開発とトランスレーショナルサイエンス： 課題と対応

劉 世玉, 中出 進

要約：近年、新薬創出のための研究開発投資が上昇を続ける一方で、上市される新薬数は横ばいあるいは低下傾向にあり、新薬1品あたりの開発コストの上昇、研究開発の生産性低下が問題となっている。研究開発の生産性を高めるため、各社はイメージングやゲノムバイオマーカーの利用など新たな技術の活用に取り組むと同時に、イーライリリー社のコーラスに代表されるような早期に POC (proof of concept) を確認するための研究開発モデルの構築に力を入れている。POC 確立と関連深い要因として、ファイザー社は曝露/応答の関係性の理解、アストラゼネカ社はバイオマーカーおよび標的と疾患の遺伝的関係性の有無などを挙げている。また、ノバルティス社は遺伝的背景が均一な疾患を対象に POC を早期に確認する戦略を取り入れている。これらのことは、トランスレーショナルリサーチにおいて、曝露/応答 (バイオマーカー) の関係性の理解が重要であること、さらに標的と疾患に遺伝的關係がある場合に効率的な医薬品開発につながりやすいことを示唆している。もう1つトランスレーショナルリサーチの重要な側面として、開発早期の必ずしも情報が十分でない中で如何に Go/No-Go を判断するかという意思決定の難しさが存在する。それらを踏まえて筆者らはトランスレーショナルリサーチを展開しようとしているが、試行錯誤の日々である。意思決定の難しさもさることながら、標的分子と疾患のギャップを如何に埋めるかが重要な課題である。近年膨大な遺伝子情報の利用が可能となりつつあり、それらの情報をトランスレーショナルリサーチにおいて上手く活用することが、そのギャップに対抗し、ひいては企業競争力を確保する手段となりうると期待される。

1. はじめに

トランスレーショナルリサーチの定義は広く、産官学の間で微妙に解釈が異なるのが実状であろう。製薬企業にとってのトランスレーショナルリサーチは、現状の医薬品開発の極めて低い生産性を向上させるためのアプローチの一つとして登場したものであり、生き残りを賭けた挑戦とも言うべきものである。製薬企業が抱える喫緊の課題は、研究開発の生産性を向上させ、新規性の高い新薬をより早く患者に提供することにより人類の健康に貢献し、結果として競争優位性を確保し企業として生き残ることである。特にゲノム科学やロボット技術の発展により新薬の候補化合物が数多く作られ、これまで治療薬のなかった希少疾患や高齢者における慢性的な疾患の新たな治療薬への期待が高まっている。日米欧の規制当局も患者に画期的な治療法をより早く提供するために、イノベティブな新薬開発に薬事上の特別措置の施策を設けている(1-3)。しかし、新薬創出の最前線では、開発初期ばかりでなく、巨額の費用を投じた後期の臨床試験でさえ失敗が後を絶たない。製薬企業はこういった現状を打破するために日夜頭を悩ませている。本稿では、研究開発の生産性を改善するための製薬企業の取り組みとしてトランスレーショナルリサーチを紹介すると共に、その課題と今後の展望を述べる。

2. 海外メガファーマの取り組み

医薬品の開発は、創薬ターゲットの特定、検証、候補選定と一次スクリーニング、リード化合物の最適化、薬効薬理と毒性などの前臨床試験、臨床試験、申請、承認のプロセスを辿るが、各段階でいくつもの化合物が消えていく。運よく臨床試験まで移行できた化合物

キーワード：トランスレーショナルリサーチ, proof of concept, ヒトゲノム, 意思決定, 生産性
小野薬品工業株式会社 トランスレーショナルメディシンセンター (〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井 3-1-1)

E-mail: liou@ono.co.jp 原稿受領日：2016年8月8日, 依頼原稿

Title: Translational science in drug development: challenges and possible solutions Author: Shyh Yuh Liou, Susumu Nakade

