

創薬のひろば

ライフサイエンス製品ガイドブック

2016年
春号
Vol.3

連載記事「創薬」

「変わる薬づくり」 他

2020年までを視野に入れて

特集記事

「再生医療への取り組み」

細胞シートを用いた再生医療と立体組織モデルの作製 他



変わる薬づくり

～2020年までを視野に入れて～

NPO法人サイバー絆研究所 神沼 二真



1940年神奈川県に生まれる。国際基督教大学、イエール大学、ハワイ大学大に学ぶ。物理学でPh.D.(博士号)。1971年から、日立情報システム研、東京都臨床研、国立医薬品食品衛生研究所に勤務。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、化学物質の安全性などの研究に従事。1981年には理論的な薬のデザインなどをめざす産官学の研究交流組織(現在のCBI学会)を設立。その後、広島大学および東京医科歯科大学で学際領域の人材養成に当たる。2011年にNPO法人サイバー絆研究所を設立。

はじめに

この連載の前回は、「危機あるいは転換期にある薬づくり」をテーマとして、薬をつくれる力のある米国、欧州、日本などの先進国が、新しい薬づくりのモデルを模索している事例を簡単に紹介した¹。その論拠になったのは、この分野の専門家の方々と企画、運営している「薬づくりの新しいR&Dモデルを探る」をテーマとする連続セミナー(研究集会)における議論である²。前回の最後の部分で、「薬づくりから外の世界を見るのではなく、ネットの第2革命が実現している未来社会から薬づくり、あるいは健康へのソリューションを考えるという視点が今求められているのではないか」、と述べた。今回はその部分を敷衍して、「製薬会社は、薬という『もの』を売るだけでなく、健康ソリューションを提供するサービス会社に進化する」のではないかと、という予想を紹介し、そうした未来と上記の連続セミナーの企画主体であるNPO法人サイバー絆研究所が計画している、「参加型ヘルスケア研究会」や「BioMedPharma&Nutrition D2K Scienceの会」の立ち上げとの関係について述べさせていただく。

危機の根源:成功が苦境を招く

最初に、製薬業界が今なぜ危機あるいは転換期に突入しているかについて、簡単にふれておきたい。製薬産業は、20世紀後半に2桁成長を続けてきた。そして世紀が代わる頃には、ヒトゲノム解読計画が成功裡に完了したこともあって、その成果を踏み台にした疾患の解明と画期的な新薬開発の夢が語られた。だが、その夢は実現が難しいことがわかってきた。2011年頃には、ビッグファーマのブロックバスターと呼ばれる稼ぎ頭である商品の相次ぐ特許切れがさらなる逆風となり、製薬産業は危機あるいは大きな転換期に突入したという認識が広がった。このこと

は国にとっても危機である。なぜなら病気に対処する手段としての薬が足りないことは国にとっても危機だからだ。

そこで薬がつくれる米国、欧州、日本は、トランスレーショナルリサーチ(以下、TR)を強化するなどして挺入れを図っている。だが、国がTRに注力することと、製薬会社が経営Managementを見直すこととは直接関係がない。製薬会社の経営という視点で言えば、現在の危機の主な原因は、ブロックバスターと呼ばれるような大きな売り上げが期待できる商品の開発に成功してきたことによる。そのような商品の開発に成功し、会社の規模が大きくなれば、さらなる成長が可能な製品を出し続ける必要に迫られる。

1980年代の日本の大手電機メーカーがそうだった。当時日本を代表するようなあるメーカーでは、求められているのは年間の売り上げが100億円以上の商品企画であり、10億円以下はゴミと呼ばれていると聞いたことがある。ただ、そうしたもので世界市場を席巻してきた日本の大手電機メーカーの多くが、現在、さまざまな事情で経営の危機に陥っている。

一方、ヒット薬を出し続ける仕組みとして製薬会社が考え出したのがパイプラインという仕組みである。それは個々の製品の開発には時間が掛かり失敗の確率も高いというリスクを、試作の数を増やすことで低減しようという業界独特の考え方である。だがその仕組みも十分機能しなくなってきたことで、買収や合併、規模の小さなスタートアップ(ベンチャー)企業の活用、基礎研究の外部(アカデミア)への依存、専門部門ごとの外注の増大、開発から販売への収益源の移行など、強みの源泉となる資金と経営資源以外をすべて外に出してしまうようなやり方が試されている。

我が国の製薬会社は、世界市場ではまだビッグプレイヤーになってはいないが、大手製薬会社はそれをめざしているようであり、また、世界市場でも特色のある中堅企業として伍していると考えている会社も少なくないようだ。さらに異業種から医薬品や医療機器産業に参入しようとしている企業もある。だが、成功が苦境招くという事情は、企業の成長に伴っている本質的な問題であり、それは変化の激しい社会では、とくに顕著になるから逃れることはできない。そこでものづくりからサービスを売る方向への転換が新しい選択肢として浮上してきた。

ものを売るかサービスを売るか?

