

医薬品開発におけるバイオマーカーの役割

林 邦彦

(医薬産業政策研究所 主任研究員)

医薬産業政策研究所

リサーチペーパー・シリーズ

No. 57

(2013年3月)

本リサーチペーパーは研究上の討論のために配布するものであり、著者の承諾なしに引用、複写することを禁ずる。

本リサーチペーパーに記された意見や考えは著者の個人的なものであり、日本製薬工業協会および医薬産業政策研究所の公式な見解ではない。

内容照会先：

林 邦彦

日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-4-1 トリイ日本橋ビル 5F

TEL: 03-5200-2681; FAX: 03-5200-2684

E-mail: hayashi-opir@jpma.or.jp, opir-sp@jpma.or.jp

URL: <http://www.jpma.or.jp/opir/>

謝辞

本研究中のアンケート調査にご協力戴いた多くの企業の皆様をはじめ、調査の企画および報告書の作成に対して貴重なご意見を賜った日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会の皆様に深く謝意を表します。また、本調査にあたり医薬産業政策研究所 南雲 明主任研究員の御協力に心より感謝します。

エグゼクティブ・サマリー

社会的な医療財政に対する圧力や、医療の質向上への期待などを背景として、医薬品に求められる安全性、有効性の水準は高まっている。一方、医薬品の研究開発はますます難しくなっている。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。特に臨床開発段階の開発コストの占める割合は高く、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、これまでに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、その中でバイオマーカー関連のものが多く、注目されている。

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。

そこで本稿では、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研究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った。

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。

バイオマーカーを利用した臨床試験の試験数、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。疾患領域としてはがん領域が最も試験数が多かった。バイオマーカー利用試験は米国スポンサーが最も多かった。実施した試験数では企業スポンサーのものが多いが、バイオマーカーの利用割合では米国政府スポンサー試験の方が高かった。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。

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、抗がん剤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。

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。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）で相移行確率が高かった。

また、患者層別マーカー利用品目、非利用品目で相移行確率と各種背景因子の関係を分析したところ、患者層別マーカー非利用品目の中でオーファン指定品目は相移行確率が高かった一方、患者層別マーカー利用品目でオーファン指定の影響はなかった。更に、非オーファン品目の中で患者層別マーカー利用品目は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。これらのことから、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。

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 治験）の実施状況について、アンケート調査を行い、企業の属性（外資・内資、企業規模等）による傾向を分析した。

PGx 治験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の方が高かった。また、PGx 治験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、製薬協ガイドライン等）が影響すると考えられた。

PGx 治験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には、これらの課題解決が必要である。

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がある。また、内資系企業における 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。

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、本稿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うる提言をまとめた。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期待したい。

目次

1	序論	1
1.1	医薬品を取り巻く社会環境の変化	1
1.2	医薬品の研究開発効率	3
1.3	医薬品開発効率改善に対するバイオマーカーの役割	4
1.4	バイオマーカーの定義と種類	5
1.5	医薬品開発で利用されるバイオマーカー	6
1.6	本リサーチペーパーの目的	7
2	臨床試験におけるバイオマーカーの利用	8
2.1	目的	8
2.2	方法	8
2.3	結果	8
2.3.1	分析対象	8
2.3.2	開発相別の分析	8
2.3.3	試験スポンサー別の分析	10
2.3.4	疾患領域別の分析	12
2.4	考察	13
2.5	まとめ	15
3	患者層別マーカーを利用した臨床試験の研究開発効率	16
3.1	目的	16
3.2	方法	16
3.3	結果と考察	16
3.3.1	相移行確率評価対象品目とその背景因子	16
3.3.2	患者層別マーカー利用有無と相移行確率の関係	22
3.3.3	相移行確率に影響する要因の分析	27
3.4	まとめ	32
4	バイオマーカー探索のためのファーマコゲノミクス研究実施状況	33
4.1	目的	33
4.2	調査方法	33
4.3	調査項目の構成	33
4.4	結果	34
4.4.1	PGx 治験の実施状況	34
4.4.2	PGx 治験分類の組合せ	38
4.4.3	PGx 研究に対する期待度	39
4.4.4	PGx 治験実施の上での障害	40
4.4.5	PGx 治験試料の収集、保管、結果の開示	43

