

シリーズ「薬づくりの新しいR&Dモデルを探る」

第7回

「新しい薬づくりと明日の精密医療 Precision Medicine」

背景資料

神沼二真

NPO 法人サイバー絆研究所

シリーズ「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」
第 7 回「新しい薬づくりと明日の精密医療 Precision Medicine」背景資料
神沼二眞、NPO 法人サイバー絆研究所

はじめに

シリーズの第 7 回にあたるこのシンポジウム形式の集会では、さまざまな話題が取り上げられる。それらの多くはすでにこれまでの集会で話題になったものが多い。それらの話題についても、これまでの会合の背景資料あるいは参考資料として、まとめておいてあるが、それらの相互の関連はわかりにくいと思われる。ここで、それらの相互関係を考慮しながら、今回の集会の主題にそって理解できるような解説を試みた。準備時間が限られていたため、引用文献や校正は不完全であるが、参加者の参考になれば幸いである。

転換期にある薬づくり

薬づくりは今、大きな転換期に突入している。疾患に関する基礎研究から新薬を市場に投入する全過程を自社完結型で展開するやり方は、世界市場のビッグプレイヤーであるビッグファーマといえども維持不可能になった。またヒトゲノム解読計画の成功や iPS 細胞などに象徴される生物医学の革命的進歩が画期的な新薬開発への期待を高めているが、それはまだ実現していない。生物医学の驚異的な進歩が、臨床や家庭で使えるサービスに転換 (Translate) されるまでには、まだ長い年月と努力が必要とされる。その年月をできるだけ短縮しようとする努力がトランスレーショナル研究 (Translational Research, 以下 TR) である。

過去数十年 2 桁の成長を続けてきたビッグファーマ (大手製薬会社) は、稼ぎ頭であった (年間の売り上げが 10 億ドル、約 1,000 億円以上の) ブロックバスターと呼ばれる薬が 2011 年頃に次々と特許切れになり、それに代わる大型新薬の開発が難しい状況に陥った。製薬の危機 Pharma Crisis と呼ばれるこの事態にビッグファーマは、買収や合併を繰り返して研究開発部門を整理し、それによって生み出した余裕資金で自社株を買うことで株価を上げるという経営戦略をとった。同時に開発リスクの高い治療領域からは撤退し、それらをより冒険的な中小のバイオテック企業に任せるようになった¹。また前競争的な研究開発 (Pre-competitive Research) を、競合的な他社を含め他の製薬会社やバイオテックあるいはアカデミアや国の研究組織と共同で進めるパートナーリングやコンソシアムを盛んにする戦略をとり始めた²。

一方、納税者への説明責任に敏感な米国の NIH (前長官 E. Zerhouni、現長官 F. Collins) は、巨額の公的資金が投入された基礎研究の成果を実用結びつける研究戦略を次々と発表し、2011 年には国家財政が厳しい中 TR を推進するための NCATS (The National Center for Advancing Translational Sciences) という機関を傘下に設立した。一方、欧州では EU と製薬工業会とが TR をめざした IMI (The Innovative Medicines Initiative) を 2008 年に設立している。さらに米国では下院が“21st Century Cures (21 世紀の治療)”と呼ばれる、「長期かつ費用の掛かる疾病治療の新しい方法の開発を加速し、この分野での米国のリーダーシップを維持する」ことを目的とする委員会を超党派的に展開している³。ここでは薬の研究と開発だけでなく、それを臨床に届けることと、その結果を新薬研究にフィードバックするスパイラル状

のサイクルが強調されている。この委員会の公聴会には FDA や NIH を始めとする国の機関のリーダーや研究者たちが呼ばれて深い議論が行われ、現在具体的な法律の制定が議論されている。そこでは欧州の IMI を手本にした 21st Century Cures Consortium の設立や、生物医学の若手研究者の育成が盛り込まれた試案が提出されている⁴。米国の製薬市場は世界最大であるから、こうした動きは世界の製薬産業とその関連産業にも大きな影響を与えるだろうことは、容易に想像される。

- 1) 「薬づくりの未来～危機を打破する R&D」、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
- 2) 神沼二眞、ひとつの提言 : 産学連係による医薬品の前競争的な共同研究、CBI 学会 201 年大会、第 3 日の末にシンポジウム参考資料、2011 年 9 月 17 日。
- 3) 米国議会の 21st Century Cures 委員会白書 :
- 4) 米国議会の 21st Century Cures 委員会討議要約 : 21ST CENTURY CURES DISCUSSION DOCUMENT

我が国の状況とこの連続セミナーの目標

ICA/キャドゥアライアンスが、「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」と題するこの研究集会のシリーズを企画した動機は、医薬品の研究開発に情報計算技法を応用することを目的とした産官学の研究者のネットワークづくりに、世話人らが 1980 年代より関わってきたことに関係している。今でこそ薬づくりに計算機を活用することや産学官の研究者が自主的に情報計算の Tool を開発したり、パートナーシップの下に協力して使い方の講習会を開催したりすることは当たり前になっているが、1970 年代の後半から 1980 年代の初めにおいては、産と学と官の研究者の出会いや気軽な対話の機会、相互の教えあい、学びあう機会は、そう当たり前のことではなかった。こうしたネットワークは、着実に成長し現在は学会として活動している。同じようなネットワークは、他にもいくつか活動している。

そうした活動の中で出会ったのが T. Bartfai and G. V. Lees らの著書であった⁵。この本は、薬が製薬会社でつくられること、あるいは製薬会社でなければつくれないこと、その難しさは Early Stage と呼ばれる標的探索から薬の有力候補となる化合物の発見だけにあるのではなく、それをヒトで試し安全性と効果を確認し、そのことを規制当局に承認してもらい、臨床に届けるために販促の力に入れなければならないことにもあると説明していた。また、投資家がある製薬会社がある薬を開発する本気度を図るのは、どれだけの研究者を投入しようとしているかではなく、どれだけのセールス要員を投入しようとしているかによる、というような指摘がされていた。これらを要約すれば、薬づくりに関心のある製薬会社以外の国（独法機関）やアカデミアの研究者は増えているが、Early Stage 以降の規制や市場に関わる（マスメディアが報道しないという意味で）地味で煩わしい研究過程や市場競争の実態を理解している研究者は少ないということである。それは日本だけでなく米国や欧州でも同じである。

ただ我が国の場合、Early Stage 以降の研究や開発の難しさと重要性への理解がとくに欠けているように思われた。アカデミアの薬づくりへの関心は、最初のヒトゲノム解読計画が終わりに近づいた 2000 年頃から、とくに高まった。それが Translational Research への関心の高まりの原因である。だが我が国では、それを国民への健康医療サービスの向上に結びつけるべきだという議論が高まらず、むしろ製薬産業

の国際競争力強化の視点から議論するようになった。現在のいわゆるアベノミックスでは、第3の矢という位置づけになっている。しかしこのような状況で製薬産業の国際競争力を強化するという国の政策には、「見え難い難しさ」が存在するのではないか、という危惧を我々は抱くようになった。薬づくりの難しさが、マスメディアが好んで報道する基礎科学や基礎医学の成果と関係した **Early Stage** だけではなく、マスメディアがスキャンダルとして叩く臨床試験や上市後の副作用や不適切な使用、さらには薬を適性使用する科学的な研究の遅れにあること認識することは、そう簡単ではない。また、その対策となる「科学や技術の成果を活用するための科学と技術」の重要性については、科学や技術の研究者でさえ、ほとんど理解されていないか、認識さえされていないのが現状ではないかと考えている。

5) Bartfai T and Lees GV (2006) *Drug Discovery: from Bedside to Wall Street*. Elsevier/Academic Press: Amsterdam : 「薬づくりの真実~臨床から投資まで」(2008年にCBI学会から刊行され、2014年に日経BP社より新装版が刊行された)

そのような問題意識を抱いているため、この数年の国の動きを含め、薬づくりの現状にいろいろな疑問が湧いてきた。まず、我が国は医療機器や医薬品産業を国際的な競争力のある産業に育てようと、国が積極的に関与しているが、そうした国の政策には、どのような成果が期待できるのか。またビッグファーマと同じような経営姿勢の変化が、我が国にも波及してくるのか(あるいはすでに波及しているか)。コストダウンが続くシーケンス技術や、細胞のリプログラミング技術の創薬や細胞(組織)移植治療への応用、抗体医薬の進歩などのイノベーションは、薬づくりをどう変化させているのか? 一方で、ビッグファーマに見られる大手製薬会社の経営の合理化策は、薬づくりに関わる研究者の活躍の機会を縮小しているのではないかという危惧もある。そうした新しい状況における薬づくりの新しい研究開発モデルについて考察し、新しい研究のフロンティア、それを担う新しい専門家、それらの専門家を結ぶ新しいパートナーシップ、そこから生まれてくるであろう、新しいビジネスや新しい雇用の機会についても考えてみたいという思いが湧いてきた。

具体的には研究集会的な連続セミナーを開催し、そこに我々作業仮説としての我々の疑問や考えを提示して、深い議論を重ねていくこととした。具体的には以下の作業である:

(1) まず、「薬づくりの未来」と題した訳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い、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、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、薬づくりのフロンティアが何処にあるのか、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。

2014年度、我々がこのような方針で連続セミナーを開催している間に、日本の状況もさらに変化してきた。我が国においても新薬の承認までの期間が長いことや、生物医学の基礎研究の成果を、臨床を始め

とする健康医療サービス全体に反映させることの難しさは一部で認識されており、その打開策が立場を異にする関係者によって議論されていた。だからそうした関係者たちにとって、「日本版 NIH」の設立構想は気になる噂だったと思われる。紆余曲折はあったと想像されるが、この構想は結局、各省にまたがっていた健康医療関係の研究開発予算を一本化する制度として、2014 年度を準備期間として本年（2015 年）4 月から日本医療研究開発機構（AMED, Japan Agency for Medical Research and Development）として正式な活動を開始した。この組織は省庁横断的な組織であるが、内閣府には健康医療戦略の調査と推進に関わる専門家を含むより直属の「調査会や会議」が設置されている。そうした上部構造との関係を含め、AMED の使命に関する資料もすでに公開されているが、それを読む限り、新しく束ねられた既存の研究開発事業を継承すること以外の新しさがまだ伺えない。また官からなる上部構造との関係を含め理解できにくく、米国や欧州の動きとの比較は現時点では困難である。

状況は、おそらくまた大きく変わってくると思われるが、少なくとも今までのところ、米国や欧州の動きとの間には、大きな違いがある。つまりトランスレーショナルリサーチ（TR）、オープンイノベーション、産学パートナーシップ、コンソシアムなど彼我で同じ言葉が使われていてもその内容には大きな違いがある場合が少なくない。傘下に 30 近くの医学系の研究機関を有する米国の NIH と予算を束ねることに重きを置いた（これまでの）日本版 NIH との違いは明らかである。また、アカデミアのシーズを製薬会社につなげるという動きは共通しているが、TR を強化するための国の研究基盤的を強化するという点に関しては、大きな違いがある。さらに大きな違いは、患者や生活者の重視、参加の重要性の認識の違いである。このような違いは、まだ一般には理解されていないか、認識されていても問題にされていない。しかし研究者の視点からすれば、こうした違いには敏感にならざるをえない。なぜなら、こうした違いは、一般には理解され難いと思うからだ。

6) 神沼二眞、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？ シリーズ背景資料、2014 年 7 月。

提案と実験への呼び掛け

多くの協力者がえられたことと、新しい関係者との出会いがあったことで、我々の調査検討作業は 2014 年で一応終えることができた。最初は、調査分析の結果を、「我が国における新しい R&D のモデルの提案」を含む報告書にまとめれば、我々の目標は達成されたことになると考えていた。しかし、それではあまりにリアリティに欠け、関係者にあまり訴えないお話で終わるのではないかという疑念があったことと、何か先導的な活動例を提示する方が有意義ではないか考え、それを探るために 2015 年の初めに、討議集会を開催した。

この集会の開催趣旨にあるように、このシリーズで追求してきた「薬づくりの新しい R&D モデル」の特徴は、突き詰めれば、進歩の著しい基礎生物医学の成果を実際の健康や医療サービスに迅速に反映せられる仕組みにある。そのための科学と技術の研究がトランスレーショナルサイエンス Translational Science である。その象徴が、NIH が設立した NCATS (the National Center for Advancing Translational Sciences) と、EU と欧州製薬団体連合会 EFPIA が設立した IMI (Innovative Medicine Initiative) の活

動である。現在それぞれの組織は、製薬会社、国の研究機関、アカデミア（大学）、NGO（患者とその支援団体など）との関係 Partnering によって、治療手段の実現を早める触媒役的な努力を、多くの課題について同時並列的に集中（Converge）させている。

一方、Translational Sciences については、我が国でも関心が高くなっているが、我が国の場合は、「個々の薬づくりのシーズを発掘して、それを開発につなげることを国が後押しする」ことが中核で、Translational Sciences を加速する国の研究機関の整備や研究支援の重要性の議論が不十分のようにみえる。Translational Research を推進するには、これまでのような自社完結型の製薬会社の薬づくりの文化を大幅に見直し、国の研究機関、アカデミア、製薬やその支援企業、患者や一般の生活者が連係して多くの課題に対処する Partnering と Convergence のやり方を取り入れる必要がある。そうした Translational Research と対になるのが Regulatory Research である。ところが我が国の場合は、基礎研究への後押しに較べて Regulatory Research への後押しがまだ不十分のように見える。また、薬づくりの Translational Research に関して、最も見識を有していると思われる現場の研究者やサービスの専門家たちが Translational Research に関して深い対話のできる機会は、残念ながらこれまであまりなかったように思われた。そこで我々は、これまでのように研究集会を開催しながら⁷、Translational/Regulatory Sciences/Researches に関する米国や欧州と日本との相似と相違をより具体的に明らかにするとともに、我が国で Partnering と Convergence をめざした活動を如何に実践していくかを、「薬づくりへの ICT の活用や ESC/iPSC の活用を加速する」ことを例として、具体的に明らかにすることを目的とした実験を提唱することとした⁸。

7) 神沼二眞、オープンな研究協力ネットワーク ORCnet 構築試案（暫定校正版）、本シリーズ第 6 回参考資料。

8) 神沼二眞、「薬づくりの新しいモデル」シリーズ（案 v.2）、本シリーズ第 6 回参考資料。

これらの活動の目的は、日本の薬づくりの立場を異にする関係者たちに、出会いの機会と話し合いの機会を提供し、できればゆるいネットワークが結成されるような、触媒の役を果たすことである。遅かれ早かれ日本でも現在米国や欧州で起きているのと同じような動きが、盛んになるだろう。我々は、そうした動きを加速したいと考えているが、その際重要なのは、何よりも人だと考えている。また、現在の共同作業はネットの利用と前提とすると思われるが、そうした環境を使いこなせる人たちがプロジェクトに参加するのは、必須の前提であろう。また、後のビッグデータのところでもふれるように、ICT 活用は薬づくりにますます重要な要素技術になってきている。この意味では、ICT の活用を目的とした Feasibility Study は、あらゆるパートナーリング事業を先導する実践例だと考える。すなわち、我々が提唱するのは、薬づくりへの ICT の活用を加速することであるが、この試みは薬づくりの新しい R&D モデルを体験する実験として意義があると考えている。

新しい大波

薬づくりには平均 15 年の期間と 1000 億から 2000 億円の資金が要る。したがって現在開発されている薬が使われるのは 10 年から 20 年後ということになる。その頃には薬が使われる医療の世界も、その医療含む社会も、現在とは大きく違っているであろう。そうした変化を牽引する象徴的な技術の進歩がゲノム

解読 (NGS: Next Generation Sequencers) であり、ICT である。ゲノム解読の進歩が開く未来の医療は、Genome Medicine、p-Medicine、Digital Medicine、Precision Medicine など、さまざまに呼ばれている。ここで p-Medicine とは、predictive, personalized, preemptive, participatory という 4 つの P で特徴づけられる医療である。その後、preemptive が preventive に置き換わり、今では P4 Medicine やもうひとつ p を加えた P5 Medicine あるいは単に p-Medicine と呼ばれるようになった。この最後の p は、political, proactive, psycho-cognitive などの意味に使われている。いずれにしても、先進的な研究者や医療政策者の間では、こうした新しい概念が次の医療のあるべき姿を示唆しているという考えが広がっている。

そのような医療は個別化が進んだ医療 Individualized Medicine であり、誕生以前の受胎から死に至る from womb to tomb、人の生涯を対象とした健康医療対策を究極の目標にしている⁹⁾。現在の薬は、患者を区別することなく、同じ薬が効果のあるなしが判定されずに使われている。それを本当に効き目があらわれる患者を選択して、より精密な治療計画の下に使うべきだとは、誰もが考えるが、これまでは科学と技術がそれを可能にするほど進歩していなかった。しかし、そうした個別化された診療は、医療サービス者たちのめざすべき究極の目標 (Holy Grail、聖杯) となるべきだという認識が研究者の間では共有されるようになってきた。もちろんこうした言葉は、口当たりがよく誰も反対しない理想であるが、その実現にはまだ長い年月が掛かるだろう。あるいは、その実現は現実的ではないかもしれない。しかし少なくともそのような目標に近づいていける見込みがでてきた。2015 年 1 月、米国のオバマが大統領として Precision Medicine への挑戦 (Precision Medicine Initiative) を宣言したのも、その一例である。

9) Eric J. Topol, Individualized Medicine from Prewomb to Tomb. Cell, 157:241-253, 2014

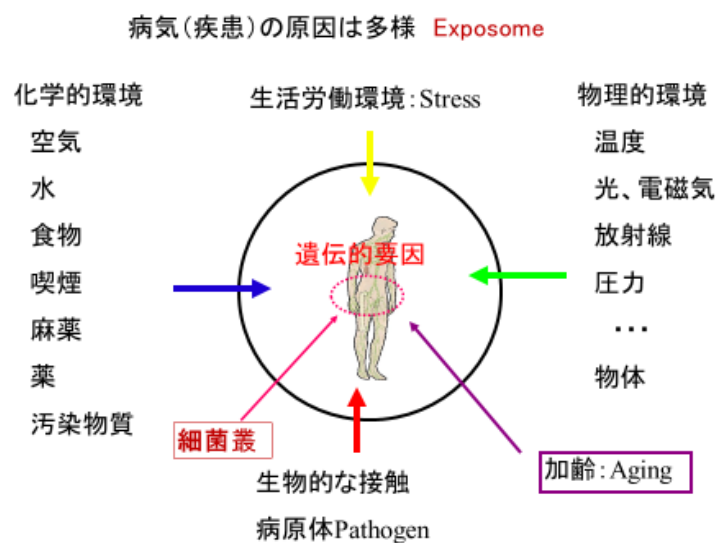
ゲノム解読が先導する p-Medicine への歩みが期待通りのペースではないとしても、10 年から 20 年の技術的な進歩は瞠目すべきものになろう。その間に医療を含む我々の社会全体が、大きく変化することも、容易に想像がつく。その変化を牽引しているのが ICT である。20 年前の 1993/4 年に行われたインターネットの一般への開放は、それまでなかった全く新しい企業やサービスを生み社会を変えた。その現象はネット第 1 革命と考えられる。ところが今、その変化をも凌駕するような、インターネットの第 2 革命とも呼ぶべき変化が起きている。それを牽引しているのが、スマートフォン、タブレット PC、クラウドに象徴される技術である。そうした現在進行中の変化が、20 年のうちには、まったく新しい企業やサービスを生み出すであろうことは想像に難くない。製薬会社の競争相手が現在の同業他社でなくなる可能性も大にある。そのような会社の多くは、まだ存在していないかもしれないが、その片鱗はすでに社会変革のリーダーシップを握るようになってきたグーグルが健康や製薬に参入しているという「起きている未来」のような現象からもうかがえる。

こうした変化には、IOM (Internet of Things) と呼ばれる技術の一例になる、スマートフォンのような端末を介して簡便かつ高性能な分析、計測、制御機器が接続され、データがその場で処理される環境の出現も含まれている。これは患者や生活者がいる場所での健康医療対策、すなわち Point-of-Care や Point-of-Procedure と呼ばれる未来型の健康医療サービスである。そのような技術が普及すれば、薬の研究開発とヘルスケアの裾野は一気に広がるだろう。そうなれば分析、計測、制御などの機器から溢れるように産生される (ビッグ) データからの知識生成 Big Data to Knowledge (BD2K) が重要な研究課題になるだろう。そのような個人に密着した健康状態の分析や計測技術の進歩と個別化医療の実現とが表裏の

関係にあることは明らかである。なぜなら、普通人は医療施設で生活していないからだ。現在議論されているような病院や大規模な健診センターなどの記録の電子化だけでは、本当の意味での個別化医療を実現することは不可能である。

3 次予防の重要性と社会に開かれた薬づくりへの期待

究極の個別化医療の出発点は、個人の最初の受精卵と同じ生殖細胞系列の遺伝的特性（DNA の配列）をしらべることである。それに近いのが、現在 DTC（Direct-to-Consumers）と呼ばれる遺伝子検査サービスである。しかし、個人の健康状態は内因的な遺伝子やゲノムの配列だけでなく、分子、細胞、組織、器官、（生理学的体全体）の状態にも関係しているし、その原因も本人の環境と生活に依存している。



したがってある個人の健康状態を計測し、その原因を推察するには、遺伝的要因 G (Genetics/Genomics) だけでなく、その個人を取り巻くさまざまな環境をもしらべる必要がある。個人を対象としたそうした計測は、これまでは医療機関や健診センターで行われていたが、それを自分たちでしらべてみようという動きが盛んになってきた。そうした潮流の中でゲノム解読を重視する人たち (M. Swan) や¹⁰、多項目にわたる生化学的検査や生理学的検査を自分で行って、自分の病気をたしかめ、介入法まで実施して健康の回復した医学以外の研究者 (スーパーコンピュータの研究者 L. Smaar) もいる¹¹。さらに各種のオミックス検査を経時的に実施、大量の時系列的なデータとして解析した例も報告されている¹²。ただし、この場合の被験者は、スタンフォード大学のオミックス医療研究のリーダー (M. Snyder) であったから、コストの点でもデータ解析の点でも特異な事例と言える。また Smaar 氏の場合は、自分の実際の健康問題の解決に役立てているが、Snyder 氏の場合は、膨大なデータを産生したという点では驚きであるが、健康医療対策に役立てたという視点では、有意性に乏しく、実験のための実験という趣が濃い。

いずれにしても、これらのパイオニアたちの実験的な取り組みが、一般の生活者が取り組めるまでに普及するためには、多くの検査の経費が劇的に低下されなければならない。だがそうした方向へのイノベーションも起きている。例えば Smarr 氏は、自分の体験から個人でも 70 項目ほどは測定可能だが、血液検査のコストが高いと言っている。その血液検査の劇的なコストダウンと簡便さを実現しているのが E.

Holmes が設立した Thernox 社である。計測技術で注目されているのは、Brain Imaging (Brain Scan) であるが、この技術はオバマが 2014 年に打ち上げた Brain Initiative でも重要視されている。さらに ESC/iPSC など人為的に操作した細胞を使った Human/Body-on-a-chip/dish 技術などへの取り組みも行われている。いずれも検査の精度簡便性の向上とコストの低減が課題である。

もうひとつ、猛烈に増大しているのがスマートフォンやタブレット PC のアプリケーションソフト（アプリ）Apps であり、すでに 10 万を越える本数が流通していると報告されている。

コスト低減と利便性の向上に大きく依存しているが、このような個人に焦点を合わせた分析、計測、制御機器は、一体どのような領域から普及していくのだろうか。例えばアプリであれば、膨大な数が出回っている割には、実際には使われているものは少なく、使い続けられる例はさらに少ないという。コストの掛かる検査であれば、有用性とのバランスが問題になる。つまり、コストと本人や支援者の努力に見合う効果が期待できなければ、結局使われず、使われても長続きしないことになる。それは結局意欲と動機付けの問題になる。この視点から考えれば、もっとも効果的な活用は、3 次予防であろう¹³⁾。

3 次予防とは、ある疾患に掛かっている人を、より悪くしないように努力する行為である。医療経済の視点から言えば、もっとも力を入れるべきは、3 次予防だと言われている¹⁴⁾。米国の統計では、50% の人は、ほとんど何の医療費のやっかいにもなっていないが、わずか 10% の人が、医療費の 3 分の 2 を消費している、とも言われている。それらの人というのは、心臓病、糖尿病、がんなどのいわゆる慢性疾患のうちの一つ、あるいは複数の疾患をもつ患者である。こうした慢性疾患の場合の 3 次予防においては、患者の自覚と主体的な取り組みがなにより重要である。患者はすでに診断を受け、治療が行なわれているが、その状態をさらに改善するには、患者個々の特性をより正確に把握し、状態の推移に適応したさらなる診断と治療法を探索すると同時に、患者の側では、食事、運動、睡眠、仕事など生活様式の工夫を含む、さまざまな介入法 (Non Drug/Pharmacological Intervention) を試みることが選択肢となる。状態の推移を把握するために有用なのがバイオマーカー Biomarkers である。理想的に言えば、計量できる複数の Biomarkers の推移によって、対策の有効性を検証するような精密な対応策が必要である。これは Predictive Medicine の一例である。このように、3 次予防は、p-Medicine の特徴を備えた象徴的な領域であり、研究的な投資をするのにも、最適な領域でもある。

言い換えれば、3 次予防は、まさに未来型の p-Medicine を実現するために最も適した実践と研究を兼ねた領域である。また、そこでは薬の最適な使い方や、より優れた薬のアイデアを検討する機会を提供する領域である。もちろん 3 次予防は、疾患ごとに取り組み方は大きく異なる。

10) M. Swan, Emerging Patient-Driven Health Care Models: An Examination of Health Social Networks: International Journal of Environmental Research and Public Health, 6: 492-525, 2009.

11) Larry Smarr, Quantifying your body: A how-to guide from a systems biology perspective, Biotechnology, Journal, 7, 980-991, 2012.

12) R. Chen et al: Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. Cell, 148:1293-1307. 2012.

13) 神沼二眞、「オミックスと三次予防」、研究講演会「健康医療の新しいフロンティア：p-Medicine と三次予防」資料、神戸、2013 年 10 月 11 日。

14) E. Emanuel, Prevention and Cost Control, Science, 337: 1433, 2012.

BioMedPharma Data Scientists への期待

薬づくりへの計算機利用と言え、タンパク質である標的に低分子である医薬品候補化合物が結合する様子をシミュレーションすることが、最もよく知られている例だろう。こうした計算は、**Docking Study**あるいはそれを繰り返す **Virtual Screening** と呼ばれている、論理的な医薬品研究の象徴的な過程になっている。そこでは化合物をデザインする **Medicinal Chemist** が主役である。ただし、この技法は計算化学 **Computational Chemistry** の研究課題になる。ただこうした技法が活用できるためには、標的なる多くはタンパク質の立体構造が決定されている必要がある。しかし 1980 年代の前半までは立体構造が決定されているタンパク質は多くなかった。また、計算機やソフトウェアも高額だったから、計算機による **Docking Study** は、まだ薬づくりに関わっている誰もが簡単に試せる技法ではなかった。

しかし、その後、ゲノム配列決定やタンパク質の立体構造の決定には多額の公費が投じられ、計算機の演算能力の向上とコストの低減も著しく、画像表示装置の進歩もあって、**Docking Study** や **Virtual Screening** は、誰にも手が届く普遍的な技法に発展した。もちろん、計算アルゴリズム（分子計算の近似法）の改良や、計算機の演算能力の向上は、永遠の課題である。

この枠組みの中で、進歩が著しいのは、標的候補であるタンパク質とそれをコードしている遺伝子の探索である。そのひとつキナーゼを例にとれば、1980 年頃、キナーゼとして知られていたタンパク質は 10 に満たなかった。それは同定が酵素作用の確認から行われていたからだ。ところが、80 年代には、配列の類似性からキナーゼに分類されるタンパク質が増え、一時は 1000 を越えると予想された。この数は、結局 500 ほどに落ち着いている。同じように、ヒトゲノム解読計画が成功裡に完了に近づくと、ヒトの身体の中に薬物の標的となるようなタンパク質が一体何種類あるかに関心が集まった。このことは 2011 年 2 月に発表された国際チームの概要版の論文でもふれられている。その論文では、500 弱とされているが、これは不正確な数字である。その後は、その 3 倍だとか、それより少ないとか議論がなされていたが、そうした議論を先導していた研究者（Overington¹⁵）らが、ゲノム解読から薬づくりまでを包括する分子的なデータベース ChEMBL（ケンブル）の開発に参加している。このデータベースは、薬づくりの基本的なオープンソースになっている¹⁶。

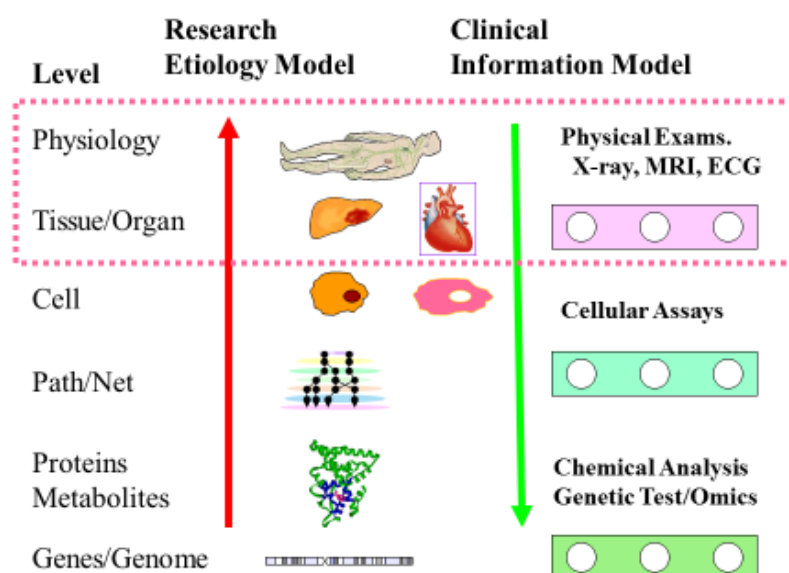
1 5) J. P. Overington et al. How many drug targets are there? *Nature Reviews Drug Discovery* 5: 993–996, 2006.

