

薬づくりの新しい R&D モデルを求めて～適応できる者だけが生き残る？

はじめに

この連続セミナーは、昨年6月の「p-Medicine時代の薬づくり」と、9月の「オープンコースによる人材育成」に続く本年の企画である。このシリーズは、医薬品の研究開発と適正使用に計算機（現在の ICT）を活用することを目的としている学術任意団体 CADU Alliance と ICA との共同事業になっている。と言っても CADU Alliance は、CBI 学会が NPO 法人化する際、残された CBI Work Plaza 事業を継承するための簡素な組織であり、その目的は計算機による薬のデザインに関わる Solution のショールームである CBI Work Plaza の概念を拡張した CADU Platform を構築することである。なお CADU とは Computer-Aided Drug Discovery, Development, and Usage の略である。

CADU Alliance は、薬の初期開発段階だけでなく、それが売買され、臨床や家庭などで使われる場面にまで ICT 活用の応用対象にしている¹。私たちは、こうした探索によって、化学と情報計算学、あるいは生物学あるいは生物医学と情報計算学の境界にいる研究者たちの新しい仕事のフロンティアを探したいと考えている。そのような新領域では、当然、いままでとは違った専門性が要求されるだろう。そのことも CADU Alliance と ICA の関心事である。なぜなら ICA は、私（神沼）のような退職世代あるいは準退職世代が、若手世代と連係して新しい雇用やビジネスの機会を創出することを目的にしているからだ。ここではとくに Bioinformatics の領域が拡大され新しい人材が必要になると考えている²。

本年7月から9月までの間に4回の開催を計画しているこの連続セミナーは、私が一部の世話人の方の協力をえて翻訳した「薬づくりの未来～危機を打破する R&D モデル」を基本参考書としている。以下では、なぜ我々がこの本を訳したか、それがどのような意味を我が国の薬づくりにもっているか、我々が考えているかについて簡単に説明したい。同時に、このセミナーシリーズに共通する一般向きの参考資料や本を紹介しておきたい。

注1. CADU Alliance の行動目標については、2012年10月15日に開催された学会の合同年会の ICA が関係した併設ワークショップのための資料に説明がある。

(http://join-ica.org/hiicomp/document/forecast/cf09_ws1_back.pdf) を参照されたい)

注2. これに関しては昨年9月25日に開催されたこの Visionary Seminar の資料「専門職としてのバイオインフォマティクスの未来」

(http://join-ica.org/ws/material/130925_tk2.pdf) を参照されたい。

論理的な薬づくりへの期待から製薬会社の危機へ

今回のセミナーに関心をもたれている方は、Computer-Aided Drug Design、CADD（キャド）という言葉がすでにご存知であろう。とくに大学などアカデミアの研究者が、理論化学や分子生物学への情報計算技法の応用として関心を示してきたのは、Drug Discovery のうちの Drug Design の部分、つまり薬分子のデザインである。それは薬物の標的となる生体分子の構造を基礎にしたアプローチ、

Structure-Based Drug Design と呼ばれている。我が国でも欧米でも、こうした研究への関心が高まったのは 1980 年頃からだったが、Elsevier の雑誌 Drug Discovery Today の創刊は 1996 年、Nature Reviews Drug Discovery のそれは 2002 年である。これらの雑誌では、すでに情報計算技法の活用は、折込済みになっていた。

その後、ヒトゲノム解読計画の成功（2001 年～2003 年）によって、薬づくりにおける情報計算技法の活用はさらに進んだ。とくに期待されたのは薬物標的候補 Targets の探索である。そうした標的の探索は、これまでの遺伝子とタンパク質という流れから、ゲノムと遺伝子→オミックス解析→経路網→標的探索という流れに拡大した。ヒトゲノム解読の暫定版という 2001 年 2 月に Nature に発表された国際チームの論文では、薬の標的となるタンパク質（遺伝子）の数を約 500 と推定していたが、その後、この数は 3 倍以上に増大した。

かくしてゲノム解読の成果を薬づくりに活用する研究への期待が高まったが、実際に承認される医薬品の数は、その期待に応えるほど上昇せず、逆に減少傾向さえ見えてきた。とくに 2011 年頃には、大手製薬会社の稼ぎ頭だったブロックバスター薬が相次いで特許切れに見舞われた。これによって過去 40 年間、2 桁の成長を続けてきたこれらの会社は、経営の見直しを迫られるようになった。

これによって、「構造生物学的な進歩によって標的の構造を基礎にした論理的な薬の設計が可能となり、ゲノム解読と随伴するオミックスなどの技術的な進歩によって、有望な標的な探索が論理的にできるようになったら、画期的な医薬品がこれまでとは桁違いのペースで開発されるようになるだろう」、という楽観論は急速に萎み、逆に製薬産業の危機が叫ばれるようになった。その時期に書かれたのが、Bartfai T and Lees GV の The Future of Drug Discovery: who decides which diseases to treat?である。

それが出版されたのは、昨年 6 月、我々がこの Visionary Seminars の第 1 回（リンク）を開催した頃だった。その翻訳の相談を受けたのは、このセミナーを開催した数日後であった。奇しきも言うべきか、我々はこの本の著者たちによる 2006 年に刊行された“Drug Discovery from Bedside to Wall Street”という本を、ボランティアとして翻訳し、「薬づくりの真実」として CBI 学会から刊行していた。さらにこの 6 月からの連続セミナーも、「もし、この本の続編が書かれるとしたら」という仮定を、作業仮説としていた。最初の本の翻訳作業の厳しさが、出版を検討していた日経 BP 社からの新しい本の翻訳の依頼を引き受けるのを躊躇させた。しかし、その本を手にし、とくに 2025 年までの医薬品開発のモデルが論じられている最後の 2 つの章に目を通した時、この作業を引き受けることにした。その理由は、そこで論じられていたことが、まさに私たちが Visionary Seminars のテーマとして掲げていた「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」ことだったからだ。ただし、出版社同士の契約や私たちの事情で、本格的に翻訳作業に取り掛かれたのは 12 月からだった。その内容を咀嚼し、これをどう我々のセミナーの企画に生かすかについても、監修に関わって下さった多田幸雄氏や堀内正氏と同時に考えてきた。

