

連続セミナー「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」

これまで得られた知見とこれからの計画

はじめに

ビジョナリーセミナー (Visionary Seminar) と銘打ったこの研究集会は、文字通り薬づくりの研究開発 (R&D) についての新しいビジョンを探ることを目的として、2013 年 6 月 20 日から本年 4 月 22 日までに 9 回開催されている。最初は、あまりイメージが明瞭ではなかった「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」というテーマも、米国や欧州では、トランスレーショナルリサーチ (Translational Research, TR) と並んで、科学技術の世界でも、健康医療政策の世界でも流行語 Buzzword になった感がある。薬づくり (創薬) や、それを支援する TR は我が国でも大きな関心を集めている。それには昨年度に日本医療研究開発機構 (AMED) が設置され、本年 4 月にはその責任者が着任して、本格的な活動が開始された状況も大いに関係していると思われる。この予想外の展開のため、私たちはこのシリーズを本年度も継続し、その出口として当初考えていたような提言よりも、もっと強いメッセージとして、「薬づくりへの ICT 活用を加速する実験」を提唱し、そのためのコミュニティづくりの必要性を訴えることとした。この活動は、既存の学術団体のそれとは重なるものではなく、むしろ相補的なものだと考えている。これまでこのシリーズにご協力してくださった関係者の方々や、集会に参加してくださった方々に感謝するとともに、この活動の出口と言うべき、本年度の研究集会への参加を改めてお願いするものである。

.....

転換期にある医薬品産業

「薬づくりが大きな転換期に突入している」という事実は、関係者の間では最早明白に認識されるようになってきた。その主な原因は、下記に要約される。

- (1) 数十年にわたって 2 桁成長を続けてきた世界の薬市場のビッグプレイヤーであるの勢いに翳りがみえてきた。
- (2) それへの対策としてビッグファーマは、合併や買収で企業規模を拡大する反面、研究部門を縮小し、それでえた余裕資金で自社株を買い値段を高める一方で、リスクの高い疾患領域の薬の開発からは撤退し、新しい技術や領域への参入は、リスクをとる中堅、中小企業に任せるようになってきた。
- (3) その結果アルツハイマー疾患に象徴されるような社会が必要とする薬の開発が停滞している。
- (4) この製薬産業の危機 Pharma Crisis に、薬づくりができる先進国は、その対策としてトランスレーショナルリサーチ (TR) を強化するようになってきた。

一方でメディアは、ゲノム解読計画の成功や、ESC/iPSC 技術に象徴されるような命科学や基礎医学の猛烈な進歩から画期的な新薬が生まれると宣伝している。だが煽られてきた期待はまだあまり実現されていない。

国の対策

この事態に、欧州では製薬工業協会と EU とが連携して IOM (the Innovative Medicine Initiative) と呼ぶコンソシアムづくりの基盤となる組織を 2008 年に設立した。この組織は実績を上げ、昨年からは第 2 期の計画が始まっている。米国はヒトゲノム解読計画のリーダーだったコリンズ F. Collins が NIH の新しい責任者に任命されるや、苦しい予算をやりくりして TR を推進するための研究機関 NCATS を 2011 年末に創設した。さらに昨年は複数の製薬企業と NIH、さらに NGO が連携して主要な疾患の薬づくりをめざす、NIH AMP 事業を発足させた。我が国でも異なる省に分散されていた健康医療関係の国の予算を一本化するために日本医療研究開発機構 (AMED) が昨年設置され、本年にはその責任者に慶應義塾大学 医学部長だった末松誠氏が着任して本格的活動が開始されている。さらに米国では昨年 5 月から下院が超党派で取り組んでいた、21st Cures Initiative という活動が、NIH 予算の大幅増を含む改革法案として承認されようとしている。上院でも議員が、Innovation for Healthier Americans という報告書を本年 1 月の刊行している。

新しいモデル

新しい薬づくりの環境 Ecosystem を特徴づけるのは、

- (1) 国が TR を先導する環境を整備する、
 - (2) 製薬会社も自社完結的な薬づくりのモデルを見直し、パイプラインのそれぞれの過程で外部との関係を図る、
 - (3) 個別化医療 (Personalized/Individualized/Precision Medicine) を目標に、患者や生活者を重視しその参加を促す工夫をする、
- というような動きである。