だけに絞っても、第Ⅰ相臨床試験に入った化合物のうち、承認にこぎつけるのは10%未満である。より安全で効果の高い薬剤を求める社会的要求が強まる中、新薬の開発に要するコストは増大の一途を辿っており、中でも安全性の問題で多くの化合物が開発中止や市場からの撤退を余儀なくされている。この中には、ブロックバスターであった薬剤もあり市場からの撤退がビジネスに大きく影響した例も見られる。また、有効性が不十分であることから開発を断念するケースも増加している。さらに、申請に要する投薬患者数の増加や開発期間の増加も開発コストの増大に繋がっている。特に、製薬企業にとってインパクトがあるのは、開発後期において予期せぬ重篤な有害事象あるいは不十分な有効性のために開発中止を余儀なくされるケースである。メガファーマにおいて1つの新規薬剤のテーマ設定から承認に至るまでの平均コストは18億ドルと言われており(4)、製薬企業において生産性向上は最重要課題となっている。ボストンコンサルティンググループは2002年～2011年に承認申請に至った205プロジェクト（成功例）を含む全842プロジェクトについて、プロジェクトの成功／失敗と種々の因子（研究開発費、適応症、市場サイズ、標的分子、化合物のプロファイルなど）との関係を分析している。その結果、成功や失敗に関連する最大の要因は、研究開発費の大きさではなく、如何に開発候補品の早期見極め（early Go/No-Go decision）をするかにあると結論されている(5)。アメリカのイーライリリー社が設立した開発グループ「コーラス」によるPOC（proof of concept）取得期間の短縮化は有名で成功例の一つである（図1）。新薬開発のように開発コストがかさみ、しかも失敗率がきわめて高い製品開発プロジェクトでは、開発を進めるものと断念するものを早期に見極め、「見込みあ

り」とされたプロジェクトに投資を集中することが重要である(4,6)。

一方、ファイザー社は、2005年から2009年の44個のプロジェクトを調査対象として、薬物の曝露／応答関係における3 pillars（3つの柱）とPOCの成功との関係を分析した（図2）。3 pillarsのうちpillar 1とは、標的組織に対する薬物の曝露である。これは、単に標的組織の曝露を確認するというだけでなく、血中濃度あるいは組織中濃度が十分に維持されているか？というpharmacokinetics（PK）も含む。どのようなPKのプロファイルが必要かを推定するためにはPK/PD（pharmacokinetics/pharmacodynamics）モデルが有用である。Pillar 2は標的作用点への結合（占有率）である。PET（positron emission tomography）を使ったレセプター占有率の評価や、放射性リガンドを使った組織分布の評価がこれに含まれる。Pillar 3は薬物の標的を介した機能発現、つまり薬理作用機序の確認である。これら3つのpillarsについてレトロスペクティブな分析により、全てのpillarが確認されている場合、14個中12個のプロジェクトに当たる86%がPOC試験でpositiveな結果を得ていた。しかし、ある1つのpillarが確認できていない場合、すなわちpillar 1と2あるいはpillar 2と3が確認されているプロジェクトでは、POC positiveとなる確率はそれぞれ17%と0%であり、著しく確率が低下した。全てのpillarsが確認されていない場合にPOC positiveとなる確率は0%であった。この3 pillarsの考え方は、非臨床および臨床のいずれの段階にも応用できる。特に臨床開発段階において、薬物の体内動態、反応性、有害事象などについて曝露と薬理作用との関係を確認することが重要である。また、標的での薬理作用が確認されていない状況で、臨床効果が発揮されなかった場合、標的

従来の医薬品開発＝成功が前提

Quick Win, Fast Fail 型

図1 イーライリリー社のR&Dモデル「コーラス」（文献4, 6より改変）

Pillar 1 : 標的部位への曝露, Pillar 2 : 薬効標的の占有率, Pillar 3 : 標的での機能発現

図2 ファイザー社における3 pillars と POC (proof of concept) 成功の関係 (文献7より改変)