そこで得た結論は、次のようなものだった。

(1) まず、「薬づくりの未来」と題したこの本の内容を分析するとともに、海外の事情について徹底した文献調査を行う。これによってグローバルプレイヤーであるビッグファーマの経営戦略と欧米の国としての薬づくりへの関与を分析する。

(2) 次に、我が国の製薬会社で起きている状況の変化や、製薬産業への国の関与をしらべる。できればキーパーソンたちに直接話をお聞きする。

(3) 最後に、「薬づくりへの ICT の活用」という我々独自の視点からの分析を行う。その目的は、新しいフロンティアは何処にあるのか、そうしたフロンティアの開拓に必要な新しい専門家のイメージを探り、そうした新しい専門家を含む新しい仕事の連係、パートナーシップを探ることである。

この結論は、本年の連続セミナーを準備するための作業仮説となった。以下では、上記の3つの課題について、現在私たちが収集分析した知見を簡単に紹介してみたい。この連続セミナーは、討論を重視している。そのために、参加して下さる方に、できるだけ事前に予習しおいていただきたいと考えている。私たちの収集した資料を、そのために役立てていただければと願っている。

「薬づくりの真実」をなぜ推薦するのか？

本論に入る前に、そもそもなぜ、私たちが T. Bartfai & G. V. Lees, *Drug Discovery from Bedside to Wall Street* を無償で翻訳し、CBI 学会に依頼して自主出版、販売したかについて述べておきたい。個人的なことになるが、この事業を提唱した私（神沼）は、監修に関わって下さった方々と違い、製薬会社の勤務経験がない。また薬学にも関係したことがなく、CBI 学会（の前身の CBI 研究会）の設立に関わったが、薬づくりのためにこの学会を設立しようと考えていたわけではない。当時（1980 年頃）は、東京都臨床医学総合研究所にいた。だから基礎医学や臨床家との付き合いが多かった。だが、結果として製薬会社の研究者の方々とお付き合いすることになった。その後、1989 年に（現在の）国立医薬品食品衛生研究所に移り、多少薬の規制に関する仕組みを見聞する機会も増えたが、薬づくりに関しては依然として、門前の小僧以下の存在だった。

しかし Bartfai らによれば、薬づくりを理解していないのは、バイオテックから医薬品開発に切り込んできているベンチャー企業の研究者たちについても言えることだという。バイオテックから薬づくりへと新しい潮流が起きたのは、1980 年代からで、これが現在の抗体医薬品開発の先駆になっている。1980 年代の（第 1 次）バイオブームは、多くの腕に覚えのある分子生物学や生化学の研究者を薬づくりに惹きつけた。だが、彼らは薬づくりの難しさ、とくに安全性、臨床試験、承認申請、規制機関との駆け引きなどに関して十分な知識と経験を有してはいなかった。このようなことが Bartfai らをして最初の *Drug Discovery* を書かした動機だった。例えば、製薬関係の研究者にはお馴染みのアドメ ADME という言葉が理解できない分子生物学者や遺伝学や生化学の研究者は珍しくないだろう。

さらにヒトを使わない動物での前臨床試験、規模の異なる段階的な臨床試験の実施、我が国なら PMDA、米国なら FDA、欧州なら欧州医薬品庁への承認申請のやり方など、多くのいわゆる規制に関する制度に通じている研究者は、製薬会社の開発研究者でさえ多くないだろう。薬が実際に使われるのは、その薬がさら売買されて使い手に渡ってからのことだが、そこではまた保健による薬代を含めた経費の払い戻し制度がある。薬の売買に関係するのが市場 Market と売り込み Sales Force である。製薬会社において、どの薬を開発するかにはついては、セールス部隊が大きな決定権をもっていると「薬づくりの未来」に書かれている。我が国でも、会社全体としては資金があっても、経費の配分では、研究開発より販売部門が優先されるという。

企業であれば、売れない薬を開発することはできないから、このことは当然であろう。一方で、それではそうした薬を必要とする患者の要求は、永遠に満たされないことになる。ある薬に関する企業の本気度を示すのは、その薬に投入される研究者の数ではなく、その薬の販売に投入されるセールス要員（日

本の MR、米国の SR) の数だという。投資家はその情報で行動するという。製薬会社のこうした行動様式は、研究者としては理解しがたいこともあるだろう。

とくにアカデミアや情報計算技法の専門家として薬づくりに関心をもった研究者たちにとって、製薬会社の行動様式や薬に関する制度を理解することには、非常な困難を伴うと思われた。例えば計算化学の研究者が、薬づくりに関心をもったとしたら、薬づくりの実態をある程度理解しておくことが必要ではないか。しかしそのような科学や技術以外の約束事と、科学や技術の研究を結びつけて解説してくれている書は少ない。私はこの事実にも、4半世紀も気がつかなかった。そして情報計算技法や理論化学や分子生物学の研究者にも、Chem-Bio Informatics に関心をもってくれと呼びかけていた。これが、ボランティアとして訳して、「薬づくりの真実」を世に出さなければならないと考えた理由であった。その在庫が切れ、増刷は日経 BP 社に事業として継承していただいたことで、増刷版の価格は倍になってしまったが、この連続セミナーを共催してくださっている学会の会員の方々を含め、「薬づくりの真実」が引き続き読まれて欲しいと願っている。

製薬産業が直面している危機とその打開策

「薬づくりの未来」の主テーマは、これである。製薬産業は危機に瀕していると言われているが、この本の著者たちによれば、それは過去 40 年間、2 桁の成長路線を維持してきたこの産業が、その高成長、高収益路線を維持することが最早不可能になった現実に直面している状況に他ならない。この危機にビッグファーマの経営者がとった行動は、自社の研究開発 (R&D) 部門を削減あるいは閉鎖し、その貴重な人材を整理することであり、さらに他社への買収を仕掛け、その R&D 部門を同じように削減あるいは閉鎖し、そこで生まれた余裕資金によって自社株を買い戻して、その株価を上げることだった。