薬づくりにおけるこうした変化は、低分子薬から抗体医薬への転換とか、再生医療とか、スーパーコンピュータを使ったドラッグデザインとか、Genome Editing や Extracellular RNA による細胞 (組織) 間のコミュニケーション研究、というような科学技術としてのイノベーションではなく、社会の中での薬づくりの仕組みを根本的に変えようとしているという意味での、イノベーションに関係している。だからそうした変化や潮流は一見、研究者には無縁のように映るかもしれないが、実はそうではない。そのことは、現在研究されている薬が使われるのが、これから 10 年から 20 年後であることを考えると容易に理解されるだろう。

薬が使われる明日の社会：ネット第 2 革命のインパクト

これからの薬づくりにおいて重要になってくる視点は、個別化医療への流れと関係している。個別化医療 Personalized/Individualized Medicine が実現するためには、生活者個人の遺伝的素因や (腸内細菌のような) 共生微生物や生活様式や生活環境が把握 (計測) されていなければならない。そのようなデータは、理想的に言えば連続的に採取され、個別に解析され、治療の参考にされなければならない。個別化医療の最初の現実的な目標はがんの精密診療 Precision Oncology とゲノムデータに基づいた薬の適

切な使い方 PGx (Pharmacogenomics) だと考えられている。そうした目標が現実的になるためには、分析計測技術の進歩と共に、生活者に密着して採取したデータを、その場からネット経由で転送する IoT (Internet of Things) 技術が普及し、さらに集めたデータを専門家が解析する体制が必要になる。

少し前では夢物語と考えられていたこうした流れも、今や現実的な目標になってきており、それを (ヘルスケア) ビジネスとして展開する意欲を示している企業も出てきている。このような状況は、「今や薬づくりと薬の使用は社会に開かれて行われるようになってきた」、と表現できるだろう。

クリントン政権によってインターネットが一般に開放されたのは、1993/4 年頃である。それは WWW の登場した時期と一致している。それから 20 年間の間に出現した多様な ICT 企業とサービスは、短期間に社会の様相を大きく変えた。そのことを考えれば、現在進行しているスマートフォンやタブレット PC やクラウドのような技術が先導するインターネットの第 2 革命がもたらす社会の変化と、薬づくりや薬の使い方への影響は、間違いなく予想が困難なぐらい大きなものになるだろう。医療環境で言えば、そうした未来は p-Medicine と表現できる。

この Visionary Seminar の (2013 年 6 月 20 日に開催された) 第 1 回は、「[p-Medicine 時代の薬づくり](#)」をテーマとしていたが、ネット第 2 革命との関連は、あまり強調されていなかった。しかし、今やより一般的ないわゆる次世代のヘルスケアとの関連で薬づくりを捉えてみる必要性が増大してきた

(注: 英語の Health Care/Healthcare) は、医師の処方箋が必要な薬の投与を含む、医療機関によるサービスが含まれているが、我が国でいうヘルスケアとくにヘルスケア産業においては、健康保険の適応外の健康食品やサプリメントのような、薬に依存しない介入法 (Non Pharmacological Intervention, NPI) によるケアを意味しているようだ。この小文では、ヘルスケアを英語でいう Health Care/Healthcare の意味に使っている)。医師に頼らず実行できる NPI は、予防的あるいは予兆的 predictive、あるいは先制的 preemptive な介入法にも使える。それらは p-Medicine 実現の重要な手段でもある。またヘルスケア領域で注目されているのは、例えばアップルウォッチのように身体に装着して持ち運べる、生体の状態計測ができスマートフォン経由でデータを転送できる簡便な携帯(検査)機器である。これには血液検査などのように、これまでは診療機関でしか行えなかったが、現在では指先から極微採血で可能になってきた検査も含まれている。つまりそうした検査は、生活者(患者)のいる場所で可能になりつつあり、対策(ケア)もその場で可能にする研究が進んでいる。それらは point-of-procedure、point-of-care と呼ばれている。