1 6) G. Papadatos & J. P. Overington, The ChEMBL database: a taster for medicinal chemists, 6(4): 361–364, 2014.

一昔前の薬づくりは、天然物などから見つけた生理活性のありそうな興味深い化合物を自社に集めておき、後は **Medicinal Chemist** の勘を頼りに、化合物を修飾しながら、スクリーニングによって薬の候補を探していくという方法がとられていたが、現在では、最初に標的を決めてそこから **HTS (High Throughput Screening)** で候補化合物を探索する方法がとられている。しかもその標的は自社で探すのではなく（大学など）アカデミアの研究から候補として浮かんできた（多くの場合）タンパク質を選択する。そのような標的候補は、患者と健常者のゲノムの比較から探索可能だと言うのが、いわゆるゲノム 創薬の考え方である。ただし、そこには落とし穴もある。アカデミアの研究の質が悪かったり、再現性がないほど難しいものであったりすると、空振りの結果に終わる可能性があるからだ。いずれにしてもこの過程には、モデル生物の活用も含めて、分子生物学や基礎医学あるいは臨床知見のすべてが関わってくるから、バイオ

インフォマティシヤンの活躍の機会も広がっている。このような変化から、製薬企業における **Medicinal Chemist** と **Biologist**、**Computational Chemist** と **Bioinformatician** との比率も変化し、後者の割合がふえている。

薬の候補化合物が選択されると、次に安全性や効果を実験動物でしらべる前臨床試験があり、それを通してできれば、ヒトを使った3段階の臨床試験があり、結果がよければ承認申請をして、市場にだされる道が開かれる。しかし臨床では、さらに効果の有無や副作用など追跡的にしらべられる。これらのデータと解析は、生物医学における一般的なデータ解析に分類される。そこでの解析は、標的の探索と重なりがある。つまり現代の生物医学研究の基軸は、**Gene/Genome-Omics-Pathway/Network (GOP/N)** であり、こうした研究や解析は、薬づくりの最初と前臨床以後に繰り返し、出てくる。そうした解析は、部分的に統計学を含むが、それだけではない。また、すべての段階で、ウェット実験の研究者や臨床家との対話が必要になる。そうした研究においてゲノムデータの収集と解析も基盤的な作業になるが、それも機械的に実行するだけでは、十分な結果はえられない。



臨床医学の視点からこの問題を考えると、図のような対比がわかりやすいと思われる。この図の右側は、従来の臨床医学であり、疾患の理解や患者の診断に必要な情報と処理は、レベルは違うが同じように処理されていた。しかし、細胞内の分子の相互作用から始まる **GOP/N** を基軸とするゲノム医学の時代では、データの解析も階層的な構造になっている。その各階層のそれぞれにおけるデータとその解析には、それぞれの階層独特の深い知識が前提になる。昔活躍したのは、いわゆる医学統計家であったが、現在の生物医学データ解析では、統計学はむしろ単なる手段であり、現実の問題を実験家や臨床家と深く検討できる理論生物医学研究者が必要とされている。ただ、こうした専門家が活躍するためにはそうした専門家の必要性が認められ職業あるいはポスト **Position** として用意されていなければならない。

そこで薬づくりの R&D の視点から考えると、現在とこれからの薬づくりには、Early Stage を中心にし、Medicinal Chemist の仕事を支援する情報計算技法と、そのための ChEMBL のような基盤システム Platform と、標的の探索と検証や、前臨床から臨床試験、さらには薬が使われる臨床におけるデータを解析する解析技法や基盤システムの構築が課題になると思われる。ここで問題になるのは、解析対象となるデータをどう集めるかである。膨大なデータが産生されても、それらを解析に使えるとは必ずしも限らない。ビッグデータと言われる時代、目標になるのはビッグデータからの知識生成であるが、ビッグデータが産生されている、あるいは存在しているというだけでは、知識生成の役には立たない¹⁷。またデータの扱いについては、Your data is my data, my data is my data! という風潮も研究者に強い。例えば、患者から生体試料を提供させておきながら、研究データとしては、研究チーム（あるいはそのボス（責任者））が独占し、結果も患者には知らせないというような例もあるようだ。また、被験者を大規模に集めなければならないゲノム解析などの研究では、患者あるいは一般の人の参加が必要だと言いながら、データの共有ポリシーに関しては、十分な話し合いがなされていない例もあるようだ。そもそも医学研究のデータには、最初から研究のために集める場合と、たまたま存在しているデータを使う場合とがある。前者は管理されたデータ Controlled Data であり、後者は Real World Data と呼ばれている。個人が自分の健康状態を計測する時代では、Real World Data も解析の対象にされるだろう。

ビッグデータの時代を意識し、「ビッグデータから知識の生成 Big Data to Knowledge (BF2K)」を重要戦略に掲げた NIH は、2014 年に長官直属のデータ活用のための副長官格のポストを新設し、初代の責任者として P. Bourne を任命した。Bourne は薬学であるが、米国の医学人工知能学会のメンバーとして活躍してきたようだ。その役割は、既存の仕組みの中で発生してきたデータを利用可能にすることと、解析技法を研究することのようだ。現在、その最初の取り組みとして、NIH 傘下の 30 近い国立医学研究所が管理しているデータを活用可能にする努力が始まっている。ここでは協力対象となる研究機関が「傘下にある」という NIH の強みが発揮されている。医学データ解析の難しさがこの仕事にあることを考えると、例えば我が国で、同じような研究のための体制をつくるのは、極めて難しいのではないかと想像される。

動的計画法の創始者である R. Bellman は、1972 年に来日した時の講演で、“All medicine is control theory” と喝破したが、これは名言である。医学における BD2K の真髄は、よりよいサービスの提供を可能にする知識を生み出すことに要約される。患者の遺伝的素因を考慮した薬の使い方を追求する PGx、抗がん剤の使用の条件としての診断 Diagnostics、悪性腫瘍への対処法などすぐ思い浮かぶが、実際例えば、Mayo Clinic では、PGx の知識に基づいて、データ収集からの薬の使い方に関する意志決定を Decision Support を支援する学習機能を備えたシステムを開発している。また米国臨床腫瘍学会 ASCO は、がん診療の改善を目的とする学習型のシステム CancerLinQ を開発している。この計画は、数年前に発表されているが、予備的な研究を経て本年から世界的なソフト会社 SAP してがん診療や研究に関わるいくつかの団体からデータを集めた実験を開始すると ASCO は、発表している。また、IBM と New York Genome Center と脳の悪性腫瘍である Glioblastoma に関する研究で協力していると発表しているが、この研究には、IBM の Watson 型の計算機が使われると言われている。ただし、これらはいずれも未来志向の長期的な先端研究プロジェクトであって、まだ実用の域に到達してはいないようである。

17) 神沼二眞、医療のデジタル化と精密化とビッグデータ：失望から期待へ、本シリーズ第3回「社会に開かれた薬づくり」追加発表資料、2014年9月9日。

健康や医療分野での BD2K 戦略の難しさの一つは、分析、計測、制御などの装置から機械的に產生されるデータの扱いは量が多くとも難しくないが、診察に伴って患者や医師などの関係者が入力する情報を解析可能な形式にするには、非常な手間が掛かることだ。その上、データの扱いには個人情報の秘密保護の問題があり、また例えば匿名処理したとしても復元（個人同定）を全く不可能にすることを保障することが極めて難しいという事情もある。さらにより根本的には、よい診療を提供しても、悪い診療を提供しても、診療報酬請求には無関係という結果になりうることだ。

医療における意志決定システムには、1970 年代初めからの長い歴史がある。また ICT を活用して健康医療サービスに違いをもたらす、という願いは、日本でも 1960 年代から計量的な医学研究の目標とされてきた。しかし問題は技術や理論ではなく、健康医療サービスの仕組みにあった。そのことを理解しない限り、現在のビッグデータへの関心も大きな成果を収めるのが難しいと思われる。

もうひとつ BD2K 戦略で重要なのは、知識の扱いである。1970 年代の医療（診療）への計算機利用の研究から派生したのが、知識工学であった。それは人工知能の一部とも見なされ、いわゆる第5世代コンピュータ計画などで研究されていたが、現在では自然言語処理や Watson のような質問—応答系の研究に発展している。ただこの問題にも、数学的、工学的な側面と、研究発表などを読み手が知識を整理しやすい形式でどう発表したらよいか、というような工夫に還元できる部分が含まれている。数学的、機械的な処理や解析の研究はもちろん重要であるが、人間を中心にした仕組みづくりの研究にも、眼が向けられてよいであろう。

1980 年代から現実的になってきた計算機を薬の開発に活用する研究は、現在では ChEMBL のようなデータベースと計算化学的なパッケージを含むさまざまなソフトウェアが用意された基盤 Platform を活用するやり方に進化している。また、薬づくりでも生物医学や臨床医学を支援するさまざまな情報計算技法のプラットフォームを活用する時代になっている。いまや Translational Research を加速するためには、そうしたプラットフォームを共同で開発し、共同で使うやり方を採用すべき時代になった¹⁸。こうした変化は、言ってみれば、江戸時代の剣術道場と明治時代からの軍隊との違いに相当する。個人の技や力量を評価し、個人業績を至上とする慣習は、すでに時代遅れになり、最も必要とされるのは、近代的な兵器にあたる情報計算技法や知識処理のプラットフォームの構築と軍隊の指揮官や参謀にあたる研究マネジャーの養成と、彼らの働く機会の確保である。医療が疾病との戦いであって、薬もその武器の一つであることを考えると、このことは当たり前のことであろう。現在、人を悩ませている疾患は 7000、そのうち治療法が開発されているものが 500 という数字が出されていることを考えれば、我々は古い価値観、古い考え方。古い科学の枠組みに、いつまでも囚われていてはならないのではないか。

以上のような考察を踏まえて、我々は薬づくりのパイプラインの枠を考慮した薬づくりと薬の適正使用への ICT 活用を CADU Platform と呼び、それを共同で開発していく組織を CADU Alliance と呼んで、その上に、研究者が教育や一部の研究をオープンに協力できるネットワークを構築することと、欧州の TR

のための協同組織である IMI のプロジェクトとして構築されている tranSMART と呼ばれるプラットフォームに参加することをめざした tranSMART3.0 と呼ぶ基盤システムの構築を検討してみようことを提案している。こうしたプラットフォームは複雑であり、概念自身を事例で説明したり、その機能を確認したり、その一部の構築を考えるためにも、相当の協力者と資金と時間が必要である。しかし、前に踏み出さなければ、コトは見えてこない。我々は、まずそうした方向への認識を共有するため話し合い機会を提供することを 2015 年度の活動の目標としている。

18) B. D. Athey et al. tranSMART: An Open Source and Community-Driven Informatics and Data Sharing Platform for Clinical and Translational Research, AMIA Jt Summits Transl Sci Proc. 2013; 2013: 6-8.

区分	Pharma	BioMed	関連
基盤コミュニティ	CADU Alliance	BioMedPharma Data Science Associates	分析・計測機器からのデータ解析
計算プラットフォーム	CADU Platform	BMP-DS Platform tranSMART3.0	データ解析技法一般
学習教育 公開教程・教材 Open Learning & Teaching Courses	・計算化学入門 ・計算創薬入門	・Genetics/Genomics 101 ・Gender Difference ・Cell Reprogramming Technology ・Microbiome ・Brain Anatomy & • Psycho-Cognitive Models	自然科学と情報計算技法
Open Research Collaboration Network (ORCnet)	・Target 探索の進歩 ・AhR/NR2s/Nrf2 ・免疫と炎症の標的 ・社会が必要とする薬の研究開発	・計算+ESC/iPSC+モデル生物 ・Clinical Trial ・薬の適正使用の理論 ・がんの精密診療 ・・・・ ・Psycho-Cognitive Disorders	分析・計測データからの知識の生成
広告提供団体			

おわりに

この小文で述べたことは、我々の薬づくりシリーズの全体に関係しているまとめである。言わば我々の歩みの到達点だと言いたいのであるが、多くの領域を、極めた限られた関係者で調査しているため、不十分な点や、誤りも多いと考えている。もちろん、この小文自体、世話人を始めとする多くの関係者のご意見をいただかなければならない。この意味で、全くの叩き台であり、「薬づくりの明日」に関心をもたれている研究マネジャー、研究者、投資家、その他この産業に関わる幅広い関係者のご意見をいただけたらと考えている。薬づくりとは言っても、この小文の情報計算技法の応用に焦点を合わせており、視野は極めて狭い。その意味ではとくに ICT の活用に関心をお持ちの関係者のコメントを歓迎する。

謝辞

参考資料 (*印は、この小冊子に含まれている資料 Appendix 参照)

- 1) 「薬づくりの未来～危機を打破する R&D」、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
- * 2) 神沼二眞、ひとつの提言 : 産学連係による医薬品の前競争的な共同研究、CBI 学会 201 年大会、第 3 日の末にシンポジウム参考資料、2011 年 9 月 17 日。
- * 3) 米国議会の 21st Century Cures 委員会白書 :
- * 4) 米国議会の 21st Century Cures 委員会討議要約 : 21ST CENTURY CURES DISCUSSION DOCUMENT
- 5) Bartfai T and Lees GV (2006) Drug Discovery: from Bedside to Wall Street. Elsevier/Academic Press: Amsterdam : 「薬づくりの真実～臨床から投資まで」(2008 年に CBI 学会から刊行され、2014 年に日経 BP 社より新装版が刊行された)
- * 6) 神沼二眞、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? シリーズ背景資料、2014 年 7 月。
- * 7) 神沼二眞、オープンな研究協力ネットワーク ORCnet 構築試案 (暫定校正版)、本シリーズ第 6 回参考資料。
- * 8) 神沼二眞、「薬づくりの新しいモデル」シリーズ (案 v.2)、本シリーズ第 6 回参考資料。
- 9) Eric J. Topol, Individualized Medicine from Prewomb to Tomb. Cell, 157:241-253, 2014
- 1 0) M. Swan, Emerging Patient-Driven Health Care Models: As Examination of Health Social Networks: International Journal of Environmental Research and Public Health, 6: 492-525, 2009.
- 1 1) Larry Smarr, Quantifying your body: A how-to guide from a systems biology perspective, Biotechnology, Journal, 7, 980-991, 2012.
- 1 2) R. Chen et al: Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. Cell, 148:1293-1307. 2012.
- * 1 3) 神沼二眞、「オミックスと三次予防」、研究講演会「健康医療の新しいフロンティア : p-Medicine と三次予防」資料、神戸、2013 年 10 月 11 日。
- 1 4) E. Emanuel, Prevention and Cost Control, Science, 337: 1433, 2012.
- 1 5) J. P. Overington et al. How many drug targets are there? Nature Reviews Drug Discovery 5: 993-996, 2006.
- 1 6) G. Papadatos & J. P. Overington, The ChEMBL database: a taster for medicinal chemists, 6(4): 361-364, 2014.
- * 1 7) 神沼二眞、医療のデジタル化と精密化とビッグデータ: 失望から期待へ、本シリーズ第 3 回「社会に開かれた薬づくり」追加発表資、2014 年 9 月 9 日。
- 1 8) B. D. Athey et al. transSMART: An Open Source and Community-Driven Informatics and Data Sharing Platform for Clinical and Translational Research, AMIA Jt Summits Transl Sci Proc. 2013; 2013: 6-8.

Appendix

CBI 学会 2010 大会 第 3 日ミニ・シンポジウム参考資料 (2011 年 9 月 17 日)
(http://cbi-society.org/cbi/taikai/taikai10/document/Sep_17_background.pdf)

ひとつの提言：産学連係による医薬品の前競争的な共同研究、神沼二真

はじめに

CBI 学会の活動は、今年で 30 年となる。そのために今年の年次大会は、「これまでの活動を振り返り、これからの 30 年も、有意義な活動を続けていくためには、何をすべきかについて、考えてみる機会とする」、という意図で企画された。

この視点から取り上げられた課題の一つが、医薬品の研究開発における、前競争的な共同研究 **Pre-competitive Collaboration** である。その概念を簡単に述べると、「複数の製薬企業が、複数の大学や公的研究機関の有志と連係して、個々の薬の開発ではなく、医薬品研究に共通する情報計算技法や情報知識（データベースなど）の基盤を構築して、自社の研究の効率を向上させるとともに、一般の利用にも呈すること」である。

CBI 学会のウェブサイトにあるように、こうした情報計算基盤の構築は、実は CBI 学会の基本的な目標に掲げられており、その実現のための事業は、2000 年の大会において、“the CBI Grand Challenge” として提唱された。だがその後、資金が獲得できず、この目標は、なかなか本格的に推進できないうちに、時が立ってしまった。

ところが最近、**Pre-competitive Collaboration** は、欧米のビッグファーマと医薬品開発に関心をもっているアカデミアにおいて注目される新しい **R&D Model** になってきた。それがどのような事業かについては、本年の大会 3 日目の午後のミニ・シンポジウムで M. Barnes 博士が欧州の事例を紹介される予定である。この他に、2008 年の年次大会に招聘した S. Ekins 博士らが、医薬品開発のための **Open (Public) Resource** の整備についての構想を、とくに **ADME/Tox** を課題として提案している。

この小文では、これらの動きを参考として、CBI 学会を基盤とした **Pre-competitive Collaboration** を考察してみたい。

今、なぜ **Pre-competitive Collaboration** か？

最初に、今なぜ、欧米でこうした共同研究事業に関心がもたれているのかについて述べておきたい。その背景にあるのは、次のような事情である。

(1) ヒトゲノム解読計画の完了とそれに随伴する技術進歩などで、膨大なデータや情報知識や、それらを活用するための技法やそのソフトウェアが産生され、その多くが、インターネット上に置かれて、無料で入手できるようになってきた。

(2) それらのデータや情報知識や技法は、いわゆる **Bioinformatics** の分野に多いが、医

薬品開発に必須の **Cheminformatics** に関する情報資源、例えば各種の化合物データや計算化学の技法やそれを使うためのソフトウェア（パッケージ）の多くも、同じように無料で入手できるようになりつつある。

（３）これらの公的 **Public** な、あるいは無料 **Free** の情報資源は、有用であるが、膨大であり、相互に連係させて使えるようにはなっておらず、効率的かつ効果的な利用には、アカデミアの参加をえた共同作業が必要である。

（４）製薬企業が内部に蓄積している化合物、特許などは、しばしば宝の持ち腐れになっていることがあり、「問題は所有することではなく、活用することだ」、と認識されるようになってきた。

（５）大学や公的研究機関で医薬品の研究開発への関心が高くなっているが、実際に関われる **R&D** の過程は、製薬会社のその一部であることが、認識されている、

（６）医薬品の研究開発費用は増大しながら、上市できる薬の数は、横ばいか下降気味であり、この乖離を埋め合わせる経営への圧力が高まっている。

（７）これに対し、ビッグファーマと呼ばれる大手製薬企業では、**R&D** の経費を、初期段階 **early-stage** から後の段階 **late-stage** に移しており、初期段階の費用効果を挙げる方法が模索されている。

すなわち、これまで自己完結的な **R&D** 戦略をとってきたビッグファーマといえども、新思考による社外との連係を考えざるをえない時代がやってきたように見受けられる。それには、もともと医薬品収入の根源は、製品である薬の構造の特許にあるのだから、それ以前の過程は、前競争的であり、アカデミアや他社との協力も可能だという考えが広がっていることも、関係していると思われる（秋元 10）。

共同事業のモデル **Collaboration Model**

医薬品の研究開発を指向した前競争的な共同研究と言っても、その形と内容はさまざまである。共同研究 **Collaboration** の対極にあるのは、社内で産生されたデータや知見、あるいは外部に依頼しておこなった研究（ほとんどがウェットな実験）結果を、自社内に貯蔵しておく、“**in silo**”と呼ばれる「自社に抱え込む」やり方である。このモデルでも、**Contract Research Organization (CRO)** や大学などの特定の相手と契約を結んで研究を委託することは、よく行われている。この２つのモデルの間に、開放度を異にするさまざまなモデルが存在している。我が国でもよく行われているのは、製薬企業が関連する財団などを介して、公共性のある研究機関に助成金をだしたり、研究者個人に研究資金を提供したりすることである。後者には、研究課題を決めて大学などを対象に公募によって、研究費を支援することである。

これに対して、欧米で最近注目されているのは、製薬企業が非営利の研究機関を設立し

たり、自社が保有する特許や化合物などを公開して、それらを活用してくれる相手を募ったりすることである。以下で考察の対象とするのは、次のような特徴がある事業であると想定する。

(1) 複数の民間会社と、複数のアカデミア（大学）や国（あるいは自治体など）の研究機関の研究者とが、協力する。

(2) 成果は、参加した企業あるいは研究者個人あるいはその組織に還元されるが、それ以外の利用にも呈せられる。この意味で公共的な性格を有する。ただし、事業参加者とその他の者の間に、サービスに関する時間や費用負担が異なることはありうる。

(3) 共同研究あるいは共同作業の内容は、主としてデータ、情報、知識、計算などに関するものであり、ウエットな実験ではない。

これら3つの条件は、実は互いに深く関係し合っている。容易に察せられるように、これらの条件は、インターネットあるいは、**Information & Communication Technology (ICT)** が先導する **Free, Open Access, Collaboration** という時代の流れを反映したものである。すなわち、共同研究を可能にする大きな資源は、公開されたもの **Public** であり、それらは公的な資金や個人の善意で利用可能な状態にされたものである。複数の協力者は、インターネット上に仮想の研究機関を容易に構築することができる。事業の成果を参加機関で共有することは簡単であり、それ以外の利用者と差別化することも難しくない。しかも、このような事業は **Scalable** に展開できる。つまり、その規模は、参加機関や参加者の数と資金次第で大きくも、小さくもできる。これらは、これまでの医薬品の研究開発の主流であったウエットな事業（実験）にはない、特徴である。

共同事業の課題 Collaboration Themes

上記の共同事業の条件から推察されるように、実際に関心をもたれている課題は、**Chemical Informatics** と **Chemical Computing**, **Bioinformatics** と **Bio Computing** に関係したものであり、それらは **CBI** 学会が追求し、紹介してきた化学と生物学に関係した情報計算技法と、それらの医薬品開発や毒性研究への適用そのものである。

以下では、医薬品の研究開発に関連した **Chemical Informatics** と **Chemical Computing** を **Chemical Platform** と呼ぶ。また **Bioinformatics** と **Bio(logical) Computing** を **Bio Platform** と呼ぶ。

前者には、計算化学の技法や分子グラフィックスのソフトウェアパッケージ、化合物データベース、さらに化学に関係したパターン認識、データ解析、**QSAR** 技法などが含まれる。後者には、ゲノムデータ、生体分子のデータ、**Genome-Wide Association Study (GWAS)**、各種のオミックスのデータと解析技法、経路網 **Pathway/Network**、経路網からの疾患の理

解、疾患遺伝子、疾患のデジタル・モデルなどが含まれる。

薬に関するデータや情報は、化合物として見れば **Chemical Platform** に含まれるが、その作用に関する情報は生体に関係し、**Bio Platform** に含まれる。同じことは、薬物標的分子情報についても言える。

CBI 学会の関心領域の区分では、経路網からの疾患の理解、疾患遺伝子、薬物標的分子情報、毒性情報 (ADME/Tox) を、**Chemical Platform** と **Biological Platform** から独立させているが、それはまったく便宜的な区分である。最近、化学あるいは分子生物学的な情報計算技法のいずれかを専門としてきた研究者たち (あるいは学会など) は、**Chemical** と **Biological** のつながりを強調したり、**Chemical Biology** や **Systems Biology** などを独立した分野のように扱ったりしているようであるが、もともと「化学物質の生体への影響の予測や解明に計算機や計算技法を援用する」ことを掲げきた CBI 学会では、これらの分野を、最初から **Chem-Bio Informatics** と一体で捉えてきた。

したがって、我々の視点から言えば、現在、欧米のビッグファーマで注目されている **Pre-competitive Drug Discovery** 構想は、CBI 学会が目標として掲げてきた「医薬品研究や毒性研究を支援する情報計算の基盤的なプラットフォームの構築」、そのものである。ただし、欧米で進んでいる共同事業には、治験、臨床研究、**Translational Research** と呼ばれる課題が含まれている。CBI 学会がこれらの課題を取り上げたことは、ほとんどない。しかし、CBI 学会の揺籃の地となった、(当時の) 東京都臨床医学総合研究所の神沼らの研究グループにおいては、臨床医学のための統計、波形、画像データ解析の計算機環境が開発されており、それらを活用する若手の専門家による、治療法の評価研究などが行われていた。

実際に、このグループは、若手医師に情報計算技法を啓蒙する「診療方法論研究会 (代表は、佐藤登志郎北里大学教授 (当時、後に学長))」を、CBI 学会の立ち上げと同時期に発足させ、5 年ほど活動している。このグループは、1980 年代の後半に解散してしまっているが、このような事情があるため、CBI 学会の活動を臨床医学の情報計算技法の研究と継続することは、CBI 学会にとっては、一種の原点への回帰と言える動きだとも言える。

ちなみに、ヒトゲノム解読終了後は、理学系の分子生物学と臨床医学が急接近しており、**Bioinformatics** も、**Biomedical Informatics** へと変わりつつある。しかし、日本ではまだこのような潮流が目立っていない。とくに研究基盤あるいはアカデミアや公的研究機関の研究者の数ということで言えば、**Pre-competitive Drug Discovery** 構想における、欧米と日本との大きな違いは、この臨床研究を支援する情報計算の専門家の質と量にあるように思われる。

公開されている情報計算資源はどう変わってきたか？

繰り返しになるが、現在、欧米の製薬企業などで進められている、**Pre-competitive Drug**

Discovery 構想は、私たちが CBI 学会に 2000 年から提言していきっている、「医薬品や毒性研究を支援する情報計算の基盤的なプラットフォームの構築」と、その流れを組む The CBI Work Plaza 構想に、「治験を加速するための臨床研究を支援する情報計算技法」を付け加えたものだということができる。

それでは、これまで実現できなかった構想が、なぜこれから実現できる可能性がでてきたのだろうか。その理由は、Grand Challenge を提言した 2000 年と、10 年後の現在における、以下のような状況の変化にある。

(1) ポストゲノム時代 Post Genomic Era と呼ばれる現在では、Bioinformatics の対象となるデータとデータベース、解析手法とソフトウェアパッケージなどが、桁違いに充実し、しかも多くはインターネットで、無料で利用できるようになってきた。また、そうした資源の利用者は、情報計算技法の専門家だけでなく、むしろ実験家に広がっている。例えば、ゲノム配列データなどがそうであるが、これまでは、製薬企業の研究者が頼りにするには質と量が不十分であり、信頼するに足りないと思われてきたが、そうした状況は、大きく改善されている。

(2) 大学などでの創薬を指向した研究のネックになっていた、大規模化合物ライブラリや計算パッケージの利用の高コストを低減しようという努力が、とくに米国 (NIH) で積極的になされ、これと I(C)T を駆使した研究者の自主的な努力とが相乗して、医薬品開発を支援する化学的な情報計算資源 Chemical Platform が、急速に充実されてきた。

(3) 医薬品の研究開発における情報計算技法を、「その計算機を入れたら、どんな薬ができるのか」、というような短絡的な道具としてではなく、R&D 全体を効率化し効果を高め、さらには他の部門の活動とも相乗させられる戦略的な基盤と捉える考えが、製薬企業の経営者たちに受け入れられるようになってきた。この意味で、製薬企業における Chem·Bio Informatics は、「計算機で薬がつけれると考えている専門家たちだけの道具」としてではなく、ビッグファーマの重要な経営戦略の一環と認識されてきた。I(C)T あるいは情報計算技法の重要性は、自動車産業など、ものづくり産業一般で認識されてきている。しかし、科学的な知識集約的な産業の代表例である製薬企業の場合は、ゲノム革命による知識やデータの爆発的な増大に対処しなければならないという事情が生まれてきた。このことで、経営者は、急激に立ち上がるバイオ医薬品 BioPharma 会社への対応と同じように、I(C)T への対応が迫られてきていると見ることができる。

(4) I(C)T の急進歩で、ハードウェアやソフトウェアのコスト・パフォーマンスは、劇的に向上しており、医薬品の研究開発における情報計算技法の個々の資源を導入するコストも、劇的に低下している。また、とくに商品となっているデータベースやソフトウェアは、使いやすく user friendly につくられているので、実験家である研究者でも楽に使いこなせるようになってきている。しかしそれらの情報計算資源を組み合わせる使うことや、目的に合わせることを customize は、そうやさしくない。さらに、こうした情報計算資源は、発

展や変化も激しく、また、増殖を続けているため、現状を的確に捉え、自分たちの目的に合わせて評価、選択することは、不可能ではないが、時間がとられる仕事になっている。

(5) 設備や機械や試薬は、お金を出せば容易に入手できる。しかし、**Chem-Bio Informatics** や臨床医学における情報計算技法の専門家の養成には時間が掛かり、会社が必要だからと言って、すぐ揃えられるものではない。さらに、こうした分野が急激に拡大しているとなれば、専門家の養成も確保も、大手企業といえども、簡単にはいかない。ゲノム解読とそれに随伴する技術の進歩は、生物医学の研究スタイルに大きな変化をもたらしており、とくに実験家や臨床研究者と深い対話ができ、良好な協力関係 **Partnership** をもてる情報計算技法の専門家の養成は、焦眉の急というべき課題になっている。

こうした動きがある反面、かつては珍しかった生物医学の情報計算技法の多くが、急速に **Commodity** (誰でも入手できる技術) になってしまってきているのも事実であろう。結局、ある分野の(実験の)研究者が、自分の専門とする狭い範囲の情報計算資源の利用だけを考えるのなら、**Consortium** のような共同研究 **Collaboration** は、不必要だと考えるだろう。しかし、医薬品の研究開発を全体で捉えるなら、極めて学際的な分野である、**Chemical Informatics** や **Bioinformatics**、あるいは **Chem-Bio Informatics** を、臨床研究の情報計算技法につなげ、さらにそれらを公開 **Publics Domain** 資源として、疾患の理解や薬の研究開発の基盤として、安定的かつ統合利用できるような環境を構築することが、現在求められることになる。これには、産学連係がどうしても必要である。

可能性の検討 **Feasibility Study**

以上の現状認識を前提として、私たちは、これまで提唱してきた **CBI Grand Challenge** と、その実現の基盤 **Platform** として構築に着手している **CBI Work Plaza** との関連した事業として、**CBI** 学会を基盤とした **Pre-competitive Research Collaboration**、あるいは **Pre-competitive Drug Discovery Consortium** を立ち上げられないか、検討を始めている。

もちろん、そうした事業を立ち上げるには、まず、事業計画を明確にしなければならないが、そもそも **CBI Work Plaza** 自体が、まだ、はっきりとしたプロジェクトと呼べるほど、資金の裏づけがあるわけではない。そこで最初の段階では、**CBI Work Plaza** の構築と、**Pre-competitive Research Collaboration** の可能性の検討 **Feasibility Study** を同時並行的に進めてはどうか、と考えている。

具体的には、アカデミアあるいはボランティアの研究者の協力により、

- (1) 現在の **CBI Work Plaza** のプロトタイプの実現を急ぐ、
- (2) そのために利用可能な情報資源をまず確認し、**Portal** サイトとして閲覧可能にする、
- (3) 利用可能な情報資源を実際に利用すること、とくに連係して利用する実験をしながら、それらの評価を行い、どのような加工が必要かを考える

(4) 上記の作業と並行して、計算創薬のための最小限の計算サーバーを導入して、計算環境を整える、

ことを試み、その間に、現在の CBI Work Plaza 計画の拡張として、CBI 学会を基盤とする Pre-competitive Drug Discovery Consortium (あるいは CBI Drug Discovery Alliance など) の実現を、製薬企業や製薬支援企業の研究者を交えて、討議してはどうか、と考えた。

後者の Feasibility Study においては、今回招聘する M. Barnes 博士や 08 年大会に招聘した S. Ekins 博士らの協力もえて、欧米の状況をしらべ、彼の地における実験的な試みと協力できる可能性も検討してみたはどうかとも考えている。

研究的な課題

上記の Feasibility Study で浮上してくるであろうと思われる研究的 (技術的) な課題がいくつかある。最も難しいと思われるのは次のような課題である。

(1) 計算創薬に必要な High Performance Computing (HPC) 環境をどう構築するか?