だが、こうした行動によって薬づくりの研究開発を担う貴重な人材は職を失い、散逸している。この意味では製薬産業の危機は、研究者にとっての危機あるいは受難だ。だが危機はそれだけではない。高いリスクを取ることを回避する経営方針が取られていることで製薬会社からは、社会が必要とする真に革新的な新薬開発への気概が失われ、限られたビジネスの視点み取り組みが比較的容易な疾患領域だけに各社の開発プロジェクトがひしめきあいながら、新規性に欠けた薬づくりに走る状況が生まれたのだ。それによって肥満や糖尿病やアルツハイマー疾患や痛みなど、高齢化が進む先進諸国に共通する重要疾患に対処する、真に革新的な薬の開発が難しくなっている。このことは、そうした薬を待望している医師や患者たちにとっての危機であり、すなわち社会にとっての危機なのである。

しかし著者らは、危機を警告するだけでなく、それへの対処法も提言している。すなわち、この危機を乗り越えるためには新しい経営理念と新しい R&D モデルを受け入れる必要があるという主張がなされている。この本の最後の 2 章は、それについての具体的な提案になっている。その論証は、時にいささかくどく、繰り返しが多いと思われるところもあるが、その根底あるさまざまな資料が、図表や脚注で提示されていることが、大きな特徴であり、本書の魅力にもなっている。

一方、単純にビッグファーマの経営者たちを責めることはできない。なぜなら医薬品開発のプロジェクトは、開発から運良く申請に漕ぎ着けたとしても 12-15 年もかかり、失敗のリスクは大きいからだ。だから本当の薬づくりは、体力のある製薬会社でなければ難しいことになる。にもかかわらず特許の権利が発生するのは、薬が売り出される時ではなく最初の候補化合物が公表された時だ。したがって独占

的に販売できる期間は極めて短くなる。これでは経営者たちに冒険しろと言っても無理な話である。同じことは、こうした事業に投資してリターンをえようとする大口の機関投資家と、株価の変動に敏感な個人投資家に対しても言える。彼らに長期のリターンを期待して待ってくれと言っても、応じられる投資家は多くないだろう。その投資家の象徴であるウォールストリートが関心を示すのは、経営状態、経営の成果の指標となる株価、薬を売る力を示すセールス・フォース(米国なら SR、日本でいう MR)の数だ。その投資家は現在、極端な短期思考になっている。こうした状況下で製薬会社の成長は、2桁を維持できなくなっている。そこには、よき時代に戻る可能性はない、というのが本書の予測だ。

実際ビッグファーマ同士の合併や買収の動きは、今も活発である。こうした路線が進むと製薬会社の究極の進化の形態として、資本と企画部門だけを残して、パイプラインの段階ごとに、すべて外部の専門会社に外注し、販売も外部に委託することになる可能性が考えられる。あるいは資本にものを言わせて専門会社を買収し、R&D 部門を不要として閉鎖、売却してしまう戦術もありうる。だが、買収と合併路線は究極において業界全体の縮約をもたらし、活力を失わせる。また、資本や経営の視点からの効率重視の経営は、究極において薬づくりの主演となる研究開発の人材の育成と確保を難しくするのでないか。だから現在のビッグファーマの動きは、研究者にとっては大きな災難なのだ。

もうひとつの流れは、製薬産業を成熟産業として捉え、社会が必要とするような冒険的な画期的な新薬開発などには関わらず、ジェネリックや類似薬 (me-too) など革新性に拘らない薬を製造して、発展途上国や新興国のような成長が著しい市場を開拓にも力を入れる経営方針だ。最近話題を呼んでいる武田は、この双方を追おうとして外国人の経営者をスカウトしたのだと語られている(中央公論、本年7月号の長谷川閑史(やすちか)社長のインタビュー記事)。

なお、以上述べたビッグファーマとは、伝統的な低分子化合物を薬としてきた製薬会社である。最近、抗体医薬に代表されるバイオ医薬品が注目されている。その証拠は、FDA で承認される薬のうちバイオ医薬品(生物製剤)の占める割合が5割を越えてきていることだ。たしかに「薬づくりの未来」でも、関節リウマチのような市場の大きな領域での成功を収めたことで投資家の関心も再び高まり、この領域をベンチャー(Start up)のバイオフィーマ会社に任せないで、買収して抱え込むか別会社か連携するというような戦略が探られている。タンパク質改変薬の先には、ES(胚性幹)細胞やiPS細胞のような再プログラム化された細胞を移植する治療が見えてきている。ただし、現在の生物製剤のひとつの課題は、がん治療薬の場合のように、効果が限定的な上に非常に高価なことである。バイオの夢は1980年の初め以来、幾度も高まったが、まだ、本当に力強い産業には育っていない³。

注3. バイオテクノロジーからなぜビジネスとして成長しうる本格的な産業がまだ生まれていないかについては、P.ピサノの分析が興味深い(文末の参考文献参照)。

新しい R&D モデル

では、著者たちの危機打開策とはどのような案であろうか。それには、製薬産業の歴史を振り返って見る必要がある。薬づくりの主演である大手製薬会社であるビッグファーマは、資本が調達でき市場も大きな米国を活動拠点としているが、その源流はドイツやスイスの化学会社だ。そのルーツから察せられるように、製薬会社が得意なのは化学であり、化合物だった。その立ち上がりの頃、薬の開発は、ど

れだけ有用な化合物を発見し、保有しているかに依存していた。例えば感染症の薬なら土壌中の微生物、例えば放線菌などの代謝物や分泌物をしらべるスクリーニング技術が威力を発揮した。そうした化合物をどれだけ保有しているか、すなわち化合物のライブラリーが、会社の価値を決めた。それは化合物の構造から薬を見つける時代だった。

「薬づくりの真実」の第 11 章、「薬の多さと化学構造の少なさ」では、そうした薬の構造のエッセンスともいえるべき基本構造が 2000 年以前の薬では、せいぜい 10 ほどしかなかったという興味深い事実が紹介されている。製薬会社のメディシナル・ケミストと呼ばれる研究者たちは、こうした構造から出発して新薬を探索してきた。また、一方で製薬会社自身が薬の用途を想定し、関心をもった疾患の基礎研究も行っていた。