4.4.6.	試料の保管期限、場所、取り扱い基準	46
4.5	考察	47
4.6	まとめ	48
5	コンパニオン診断薬の開発と利用に関する現状分析	49
5.1	コンパニオン診断薬の定義とその現状	49
5.2	開発上の課題	51
5.2.1	CoDxの開発プロセス	51
5.2.2	企業における開発上の課題	52
5.2.3	規制における開発上の課題	53
5.3	利用上の課題	56
5.3.1	既存医薬品に関する課題	56
5.3.2	償還価格に関する課題	56
5.3.3	保険償還に関する課題	57
5.4	まとめ	60
6	まとめと提言	61
6.1	まとめ	61
6.2	バイオマーカーの利用を通じた日本の研究開発競争力強化に向けた提言	62
6.3	結び	64
7	引用文献	65
<添付資料1>	分析方法の詳細	69
A)	第2章「臨床試験におけるバイオマーカーの利用」に関して	69
B)	第3章「患者層別マーカーを利用した臨床試験の研究開発効率」に関して	70
<添付資料2>	PGx アンケート調査	73
A)	アンケート調査表	73
B)	PGx 治験実施に際しての障害に関する意見	79

略語

CoDx	Companion Diagnostics (コンパニオン診断薬)
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (欧州製薬団体連合会)
EMA	European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
EU	European Union (欧州連合)
FDA	US Food and Drug Administration (アメリカ食品医薬品局)
IVD	In Vitro Diagnostics (体外診断薬)
LDT	Laboratory Developed Test
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare (厚生労働省)
NCI	National Cancer Institute (米国国立がん研究所)
NIH	National Institutes of Health (国立衛生研究所)
PGx	Pharmacogenomics (薬理遺伝学)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構)

1 序論

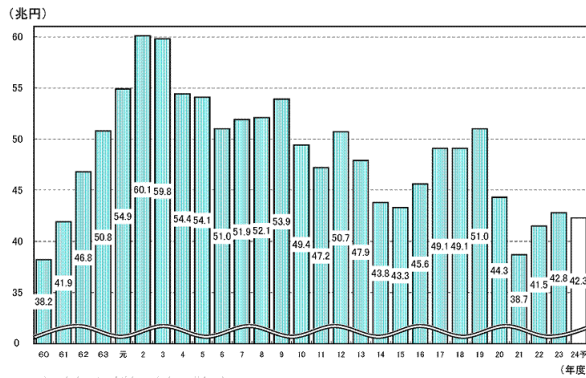
1.1 医薬品を取り巻く社会環境の変化

日本では長期間にわたって経済成長が停滞しており、他の先進国でもリーマンショック以降、景気が低迷している。またそれに伴い、日本では税収が低下傾向にある（図1-1）[1]。一方、日本や先進国では、高齢化が急速な勢いで進行している（図1-2）[2]。そしてそれに伴う医療の需要、医療費の増加が財政を圧迫している（図1-3）[3]。

こういった財政への影響から、欧州を中心に医療技術評価（Health Technology Assessment: HTA）が広まっている。これにより、価格に対して効果が低い医薬品は使用が制限される場合もある。日本においても2012年からHTAに関する議論が中央社会保険医療協議会にて開始されており、今後の動向が注目される。

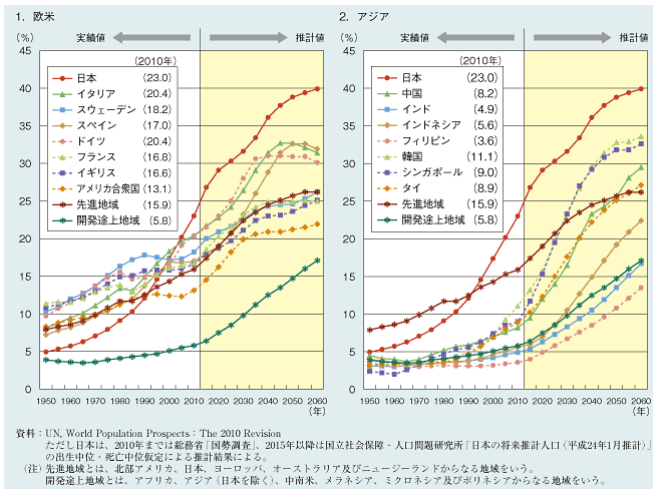
このような社会的環境の変化や、これまでに承認された医薬品により治療満足度が上昇している疾患も多くなってきたことなどから、新しい医薬品に求められる有効性、安全性の基準はますます高まってきている。そして、それを実現するための手段として個別化医療に注目が集まっており、それを実現するための政策も実施されている（図1-4）[4]。

