





# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 <b>1383</b> 号	氏 名	山 口 信 悟
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授	吉山 友二	
	(副査) 北里大学教授	岡田 信彦	
	(副査) 北里大学教授	久保田理恵	
	(副査) 北里大学教授	成川 衛	
<p>〔論文題目〕</p> <p>Approval success rates of drug candidates based on properties (target, action, and modality) and their combinations          (医薬品候補物質の特性 (標的、作用、モダリティ) とその組み合わせによる開発成功確率の分析)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>医薬品の研究開発は、候補物質の合成から承認取得に至るまでの成功確率は2・3 万分の1 と非常に低い。候補物質の臨床試験の開始から承認取得に至るまでの開発成功確率も10・20%と低く、そのコストは増加し、臨床開発の生産性は年々低下している。今後は、より成功確率の高い候補物質を選択し開発を効率的に進める必要がある。医薬品候補物質には様々な特徴があり、それらの違いは開発成功確率に影響する。これまでの研究では候補物質の特性別の検討に留まり、複数の特性を組み合わせた検討は行われていない。一方、医薬品開発では開発に成功した候補物質に焦点が当たることが多いが、実際は成功した物質よりも中止した物質の方が多いため、開発中止した候補物質の特徴も理解する必要がある。</p> <p>本研究は、候補物質の特性やその組み合わせが開発成功確率に与える影響を明らかにするため、研究1 では、臨床開発が開始された候補物質全体を対象に、標的、作用、モダリティ、適応疾患の4 つの特性を切り口に開発成功確率に影響を与える因子を探索し、これらの特性を組み合わせた場合の成功確率を分析した。研究2 では、研究1 で開発成功確率が低かった疾患領域に該当する5 つの疾患を対象として、標的、作用、モダリティの3 つの特性を切り口に、各疾患に対する開発成功確率を高める特性の組み合わせの探索および開発中止段階や中止理由も評価した。研究概要を以下に述べる。</p> <p>研究1：全ての候補物質を対象とした研究</p> <p>2000～2010年に米国、EU、日本のいずれかで臨床開発 (Phase I) が開始された候補物質をPharmaprojects (Informa 社) を用い検索し、抽出された3999 候補物質に対して、</p>			

標的、作用、モダリティ、適応疾患の4つの特性を付与した上で、ロジスティック回帰分析により開発結果（成功／失敗）に関連する因子を探索した。その結果、開発成功可否に影響を与える複数の因子が見出された。作用においては stimulant が高い成功確率と関連する因子であることが確認された。また特性を組み合わせた場合にも、stimulant と enzyme や biologics（モノクローナル抗体以外）との組み合わせは、成功確率が高いものとして挙げられた。Stimulant を含むこれらの組み合わせは、生体内で不足している酵素等を補充するような候補物質が多く該当する。こうした物質は他の作用と比較すると反応や効果が想定しやすく、開発成功に繋がったと考えられる。研究1からは候補物質を全体集団として理解する上で有益な情報が得られたが、実際の臨床開発では対象疾患を決めた上で候補物質の評価を進めることが多く、疾患レベルの検討が必要と考えられた。

#### 研究2：5 疾患を適応として開発された候補物質を対象とした研究

5 疾患（非小細胞肺癌、リンパ腫、うつ病、関節炎、アルツハイマー型認知症（AD））を対象に分析を行い、ADを除く4疾患について開発成功確率が相対的に高くなる特性の組み合わせが得られた。得られた特性の組み合わせは、疾患の病態と照らし合わせても妥当と考えられた。例えば、リンパ腫は発症にエピジェネティクスの異常が関連しており、ヒストン脱アセチル化酵素等が重要な役割を果たしている。そのため、本結果から得られた特性の組み合わせを持つ候補物質を選択することで、開発成功確率を高められると考える。ADについては、他疾患より Phase III での中止割合が大きいことが示された。この要因として、AD 治療薬の Phase II と Phase III での評価項目や試験デザインの違いが大きいことや開発企業がなるべく早く承認に近づけようと Phase III に進めた可能性が考えられる。開発中止理由の分析からは、開発成功確率の高い特性の組み合わせは有効性や戦略的ビジネス判断により中止する割合が大きいことが示された。これは他剤との競争が激しいことを示唆するため、このような候補物質を開発する際には、早期段階で他剤と十分に差別化できる戦略を立てる必要がある。

医薬品候補物質の特性（標的、作用、モダリティ）は、その候補物質の対象疾患に応じて開発成功確率に様々な影響を与える。医薬品を開発する際には、対象疾患と候補物質の特性を組み合わせて検討することが重要となる。本研究手法により、疾患の病態からも妥当な開発成功確率を高める組み合わせが見出されたことから、本手法は他の候補物質データや疾患にも応用できると考えられる。近年、製薬企業の研究開発は、疾患やモダリティなど開発対象をより絞ったアプローチに変化している。そのため、候補物質の特性に着目した本研究の手法や結果が製薬企業に活用されることで、より効率的な候補物質の選択、ひいては医薬品開発の促進に繋がると考える。

本研究内容の主要部分は英文雑誌に原著論文として掲載されている。よって、本研究の論文を提出した山口信悟氏に、博士（医薬開発学）の学位を授与することは妥当であると判定した。

以上