と疾患の関連性が低いのかさえ不明となり、標的と疾患を結び付けるための考察が困難となる。このように、曝露と薬理作用の関係が強固であればあるほど、POC 取得の可能性も高まることは間違いないだろう(7)。

アストラゼネカ社は2005年から2010年までに前臨床からフェーズⅡにあった142プロジェクトの開発中止理由などを分析している(8)。前臨床およびフェーズⅠでは主に安全性の理由で中止しており、全中止理由のうちそれぞれ82%と62%を占めた。一方、フェーズⅡbにおいては、有効性不十分による中止率が88%と多くの割合を占めた。その理由について詳細に分析したところ、プロジェクトの成功と失敗は、標的と疾患の遺伝的関係性の有無(73% vs. 43%)や有効性に関するバイオマーカーの有無(82% vs. 29%)、また、患者の層別化の信頼性が高いあるいは低い(90% vs. 22%)ことに左右されている。これらの結果に基づき、アストラゼネカ社は5 Right frameworkとして、下記の5つの観点からのプロジェクトの早期見極め(early Go/No-Go decision)が重要であると強調している。① Right target (正しい標的分子であるか)、② Right tissue (薬は確実に曝露されているか)、③ Right safety (安全であるか) ④ Right patients (標的に合った患者集団であるか) ⑤ Right commercial potential (市場においてアンメットニーズか個別化医療に合うか)。

医薬品開発を難しくしている最大の理由の1つは、遺伝的に多様な(heterogeneity)患者集団を対象として臨床試験を実施することにある。もし、開発費が潤沢であれば、POC試験をスキップして、いきなり数百例規模の用量設定試験を実施することもできるが、結局はこれまで通りの失敗を繰り返すことになるだろ

う。ノバルティス社のNovartis Institute of BioMedical Research (NIBR)では、生産性改善のために、まず、標的分子が主原因で発症する疾患、つまり遺伝的背景が均一である少数の患者集団にフォーカスしてPOCを確認している。この手法でPOC確立後、より母集団の大きな疾患に適応拡大する戦略である。本戦略において、POC確立のために最初に選択される疾患は希少疾患であることが多いため、アンメットメディカルニーズが高い疾患領域の開発にもつながり、開発コスト/スピードの点でもメリットがある。その具体例の一つとして、ノバルティス社の抗IL-1 β 抗体カナキヌマブ(canakinumab)がある。カナキヌマブは、そもそもリウマチを初めとする自己免疫疾患での開発を目指していた。しかし、リウマチは遺伝的均一性の低い患者集団であるため、IL-1 β の寄与度の低いリウマチ患者も存在する。そのため、臨床試験の規模が大きくなり、初期投資が膨らむ。そこで、ノバルティス社はIL-1 β の活性化が原因となる疾患を探しMuckle-Wells症候群に辿り着いた。Muckle-Wells症候群は自己炎症性疾患の一つであり、日本では100万人に一人あたりの割合で発症する希少難病である。ノバルティス社は約30例のMuckle-Wells症候群の患者を対象にPOC試験を実施し、著しい効果を確認した。これにより、カナキヌマブのPOCが確立されると共に、現在は、リウマチを含む他の炎症性疾患に適応拡大するための臨床試験が実施されている。すなわち、NIBRとは、医学的需要が満たされていないものの発症機序は十分に解析されている疾患を対象に、まずPOCを確認する戦略と言える(9)。ノバルティス社は、これにより前臨床試験からフェーズⅡ臨床試験までの成功率を20%以上引き上げたと報告している。また、抗がん薬

開発において、コンパニオン診断およびバイオマーカーの利用により、臨床試験早期からの患者選択が可能となり、開発にかかる期間とコストを大幅に削減している。その結果、ノバルティス社のパイプラインへの投資効率は、業界平均と比べて格段に高いと言われている。