薬づくりと参加型ヘルスケアが会う 3 次予防

このように p-Medicine への道は、開けつつある次世代ヘルスケアへの道に合流してきている。したがって、これまでの薬づくりと p-Medicine 時代の薬づくりとの違いとして、患者や生活者が自分で自分の健康管理に関わる度合いが増大している状況になってきたことがあげられる。またそのように考えれば、現在治療薬はあるが、治すものではない主要な慢性疾患の対策を、患者と医療サービスの提供者と薬の開発に関わる研究者とが協力して深く考えるという、3 次予防の重要性が見えてくる。ここには 2 型糖尿病、高血圧、COPD、関節リウマチ、多発硬化症、うつ病や PTSD、神経変性症、さらには、が

んの再発防止の研究も加えてよいであろう。

三次予防においては、患者は個別化とまではいかなくとも、より層別化され、より選択的な対処法が試されることになる。こうした研究は、Precision Medicine の例になる。より効果的な薬の開発は、このような実際に薬が使われている環境における研究を含むものに拡大されなければならない。現在開発が進んでいる個人が扱える Point-of-Procedure の機器は、ここで大きな力を発揮するだろう。もちろん、そのような研究は現在でもなされているが、その割が間違いなく拡大されることになるだろう。こうした状況は、「社会に開かれた薬づくり」ということができる。これも、製薬会社のこれまでの自社完結型の殻を破る新しい R&D モデルだといえよう。

戦略的な ICT 活用の幕が開いた

最後に、以上のような薬づくりの新しい潮流を、ICT 活用という視点から考えてみよう。薬づくりへの計算機の活用でまず期待されたのは、論理的あるいは構造に基づく薬分子のデザインであり、これは計算機の創薬化学 Medicinal Chemistry への応用である。そこには標的となる生体分子（多くはタンパク質）の構造と機能を予測することや、標的の含まれる経路網に関わる研究も含まれるようになってきた。それらの多くは、バイオインフォマティクスに分類される仕事である。しかし現在では、生物医学のあらゆる分野に ICT が活用されるようになってきたから、「特定の領域への応用」に ICT 活用を限定することは意味がなくなっている。製薬会社のパイプラインで言えば、基礎研究から標的探索、前臨床から臨床試験から上市までが対象になっており、さらに上市後に薬が臨床で使われている状況のすべてが ICT 活用研究の対象になる。

これをデータの種類で言えば、厳密にコントロールされた治験やコホート研究だけでなく、診療機関や健診などで発生するいわゆる Real World Data の活用も研究対象になってくる。さらにそうした医療機関の診療記録 EMR (Electric Medical Record) だけでなく、個人が収集している健康状態のデータ、PHR (Personal Health Record) の活用が注目されるようになってきている。解析できそうな患者や生活者のデータ増えている、こうした状況は「ビッグデータ」と呼ばれるようになってきている。その視点から言えば、データは機械的の収集できるか、人が、それも医療サービスの専門家が介在しなければならぬかで、大きく違ってくる。さらにヘルスケア（健康医療）の核心である診断や治療に役立つ知識を生成できる種類が否かで、大きく違ってくる。

米国では、オバマ大統領が今年、Precision Medicine を宣言する以前（2011年）に National Research Council が Toward Precision Medicine と題する報告書を刊行しているが、その主課題は生物医学研究における知識の生成と、病気の分類 (Taxonomy of Disease) の見直しだった。さらに米国では NIH が「ビッグデータから知識の生成 BD2K」を重要課題として掲げ、傘下の国立研究所の協力を取り付けることや、副長官格のデータ科学担当者のポストを新設するなど、データ解析より知識生成の体制づくりに腐心している。ここが（今までのところ）産業化の視点（のみ？）を重視している我が国と、大きく違うところのように見える。

個人情報の問題

科学研究のための実験室のデータや、新薬開発のための行政の厳密な規制に基づいて行われる臨床試験（治験）のデータと違って、本人が想像もできなかった使い方がされる可能性のある健康医療に関わる Real World Data の扱いには、いわゆる倫理的、法律的、社会的な配慮が必要である。ヘルスケアだけでなく、これは健康医療の分野だけでなく、個人情報の問題として、今、大きな問題だと認識されるようになってきている。ただ、お金（例えば資産や年金）と健康情報は、個人にとってとくに保護に神経を使う情報である。また、現在の技術の広がりや深さは、一般の生活者の想像を遥かに超えている。例えばゲノムデータの場合、de-identify したデータを identify する可能性があることが示されている。あるゲノムの専門家は、Privacy の保護は必要だが、もっと必要なのは差別を防止する教育だと言っている。ここでも必要なのは有用性と危険性とのバランスの問題である。ただ危険性は理解されやすいが、有用性は理解され難い。それには、一般の生活者に有用性がわかるような説明ができる専門家の存在が必要だろう。