新しい発想の出発点は、薬づくりの世界の内部から薬づくり

の明日を考えるのではなく、今開発されている薬やこれから開発されようとしている薬が使われる10年から15年後の社会から、薬づくりを考えてみようという視点である(前回の図3参照)。そのためには、まず未来社会を想像しみななければならない。手掛かりとなるのは、今から20年前から現在までの社会の変化である。つまり20数年前の1993/4年頃に、インターネットが一般に開放unleashedされたことによって、現在の我々の生活がどのように変わったかを考えれば、現在広がっているスマートフォンやタブレットPC、クラウドなどの新しいネット(第2革命)の環境から、我々の生活を変えるような(良きにつけ悪きにつけ)新しいサービスが生まれてくることは容易に想像される。とくに我が国では、高齢少子化の影響がさらに顕著になる。そうなれば、複数の主要な慢性疾患を抱えた高齢者が飲みきれないほどの薬を処方される現在の延長に未来のサービスが成り立ちえないのは明らかである。

薬づくりでもイノベーションがよく議論されるが、話題の多くは科学的発見や基礎技術的な進歩とその影響だ。ゲノム解読(NGS技術)、ゲノム編集、Extracellular RNA Communication(ex RNA)、単一細胞計測、細胞の運命改変技術(ESC(胚性幹細胞)/MSC(間葉系幹細胞)/iPSC)、分子イメージング、スーパーコンピュータ、人工知能(とくにDeep Learning)、組織あるいは臓器代替チップ(Body/Human on a chip)などはその例であり、それらの多くは例えばNCATSが支援している研究課題でもある。そうした技術が薬づくりや医療をどう変えるかを予測して対処することは、薬づくりにおいても重要である。

だが、そうしたイノベーションの多くは、従来の薬づくりのR&Dの枠の中の課題を変化させるであろうが、医療における従来のサービスを拡張するだけであって、サービス自体の破壊的創造をもたらすものではないように思われる。これに対して社会が必要とする薬に関わる革新的サービスとして、もっとも期待されているのは、個別化医療Personalized Medicineである。個別化医療としては、がん治療を改善しようとしている米国のPrecision Medicineが嚆矢となっているが、「個人に適した薬を選択して、最も適切に使う」ことは当然だと考えられるようになってきている⁴。そのためには、絶えず現状を改善しようとする、一種の学習の精神が求められる。そうした時代精神は、ある一種類の薬をできるだけ広く売る"one-size-fits-all"至上セールス戦略の見直しを迫るであろう。つまり製薬会社は薬を売るだけでなく、それらが適切に使われるサービス環境づくりにも、より深く関与することが求められるようになってくるだろう。

ICTの進歩がもたらす未来社会

こうした状況の変化は、構図がより簡単な自動車産業を考えると理解しやすい。これまでの自動車メーカーは、優れた車をつ

くり、その性能を運転者にアピールすればよかった。その車をどう操るかは、運転者に任されてきた。しかし自動運転が実用化の域に達してくると、出発から目的地までの適切な走行に関わる多様なサービスを提供することがより大きなビジネスになる可能性が生まれてくる。自動車メーカーは、車自体の認知や操作機能に加えて、地図や道路、町や周辺環境、気候予測、交通状況などに関わるリアルタイムのデータの解析と管理、運転者の能力判定など、広い分野の技術を開発すると同時に、社会的なサービス(仕組み)を提供する多様な組織と協力あるいは競争することが求められるようになってくると予想される。

