

審査の結果の要旨

氏 名 林 邦彦

本論文は、医薬品開発におけるバイオマーカー利用の現状を評価・分析することを通じて、その課題を多面的に検討したものである。すなわち、医薬品臨床試験におけるバイオマーカーの国際的な利用傾向の分析、患者層別マーカー利用・非利用の抗がん剤開発品目での臨床開発成功確率の評価分析、そして治験サンプルを利用したファーマコゲノミクス研究に関する日本における実施状況のアンケート調査の結果から、バイオマーカーの利用が創薬の研究開発効率及び研究開発競争力の向上に貢献する可能性について示唆を与えるとともに、製薬企業や行政が取り組むべき課題および解決策について考察をおこなった業績である。

本論文では、第一に、臨床試験におけるバイオマーカー利用の実態に関し、2002年～2009年のグローバルな利用傾向を、臨床試験の属性（実施者、実施国、開発相、疾患領域等）により分析した。その結果、バイオマーカーを利用した臨床試験の実施数は日米欧で地域差があり、また癌領域の臨床試験で多用されるなどの差があることが明らかとなった。第二に、抗がん剤の開発品目での臨床開発成功確率に関し、1998年～2009年の間に、いずれかの国・地域で第I相試験が開始された抗がん剤を対象に、患者層別マーカーの利用有無による開発各相の相移行確率を評価分析した。その結果、いずれの開発相においても、患者層別マーカー利用品目の方が、非利用品目よりも高い相移行確率であり、特に、研究開発費に占める割合の大きい後期臨床試験（第II、III相試験）においてより高いことが明らかとなった。また、背景因子（開発企業国籍、企業規模、オーファン指定有無等）との関係性を評価することにより、特に、オーファン指定の有無との関係性において、相移行確率は、オーファン指定を受けた品目群では、患者層別マーカー利用の影響を受けない一方、非オーファン品目群では、患者層別マーカー利用により高くなることが明らかとなった。このことから、現状、非オーファン品目の大部分は患者層別マーカーを持たず、かつ開発品目の多数を占めるが、これらの品目において患者層別マーカーの探索研究を積極的に行っていくことが、特に相移行確率の向上、研究開発効率の向上に貢献する可能性があることが示された。第三に、日本の治験サンプルを利用したファーマコゲノミクス研究実施状況に関するアンケート調査の結果、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実施している企業の割合が高いことが示された。また、ファーマコゲノミクス研究実施経験の多寡で、実施上の障害となっている要因が異なり、実施経験の少ない企業では社内の内的要因が障害となる一方、実施経験の多い企業では外的要因が障害となっていることが示された。

以上の検討により、バイオマーカーが、創薬の研究開発効率、研究開発競争力の向上に関与するメカニズムとして、臨床試験の属性（臨床試験の実施地域や疾患領域等）、臨床試験に利用されるバイオマーカーの種類（患者層別マーカーの利用）、企業属性（国内製薬企業の属性）を挙げ、それぞれについて、製薬企業や行政が取り組むべき課題および解決策について考察した。さらに、

臨床試験の相移行確率の向上に寄与する患者層別マーカーの利用は、臨床応用に必須のコンパニオン診断薬の開発が不可欠であることから、コンパニオン診断薬についても、現状分析をもとに、開発と利用に関する課題を考察した。

本研究は以下の点で新規性、進歩性があると認められる。第一に、バイオマーカーの利用実態に関して、臨床試験における状況を国際的、包括的に初めて調査し、公開データの限界はあるものの、調査開始年の 2002 年以降、バイオマーカー利用の臨床試験は増加し続け、バイオマーカーの役割が増大していることを定量的に示すとともに、地域や疾患領域などの臨床試験の属性における傾向を詳細に示した点である。第二に、バイオマーカーの一種である患者層別マーカーの利用は、臨床試験の相移行確率の向上に寄与しうることを定量分析により直接的に示し、さらに、臨床試験で活用されるべきバイオマーカーの内容についても言及した点である。第三に、日本の製薬企業におけるファーマコゲノミクス研究の実施状況について、網羅的に初めてアンケート調査を行い、将来的な日本の製薬企業の研究開発競争力における課題を明らかにした点である。そして、最後に、これらの評価分析結果に基づき、バイオマーカーの利用が創薬の研究開発効率及び研究開発競争力の向上に貢献する可能性について示唆を与えるとともに、製薬企業や行政が取り組むべき課題について多面的かつ具体的に考察をおこなった点である。

製薬企業にとって、医薬品研究開發生産性の低下は、大きな経営課題であり、研究開発におけるバイオマーカーの活用はその改善に貢献するものであると期待されている。本研究は、研究開発効率、研究開発競争力に対するバイオマーカーの貢献の実証を試み、生産性低下の経営課題に対し、製薬企業、行政に対して、具体的解決策を提示することにより、実社会に対しても一定のインパクトがあったと考えられる。しかしながら、創薬におけるバイオマーカーの役割は多岐にわたるため、その全体像が、本研究により、必ずしも明らかとなったわけではない。例えば、臨床応用の場では、患者層別マーカー（コンパニオン診断薬）の利用は、倫理面や経済合理性に関して、患者、製薬企業、行政、医療提供者等の間でコンセンサスが得られる状況にはなく、薬価制度など、社会薬学研究が取り組むべき研究課題は多い。今後、本研究の次テーマとして、医薬品の研究開発者側のみならず、使用者側の立場も考慮した研究の進展が期待される。

以上、本論文は創薬におけるバイオマーカーが研究開発効率、研究開発競争力に果たす役割を明らかにするとともに、バイオマーカーを活用した更なる研究開発競争力向上のために製薬企業や行政などが果たすべき課題を明確にした。本研究結果は、本研究科において博士（薬学）の学位を授与するにふさわしい業績だと評価される。