

## 《偉 人 伝》



## 医薬品データサイエンス領域の最先端トピックスを 批判的に論ずる

樋 坂 章 博\* Akihiro Hisaka

医薬品医療機器総合機構 RS 統括部 M & S エキスパート  
(元千葉大学大学院薬学研究院 臨床薬理学研究室)

### 1. 最 初 に

私の 40 年の薬学研究の経歴の最大の特徴は、プロフィールに記載のように企業と病院・アカデミアのキャリアを約 20 年ずつ、そして今年からは規制当局という、価値観からして全く異なる立場から薬に関わり続けてきたことである。今回、身に余る大袈裟な「偉人伝」というお題をいただき大変気恥ずかしいのだが、このように私は 1 つの研究分野を求道的に極めたというような経歴ではないので、立場にこだわらない全く自由な視点から、私の研究領域～薬物動態学、臨床薬理学領域のモデリングとシミュレーション～のいくつかのトピックスについて、気兼ねなく批判的な意見を述べ、読者に新しい視点を提供するのが良いのではと考えた。あくまで私の所属組織等とは無関係の私見として、ご理解いただきたい。なお、私の一般的な研究遍歴については、別に原稿をまとめたので興味のある読者はそちらを参照いただくと幸いである<sup>1)</sup>。

私はデータサイエンス領域の研究、特にモデリングについて、「構造主義の問題を真剣にとり除くべ

き」と最近主張している。構造主義とは実存主義に続いて哲学で出てきた考え方だが、人を形成した構造が行動や意識を規定するとの考えである。モデリングの場合には、その人の知識、関心の範囲、技術背景が、解析結果に加えて、解釈、検証方法等をも規定し、しばしば解析の目的、意味、あるいは解析可能性さえ疑わせる場合が少なくないということである。少し難解かもしれないが、以下の事例から読者にもそのような問題について、ぜひ考えてみていただきたい。

### 2. 機械学習について

世の中、機械学習 (Machine Learning : ML) あるいは人工知能 (Artificial Intelligence : AI) との言葉が大流行で、科学研究はもちろんのこと企業経営から国家戦略に至るまで、この言葉を聞かない日はない。しかし消えていった言葉として、ファジー、ニューロ、カオス、フラクタル、エキスパートシステムなどを知る世代としてはデジャブ感が拭えない。ただ機械学習や AI がこれらの言葉と少し違うとすれば、囲碁チャンピオンを薙倒したように、人間を超える全能感が漂うところで、例えば薬剤師はもはや不要だとか、人間が数式を捻くり回すモデリング研究はもはやオワコンだ、などの話を聞くと首筋が寒くなる。さらに学生に講義をしていて、統計や薬物動態学の理論だと学生は突っ伏しているのに対し、機械学習だと講義後に質問者が列をなす熱心さを見せるのを何度か経験すると、あまりに偏っていてちょっと待てと思う。

\*1984 年北海道大学大学院薬学研究所修士卒業後、万有製薬株式会社で 21 年間勤務。1999 年薬学博士。2005 年東京大学医学部附属病院の薬剤部等で講師、特任准教授。2014 年千葉大学大学院薬学研究院臨床薬理学研究室で教授。2024 年 3 月退職。同年 PMDA M&S エキスパート。研究分野：薬物動態、臨床薬理学分野のモデリングとシミュレーション。連絡先：〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞が関ビル  
E-mail: akihisaka@me.com

機械学習も統計や数値計算法を基盤にした技術なので、過去の技術なしでは表面的理解にとどまる。機械学習には複数のアルゴリズムがあり、それぞれにチューニングパラメーターが存在する。数学的理解を含めた専門知識がないとそれらを使いこなせない。また例えば、私がガイドラインの作成に関わるなど専門領域の1つとする薬物相互作用（DDI）については、組み合わせが多く複雑なので機械学習を使わないと駄目でしょうと真顔で主張する研究者が少なくない。しかし、機械学習で元情報から科学的な概念を抽出して機構を正しく反映した優れたモデルを構築するには、一般に数万から数百万の数の観察情報が必要なのである。実際には、DDIは数百のオーダーの組み合わせしか臨床での観察情報がない。これではとても足りない。カルテ情報は数千万あると言う人もいるが、カルテ情報はコントロール群がないので、後述するように交絡要因が多すぎて使えない。つまり、一般に情報が沢山あって原因が不明な現象の解析は機械学習が確かに優れるが、薬物動態のようにこれまでの研究で要因が分かっている現象は、既存技術を使ったほうがはるかに効率が良いということである。この点は重要で、問題の性質や技術的特性をきちんと理解する専門家でない、機械学習も正しく使いこなせない。