しかし生物学の革命的な進歩が始まった 1970 年以後、様相は一変してくる。とくに 1970 年の初めの組み換え DNA の技術や、1980 年代のバイオテクノロジーの台頭、バイオベンチャー（バイオテック）への関心の高まり、さらに 1990 年代のヒトゲノム解読計画に象徴される生命科学の相次ぐ革命によって、先進国の政府は、生物医学の基礎研究に巨額の金を投入するようになった。この結果、大学などのアカデミアの研究機関の疾患についての基礎研究能力が飛躍的に増大した。

その結果、製薬会社は大手までも続々と基礎研究部門を閉じてしまった。その動きは 1980 年代から始まり、現在では完全にそうになっている。製薬会社がそうしたアカデミアの基礎研究に期待するのは、疾病の分子的なメカニズムが明らかされることと、薬物が体内で結合する標的を推定できる基礎知識を整えてくれることである。その分子メカニズムとは細胞の中の分子の相互作用のネットワークであり、その中のキーになる生体分子や(部分的な)ネットワークそのものである。こうした研究の担い手となるのが分子生物学者 **Molecular Biologists** である。そこでとくにアカデミアでは薬づくりに関心をもつバイオリジストが増大した。このことはタンパク質の研究者を、そのままいわゆる創薬の研究者と思い込むというような誤解を一部に生じさせている。一時期、DNA の（遺伝子に関係した一部の）塩基配列さえ特許になるという風潮の下で、こうした誤解が拡大したが、今は配列特許に関しては沈静化している。いずれにしても、製薬会社の研究者のバイオリジストの割合も急上昇した。

以上の事実を下敷きにすると、次のような薬づくりの新しい R&D モデルが見えてくる。

(1) 現実に製薬会社しか薬をつくる力をもっている組織はない。だから製薬会社が長期かつハイリスクな研究開発を許容できる経営環境をつくる。国は、そのために特許や税を工夫し、特定疾患に取り組む意欲を刺激する策を講ずる。

(2) 実際の薬づくりの出発点となる標的を推定、提示できる基礎研究をアカデミアが推進できるように国が研究費を負担する；ただしその優先順位は、社会が緊急に必要としている、しかも基礎研究が行われていない（少ない）、例えばアルツハイマー疾患に象徴されるような神経変性症などを優先する。

(3) 国が関わるべきもう一つの研究課題は、薬を市場に出すための最後の段階にある第 3 相と呼ばれる臨床試験や、新薬と市場に出ても薬の双方を含め、その適正な使い方を調べるための、大規模な臨床試験である。

ここで強調されているのは、国の関与が「薬づくりの R&D モデル」の見直しの鍵となるという考えだ。だが著者らが国あるいは政府という場合、その対として強調しているのが社会 **Society** の役割だ。この本

には社会という言葉が、しばしばキーワードとして登場する。英語では、これはパブリック **Public** という意味に近く、日本語の社会とはうまく対応しない。また本書では消費者という視点から薬づくりのあるべき未来も語られている。例えば本書の第 09 章では、ヘアドライヤーやトースターというような身近な商品と薬とを消費者 **Consumers** の視点から比較することで、現在の薬が商品としては多くの根源的な欠陥があることが指摘されている。

つまり薬づくりの現下の危機を克服するもう一人のキープレーヤーが社会、パブリック、消費者、生活者だ。おそらく研究者以外に薬づくりに深い関心をもっているのは治療薬のない疾患に悩まされている患者とその家族だろう。しかし高齢化社会においては、誰もが肥満や糖尿病あるいはアルツハイマー疾患、その他の慢性的な疾患や症状に悩まされることになる。つまりは社会全体が患者になってしまうのだ。そうした生活者たち、あるいは生活者の視点に立った関係者たちが国を動かし、薬づくりに重要な役を果たすことが、上記の 3 つの行動を起こす前提条件の、さらに前提になっている。

社会に開かれた薬づくりと p-Medicine の関係

これは、我々の考えだが「薬づくりの未来」の著者たちのいう社会が関与する薬づくりとは、私たちのいう p-Medicine 時代の薬づくりの一部に他ならない。これについては昨年このセミナーの第 1 回の背景資料 (http://join-ica.org/ws/material/130620_bg2.pdf) に解説しているが、ヒトゲノム解読計画で、先導的な役割を果たした米国の NIH は、**Translational Research** においても、やはり先導的な計画を打ち出した。それが NIH Roadmap for Medical Research だ。

その骨子は、複雑な生命系の解明を進める基礎研究、既存の研究の間の関係をうまくうめること、基礎と臨床とその間の **Translational** な研究をうまく繋ぐ仕組みをつくることの 3 つの政策だった。そして、このような革新的な取り組みの先にあるのは、「**predictive, personalized, preemptive, participatory** という 4 つの P で特徴づけられる医療だ」、とする目標を立てた。ここで **predictive** とは、**biomarker** などの同定による精密な検査で起こりうる変化を予測し、できるだけ早期に、できれば予兆の段階で、介入することを意味する。また、**personalized** とは、個々の生活者（患者）の違いを考慮した対応をするという意味である。ただし、現在では **personalized** より **individualized** という言葉が使われることが多い。この p にはいろいろなバリエーションがあり、先制を意味する **preemptive** という言葉も使われる。いずれにしても、p-Medicine の提唱者はいろいろいるが、その最初の一人は、Roadmap の策定に関わった当時の NIH の長官ザフニ **E. Zerhouni** である。

その後、**personalized medicine** は、結局 **participatory medicine** でなければならないことや、臨床試験の被験者を研究のパートナーと考えなければならない、という思想が生まれている。つまり欧米においては、ゲノム研究の対象者は、モルモットのような単なる研究対象ではなく、手を携えて未来を切り開いていく研究のパートナーだという考えが広がっている。そうした考えをさらに進め、こうしたサービスの受け手である **Consumers**こそ、ゲノム医療革命の担い手になって欲しいと期待しているのがトポル **E. Topol** である（文末の参考文献参照）。

こうした潮流を、薬づくりの視点から言えば、同じ薬をあらゆる人に同じように使うのではなく、個人に合わせた適切な薬を、適切なタイミングで、適切な量、使う (**right drug to right patient at the right time with right dose**) という精神になる。個別化医療 **Individualized medicine** とは誰にも心地よく響