これからの活動への案内

以上が、「薬づくりの R&D モデルを探る」という研究集会を開催しているうちに、世話人である我々が認識してきた状況である。ここには薬づくりのこれまで研究者の視野に入っていなかった課題が多く含まれている。それを深く追求するには、従来の薬づくりや臨床医学の世界から、p-Medicine や次世代ヘルスケアや、社会全体を変革する可能性を秘めているネット第2革命の基盤技術の生物医学と薬づくりへのインパクトや、生物医学と薬づくりへ領域の新しいデータサイエンスの役割を探っていく必要がある。だが、薬づくりシリーズの中で、それらを調べ始めるとあまりにも調査の範囲が広くなり、このシリーズの終わりが見え難くなる。

そこで我々は、

- (1) 現在の薬づくりシリーズの出口を明確にする、
- (2) 次世代ヘルスケアの中核となる「参加型ヘルスケア研究会」を立ち上げる、
- (3) それらのいずれにも関係した BioMedPharm D2K Science を調査する、

ことを目標とすることにした。そしてこの考えに基づき、今年度におけるこのシリーズに関連した研究集会を開催することとした。

⇒[連続セミナー「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」](#)サイト参照

この流れの中で我々がめざしているのは、「薬づくりにおけるトランスレーショナル研究を ICT によって加速するためには、主要な疾患ごとに戦略的な取り組みを考える必要があるが、そのモデルとなるのは、がん、代謝性疾患、免疫、心理認知障害などの3次予防である」、という考えを具体的に提示することである。したがって、それらの研究集会薬づくりにも関係しているが、同時に参加型ヘルスケアの実践にも、BioMedPharm D2K Science にも関係してくる。

だが BioMedPharm D2K Science に取り組むためには、個人情報の扱いの障壁を越える方策を考えねばならず、また、新しい専門家を募らなければならない。そこでは、いままでの薬づくりシリーズでは

触れてこなかった技術的な色彩が濃い問題を討議しなければならないので、薬づくりの流れとは別の「ICTが先導する次世代ヘルスケア（仮称）」をテーマとする研究会を開催する準備をしている。しかしこれら新旧の流れを、これまでこのシリーズに参加された方々にも理解していただき、できればこの新しい研究会シリーズ参加していただくために、その第1回は、薬づくりの第8回として、これまでの薬づくりの流れとの関係が理解していただけるような内容とした。また、その第2回以後は、すでにかなり予定が立てられている薬づくりシリーズとは重ならない日程を組むことにしている。したがって薬づくり関係している研究者や専門家も、新しい「ICTが先導する次世代ヘルスケア（仮称）」の活動に参加されることを期待している。

おわりに

私たちがこのシリーズを始めた2013年6月の時点で予想していたのは、**p-Medicine**の時代が来るといことと、欧州や米国で注目されている製薬会社や国の研究機関やアカデミアが、薬づくりにおいて特許に関わらない部分で協力する**Open Research Collaboration**あるいは**Precompetitive Research Collaboration**のイメージであった。その時点では、我が国でも日本版NIHの創設が話題になっていた。しかし、それから2年ほどの間に、薬づくりを取り巻く環境**Landscape**は、大きく変わり始めている。日本と欧米での大きな違いは、**Regulatory Science**に関わる国の研究機関への支援の違いと患者の参加を必須とする思想の違いである。さらに医療と一体化した次世代ヘルスケアのイメージである。これらについて詳しくしらべることは、一見、薬づくりとは関係がないようであるが、実はそうではない。私たちの次ぎの活動は、それを具体例で提示することである。関心のある方々の参加を期待する。

謝辞に代えて

このシリーズの開催には、世話人を始とする多くの関係者の協力をえている。また、この小文の内容も、各回の講演者や参加者の発言を参考にさせていただいている。本来謝辞を呈すべきであるが、この小文は、これからの研究集会の案内を目的とした暫定的な報告であるため省略させていただく。

(2015年7月3日、文責、神沼二眞、サイバー絆研究所)