3. 当社におけるトランスレーショナルリサーチ

当社では研究開発の生産性改善を目的に、2013年にTranslational Medicine Center、略してTMCが設立された。TMCはフェーズI試験からPOC試験の実施責任部門であるため、プロジェクト推進の中核機能としてのプランニングおよびプロジェクトマネジメント部門を有する。また、臨床薬理機能としての臨床試験オペレーション、バイオマーカーおよびPK/PDに関する部門も有する。特に、バイオマーカーおよびPK/PDはトランスレーショナルにおける2大コア技術と位置付けている。TMCでは、リード化合物が見出された頃から活動を開始している。活動としては、まず研究チームとTMCのチームが議論を尽くして、両者合意のうえで計画書（トランスレーショナル・リサーチ・プラン）をまとめ上げている。本計画書は、臨床試験までに実施すべき非臨床試験の計画や、バイオマーカーの研究計画、臨床移行のためのハードルの設定などと共に、初期臨床計画あるいは適応症戦略を含んでいる。トランスレーショナル・リサーチ・プラン策定にあたっては、ファイザー社の3 pillarsのように、動物およびヒトにおける化合物－標的－薬理作用－病態改善の各プロセスの関係性において何が分かっているかが分かっていないかを明確にするところから始める。関係性の不明な点は基礎研究により埋めることができるのか、ヒトで小規模な試験で確認できるのか、あるいは目をつぶってPOC試験まで結論を持ち越さざるを得ないのかを十分に検討する。この作業により、課題と対策あるいは避けられないリスクな

どをステークホルダーも含めて共有できる。また、基礎と臨床をトータルに俯瞰して計画を組むため、ポイントを絞った効率的な研究開発活動に結びつくと期待される。また、アストラゼネカ社の5 Right frameworkと類似するが、TMCでもPOC確立に重要な要素は5つと考えている(8)。① Right molecule, ② Right target, ③ Right patient, ④ Right doseの4つの自然科学的要素に加えて、社会科学要素としての⑤ Right economyである。自然科学的要素の重要性には疑いがなく取り組みにも迷いが無いが、経済的な要素に関しては常に頭を悩まされる。人類史上かつてないスピードで時代は変化しており、10年、15年後の価値を予想するのは極めて難しい。20年前に希少疾患を対象としたビジネスが成立するとは誰も予想していなかったはずである。現在の価値観にとらわれすぎることなく、真に潜在ニーズに応えうるか否かを真摯にみつめる姿勢が重要である。また、ボストンコンサルティンググループは、1990～2010年に上市した6億ドル以上の売上のあった53製品（15作用機序）について分析し、近年の医薬品開発に重要な要因の一つはスピードであることを報告した(10)。以前はfirst in class（画期的新医薬品）に次いで二番目あるいは三番目に上市してもビジネスとして成立したが、今はme too drug（改良型医薬品）でのビジネスは大変厳しくなっている。図3（左）は、上市の順位と治療の優位性を持つ薬が、収益にどのように影響するかを示している。First in classで、かつbestの製品の売り上げを100%としたときに、どれだけ売れるかを示している。3番手で上市したbest in classは、bestの製品であるにもかかわらず50%の収益しか見込めない。逆に、1番手であれば、後発品と比べ治療上の優位性で大きく劣っていても40%の収益は確保できる。すなわち、1番手はかなり有利だということが分かる。また、図3（右）は、一番手からの上市時期の遅れと治療の優位性が、収益にどのように影響するかを示している。2年以内に、

図3 研究開発スピードの重要性（文献10より改変）

1 番手と類似した製品を上市できれば 54% の収益が見込める。しかし、2 年以上遅れると、ベストインクラスであっても収益は大きく低下する。現在の医薬品開発のチャレンジの 1 つはスピードアップである。当社では、そのチャレンジをより具体的に表現することとし、従来、開発候補化合物の選定から POC の取得までに 1,500 日から 2,000 日要していたところを 1,000 日以内に短縮することを目指している。