これを薬メーカーに例えると、これまでの薬メーカーは優れた薬をつくり、それを使い手である医師にアピールして売り込めばよかった。しかし、これからは薬が適切に使われる環境づくりにも関わることが求められるようになる。また薬だけでなく、(現時点では)医薬品には区分されない生活者が自分で実施できる介入法NPI(Non Pharmacological Intervention)にも関わるようになるかもしれない。簡単に言えば、これからの大手製薬会社は、薬という「もの」を売る企業から、「健康に関わるソリューションを提供するサービス」会社に進化することが求められるようになる可能性がある。

そうなれば顧客(売り込み対象)は医師以外にも広がる。そして製薬会社が患者を含む一般の市民を顧客とするサービス産業に近づくほどICTへの依存度も急拡大していくと思われる。そうなれば、大手の製薬会社は、パイプラインと呼ばれる現在の研究開発のそれぞれの過程における外注度をさらに高め、外部のアカデミアやベンチャー的な企業と連携する動きを盛んにするようになるかもしれない。

もうひとつの潮流:参加型になる次世代ヘルスケア

部外者にはわかり難いが、上に述べたような健康ソリューションを提供するサービス会社への進化を模索する動きは、グローバルプレイヤーであるビッグファーマに限らず、我が国の大手製薬会社においてもすでに真剣に模索されているようだ。そのような動きは数年のうちに顕在化してくると思われる。そうした変化と表裏の関係にあるのが、参加型ヘルスケアへの関心の高まりである。ここでいう参加型ヘルスケアとは、「自らの健康に関心を持ち、できるだけ主体的に関わりたい」という、意欲を持った一般の生活者が参加するヘルスケア活動を意味する。そうした活動の先進的事例は、E. Topol⁵やL. Smarr⁶らによって紹介されているが、その根底にあるのは、生体の健康状態を簡便安価に計測できる分析計測機器の長足の進歩と、そうした機器から生成されるデータを扱えるIoT環境やソフトの進歩と医薬品の範疇に入らない介入法(対処法、Intervention)への関心の高まりである。後者の例としては、健康食材やサプリメント、運動、睡眠の工夫、瞑想や呼吸法を含む身心制御法(Mindfulness)、その他

の生活様式や暮らしの環境による対応などが含まれている。

ヘルスケアの中でも、こうした診療所や病院を利用しない介在に関わるサービスは、急成長しており、そこに分析計測機器やICT関連の企業が参入する意欲を見せている。その中でもGoogle、アップル、IBM、GE、NTT、KDDや多くのベンチャー企業が、診療技法の改善や医薬品の開発までを含めた、予防から介護や終末期医療までのヘルスケアの核心部分に参入しようとしている。

次世代ヘルスケアへの足掛かり

私は、このような状況において、製薬会社が健康ソリューション企業に進化する試金石となる事業は、3次予防への関与ではないかと考えている。その理由は次ぎのとおりである。

次世代ヘルスケアへの最初の戦略的な達成目標は、Personalized MedicineやPrecision Medicineであるが、その対象はまず先天性遺伝因子(生殖細胞系列変異)が原因になる希少疾患や体細胞の変異を伴うがんであろう。実際に、それらは英国のGenomics England計画の対象疾患でもある⁶。次はメタゲノム解読に関わる腸内細菌やエピゲノム的に作用する食事が影響する免疫疾患や代謝性疾患(メタボリックシンドローム、MetS)が目標になる。次に市場が大きなその他の疾患への取り組みがある。なお患者が急増しており、社会的にも関心が高まっている(うつ病やアルツハイマー疾患などを含む神経変性症などの)心理認知疾患的な疾患は、撮像や画像解析(Brain Scan)や神経系や脳のネットワーク解読が必要になるため、他の疾患とは別に、並列的に取り組む必要があるだろう。

このような優先順位付けは、Personalized MedicineやPrecision Medicineへの取り組みが、ゲノム解読技術を基盤にしていることを考えれば、戦略的な理にかなっているのではない。なぜなら、そうした解読は、生殖細胞系列変異、体細胞変異、共生細菌(叢)の多様性と、順次網羅的に進めていく必要があり、そのためには、臨床家と対話しながら深い解析ができる人材(Bioinformatician)の育成が必要だが、それには時間がかかるからだ。