もちろん、将来的にはそのような使いこなしも含め機械学習が判断して、正しい方法を選ぶ時代が来る可能性はある。しかし、問題を一般化した時の解決の難しさは、普通に考えるよりも格段に上がる。しかもその場合の解決の精度は低下する。それでもなお、いろいろな問題を最終的に機械学習が解決する時代がいつかは来るかもしれない。ただし、1968年の映画で創造されたHAL9000がいまだ全く実現しないように、まだ何十年先か、あるいは複数の世代をまたいだ努力が必要になるであろう。科学の進歩については現実的な視点が重要である。

我々が行った機械学習を利用した研究の1つを例として挙げるが<sup>2)</sup>、適材適所で用いるなら極めて有用な技術ではあるが、1つの手段であって、それだけ勉強すれば一生困らないなどの安逸的な考えは、健全な科学の発展をむしろ大いに阻害すると思う。薬剤学研究もふくめて、現象が起きている原因をきちんと探究しないと科学の進歩は疑わしく、機械学習を使用する場合もそれは同じである。

### 3. Real World Data (RWD) について

機械学習と同様に、最近の医療の情報処理科学の分野でキーワードの1つがRWDである。医療の現場のIT化に伴い、日常診療の大量データが収集可能になったことが背景にあり、新薬開発にとって市場調査、対照群のデータの代替、個別化医療の実現などの目的に新しい可能性を提供すると言われる。RWDの今後の展開に重要な要素として、ウェアラブルデバイスの発達があり、その意味でも社会的期待が大きい。

しかし、RWDの提供が技術的に可能になったので、そのような投資を行った業者が商業ベースにのせるために利用の促進を図っているとの側面もある。RWDを利用する側が、目的を明確にして投資してデータベースを構築している例はほぼない。RWDによって市場調査は可能かもしれないが、対照群のデータの代替や個別化医療の実現にまで精度を高めるとなると、データをどう解析すべきか、なかなか難しい問題が多いのが実態である。このように宣伝されてはいるが道筋がなかなか見えないのは、私が学会等で何度か批判したMicrophysiological System (MPS) と多少似ている。

MPSについては簡単にだけ述べるが、iPS細胞など生体の多くの機能を再現した細胞を複数組み合わせることで、生体の機能の評価を効率的に行おうとする試みである。しかし、一般に*in vitro*研究の利点は1つの機能を純粹に取り出して評価できることであって、多数の機能を1種類の細胞が持つなら、その機能の発現を検証するシステムが複雑になり、それを複数の細胞できちんとマネージメントするのは、それだけでも複雑な基礎研究になってしまう。とてもルーチンのスクリーニングで使えるような実験系にならない。*In vivo*予測に用いるなら、表面積と体積の次元の違いによる*in vivo*とのスケールの違いも深刻である。仮説の構築の目的でスポットで用いるにはMPSは有用であろうが、しばしば主張されるようにスクリーニングに汎用的に用いるのは現実的ではないというのが私の意見である。

RWDはとにかく情報の数が圧倒的に多い点の特徴である。一般の臨床試験だと被験者数が多いと非常に細かい要因まで解析可能になるので、その類推で一般にRWDの価値を誤解しやすい。しかし、

RWDのように病態や患者背景，治療方針がさまざままで，評価の精度も観察期間も雑多な情報の解析は，いくら患者の数が多くても統計的信頼性を担保するのは極めて困難なのである．また臨床試験と異なり被験者がランダム化されていないので，交絡の可能性が無数にある．少し統計を勉強した人であれば，これまでの統計理論ではカバーできない問題が多すぎることにすぐ気づくはずである．

とは言っても私自身はRWDは大変重要と考えている．それは多くの有用な医薬品が出揃った現在の薬物療法の中で，今後進むべき道として個別化医療，Precision Medicineは重要で，その解決法はRWDにしかないと感じるからである．現在の新薬開発の枠組みでは，そもそも製薬会社や医療機関に個別化医療のモチベーションが働かない．RWDでその有用性を示す必要がある，しかし，そのためには既存の統計学の枠組みを超えた系統的な精度・信頼性の検証研究が必要で，現在，多くの人，特に情報科学の専門家が期待しているように簡単にはいかないだろう．かなりのリソースをかけて大規模に統合的に解析する必要がある．その一方で，医学薬学の多くの専門家は，このような医療システムを変える可能性を持つ情報科学の進歩，変化に鈍感すぎる．両方の変容，そして提携が必要と考える．

