

論文の内容の要旨

論文題目 創薬におけるバイオマーカーの役割
—患者層別マーカーが医薬品の研究開発に与える影響—

氏 名 林 邦彦

【背景・研究目的】

これまでに数多くのバイオマーカーが発見され、診療や医薬品開発で利用されている。そして疾患の診断や、疾患予後の予測など、多様な役割を有している。バイオマーカーが果たす役割の一つとして、医薬品の研究開発生産性の改善が期待されている。医薬品の研究開発費用は上昇を続けているのに対し、承認される医薬品の数は低下し、その結果医薬品の研究開発生産性は低下している。医薬品の1剤あたりの研究開発コストは約18億ドルとも言われており、企業にとって大きな負担となっている。特に臨床開発段階の開発コストは全体の57.6%を占めており、臨床試験の成功確率も高くないため、ここでの研究開発効率の改善が求められている。そのため、欧米各国では産官学を挙げた研究開発効率改善のためのプロジェクトが実施されており、バイオマーカー関連のものも多い。

バイオマーカーは研究開発生産性を高めると期待されているものの、その効果の定量的な分析はなされていない。そのため、研究開発でのバイオマーカー利用やバイオマーカーの研究開発には研究実施主体などによる差があると想定されるが、その点についても明確ではない。

そこで本研究は、1) 臨床研究におけるバイオマーカー利用の現状分析、2) 患者層別マーカーが医薬品開発効率に与える影響の定量的分析、3) 日本の製薬企業におけるファーマコゲノミクスに関するアンケート調査により、バイオマーカーが研究開発効率及び研究開発競争力に影響を与えるメカニズムを解明するとともに、4) コンパニオン診断薬の開発と利用に関する現状分析を踏まえ、日本におけるバイオマーカーの研究開発環境について考察を行うことを目的とした。

【方法・結果】

1. 臨床試験におけるバイオマーカー利用の現状分析

医薬品の研究開発におけるバイオマーカーの利用状況を明らかにする目的で、臨床試験におけるバイオマーカー利用の実態に関し、臨床試験の属性（実施者、実施国、フェーズ、疾患領域等）によるグローバルな傾向を把握した。2002年から2009年の間に開始された ClinicalTrials.gov に登録されている薬剤介入試験のうち、バイオマーカーが利用されている試験を対象に分析を行った。

バイオマーカーを利用した臨床試験として 3,383 試験を同定した。バイオマーカー利用試験数、利用割合は年ごとに増加しており、特に第 I、II 相試験で顕著であった（全バイオマーカー利用試験の 61.2%、図 1）。疾患領域としてはがん領域が最も試験数が多かった（37.1%）。バイオマーカー利用試験は米国スポンサーが最も多く、そのうち 41.8%は米国政府の支援によるものであった。実施した試験数では企業スポンサーのものが多いが、米国政府スポンサーの試験の方がバイオマーカーの利用割合が高かった。また、バイオマーカー利用臨床試験は一国で実施されるものが多かった（76.9%）。

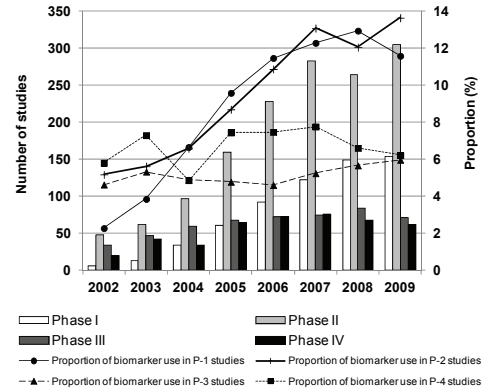


図 1 バイオマーカーを利用した臨床試験数・割合の推移

臨床試験の実施は地域差や疾患領域等による差があり、このような差が研究開発競争力の差に繋がる可能性が考えられる。

2. 患者層別マーカーが医薬品開発効率に与える影響の定量的分析

バイオマーカーが、医薬品の研究開発効率に与える影響を明らかにする目的で、がん領域臨床試験の各段階（第 I 相→第 II 相、第 II 相→第 III 相、第 III 相→申請）における相移行確率を、患者層別マーカー利用の有無で比較した。1998年から2009年の間に企業により第 I 相試験が開始された新規有効成分を含有する抗がん剤を対象とした。各薬剤の全試験情報を ClinicalTrials.gov から抽出（3,308 試験）し、標的情報を PharmaProjects 等で確認の上、各薬剤の全試験で標的に関連した患者層別実施の有無を患者登録基準から判断して、患者層別マーカーの利用有無を決定した。研究開発効率の指標には、相移行確率（第 n 相の評価が完了した品目数に対する第 n+1 相を開始した品目数の割合）を用いた。