この流れの中で、効果的な治療薬が開発されていない領域は、当然薬づくりの重要な研究領域になるが、治療薬が存在してはいるが、決定的に治すということができず、再発や慢性症状に対処せざるをえない患者が増えている疾患も少なくない。とくに患者の年齢が上がるほど症状は慢性化、複合化してくるため、単一あるいは画一的な治療では効果が上がらなくなってくる患者が増大している。ここには、「より精密な介在法を工夫する」という、大きな需要がある。製薬会社にとって、こうした領域は“one-size-fits-all”という販売戦略を見直し、“beyond the pill”という薬づくりの新しい理念を実践してみるよい足掛かりになるのではないだろうか。

3次予防はヘルスケア研究の交差点

一般にすでに掛かっている疾患の悪化を防ぐ対処行為を3次予防(Tertiary Prevention)と呼べば、(再発を考慮した)がん体験者(Cancer Survivor)への支援や、肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症、自己免疫疾患、心臓や脳血管系の疾患、うつ病などで長期に服薬している患者への支援、さらに確定診断までの期間が長いアルツハイマー疾患などの予防などを3次予防と呼んでよいのではないかと考えている。慢性化、複合化しているこのような疾患群の治療は、医師あるいは医療機関というサービスの提供者まかせではなく、患者自身あるいは(家族のような)支援者が積極的に関与した対処が必要になる。なぜなら、こうした疾患では、薬以外に食事、運動、睡眠、その他の生活様式の工夫など、患者やその支援者の関与が必要なる介在法(を併用すること)が大きな効果を発揮しうからだ。

したがって、我が国で急激に増大している慢性複合的疾患の3次予防は、製薬会社が“beyond the pill”の精神を実践する、すなわち単に薬を売るだけでなく、その使い方を含めたサービスを提供してみる、絶好の機会ではないだろうか。それと共に3次予防は、参加型ヘルスケアのもっとも自然な実験あるいは実践領域でもある。そうした疾患では、生活者の状態を多項目かつ経時的に計測することが望ましいが、それは急激に実施可能になっている。なぜならスマートフォン経由でデータを収集できる簡便なセンサー(計測分析機器)類は猛烈に進歩しているからだ。そのようなセンサーは、まだ娯楽の延長のようなフィットネスやウエルネス市場で宣伝されているが、医療機関が関与した診療にも広く使われるように急激に進化していくと思われる。

さらにこの領域は、トランスレーショナルリサーチとくにNIHあるいはNCATSが先導しているプロジェクトで強調されている患者中心の(Patient-Centricな)研究や、患者の視点に立った効果の判定Patient-Centered Outcomeというような概念が必要とされる領域でもある。そのような時代精神は、医療に根強い伝統的なPaternalism、すなわち「医師にお任せする」思想、あるいは行政に根強い「頼らしむべし、知らしむべからず」思想からの脱却を意味するが⁵、それはすでにネット社会では当たり前の精神になっている。

このような動きを研究データの視点から見ると、10万ゲノムを使った英国のGenomics Englandや米国NIHの100万人のコホート研究、(当初数十万人のデータを集めることを目標とした)東北大学のメディカルメガバンクのコホート研究のような、厳密に管理された大規模データを使う研究だけでなく、臨床現場で発生するデータEMR(Electric Medical Record)や自分で計った健康関連データPHR(Personal Health Record)など、いわゆるReal World Dataも研究に使おうという流れになる。実際、こうした厳密に管理された大規模なデータと個人のデータをどう併合するかは、いわゆる医療におけるビッグデータ

のホットな話題になっているようだ(前回の小論の図2参照)。

個人への適食助言 Personalized Nutrition

慢性複合疾患の3次予防に繋がるもうひとつの研究領域は、個人ごとの適切な食事を助言するPersonalized Nutrition研究である。そのような研究は、イスラエル⁸や欧州⁹で盛んなようであるが、基礎になる研究や技術は欧州のFood4Me計画で複数の国が試みている食事パターンの認識や、血液検査の低コスト化や、ヒトの代謝的なフェノタイプ(Metabolic Profiling)の決定技法の開発である。血液検査に関しては、若い女性の革命児E. Holmesに率いられたTheranos社が業界を震撼させてきたが、現在その内情が疑われて米国で話題を呼んでいる。だが、これらの領域に技術的なイノベーションの可能性があるのであるのは間違いない。