(2) 製薬会社のような Firewall の中で実際の仕事をしたい参加者 (製薬企業) の環境をどう構築するか?

(3) インターネット上にある異なる情報計算資源を Web 環境で統合して利用するための技術をどう開発し、組み込むか?

計算機の性能価格比は、上昇しているが、計算専用機 Number Cruncher の価格はまだ高い。また (2) については、Cloud Computing などの技術が有用かもしれないが、これも現在開発されているものである。さらに、(3) については、いわゆる次世代インターネット (Web2.0) の技術や、Ontology, RDF, 文書探索 Text Mining 技術などが検討されているが、まだ研究されるべき課題は多い。

企業の役割

我が国で Pre-competitive Drug Discovery Consortium を構想する時、中核となっていたきたいのは、CBI 学会の法人会員である製薬企業である。その関係者に期待したいことは、この事業が製薬企業の新しい R&D の戦略モデルだということを理解していただくことである。なぜなら、個々の研究領域の中で議論する限り、このような事業の必要性も緊急性も理解されないからだ。

さらに、この事業の内容は、情報計算技法に関わっているが、CBI 学会がこれまで取り上げてきた、Chemical & Biological Informatics & Computing の領域を越えた専門知識 Expertise にも関係しており、さらに研究者としてだけでなく、研究マネジャーあるいは経営者の視点から考えることが求められる課題でもある。こうしたことが、理解されなけれ

ば、この事業に興味を持っていただくことは不可能であろう。

CBI学会の法人会員には、創薬支援、とくに計算創薬の **Solution** 企業が含まれている。この共同事業が、公開の情報計算資源の活用を目的にしていると言うと、**Solution** 企業にとっては、自社と競合する活動だと受け取られる可能性がある。そうした可能性が全くないわけではないが、むしろそこには、新しいビジネスモデルの可能性があると考えていただけると、私たちは考えている。

存続するために、変化を受け入れること、それをうまく生かすことが求められているのは、企業も CBI学会も、同じである。自己改革は決して簡単なことではなく、良薬は口に苦いが、断行するか消滅するか、決断が必要である。このことは、変化が早い IT やゲノム関連の組織について一般に言えることだろう。

アカデミアの役割

医薬品の研究開発に限ったことではないが、アカデミアの基本的な役割は、次世代の研究者を世に出すこと、企業が活用できる研究資源を産生することの2つである。

一般に工学的なものづくり研究の場合、大学での研究成果を基にスピントウト **Spin Out** したものづくり企業の成功例が少なくないが、製薬に関しては、製品（承認された薬）を出すまでの時間が長く経費が膨大なために、ベンチャー資金の豊富な米国でも、成功事例は非常に少ないようだ。このことから、アカデミアの役割は、要素的な研究成果か、せいぜい **POC (Proof of Concept)** だという見解が支配的である。また、特定の医薬品開発を目的とした産学連系の成功事例もあるが、これらは特定の、排他的な2者の協力関係の下で行われている。

こうした従来型の協力モデルの範疇でも、アカデミアの潜在能力として期待されているのが、スクリーニングのための化合物の多様性を高める化合物を多数合成していることである。その中でも注目されるのは、天然物やそれを模した合成化合物である。民間の製薬企業においては、医薬品探索における天然物の役割は、減少の一途をたどっている。だがその重要さは認識されている。大学でつくられる化合物の問題点のひとつは、品質や管理が悪く、研究室が解散してしまった場合、行き所がなくなってしまうものが多いことである。我が国では、こうした化合物を扱う非営利機関が設立されているが、それでも、収集されていない化合物は、少なくないと思われる。事情は欧米でも同じで、こうした状況を改善することには、関心がもたれている。

このような従来型の協力関係がこれからも続くことは、疑いがないが、最近では大学の中で、医薬品の研究開発に新しく事業モデルで挑戦しようという意欲的な試みがなされるようになった。具体的には、大学に独自の化合物ラブラリィ、**HTS (High Throughput Screening)**, **Virtual Screening**, **Hit-to-Lead Optimization** などの機能を集約したセンターを設置しようという動きである (Frearson09, Clark10)。とくに米国では、医薬品開発を

加速するという NIH の行動計画 Roadmap にしたがって、Molecular Library 計画が発足している。これは、大学や国立研究機関に、スクリーニングのための有用な低分子化合物ライブラリを構築してもらおうという動きである。我が国では、東京大学におかれた「ターゲットタンパク研究プログラム」がそうした施設の例となっている。

このような大学のセンターに期待される役割の一つが、民間企業である製薬会社では収益性の点から挑戦できない、希少疾患あるいは無視されている疾患 Rare & Neglected Disease のための医薬品 Orphan Drug の研究開発である (Moran05, Heemstra09)。実際、Rare & Neglected Disease と呼ばれている感染症や遺伝性疾患は少なくない。また、途上国にとって深刻な熱帯性の感染症治療薬の開発や、大流行 Pandemic が予想されるインフルエンザのワクチンなども、この範疇に入る。これらの疾患の薬の開発に関しては、民間企業に公的な資金を援助するだけでなく、大学などが研究開発の一翼を担えるような仕組みをつくることも期待されている。

大学における医薬品開発センターは、当然このような疾患の治療薬の開発に寄与できるだろう。また、Pre-competitive Drug Discovery Consortium のような共同事業は、このような Unmet Medical Needs への解決策に寄与すると思われる。

以上のような機能を有する大学の研究機関や研究室は、当然、Private-Public Partnership (PPP) と呼ばれる医薬品研究開発の新しい関係モデルにおいても、重要な役を果たすと思われる。こうした関係は、新しい動きではあるが、情報計算技法を中核とする Pre-competitive (Drug Discovery) Collaboration とは性格を異にする、相補的な関係にあるモデルと言える。

人材

CBI 学会の視点で見ると、人材面で足りないのが、情報知識に関わる研究者、臨床研究に関連した統計やデータ解析、文書管理の研究者、Web2.0 のような次世代インターネットの研究者、さらに Cloud Computing の研究者などである。こうした研究領域の研究者の養成は、我が国の医学や医療サービスの視点からも、焦眉の急というべき課題である。

こうした人材養成に関しても、時限的な研究費が交付された事例はあるが、継続的な予算になっていないようであり、人材養成問題は、解決していない。

CBI 学会の視点から

現在、我々は、CBI 学会を介して、欧米の Drug Discovery を指向した Pre-competitive Research Collaboration と似たような仕組みを我が国でつukれないか検討してみてもどうかと提案したいと考えている。

具体的には、

(1) すでに有志で計画し、実行に移している CBI Work Plaza の構築という目標を踏み台として、

(2) M. Barnes 博士らが紹介している欧州で始まっているような Pre-competitive Drug Discovery Research Collaboration の動きを法人会員に伝え、

(3) 我が国においても同じような関係の仕組み Alliance が必要ではないか、必要だとすれば、それはどのような事業となり、どのように実現していけばよいか、そしてそこに CBI 学会は、如何に関われるか、あるいは関わるべきか、を、本年度のうちに明らかにすることである。

CBI 学会では、昨年度から、計算創薬の視点から創薬の産学関係をどう進めるべきかについて、Workshop の形式をとった研究講演会などで、議論を重ねてきた。そうした会合を設けた動機は、CBI 学会の活動が 30 年になるという節目を意識したことだったが、同時に学問としての Chem-Bio Informatics が、閉塞的な状況になっていないかという懸念もあった。このことは、Chem-Bio Informatics の多くの技法が、パッケージに組み込まれたコモディティ Commodity になってしまったことにも関係している。

計算機が登場した時、それを利用するには、専門家の力を借りる必要があった。しかし、いまや多くのことが誰でも PC でできるようになった。PC は、ありふれた大衆商品つまり Commodity である。

しかし、それで Chem-Bio Informatics が終わったわけではない。CBI 学会としては、次なる挑戦課題を探していたが、その方向としては、疾患の理解であり、創薬の加速である。Pre-competitive Drug Discovery Research Collaboration の動きは、明らかにその双方に関係し、また、CBI 学会の基本目標とも合致した事業であるように思われる。

我々の CBI Work Plaza の最終目標は、疑いもなく Pre-competitive Drug Discovery Research Collaboration につながっているが、多少の違いもある。それは CBI Work Plaza 構築の最初の目標が、「計算創薬をアカデミアに解放すること」であり、そのために CBI Work Plaza を、大学を越えた学際領域の専門家養成プログラムの基盤にしたいと考えていることである。

現在、我が国の科学・技術政策は、競合的な研究資金を「すでによく知られた研究者に」重点的に配分することを進めている。もちろん、それらは年数を限られた研究費であり、それらの受け皿となるプロジェクト組織も、時限的なものがほとんどである。このような政策には長所もあるあるが、欠点もある。それは真に革新的な分野が育たないことと、専門知識の継承と人材養成が難しくなることである。

専門知識の継承と人材養成は、本来、大学の重要な使命であるが、競合的な資金獲得やプロジェクト制に偏った現在の政策では、その使命を果たすことが非常に難しくなっているように見える。このことについては、いずれ理解されるようになると思うが、CBI 学会としても、学会活動の一つの区切りとして、学際領域の専門家養成プログラムの基盤にもなる、CBI Work Plaza の構築に挑戦したいと考えている。

現在の我々の考えでは、すでに始まっている CBI Work Plaza の構築を牽引するのは、組織としての意思決定に拘束されないアカデミアの研究者、あるいは Freelance の研究者だと想定している。なぜなら計画の詳細は、「歩きながら考えて」いくことになるからだ。また、そうした予備実験段階で、より強力なアカデミアの研究者の協力組織を構築していくことも想定している。

これに対して、Pre-competitive Drug Discovery Research Collaboration では、計画の主な牽引役は、製薬企業になると思われる。その製薬企業が参加する前提としては、権利義務、知的所有権の扱い、事業資金計画、参加させる研究者の専門領域と具体的な研究や作業内容などに関する、文書による明確な説明が必要だろう。

これに対して、CBI学会の法人会員のうち、Solution系の企業、とくに計算創薬のSolution企業に関しては、最初の CBI Work Plaza の構築段階から協力してもらえ余地があると考えている。なぜなら、CBI Work Plaza の一つの目標は、Chem-Bio Informatics に関係した技法を展示すること、つまりは Showroom/Showcase をつくることだからだ。それはまた、こうした技法に関心がある幅広い研究者たちの「情報(交換の)広場」となることも意図されている。CBI学会では、すでに CBI Solution Guide という Monograph の刊行を試みたが、CBI Work Plaza は、その発展的なウェブ版だとも捉えている。

事業資金

ここまで、CBI Work Plaza や Pre-competitive Drug Discovery Research Collaboration を CBI学会と関係させて論じてきた。その理由は、これらの事業の内容が、我々が 2000 年以来、提唱し続けてきた CBI Grand Challenge と非常によく似ているからである。それがこれまで実現できなかった大きな理由は、もちろん、事業費を獲得できなかったことであるが、それ以上に、要素技術が成熟していなかったことにもよる。しかし、いまは少なくとも、目標達成のための技術的な問題や、要素となる情報計算資源は、整えられてきたと思われる。

つまり計画をつめていけば、達成すべき事業の詳細は見えてくる段階になった。したがって必要なのは事業資金である。それには、企業に拠出してもらう、公的な事業支援費申請する、投資ファンドを探す、それらを組み合わせる、などが考えられる。最初の2つは、正攻法というべき資金集めである。最後の方法は、我が国ではあまり試みられていないが、社会的な問題解決に巨額の寄付をする財団をもっている欧米では、Rare/Neglected Disease と Orphan Drug の事業に、民間の力を借りるという事例が少なくない。このような場合、社会との連係、広報活動が必要となる。

いずれにしても、現在の CBI学会の財務構造、あるいは収支モデルでは CBI Work Plaza の構築さえ賄うことができない。現在の CBI Work Plaza の Prototype 構築のもとになっている情報計算資源は、我々が関係してきた大学におけるプロジェクトでつくられてきたも

のである。

現時点において、このことにあまりこだわることはないが、企業の参加を求める **Pre-competitive Drug Discovery Research Collaboration** においては、**Collaboration** のための組織 **Alliance** と **CBI** 学会との関係をどうするか、**CBI** 学会と **Alliance** の組織と活動とは全く別になるのか、部分的に重なるかについては、資金獲得とともに、これから検討すべき重要な事項である。

国際的な関係

我が国の企業は、生き残りをかけて海外に進出している。国境を感じない科学・技術、研究開発に関わる学会であれば、なおさら国境を越えることに抵抗はないはずである。だが、これまでの経験では、このことはそうやさしくはない。**CBI** 学会の公用語を英語にしまうことは、その一つの方法であろう。しかし、それでは多くの会員にとって不便になるであろう。望ましいのは、日英併記（併用）を習慣づけることであるが、それには費用がかかり、いまの財務状況では、不可能である。

しかし、**Pre-competitive Drug Discovery Research Collaboration** の将来を考えれば、当然、国際的な協力関係を構築する必要があるだろう。この点でも参考となるのは、欧州（**EU**）の参加国のようなやり方である。実際、**M. Barnes** 博士の紹介される事例は、英語と独仏伊などの多国語の世界になっている。

おわりに

CBI 学会は、化学と生物学における情報計算技法（**Chem-BioInformatics**）を基礎に、我が国の計算創薬（医薬品と毒性の研究開発のための情報計算）基盤の構築を目標に掲げて、1981 年から活動してきた。その活動は、さまざまな方々によって担われ、多くのことを達成してきたが、今や、活動のモデルを根本的に見直すべき時期が来ていると感じている。

その大きな理由は、**Chem-Bio Informatics** が大きく発展して、ポストゲノム時代と呼ばれる現在、疾患の理解や医薬品の研究開発の基盤になってきたからである。その意味では、**CBI** 学会の目標は達成されてきているとも言えるが、薬の生体作用を計算機で予測したり、望ましい薬の開発に計算機を駆使した方法論を活用したりする、という「夢の実現」には、まだ到達していない。

そうした夢にどう挑むかが、**CBI** 学会の新しい挑戦課題であると考えるが、そのことに **CBI** 学会自体がどう関わるべきかについては、まだはっきりしたイメージを描けていない。我々は、この2年ほど、このことについて討議を続けてきた。

この小文で紹介した構想は、それに対する具体的な試案である。この試案はまだ 荒削

りなデッサンというべきものである。我々は、本年度後半、このデッサンを具体的な行動計画に仕上げて行きたいと考えている。この提案で肝心なことは、この目標が技術の追求というより、「仕組みづくり」にあることであろう。

この提案に、ご関心のある方は、会員であるか否かを問わず、ぜひ CBI 学会の事務局か、筆者にご連絡いただきたい。

2010 年 9 月 13 日

神沼二眞（かみぬま つぐちか） CBI 学会事務局担当理事

参考文献

全体的な資料

- ・ Pre-competitive Drug Discovery Research Collaboration については、添付資料の年次大会の第 3 日の背景資料を参照されたい。
- ・ CBI Grand Challenge については、CBI 学のサイトの「研究開発」の項（下記）を参照されたい。（http://www.cbi.or.jp/cbi/jigyoku/about_jigyoku.html）
- ・ CBI Work Plaza に関しては、年次大会の神沼らのポスター発表にある。

個別論文

- ・ 秋元浩、生命科学の知的財産戦略：米市場を軸に海外展開を急げ、日本経済新聞、2010 年 8 月 16 日（朝刊、20 頁）。
- ・ M. Moran, A Break through in R&D for Neglected Diseases: New Ways to Get the Drugs We Needed, PloS Medicine, 2(9): e302, 2005.
- ・ H. E. Heemstra et al., Translation of rare disease research into orphan drug development: disease matters, Drug Discovery Today, 14(23-24): 1166-1173, 2009.
- ・ J. A. Frearson, I. T. Collie, HTS and hit finding in academia-from chemical genomics to drug discovery, 14(23-24): 1150-1158, 2009.
- ・ Rachel L. Clark et al., The Drug Discovery Portal: a resource to enhance drug discovery from academia, Drug Discovery Today, 15(15-16): 679-683, 2010.

添付資料

CBI 学会 2010 年大会 3 日目のミニ・シンポジウムの背景資料

製薬業界の動向：

はじめに

CBI 学会は、活動を開始した 1981 年の設立趣旨書に次のように述べている。「・・・人間生活に有用な新しい化学物質や微生物を効率的に探索し生産する技術、及びそれらの生産物が人類に真の恩恵をもたらすように、安全かつ効率的に利用するための技術に関する研究開発・・・に計算機や情報学の技法を援用すること・・・を目的とした研究会を設立する。」

そうした有用な化学物質の筆頭は薬であり、CBI 学会の活動を支えてきた主役は、製薬企業と製薬支援（Solution）企業であった。それゆえ、「非営利組織の経営」という立場から言えば、CBI 学会の主たる顧客 Clients は、情報計算技法とその医薬品研究開発への応用に関心のある研究者だけでなく、製薬企業と製薬支援企業でもあると言える。そうした主要な顧客としての製薬企業の動きは、当然、CBI 学会の経営（運営）にも、大きな影響を及ぼすことになる。この意味で、CBI 学会の今後を考える時、製薬業界がさらにどう動いていくのかについて、予見しておかねばならないことは、当然と言えよう。

以下で簡単に我々の眼から見て、製薬企業がどのように変化してきたかを概観し、CBI 学会の今後の進路の参考にしたい。

ビッグファーマの合併戦略

CBI 学会が活動を開始した 1980 年代の日本には、国内資本の製薬企業の研究所と外資系の製薬企業研究所とが並存していた。製薬企業の収益を左右する要素としては、新薬を市場に出せる確率、特許などの期限に関係した個々の薬の収益性、国が関与する薬価が挙げられる。このことは、先進国に共通している。

製薬産業は、過去一貫して成長を続けてきたが、その鈍化の兆しがあらわれるや、いわゆる Big Pharma と呼ばれる大手製薬企業は、合併や買収などの規模拡大路線を歩み始めた。それは 1990 年代のことである。規模が大きくなると製薬企業の数減ることになる。そうした動きは、欧米資本の大手製薬企業から始まったが、同じような動きは、日本の製薬企業でも起きた。それと共に外資系の研究所が、日本の研究所を閉鎖するという動きが起きた。

CBI 学会は、法人会員となった企業からの研究講演会への参加に関する人数を制限していない。したがって 2 つの大手製薬企業が合併して一つの法人になると、CBI 学会を支え

る法人会員の数も収入も減ってしまうのである。

よって、これら2つの動きは、CBI学会に関心をもってくれる研究者を減らし、財務も苦しくした。これらの動きは、製薬支援企業にとっても厳しいものであったと思われる。事実、一時は法人会員になってくれていた大手電気（計算機）メーカーは退会するようになった。もっともここでは、これらのメーカーのバイオ分野が大幅に整理されたことにも関係しているようだ。製薬支援企業の法人組合からの脱退は、CBI学会の財務をさらに厳しいものになっている。

バイオ医薬品会社 Bio Pharma の台頭

製薬の主要な担手の寡占が進むのと反対に、増えてきたのはバイオ医薬品会社 Bio Pharma である。そうした会社が最初に耳目を集めたのは、バイオ・ブームが巻き起こったちょうど CBI学会が活動を開始した、1980年代の初めであり、その象徴的な存在がジェネンテック Genentech だった。これらの会社は、日本でいうバイオベンチャー会社（Start Up Company）の典型である。バイオベンチャーのブームは、間もなく下火になったが、ゲノム解読計画やオミックス技術の登場で、息を吹き返してきた。バイオ医薬品会社は、大手製薬企業の得意とする、低分子化合物ではなく、ペプチドとかタンパク、抗体、（最近では）RNAのような生物の体内で産生される生体高分子か、その改変分子を治療に使うことをめざしている。そうした生体分子は、生物製剤 **Biologics** と呼ばれる。こうした生物製剤は、製造方法も低分子化合物とは異なり、また使い方でも、体内で分解されずに、狙いの部位に輸送する **Carrier** 技術の開発が必要になる。

現在、国際的に活動する大手製薬企業は、科学者や研究者というより、経営を専門とする経営者によって経営されている。ところが、ほとんどが規模の小さいバイオ医薬品会社では、まだ科学者や研究者が経営に関与していることも多い。したがって、どちらかというと、研究開発の、しかもかなり初期段階の研究開発の、夢を追いやすく、失敗の損失が大きい医薬品開発の後の段階の難しさと経費負担を（大手製薬企業の経営者に比較すれば）軽く見る（あるいはしばらく考慮の外に置く）傾向がある。

残念なことに、数としては増えているバイオ医薬品会社が、CBI学会の法人賛助会員になってくれることは、ほとんどない。その理由は、資金的な余裕がないことと、CBI学会の関心領域が低分子化合物を対象とした計算化学的な技法にあると考えていることではないかと思われる。

製薬企業への逆風と対策

如何なる偶然か、CBI学会の30年にあたる2010年は、製薬業界にとっても大きな転換期であるようだ。もともと我が国では、2010年は、製薬企業の特許切れが続出する年として、「2010年問題」として知られていた。しかし、ここにきて環境変化への対応を求められ

ているのは世界の **Big Pharma** も同じだと報道されている。そのいくつかの要因を挙げてみよう。

第1は、収益の柱であった稼ぐ薬の特許切れと、それに代わる新薬の不足である。欧米の大手製薬企業が買収 **M&A** によって、規模を拡大していったのは、増大する研究開発費の調達を可能するためだと分析されている。とくにゲノム解読が完了し、それに随伴する網羅的解析技術であるオミックスが、華々しく台頭、普及すると、画期的な新薬開発への夢が、大いに語られるようになった。だが、ゲノム解読後の新薬開発ペースは、下降傾向が続いている。

第2は、製品としてのバイオ医薬への関心の増大である。これまで国際的な大手製薬企業にとって、最も魅力的な市場は、「多くの人間が、同じ薬を使い続けてくれる」ところであり、具体的には、代謝や循環器系や神経系の薬である。現在、注目されているのは、抗体や **RNA** 医薬のような生物製剤である。その最初の主要な標的（市場）は、がん治療である。がんは決定的な治療薬がまだ開発できていないこともあり、ある程度の延命効果でも承認される可能性が高く、また薬価も比較的高めになることが期待されている。しかし、こうした薬の開発力を有するのは、バイオ医薬品会社であるから、それらを自社に抱え込む（買収）か、そうした会社と提携することが活発に展開されている。

第3は、特許切れの薬（ジェネリック、後発品）の製造販売や、感染症へのワクチンの製造に、手を伸ばすことである。この他に、特許切れとなる薬の新たな使用法を探して、いわゆる適応 **Indication** を広げることがある。問題は、これを偶然の幸運 **Serendipity** に任せず、どのように論理的、組織的に展開するかである。

変化への対応で、合併や買収による規模拡大戦略が一息ついた欧米企業に顕著なのは、ビジネスと研究開発の双方におけるグローバルな視点である。それは製薬企業に限ったことはなく、**ICT (Information & Communication Technology)** と金融技術を駆使して、地球規模でビジネスを展開している会社は、管理業務、研究開発業務、製造業務など、業務を要素ごとに、新興国など適切な国に分散させる方式を採用している。

さらに、これまでは人件費を含めコストの安い地域を生産拠点にして、できた製品を先進国に売るビジネスだったが、現在は新興国や発展途上国を市場としても開拓するという新しいビジネスを模索しているようだ。医薬品は、ヘルスケア **Healthcare** と呼ばれる、公衆衛生や予防を含めた健康医療サービスに含まれる要素であるが、いまやグローバル企業は、市場として目をつけた新興国や発展途上国、あるいはその一部の地域を丸ごと、商機とするビジネスを展開し始めていると報じられている。同様なことは、水ビジネスについても言えるが、安全な飲料水の確保は、**Healthcare** の原点である。

いずれにしても、地球規模で活動する大手製薬企業は、従来 of 主要な市場であったがん、代謝や循環器疾患、神経系疾患、免疫疾患などの治療薬の開発に加えて、抗体医薬や **RNA** 薬の開発、ワクチンや後発薬や大衆薬や動物薬など、取り組みを多角し、さらに発展途上国での市場開拓など、市場を拡大することにも注力しているように見受けられる。

それと同時に、研究開発を含む自分たちの業務も、地球規模で適切な場所に分散する作戦を進めている。日本においても、外資系の製薬企業は自らの研究所を閉鎖しながら、個別の要素的な能力をもった企業と提携したり、買収したり、公的研究機関や大学とも提携、協力する仕組みをつくっている。例えば、グラクソスミスクライン社は、筑波の研究所を3年前に閉鎖したが、バイオ医薬の日本ケミカルリサーチに出資し、ワクチン開発力のある（財）化学及血清療法研究所と共同契約を結んでいる。また、同じく3年前に名古屋の研究所を閉鎖したファイザー社は、創薬支援を打ち出した理化学研究所と研究協力の話し合いを始めるとともに、個別の研究開発力をもつ大学などとの提携を進めている。そして、この両者とも、研究開発の拠点をアジアにつくっており、そこで治験を展開する体制をつくっている。

我が国の製薬企業のビジネス戦略については、2010年問題との関係で、頻繁に報道されている。遅れはあるが、これらの企業は、おおむね欧米のビッグファーマのビジネス戦略を踏襲しているような印象を受ける。すなわちバイオ医薬品会社の買収、後発薬対策、海外への展開などである。また大衆薬（一般医薬品）メーカーが、特許切れの医薬品成分を大衆薬に転用する、スイッチ薬の開発を行うというような動きが見られる。

研究開発から見た薬づくりの新しい潮流

ヒトゲノム解読計画が、成功裡に完了する見込みが立った2000年頃から、新しい医療や画期的な新薬の開発の夢が語られるようになった。とくに期待が大きかったのは、がんの解明と治療薬の開発、患者の個人差を考慮した **Personalized Medicine**、疾患や治療のためのバイオマーカー探索などである。実際に **kinase** 阻害剤である **Gleevec (Imatinib)** に代表されるような魔法弾丸のような分子標的薬の成功例もあるが、夢の実現は、全体に遅れ気味であり、その間に収益の柱であった大型薬の特許切れや経済不況の大波で、日本の製薬企業も世界の製薬企業も、苦戦を強いられ、上で述べたような新しい方向を模索しているのであるが、一方で、健康や医療という極めて公共性の高いサービスに直結している薬づくりを、市場の原理だけに委ねておいてよいのか、という声も高くなっている。