4. トランスレーショナルリサーチの課題と展望

トランスレーショナルリサーチにおける課題としては、自然科学的側面と社会科学的側面の 2 面が存在する。自然科学的側面としては、ファイザー社の 3 pillars の戦略のように、体内動態と薬理作用の関係性を確認することが重要である。薬物の曝露／応答関係が強固であればあるほど、POC 成功となる可能性が高まることは間違いない。また、曝露／応答関係に関する情報を数学モデルに落とし込むことで、至適用法用量の推定に役立てることができる。いわゆる PK/PD モデリング & シミュレーションである (12)。しかし、薬理作用が認められても病態改善につながるかどうかは別問題であり、標的と疾患の間には依然として大きなギャップが存在する。ファイザー社は 3 pillars が確立している場合に POC positive となる確率は 86% だったと報告している。しかし、first in class を対象とした場合には、例えば 3 pillars が確立していてもその確率は大きく低下するというのが筆者らの感覚である。すなわち、3 pillars が重要であることには全く異論がないが、標的と疾患の間に横たわる大きな溝をどうやって埋めるかも極めて大きな課題である。疾患の動物モデルとヒトの病態との間に乖離がある場合や標的とする分子の機能がヒトと動物モデルで異なるために、現在の分子生物学の知識でも、動物モデルでの結果をもって臨床効果を正確に予測することは困難である。海外の製薬企業では、個人の遺伝子情報を臨床試験に取り入れることが有効な手段として古くから注目されていた。近年国内大手製薬企業の多くも、レトロスペクティブな解析のために臨床試験において DNA 試料のバンキングをルーチンに実施しているが、バンキングされた DNA が十分に活用されていないことも一つの課題である。ヒトゲノム計画の完了から約 12 年、国際 HapMap 計画 (13) や 1000 人ゲノムプロジェクト (14) により、各人種における全染色体にわたる連鎖不平衡ブロック地図の作成や、各ブロックをカバーする TagSNPs の選別が進み、ヒトゲノム解析に関しては、今まで多用されてきた候補遺伝子アプローチではか

なわなかったゲノムワイド関連解析 (genome wide association study : GWAS) が可能となった。このような解析で取り扱われる膨大なゲノム情報は、疾患に関連した一塩基多型 (SNPs) の探索や、関連した特定の領域の高精度な解析を可能にしている。2015 年の 2 月の時点で、患者と健常者の SNPs の頻度に有意な差が見出される感受性遺伝子の候補は既に 15,000 以上公表されている (15)。またヒト遺伝子情報は、次世代シーケンサー解析によるデータベースの充実やその測定・解析の低価格化に伴い、非がん疾患領域でも患者の治療や臨床試験に頻繁に利用されるだろう。標的分子と疾患のギャップを埋めるために、膨大なゲノムデータベースの利用は今後の大きな課題になると思われる。アストラゼネカ社の 5 Right framework の戦略はまさにその課題の解決策の一つであると考えられる。

また、社会科学的側面における課題は意思決定にある。ロシュ社の Richard W. Peck (11) は、製薬企業の早期見極め (early Go/No-Go decision) 戦略は生産性の改善に繋がることは間違いないが、社内の各組織の思惑が複雑に絡み合うために早期見極めは必ずしも容易ではないことを述べている。そして、この課題を克服するために、社内のコミュニケーション上の工夫が成功の鍵になると結論付けている。マッキンゼー社も意思決定の強化の必要性を唱えている。マッキンゼー社の経験では、R&D の意思決定者たちに最も影響を与えると思われる認知バイアスは、行動志向のバイアス (例えば過度な楽観や過信など) と、興味のバイアス (例えば愛着心など) である。他のタイプの認知バイアスとしては、パターン認識 (確証バイアス、ストーリーテリングなど)、安定性バイアス (アンカリング、損失回避など)、社会的バイアス (集団思考など) が含まれる。多くの場合、一つの大きなバイアスによりプログラムが脱線するのではなく、開発の至る所で発生する多くの小さなバイアスが重なることで、コストの上昇、上市に成功する製品数の低下などの生産性低下をもたらす。より体系的にこれらのバイアスに対処するには、R&D 組織がより強固な意思決定システムを確立する必要があると述べている (16)。筆者らもできるだけ早期に No-go 判断することが生産性改善に重要であるとの認識であるが、一方でプロジェクトに対する愛着心や粘りがなければ医薬品開発に成功する可能性はゼロであると思う。意思決定の重要性が様々なシーンで叫ばれる背景には、粘って突破口を見出すか、撤退する勇気をもつか、常にその狭間で悩まされ続ける現実があるためだろう。

