation and Research の責任者である Janet Woodcock は医薬品の実用化を加速する臨床試験の強化を含む FDA の研究成果の医療現場への移転を加速する、承認業務の改善についての考えを披露している (FDA)。

- ・ FDA の頁 (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm404647.htm>)

この構想の要点は、米国はこれまで強力な科学技術政策で医薬品を含む治療法の開発で世界をリードしてきたが、これからはそうした治療法を実際の現場に届けること Delivery にも力を入れ、Discovery → Development → Delivery → Discovery のサイクルにしていこうという考えである。

我々は、この「薬づくりの新しい R&D モデルの探索」シリーズで、製薬会社でいえば Early Stage と呼ばれるパイプラインの最初の段階だけでなく、臨床試験から承認に至る後半の過程に大いに改善の余地があることを紹介してきた。それを一歩進めると、医師がどの薬を選択するか、その結果をどのように評価するかという、Delivery された薬が実際に使われた記録を分析、評価する領域の研究の革新も必

要だと考えている。しかも、それらの研究はすべて分子レベルの機序にもとづいて行われる時代がくると予想している。このような考えは、21st Century Cure 計画で行われている **Incorporating the Patient Perspective** という、患者の側にたつて問題を考えるという視点を拡大したものだ。個人による健康状態のデータ管理技術が普及し、個人が「自分の健康はまず自分で考え維持するように行動する」、という生活様式が定着してくれば、薬の効果の判定と適切な使い方の科学が必要なことに気がつくであろう。

この意味で、「個人の特性を考慮した薬を選択するための科学」、および「薬を適切に使うための科学」の研究がもっと活発になってくると予想している。いずれにしても製薬会社は、こうした動きに対応しなければならなくなるだろう。このようにして薬づくりは、社会に開かれた活動になっていかざるをえないと思われる。

現代のアスクレピウス神殿

経験から知識を抽出するのが帰納の科学である。臨床医学はその典型である。医療と医学の発祥の施設と言われるのがアスクレピウス神殿だ。真偽はともかく、昔、病をえて治療を受けて治った人たちは、自分たちの経験を記した文書をこの神殿に奉納した。その情報を整理したのが、医学の祖ヒポクラテスだと言われている。現代医療のビッグデータも同じように活用されることになるだろう。そこで必要になるのはデータから知識を抽出する思考を支援する計算機システム、すなわちツールとそれを駆使して研究に協力する情報計算技法の専門家だ。このような専門家は、統計解析だけでなく、波形や撮像解析、ゲノムから生化学データの解析など、あらゆる形のデータを処理するだけでなく、生物医学や医薬品の研究者や医療政策の専門家たちと対話し、協力できる能力を備えていることが期待される。

しかし、ここに大きな問題がある。現代の統計学が生まれてきた 1920 年代から 1950 年代までの生物医学の進歩は、現在と較べると遥かにゆっくりとしたものだった。現在は、生物医学も、そのデータを扱う ICT も猛烈に進歩している。データ解析の仕事の環境も変化しており、若手の場合は、落ち着いて仕事をし、学んでいける環境に乏しい。統計学にしても思考を支援する情報計算技法の専門家にしろ、実際のデータで学んでいかなければならないので、育成には時間が掛かる。生物医学や薬学における情報計算技法の専門家の正規の職もそれほど多くない。これは大変厳しい状況である。

しかし健康医療のデジタル化と精密化は、確実かつ急速に進んでいる。もはや **Digital Medicine** や **Precision Medicine** という言葉も敢えて使う必要がなくなるかもしれない。このことを考えれば、人材の育成は焦眉の急と言える課題である。

おわりに

この連続セミナー「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」の第 3 回は、コホート研究、**case-control study**、新薬開発のための第 3 相試験、承認されている医薬品、例えばホルモン補充療法の安全性の検証、健診センターや医療機関で蓄積された大規模なデータの有効活用など、大規模なヒトの集団を対象とした研究を課題として、その現状と未来を、とくに ICT の活用という視点から考えてみることを目的としている。

我々の事前調査で、改めてみえてきたのは、米国の NIH の責任者であるコリンズ F. Collins の圧倒的なリーダーシップである。また、彼の動きを支援し、その Translational Research への努力を支援しようとしている下院議員の超党派的な動き 21st Century Cure 構想だ。その象徴となるのが、NCATS、Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI)、それを基盤とする PCORnet (National Patient-Centered Outcomes Clinical Research Network) と、その上に並列に走っている多数のプロジェクト、さらに NIH AMP 計画であり、そこで重要な役を果たしている FNIH である。さらにそうした研究を含めた医療政策にシンクタンク的な提言をする IOM の存在だ。そこで改めて考えさせられるのは、我が国の生物医学研究機関と所管省庁との構造的なゆがみである。

以下は、このシリーズの世話人の一人である、文責者の個人の思いである。医薬品産業を国際競争力の強い産業に育てるといふ国の政策目標に、とくに反対する人はいないだろう。問題は、その前に高齢少子化が急速に進んでおり、広い地域が放射線被爆に怯え、大地震や津波や地滑りなどの大きな災害に見舞われた人々の健康が心配な、この国の現状にどう対処したらよいかである。こうした国難とも言うべき状況の下で、研究者として何を考え、どのように対処すべきかである。この一連の Visionary Seminar が、そうした課題を、「薬づくり」という視点から考察してみる糧 Food for Thought として役立てば、幸いだと考えている。

謝辞

この資料の作成に当たっては、この連続セミナーの世話人と、ゲスト講師、その他の関係者との対話から多くを学んでいる。この資料も、本来、関係者と相談して作成すべきであったが、時間的な余裕がなかった。この資料は、あくまで連続セミナー参加者の参考のためであり、内部資料として扱われることを前提としている。

文責 神沼二眞、サイバー絆研究所 (2014年9月3日)