く宣伝文句であるが、それが一番必要で、しかも最も早く実現すると思われているのが、薬の適正使用だ。実際とくに高価な抗がん剤の一部では、実践され始めている。それがコンパニオンドラッグ companion drugs である。

我が国の状況：日本版 NIH 構想への期待と不安

健康医療分野に係る科学や技術の研究者にとっては、「日本版 NIH」の設立構想は、気になる噂だろう。もちろん傘下に 30 弱の研究所を擁する、生命科学の一大複合研究事業体である NIH のような組織を、我が国が短期間に構築できるとは、多少 NIH を知っている人は誰も信じないであろう。想像力をどんなに膨らませても、この歴史と実績があり、日本からの数千人もの研究者が滞在してきた「知識の帝国」が、単なる予算の統合管理機関と類似した名前と呼ばれることには、違和感を覚えるだろう。だが、敢えてそのような構想が議論されている背景を、多少探してみたい。

よく知られているように、この構想は第 2 次安倍内閣が推進する、大胆な金融緩和、機動的な財政政策（具体的には大規模な公共工事）、成長戦略の 3 本の矢のセットの一部になっている。第 1 と第 2 の政策は、政府の意志で実行可能であり、良し悪しの評価は分かれているが、すでに実行されている。しかし、最後の成長戦略は、明快ではなく、新鮮味がないと批判されている。その大きな理由は、成長は政府ができることではなく、民間の（産業）活力に依存しなければならないからだ。それでも例えば、輸出できなかった武器の輸出を部分的に解禁すれば、防衛産業の活力が増す可能性はある。同様に、国内でのサービスに偏っていた医療機器や医薬品を海外に輸出できるようにすれば、産業としての活力が増大する可能性がある。そのためには、例えば医療機器については、規制を現在の薬事法からは外す必要があるというような動きはすでに始まっている。ただし、医薬品には国ごとの規制の違いはあるが、製薬会社は、グローバル市場で勝負することをすでに前提としているから、規制緩和で国ができることは、それほどないようにも思われる。

そのように見てくれば、製薬産業を活性化する道は、薬づくりの後半の厳しい規制を緩和することだが、欧米と日本とはすでに ICH によって多くの規制を摺り合わせているから、一国でできることではない。そのためかどうかはわからないが、現在国は、健康食品の表示 Health Claim の来年の解禁、和食など食の効用などの根拠 Evidence 確認による海外を含めた市場拡大をめざしているようだ。また、医薬品に関しては、OTC（大衆）薬のネット販売など、（医療用）医薬品以外の健康関連製品の売上の仕組みの規制緩和による市場の活性化に動いている。また、医薬品の研究開発を活性化する方法も模索しているようだ。

こうした動きは日本版 NIH 構想につながっているように見える。これについては、今年度の予算がらみで、「健康医療領域の国の予算を統合する」構想として具体策が最初発表されたが、その後この案は、来年 4 月の「日本研究開発機構」設立へと発展している⁴。

薬づくりを含め、がん対策など重要な健康医療政策を、強化しようという我が国の動きは、民主党政権の時代から、所管省庁である厚生労働省の機能を強化することではなく、内閣府の下に統括する、戦略やイノベーションを掲げた組織をつくることから始まっている。そこでは医学関係の有識者が入っていたが、なかなか思うような結果が得られていない。そこに関わった研究者の言によれば、各省庁から派遣された担当者たちは、やはりそれぞれの省益を優先して行動しており、とても有機的に動いてくれ

なかったそうである。一方で、国の（理研や産総研など独法を含めた）研究機関や大学などでの創薬あるいは創薬支援事業がいくつ立ち上がっている。そこには、いわゆるアカデミック創薬と呼ばれるプロジェクトも含まれている。

注4．日本版 NIH に関する情報は、官邸のサイトなどで閲覧できるが、文末のヒューマンサイエンス財団のレポート（HS レポート No.83）に要領をえた解説がある。

欧米と日本との違い：Translational Science と Regulatory Study

世界の薬づくりと新しい R&D モデルの提案、さらに我が国の状況を簡単にふれたところで、彼我の違いについて考察してみたい。この違いは、提唱されている新しい R&D モデルが、我が国にどれだけ有用かを占う基礎になると思われる。

もっとも大きな違いは、Translational Science と Regulatory Study を担う国の研究機関の存在だろう。具体的には、薬づくりに国が関与する前提となる生物医学研究の国の研究政策の実行組織、とくに薬に関わる regulatory agency の整備だ。今回の翻訳で、私たちは原著の regulatory agency を規制当局とか規制機関と訳したが、いずれも据わりの悪い言葉だと感じていた。なぜなら我が国には米国の FDA や欧州の EMA に当たる機関がないと思えるからだ。もちろん、そうした機能や組織がまったくないわけではない。いわゆる機構（医薬品医療機器総合機構、PMDA）や国立医薬品食品衛生研究所などがそれに当たる。だが米国の NIH やその傘下の National Center for Advancing for Translational Sciences(NCATS)とその欧州のカウンターパートナーである Innovative Medicines Initiative(IMI)などに相当する機関が存在しないことが問題である。それが重要だと思われるのは、これらの機関や組織が薬づくりの後半の段階に深く関わっているからだ。よく知られているように薬の R&D の経費は、こうした後半ほど急上昇する。

こうした Regulator Study の研究者には経験に基づいた洞察力が必要とされる。即席では養成できない。このことは、数学で言うと、数論などでは若い天才がでてくるが、統計学には若い天才がない、という事情に相当する。薬づくりには臨床医の関与も重要である。訳書でも述べられているが、臨床医には、安全な薬ならそれを申請された適応（使用目的となる病気や症状）以外に、試してみる自由裁量権が与えられている。これがオフ・ラベル使用だ。この権利が適切に行使されるためには、薬についての深い知識と患者の状態の観察技術、さらには臨床医の処方のための学習環境(例えば Academic detailing のようなシステム)が整っていることが必要だが、現状ではいずれも不十分のようだ。

