

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）

氏名：山口 信悟

【題目】

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）

【背景・目的】

医薬品の研究開発には候補物質の創製から非臨床、臨床試験の実施、それらの結果を踏まえた承認申請のプロセスが含まれるが、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臨床開発の成功確率（開発成功確率）も 10-20%と低く、そのコストは増加しているため、臨床開発の生産性は年々低下している。そのため、製薬企業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も影響する。候補物質の標的に関しては、細菌やウイルスなど生体外分子を標的とする物質の成功確率は、生体内分子を標的とする物質よりも開発成功確率が高いことが報告されている。またモダリティ（低分子や抗体などの治療手段）に関しては、低分子よりも生物製剤の方が成功確率が高いことが複数の研究から報告されている。このように医薬品候補物質は様々な特性を持ちそれらが成功確率に影響するため、企業が開発段階の物質の開発成功可否を予想するのは容易ではない。また候補物質のモダリティによって標的分子の種類が制限されるため、それらを組み合わせた場合の開発成功確率も様々と考えられる。しかし、これまでの研究では候補物質の特性別の検討に留まっており、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。しかしながら、開発中止品目に関しては公表されている情報が少なく、開発中止理由の概要の調査以上の検討は進んでいない。

本研究では、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ことを目的として、研究 1 では、2000 年から 2010 年までに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、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、各疾患に対し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の分布を評価した。

【方法】

[研究 1] 全ての候補物質を対象とした研究

2000 年 1 月 1 日～2010 年 12 月 31 日までに米国、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）を用いて検索し、該当する物質を抽出した。データカットオフ日は 2019 年 6 月 30 日とした。抽出された物質に対して、開発段階（Phase I、II、III、成功、失敗）を付与し、開発途中の物質（Phase I～III）を除外した。残った候補物質に対して、表 1 に記載した 4 つの特性を付与した。各特性内に not applicable（データ無）を 1 つでも含む候補物質は除外した。

表 1 候補物質に付与した 4 つの特性

特性	定義	分類
標的	候補物質が標的とする分子の種類	Ligand, Receptor, Enzyme, Ion channel, Transporter, Other, 標的不明, Not applicable (データ無)
作用	標的分子に対する候補物質の作用	Agonist, Antagonist, Inhibitor, Stimulant, Other, 作用不明, Not applicable
モダリティ	候補物質のモダリティ	Small molecule, Monoclonal antibody (mAb), Biologics (excluding mAb), Novel modalities (核酸、ウイルス療法、細胞医薬、遺伝子治療), Not applicable
適応疾患	候補物質が対象とする疾患	ATC 分類 (A~V)、Multiple ATC code (最も進んでいる開発段階の疾患領域 (ATC 分類) を複数持つ候補物質)、適応疾患不明

開発成功確率は、解析対象候補物質全体の中の「成功」の物質の割合 (%) と定義した。4 つの特性ごと、特性を組み合わせた場合 (標的と作用、モダリティと標的、モダリティと作用) の開発成功確率を算出し、比較、検討した。

開発結果 (成功、失敗) を応答変数、各特性を説明変数とした単変量・多変量ロジスティック回帰分析を行い、開発結果に関連する因子を探索した。有意水準は p 値 < 0.05 とした。

【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

研究 1 において開発成功確率が低かった疾患領域に該当する 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) を選定した。

研究 1 で抽出した候補物質から、開発対象疾患に 5 疾患を含む物質をそれぞれ抽出した。各特性内に標的不明、作用不明、not applicable を 1 つでも含むものは除外した。各疾患に対する候補物質の開発段階を付与し、開発途中の候補物質を除外した。そして、疾患ごとに候補物質数が 25 を超える標的を用いて開発成功確率を算出し、標的の成功確率の分布をカイ二乗検定で評価した。また、疾患ごとに最も成功確率が高いもしくは低い標的を対象に他の特性と組み合わせた場合の成功確率を算出し、比較、検討した。なお、抗悪性腫瘍薬では kinase を標的とする薬剤が多く存在するため、非小細胞肺癌とリンパ腫については、標的の enzyme を kinase と enzyme (kinase 以外) に分類し検討した。

開発段階が「失敗」の候補物質に対して、臨床試験情報を確認し、各疾患に対する最も後期の試験相 (Phase I、II、III) を中止段階として付与した。各疾患における開発成功確率の高いもしくは低い特性の組み合わせの候補物質について、ClinicalTrials.gov、PubMed 等の公表情報を基に開発中止理由 (有効性、安全性、戦略的/ビジネス判断、その他/不明) を付与し、分布を評価した。

【結果】

【研究 1】全ての候補物質を対象とした研究

3999 候補物質が研究対象となり、開発成功確率は 12.8% であった。各特性では、標的に関しては最も開発成功確率が高かったのは transporter (17.2%) であり、ligand (5.4%) が最も低かった。作用に関しては、stimulant (22.9%) の開発成功確率が最も高く、作用不明 (5.2%) が最も低かった。モダリティに関しては、biologics (excl. mAb) (15.2%) の開発成功確率が最も高く、novel modalities (4.3%) で最も低かった。適応疾患に関しては、B (血液と造血器官)、G (泌尿生殖器系と性ホルモン)、J (全身用抗感染薬)、S (感覚器系) の開発成功確率が高く、L (抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬)、M (筋骨格系)、N (神経系)、R (呼吸器系)、multiple ATC code の開発成功確率が低かった。