(1) 患者層別マーカーの利用と相移行確率の関連

分析対象として抗がん剤 908 剤を同定した。そのうち、患者層別マーカー利用品目は 121 剤（13.3%）、非利用品目は 787 剤（86.7%）であった。

開発品目の相移行確率を患者層別マーカー利用有無で見たところ、患者層別マーカー利用品目の方が、非利用品目と比べ各相で高い相移行確率を示した（図 2）。特に、企業の研究開発費の約 50%を占める後期臨床試験（第 II、III 相試験）で相移行確率

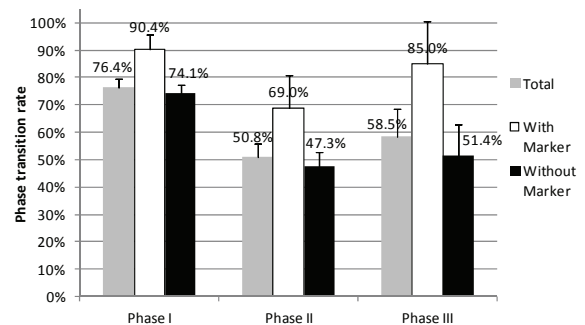


図 2 患者層別マーカーの利用別に見た抗がん剤の相移行確率

が高かった。

(2) 相移行確率と各種背景因子の関連

患者層別マーカー利用品目、非利用品目でそれぞれ相移行確率と各種背景因子の関係を分析したところ、全相で患者層別マーカー非利用品目のオーファン品目は相移行確率が高かった（表1）。これは非オーファン品目の患者層別マーカー非利用群では相移行確率が低いことを示す。また、患者層別マーカー利用群は第I、III相で影響されなかった。また、オーファン指定品目、非オーファン品目別に背景因子の影響を分析したところ、非オーファン品目では患者層別マーカー利用群で有意に相移行確率が高いことが示されたが、オーファン指定品目では患者層別マーカーの利用は相移行確率に影響を与えなかった。これらのこと及び品目の特性を考慮すると、開発品目の多数（第I相品目の67.3%）を占める非オーファン品目では患者層別マーカーの探索研究を行うことが相移行確率の向上に繋がる可能性がある。

患者層別マーカーの利用の有無は医薬品開発効率に影響する可能性が考えられる。

表1 相移行確率と背景因子の関連

	Phase I analysis				Phase II analysis			
	No marker		Marker		No marker		Marker	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Nationality vs. US company								
EU company	0.887 (0.577-1.364)	0.887	9.656E7 (0.000-)	0.999	1.036 (0.566-1.899)	0.908	4.599 (0.842-25.166)	0.078
Japanese and others	0.849 (0.523-1.377)	0.849	0.287 (0.044-1.855)	0.287	1.061 (0.536-2.097)	0.866	3.350 (0.340-33.007)	0.300
Company Ranking vs. Below 20								
Top20	0.576 (0.392-0.848)	0.005	0.183 (0.033-1.017)	0.052	1.605 (0.921-2.797)	0.095	2.978 (0.690-12.852)	0.144
Orphan Designation vs. Non-orphan								
Orphan	11.814 (5.071-27.524)	0.000	10.295 (0.995-111.034)	0.055	9.570 (5.104-17.941)	0.000	6.629 (1.058-41.515)	0.043
Target Disease vs. Others								
Lung	6.340 (2.633-15.264)	0.000	1.169E8 (0.000-)	0.999	1.060 (0.508-2.211)	0.877	0.284 (0.022-3.656)	0.334
Colorectal	2.571 (1.133-5.833)	0.024	1.444E8 (0.000-)	0.999	0.651 (0.252-1.682)	0.376	0.117 (0.008-1.664)	0.113
Breast	2.880 (1.331-6.235)	0.007	0.135 (0.018-0.996)	0.049	0.720 (0.238-2.174)	0.560	0.152 (0.014-1.619)	0.119
NHL	1.286 (0.599-2.760)	0.519	0.422 (0.037-4.861)	0.489	0.922 (0.311-2.734)	0.884	0.117 (0.010-1.402)	0.090
Leukemia	1.082 (0.540-2.169)	0.823	0.400 (0.048-3.304)	0.965	0.751 (0.235-2.394)	0.628	0.164 (0.016-1.698)	0.129
Pharmacology vs. Cytostatic								
Immunological	1.598 (0.994-2.569)	0.053	0.287 (0.044-1.855)	0.190	0.782 (0.419-1.461)	0.441	0.287 (0.049-1.701)	0.169
Others	1.795 (0.971-3.316)	0.062	0.966E8 (0.000-)	0.999	0.971 (0.475-1.984)	0.935	0.176 (0.013-2.313)	0.186