薬づくりについては、国家予算に占める医療費の割合が高く、その中の薬の費用が大きいから薬価を切り下げ、後は民間努力に任せるというやり方では、真の問題解決にならないという考えもある。政治的な圧力で、薬価を下げ続けることがどこかで可能かも考えておかねばならないだろう。

なぜなら、**Unmet Medical Needs** は大きく、画期的な薬を求める納税者の声は、依然として高い。これに対処するためには、「効果的な新薬を効率的に探索、生産する」体制を整備する必要がある。それは完全に民間の競争に任せべき仕事ではなく、国家が介入すべき課題でもある。なぜなら、国民の健康と安全を守るとは、国家の基本的な使命であるからだ。問題は、国がどう効果的、効率的に介入できるかである。

ヒトゲノム解読計画を受けて、米国の NIH は、こうした成果を医療の実践に結びつけるための行動計画 Roadmap を策定したが、例えばその中の Molecular Library 計画は、生体に作用する低分子化合物を効率にスクリーニングすることを、NIH が直接支援するということだった。最初この計画は、製薬企業の仕事を奪う民業圧迫ではないかという警戒心を製薬企業に呼び起こさせた。NIH は、この計画の目的は、民間企業の研究開発を加速すること、すなわち創薬研究を強力に支援することだという立場をとっている。それに Orphan Drug、あるいは Rare & Neglected Disease と呼ばれる患者数の少ない疾患の治療薬開発は、民間企業に任せておくことは難しいであろう。

医薬品開発につながる研究を加速するために NIH が行ったもうひとつの政策がある。それは、国が、すなわち NIH が、資金援助した研究の成果を公開することを義務付けたことである。これは情報を戦略的に考える米国らしい政策だが、米国にはこうした政策を効率的に進める基盤が整備されている。それは例えば、国立医学図書館 NLM であり、オンライン医学抄録誌 PubMed、国立のバイオインフォマティクスセンターNCBI、がん研究の情報計算基盤 caBIG (The cancer Biomedical Informatics Grid, <https://cabig.nci.nih.gov/>)、複数の生物医学研究機関を結ぶ情報網 BIRN (Biomedical Informatics Research Network)などである。

CBI 学会の Chem-Bio Informatics という名称が物語っているように、現代の計算機を駆使した医薬品開発には、Chem(o)informatics と Bioinformatics の双方の情報計算資源が基盤となるが、そのうち Bioinformatics のそれは、Chem(o)informatics より遅れて注目されたためか、研究者が自由にアクセスできる Public Domain に置かれていることが多い。だが Chem(o)informatics のそれは高い価格で、民間企業（あるいは NPO でも）から購入する必要があることが研究開発の障害となっていたと見られていた。だから、NIH が研究資源である情報計算資源を開放しようとした時、反対したのはどちらかと言えば、Chem(o)informatics の資源を提供していた人たちだったようだ。

しかし社会全体としての新薬開発への期待に応えねばならない立場にある NIH は、NIH が助成している研究成果を（インターネットから無料で入手できる論文として）公開すること研究者に義務づけることや、アカデミアによる医薬品研究開発の障害になっている化合物ライブラリへの参入障壁を低くするために、無料の化合物データベースの構築を支援するなど、基盤整備を行っている。特筆すべきは、そうした施策が、米国だけでなく我が国の研究者にとっても、恩恵をもたらしていることだ。NIH は、希少疾患 Rare & Neglected Disease の研究計画も支援している。

NIH のような生物医学研究の司令塔をもたないわが国では、旧科学技術庁傘下の（独）理化学研究所のプロジェクトとして、あるいは旧通産省が傘下の（独）産総研（産業技術総合研究所）に NEDO の資金を活用するなどして、創薬研究プロジェクトを展開している。旧厚生省も、国立医薬品食品衛生研究所の大阪支所を改組した（独）医薬品基盤研究所を医薬研究支援に位置づけている。さらに文部省は、東大、京大、阪大など旗艦的な大学に、創薬（支援）研究資金を提供している。

これらのプロジェクトでは、一見 NIH の計画と同じような研究が多数行われている。とくに、我が国の研究開発の特徴は、創薬研究自体ではなく、例えばタンパク質の構造解析のための装置や生体分子の計測装置の開発のような「道具づくり」を目標にしていることにある。同じことは、細胞工学的な研究についても言える。しかし司令塔が存在しないため、例えば米国の caBIG のような、IT を基礎として、がん対策のために研究開発力を結集しようというような、「戦略的な仕組みづくり」の計画は、見当たらないようである。

薬づくりのための新しい産学連係

以上は、国が間接的に医薬品開発を後押しするという動きであるが、同じような動きは、米国や日本だけでなく、ヨーロッパ（EU）でも見られる。こうした動きとは独立な動きとして最近注目されているのが、“Open Innovation”、“Precompetitive Research”、“Public-Private Partnerships”などをキーワードとする、製薬企業とアカデミアの新しい協力関係である。

製薬企業の立場から言えば、これは外部の研究機関との新しい協力関係だと言える。もともと、製薬企業は、大学や CRO (Contract Research Organization)、特殊な能力をもったベンチャー企業などと研究協力してきている。ただ、これまでの関係は、外部の力を活用してはいても、その Initiative はあくまで製薬企業にあり、製薬企業が自社内に取り込む形の協力関係だった。また、製薬企業同士が Consortium を結成して、特定の技術を取得するような形の、Cross-industry な協力関係もあった。ヒトゲノム解読の完了が見えてきた頃関心を集めた SNPs Consortium も、そのような例と言える。現在注目を集めている協力関係は、そうした過去の協力関係とは、いささか趣が異なっている。

まず、新しい協力関係の基礎にあるのは、Bioinformatics の台頭とともに蓄積され、インターネットによって開かれた（Public な）存在になっているゲノム、オミックス、経路網を機軸とする生物医学の膨大なデータや情報や知識である。最近は、そうした生物医学に関連した化学（化合物）のデータや知識も、同じように開放された存在になってきている。

これらの研究資源は、これまでは、質から言うと玉石混交で、信頼性に乏しく、更新にも不安があり、形式も整っていないなどの理由で、「参考にはなるが、信頼しては使えない」というのが、企業研究者らの一般的な評価であった。しかし、こうした開放されたデータや情報知識（データベース）、さらにソフトウェア（計算ツール）の品質は、次第に高められ安定し、信頼のおけるものになってきた、と評価されるようになってきた。ただそれでも医薬品研究の基盤とするには、ある程度手をかけなければならない。重要な点は、そうした手間を掛けても利用するだけの価値のある資源に成長してきたということである。こうして定評のある Public Domain の資源は、製薬企業においてもなくてはならない研究開発の資源になってきたのであるが、利用可能な Public Domain の資源は、爆発的に増大しているため、素材自身は無料だが、社内利用に掛ける専門要員も手間も増大してきた。

そこで注目されてきたのが、「Public Domain の資源を利用可能する努力を、アカデミアと企業を含む共同作業として行っていくかどうか」、という考えである。これをインターネット上におかれた情報資源利用という一般的な問題とした考えると、どうせ開放されているなら、Google のような検索ツールを使えばすむのではないか、という議論もある。しかし、こうした使い方は実際には、ほとんど不可能であり、膨大な情報資源を効果的かつ効率的に探索するための仕組み Portal が必要になる。こうした Portal は、問題に応じて、その領域の専門家の協力によって構築しなければならない、それはまた、常に更新されていく必要がある。

すなわち、インターネット上などに開放されている、膨大な情報計算資源を、自社で有効に活用できるようにするためには、問題に応じた利用のための仕組み (Portal など) の構築や、それらを介して情報計算資源活用していける仕組みと専門家の養成がどうしても必要になってきた。

この考えを一步進めると、どのような問題領域であれば、そうした仕組みが作りやすいかを見極めることが重要になる。その一つの答えが、Precompetitive Research である。例えば、特定の疾患治療のための特定の標的に絞った薬の開発、というような個別な目的であれば、複数の製薬企業が共同で作業するという事は、不可能であろう。しかし例えば、GPCR、キナーゼ Kinase、核内受容体など、ある幅をもった標的群の性質や、薬物代謝酵素や ADME/Tox などの基礎知識を整備するというような、Precompetitive な課題であれば、複数の製薬企業が、開放された情報知識や計算技法を基盤として、自分たちのために役に立つような基盤環境を構築することも、不可能ではないだろう。

さらにもし、こうした共同作業を進めるにあたり、製薬企業が資金を提供するとか、特許群を提供するとか、化合物を提供するなどという仕組みをつくるなら、アカデミアの研究者にとっても非常に魅力的な共同事業になるだろう。実際、そうしたさまざまな仕組みづくりが、欧米ではすでに行われている。

もちろん、こうした関係事業には、難しいこともある。よく指摘されるのは、こうした共同作業では、企業の IP が失われてしまうのではないか、という指摘である。だが、Open Innovation に関するそのような杞憂は、誤解だというのが、こうした仕組みづくりの推進派の主張である。

製薬企業だけでなく、ビジネス一般に目を転ずれば、Open, Free という潮流が、広い分野を侵食している。それによって存続を脅かされている企業も多いが、それによって利益を得ている新産業もある。製薬企業に吹き始めた Open Innovation の風も、根底には奔流のような I(C)T の進歩がある。この風は、強くなりこそすれ弱くなることはないであろう。

だとすれば、Open Innovation の動向には、我が国の製薬企業も注意を払っておく必要があるのではないか。また、現在の Open Innovation 潮流の底にあるのが、I(C)T の活用、Chem-Bio Informatics に関連した情報計算資源、産学官の連係であり、いずれも CBI 学会

が、これまで追求してきたことに関係している。この意味で、CBI 学会を基盤として、具体的な Open Innovation/Precompetitive Research Consortium を発想することは、極めて自然であり、学会としてのこれからの課題の一つと言えるだろう。

社会とのつながり

最後に、これからの薬づくりに欠かせなくなるのは、社会的な視点、すなわち市民、消費者、患者、医療サービスの受け手の参加を考慮することだろう。そもそも薬づくりにどれだけ国の金を投入してよいかを決めるのは、納税者である。医薬品の厳しい規制を最終的に左右するのも、同じく納税者である。だから、社会的な視点は、当然、**国の規制**にも必要である。

さらに、薬の研究は、開発し市場に出されたら終わりになるというわけではない。薬が適切に使われるためには、医療サービス現場での適切な知識の伝達が必要であるし、患者自身の理解も必要である。仮に薬が開発され、それが効くメカニズムがわかっても、それだけで薬が適切に使われるという保障はない。なぜなら、生体は複雑な系であり、これを分子レベルで制御する薬を適切に使うには、ロケット工学より複雑な制御工学の知識や技法が必要になるからだ。そうした知識や技法は、現在の医学や薬学の講義では、触れられていないようだし、教える専門家もいないように見える。国によらず、現在の薬づくりの研究支援は、初期段階に偏っている。これを後の段階にも拡大する必要があるということは、米国などでも、ようやく認識されるようになってきた。

このような広い視点に立てば、医薬品の研究開発と、その適正使用に関わる専門家の養成には、アカデミアの参加が不可欠である。また、そうした協力関係は、**Early Phase** と呼ばれる薬の候補探索の最初の段階だけでなく、承認されて市場にでている薬が適切に使われる過程でも必要である。さらに言えば、そもそもどのような薬を開発すべきかについても、医療サービスの受けてである患者の声が、今より反映されるようになるだろう。それは社会の変化である。

薬づくりを、単なるビジネスや研究開発として捉える時代は終わったと言えよう。薬づくりと薬の使い方は、ヘルスケアの視点から、より広範囲の科学と技術を駆使する、より幅の広い専門家集団と、消費者や患者や市民や国民と呼ばれるような一般の人々が参加した「社会の中で、考えていく時代」、が来たように思われる。そうした社会は、ICT を駆使した新しい仕組みを沢山つくることによって、徐々に実現されてゆくであろうと思われる。

CBI 学会のこれからの課題

以上、製薬企業を取り巻く環境の変化とそれへの適応、その具体的な方策の一つとしての Open Innovation、Public-Private Partnering、Precompetitive Research Collaboration

について簡単に見てきた。それでは、こうした潮流は、CBI 学会に何を示唆しているのだろうか。

まず、これまで CBI 学会の主要な顧客である製薬企業は、バイオ医薬品会社などに広がり、その求める研究情報も多様になってくる。それに対応できるのか、あるいは、対応すべきかが、CBI 学会の課題である。

Open Innovation、Public-Private Partnering、Precompetitive Research Collaboration の潮流は、我田引水ではないが、我々が CBI 学会に提案し続けている CBI Grand Challenge そのものである。また、その中の「Metabolic Syndrome と関連した疾患の解明と対策に、情報計算資源を集中する」という NR-MS (Nuclear Receptors and Metabolic Syndrome) 計画は、規模は違うががん研究推進のために情報計算資源を集中するという NIH の caBIG と同じ発想である（これについては参考文献の Hede10 を参照）。さらに、同じ CBI Grand Challenge の中の eADME/Tox については、2008 年の CBI 学会の年次大会に招聘した S. Ekins らが提唱している、“Precompetitive preclinical ADME/Tox data” に極めて近い。

Open Innovation、Public-Private Partnering、Precompetitive Research Collaboration の潮流の根底にあるのは、疑いもなく I(C)T であり、とくに Chem-Bio Informatics の統合環境である。これも CBI 学会がめざしている CBI Grand Challenge を推進する Platform としての CBI Work Plaza 構想に極めて近い。こうした Platform を構築する技術課題についても、すでに検討がなされている(参考文献の Chen10)。我々が構想する CBI Work Plaza 構築では、これまでなかなか実現できなかった、創薬 Solution 企業の期待に応える仕組みを組み込むこともできると考えている。

省みれば、1980 年代という、日本経済の絶頂の時期に活動を開始した CBI 学会は、1990 年代には、インターネットとヒトゲノム解読という大波に遭遇する中で、2000 年代は、新しい地平線を探して続けていたということができる。しかし、その結果として独自に構想してきた計画、例えば CBI Grand Challenge などは、研究資金にこそ獲得できていないが、方向として決して間違っていなかったのではないかと考える。

この意味で、製薬企業やその支援企業を取り巻く状況は厳しく、CBI 学会を取り巻く状況も楽観を許さないものではあるが、我々がめざしている目標は、決して時代に後れてはならないように思われる。必要なのは、この目標を達成するための、人材や資源を集めることであろう。

参考文献

製薬企業の R&D の行動原理を解説した文献は少ない。下記の CBI 学会が、自主翻訳刊行した「薬づくりの真実」は、この意味で、創薬に関心のある幅広い研究者の必読書である。また、ピサノの「サイエンス・ビジネス」は、創薬とともに、バイオ医薬品開発の難しさの原因を解説しており、合わせて読まれることをお勧めする。これと酒井氏の著作は、CBI 学会の 2010 年大会の午前のミニ・シンポジウムのよい背景資料になっている。

- ・ 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、CBI 学会、2008。（原著、Tamas Bartfai & Graham V Lees, Drug Discovery from Bedside to Wall Street, Elsevier, 2006）
- ・ ゲイリー・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（Gary P. Pisano, Science Business, Harvard Business School, 2006.）
- ・ 酒井文義、医薬品業 2010 年の衝撃、かんき出版、2009.

Open Innovation に関する基本論文は、次の 3 つである。

- ・ M. R. Barnes, et al. Lowering industry firewalls: pre-competitive informatics initiatives in drug discovery. Nature Rev. Drug Discov. 8: 701–708, 2009.
- ・ Cathy J. Tralau-Stewart et al., Drug discovery: new models for industry–academic partnerships, Drug Discovery Today, 14(1-2): 95-101, 2009.
- ・ Jackie Hunter, Susie Stephens, Is open innovation the way forward for big pharma?, Nature Rev. Drug Discov. 9: 87-88, 2010.

これ以外の Open Innovation に関する参考文献としては、例えば以下がある。

- ・ H. W. Chesborough, Open Innovation: the New Imperative for Creating and Profiting from Technology 1–272 (Harvard Business School, Boston, Massachusetts, 2003).
- ・ D. Tapscott, & A. D. Williams, Wikinomics: How Mass Collaboration Changes Everything 1–320 (Portfolio, New York, 2006).
- ・ B. Munos, Can open-source R&D reinvigorate drug research? Nature Rev. Drug Discov. 5, 723–729 (2006).
- ・ L. Huston, & N. Sakkab, Connect and Develop: Inside Procter & Gamble's new model for innovation. Harv. Bus. Rev. 84, 58–66 (2006)
- ・ O. Alexy, et al. Does IP strategy have to cripple open innovation? MIT Sloan Management Rev. 51, 73–77 (2009).
- ・ Anonymous, Harnessing open innovation, 8: 344-345, 2009.
- ・ Paul Branthwaite, The shrinking of the knowledge base – what is the impact of this on the speed and security of drug development? , Drug Discovery Today, 15(1-2): 1-2, 2010
- ・ Christopher J. Barden and Donald F. Weaver, The rise of micropharma, Drug Discovery Today, 15(3-4): 84-87, 2010
- ・ Steven M. Paul et al., How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge, Nature Rev. Drug Discov. 9, 203–214 (2010).

Open Innovation および Public-Private Partnering における ICT および Chem-Bio

Informatics に関しては、例えば以下を参照されたい。

- Karyn Hede, In Silico Research: Pushing It Into the Mainstream, Journal of National Cancer Institute News, 217-219, 2010.
- Sean Ekins, Antony J. Williams, Reaching Out to Collaborators: Crowding for Pharmaceutical Research, Pharmaceutical Research, 27(3): 393-395, 2010.
- S. Ekins, A. Williams, Precompetitive preclinical ADME/Tox data: set it free on the web to facilitate computational model building and assist drug development, Lab Chip, 10: 13 – 22, 2010.
- Bin Chen et al., Chem2Bio2RDF: a semantic framework for linking and data miming chemogenomic and systems chemical biology data, BMC Bioinformatics, 11:255, 2010.

あとがき

本資料は、CBI 学会の 2011 年大会の第 3 日に開催された、ミニ・シンポジウムの招待後援者である M. Barnes 博士の連絡係となった神沼二眞が、事前打ち合わせから、同博士の講演内容の重要さに気付き、学会の関係者、とくに製薬企業の注意を喚起するために急遽作成し、当日印刷物として配布したもので、その後、大会のサイトに資料として掲載していたものである（2011 年 3 月 24 日、神沼二眞）。



21st Century Cures: A Call to Action

Overview

For decades, our nation's commitment to the discovery, development, and delivery of new treatments and cures has made the U.S. the biomedical innovation capital of the world, bringing life-saving drugs and devices to patients and well over a million high-paying jobs to local communities.¹ This success has not gone unnoticed in the rest of the world, and other nations are now actively working to gain a competitive edge in various elements, whether through a focus on basic research or a streamlined approval process to bring new treatments to market more quickly.

It is clear that the discovery, development, and delivery process is a cycle, meaning that even data captured and analyzed at what some might consider the “end” of the process - the delivery phase - actively infuses new discovery and development of better treatments. The country that fully embraces the entirety of this cycle will be the innovation leader for the 21st Century. Thus, a key goal of the 21st Century Cures initiative is to help ensure it is the United States that charts this course.

As part of the 21st Century Cures initiative, the committee will issue a series of white papers seeking input and soliciting ideas on how Congress can help accelerate the discovery, development, and delivery of promising new treatments to patients. To accomplish our objectives, we must ensure that this cycle is fostered—not hindered—by the regulatory policies we have in place.

We know our goal is shared by the National Institutes of Health (NIH), Food and Drug Administration (FDA), and other agencies, as well as by our nation's patients and scientific pioneers in academia and industry. We also recognize that much work remains to be done. According to the President's Council of Advisors on Science and Technology (PCAST), “the pace of new therapeutic development has not kept up with the explosion of scientific knowledge.”²

¹ See MILKEN INSTITUTE, ACCELERATING INNOVATION IN THE BIOSCIENCE REVOLUTION: REPORT FROM THE 2011 LAKE TAHOE RETREAT 3 (Apr. 2012) [hereinafter “MILKEN REPORT”].

² PRESIDENT'S COUNCIL OF ADVISORS ON SCIENCE AND TECHNOLOGY, EXECUTIVE OFFICE OF THE PRESIDENT, REPORT TO THE PRESIDENT ON PROPELLING INNOVATION IN DRUG DISCOVERY, DEVELOPMENT, AND EVALUATION iii (Sept. 2012) [hereinafter “PCAST REPORT”].

Biomedical research and innovation, particularly at the molecular level, is happening at lightning speed alongside of, and supported by, equally breathtaking advancements in digital and personalized medicine, including the use of sensors, genomics, health information, and other technologies.³ Congress must proactively ensure that our nation's laws and regulations keep pace. We want to solicit ideas on how Congress can effectively and responsibly do so, and thus, as detailed below, seek input, answers, and feedback on the discovery, development, and delivery cycle.

Discovery

The first part of the innovation cycle is discovery. Thanks to the leadership of NIH, academic medical centers, and industry, the U.S. has led the way in early discovery. However, our leadership role is being threatened as other countries contribute more to basic research from both public and private sources. For instance, while the Human Genome Project was completed over a decade ago in the U.S., the Beijing Genomics Institute is now the world's largest genetic research center and, with the support of a number of American researchers, produces at least a quarter of the world's genomic data.⁴ While global research and discovery is a positive development, the U.S. must maintain its leadership role. How can we make sure that is the case? How much of the contributions should come from public and private sources? How can public-private partnerships further the discovery process?

While our nation's leadership has yielded important treatments for some patients, others still wait because the state of biomedical research and innovation in certain diseases is not as advanced. For example, although more than five million Americans are currently living with Alzheimer's disease, and despite the fact that the economic burden of the disease ultimately may exceed \$1 trillion per year without effective therapies, we still lack a basic understanding of the disease's underlying causes.⁵ How can we harness our nation's desire, human capital, and technological know-how to get to the bottom of what may cause Alzheimer's and other deadly diseases or conditions? How can we incentivize, coordinate, and accelerate research for diseases or conditions we know relatively little about?

In other areas, we have a better understanding at the molecular level about what biological mechanisms trigger the onset or proliferation of a particular condition or disease. Efforts are already underway to improve the tools scientists can employ to translate this information into potential therapies, including the work being done at the National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) and now through the Accelerating Medicines Partnership (AMP) at NIH. How can we best leverage advances in translational research, health information technology, and communications so that we can collectively "connect the dots" more quickly and start developing potential therapies and cures?

Development

³ See PETER HUBER, *THE DIGITAL FUTURE OF MOLECULAR MEDICINE: RETHINKING FDA REGULATION*, PROJECT FDA REPORT (May 2013) [hereinafter "HUBER, PROJECT FDA REPORT"]; See also ERIC TOPOL, *THE CREATIVE DESTRUCTION OF MEDICINE* (Jan 2012).

⁴ Michael Specter, *The Gene Factory*, *NEW YORKER*, Jan. 6, 2014, at 34.

⁵ See PCAST REPORT, *supra* note 2, at 5.

Development may be the most vital part of the innovation cycle. At its core, it is the process of translating ideas into reality with the goal of bringing treatments to patients and being rewarded for the pursuit. Other countries realize the importance of development and are establishing policies and incentives to attract companies and investors. The United States must take notice as well. For example, until recently, an average of 40 biotechnology companies a year were formed—in Cambridge, Massachusetts, alone—with the goal of translating basic research into the development of potential therapies for commercialization. Over the past several years, that number decreased to 15. In 2010, more biotechnology companies were formed in China than in the U.S.⁶ How are other countries attracting companies and investment? Should we adopt some of those policies, too? What else can we do to lead the way?

After years of hard work, investment, and collaboration, the aspiration is that the scientific understanding of a disease will reach a level justifying further investment in the development of potential drugs or devices. When such concepts reveal early promise, clinical trials may be conducted with the ultimate goal of producing safety and efficacy data sufficient for FDA approval of a product for marketing. Traditionally, clinical trials have been designed to demonstrate how an experimental treatment affects the symptoms of a condition or disease over time in a large, representative patient population compared to a placebo or other alternative. But based on the advances that have been made in personalized medicine and health information technology, including the use of real world data, is the randomized, double-blinded, placebo-controlled model the best approach in all cases? The timelines, size, failure rates, and costs of conducting trials are at all-time highs,⁷ with administrative and regulatory burdens often contributing to such increases. What can be done to help reverse these trends?

FDA's active participation in partnerships like the Biomarkers Consortium, the Critical Path Initiative, and the Clinical Trials Transformation Initiative is critically important. What has the agency learned from these partnerships, and have officials taken necessary steps to implement new data as broadly and consistently as possible? Much progress remains until efficient trials with flexible designs aided by innovative technologies are no longer the exception to the rule.⁸ How can these types of trials become the norm? Is there a better way to validate biomarkers and surrogate endpoints? What roles can NIH and other outside experts play in the process? What cultural or organizational issues must be addressed in order to effectuate these broader changes?

Based in large part on our bipartisan efforts in the Energy and Commerce Committee over the years, FDA has ample authority to evaluate new drug and device applications on an expedited basis using alternative trial designs in conjunction with a wide array of innovative biomedical, technological, and statistical tools. Recently, the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) significantly expanded the Accelerated Approval pathway and authorized a new Breakthrough Therapy designation that FDA already has utilized in connection with recent product approvals. In authorizing these new authorities, the committee was clear that:

⁶ See MILKEN REPORT, *supra* note 1, at 3-4.

⁷ See Malorye Allison, *Reinventing Clinical Trials*, NATURE BIOTECH. 41 (Jan. 2012).

⁸ See HUBER, PROJECT FDA REPORT, *supra* note 3, at 7-15.

A new generation of modern, targeted medicines is under development to treat serious and life-threatening diseases, some applying drug development strategies based on biomarkers or pharmacogenomics, predictive toxicity, clinical trial enrichment techniques, and novel clinical trial designs, such as adaptive clinical trials. As a result of these remarkable scientific and medical advances, the FDA should be encouraged to implement more broadly, effective processes for the expedited development and review of innovative new medicines intended to address unmet medical needs for serious or life-threatening diseases or conditions, including those for rare diseases or conditions, using a broad range of surrogate or clinical endpoints and modern scientific tools earlier in the drug development cycle when appropriate. This may result in shorter clinical trials for the intended patient population or targeted subpopulation without compromising or altering the high standards of the FDA for approval of drugs.⁹

The committee understands that FDA can only take full advantage of these broad authorities if the data presented to the agency justifies their utilization. But are there areas or opportunities where the agency is not using these authorities to their maximum potential where it should be? Is FDA structured and managed to enable the agency to rapidly incorporate innovative new approaches and technologies into its review processes? How can Congress ensure that the regulatory science keeps pace with advances in personalized medicine, including diagnostics?

Finally, recent analyses have shown that the cost of developing a new drug now exceeds \$1 billion—double the costs in the early 1980s—and that it takes upwards of 15 years from initial molecular targeting to bring a drug to market.¹⁰ Are the economic incentives and policies currently in place sufficient to encourage robust investment and promote innovation? How can we make sure that biomedical research and product development continues and attracts venture capital?

Delivery

Learning about the benefits and risks of a drug or device does not end when a clinical trial is completed or when FDA initially approves the product. In many ways, it is just beginning. Different uses for the drug or device are constantly being discovered, many times for treatment of different conditions and diseases. These conditions and diseases are often moving targets that will respond in a number of ways to various combinations of therapies in different patients with specific genetic characteristics. What else can be done to foster continued learning and investment in research after a drug or device, or combination thereof, has initial FDA approval? How can electronic health records and other health information technologies play a

⁹ Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, Pub. L. No. 112-144, § 901(a)(1)(B)-(C).

¹⁰ See Allison, *supra* note 8, at 42. See also WENDY H. SCHACHT AND JOHN R. THOMAS, CONG. RESEARCH SERV., R41114, THE HATCH-WAXMAN ACT: A QUARTER CENTURY LATER, at 7 (Mar. 13, 2012).

role? What uncertainties or barriers currently exist in post-market, real world delivery settings—legal, regulatory, commercial, or otherwise—and how should they be addressed? There are reports that diagnostic testing breakthroughs sit unrealized due to regulatory uncertainty and other market forces that deter translating such innovation into patient-centered solutions. What are the current barriers to bringing new testing discoveries to market, and how might we overcome them?

Communication about how certain treatments are working in certain patients is happening through a multitude of media around the globe. These conversations between and among doctors, patients, researchers, and scientists in academia and industry should be facilitated. This includes the free flow of data, research, and results related to what a therapy or combination of therapies does or does not do well in and in what types of patients. We need to harness the power of the Internet and social networks.

Further, FDA’s review of supplemental applications for new uses or changes to a product are governed by pathways established at a time when computers could not identify trends in statistical or clinical data anywhere close to the degree they can today, let alone what they will be capable of doing tomorrow. Considering these ongoing developments, should we be rethinking the supplemental approval processes and how real world data can be leveraged?

Overall, the policies we have in place must allow for delivery to serve as a platform for new discovery and development. Any legal or regulatory framework that slows this cycle is not only ignoring reality, but also discouraging hope.

Conclusion

To ensure that the U.S. owns the discovery, development, and delivery cycle and thus, remains the world leader in innovation, we need input, answers, and feedback. No idea is too small. No idea is too big. This is a cycle that ultimately touches every single American – whether they are a patient, loved one, caregiver, researcher, advocate, innovator, or government official. Advances in science and technology, as well as personalized medicine, present us with an enormous opportunity, but it’s going to take time and collaboration. We are interested in both how the individual pieces of the cycle can improve and modernize, but also how all the pieces of this cures cycle can work together more efficiently and effectively. To that end, we welcome any input or feedback on the questions raised in this white paper to cures@mail.house.gov by June 1, 2014. Our pursuit of 21st Century Cures is now underway.