イノベーションの要となる知識革命

製薬会社が健康ソリューション企業に進化する過程と参加型

ヘルスケアの台頭とは、密接に関係づけられる。この2つの流れを加速するのに必要な技術的なイノベーションも、共通している。それは、それぞれの疾患に関係した最新の知識の提供と更新の仕組みづくりである。これは「学習を組み込んだヘルスケア(Rapid) Learning Healthcare」とも呼ばれる概念である。各疾患を含む生物医学や医療の知識は、爆発的に進歩した増大しているが、その多くは無償でネットから収集できる。だが、患者や生活者が渴望しているのは、自分の関心領域に関わる最新のわかりやすい知識を簡便に入手し、活用できる仕組みである。製薬会社や国やアカデミアもそうした知識の提供者になれる可能性はあるが、人手でこれに対処することは、複雑さの点からもコスト的にも不可能ではないかと思われる。だから、ここにイノベーションの可能性がある。

それは、例えばIBMのWatsonTMのような人工知能システムを構築するための基盤技術のような技術を活用することである。だが、関連する基盤技術を有している研究者やメーカーでも、顧客(本当の使い手)と一緒になければ、こうした技術は開発できないだろう。そこに製薬会社と患者や生活者が新しいパートナー関係を結ぶ機会が存在している。そのような関係の構築は参加型ヘルスケアにとっても重要な仕組みづくりになる。

参加型ヘルスケアの実現を先導する参加者は、研究的な目標

参加型ヘルスケア研究: 自らの健康維持に関与しようとする精神の涵養

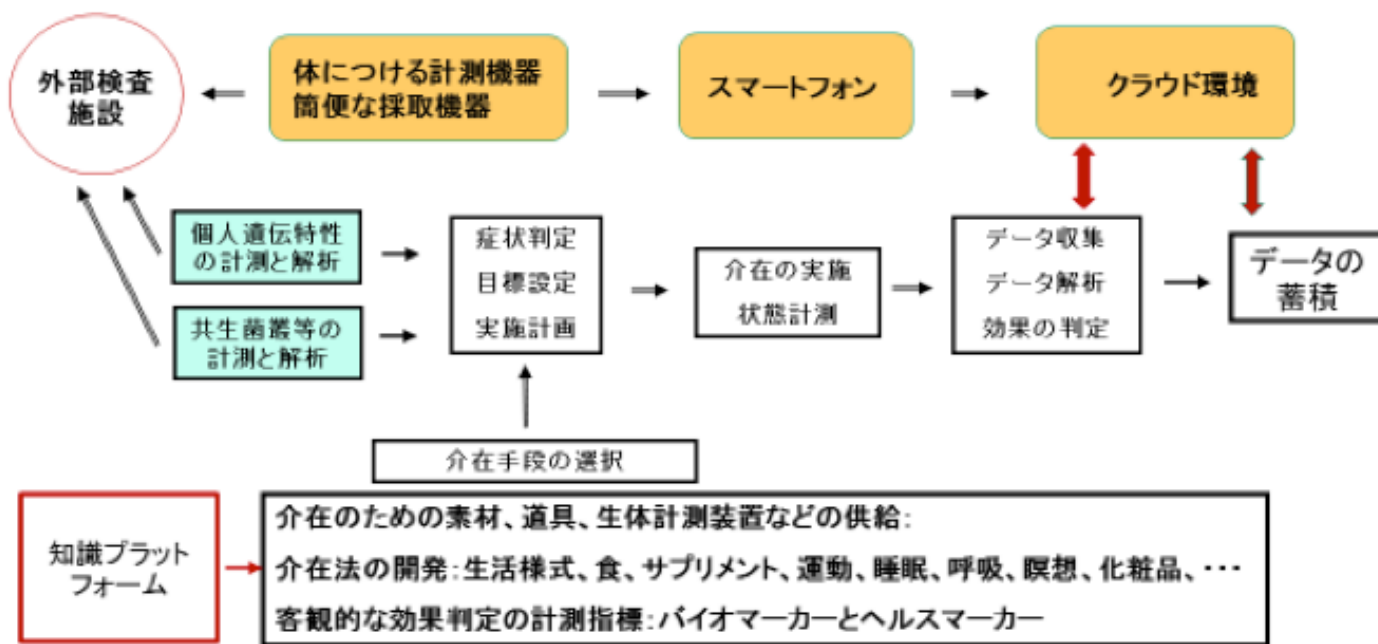


図1

参加型ヘルスケアの基盤となる参加型の研究:
自分の健康状態を簡便な機器で計測し、医師に依存しない介入法を選択して、効果を自ら判定する。
遺伝特性も計測可能になってきている。