#### 4. モデリングとシミュレーションについて

Modeling & Simulation (M&S) が薬学領域で注目を集めたのは，2004年に米国食品医薬品局(FDA)が発表したCritical Path Initiative 白書に端を発する．むやみに多数の臨床試験を行うのではなく，M&Sを使って合理化，効率化しようとの流れで，その最大の成果が私も関わった薬物動態学的なDDIの三極のガイドライン，そして最近のICHだとの評価が多い．その解析の実体として，生理学的薬物測定論(PBPK)を駆使した非常に高価なM&Sソフトウェアがある．このような変化は本質的には大賛成であるし，自分自身もそのような仕事に深く関わることができたことを幸運と考えている<sup>3)</sup>．しかし，物事には必ず功罪がある．

DDIの本質は，薬物動態学的には多くの場合にクリアランスの変化なので，私はクリアランス変化の機構とその情報精度を集中して考察すべきとの立場である．しかし，PBPKは基本的に生体を再現する

方法論なので，クリアランス以外の情報にもかなりの配慮が必要になる．15年くらい前のことと思うが，そのM&Sソフトウェアの開発者として高明な研究者と議論したことがあるが，もっとクリアランスに集中してDDIを管理すべきだとの私の主張に対して，「樋坂さん，人間というのは持っている情報はすべて使って解析するのが良いと感じるものなんだよ」と反論され，私は「それに何の意味があるんですか」と議論になり噛み合わなかったのを覚えている．

それから時間が経過し，その研究者の言うとおりで世界的に圧倒的にPBPK解析ではそのソフトウェアが使われていて，それは私も認めざるを得ない．上記のやりとりはすでに昔話である．ただ実際，その時に危惧した問題が現在は進んでいると感ずる．つまり，解析担当者はソフトウェアに入力するパラメータを情報として揃えることを優先し，個々のパラメータの重要性和その精度について考えていない．またガイドラインが出来上がると，製薬会社はそれに基づいて臨床試験を効率化することのみを優先し，そのために関連の研究はルーチンとして外注して人件費を絞り，結果としてDDIの機構や予測性を考察できる社内研究者がいなくなり，学会でもそのような研究が極めて低調になっている．ガイドラインやソフトウェアの改善点を指摘できる研究者は少なくなり，さらにソフトウェアの業者は解析再現性のみを重視し，結局20年以上もソフトウェアの技術の本質的に改良しようとしなない．

総じて私は，20年前のPBPKモデル解析の技術は，そろそろ賞味期限切れではと感じている．生体内の局所の薬物濃度推移を精密に再現するのがPBPKの本質であるが，消化管吸収のようにそれが全くできていない欠陥が放置されている．薬物動態学領域のM&Sの技術は，一般的な最近のIT技術の進歩から考えると極めて遅れているが，このことの原因とその深刻さを若い人には是非考えてみて欲しい．新薬は進歩しているので，技術，科学は常に更新，そして新しい挑戦が必要ではないか．その例の一つとして，我々の薬物吸収のモデリング研究を参考にあげておく<sup>4)</sup>．

## 5. Quantitative Systems Pharmacology (QSP) について

生体を多数の要因からなるシステムとして捉え、多数の反応経路、シグナル経路を考慮することでコンピュータの中で生体を再現し、薬効を定量的に予測・探索するのがQSPである。薬物動態・薬力学解析(PK/PD)モデルを現代的に拡張したものと言えるだろう。多数の要因を精密な連立微分方程式モデルで扱うので、QSPにはその解析安定性やパラメーターの正確性について議論があるが、私はその点は解析そのものの有用性を損なうものでは決していないと考えている。QSPは正確なパラメーター値の探求ではなく、現在の生体や疾患の理解の程度を検証し、特に創薬においては仮説の構築、戦略の選択の手段として用いるべきであろう。