21ST CENTURY CURES DISCUSSION DOCUMENT SUMMARY – JANUARY 27, 2015

Based on feedback received from patients, innovators, providers, regulators, and researchers during the 21st Century Cures initiative, it is clear that Congress must take bold action to accelerate the discovery, development, and delivery of promising new treatments and cures for patients and maintain our nation's standing as the biomedical innovation capital of the world. Energy and Commerce Committee Chairman Fred Upton (R-MI), along with Rep. Diana DeGette (D-CO), led this important conversation for the past year and with this discussion document begins the #Cures2015 journey to get this done for patients.

The discovery, development, and delivery process is a cycle, meaning that data captured and analyzed on the delivery side informs new discoveries and better, more targeted solutions for patients. While improvements to individual components of this cycle can make a meaningful difference, the United States must ensure that, in its entirety, the cycle is a constantly revolving generator of innovative new treatments and cures. Simply improving the individual components is not enough; we must continually monitor and ensure that the parts work together efficiently.

While the legislative language released today is far from perfect, with the aforementioned goals in mind, the discussion document includes provisions authored by both Republicans and Democrats that would: (1) incorporate patient perspectives into the regulatory process and help address their unmet medical needs; (2) build the foundation for 21st Century medicine; (3) streamline clinical trials; (4) accelerate the discovery, development, and delivery cycle and support continued innovation at our Federal public health agencies; and (5) modernize medical product regulation.

TITLE I—PUTTING PATIENTS FIRST BY INCORPORATING THEIR PERSPECTIVES INTO THE REGULATORY PROCESS AND ADDRESSING UNMET NEEDS

SUBTITLE A—PATIENT FOCUSED DRUG DEVELOPMENT

This provision (Section 1001), led by **Health Subcommittee Chairman Joe Pitts (R-PA)** and **Rep. Cathy McMorris Rodgers (R-WA)**, would build off of the Patient Focused Drug Development program at the Food and Drug Administration (FDA). Because no one understands a particular condition or disease better than patients living with it, FDA would be required to establish a structured framework for the meaningful incorporation of patient experience data into the regulatory decision-making process, including the assessment of desired benefits and tolerable risks associated with new treatments.

SUBTITLE B—SURROGATE ENDPOINT QUALIFICATION AND UTILIZATION

This provision (Sections 1021-1024), led by **Rep. Cathy McMorris Rodgers (R-WA)**, would establish a predictable, transparent process for FDA’s consideration, and possible qualification, of surrogate endpoints. The provision also would allow FDA to use private-public partnerships to qualify other types of biomarkers.

SUBTITLE C—APPROVAL OF BREAKTHROUGH THERAPIES

Section 1041, led by **Rep. Michael C. Burgess, M.D. (R-TX)**, would clarify that FDA may approve a drug that has received a breakthrough therapy designation under Section 506(a) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA) when early stage clinical data provides sufficient evidence under the current safety and efficacy standards, considering the risks and benefits of the drug and the risks associated with the disease or condition for which unmet medical needs exist.

SUBTITLE D—ANTIBIOTIC DRUG DEVELOPMENT

The Antibiotic Development to Advance Patient Treatment (ADAPT) Act (Sections 1061-1062), authored by **Reps. John Shimkus (R-IL), Gene Green (D-TX), Diana DeGette (D-CO), Ed Whitfield (R-KY), Anna Eshoo (D-CA), Morgan Griffith (R-VA), Eliot Engel (D-NY), Full Committee Vice Chair Marsha Blackburn (R-TN), and G.K. Butterfield (D-NC)**, would help foster the development of new antibiotics by supporting greater collaboration between industry and FDA around adaptive clinical trials and labeling changes.

Section 1063 would create a new transferable exclusivity program in order to spur additional investment in the area.

The President’s Council of Advisory on Science and Technology has recommended both of these proposals to help support the type of robust drug development that will be needed to ensure patients are protected from bacterial resistance.¹

Section 1064, led by **Reps. Peter Roskam (R-IL) and Danny Davis (D-IL)**, is the Developing an Innovative Strategy for Antimicrobial Resistant Microorganisms (DISARM) Act, which

¹ President’s Council of Advisors on Science and Technology: Report to the President on Combating Antibiotic Resistance, Executive Office of the President, September 2014.

would incentivize new drug development by improving the process of hospital payments for purposes of encouraging new drug development of antibiotic drugs for unmet medical needs.

SUBTITLE E—PRIORITY REVIEW FOR BREAKTHROUGH DEVICES

This provision (Sections 1081-1082), led by **Health Subcommittee Chairman Joe Pitts (R-PA)**, would establish a process at FDA for the designation and expedited review of devices that represent breakthrough technologies with the potential to address unmet medical needs. If FDA designates a medical device as such under Section 1161 and approves/clears it, Section 1162 would translate into Medicare and Medicaid transitional coverage benefits. As this policy is still under development, Section 1162 currently contains a placeholder.

SUBTITLE F—ACCELERATED APPROVAL FOR BREAKTHROUGH DEVICES

This provision (Section 1101) would establish an accelerated approval pathway for medical devices, similar to the pathway that currently exists for drugs.

SUBTITLE G—EXPANDED ACCESS

These sections (1121-1125), led by **Reps. Michael McCaul (R-TX) and Michael C. Burgess, M.D. (R-TX)**, are based on the Expanded Access Improvement Act and would place transparency requirements on certain drug companies regarding their expanded access programs (programs for patients to access drugs before they are approved). It also would create an expanded access task force to provide recommendations to Congress for further reforms of the program.

SUBTITLE H—FACILITATING RESPONSIBLE COMMUNICATION OF SCIENTIFIC AND MEDICAL DEVELOPMENTS

FDA's current rules and policies governing what drug and device developers may say about their own products were designed decades ago. Since then, the way that medicine is practiced and delivered and the way that information is communicated have fundamentally changed. Section 1141 includes placeholder language because the committee is working on a proposal that would clarify and rationalize these rules of the road so that scientific and medical developments can be shared with physicians, insurers, and researchers, with appropriate safeguards, in order to optimize patient care.

SUBTITLE I—MODERNIZING THE REGULATION OF SOCIAL MEDIA

This provision (Section 1161), led by **Rep. Billy Long (R-MO)**, would provide more certainty regarding the regulations of communications on social media by FDA.

SUBTITLE J—STREAMLINED DATA REVIEW

The provision (Section 1181) led by **Rep. Michael C. Burgess, M.D. (R-TX)**, would streamline the review process for adding indications to a drug label by allowing FDA to accept and review data summaries rather than full data packages.

SUBTITLE K—CURES ACCELERATION NETWORK

Section 1201 would provide the National Center for Advancing Translational Science (NCATS) of the National Institutes of Health (NIH) with more flexibility on the use and funding of Other Transaction Authority (OTA) so it can operate even more like the Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA).

Section 1202 would authorize additional funds for research on repurposing drugs for new uses. One of NCATS' projects involves finding new uses for old drugs (i.e., using a drug for cancer for a rare disease). Because these old drugs have no more patent life and generics have entered the market, there is little economic reason for a brand or generic manufacturer to conduct this research. To advance the science around repurposed drugs, this provision would authorize additional funding for NCATS.

SUBTITLE L—DORMANT THERAPIES

The provision (Sections 1221-1223) was introduced by **Senators Orrin Hatch (R-UT) and Michael Bennet (D-CO)** in December 2014 and is based on the MODDERN Cures Act, which has been spearheaded in the House by **Rep. Leonard Lance (R-NJ) and supported by 48 Republicans and 47 Democrats**.

The time and expense to develop therapies for complex diseases, such as Alzheimer's, pose unique challenges that make it harder to bring treatments and cures to market. In many ways, the current framework rewards companies for researching and developing treatments where development is relatively easier and faster, and it discourages investment in therapies for scientifically complex and rare diseases. The Dormant Therapies Act would address this issue by rewarding investment in treatments and cures for patients where there are unmet medical needs. It would allow innovators to choose a new pathway and receive a fixed year protection period for these therapies upon FDA approval. This change would shift research and development towards therapies based on scientific promise and patient need, rather than patent life. It also would reward investment in treatments and cures for complex diseases where it takes longer to develop safe and effective therapeutics.

SUBTITLE M—NEW THERAPEUTIC ENTITIES

The New Therapeutic Entities Act (Section 1241), led by **Rep. Gus Bilirakis (R-FL)**, would extend exclusivity for two years for significant improvements to existing molecules under Section 505(b)(2) of the FDCA. These improvements could include developing new delivery systems, new drug combinations, and new formulations that lead to less adverse events and increase patient benefits and adherence.

SUBTITLE N—ORPHAN PRODUCT EXTENSIONS NOW

This Orphan Drug Extension Act (Section 1261), led by **Reps. Gus Bilirakis (R-FL) and G.K. Butterfield (D-NC)**, would provide six months of additional market exclusivity for a drug if the company establishes that the drug treats a rare disease and receives a rare disease indication from the FDA on its label.

TITLE II—BUILDING THE FOUNDATION FOR 21ST CENTURY MEDICINE, INCLUDING HELPING YOUNG SCIENTISTS

SUBTITLE A—21ST CENTURY CURES CONSORTIUM ACT

This provision (Section 2001), led by **Rep. Cathy McMorris Rodgers (R-WA)**, would establish a public-private partnership to accelerate the discovery, development, and delivery in the United States of innovative cures, treatments, and preventive measures for patients. It would be led by a board composed of government leaders from NIH, FDA, and CMS and leaders from medical device companies, pharmaceutical companies, academic research institutions, patient groups, health plans, and others. While this Consortium is broader in scope, it is based on the success of the European Union’s Innovative Medicines Initiative.

SUBTITLE B—MEDICAL PRODUCT INNOVATION ADVISORY COMMISSION

This provision (Section 2021) would create the Medical Product Innovation Advisory Commission. This Commission, which is based on MedPAC, would advise Congress on issues related to the discovery-development-delivery cycle.

SUBTITLE C—REGENERATIVE MEDICINE

This provision (Section 2041) would require FDA to update its guidance on surrogate and intermediate endpoints for the accelerated approval of regenerative medicine products.

SUBTITLE D – GENETICALLY TARGETED PLATFORM TECHNOLOGIES FOR RARE DISEASES

This provision (Section 2051) would clarify the accelerated approval pathway to enable FDA to rely on data from products that utilize similar genetically targeted platform technology.

SUBTITLE E—SENSIBLE OVERSIGHT FOR TECHNOLOGY WHICH ADVANCES REGULATORY EFFICIENCY (SOFTWARE)

This provision (Sections 2061-2063), includes language from the recently released discussion draft based on H.R. 3303, the SOFTWARE Act, which was introduced by **Full Committee Vice Chair Marsha Blackburn (R-TN), Health Subcommittee Ranking Member Gene Green (D-TX) and Reps. Greg Walden (R-OR), Diana DeGette (D-CO), and G.K. Butterfield (D-NC)**. The language would help provide regulatory certainty for those developing apps and health information technologies.

SUBTITLE F—BUILDING A 21ST CENTURY DATA SHARING FRAMEWORK

These sections (Sections 2081, 2082, 2085, 2086, 2087, 2088, 2091, and 2092), led by **Reps. Morgan Griffith (R-VA), Leonard Lance (R-NJ), and Larry Bucshon, M.D. (R-IN)**, would establish a data sharing framework to enable (1) patients and physicians to better identify ongoing clinical trials, thereby increasing opportunities for patients in need of a treatment, (2) researchers and developers to use Medicare data for the purposes of improving the quality of patient care, and (3) a process for Congress to address other issues identified by the President's Council of Advisors on Science and Technology so that data can continue to fuel all areas of the 21st Century Cures cycle.²

SUBTITLE G—UTILIZING REAL-WORLD EVIDENCE

This provision (Section 2101), led by **Rep. Michael C. Burgess, M.D. (R-TX)**, would authorize FDA to utilize real world evidence and require FDA to issue guidance on collecting such evidence.

SUBTITLE H—COVERAGE WITH EVIDENCE DEVELOPMENT

The provision (Section 2121), led by **Rep. John Shimkus (R-IL)**, would address the long and sometimes costly process that new technology developers must go through to secure CMS coverage, while reducing seniors medical costs by allowing for Medicare beneficiaries to secure coverage from the program for products that are the subject of the clinical trial in which they participate.

SUBTITLE I—COMBINATION PRODUCTS

Sections 2141-2142, led by **Rep. Gus Bilirakis (R-FL)**, would require FDA to set forth additional guidance on the review process for products that include both drugs and devices.

SUBTITLE J—MODERNIZING REGULATION OF DIAGNOSTICS

This provision (Section 2161) includes placeholder language.

SUBTITLE K—INTEROPERABILITY

This provision (Section 2181) includes placeholder language as **Rep. Michael C. Burgess, M.D. (R-TX)** continues to work toward the goal of a national interoperable health information infrastructure.

SUBTITLE L—NIH – FEDERAL DATA SHARING

This provision (Section 2201), led by **Health Subcommittee Chairman Joe Pitts (R-PA)**, would require those receiving NIH grants to share their data, subject to confidentiality and trade secret protections.

² President's Council of Advisors on Science and Technology: Report to the President: Big Data and Privacy: A Technological Perspective, Executive Office of the President, May 2014

SUBTITLE M—ACCESSING, SHARING, AND USING HEALTH DATA FOR RESEARCH PURPOSES

Section 2221 would unlock the research potential of data siloed in health care facilities across the country and enable patients who want to play a more proactive role in finding better treatments or a cure for their disease to do so in a responsible manner that continues to protect their privacy.

SUBTITLE N—21ST CENTURY CHRONIC DISEASE INITIATIVE ACT

This provision (Section 2241) would require the Secretary of Health and Human Services (HHS) to develop a plan to carry out a longitudinal study designed to improve the outcomes of patients with chronic disease.

SUBTITLE O—HELPING YOUNG EMERGING SCIENTISTS

These sections (2261-2262), authored by **Rep. Andy Harris (R-MD)**, would establish a program at NIH to help young emerging scientists.

SUBTITLE P—FOSTERING HIGH-RISK, HIGH-REWARD SCIENCE

This provision (Section 2281), led by **Rep. Andy Harris (R-MD)**, would require NIH to support projects that pursue innovative approaches to major challenges in biomedical research that are high-risk, but have the potential to lead to breakthroughs.

SUBTITLE Q—PRECISION MEDICINE

This provision (Section 2301) includes placeholder language.

TITLE III—MODERNIZING CLINICAL TRIALS

SUBTITLE A—CLINICAL RESEARCH MODERNIZATION ACT

This provision (Section 3001-3002), led by **Reps. Cathy McMorris Rodgers (R-WA) and Diana DeGette (D-CO)**, would help streamline the institutional review board (IRB) process, particularly for clinical trials conducted at multiple sites, by minimizing regulatory duplication and unnecessary delays.

SUBTITLE B—BROADER APPLICATION OF BAYESIAN STATISTICS AND ADAPTIVE TRIAL DESIGNS

This provision (Section 3021), led by **Rep. Chris Collins (R-NY)**, would encourage the broader application of Bayesian statistics and adaptive trial designs.

SUBTITLE C—POST-APPROVAL STUDIES AND CLINICAL TRIALS

This provision (Section 3031), sponsored by **Rep. Chris Collins (R-NY)**, would ensure that FDA and sponsors periodically evaluate whether post-approval studies remain scientifically warranted.

SUBTITLE D—PEDIATRIC RESEARCH NETWORK IMPROVEMENT

This provision (Section 3041), led by **Rep. Cathy McMorris Rodgers (R-WA)**, would require NIH to implement the National Pediatric Research Network Act, which was established as part of the PREEMIE Reauthorization Act (P.L. 113-55).

SUBTITLE E—GLOBAL PEDIATRIC CLINICAL TRIAL

This provision (Section 3061), led by **Health Subcommittee Chairman Joe Pitts (R-PA)**, would set forth a Sense of Congress that NIH and FDA should work with European Union, industry, and others to establish a global pediatric clinical trial network.

TITLE IV—ACCELERATING THE DISCOVERY, DEVELOPMENT, AND DELIVERY CYCLE AND CONTINUING 21ST CENTURY INNOVATION AT NIH, FDA, CDC, AND CMS

SUBTITLE A—NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

Section 4001 – NIH research strategic investment plan

Section 4001, based on the work of **Rep. Andy Harris (R-MD)**, would require NIH to issue a strategic plan.

Section 4002 – Biomedical research working group to reduce administrative burden on researchers

Section 4002, led by **Rep. Andy Harris (R-MD)**, would establish a working group composed of NIH and stakeholders to provide recommendations on how to streamline the grant process for researchers.

Section 4003 – NIH travel

Section 4003 contains a placeholder.

Section 4004 – Increasing accountability at the National Institutes of Health

Section 4004, based on the work of **Chairman Emeritus Joe Barton (R-TX)** and **Rep. Andy Harris (R-MD)**, would provide the NIH Director with more authority over the institutes and centers at NIH.

Section 4005 – GAO report on Common Fund

Section 4005, authored by **Chairman Emeritus Joe Barton (R-TX)**, would require the Government Accountability Office to conduct a study on the NIH's Common Fund.

Section 4006 – Exemption for the National Institutes of Health from the Paperwork Reduction Act requirements

Section 4006, led by **Rep. Leonard Lance (R-NJ)**, would exempt certain NIH research activities from the Paperwork Reduction Act.

Section 4007 – Additional Funding for NIH Common Fund

Section 4007 would authorize additional funding for the NIH Common Fund.

Section 4008 – Additional Funding for NIH Brain Research

Section 4008, based on the work of **Rep. Tim Murphy (R-PA)**, would authorize funding for the NIH's BRAIN initiative.

Section 4009 – NCATS Phase IIB Restriction

Section 4009 would remove NCATS' phase IIB clinical trial funding restriction.

SUBTITLE B—ADVANCING RESEARCH FOR NEUROLOGICAL DISEASES

This provision (Section 4021), led by **Reps. Michael C. Burgess, M.D. (R-TX) and Chris Van Hollen (D-MD)**, would require the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) to set up a surveillance system for neurological diseases.

SUBTITLE C—VACCINE ACCESS, CERTAINTY, AND INNOVATION

These provisions (Sections 4041- 4048, 4061-4063), led by **Rep. Renee Ellmers (R-NC)**, would provide certainty and transparency with respect to the regulation of vaccines, including with respect to CDC and CMS.

SUBTITLE D – REAGAN-UDALL IMPROVEMENTS

This provision (Section 4081), led by **Full Committee Vice Chair Marsha Blackburn (R-TN)**, would improve the Reagan-Udall Foundation.

SUBTITLE E—FDA HIRING, TRAVEL, AND TRAINING

This provision (Section 4101) contains placeholder language.

SUBTITLE F—FDA SUCCESSION PLANNING

These provisions (Sections 4121-4122), led by **Health Subcommittee Vice Chair Brett Guthrie (R-KY)**, would ensure that FDA staff has the ability to continue to improve their expertise and that FDA develops a succession plan for management positions.

SUBTITLE G—DISPOSABLE MEDICAL TECHNOLOGIES

This provision (Section 4141), led by **Rep. Renee Ellmers (R-NC)**, would reform the coverage requirements under the Medicare program for certain disposable medical technologies.

SUBTITLE H—LOCAL AND NATIONAL COVERAGE DECISION REFORMS

This provision (Section 4161), led by **Health Subcommittee Vice Chair Brett Guthrie (R-KY)**, would reform the Medicare local coverage determination (LCD) process. It also includes a request for additional ideas.

SUBTITLE I—TELEMEDICINE

This provision (Section 4181), led by **Health Subcommittee Chairman Joe Pitts (R-PA), Full Committee Ranking Member Frank Pallone (D-NJ) and Reps. Gregg Harper (R-MS), Doris Matsui (D-CA), Bill Johnson (R-OH), Peter Welch (D-VT), Greg Walden (R-OR), and Bob Latta (R-OH)**, would advance opportunities for telemedicine and new technologies to improve the delivery of quality health care services to Medicare beneficiaries.

SUBTITLE J—REVISE IPPS NEW TECHNOLOGY ADD-ON PAYMENT (NTAP) REIMBURSEMENT AMOUNTS

This provision (Section 4201) would provide more transparency regarding the new technology add-on payment (NTAP) reimbursement process.

SUBTITLE K—LOWERING MEDICARE PATIENTS OOP COSTS

This provision (Section 4221), led by **Rep. Gus Bilirakis (R-FL)**, would allow seniors to better identify the out of pocket costs they might face for a given treatment or service and pick the service that is right for them and their budget.

SUBTITLE L—GLOBAL SURGERY SERVICES RULE

This provision (Section 4241), led by **Rep. Larry Bucshon, M.D. (R-IN)**, would prevent the implementation of the global surgery services rule, which does away with bundled payments for surgeons.

SUBTITLE M—PROVIDERS CONSOLIDATION AND MEDICARE PAYMENTS EXAMINED THROUGH EVALUATION

This provision (Section 4261), led by **Rep. Michael C. Burgess, M.D. (R-TX)**, would require CMS to analyze and seek public input on how proposed Medicare payment policies would affect the consolidation of providers and payers.

SUBTITLE N—MEDICARE PART D PATIENT SAFETY AND DRUG ABUSE PREVENTION

This provision (Sections 4281-4284), led by **Reps. Gus Bilirakis (R-FL), Ed Whitfield (R-KY), Billy Long (R-MO) and Ben Ray Lujan (D-NM)**, would help prevent high-risk Medicare beneficiaries from abusing controlled substances.

SUBTITLE O—ACCELERATING INNOVATION IN MEDICINE

This provision (Section 4301), led by **Rep. Erik Paulsen (R-MN)**, would establish a program that allows for patients to access medical device treatments sooner than otherwise would be available.

SUBTITLE P—MEDICARE PHARMACEUTICAL AND TECHNOLOGY OMBUDSMAN

This provision (Section 4321), led by **Rep. Susan Brooks (R-IN)**, would establish an ombudsman at CMS to allow medical device and pharmaceutical companies to appeal decisions and better understand the reasoning behind Medicare coverage decisions.

SUBTITLE Q—ENSURING LOCAL MEDICARE ADMINISTRATIVE CONTRACTORS EVALUATE DATA RELATED TO CATEGORY III CODES

This provision (Section 4341) would ensure that local Medicare Administrative Contractors review all data before making coverage decisions on Category III codes.

SUBTITLE R—ADVANCING CARE FOR EXCEPTIONAL KIDS

This provision (Sections 4361-4362), led by **Chairman Emeritus Joe Barton (R-TX) and Rep. Kathy Castor (D-FL)**, would establish a Medicaid and CHIP Care Coordination program for children with medically complex conditions.

SUBTITLE S—CONTINUING MEDICAL EDUCATION SUNSHINE EXEMPTION

This provision (Section 4381), based on H.R. 293, which was introduced by **Reps. Michael C. Burgess, M.D. (R-TX) and Peter DeFazio (D-OR)** would clarify that peer-reviewed journals, journal reprints, journal supplements, and medical textbooks are excluded from the reporting requirement under the Sunshine Act.

SUBTITLE T—MEDICAL TESTING AVAILABILITY

This provision (Section 4401), based on H.R. 298, which was introduced by **Reps. Michael C. Burgess, M.D. (R-TX) and Jackie Speier (D-CA)**, would clarify the law regarding Research Use Only (RUO) labeled products.

TITLE V—MODERNIZING MEDICAL PRODUCT REGULATION

SUBTITLE A—MANUFACTURING INCENTIVES

This provision (Section 5001), led by **Health Subcommittee Vice Chair Brett Guthrie (R-KY)**, would provide incentives for manufacturing generic drugs here in the U.S.

SUBTITLE B—21ST CENTURY MANUFACTURING

This provision (Section 5021), led by **Health Subcommittee Vice Chair Brett Guthrie (R-KY)**, would require FDA to update its guidance regarding novel manufacturing techniques.

SUBTITLE C—CONTROLLED SUBSTANCE MANUFACTURING AND EXPORTS

This provision (Section 5041), led by **Health Subcommittee Chairman Joe Pitts (R-PA)**, would provide U.S. pharmaceutical companies with a level-playing field regarding controlled substances exports.

SUBTITLE D—MEDICAL DEVICE REFORMS

Section 5061 – Third-party quality system assessment

Section 5061, led by **Rep. John Shimkus (R-IL)**, would allow FDA to rely on third party accredited bodies to certify minor manufacturing changes.

Section 5062 – Valid scientific evidence

Section 5062, led by **Rep. John Shimkus (R-IL)**, would clarify that valid scientific evidence includes well-documented, real world evidence gathered from clinical registries and studies published in peer-reviewed journals.

Section 5063 – Training and oversight in least burdensome means concept

Section 5063, led by **Rep. John Shimkus (R-IL)**, would ensure that FDA reviewers are trained on the least burdensome concept.

Section 5064 – Recognition of standards

Section 5064, authored by **Rep. John Shimkus (R-IL)**, would improve the process of government recognition of appropriate standards set by the medical community.

Section 5065 – Notification of marketing of certain class I devices

Section 5065, led by **Health Subcommittee Vice Chair Brett Guthrie (R-KY)**, would streamline the process of marketing Class I medical devices.

Section 5066 – General and specific uses

Section 5066, led by **Rep. John Shimkus (R-IL)**, would streamline the 510(k) process for medical devices.

Section 5067 – Humanitarian device exemption application to in vitro diagnostics

Section 5067, led by **Rep. Leonard Lance (R-NJ)**, would allow FDA the authority to apply the Humanitarian Device Exemption (HDE) to areas that impact more than 4,000 patients where the public health requires a greater availability to treat or diagnose such patients and there is no alternative.

Section 5068 – Advisory committee process

Section 5068, led by **Rep. John Shimkus (R-IL)**, would streamline the FDA committee advisory process.

SUBTITLE E—SUPPLY CHAIN SECURITY FOR DEVICES

This provision (Sections 5081-5088), led by **Rep. Bob Latta (R-OH)**, would establish a national framework for licensure of medical device wholesalers and third-party logistics providers, similar to what Congress enacted for prescription drugs in the Drug Quality and Security Act (P.L. 113-54).