や技術的課題を理解しているだけでなく、倫理的、法律的、社会的な課題(Ethical, Legal and Social Issues;ELSI)を理解しようとする学習意欲をもっている必要がある。私が関わっているNPO(サイバー絆研究所、ICA)は、こうした参加者をProactive Professional Consumers, PPCと呼んでいる。PPCとして我々がとくに期待しているのは、退職あるいは准退職した世代である。この世代に呼び掛けて、どのようにしてイノベーションの主役になってもらうかが、我が国における参加型ヘルスケアを推進するための最初の目標であるが、そこに製薬会社に参加してもらうことは、双方に大きな利益をもたらすと考えている。

おわりに

薬づくりの環境が大きく変化してきたという認識は、関係者の間に広く受け入れられ、現状打破Break Throughやイノベーションが盛んに論じられている。だがそのほとんどは新しい科学や技術の可能性に限定された議論である。しかしそれだけでは変化への適応としては不十分だ。他の領域についても言えることだが、既存の枠の中で新発見や新技術を如何に論じて、創造につながる現状破壊(真のイノベーション)には繋がり難い。重要なことは、未来社会を想像し、それに適応するために必要な(サービスが生まれうる)社会的な仕組みづくりを想像し、その実現のカギとなる研究の領域や技術のイノベーションを改めて浮き彫りにすることである。

この小論がテーマとした、「製薬会社は健康ソリューションを提供するサービス会社に進化する必要がある」という考えは、製薬産業が未来社会に適応するための一つの選択肢となる作業仮説である。その実現に向かっての道筋は幾通りもあるが、「参加型ヘルスケアの立ち上げを支援しながら、超高齢化が進む我が国で増大している慢性化複合化した疾患群の3次予防の精密な診療に積極的に関与する」というのは、考えて見るに値する作業仮説ではないかと思う。それは具体的に言えば、健康医療サービスの受け手である一般の生活者への情報知識の提供とそれによる学習機会の提供、患者やアカデミアとの新しいパートナーシップの仕組みづくりなどを模索することでもある。その実践の最初の舞台は、我が国で患者が急増している主要な慢性複合的疾患の3次予防だと考える。私たちは、「薬づくりの新しいR&Dモデルを探る」と題する好評を博している連続講演会シリーズの本年度のテーマとしては、上の作業仮説を検証するような話題を多く取り上げたいと考えている。また参加型ヘルスケアの実践の場としての「参加型ヘルスケア研究会」や、データから知識を生成する(Data to Knowledge, D2K)「BioMedPharma&Nutrition D2K Scienceの会」の立ち上げの母体となる研究者コミュニティづくりへの努力を始めようとしている。私たちのNPO(サイバー絆研究所)の実践については、サイト1を参照いただきたい。こうした実践(実験)に関心の

ある方のご連絡を歓迎する(mail@join-ica.org)。なお、本年9月7日の予定されているJASIS2016の基調講演では、本稿に関係した議論がなされると思われる。

文献

1. 神沼二真、危機あるいは転換期にある薬づくり、創薬のひろば、2:4-7, 2015.
2. ICA 連続セミナーICA 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>
<http://join-ica.org/ws/14rdseminar.html>
3. 21st Century Cures法。<https://energycommerce.house.gov/cures>
4. F. S. Collins and H. Varmus, A New Initiative on Precision Medicine, N Engl J Med, 372(9):793-795,2015;
5. E. Topol, The Patient Will See You Now, Basic Books, 2015; E. Topol, The Creative Destruction of Medicine, Basic Books, 2012; E. Topol, S. R. Steinhubl, A. Torkamani, Digital Medical Tools and Sensors, JAMA, 313(4): 353-354, 2015.
6. L. Smarr, Quantifying your body: A how-to guide from a systems biology perspective, Biotechnology, Journal, 7, 980-991, 2012.
7. Genomics England 計画<http://www.genomicsengland.co.uk/>
8. D. Zeevi et al., Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses, Cell 163, 1079-1094, 2015.
9. Food4Me計画<http://www.food4me.org/>;E. E. Baetge et al eds. Next-Generation Nutritional Biomarkers to Guide Better Health Care, Nestlé Nutrition Workshop (84th : 2014 : Lausanne, Switzerland) 報告書, Karger, 2016.