最後に、ゲノム関連の話題と展望に触れたい。ヒト

ゲノム解析，データベース整備に関して，2014年に英国政府のキャメロン首相が3億£の予算配分決定，及び Illumina 社が1.62億£の投資決定をした．国民健康保険（NHS）加入者10万人のゲノム解析を行い，がん・希少疾病の病因を解明，新たな診断・治療法につなげることの発表に引き続き，2015年の初めに米大統領オバマ氏は Precision Medicine Initiative に2.15億ドルの資金投入を発表した．一方，日本では，内閣官房健康・医療戦略室下に「ゲノム医療実現推進協議会」が発足，ゲノム医療の「実用化」を意識し，行政・医学研究者等の有識者が中心となり，課題や対策の検討が開始された．このようにヒトゲノムを含む外部の公共データベースが充実していく中，製薬企業の存続のためにこの情報を活かすことが重要となる．つまり臨床試験の収集検体を用いて，SNPs等の遺伝子解析結果や臨床成績の関連データベースを作っておき，臨床試験結果と遺伝子情報に関連性が見られた場合，外部のデータベースや基礎試験での確認をすることで，以下の4つの利用が可能となる．①主な収集目的である開発における薬効や副作用の機序解明，②他社製品との差別化，③POCの適応症の確認や適応症の拡大，④標的探索（創薬のターゲット）への利用である．一方，DTC（direct to consumer）の一般利用者向けの病気・健康の予測や予防遺伝子診断サービスが製薬企業や規制当局にも活用され始めている．最近DTCのベンチャー企業である23 and Meの患者参加型研究事例であるファイザー社との提携（炎症性腸疾患），Genentechと提携（パーキンソン病），FDAによるブルーム症候群のDTCサービスについての認可などは

よい例である．国内でも，今年に入ってから5社のDTCサービスが始まった．将来，製薬企業はDTCから収集した膨大なデータの利用，また，いわゆるバーチャルのコホート研究を通じてゲノムデータベースを活用する可能性（安価，早さなど）も十分に考えるべきであろう．これらをトランスレーショナルリサーチに如何に上手く利用できるかが，競争力の確保につながっていくと予想される．

著者の利益相反：劉 世玉，中出 進（小野薬品工業株式会社）．

文 献

- 1) FDA: Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review. <http://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/default.htm>
- 2) EMEA: Orphan Incentives. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017
- 3) PMDA: 薬事戦略相談. <https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0003.html>
- 4) Paul SM, et al. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:203-214.
- 5) Ringel M, et al. Nat Rev Drug Discov. 2013;12:901-902.
- 6) Owens PK, et al. Nat Rev Drug Discov. 2015;14:17-28.
- 7) Morgan P, et al. Drug Discov Today. 2012;17:419-424.
- 8) Cook D, et al. Nat Rev Drug Discov. 2014;13:419-431.
- 9) Fishman MC. Sci Transl Med. 2013;201:1-3.
- 10) Schulze U. Nat Rev Drug Discov. 2013;12:419-420.
- 11) Peck RW. Nat Rev Drug Discov. 2015;10:663-664.
- 12) Milligan PA. Clin Pharmacol Ther. 2013;93:502-514.
- 13) 国際HapMap計画. <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.ja>
- 14) 1000 Genomes: A Deep Catalog of Human Genetic Variation. <http://www.1000genomes.org/>
- 15) A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies National Human Genome Research Institute. <http://www.genome.gov/gwastudies/>
- 16) Smietana K. Nat Rev Drug Discov. 2015;14:455-456.