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、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）という言葉をご存知であろう。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。奇しきものか、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、参加してくださる方に、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、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と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を外注し、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役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みる必要がある。薬づくりの主役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) 現実には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ボル 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

健康医療分野に関係す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、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みえる。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いない、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（最近関係し始めた）**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 との連携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/siryou03.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巡る（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）

オープンな研究協力ネットワーク ORCnet 構築試案（暫定版）

以下の文書は、下記の連続セミナーの第6回のパネル討論（Expert Panel）のための資料である。文責はこの会合の世話人の一人である神沼二眞（サイバー絆研究所）にあるが、内容について、関係者全員の合意を取り付けたものではないことをお断りしておきたい。

1. はじめに

キャドゥアライアンス/ICA の活動である連続セミナー「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」（<http://join-ica.org/ws/14rdseminar.html>）の世話人たちは、この事業の発展的な後継活動として、セミナーシリーズの継続と、我が国における「薬づくりの新しい R&D モデル」を実践するための先導的な試みとしての「薬づくりへの ICT 活用を加速するためのパートナーリング実験」を提案したいと考えている。前者の活動はこれまでのようなセミナーの継続であるが、後者の活動は主に薬づくりに関与している国の研究機関、製薬会社、ソリューション企業、大学、患者や生活者の団体 NGO など、立場と専門を異にする関係者たちが参加した作業グループ WG（Working Group）を複数立ち上げて、新たな「実験」のための可能性の検証や実行計画の策定を目的とした、予備的な調査と共同作業を行う Feasibility Study である。その詳細については、他の資料に譲るが、ここではその中核となる「オープンな研究協力ネットワーク Open Collaboration Network 構築」計画の概要を説明したい。

2. 「オープンな研究協力ネットワーク」のイメージ

このネットワークは、薬づくりに関心をもっている立場を異にする研究者や関係者たちが、オープンな雰囲気での交流の機会をもち、情報交換することで、より効率的かつ効果的に学んだり研究したりしてゆけるような人と人との繋がり、つまり「コミュニティ」と想定している。そのようなコミュニティの主な構成員は、基本的に、参加する個人が自ら意思決定のできる独立した研究者である必要がある。したがって意思決定が所属機関に強く依存している企業の研究者の場合には、このコミュニティへの参加ことに多少の抵抗感があると思われる。そこでこのコミュニティは、意思決定が比較的簡単な国の研究機関やアカデミアや NGO の研究者がネットワークの骨格を形成し、そこに製薬企業あるいは製薬関連の支援会社の研究者が協力あるいは参加するのがよいと考えている。

そのモデルの一つは神沼らが 5 年ほど前に当時の CBI 学会に提唱した CBI Work Plaza 構想である。その構想は、キャドゥプラットフォーム CADU Platform として現在のキャドゥアライアンス（そして ICA の）事業として継承されている。ただし、この事業は薬づくりでも、情報計算技法 ICT の活用に焦点を絞っている。その後米国では、同様な趣旨のより本格的な組織である Academic Drug Discovery Consortium (ADDC) が 2012 年に結成されている。ここでは ICT だけでなく薬づくり一般を視野に入れているが、現時点では、Early Stages が中心になっている。情報計算技法に関しては同様な精神のオープンな研究基盤協力組織が欧州でも複数設立されているようである。

このようなオープンなコミュニティは、薬づくりに関与する研究者のパートナーリングによる仕事の仕方に影響を与える基盤的な環境として重要である。残念ながら日本には、まだそのような組織が存在していない。そこで我々が提唱するパートナーリング実験では、そのようなコミュニティづくりを最も重要な

目標としている。そのための最初の仕事は、呼び掛けるべき研究者や法人や団体の候補リストを作成することである。

注)

・CBI 学会への神沼の提案については、下記資料の中で紹介されている。

CBI 学会 2010 年大会 3 日目のミニ・シンポジウムの背景資料

http://cbi-society.org/cbi/taikai/taikai10/document/Sep_17_background.pdf

・Academic Drug Discovery Consortium のサイトは (<http://addconsortium.org/>)。参考文献としては、B. S. Slusher et al. Bringing together the academic drug discovery community, Nat Rev Drug Discov. 12(11): 811–812, 2013 を参照。

3. コミュニティの機能

このコミュニティの主な機能は、

- (1) 製薬会社以外の薬づくりに関心をもっている国やアカデミアや NGO など研究者や研究施設 Centers やそれらが提供しているサービス、学術集会、教育プログラム、求人、研究資金などの情報提供、共同研究の呼び掛けなどの情報交換、
 - (2) 薬づくりを加速する Translational/Regulatory Research に関する情報交換、
 - (3) 薬づくりへの ICT 活用を加速するための情報交換、
 - (4) 薬づくりへの ICT 活用を加速するための学習教育の機会提供、
 - (5) 上記の機能のための事務的な支援 Logistics、
- である。

ここでは、いわゆる「アカデミア創薬」で問題になる、技術移転の円滑化 (Strategic Alliances for Technology Transfer) や知的所有権 IP (Intellectual Property) 管理などは活動の対象外としている。そうした課題については、すでに多くの議論がなされ、企業や大学でも対応がなされている。

また、我々の提唱するコミュニティの特徴は、秘密保持契約をする必要がない自由な交流が可能な範囲での活動に焦点を合わせていることである。ただし、そこからより深い交流が生まれるのを妨げるものでなく、個別の Consortium や共同研究が多数生まれてくる触媒の役を果たすことをめざしている。

4. 加速すべき Translational Sciences の課題

サイトを参照すればわかるが、米国のアカデミア創薬の連携組織である ADDC の機能は上記 3 の (1) だけである。我々が提唱するコミュニティには、(2) の機能を加えている。その理由は、米国では、Translational Research を加速するために NIH に NCATS が 2011 年に設立されており、Regulatory Research の機能を担う FDA や NIH の部署も我が国のそれよりもともと強固だからだ。したがって米国ではアカデミアが敢て Translational Research を掲げる必要はなく、そうした趣旨の NIH の研究費に応募すればよいだけである。だが日本では NCATS や IMI のような国の (後押ししている) 機関がまだ機能していない。

そこで我々のパートリング実験では、目標の一つを、「薬づくりを加速する Translational Science/Research や Regulatory Science/Research の具体的な内容を明確にすること」、にしている。そのような努力は調査研究になるが、その出発点は、米国の NCATS や欧州の IMI (Innovative Medicine Initiative) などが取り組んでいる課題をしらべてみることである。簡単のために以下では、NCATS の動きに注目してみる。

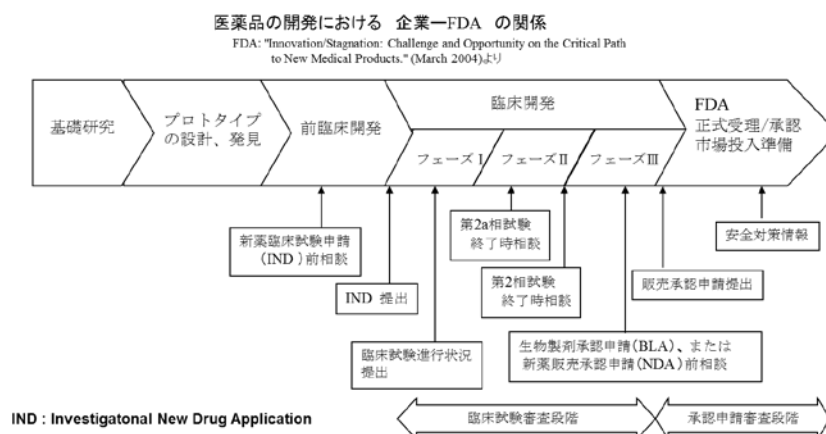


図 1. いわゆる製薬会社のパイプライン

NCATS の取り組みをサイト (<http://www.ncats.nih.gov/>) のコンテンツから概観すると、第 1 に挙げられているのが希少疾患 rare diseases への取り組みで、ここでは国際的な取り組み重要視されている。これについては、日本でも取り組みがなされている。より一般的な患者が多い疾患群への取り組みは “Re-engineering Translational Sciences” という事業にまとめられている。ここでは医薬品の研究開発過程として以下の項目が挙げられている。

- Initial identification of the intervention idea.
- Product prototype development.
- Testing for safety, accuracy and efficacy in model systems.
- Several types of clinical trials.
- Approval by the U.S. Food and Drug Administration.
- Integration of the new treatment into clinical care.
- Continued monitoring of efficacy and any side effects associated with long-term use.

これらはいわゆるパイプラインに沿った区分である（図 1）が、そのさらに上流に位置するのがアイデアの源泉になっている生物医学の基礎研究である。そこには例えば簡便なモデル動物を使った基礎研究から臨床医学で得られている知見までが含まれている。そうした研究には NIH を最大の研究費の提供者としてさまざまな資金の供給源が存在している。パイプラインの最終段階の臨床試験と FDA への適応申請は、製薬会社の長年の経験に負うところが大きい。

それら2つの領域の間、とくに前臨床開発 **Pre-clinical Study** と呼ばれる領域は、長年マウスとヒトという基本的に2つの系の間のギャップを埋める複雑かつ経験的な努力に頼ってきた。この部分に大きな改良の余地があるというのが、最初の **Translational Sciences** のアイデア、つまり **NCATS** が生まれる力になった（現在の **NIH** の長官） **F. コリンズ** の認識のようだ。

ただ現在の **NCATS** の取り組みをみると、前長官の時代、つまり **NIH** の **Roadmap** による事業も含まれている。**The Chemical Genomics Center (NCGC)** などはその例である。これは日本でもよく知られている **NIH** の **Molecular Library** であり、大学のスクリーニングセンターやアカデミア創薬研究は、こうした動きを嚆矢としている。ただし **NIH** からのこれらのセンターへの資金供給はすでに（2014年で）終わり、各センターは自力で生き残るための努力を開始している。**ADDC** の結成もその産物であるようにも見える。

この構想を刷新したのが2014年から始まった **Illuminating the Druggable Genome (IDG) Program** のようだ。この計画の狙いは、薬の標的となるタンパク質を正確に見極めることだが、そのためには複雑なタンパク質の性質を正しく理解することが前提となる。そこに進歩の著しい「ゲノム解読」技術を活用しようというのが狙いのである。これにはゲノムの基礎からノックアウトマウス、臨床医学までの幅広い知識が必要であり、多くの研究者が関与することになるが **IDG** プログラムはそれらの研究者の活動や協力を触媒する基盤づくりをめざしているように見える。さらに注目すべきは、標的候補としてとくに **GPCR**、核内受容体、イオンチャンネル、キナーゼという薬づくりに重要な4種類のタンパク質に関する基礎知識を集積する仕組みをつくらうとしていることだ。

これは神沼らがかつて **CBI** 学会に提案した、「がん (**Kinase**)、肥満や糖尿病などの代謝性疾患 (**Nuclear Receptors**)、うつ病や神経変性症 (**GPCR**、イオンチャンネルなど)、免疫性疾患のような、主要な疾患とその標的となるタンパク質ファミリーに関わる知見を、オープンに集積してサイトに置いてそれぞれの分野の研究者たちの研究を加速する」、というアイデアによく似ている（免疫性疾患の標的タンパク質ファミリーはまだ挙げられていないようだ）。実際に **NCATS** の **IDG** 事業では、そうした「知識を集積し提供するサイト **Knowledge Management Center (KMC)**」とそれを支える研究費の受け皿となるコンソーシアムの形成に動き出している (<https://commonfund.nih.gov/idg/overview>)。

このような仕組みづくりは、日本の **Translational Sciences (TR)** 支援にはまだ見られない発想ではないか、というのが我々の作業仮説である。日本の **TR** は、「産学連携の流れを汲み、学のシーズを産に移管して産業化を加速する」活動に焦点が合わされているような印象を受ける。米国や欧州の動きを参考とする我々が提唱しているコミュニティは、個別のケースを繋ぐことより、連絡することで新しいフロンティアを開拓する挑戦的課題や **Consortium** が継続的に生まれてくるような仕組みづくりをめざしている。そこでは薬づくりをより広い視野で捉え、必要な技術も現在ある技術だけではなく、未来思考で考えるという取り組みである。薬づくりには様々なこれまで以上に様々な領域の専門家が関わることになる。そのような結びつきはダイナミックに生成消滅する。それは絶えざる挑戦であり、そうした挑戦を容認する仕組みづくりが必要になる。我が国が遅れているのは、そうした仕組みづくりにあるよう

に見える。例えば、大学におけるスクリーニング施設は、日本にもあり、よく知られている。しかし、そこでの実態は大きく違っているように見える。その違いは、それらのスクリーニング施設が、大学あるいはさらに広い環境の中に、どのように埋め込まれているかにある。

注) これについては、例えば下記の文献を参照。

M. R. Arkin et al, UCSF Small Molecule Discovery Center: Innovation, Collaboration and Chemical Biology in the Bay Area, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 17: 333-342, 2014.

なぜこのような違いが生じているか。一つの答えは、「米国のこのような仕組みは、ゲノム解読をどうしたら国民の医療サービスの違いに反映させられるかを長く考えてきた研究者であるリーダーの問題意識から生まれてきたからだ」、というものだ。いずれにしても我々の仮説が正しければ、日本の薬づくりを加速する環境をつくるためには、研究者が問題提起をする必要があるのではないかと考える。我々の提案するコミュニティづくりは、そのような「問題提起がなされる話し合いの機会を準備すること」だともいえる。

5. 基盤的なイノベーション技術あるいは領域

我々の提案しているコミュニティづくりでは、トップダウンの呼び掛けではなく、最初に専門性や共通な課題で結ばれうるようなより小さな（サブ）コミュニティをいくつも立ち上げ、次にこれらの間を「Vision が共有できる仲間」として繋いでいくという、ボトムアップ方式を考えている。ここで重要なのは、どのような規範によって最初のサブコミュニティをまとめるかである。問題は、最小単位となるそうしたサブコミュニティをどう形成するかである。

そこで我々は、個人や団体を2つの属性によって区分することにした。ひとつは

もうひとつはパイプラインに沿った研究者の区分であり、ひとつは、薬づくりを革新するような研究や技術の進歩であり、つまりはイノベーションからの区分である。その属性の一つはもうひとつは、パイプラインのどの段階に関係しているかである。前者は手段であり、後者はその手段によって革新すべき薬づくりに関わる仕事の領域になる。

現在の NCATS の取り組みでは、この両者が混在した形で **Translational Sciences** を加速する課題として列挙されている。我々は、手段領域と目的領域を明確に区分した方が取り組みへの見通しがよくなると考えている。この節では前者について説明し、次の6節で後者について説明する。

薬づくりを革新するよう研究あるいは技術（イノベーション）としては以下を考える：

- NGS：関連する Genetics/Genomics/Meta-Genome など。
- ヒトに共生する微生物：腸内細菌などの解明。
- exRNA: Extracellular RNA communication
- 多能性細胞 ESC/iPSC すなわち Cell Reprogramming Technologies (CRT)
- Tissue chip and other novel models of safety and efficacy screening。

- ・分析・生体計測・技術：簡便な Wearable/Wireless Sensors を含む。
- ・ICT の活用：ネット第2革命の道具, Big Data to Knowledge。

ここには NGS のようにすでに大きな影響を与えている技術もあるし、tissue chip/dish のようなまだ開発途上であるが期待されている技術も含まれている。

これらの技術が、次に述べるパイプラインのどの段階に関係しているのかを分析してみる作業が、我々が提案する実験の一部であるが、上記のイノベーション領域は、お互いに複雑に絡み合っている。分析や計測は科学の基本であり、そうした技術開発は、他の領域に影響を与える。ICT は、それらの何処にでも入り込める万能機械であり、実験結果を統合して知識の産生に結びつける普遍情報（知識）システムでもある。

ただし、いずれのイノベーションも個別の薬の開発だけでなく、薬づくり全体に影響を及ぼす基盤的技術であるところに特徴がある。またこれら一つ一つのイノベーション技術の発展には、多数の研究者や専門家が関係している。しかも、それらの課題自身、猛烈に進歩している。さらにイノベーションはまだ新たに登場してくるだろう。したがってそのすべてを包括的に分析することは不可能である。だが我々のコミュニティでは、ICT の活用にとくに焦点を合わせているので、その視点から対象者を絞ることにする。

6. パイプラインと非パイプライン的な視点

上記5で取り上げた進歩が著しいイノベーション技術が、パイプラインの特定のブロックにおける、これまでの仕事の仕方をどのように変化させるかを検討するには、製薬会社のそうした部門の現役あるいは OB 研究者の参加が必要である。そこでは単一の技術の影響だけでなく、複数のイノベーション技術の相乗的な影響をしらべる必要がある。したがって、それぞれにおいて薬づくりと基盤技術の双方の研究者を網羅した学際的な調査研究班 Working Group (WG) が必要である。以下にそうした WG の事例を NCATS の事業項目に対応させて列挙してみる。課題名の括弧内は NCATS の事業名である。

薬の標的探索の Landscape の変化 (IDG program や Therapeutic target validation)

疾患関連遺伝子や薬の開発に関係した遺伝子 Druggable genes、タンパク質、疾患の機序の解明などは、製薬会社のパイプラインより前に位置する基礎的な研究である。これまでの（1980 年代までの）製薬会社は、標的探索までを自分たちの仕事に位置づけていたが、先進国における生物医学への公的研究費の注入の結果、現在そうした研究の主な担い手はアカデミアに移っている。またヒトゲノム解読計画が完了した 2000 年以後の基礎方法論は、GOP/N-DT (Genome-Omics-to-Path/Net to Disease Mechanisms & Targets) という流れになっている。

この領域では、モデル生物研究を含む膨大な基礎研究、NGS (GWAS) による疾患遺伝子の探索、腸内細菌の影響、オミックスの進歩、経路網の推定、疾患の機序解析、疾患経路網推定と薬物標的候補の探索、その検証など、疾病ごとに大きく違う知識や技法が必要とされる。この領域では疾患モデルとし

ての患者由来の iPS 細胞や、信号伝達の担い手としての Extracellular RNA (exRNA) など多くのノーベーションが進行している。

つまり薬づくりの最初の段階である探索研究は、生物医学の猛烈な進歩の影響を常に受けている。したがって新しい研究の潮流を掴む絶えざる努力が必要であり、アカデミアの成果を追っていなければならない。ところが最近では膨大な研究予算が投入されているこの分野での研究の再現性の低さが問題になっている。例えばマウスを使ったがん研究に役立ちそうな基礎研究などは、もし再現性がなければ、その研究を信じて開発研究を開始した会社に大きな損害をもたらす。問題は論文の捏造より、再現性の低さにある。そのような問題には、競争相手になるかもしれない企業同士が連携して対処するのも賢明な策であろう。Phenotypic Screening、Biomarker 探索、NIH の AMP プロジェクトなどは、そうした新しい呉越同舟モデルの事例のように思われる。

ICT の視点から言えば、GOP/N-DT (ゲノム解読とオミックス解析から疾患の機序と経路網を解析して薬の標的を探索する) の流れに対応できる情報計算技法の専門家の養成が急務である。これは日本ではとくに対応が難しい問題を含んでいる。それは、これらの専門家のパートナーになるのが薬づくりの主役である Medicinal Chemists ではなく、多くの場合基礎および臨床医だからである。

化合物ライブラリの充実 (Chemical Genomics Center)

この課題は、製薬会社の中核の財産として重要視されてきた化合物収集である。国やアカデミアの役割は、天然物の探索や多様性のある化合物の合成技法の研究、アカデミアで合成された興味深い化合物の収集である。これらのライブラリの充実、自動化と高速化によって効率が向上しているスクリーニング系の能力を活用するためにも重要である。

これまで薬となった化合物の多く (半分近く) が天然物由来であることは、創薬研究者にはよく知られている。我が国では伝統的に農芸化学系の学会がおの分野に関心を示し、実績を挙げてきた。残念ながら製薬会社の天然物研究は、かつてに較べると腰がひけてきている。

ヒット化合物から薬の候補化合物の創出 (Chemical Genomics Center, Virtual Screening)

すでに述べたようにこの段階では、ゲノムの成果を薬づくりの反映させるために NIH が最初に取り組んだ Molecular Library と高速スクリーニング技術の導入が普及している。また、この領域に関しては、Docking Study や Virtual Screening など、ICT の活用も盛んであり、フリーで入手できるリソースが沢山存在する。それを One-stop-shopping 的にアクセス可能にしようという試みもいくつか知られている。我々のキャドアッププラットフォーム CADU Platform 構築もそのような構想の一つである。

この領域は、米国、欧州、日本でも大学の研究者の関心が高い領域である。また、Medicinal Chemistry と構造生物学を基礎にする論理的な薬のデザイン Rational Drug Design 研究も 1970 年代末から盛んである。それだけに、アカデミアの研究者は、Drug Discovery と呼ばれるこの領域の研究を「薬づくりの研究」と同一視している趣がある。いずれにしても研究者の数から言えば、この領域のアカデミアの専門家の数は多いと思われる。

前臨床試験へのインパクト (Preclinical toxicology)

米国では Tox21 計画 (The Toxicology in the 21st Century (Tox21) initiative) や FDA の Critical-Path プロジェクト、線虫のような簡便なモデル動物の活用、さらに hESC/hiPSC など、前臨床試験の予測精度の向上に多角的に取り組んでいる。欧州も IMI で同様な試みを行っている。この領域では、Human/Body-on-a-dish/chip と呼ばれる生体外に生体の一部 (例えば肝臓) の微小部品を作成する Micro-physiology の開発研究も NCATS で支援されている。こうした試みは Translational Sciences の一つの焦点分野になっている。

この領域は、日本がとくに遅れており、その差を埋める積極的な努力が必要だと思われる部分である。この領域に関しては、日本の多くの製薬企業が国の指針にしたがったルーティン業務として対処しているように見える。つまりこの過程を、発見的な研究とは別だと認識しているような節がある。したがって前臨床でなにか負の結果がえられたら、その理由を科学として深く追求することよりも、どう回避するかを考える方向に走りやすいのではないかと推察される。一方で指針を出す国の判断の根拠になる基礎研究を支える国の研究体制は、非常に遅れている。少なくとも Early Stage に関わる国の (独法) 研究機関への派手な支援に較べると、人、設備、研究費、研究マネジメントのいずれも、時代に後れている。製薬産業を国際的に強くしようとするなら、この領域 (を担っている研究機関) をもっと国が支援する必要がある。

臨床試験 (治験) の方法論的な課題

大規模な臨床試験には、被験者の選択が重要である。これには Genetics/Genomics の検査はもちろん、食事や腸内細菌のような Environments の影響を考慮する必要がある。さらに大規模試験のデザインや結果の統計的な解析技法、二重盲検法に代わる Adaptive Clinical Trial の手法、大規模な Meta-Analysis など、明日の薬づくりのための新しい研究がなされている。

日本にはこの領域の研究者も非常に少ない。とくに第2相から第3相に至る治験を支援するアカデミアの研究者を育てることが焦眉の急である。例えば NIH には、数学や統計学の専門家の部著があり、1970 年代にはよく知られた医学統計解析のソフトウェアパッケージ (BMDP) が開発されていた。日本の研究機関とは大きく違っている。

注) 我が国では、倉科周介博士と神沼との研究グループが 1975 年頃から、新設の東京都臨床医学総合研究所で、「医学で遭遇するあらゆるデータを解析する」ことをめざしたシステム開発と専門家の育成を試み、医学統計パッケージ、総合的画像解析、疫学システムなどを開発し、実際の臨床応用によって若手の育成を試みたが、1980 年代後半に、グループは解散している。CBI 学会は、この研究グループが立ち上げた活動の一つ。参考文献 神沼二真、医療革新とコンピュータ、岩波書店、1985 年。

臨床試験に関する米国の NCATS の取り組みのもうひとつの大きな特徴は、患者中心 Patient-Centered という思想とその実践を指向していることである。ゲノム解析の進展は、より多くの患者やより多くの健常者のゲノムを解析することに依存している。ゲノムは個人の健康や疾病の特性情報を含んでいる。

だから解読対象を増やすことが望ましいが、そのためには被験者の利益を考慮しなければならない。そのためには、患者をモルモットではなく掛け替えのない研究上のパートナーと考えるべきだ、と思想がゲノム研究者に受け入れられている。我が国では、そのような思想がまだ普及していない。同じことは大規模なバイオバンク構築についても言える。

薬の適正使用の科学と方法論

米国では、医師の処方箋発行を支援する Apps（スマートフォンのアプリ、例えば Epocrates）の活用や、MR（米国の SR）の宣伝に代わる Academic Detailing のような中立的な教育の機会などが議論されている。我が国では、この領域の重要さがあまり認識されていないように見える。また米国の **American Society of Clinical Oncology**（ASCO）は、がん治療薬のより効果的かつ経済的な使い方を診療記録から導く研究を、IBM の（Watson 型）のスーパーコンピュータを駆使してしらべる試みをしているようだ。薬の投与に関係が深い生体リズムは、解明が進んでおり、より精密な投与法が開発されると予想される。高齢者への多剤の投与や子供や高齢者への薬の使用の科学も、これからの課題である。薬の適正使用の問題は、副作用の問題と共に承認され上市されている既存薬についてももっと広く研究されるべきである。

このような研究は、薬づくりと臨床医学研究の境界に位置している。そのような研究は、患者個人の遺伝的素因と環境と介在法との相関（Genome x Environment = Trait, GET）をしらべる複雑な問題に関係しているが、そのためにはデータ整備が一番の障害になっている。また、そのような研究には、医師や医薬品の研究者の双方と深い対話のできる情報計算技法の専門家が必要になる。ビッグデータと囃される領域ではあるが、実際の取り組みには科学や技術以外の環境の整備を含む地道な努力が必要とされる。

注）Epocrates は、1990 年代の初めにスタンフォード大学の二人の学生がつくった薬の処方を提示するソフトの会社。現在は、iPhone/iPad の Apps として米国の医師の半数以上に使われている（E. Topol, The Creative Destruction of Medicine, Basic Books, 2012）。

Academic Detailing は、MR（米国の SR）に代わって中立的かつ学術的に立場で医師に適切な処方の教育をする米国の仕組み（<http://www.narcad.org/about/aboutad/>）。

承認に至らなかった治験薬の再活用と既存薬の適応拡大（Drug rescue and repurposing）

これまで治験でよい結果が得られずに開発が中止になった候補化合物や既存薬の新しい適応を見つけることは、製薬会社の新たな戦略として注目されている。ここでは hESC/hiPSC の活用が期待されている。また ICT の応用も議論されている。

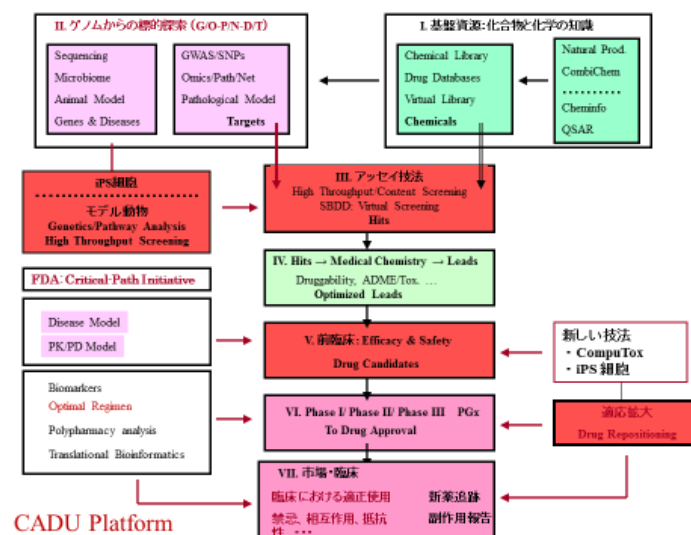


図2. 非パイプライン的なモデル

上で述べた領域のうち「薬の適正使用の科学と方法論」に関しては、独立した NCATS の課題にはなっていない。それはおそらく Epocrates や Academic Detailing のようなサービスがすでに存在し、コンピュータを駆使したがん治療の適切な方法の探索などの研究がすでに行われていることによるからかもしれない。もうひとつの理由は、本体の NIH が「Big Data からの知識の抽出と活用、NIH Big Data to Knowledge (BD2K)」を新しい戦略として掲げ、新しい責任部署を設けて取り組み始めたことに関係しているとも思われる。この領域も我が国が非常に遅れているところで、研究者も少ない事例になっている（日本でも米国でも、大手電機企業はヘルスケア部門の数千人研究者を規模で増やしているらしいが）。

この領域の研究は、実は薬の効果と有害作用の見直しに通ずる可能性があり、Drug Repositioning や Drug Rescue、さらには新しい薬の開発につながる研究領域である。製薬会社における研究者の役割は、パイプラインの各ブロックに入ってきたものを次のブロックにどれだけ渡すかにあるが、アカデミアの場合は、一つの薬候補化合物が開発され、臨床に使われて評価された後、さらにより深い知識を基盤として改良され、新しい用途に適応される、というような螺旋階段を上っていくような研究ができる可能性もある。

また、例えば iPS 細胞やモデル動物を使った研究は、パイプラインの標的探索にも、安全性試験という前臨床にも関わり、さらに有用な天然物のスクリーニングにも活用できるという意味で、パイプラインの様々な段階に関係している。したがってアカデミアの薬づくりにはパイプラインのような一方向きの段階的な研究開発の一部に対応するのではなく、パイプライン上では跳び跳びに位置している課題にまとめて取り組める可能性がある。

現在のパイプラインは、製薬会社が新薬をある一定量開発し続けられるように工夫された研究開発の

流れ工程である。一方、アカデミア創薬は多くの研究者にとっては一発勝負である。それを成功させるのと、薬を出し続ける仕組みづくりとは全く別なスキルが必要になる。しかしアカデミアが **Translational Science/Research** に関わり続けることはできるし、そのような努力は現在のパイプラインモデルを変革する可能性を秘めている。薬づくりにおけるアカデミアのイノベーションは、そのような可能性を狙うところに意義があるようにも思われる。

パイプラインモデルにうまく組み込めない課題として **Biomarkers** の探索がある。この課題も複数の製薬会社やアカデミアの研究グループが共同で取り組むべき、前競争的な課題だと考えられている。しかし我が国の製薬会社には、この種の（国が先導する）コンソーシアムへの心理的な抵抗感（一種のトラウマ）があるようだ。

現在の製薬会社のパイプラインには、「薬を臨床で適切に使うための研究」は含まれていない。薬の開発には長く掛かるが、市場に登場した後、特許が切れてもジェネリックとなったり時には適応が拡大されたりして、市場に長く留まっている薬も少なくない。薬の評価や正しい使い方は、副作用報告を含む市場に出て実際の臨床に使われている記録を広く分析して明らかにしていく必要があり、その結果は、薬の改良や新薬開発に繋げていくべきだろう。しかし、そうした薬の一生に関わっていられる研究者は少ないのではなかろうか。少なくとも現在の製薬会社の研究開発の仕組みでは、開発者が市場からのフィードバックデータを参照して、さらなる研究をしていくことには無理があるのではないだろうか。しかし、そうした評価作業は結局、新薬の開発や既存の薬の改良に結びつくであろう。だから社会の中での薬の研究開発は、一方向をめざすパイプライン的な活動では不十分だということになる。

米国下院での検討委員会である **21st Cures** と呼ばれる活動は、**Drug Discovery, Development, Delivery** の流れをサイクルとして考えることを提案している。我が国でも薬の評価と新薬への知識のフィードバックは、より広い立場から考察する必要があると思われる。

7. オープンな学びと研究の機会

我々が提案しているコミュニティの大きな役割は、個別の医薬品の特許などには直接関わらないような、薬づくりの一般性のある科学や技術的な課題を製薬会社の研究者から提示してもらい、アカデミアや国の研究機関の研究者に興味をもってもらう橋渡しをすることだ。とくに米国や欧州と較べて遅れている（あるいは欠けている）**Translational Sciences** や **Regulatory Sciences** を加速するための研究課題を明示して、それらへの取り組みを話し合う機会を設けることである。

ICT 活用を例にすれば、NIH が標榜している（ビッグデータから知識へという）**BD2K** のような研究課題は沢山ある。それらの中には、アカデミアにおけるオープンな研究の方が解決しやすい課題も多く含まれている。我々は薬づくりの **Early Stage** における情報計算技法に関しては 30 年以上関わってきた経験があるが、そのような技法の進歩にはなかなか時間が掛かる。一方、生物医学の進歩は早い。だが生物医学と情報計算技法の学際領域の研究者が育つには時間がかかる。

さらに薬づくりに関わる基礎科学領域は広く、アカデミアでそれらを体系的に教えるような教程を作

成して講義まで開設するのは、非常に難しいと感じている。実際、例えばいわゆる計算化学と Medicinal Chemists のための計算技法との間には、深いクレパスのような溝が存在する。それを乗り越えるには、よいグル（導師）による体験的な学習を受ける必要がある。また Bioinformatics に関しては、実際のデータが産生されないところ（実験グループがないところ）で最新の技法を研究したり学習したりすることは不可能に近い。大規模なゲノムやオミックスデータの扱いなどはその例である。