つまり今の日本は、薬づくりの最初の段階には強みをもっているが、後半の研究環境の整備は不十分だ。このことはあまり話題にはなっていない。その理由は、おそらく薬づくりの後半、大規模な第3相試験や適正使用の問題が、マスメディアで取り上げられるだけの派手さがなく、とりあげられる時はスキャンダルとして扱われ、その根底にある科学と技術の重要性が、我が国ではほとんど深く議論されることがないからではないかと思われる。つまりは関係者以外には、なかなか理解されず、メディアにも大学などにも、そういうことを議論できる専門家が少ないからではないかと思われる。

近年、米国の大手製薬会社は、軒並み 1000 億円から 3000 億円ほどの罰金を支払うことで司法省と合意している。こうしたニュースの裏側にある科学や技術、あるいはそれに関わる国の研究施設の抱える

問題は、我が国ではほとんどともに議論されることがない。だが薬づくりで重要なのは、実はそうした派手ではない部分である。これについては、米国の医学の（超）一流誌である *New England Journal of Medicine* の編集長を務めていた M.エンジェル Marcia Angell が、詳しく警告している。我が国でも適応拡大を意図した不正と見なされる臨床試験に関する事件が、最近相次いで話題になっている。だが、こうした問題はスキャンダルとして扱うのではなく、*Translational Science* や *Regulatory Studies* の環境づくりとして議論すべき要素が大きい。

たしかに日本と欧米の規制は、ICH という仕組みで緊密に連係しているが、そこで話題に上がる事項の裏づけとなる研究を実施する国の機関への支援が不十分ではないか。また、そのこと指摘されることが少ないことが問題であろう。

さらにその根源を考えると、生物医学の急激な進歩に、国の科学・技術政策が追いつかず、省庁傘下の研究機関の構図が、古色蒼然としたまま、まったく取り残されてしまっている問題に行き当たる。

現在の科学技術政策の大きな目標は、高齢少子社会における国民の生活、とくに健康医療サービスの革新である。その中核に位置しなければならないのは、当然、国民への健康と医療サービスを所管する省庁の研究機関である。現在のところそれは厚生労働省の研究機関だろう。米国の NIH と（最近連係し始めた）FDA は、まさに米国の健康医療の課題解決を使命とした国の機関である。NIH が配分権をもっている予算は巨額で、群を抜いている。現在、米国では超党派で、医療の基盤となる研究体制を根本から見直そうという動きが始まっているが、こうした動きの出口になるが NIH とそれが新たに設立した（後でふれる）NCATS のさらなる強化と、患者などサービスの受け手との関係である。ところが我が国の場合、実際に使われている生物医学研究費の額を見ると、厚生労働省以外の他省庁の（独法）機関の伸びが多く、現在の政府はさらにそれを増幅させようとしているように見える。私のような生活者から見るとこの違いは、あまりにも顕著であり衝撃的でさえある。

そこに見えてくるのは、依然として「基礎研究に巨額の資金を投入すれば、健康医療を革新するような成果がえられるだろう」という、伝統的な科学技術政策への執着である。このことは研究費を引き出す場合、年金などを抱えている厚生（労働）省より、文部科学省や経済産業省の方が、やりやすいことが原因なのかもしれない。また、薬づくりにおいても、確かに有望な標的の提示は、基礎研究であり、アカデミアに期待するところが大きい。だから薬づくりという旗を立てた時、メディアを賑すような仕事に金をつける方が、どちらかと言えば地味でマスメディアにも国民にも理解され難い *Translational Science* や *Regulatory Study* の充実を目的とした研究費はよりは、取りやすいのかもしれない。

しかし、健康医療のイノベーションは、究極においてサービスに違いをもたらさなければ意味がない。これは病院や医療をマネジメントの例としてよく言及してドラッカー P. Drucker の言葉である。もちろん、予算は限られているから、要はバランスの問題だが、予算獲得は、省庁間の権限の優劣を示す具体的マーカーだから、獲得しやすい省庁の予算を確保しなければ、研究体制を整備できない、という事情も理解できる。だから現状のゆがんだ構造の改革は、簡単なことではないのかもしれない。

適切なパートナーシップ

実際の薬づくりは製薬会社でなければできない事業である。これは Bartfai らの 2 冊の著書が繰り返し強調している見解である。例えば、NIH は、ヒトゲノム解読計画でリーダーだった F.コリンズが長官に

なってから NCATS (the National Center for

Advancing Translational Sciences) を設立したが、「薬づくりの未来」は、NIH の Translational Research への投資 (年間予算 7 億 5 千万ドル) は少な過ぎ、新たに設立したセンターが期待どおりの成果を上げるのは難しいだろうと厳しく批判している (同書、265 頁)。ただ NIH の長官に就任してこの組織の設立を発表したコリンズ F. Collins の論文を読むと、この批判は多少的が外れで、誤解があるようにも思える。NCATS は、これまでの薬づくり欠けていた基盤を補充する補完的な事業を目的としているからだ。その NIH は、多数の大学における化合物ライブラリによるスクリーニングセンターづくりを支援した。これはアカデミア創薬の一例であるが、アカデミアでの難しさは、予算とそこで働く研究支援要員 (テクニシャンなど) の錬度を製薬会社のそれに較べれば歴然としている。このことは、大手の製薬会社の実情を知る研究者にとっては、明らかな事実である。また、このことは日米欧に共通していると思われる。したがって、アカデミック創薬とは、アカデミアが薬を独自につくるのではなく、薬づくりにおいて、アカデミアの強みをどう生かす仕組みをつくるかに評価が掛かっていると思われる。

薬づくりの新しい R&D モデルを考えた時、欧米に較べて日本ではとくに難しいと思われるのが、異なる立場にいる研究者や関係者を束ねるパートナーリング Partnering である。欧米ではこれが実に巧みであるように思われる。すなわち現在欧米では、国やアカデミアや民間企業、さらに患者 (支援) 団体 NGO/NPO などの、立場を異にする関係者たちが連係して、希少疾患のような特定の疾患の解明や薬づくりに取り組んだり、前競争的な研究資源の整備や研究ツールを開発したり、コンソシアムなどを結成して情報や知識の共有に取り組んだりする事例が非常に多くなっているように見える。我が国では、そうしたネットワークづくりのための環境がひどく脆弱である。その一つの理由は、やはりこうした仕組みづくりで要となる国の研究組織や研究者が極めて限定されており、数も少ないことだ。このことは、我が国の健康医療に関わる科学・技術一般について言えることである。