	Phase III analysis			
	No marker		Marker	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Nationality vs. US company				
EU company	1.062 (0.322-3.505)	0.922	6.627E8 (0.000-)	0.999
Japanese and others	4.394 (1.078-17.906)	0.039	1.443 (0.082-25.506)	0.802
Company Ranking vs. Below 20				
Top20	2.265 (0.734-6.987)	0.155	4.515 (0.254-80.301)	0.305
Orphan Designation vs. Non-orphan				
Orphan	5.428 (0.907-15.453)	0.002	1.218 (0.055-26.921)	0.901

3. 製薬企業におけるファーマコゲノミクス研究に関するアンケート調査

バイオマーカーの研究開発と企業の研究開発競争力との関係を明らかにする目的で、治験サンプルを用いたバイオマーカー等の探索研究のためのファーマコゲノミクス研究（以下 PGx 研究）の実施状況について、日本製薬工業協会臨床評価部会に加盟している国内製薬企業（66社）を対象にアンケート調査（無記名）を行い、企業の属性（外資・内資、企業規模等）による傾向

を分析した。

国内治験で PGx 研究を実施している企業の割合は、内資系企業より外資系企業、準大手企業より大手企業の方が高かった。実施試験数、国際共同治験においても同様の傾向が認められた。また、PGx 研究の障害となっている要因として、実施経験が少ない企業では内的要因（企業方針、社内教育、予算等）が、実施経験の多い企業では外的要因（医療機関協力、自主ガイドライン等）が実施に影響すると考えられた。

PGx 研究の実施は企業間で差があり、今後の研究開発競争力の差に繋がる可能性が考えられる。

4. コンパニオン診断薬の開発と利用に関する現状分析

患者層別マーカーを臨床で利用する上で重要なコンパニオン診断薬の開発と利用に関して現状分析を行ったところ、以下のような課題が認められた。まず、開発上の課題としては、医薬品と診断薬の開発プロセスの違い、コンパニオン診断薬に関する各国規制の違いがあることを示した。また、利用に際しては、コンパニオン診断薬の償還価格と保険償還で課題があることを示した。

患者層別マーカーによる研究開発生産効率の改善を行う上で、これらの課題解決が必要である。

【考察・まとめ】

バイオマーカーが医薬品の研究開発効率、研究開発競争力に影響を与えるメカニズムには、臨床試験の属性として臨床試験の実施地域や疾患領域などによる差、臨床試験に利用されるバイオマーカーの種類として患者層別マーカー利用有無による差、更に企業属性、特に国内製薬企業の属性による差が認められ、これらがバイオマーカーによる研究開発効率、研究開発競争力に影響を与える可能性を示した。また、日本企業における PGx 研究が外資系企業と比べて乏しいことから、患者層別マーカーなどのバイオマーカーを利用した効率的な研究開発が行えず、研究開発競争力に差が生じる懸念がある。更に、患者層別マーカーの臨床使用に必要なコンパニオン診断薬の開発と利用に際しても様々な課題がある。但し、コンパニオン診断薬やバイオマーカーの価値に関する課題については、医学、経済、社会等の集学的な見地から更に検討が必要と考える。

バイオマーカーの利用は研究開発効率向上に作用しており、研究開発競争力の向上に貢献する。バイオマーカーを効果的に利用し、研究開発競争力を向上させるためには、本研究により明らかにされた課題に対し、製薬企業、行政、アカデミア対応していく必要があり、それぞれに対して考える提言をまとめた。これらを踏まえ、バイオマーカーの利用を推進する環境を整備し、医薬品の研究開発効率向上に繋げるとともに、医療の質の向上に貢献することに努めたい。