Bioinformatics のもう一つの問題は、新しい領域がどんどん開けていることだ。少し前なら GOP/N-DT の人手が不足していたが、現在では ESC/iPSC などの細胞の評価や腸内細菌の分析なども重要になってきている。Big Data であれば薬の使い方の適正さをどう評価するかという、価値観を含む社会的な問題も含まれている。

そこで我々は、提案するコミュニティをベースとして、以下のような Open Course の教程を作成し、ネットも活用した講座も開設できないかと考えている。

- 計算化学入門
- 計算創薬 Computational Medical Chemistry/CR Pharmacology
- Essential Genetics/Genomics
- Biologics（抗体医薬、生物製剤）開発基盤技術
- Evo-Devo-Synthetic Biology & Medicine
- CR: Cell Reprogramming における細胞の同定、状態把握、評価
- Cell Therapy の基礎
- Big Data (= Genome x EMR/PHR) と、その解析技法

もちろんこれらのすべてをすぐに開設できるわけではない。また可能性のある教程はまだ沢山ある。ここではまず、いくつかの先行事例となる課題について、コミュニティを基盤として実現の可能性を検討できたらと考えている。

なおアカデミアは、教育と共に研究も使命になっている。現在の我が国の Translational Research は、「アカデミアのシーズを製薬会社の開発につなげることを国が応援する」ことをめざしているように見える。しかしそれだけでは、社会が必要とする薬や日本として取り組むべき薬の開発は、心もとなくなる。また、薬づくりで磨かれた方法論が威力を発揮すると思われる「薬に依存しない介入法 Non Pharmacological Intervention の分子的な基礎」のような研究にも対応できない。しかし、我々が提唱するようなコミュニティのオープンな環境を活用すれば、国の大きな支援が必要な研究開発とは相補的な、ある研究者が自らの興味と社会の必要性を考慮して取り上げた課題に、他の研究者やNGOなどが協力して挑戦するようなことも、可能ではないかと考えている。この実験では、そのような研究課題を具体的に提示する。

8. Consortium の結成へ

専門の多様性とモジュール（コンパートメントあるいはブロック）と見なせるパイプラインに対応し

た研究開発の個別過程の複雑さを考えると、我々が提唱するコミュニティに関わる専門家の数は、リーダー的な研究者だけでも、少なくとも数十名か百名近く必要になると思われる。しかも日本にはそうした研究者がほとんどいない領域も少なくない。しかし、もし枠組みに関する理解がえられ、それぞれの枠組みのリーダーたちが参加し始めてくれれば、それぞれのサブコミュニティが自然に形成されるようになるだろう。そこからさらに深い関係が必要な Consortium のような個別のプロジェクトが立ち上がってくるであろう。実際に IMI や NCATS を基盤とした共同研究プロジェクトは、多数並列的に進められている。そのようなことが可能なのは、それに先立って Partnerships によって目標を達成する経験が共有されているからではないかと想像される。

これまで日本の薬づくりにおける Consortium のイメージはあまり芳しくなかった。だから日本で Consortium 的な事業を同時並行的に進めるためには、過去の弊害を取り除き、新しい Partnerships によるコンソシアムへの理解を求める努力が必要だろう。また、そうしたコンソシアムの立ち上げには、日本の強みを生かすという発想が必要だろう。日本の強みは、新幹線と飛行機を使えば、主要都市が1時間から2時間程度で、移動できることにある。このような logistics 面の配慮も必要であろう。なぜなら、対面による信頼のおける協力関係の構築は、コンソシアム的な活動を成功させる重要な前提条件だからだ。

我々の提案するコミュニティは、非営利を原則にしているが、結果としてビジネス的な出会いの機会も多く提供できると考えている。研究者間の協力関係が生まれるのは同じ研究班の構成員として、公的予算が配分される場合が最も自然であろう。しかし研究期間が過ぎるとそうした関係は終わりになることが多い。

我が国の研究費の配分は、過去の実績があり、権威もある機関や個人に集中しやすい。補助金であれば大企業に傾きやすい。新しい領域の開拓に挑戦しようという研究者や実績のないスタートアップ企業の資金獲得は極めて難しい状況にあるようだ。研究費と同じように重要なのは情報であるが、研究班に入れないと最新の重要情報の入手も難しくなり、人間的なつながりをつくるのも困難になる。我々の提案するコミュニティは、研究資金を媒介とするものではないが、人と人とのつながりや情報入手を、NGO を含めた誰にも可能にすることをめざしている。

9. なぜ我々が提案するのか

薬づくりを取り巻く環境は激変している。これは先進諸国に共通の現象のようだ。薬づくりの基盤になる生物医学の急速な進歩に、国（政治と行政の専門家）、大学、企業、学会など、既存の組織は迅速に対応できにくくなっている。例えば大学はまだネット講義を生かせていない。現在、健康医療市場の有力プレーヤーである大手企業の地位を、明日脅かすのが同業他社だとは限らない。例えば、日本の大手電機会社、IBM、Google や Amazon、Microsoft、サムソン、その他の ICT 企業が健康寿命市場に本格的に参入してくる可能性もある。薬は提供者と最終顧客の間の情報(知識)に関する非対称性が極端に強い製品である。その情報知識のギャップに切り込んでくる新しい企業が市場の売り上げに大きな影響力を

発揮する可能性は大いにある。

いずれにしても薬づくりが自社完結型から連携 Partnering に依存した事業に移行していることは間違いない。薬づくりは科学技術としても社会との関わりにおいてもますます複雑になり、立場や強みを異にする組織同士の連携が必要になってきている。その連携の要諦も、活動目標と理念（いわゆる Vision）と背景知識と情報やデータの共有にある。したがって ICT は生物医学研究全体においても薬づくりにおいても、深く浸透し重要かつ普遍的なツールになってきている。だが、その ICT の世界も猛烈に状況が変化している。ゆえに ICT を活用して Translational Research を加速する方向に薬づくりの関係者たちが結集することは、製薬会社にとって連携 Partnering 型の研究開発の文化を育て、また受け入れていく、最も効果的な試みだといえるのではないか。

このようなめまぐるしい環境の変化に適応するには、伝統や権威のある組織に見られる合議的な意思決定では間に合わないであろう。その点、我々の提案するコミュニティづくりは、通常の研究会や学会参加と同じようなレベルの、参加への抵抗感の少ない活動だと考えている。

一方、Translational Research を加速するために ICT の活用を考えるなら、新しい専門性をもった人材の養成も焦眉の急というべき課題である。とくにバイオインフォマテックスがその例になっているが、これも従来と同じように国やアカデミアまかせでは解決できない。意思決定が遅すぎるからだ。だから我々のコミュニティでも学習と教育、教材の作成や講義の実施に関する話し合いの機会をつくることを重要視している。ここには、国の研究機関や製薬会社の研究者たちの参加が期待される。

現在は、ある分野の知識が爆発的に増大しているだけでなく、新しい専門分野や領域が次々と生まれ、急激に拡大し、それらの間に複雑な絡み合いが生じている状況にある。そうした分野で仕事するには、個別の専門知識と体験とを総合的に編纂整理し、目的に合致した体系に組み立て直して、行動に結びつける想像力と決断力が要求されるようになってきている。個別の専門領域の仕事を展開できる優秀な人材は少なくないが、異なる領域の知識を編纂して行動計画を立て、実行を指揮できる頭脳をもったリーダーが不足しているように見える。

あるいは仮にそのようなリーダーがいても、安定期にあっては、なかなか評価され難いだろう。なぜならそのような人物は、伝統的な日本の科学と技術の世界の評価制度と合わないからだ。しかしリーダーは時代の求めによって出現してくるものだ。現在は、そうした変動の時代である。新しいタイプのリーダーは時代が呼んでくるであろう。このコミュニティの重要な役割は、そうしたリーダーが若い世代から出現してくる機会をつくることだ。

これまで我々は、あらゆる関に囚われずに、研究者の視点から薬づくりへの ICT 活用に関わってきた。だから国の研究費を獲得することはできなくても、薬づくりへの ICT 活用を加速する具体的な策を検討するために必要な研究者コミュニティをどのようにつくったらよいかについて提言することはできると考えている。また、仮に理解がえられるならばその最初の実践に踏み出すこともできると確信している。それをどう発展させていくかは、その実験の中で答えがでてくると考えている。また、そうした活動の

中で、次の時代を牽引するリーダーたちが自然に台頭してくれるだろうと期待している。

いわゆる製薬産業の危機 **Pharma Crisis** は、実は経営者の危機ではなく、薬を必要とする社会にとっての危機であり、活躍の機会が減少してきている研究者にとっての危機である。私たちは、薬づくりに関心のある日本の研究者たちや関係者たちが連携すれば、この危機を好機に転換できる可能性が大いにあると考えている。

10. おわりに

この活動の実行には、さまざまな相談事項があるが、以下にそれらを略記する：

- ・連続セミナーの世話人と相談し、実験への「呼び掛け人」を決める。
- ・最初の実験期間は、**2015 年**の約 1 年。
- ・活動資金：参加者、参加組織より、参加費などとして分割負担を想定。
- ・活動内容は、活動資金に依存するが、討論の機会を 6 回程度設けることが最低目標。
- ・期待される成果とその扱いについては、参加者と協議する。
- ・参加申し込みの受付は、**2015 年 3 月末**を予定。

この計画に関心のある方々からの連絡をお待ちする。

ICA/CADU Alliance Visionary Seminar Series 2015

「薬づくりの新しいモデル」シリーズ（案 v.2）

キャドゥアライアンス/ICA は、関連する学会の協賛をえて、2014 年から「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」と題する連続セミナーを開催してきた。また、これまでの会合のための調査や各会の討議によって、米国や欧州では、ビッグファーマや製薬企業団体や国が、連携して「新しい R&D モデル」を求め、多くの新しい事業に取り組みだしていることを知った。そこでこのシリーズの次の課題を、「日本における薬づくりの新しい R&D モデル」についての一般的な考察を行うと共に、ICT 活用に関しては具体的な課題を提示して、何らかの実践に向けた活動を開始する呼び掛けを行いたいと考えるに至った。それがこの「薬づくりの新しいモデル」シリーズである。

目標 Goal

このシリーズは、「日本における（薬づくりの）Translational Research (TR) を如何に加速するかについて、現場の研究者から変革への提言を行えるような議論の場となる」ことをめざしている。そのためには、TR の意味とそれを加速するための具体的方策を明確にしなければならない。このシリーズでは、米国や欧州で行われている TR をめざした新しい試みを参考にして、「社会が必要とする薬を開発し、それを必要なところに迅速に届け、適切に使えるような環境をつくる」ことを加速するには、どのような現状の変革が必要かを、薬づくりに関心のある研究者や関係者たちの視点から討議する機会を提供することを目標にしている。

実施内容

上記の目標を達成するために、このシリーズでは、最初に TR を加速する革新的な基盤技術を列挙し、それらの現状と将来について調査、討議し、それらが薬づくりのパイプラインのどの過程をどのように変革するのか、その変革をどう加速できるかを、研究開発の現場にいる研究者の参加をえて分析してもらい、行動のための鳥瞰図を作成することを目標にしている。次にその鳥瞰図に基づいて、実際の変革のための行動や、それに必要な仕組みづくりや、資源や Logistics について討議し、実践のための行動計画を、試案としてまとめることを最終的な目標とする。

TR を加速する革新的な基盤技術の中でも、このシリーズで重要視しているのは ICT、NGS、細胞リプログラミング技術 (ESC/iPSC) などである。とくに ICT に関しては、このシリーズと並行して、「薬づくりの新しいモデルをめざした行動計画」を先取りした、研究者コミュニティやサイトの構築実験に取り組むたいと考えている。それが「薬づくりへの ICT 活用を加速するパートナーリング実験」の中の「オープンな研究協力ネットワーク構築」事業である。この事業が、新しいシリーズの開催活動と表裏の関係にあることは、双方の資料を読み較べていただければ理解していただけるであろう。

実施方法

世話人および協力者

このシリーズが成果を上げるためには、少なくとも次の4種類の専門家に協力していただく必要があると考えている。

(1) 製薬会社の研究開発と経営、国の方針など、薬づくり全体についての経験と知識を有する方。このシリーズでは、こうした専門家の意見を聞く機会を **Expert Panel** と呼んでいる。

(2) パイプラインに沿った研究開発の各段階あるいはその全体について、経験と知識を有する研究者。

(3) 薬を適切に使うことに関する経験と知識を有する臨床に関わっている研究者。

(4) 薬づくり、つまりは **TR** を革新するような基盤的な研究領域や技術に関する経験と知識を有する研究者。

上記のうち(3)を除いては、薬づくりに関わっている製薬会社やアカデミア、国の研究者に呼びかけることで、協力者を発見できると考えている。(3)に関しては、臨床と切り離せないことと、まだ研究者が少ないこともあって、最初は専門家の参加をうるのが難しい領域と考えている。

(4) についての新しい **Innovative** な研究や技術はいろいろあるが、最初は **ICT**、**NGS**、細胞リプログラミング技術 (**ESC/iPSC**) に焦点を合わせる。もちろんこれら以外の革新的技術の専門家や、そうした技術を支える分析、計測、画像などの支援技術の専門家にも参加していただきたいと考えている。

人と知識をどう結びつけるか？

このシリーズを実施するにあたり、最も重要なことは、異なる立場、異なる専門性をもった人をどう結びつける (**Partnering** する) かにある。そのカギは、そうした人や知識を区分 (**Segmentation**) する方法にある。

ここでは3つの属性を考える。第1は、薬づくりに関与する立場であり、これは製薬会社、アカデミア(大学)、(独法を含む)国の研究機関、患者や一般の生活者を含む **NGO**、それらを顧客とする企業、・・・というような区分である。第2は、パイプラインに沿った薬の研究開発段階に沿った区分である。化合物ライブラリ、標的探索、ヒットからリードとその最適化、前臨床、臨床試験(治験)、承認申請、上市後の追跡調査、・・・などである。ただ実際にはこれでは不十分で、パイプライン以前の基礎研究、臨床における薬の使い方、評価、副作用への対応、**Biomarker** 探索、**BioBank** の構築・・・など、関連する領域は多い。ただし最初は、簡単な区分からスタートするのが現実的である。第3は、薬づくり全体を革新するような研究領域や技術である。例えば **ICT** の活用と言っても、スーパーコンの利用、**IBM** の **Watson** のような人工知能型の計算機、多様なデータ解析技法、文献を解読する自然言語処理、インターネットとその第2革命のさまざまなツールや環境(とくにスマートフォン、タブレット **PC**、モバイル機器、クラウド)、計算化学や計算生物学的なソフトウェア、・・・などと、枚挙できないほど多い。分析や計測や画像機器についても同様である。もちろん、分子生物学的な進歩も同様である。要は膨大な研究の進展と新技術の中から何に注目するかである。

これら3つの属性のうち、薬づくりに関与する立場という属性と、(それ以前や以後を含めれば)パイプラインのどの段階に属するかという属性による分類は、比較的簡単である。だからこの2つの属性による区分を基盤的な分類枠として、そこにイノベーションに関わる新領域や新技術をマッピングして行

き、それぞれの枠内でそれらのインパクトや相乗効果を考えていけば、TR を加速する具体的な行動のための鳥瞰図が作成できると考えている。

コミュニティの構築

上記のような作業は、まさに学際的な仕事であって、これまでの自然科学や技術の区分では対応できない。したがってこのシリーズが成果を上げるためには、そのような学際的な分析作業をしてもらえる研究者や専門家のコミュニティが必要になる。こうしたコミュニティは、最初から存在はしているわけではないし、最初から用意できるものでもない。だから出会いの機会をつくりながら、徐々に形成していくしかないと考えている。

問題は、第3の属性であるイノベーションとして何を取り上げるかである。これについては、このシリーズの世話人たちの専門性を考慮して ICT をまず取り上げる。我々はこの領域に半世紀以上関わってきたが、ICT 利用はインターネットが開放された 1993/4 年頃に大転換した。例えば、現在の CBI 学会の前進となった CBI 研究会が活動を始めた 1980 年代では、計算機の活用とは、ある特殊な技能の専門家を必要とする、特別な研究開発領域だった。

ところが現在では、ICT 活用はあらゆる科学、技術、企業活動、医療のすべての局面に浸透している。同じことは NGS や ESC/iPSC の研究についても言える。したがって、この普遍的な機器と技術の新しい活用を考えることは、TR を加速するという視点と表裏の関係にある。つまり NGS や ESC/iPSC 技術を活用して薬づくり (TR) を加速しようという目標は、薬づくりへの ICT 活用を加速することと、重なる部分が大いにあるといえる。

また、「(日本における) 薬づくりの新しいモデルを実践する」という、未来への行動を考える場合、一般論は無意味であり、具体的な課題を提示して議論する必要がある。この点、ICT の活用であれば、抽象論や一般論に流れずに、仮説を提示して議論してもらうことができると考えている。

今、米国や欧州で盛んになった薬づくりの新しいモデルは、ある選択した目標をパートナーリングによって攻めるというやり方である。そうしたパートナーリングでは、Vision と知識と情報（場合によってはデータ）を共有することが肝になる。それには ICT の活用が前提になる。この意味で ICT の活用はこうしたパートナーリング事業に乗り出すための最初の試みとしてうってつけだと言える。

このシリーズが成果を上げるためには、上記のようなコミュニティが必要だが、現実にはそうしたコミュニティが最初から存在しているわけではない。そこでこのシリーズの最初の段階では、そのようなコミュニティづくり自体を目的とした活動を行いつつ、その仕事を徐々にこのシリーズとは姉妹的な事業である「薬づくりへの ICT 活用を加速するためのパートナーリング実験」の方に移管していきたいと考えている。

先行する事例となる集会 Paradigmatic Workshops

以上述べたように、2015 年の研究集会は、これまでのような知識を伝えることを目的とした形式の会合ではなく「我が国の TR を加速する」という目標に一步でも近づくためのコミュニティづくりに繋がるような Workshop 的な性格の会合を多くしたいと考えている。ただ限られた時間と人手と現在の活動費を考慮すると、最重要と考えるサブコミュニティの立ち上げに繋がる会合を優先的に企画するのがよいと判断した。それは以下の 4 つである。

Evo-Devo-Synthetic (EDS) Biology and Medicine：現代の生物学と医学は細胞の生物学を基盤にしている。細胞には進化と発生という2重の戸籍がある。細胞リプログラミング技術、ESC/iPSC 技術、合成生物学は、細胞の運命（分化）を人為的に操作することを可能にした。これによって研究や治療に使われる細胞には3つの戸籍が必要な時代になった。これからは、**Comparative Genomics** のような進化的視点や、発生と成長段階からの疾病の研究に加えて、人為的な操作による細胞の改変という3つの視点から理解することが重要になる。細胞の運命が（線虫のように）決定論に支配されているのか、（ヒトの胚の16細胞期から32細胞期への遷移のように）確率的 **Stochastic** か、というような根源的な問題と、治療や医薬品開発のための ESC/iPSC の評価という規制 **Regulatory Science** の問題とは、実は表裏の関係にある。物理学や化学と異なり、もともと生物学には工学的な要素が含まれているが、**EDS Biology and Medicine** は、これからの生物医学の基盤的な研究領域になると思われる。ただし、まだひとつの研究領域とは認識されていない。それゆえ、これを一つの領域と考えた研究コミュニティを立ち上げる意義があると考えている。

薬の標的探索の **Landscape** の変化：昔の医薬品開発は、天然物の中から興味深い性質と構造をもった化合物の活用を探ることから出発していた。現在の薬づくりの主流は、対象とする疾患の分子的な機序を解明して、その機序を変化させられる標的（とくにタンパク質）を探索することから出発する。また、そうした標的を提示することが薬づくりへのアカデミアの大きな寄与だと目されている。ゲノム解読とそれに随伴するオミックスやその他の技術（例えばプローブや構造解析）の進歩は、そうした標的を網羅的かつ効率的に探索する可能性を開いた。現在 NCATS ではそのような技術進歩を集約して標的探索を加速するプロジェクトを進めている。それらが **IDG program** や **Therapeutic target validation** である。我が国にも個々の標的探索につながる優れた研究は、数多く行われているが異なる専門家の連携による集約的な努力（**Partnerships** と **Convergences**）があまりなされていない。我々の提唱する実験では、患者の多い主要疾患の治療薬開発に関係した主要な標的タンパク質についての知識を、オープンな研究コミュニティで蓄積していくことができないかを検討する。ここではキナーゼ（がん）、核内受容体（肥満、2型糖尿病、その他の代謝性疾患）、GPCR やイオンチャンネル（脳神経疾患）、免疫系の受容体（関節リウマチ、**SLE**、その他自己免疫疾患）などに、研究者の関心を集約するオープンな（サブ）コミュニティを形成することを作業仮説にしている。

限りなくヒトに近い評価系の開発：この課題は、薬づくりのパイプラインから言えば、前臨床試験の改善（**Preclinical toxicology**）である。この領域は、薬づくりの過程でもとりわけ進歩が遅く、また規制に深く関わっている。その意味では、**Translational Research** としても核心の部分である。そこをどう改善したらよいか、米国でも欧州でも（例えば環境化学物質の）毒性研究と一緒に **NIH** や **FDA** が対策を打ち出している。それが例えば **Tox21** 計画である。我が国でも、個別の研究に関して優れた成果を上げている事例は少なくないが、それらをまとめて **TR** を促進したり、環境と健康問題に対処したり、健康食品や化粧品の評価に役立てようというような努力はなされていないように見える。その理由の一つは、このような課題で研究費を獲得できる省庁やその傘下の研究機関と、国民の生命と健康を守ることを所管（**Mission** と）している省庁の研究機関に配布される研究費（および施設や人員への配慮）とがミスマ

タッチしているからである。この事実は、ほとんど一般には認識されていない。このことは日本の健康医療およびその基盤となる科学と技術政策のアキレス腱になっている。これを政治的あるいは行政的に解決することは、研究者の立場では難しい。しかし我々が提唱するアカデミアを中核とする「オープンな研究協力ネット ORCnet」を基盤とするなら、この弱点をある程度克服することができるのではないかと考えている。

具体的には、げっ歯類を主とする従来型の実験動物だけに頼らず、計算機 in Silico、ESC/iPSC、簡便なモデル動物の系を使った研究者の間の交流を促進すると共に、次世代の human/body-on-a-chip/dish 技術の開発研究者や Synthetic Biology の研究者たちとの情報交換を促進することである。この課題の基礎となるのが最初に挙げた EDS Biology and Medicine である。この研究コミュニティは、薬の標的探索の研究コミュニティとも密に連携する必要がある。

Digital/Precision Medicine に基づく薬の適切な使い方：商品としてみた薬は、効果が個人に依存する、高齢者のように複合的に使われた時の安全性や効果の保証がない、支払いが恩恵を受ける本人ではない、長期に使わないと危険性がわかりことがある、など非常に特異な商品である。ゲノム解読と随伴するオミックスなどが開く近未来の医療では、より正確に個人の特性を考慮した薬の選択と使い方が可能になるだろうと期待されている。新薬開発のための大規模な臨床研究における参加者の選択（層別化）、患者の薬剤への応答の遺伝的な特性の検査 PGx（Pharmacogenomics）や、治療薬と対になっている随伴診断薬 Companion Diagnostics など、治療における個別化医療への関心は高まっている。こうした臨床における実務の改善の基盤になっているのが、大規模な疫学研究やコホート研究である。また、実際の臨床データを統合したメタアナリシスによる疾患と症状の対応や疾患間の相関解析なども、結局は薬の開発とより適切な使い方に寄与する基礎研究である。この領域も我が国の研究基盤が脆弱なところである。この欠点は、すでにいくつかの社会的な問題にもなっている。その原因は、臨床医学や大規模な疫学研究のデザインや結果の解釈で、臨床や疫学研究者のよいパートナーになれる情報計算技法の専門家が少ないことだ。その根本的な解決はそうした専門家を育てることだ。いわゆる Big Data への社会的（商業的）関心が高くなっているが、このような専門家とそのチームの存在なくしては、“Big Data, Big Mouth, No Science” という結果に終わる可能性がある。

薬づくりのバイプラインを詳しく区分すれば、1,000 のオーダーの過程が含まれていると言われている。我々が提案している専門家の区分枠も、細かくすれば、いくらでも増えてしまうだろう。だから次の研究集会シリーズや提唱する実験が、すべてを網羅することは不可能である。しかしパートナーシップと集約的な努力による研究開発のスタイルをできるだけ具体的に提示し、それを実感できる機会を設けることは可能だと考えている。上で紹介した研究コミュニティは、そうした新しい薬づくりのモデルとなるような事例事業 Paradigm Projects である。ただそれらを実践するにも、それなりの人、資金、施設、時間が必要になる。現時点では、これらのいずれもが担保されているわけではない。しかし関心のある研究者や関係者にイメージ Vision を提示し、多少とも議論してもらえる機会を設けることができたなら、構想の具体化に参加してくれる人たちが出てくる可能性があるだろう。我々は、この可能性に賭けたいと考えている。

上記の4つの課題には、すべて ICT の活用が含まれている。つまり薬づくりへの ICT 活用の視点からすれば、これらの研究領域は ICT 活用の開拓されるべきフロンティアだということができる。なおパイプラインから見れば、これまでの ICT 活用は、構造生物学や計算化学、Rational Drug Design が中心であり、それらの領域では、膨大な数のデータベースや知識ベース、計算プログラム、グラフィックスなどがすでに存在している。だからそれらの既存の資源を有効に使うノウハウを共有することが課題になっている。もちろん、この領域でもタンパク質のダイナミックスや、薬物分子と標的となる生体高分子との結合状態の精密な解析のように、聖杯的 Holy Grail な課題も少なくなく、それらに挑戦しているアカデミアの研究者も少なくない。しかし、いずれにしてもこの種の技法や応用ソフトを使うには、「独特のコツやレセピーに慣れる」必要がある。また、それらの多くのデータベースやソフトは、公開され無料で入手できものも多い。したがって、それらのリソースを One-Stop Shopping 的に利用できる環境を構築することと、その使い方のノウハウを共有することが、ICT 活用への参入障壁を下げることになる。そのような環境とコミュニティの構築をめざしているのが、ICA が支援しているキャドゥアライアンスのキャドゥプラットフォーム CADU Platform 事業である。

最も単純に言えば、このキャドゥプラットフォームの構築と、ICT 活用のフロンティアにも関係している上記の4つの研究コミュニティの構築が、「薬づくりへの ICT 活用を加速するパートナーリング実験」の核である。また、それを実行していくための基盤となるコミュニティづくりが、オープンな研究協力ネットワーク ORCnet 事業である。

各研究集会の進め方

毎回、以下の事項に特に留意する：

- ・背景となる資料を収集分析し、論点を提示する。
- ・適切なゲスト講師を選び、予め論点を伝えておく。
- ・パートナーリングが可能なように参加者を集める。
- ・結果をまとめ：情報と知識を共有する。そこには未来への行動試案を提示する。
- ・できれば会議施設外からの参加が可能な工夫をする。

工程

- ・このシリーズの実施期間を 2015 年度とする。
- ・このシリーズの成果の一部は、同年 9 月初旬の JASIS2015 や 10 月末の CBI 学会の大会、その他で発表する。
- ・研究集会（セミナー、シンポジウムなどを含め）は 10 回程度とする。

準備期間と準備事項

- ・2015 年 1 月・2 月を準備期間とする。

- ・これまでの会合をまとめた報告書的な小冊子（できれば本）を用意する。
- ・経費は、参加費を基礎にするが、広告やスポンサーの依頼も検討する。
- ・呼び掛け：2014 年の連続セミナーの世話人の協力をえて、2015 年の世話人を拡大して、企画案を検討してもらい、参加を呼びかける。
- ・参加者は、第 1 次を 3 月末とし、以後の参加も 9 月までは認める。
- ・参加者の便宜を図るため、情報の共有体制をつくる。ただし、秘密保持契約は、原則として行わない。

備考

- ・この 2014 年の連続セミナー事業が実際にどの程度の活動になるかは、使える経費の多寡によって決まる。セミナーにしる、パートナリング実験にせよ、かなりのバックグラウンド作業が伴うので、その人件費とゲスト講師招聘に伴う経費（交通費や謝金）を、参加費で賄うことは難しく、事実上赤字となる。そのためにスポンサーなどを探す必要がある。
- ・この連続セミナーとパートナリング実験の最初の目標は、情報や人的交流が生まれるコミュニティの基礎となる研究者のネットワークを構築することである。この目標は、1 年の間に達成したいと考えている。
- ・現在の製薬の危機 **Pharma Crisis** は、経営者や投資家にとっての危機ではなく、薬を必要とする社会や仕事の空間が縮約されていく研究者にとっての危機だというのが、我々の基本認識である。この問題に対処するには、やはり立場と専門を異にする研究者や関係者が情報や意見を交換できるコミュニティが必要だと考えている。
- ・我々が提言しようとしている行動には、かなりの規模の資金が必要だと予想されるが、現状では、そうした試算をする余裕がない。そうした試算作業をするにも、かなりの活動費が必要である。ただ、そうした調査活動費であれば、集めることが不可能ではないと考えている。
- ・我々の提言を実行するのに一番必要なのは、ブレイクスルーを担える研究のリーダーと若手の研究者である。そのような人々と出会える機会を設けることが、この活動の最重要課題である。活動費は、そのことを考慮して集め、使うべきだと考えている。

以上の文書は、15 年 1 月 8 日の連続セミナーの第 6 回の閉会挨拶に関係した資料である。文責はこの会合の世話人の一人である神沼二眞（サイバー絆研究所）にあるが、内容について関係者全員の合意を取り付けたものではないことをお断りしておく。

ICA Visionary Seminar: p-Medicine 時代の薬づくり
「オミックスと三次予防」、神沼二眞（サイバー絆研究所）

P-Medicine と三次予防

P-Medicine は、predictive, preventive を指向するが、この場合の preventive、すなわち予防には、ワクチン接種のような一般に知られている予防（一次予防、primary prevention）だけではなく、体の異常の予兆を感知して特定の疾患を発見するための検査を受ける二次予防（secondary prevention）や、すでにある慢性疾患になってしまった人を、より悪くしないように努力する三次予防（tertiary prevention）が含まれている。

エマニュエル E. Emanuel は、Science 誌の疾病予防特集号の巻頭で、医療経済の視点から言えば、もっとも力を入れるべきは、三次予防だと述べている（Emanuel¹²）。なお米国の統計では、50%の人は、ほとんど何の医療費のやっかいにもなっていないが、わずか10%の人が、医療費の3分の2を消費している、とも述べている。それらの人というのは、心臓病、糖尿病、がんなどのいわゆる慢性疾患のうちの一つ、あるいは複数の疾患をもつ患者である。

こうした慢性疾患の場合の三次予防においては、患者の自覚と主体的な取り組みがなにより重要である。また、患者と利用している医療機関あるいは医師との関係が良好である必要がある。しかし、こうした関係をより効果的にしようとする作用は、第三者からは働かせにくい。治療方針に関しては、セカンドオピニオンを求めることがまれにあっても、それによって医療機関と患者の関係がよりよいものになるわけではない。したがって三次予防は、参加型 Participatory Medicine にならざるをえない。

三次予防においては、患者はすでに診断を受け、治療が行なわれている。その状態をさらに改善するには、患者個々の特性をより正確に把握し、状態の推移に適応したさらなる診断と治療法を探索すると同時に、患者の側では、食事、運動、睡眠、仕事など生活様式の工夫を含む、さまざまな介入法（Non Drug/Pharmacological Intervention）を試みることが選択肢となる。状態の推移を把握するために有用なのがバイオマーカー Biomarkers である。理想的に言えば、計量できる複数の Biomarkers の推移によって、対策の有効性を検証するような精密な対応策が必要である。これは Predictive Medicine の一例である。

このように、三次予防は、p-Medicine の特徴を備えた象徴的な領域であり、研究的な投資をするのにも、最適な領域でもある。

- ・ E. Emanuel, Prevention and Cost Control, Science, 337: 1433, 2012.