例をあげよう。本年 2 月 4 日、米国の NIH は、アルツハイマー疾患、2 型糖尿病、自己免疫性疾患など、社会が必要とする薬の開発に、複数のビッグファーマと、NIH (の傘下の研究機関) と、患者団体など NGO が参加した、NIH AMP (Accelerating Medical Partnership) という計画を発表した。これは長官の Collins 自身が重要性を強調しており、オバマ大統領もコメントしている。このプロジェクトは、「薬づくりの未来」で提言されていることの実践例だとも言える。ここには日本の大手製薬会社が 1 社だけ参加しているが、注目すべきは、その NGO との連係の橋渡しをしているのが、Foundation for the National Institute of Health (FNIH) であることだ。FNIH は、NIH の使命達成を支援する NGO である。その FNIH が、NIH と複数の製薬会社と複数の NGO を結び付ける介在組織の一つ (要) になっているのだ。FNIH の責任者である Maria C. Freire は、“Within the next decade, research partnerships will become more than useful tools: They will be necessary for timely, clinically meaningful progress.” とそのサイト (<http://www.fnih.org/>) で語っている。これは一例であるが、日本に欠けているのは、あるいは日本が弱いのは、このような仕組みづくりのように思われる。

薬づくりの未来を考える場合、このことは非常に重要だ。なぜなら、生物医学の知識は、加速度的に増えているからだ。そうした新しい知識が追加されてくると、全体としての構造も急激に変化する。このことは既存のアカデミア (大学や学会) や公的研究機関の枠を維持したままの組織の対応を難しくする。日本では行政的な特別対応である特区がよく考えられるが、これは特区での対応より、新しいネットワーキングやパートナーリングの課題として対応する方が、迅速で効果もあるように思われる。コンソ

シムやオープンイノベーション事業の成否を分けるのも、この点（パートナーリング）にあるのではない。

参加型健康医療の要となる生活者の存在

結論として、薬づくりを含む健康医療イノベーションが、我が国でうまく行くためには、立場を異にする研究者と生活者が、新しいパートナーシップの下で、共同作業していく仕組みをつくる必要があると思われる。また、そこには国の **Translational Science** と **Regulatory Study** の研究機関が関与する必要がある。そこで欠かせないのが、サービスの受け手となる生活者（患者、顧客、消費者、市民など）の参画だ。だが、日本では健康医療サービスに関する生活者の関与が伝統的に弱い。これをどう改善すべきかが問題だ⁵。

ここでは詳しく述べないが、この点に関し ICA（サイバー絆研究所）は、3年前より、ハイクラウド計画と呼ぶ、「生活者が先導する健康イノベーション」事業を構想している。それは、まず研究や開発に携わった経験のある退職世代の中で、こうした実践に関心のある方々、すなわち **Proactive Professional Consumers (PPC)** に呼びかけることから始める。ICA では、このような PPC のゆるいネットワーク（Club）をつくろうとしている。退職あるいは準退職世代が、健康イノベーションに関与することには、その世代の医療費を抑制し、新しい仕事や雇用の機会を増やし、経済の活性に寄与する、一石三鳥の効果が期待される（http://join-ica.org/ws/material/131011_tk.pdf）。

高齢少子化時代の健康医療の問題を、「お上に任せておけばよいことだ」という態度をとっている国民が多いようでは、破綻は目に見えている。同じことは、薬づくりについても言える。訳書の場合、それは社会が介在することと表現されている。明日の医療である **p-Medicine** の実現を牽引するのも、新しい社会に開かれた薬づくりを牽引するのも、生活者が大きなカギを握っている。そのことを、政策決定者も明確に認識しなければ、アルツハイマー疾患対策を始めとする、近未来の危機の立ち向かうことは不可能である。

注 5. これについては医療ガバナンス学会のサイトに興味深い意見が紹介されている。このサイトは投稿意見集のようなものであるが、Vol.54にある『フィールドからの手紙』（第1回）「フィールドの拡がり」の寄稿者である細田 満和子（ほそだ みわこ）氏（当時、星槎大学共生科学部教授、東京大学医科学研究所非常勤講師）は、米国で公衆衛生を学んだ経験があり、それにもとづいて『パブリックヘルス 市民が変える医療社会』（明石書店）という本を書いている。彼女は、なぜ米国では、自分たちの健康は自分たちで守るという精神が横溢しているのか、なぜ、我が国にはこの精神がないかを、エッセイ風に論じている。

2025年への薬づくりを考える

薬づくりの未来、とくに研究開発の変化を考えるこの連続セミナーでは、20年先、およそ2025年を視野に入れている。一つの薬のアイデアが、研究室の中で芽生え、形をなして世に出るまでには、15年

以上は掛かるだろう。だから 20 年という先は、薬づくりに関する限り、そう先のことではない。しかし国際情勢や ICT の進歩を考えれば、世の中は全く変わってしまうだろう。とくに高齢少子化が進んでいる我が国の変貌は著しいに違いない。そうした社会で必要とされる薬をどう開発するかが、今問われている。

ビッグファーマにおいて、どのような薬を開発すべきかが、現在のように販売部門の意見に左右されているとすれば、現在売れている種類の薬が主力になりえないことは、明らかだろう。また薬全体の研究においては、パイプラインの初期段階だけでなく、その後半や、市場に出ている薬を適切に使う研究に、より多くの研究予算が投じられることにならざるをえないだろう。このことは、米国の健康医療のシンクタンク的存在の IOM, Institute of Medicine が、報告書ですでに指摘してきたことである。

もし研究予算がそのように使われるようになれば、製薬会社もこれまでのような、自己完結的な文化や風土を改め、研究や製造の直接のパートナーや規制当局とだけでなく、サービスの受け手である生活者（消費者 Consumers, 患者、支援団体、市民など）とのコミュニケーションを重視した開かれた存在になる必要があるだろう。その時の主な顧客は、複数の疾患を抱え、複数の薬と同時に、薬以外の介入法を実践している人がほとんどであろう。だから、どの薬を使うかだけでなく、それをどのように使うかを適切に支援するサービスを提供しなければならなくなるが、それは一社では不可能で、他社や多様な健康医療サービス機関と国、さらにはアカデミアや他の研究機関、多数の NGO/NPO との連係が必要になるだろう。