特性を組み合わせた場合に開発成功確率が特に高かった組み合わせは、標的と作用では enzyme と stimulant (23.4%)、モダリティと標的では biologics (excl. mAb) と enzyme (31.3%)、モダリティと作用では biologics (excl. mAb) と stimulant (34.1%) であった。

多変量ロジスティック回帰分析の結果、高い開発成功確率と統計学的に有意に関連する以下 4 つの因子が同定された (表 2) : 作用における stimulant、適応疾患における B (血液と造血器官)、G (泌尿生殖器系と性ホルモン)、J (全身用抗感染薬)。また低い開発成功確率と統計学的に有意に関連する 3 つの因子が示された (表 2) : 作用における作用不明、モダリティにおける novel modalities (核酸、ウイルス療法、細胞医薬、遺伝子治療)、適応疾患における multiple ATC code。

表2 多変量ロジスティック回帰分析の結果

	分類	オッズ比	P 値		分類	オッズ比	P 値
標的	Receptor	Reference		適応疾患	A ^(b)	Reference	
	Enzyme	0.94	0.82		B	1.75	0.03*
	Ligand	0.48	0.14		C	1.05	0.83
	Ion channel	1.52	0.13		D	1.25	0.42
	Transporter	1.39	0.36		G	1.57	0.047*
	Other	1.23	0.37		H	2.15	0.14
	標的不明	0.80	0.58		J	1.70	0.013*
作用	Inhibitor	Reference		L	0.80	0.27	
	Agonist	1.43	0.18	M	0.88	0.63	
	Antagonist	0.85	0.52	N	0.81	0.28	
	Stimulant	1.89	0.006*	P	3.61	0.09	
	Other	2.46	0.07	R	0.77	0.32	
	作用不明	0.37	0.01*	S	1.55	0.12	
モダリティ	Small molecule	Reference		V	2.73	0.11	
	mAbs	1.12	0.62	Multiple ATC codes	0.32	<0.01*	
	Biologics (excl. mAb)	0.83	0.27	適応疾患不明	0.01	0.77	
	Novel modalities ^(a)	0.26	<0.01*				

*p<0.05

(a) 核酸、ウイルス療法、細胞医薬、遺伝子治療

(b) A:消化管と代謝作用、B:血液と造血器官、C:循環器系、D:皮膚科用薬、G:泌尿生殖器系と性ホルモン、H:全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く、J:全身用抗感染薬、L:抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬、M:筋骨格系、N:神経系、P:抗寄生虫薬、殺虫剤と防虫剤、R:呼吸器系、S:感覚器系、V:その他、multiple ATC codes: 最も進んでいる開発段階の疾患領域(ATC分類)を複数持つ候補物質

[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 疾患の中で開発成功確率が最も高かったのはうつ病の 8.1%で、最も低かったのはアルツハイマー型認知症の 3.5%であった(図 1)。アルツハイマー型認知症は開発段階が成功の物質が 5 つと非常に少なく、特性を組み合わせた評価は難しいと判断した。

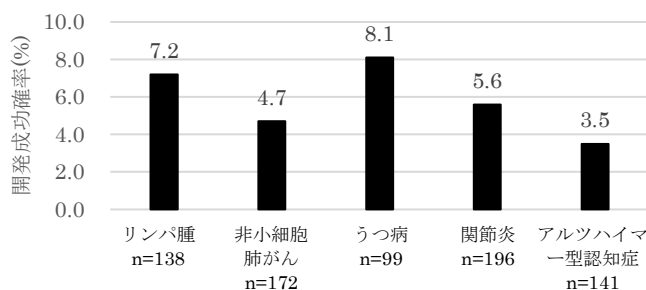


図 1 5 疾患対象治療薬の開発成功確率(n: 候補物質数)

リンパ腫、非小細胞肺がん、うつ病、関節炎を対象に開発された候補物質における開発成功確率が高い標的は、それぞれ enzyme (14.8%)、enzyme (6.4%)、transporter (15.4%)、ligand (9.4%) であった。標的の成功確率の分布は、リンパ腫とうつ病についてはカイ二乗検定による p 値が 0.05 を下回った。上記の 4 疾患について、成功確率の高い標的と作用、モダリティを組み合わせた場合の開発成功確率を算出し、表 3 の通り、各疾患に対し開発成功確率が高くなる特性の組み合わせが見出された。

表 3 4 疾患対象治療薬における開発成功確率が高くなる特性の組み合わせ (n: 候補物質数)

対象疾患	標的	作用	モダリティ	開発成功確率
リンパ腫	Enzyme (excl. Kinase)	Inhibitor	Small molecule	29.4% (n=17)
非小細胞肺がん	Kinase	Inhibitor	Small molecule	8.9% (n=56)
うつ病	Transporter	Inhibitor	Small molecule	15.4% (n=26)
関節炎	Ligand	Antagonist	mAbs	14.3% (n=21)

開発中止段階について、5 疾患全体として Phase II の中止割合が大きかった。アルツハイマー型認知症は他の疾患と比較して Phase III での中止割合が大きかった。開発中止理由については、開発成功確率

が高い組み合わせでは主に有効性、戦略的/ビジネス判断の割合が大きく、開発成功確率が低い組み合わせでは有効性がほとんどを占めていた。

【考察】

研究 1 の結果より、2000 年から 2010 年までの間に臨床開発が開始された候補物質において、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 が回帰分析の結果からも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の場合にも、stimulant と enzyme や biologics (excl. mAb) 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 では、研究 1 で開発成功確率が低い疾患領域の 5 疾患を対象に分析を行い、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。今回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。アルツハイマー型認知症については、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、アルツハイマー型認知症治療薬の 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。

【総括】

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で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。

以上