三次予防の実践

三次予防の対象となる疾患としては、主要な慢性疾患 Major Chronicle Diseases、すな

わち心（循環器）疾患、がん、肥満と糖尿病、Metabolic Syndrome に関係した疾患、血圧と血流の障害、免疫性疾患、うつ病、アルツハイマー疾患などが考えられる。必要な研究開発や実践努力の内容は、こうした疾患ごとに大きく異なる。したがって実践組織は、疾患や関連する疾患群ごとに立ち上げなければならない。その中には心筋梗塞や脳梗塞の術後患者のための「心臓のリハビリテーション」のように、すでに三次予防の実践が広がっている疾患もあれば、努力が顕在化していない疾患まで、いろいろな発展段階がある。

しかし一般には、この問題領域が **un-met health/medical needs** だとはあまり認識されておらず、また研究開発の領域としても、まだそれほど注目もされていない。また、ここでは生活者（患者とその家族）と、医師を始めとする医療サービス（臨床）の専門家や研究者、医薬品や健康医療機器の企業など、幅広い関係者の協力が必要となる。そのために、これらの関係者 **Stakeholders** を結ぶ、非営利の活動組織も必要になる。

研究開発と技術的な課題

三次予防の実践は、疾患領域ごとの臨床医学と基礎生物医学、さらに、それらを結ぶ橋渡し研究（**Translational Research**）を推進することが前提となる。そこでの問題はそれぞれ個別的になるが、そうした疾患全体に共通する課題もある。それらは、例えば、DNA の配列解析技術、（**Transcriptome**、**Proteome**、**Metabolome** などの）オミックス、ヒトに共生する（腸内細菌叢のような）微生物叢 **Microbiome** などの網羅的計測技術や、精密な画像診断技術、**Biomarkers** の探索、薬に依存しない介入法 **Non Drug/Pharmacological Intervention**（**NPI**）の研究などである。

なかでももっとも重要な課題は、慢性疾患患者の状態を時間と共に精密に計測、記録していく技術である。こうした目的で期待されるのは、個人を対象とした経時的なオミックス計測である（**Chen12**, **Chen13**）。

三次予防にオミックス、とくに **Metabolomics** の活用が期待されている具体的な疾患の例としては、2 型糖尿病を挙げることができる（**Skyler 13**, **Bauman13**）。糖尿病の診断には、血糖値 **glucose** や **HbA1c**、インシュリン抵抗性などの指標が使われているが、脂肪酸、アミノ酸（組成）、胆汁酸などの代謝物が、さらに精密な状態把握に役立つのではないかという知見が得られている（**Friedrich12**, **Dunn13**）。

・ 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, *Advanced Review*, 5:73-81, 2013

・ J. S. Skyler, Primary and secondary prevention of Type 1 diabetes, *Diabetic Medicine* 30(2):161-169, 2013.

・ A. Bauman & A. St George, Diabetes: T2DM—will tertiary prevention solve the problem? *Nature Reviews Endocrinology*, 9: 190-192, 2013.

・ N. Friedrich, Metabolomics in diabetes research, Journal of Endocrinology, 215: 29–42, 2012.

・ W. B. Dunn, Diabetes - the Role of Metabolomics in the Discovery of New Mechanisms and Novel Biomarkers, Curr Cardiovasc Risk Rep, 7:25–32, 2013.

ICT の活用

三次予防を考えると、従来の「患者と医師（診療機関）との関係」を、孤立したのではなく、より広い人のネットワークあるいはコミュニティに埋め込むことが視野に入ってくる。そこでは、サービスの受け手とその支援者、サービスの提供者とそこへの（例えば薬剤のような）Solution の提供者を共に抱合した、利益関係者 Stakeholders のネットワークが考えられる。学会や消費者団体、保険組合、生命保険会社なども、その構成員の候補である。こうしたコミュニティを構築し、維持していくことは、一昔前では、大変な経費が掛かったと想像されるが、安価で大容量の高速ネットワーク、クラウドサービス、スマートフォン、タブレット PC、ソーシャルメディア（SNS）などが普及した現在では、十分現実的である（Wake13）。さらに家庭や携帯で使える簡便な生体計測装置の進歩は、個人が自分で計測できる生体計測計の普及を加速している（Smarr12）。ここでは、ICT と生物医学の境界にいる専門家への期待が大きい。

・ D. J. Wake and S. G. Cunningham, ‘Digital Diabetes’- Looking to the Future, The British Journal of Diabetes & Vascular Disease, 13(1) 13–20, 2013

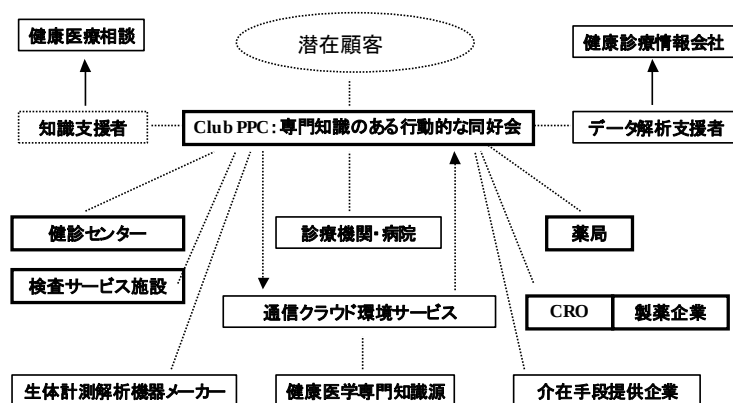
・ Larry Smarr, Quantifying your body: A how-to guide from a systems biology perspective, Biotechnology, Journal, 7, 980-991, 2012,

パイオニアとしての進取の気性に富んだ専門家である生活者

三次予防の推進には、生活者への良質な情報と知識の提供とその活用を支援する仕組みづくりが必要であり、これにはネット学習など、新しい技術も応用しなければならない。また、健康状態をモニタリングできる家庭で個人が扱える簡便な生体計測装置や、自分の健康状態を記録管理する PHR（Personal Health Record）の機器と扱い方を普及させる必要がある。

ただし、こうしたことはまだ一般の生活者には、不可能でないまでも、最初に試みるには抵抗があるだろう。そこで NPO 法人であるサイバー絆研究所（ICA）では、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）、に呼びかけたらどうかと考えている。PPC を日本語で言えば、「消費者つまりサービスを受ける側にいる人のうち進取の気性に富んだ行動的な専門家」を意味する。現在 ICA では、生活者が先導した健康イノベーション（Health Innovation Initiative, HII、ハイ）を構想している。その場合の生活者として最初に行動する人たちを、PPC と想定している。ICA では、このような PPC のゆるいネットワーク（Club）

をつくらうとしている。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。



生活者が先導する健康イノベーションの中核概念
鍵を握るのは、PPC (Proactive Professional Consumers)。

おわりに

三次予防は患者の自主的な参加が前提条件となる。三次予防への本格的な取り組みは、これからであるが、その前提となるのは、オミックスなど p-Medicine の基盤となっている技術のさらなる進歩である。とくに Biomarker1s の探索が最重要な研究課題である。こうした事業の先導役として期待されるのは Proactive Professional Consumers である。

全体の参考文献

・神沼二眞、p-Medicine” の主役は進取の気性に富んだ専門家である生活者, CBI Forecast No.11, 2012 年 10 月 10 日 (<http://join-ica.org/hiicomp/fore.html>)

神沼二眞 略歴

1964 年国際基督教大学自然科学（物理学専攻）を卒業後、米国のイエール大学、ハワイ大学大学院に留学、物理学で Ph.D.（博士号）取得。日立製作所の研究員を経て 1976 年から東京都臨床医学総合研究所研究室長、1989 年から国立医薬品食品衛生研究所部長。2001 年 3 月定年退官。パターン認識、医学人工知能、医療情報システム、生命情報工学、環境化学物質の安全性などの研究に従事。この間、東京大学医学部、奈良先端大学院大学、東海大学開発工学科などで非常勤講師を兼任。1981 年には、CBI 学会の前身となる研究会の設立に関与、2001 年(株)バイオダイナミクスを沖縄県に設立、2011 年に NPO 法人サイバー絆研究所の設立に関わる。また、2004 年ー現在は、広島大学大学院および東京医科歯科大学大学院で、特任教授および非常勤講師などとして学際領域の人材養成に関わる。

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 追加発表資料

医療のデジタル化と精密化とビッグデータ：失望から期待へ
神沼二眞、サイバー絆研究所

はじめに

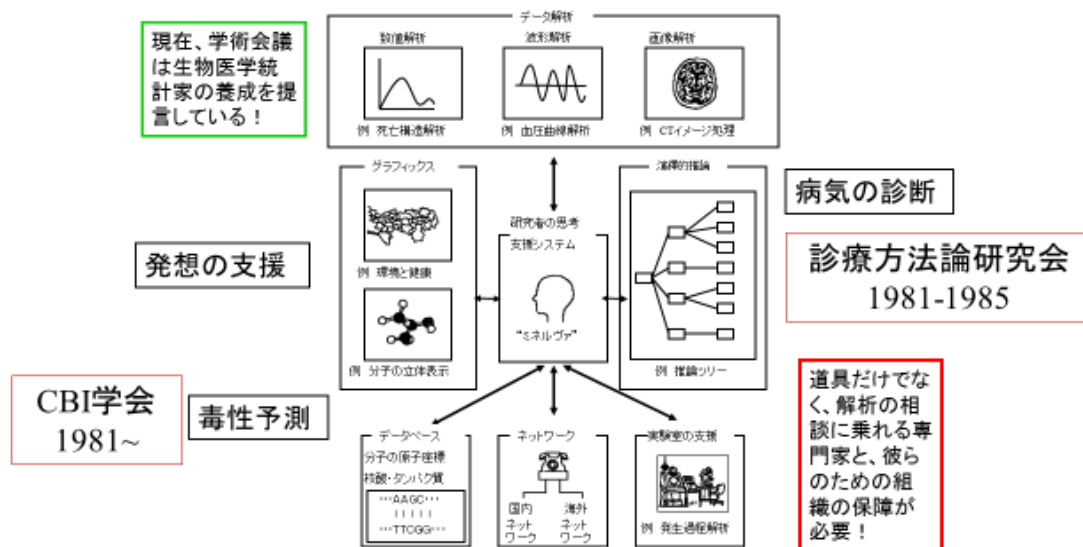
一部の経済学者によって指摘されていることだが、薬を含めた健康医療サービスは、市場における情報の非対称性が際立っている商品である。一方で、サービスの受け手である患者、市民、一般の生活者たちは、医療機関や（とくに大衆薬の場合）薬の選択、治療法の選択など、非常に難しい選択を、あまり頼りになる知識なしで行わなければならない場面に遭遇することが少なくなかった。ここでは **Informed Consent** が受け入れられているというよい面と、サービスの受け手に対する教育の機会が乏しいという、遅れている面とが、せめぎあっている。

「薬づくりの R&D の新しいモデルを探る」このセミナーの第3回は、サービスの受け手となる多数の患者や一般の生活者に、研究に参加してもらわねばならないという、大変難しく経費も掛かる研究についての現状と問題点を理解して、討議することを目的としている。そこにはもちろん科学や技術的な課題が沢山あり、それらについては講師である第一線で活躍されている研究者たちによって紹介されると考えている。しかし、ここにはもっと社会的な問題や科学技術政策や資金の調達、人材の養成や職に関わる問題もある。これらの問題は研究者の世界ではあまり議論がなされていないような印象を受けている。

これについて、とくに ICT を活用した未来型医療である **Digital Medicine** や **Precision Medicine** の視点から、自分の経験を通して考えたことを以下簡単に披露したい。

1975 年~1985 年 : Digital/Precision Medicine の黎明期

私は 1975 年に開設された東京都臨床医学総合研究所において医用工学研究室の室長として、この研究室と疫学研究室の2つを束ねたグループの研究マネジャーとして 10 年ほど仕事をした。この研究チームの構成員は、皆若くポストドクは一人もいなかった（博士研究員がまだ珍しい時代だった）。この合同チームの目標は、「医学で遭遇するあらゆるデータを扱える計算環境を整備し、それを活用できる専門家を育てる」、というものだった。後にチームの名称としては、**Medical Informatics**（医療情報学）、**Bioinformatics**（生命情報工学）、臨床疫学など、より実態にあったものとした。



1985年頃:医学のための明日の計算センター (東京都臨床研)

約 10 年後、その研究環境は、上の図のようなものに成長した。ここでは記述、数値、波形、(3 次元および時間軸を入れた 3 次元の連続撮像である 4 次元の) 画像データが扱えるデータ解析環境があり、絵画病跡学的な研究や、疫学的なデータの地域的な表示にも対応できた。さらに分子グラフィックスや計算化学、細胞のグラフィックス、DNA の配列データ解析、線虫の発生の追尾や寒天上の運動解析、臨床医の診断支援システムなど、多岐にわたるシステムの開発も行われていた。また、データ解析と解析への希望への対応ができる専門家が育っていた。ここでは、おそらく日本で始めてと思われる医学統計パッケージ SPMS も開発されていた。ただ臨床医学診断と治療への計算機応用は、その前に在籍していた日立製作所の研究所時代の仕事である。また 1981 年には CBI 研究会と診療方法論研究会という 2 つの姉妹研究会が、この研究グループを基盤として発足した。後の研究会は 5 年で解散している。しかしその後の数年で、この研究チームも実質的に解散せざるをえなくなった。これには、研究所がプロジェクト制を標榜しており、5 年ごとにテーマとチームの見直すことを前提としていた影響もあった。

それから約 40 年が経過しているが、私たちの構築した情報計算環境は、概念的にそれほど古くなっていない。新しい要素としては Genome の配列決定が著しく進歩したこと、ゲノムから経路網 Pathway/Network を介して疾患の機序や治療標的を同定する研究手法が認知されたことである。経路網については 80 年代から重要性を指摘していたが、次の仕事場 (国立衛研) で、ちょうどインターネットの WWW の技術が登場した時、この技術と線虫研究のために開発されたデータベースである ACEDB を組み合わせた CSNDB という Web 対応のヒトの Pathway に関する知識システムを 1995 年ごろ開発した。このシステムはすぐ後で、ある製薬会社と医薬品開発への応用の共同研究が行われている。経路網の知識整備に関心が集まったのは、私の退職が迫っていたその数年後であった。それからすでに 20 年が過ぎている。

- ・神沼二眞、医療革新とコンピュータ、岩波書店、1988
- ・神沼二眞、鈴木勇、分子を描く、啓学出版、1988

温故知新

古い話をしたのは、お洒落でも研究でも、流行は繰り返すということを言いたかったからだ。もちろん研究でもお洒落でも、道具や素材や表現技法は進歩しいから過去がそのまま繰り返されているわけではなく、状況はスパイラル状に発展しているといえる。しかし古い問題がそのまま解決されないで残っている可能性もある。それらの問題の中には、進歩に本質的な障害となる要素が含まれている可能性がある。

現在、医学のビッグデータに期待が集まっているが、その発展を阻害する可能性のある要素を明示しておくのも、無意味ではないと考える。まず認識しておきたいのは、現在ビッグデータへの期待が高まっている大きな理由が、データを集める手間が省けてきたことにあることだ。ネットの普及で、個人が使っている **Palm Computer**（掌（たなごころ） 計算機、つまりはスマートフォン）のデータをクラウドで集約できるようになったからだ。しかも、使い手は気づかされていないが、そこで集められたデータが解析されて、売り上げを増大させる様々な手が打たれている。これがビッグデータの標準的なビジネス・モデルのようだ。

そうしたビッグデータは、医学や医療においても注目される時代がやってきた。ここでも期待は高まっている。商業的な視点から言えばヒトの健康や医療関連情報から、その人が何を欲しているか、必要としているかなどを割り出して、商品やサービスの販売につなげるというようなビジネス・モデルが考えられる。しかし、ここではそのような応用は他に譲り、健康医療サービスに違いをもたらされるか否かだけを考えてみたい。

簡単に言えば、データ解析とは、集めたデータ（事実）から何らかの法則（知識）を導くことである。これは帰納という思考パターンに対応する。診断や治療に役立つような規則を導き出すとか、疾患に関連した遺伝子を見つけるとか、疾病や治療の薬を使うことで動く経路網を発見することや、薬の標的（候補）を見つけることや、その効果を計るバイオマーカーを見つけるなどが、考えられる。

また治療データを集積すれば、薬の副作用の発生を抑えながら治療効果をあげるための適切な薬の使い方や、経費を抑えながら効果を挙げられる抗がん剤の使い方を探索することもできるだろう。米国の臨床腫瘍学会 **CancerLinQ** や **IBM** と **New York Genome Center** の **Glioblastoma** に関する研究などがその例である。**Mayo Clinic** では薬物治療において、**PGx** の概念をさらに拡張して適切な患者に、適切な薬を、適切なタイミングで、適切な量使うための臨床医の判断を支援する学習システムを研究している。ヒトゲノム解読レースで一方の雄であったベンター **G. Venter** の健康寿命プロジェクトには、**F. Och** という機械学習の専門家がハントされ **Google** から転職してきた。その **Google** では、**Google X** による **Baseline** と呼ばれるやはり健康に関わる尺度を発見しようというプロジェクトを立ち上げた。こちらでは **A. Conrad** の下で、デューク大学やスタンフォード大学の医学部が協力するという。

医師の判断を支援するシステムは、私や米国の医学人工知能学派 **Artificial Intelligence in Medicine (AIM)** を自称した、当時若かった研究者たちの夢でもあった。彼らは今では米国医学人工知能学会の長老格になっている。その一人であるソロビッツ **P. Szolovits** は、現在でも「医師の判断を助けるような判断支援システムを実用化するのは難しい」と、最近のインタビューで語っている。臨床医学の実際の

課題解決に取り組んだ経験のある者なら、「大量のデータと機械学習を組み合わせれば、多くの医学や医療の実用的な課題も解決できる」、という考えは楽観的過ぎるように思われる。一方で、昔挑戦して果たせなかった夢が、今再び実現の可能性がでてきたという思いはある。臨床医学や医薬品開発における根拠 **Evidence** をうる仕事には忍耐のいる長い年月にわたる研究が必要なことには変わりはないが、新しい道具を活用する道も開けてきたと思われるからだ。

医学や医療でデータ解析が普及してこなかったのは、データ解析技法の活用が難しかったからではなく、解析するためのデータを揃えるのが難しかったからだ。したがってデータが自動的かあるいは、人手を掛けずに収集できるなら、データ解析は楽になる。そこで問題は、どう血液検査のようなルーティン検査以外の情報を集めるかにある。

私たちの昔の環境で言えば、実際の臨床におけるカルテデータを使った研究は、非常に難しく、最初はず、不可能だった。臨床記録つまりカルテ情報は、そのままでは研究材料にならない。例えば本人が、「自分のところには、世界でも誇れる沢山の症例がある」、と自負していたとしてもである。臨床症例を研究に生かすためには、症例の記載を目的の研究に合わせて整理編集し直すか、新しくフォーマット化されたカルテで症例を積み上げていく必要がある。

それに対して波形や画像のデータ解析やそれと関連した研究は、すぐに結果が出せる。個人のゲノム配列データは、いまや簡単にうることができる。スタンフォードの **Snyder** らがやったように、お金は掛かるがオミックスデータについても、経時的なデータ収集は可能だ (**Chen12**)。バイオバンクの資料を分析したデータも同様だろう。

・ **R. Chen et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. Cell 148:1293-1307, 2012.**

だが、そのような個人がどのような生活を送り、健康や疾患に影響を与えるような因子と遭遇しているかを記録するのは、非常に難しい。臨床医に、彼が必要と考えている以上の患者についての情報やデータを記載あるいは入力してもらえると期待するのは、非現実的だろう。だから **GET** 解析の困難さはいまや **G** ではなく、適切な **E** のデータを揃えるところにある。同じくスーパーコンピュータを駆使して医学研究をする難しさは、計算機活用技術よりは扱える、あるいは扱って意味のあるデータをどのように揃えるかにある。

それができるのは、計算技法の本質を理解していて医師や臨床研究者と深い対話ができる情報計算技法の専門家であり、カルテに記載されている医学用語の読解できる素養のある情報処理の実務にも通じた研究者あるいは研究支援者である。

Evidence-Based Medicine の難しさ

先日、薬ではなく食や運動によって健康を維持する活動を進めようという、国と地方自治体の立ち上げの会合に出席したが、行政側の関係者が、異口同音に”**Evidence** を確立して大いに輸出する（産業として育成する）”と威勢よく発言していることに驚いた。なぜなら、そのような **Non Pharmacological Intervention** の安全性を確認することは難しくないにしても、効果を実証するのは、とくに食の場合は

医薬品より難しいのではないかとと思われるからだ。

治療法の効果を確認するには時に、長い年月が必要だ。例えば、コレステロールの高い心筋梗塞を起こすリスクの患者に、抗コレステロール薬を投与したら発症のリスクを下げられるということを、プラセボを使った2重盲検法で初めて示したのが1984年にJAMAに発表された有名な論文である

(JAMA84)。その研究には大規模なヒトの集団と長い年月が掛かっている。だが、コレステロールの値をどのくらいに保つべきかについては、今でも専門家の間でさえ、大きな論争の種になっている。高血圧の治療についても同様だ。

・ The Lipid Research Clinical Coronary Primary Prevention Results, JAMA, 251: 351-364, 1984.

新薬開発における第3相試験でも、機序が未知な疾患の標的候補を探すことも、治療効果を適切に把握するためのバイオマーカーを探すことも、大きな集団による時間が掛かる追跡が必要である。その時必要なのは、研究に参加してくれる人のマネジメントであろう。それには薬づくりの必要性和その妥当な方法について、開かれた議論がなされていなければならないだろう。科学的な視点に立てば健康食材についても、実は同じような開かれた議論が必要ではなかろうか。

食と腸内細菌は、臨床試験における患者の層別化に影響するほど重要な因子だと認識されてきている。とくに高齢者を対象とした長期にわたる研究の場合、その影響は少なくないと思われるが、食のデータをどのように記録していくかは、難しい問題だろう。

これに対処する新しい方法の一つは、スマートフォンのような装置で、個人が自分でデータを収集する方法だ。ネット第2革命が進行している現在では、データの収集も、従来型の健康医療サービスの提供者側の計算環境を利用するのではなく、サービスの受け手の情報通信機器を活用することを併用する必要がある。つまり被験者参加型の集団研究である。そのような方向への努力もすでに数多く始まっている (Swan12/12, Edwards14)。

・ Melanie Swan, Crowdsourced Health Research Studies: An Important Emerging Complement to Clinical Trials in the Public Health Research Ecosystem, Journal of Medical Internet Research, 14(2), 2012.

・ M. Swan, Scaling crowdsourced health studies: the emergence of a new form of contract research organization, Personalized Medicine, 9(2), 223-234, 2012.

・ C. Edwards, Using Patient Data for Personalized Cancer Treatments, Communications of the ACM, 57(4):13-15, 2014.

本当のイノベーション

医学におけるビッグデータの流れが健全に発展するためには、

- (1) データ収集において医師の負担を増やさない
- (2) データ収集を含めて研究計画とデータの管理ができる情報計算の専門家がいる
- (3) データの管理と解析の実務を担える広い意味での技術的専門家がいる

(4) 参加者に医学的な知識とデータの収集管理に関する基本技能を学習してもらう

(5) 信頼のおけるチームを研究が終わるまで安定的に維持する

必要があるだろう。

ICT の視点でみると、医師や他の医療関係者と深い対話ができ、データを扱う実務の専門家たちをまとめられる人材がいなければならない。こうした人材が生まれるためには、実際の課題で経験を積むことが必要である。ところが、そのような実習の機会は、なかなかない。とくに大規模な研究では、経験を積む機会を見つけるのは大変難しいであろう。結局、前例のないような大規模な、新しい目的をもったヒトの集団を対象にした研究では、それにふさわしい研究者がおのずから育つような環境を構築して進めていくことが必要になろう。

このイノベーションを遂行するためには、そのような人材を育て、働いてもらえる職（ポスト）を用意する必要がある。そのための財務的な措置も必要になる。これは現状の改革を伴う。だからむしろ体制の改革を伴う **Renovation** と呼ぶべきかもしれない。

そのような専門家を直接雇用するのは、医療機関か、大学の医学部か、大学病院の新しい部署か、サービスを提供するソリューション企業か、あるいはそれらのすべてなのか。今は判然としない。しかし高齢少子化と医療介護関連の国の予算が膨らんでいる現状を変えるには、ゲノムと ICT の加速度的な進歩を、問題解決に活用していかざるをえないだろう。そこでは高齢者に区分される医療や介護サービスの受け手も参加型の事業を考える必要がある。

イノベーションは、こうしたサービスの受け手の参加とゲノムと ICT の活用にあるが、ICT の活用には新しい人材を緊急に育成し、専門職を用意する必要がある。それは現在の医療の先にある **Digital Medicine** と **Precision Medicine** 実現の踏み台だといえよう。

おわりに：もっと議論を！

臨床試験 **Clinical Trial** は、製薬会社にとってもっとも費用が掛り、失敗するリスクも高い開発過程である。またすでに承認されている薬でも、効果や安全性や他の適応を探るための大規模な臨床研究がなされる必要性は高くなっている。なぜなら、ゲノム解読技術の進歩もあり、「一種類の薬で全部の患者に対応する」のは、最早不可能な時代になってきたからだ。承認されている薬だからといって誰にでも効くという保証はない。**Precision Medicine** の時代には、その見直しが行われるべきではないか。医薬品開発の基礎になる生物医学研究や薬づくりの **Early Stage** における研究技法の長足の進歩に較べると、規制の規範となる考え方は古色蒼然という感がある。毒性評価法なども半世紀以上変わらない定番 **Gold Standard** だ。

その仕組みを見直すべきだという議論が、最近とくに米国で活発になってきた。超党派で下院の委員会で議論している **21st Cure** 構想もその一つだ。こうした議論は、薬づくりの新しい **R&D** モデルを探る動きと、軌を一にしているようにも見える。その議論の機会に乏しい我が国では、臨床試験やコホート研を如何に進めるべきかという議論自体があまり活発になされていないようだ。もっともリスク高く、コストもかかる臨床試験を外注するというビジネス・モデルにも疑問がある。**G x ICT = Innovation** という前提で考えた時、臨床試験にはイノベーションの大きな可能性があるからだ。そのイノベーションの実行には、実は現在の健康医療サービスのシステムの、人材に関する組み換え(リフォーム)が必要なの

ではないか、というのがこの小文の骨子である。これはもちろん結論ではなく、セミナー参加者に考えていただくための題材の一つである。関心を持っていただければ幸いである。

参考文献

Digital Medicine と Precision Medicine については、以下の 3 文献が参考になる。とくに Huber のレポートは、FDA の改革を提案しており興味深い。

- ・ National Research Council, Toward Precision Medicine, National Academies Press, 2011.
- ・ The President' s Council of Advisors on Science and Technology, REPORT TO THE PRESIDENT ON PROPELLING INNOVATION IN DRUG DISCOVERY, DEVELOPMENT, AND EVALUATION, 2012.
- ・ P. Huber, The Digital Future of Molecular Medicine: Rethinking FDA Regulation, Manhattan Institute, 2013. (http://www.manhattan-institute.org/pdf/fda_06.pdf)