このこととも関係するが、おそらく製薬会社がこれからもっとも力を入れなければならないのは、ICT の活用であろう。研究開発だけに限っても、その活用法は、これまでの取り組み方とは、まったく違ってくると思われる。その第 1 段は、個別化医療の一環として薬を使い手の特性に合わせて適切に使える環境づくりである。第 2 段は、副作用の研究や薬を使わない介入法、あるいは腸内細菌を含む環境の健康への影響研究と連続した、現在のパイプラインを跳び跳びにつないだ横断的 Pipeline Hopping な研究を強化することである。第 3 段は、個人が自らの健康医療関連情報を管理する PHR (Personal Health Record) 時代への対応である。それらへの取り組みは、最早、一社だけでも、製薬業界だけでも不可能である。また、そうした変革を担える人材の養成も急務である。

残念ながら我が国で現在論じられているのは、昨日までの生物医学研究や ICT を基盤にした変革であり、構造改革である。必要なのは、今起きている未来をみて、将来を考えることではないだろうか。

もちろん、以上は一つの個人的な見解に過ぎないが、この連続セミナーでは、未来を考えるためのキーパーソンの方々をゲスト講師としてお迎えして、お話を聞き、議論を深めることを目的としている。以上に述べたことも、未来の薬づくりを考え、議論を活発にするための一材料に過ぎない。

おわりに

要約すれば、この連続セミナーで明らかにしたいのは、① 世界的な製薬会社で起きている変化は、我が国の製薬産業にどのような影響をもたらすのか、② 日本版 NIH と呼ばれた構想は、我が国の薬づくりや健康医療の研究開発にどのような影響をもたらすのか、③ 次の時代の薬づくりの ICT 活用のフロンティアは何か、期待される新しい専門家のイメージは、どのようなものか、④ とりわけスマートフォンやタブレット PC やクラウドなどネットの第 2 革命は、薬づくりの R&D モデルにどのような影響を及

ぼすのか、⑤ 次の時代の研究開発のカギと握るのは、コラボレーション、コンソシアム、ネットワーキングであるが、それがうまくいく秘訣はなにか、⑥ すべてのカギを握るのはこれまで表に出ていなかった健康医療サービスの受け手である生活者 Consumers だが、彼らをどのように組織したらよいか、最後に ⑦ 薬づくりを薬づくりに情熱をもっている研究者たちが挑戦できる事業にするにはどうしたらよいか、という問題だ。さらにこれらの変化や課題は、そこに働いているマネジャーや研究者やソリューション提供者にどんな変化をもたらすのか？ こうした課題や話題を、この連続セミナーでは討議し、理解を深めたいと考えている。

そのためには、各回とも参加者には、事前により詳しい参考専門的資料あるいは文献を入手して予習していただけるようする準備をしている。また、ご意見やご質問も歓迎しているので、お気軽にご連絡いただきたい (mail@join-ica.org)。

2014年7月9日

文責 神沼二眞 (かみぬま つぐちか)

なお、この小文をまとめるには、連続セミナーの実施と協力に関わっている方々との話し合いから得られた知識が多く使われている。これについて感謝する。ただ時間の関係でこの小文をこれらの関係者に見ていただく余裕がなかった。とくに誤りや偏った見解に関しては文責者である神沼に責任があることをお断りしておきたい。

参考文献

下記は、この連続セミナー全体の参考となる一般的な参考本、文献、資料。

・神沼 二眞 訳／多田 幸雄、堀内 正 監修、「薬づくりの真実~臨床から投資まで」(増刷版、日経 BP 社より 7 月 18 日新装版発売予定)：原著、Bartfai T and Lees GV (2006) Drug Discovery: from Bedside to Wall Street. Elsevier/Academic Press: Amsterdam.

・神沼 二眞 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

・佐藤健太郎著、久能祐子監修、創薬科学入門 薬はどのようにつくられる？ オーム社、2011 年 (監修者は、上野隆司氏と共に基礎研究で得たアイデアを元に日米で起業し、2つの新薬を市場に送り出した稀有な実績の持ち主)。

・Marcia Angell, The Truth About the Drug Company, Random House, 2004 (日本語訳；栗原千絵子・斉尾武郎、ビッグファーマ 製薬会社の真実、篠原出版新社、2005 年)。

要約版

<http://www.nybooks.com/articles/archives/2004/jul/15/the-truth-about-the-drug-companies/?page=1>
講演 YouTube

<https://www.youtube.com/watch?v=uDbQNBla6aU>

・医療分野の研究開発に関する専門調査会、医療分野の研究開発に関する総合戦略（報告書）（案）、2014年1月。

<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/tyousakai/dai6/siryoushou03.pdf>

・P.ピサノ、池村千秋訳、サイエンス・ビジネスの挑戦、日経BP、2008；原著は、G. P. Pisano, SCINCE BUSINESS, Harvard Business School, 2006) の著者、P. ピサノは、次の関連文献を出している。

G. P. Pisano, The evolution of science-based business: innovating how we innovate, Industrial and Corporate Change, Volume 19, Number 2, pp. 465–482

(<https://faculty.fuqua.duke.edu/~charlesw/LongStrat2010/papers/class%207/pisanoicc2010.pdf>)

・創薬を中心とした医薬品産業の現状とバイオベンチャーの発展に向けて～バイオベンチャーによる関西発の創薬を目指して、株式会社日本政策投資銀行関西支店、2012年

・創薬基盤技術の最新動向を探る（HS レポート No.83）、ヒューマンサイエンス財団 2014.

http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report_no83.pdf

・村川武雄、創薬論 プロセスと薬事制度、京都大学学術出版会、2007年。
規制に関する事情が詳細に記述されている。

・Eric Topol, The Creative Destruction of Medicine, Basic Books, 2012

未来医療についての必読の書。TED Talk にも登場している。

・「健康情報信託（仮称）」創設に向けた建白書、健康情報システム協議会、2014年。

<http://www.topics.ne.jp/index.html>

（この連続セミナーの第3回の講師であるエーザイの鈴木蘭美博士らがまとめた意見書）