一方で、QSPの限界も理解しなければならない。特に治療のターゲット探索が目的の場合に、QSPが疾患の本質を反映しているかを熟考すべきである。一般に慢性疾患はホメオスタシスの破綻ととらえられるので、生体の制御が長期間の疾患の進行にともない正常を逸脱する過程が重要である。一般にホメオスタシスの機構はQSPモデルに含まれるが、はたして多臓器連関の可能性の高いホメオスタシスが破綻する機構は組み込まれているだろうか。これはQSPに限った問題ではないが、一般に慢性疾患の新薬開発を考える場合に、臨床試験では実施可能な期間のサロゲートエンドポイントの変化で薬効が評価されるが、それでは正常時のホメオスタシス制御に干渉する要因が主に抽出され、したがって対症療法薬剤ばかりが評価される可能性が高い。せっかく高度な解析を行っても、下手をするとQSPではさらにそのリスクが高まる。

このようなトピックスは、一般的な本誌の読者の研究関心領域からは離れ過ぎると感じるかもしれない。私も企業では薬物動態の研究者だったので、その頃は薬理も分子生物学も臨床評価、あるいは臨床統計も全く無知で、自分の使命は薬物動態をサイエンスとして極めることと考えていた。しかしチームとして新薬開発に関わる中で、他の研究分野、特に新薬開発の要になる臨床研究について知らない、自分の仕事の重要性をチームの中で説得力を持って主張できないのである。特に薬学部出身者は、他

の関連分野の習得が容易なのは大きなメリットである。専門領域を広げるのは時間がかかる。経験上1年程度では難しく、2、3年はかかる。しかしそうするなら新たな視野が広がり、そのような活動を5年、10年と続けるなら、新しい独自の研究分野を創造することも可能となるのだ。

私たちは、慢性疾患は生涯にわたる病態の推移を解析し、治療の真のエンドポイントは何なのかをしっかりと知ることが新薬開発でも大変重要と考えている。そのために、慢性疾患進行を臨床試験の比較的短期間の多数のバイオマーカーの変化から推定する新しい方法、SReFTを開発し、アルツハイマー病、パーキンソン病、COPDなどの進行を解析した。この方法を学会で発表した時に、臨床統計の専門家から、このような方法を臨床統計の専門家が開発できなかったのをとても残念に思うとコメントをいただき、とても嬉しかったのを覚えている。実はこの方法は技術的に母集団薬物動態解析の拡張なので、通常の統計の専門家が着想するのは難しいのである。研究分野を広げてきたからこそできた成果ではある。慢性疾患進行解析の新しいモデル解析については、私たちの最近の総説を参考までにあげる<sup>5)</sup>。QSPとの関係で述べるなら、疾患の種類によってボトムアップで短期間の変化を精密に解析するQSPと、長期間の変化を見通して解析するSReFTのようなトップダウンの方法を組み合わせる治療標的を合理的に選択することこそが、未来の新薬開発で大変重要ではないかと私たちは考えている。

## 6. おわりに

以上、現在注目されている新しい技術を中心に、あえて批判的に述べてきたが、研究は新しい可能性の探究であり、これらの技術にはその可能性が大きいことに異論はない。新しいアイデアにまだ欠点が多いのは当然で、ポジティブに可能性を信じることも重要である。ただし強調したいのは、自分自身で論理的に考察して本質の問題を見抜き、その解決にきちんと取り組むことである。昨今は短期的な研究の計画や成果が強調されすぎるので、付和雷同して本質の問題から目を背ける傾向が強すぎる。その結果は自分のキャリアの浪費、さらには何十年にもわたる研究の停滞になりかねない。この小文がそのような問題を考える機会になれば幸いである。

## 引用文献

- 1) 樋坂章博, モデリングとシミュレーション研究の推進のために, 薬学雑誌 (2024) (in press).
- 2) Y. Hoshino, H. Yoshioka, A. Hisaka, Comparison of predictions by BCS, rDCS and machine learning for the effect of food on oral drug absorption based on features calculated in silico, *AAPS J.*, **24**, 10 (2021).
- 3) K. Maeda, A. Hisaka, K. Ito, Y. Ohno, A. Ishiguro, R. Sato, N. Nagai, Classification of drugs for evaluating drug interaction in drug development and clinical management, *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **41**, 100414 (2021).
- 4) S. Asano, A. Yoshitomo, S. Hozuki, H. Sato, Y. Kazuki, A. Hisaka, A new intestinal model for analysis of drug absorption and interactions considering physiological translocation of contents, *Drug Metab. Dispos.*, **49**, 581–591 (2021).
- 5) H. Yoshioka, R. Jin, A. Hisaka, H. Suzuki, Disease progression modeling with temporal realignment: An emerging approach to deepen knowledge on chronic diseases, *Pharmacol. Ther.*, **259**, 108655 (2024).