図1-1 一般会計税収の推移



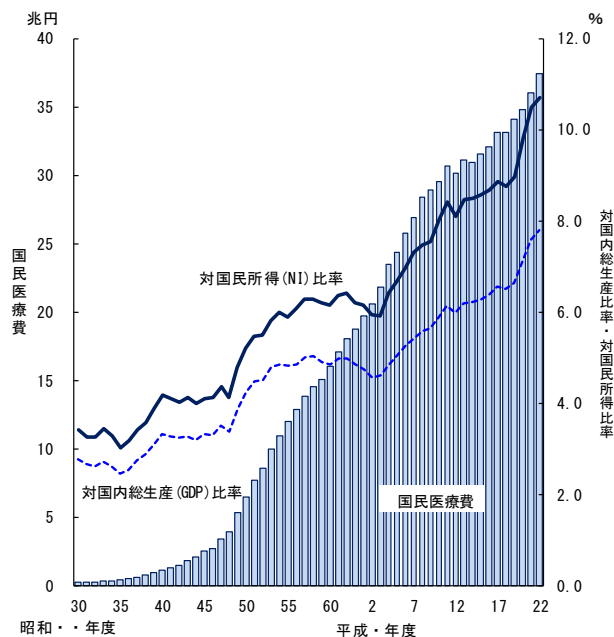
出所：財務省 ホームページ

図1-2 世界の高齢化率の推移



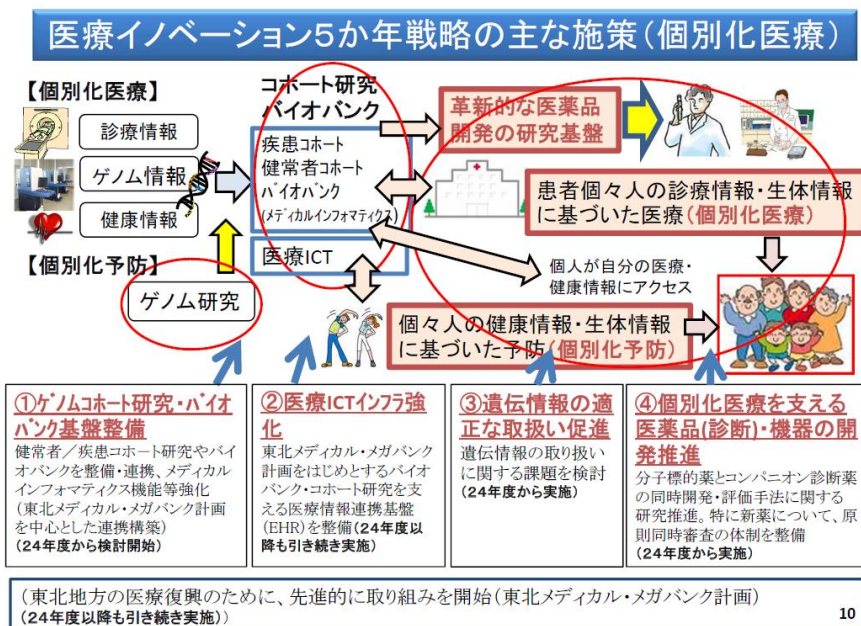
出所：内閣府 平成24年版高齢社会白書

図 1-3 国民医療費の年次推移



出所：厚生労働省 平成 22 年度国民医療費の概況

図 1-4 個別化医療に関する政策



出所：内閣官房 医療イノベーション5か年戦略の概要 平成 24 年 6 月 6 日

1.2 医薬品の研究開発効率

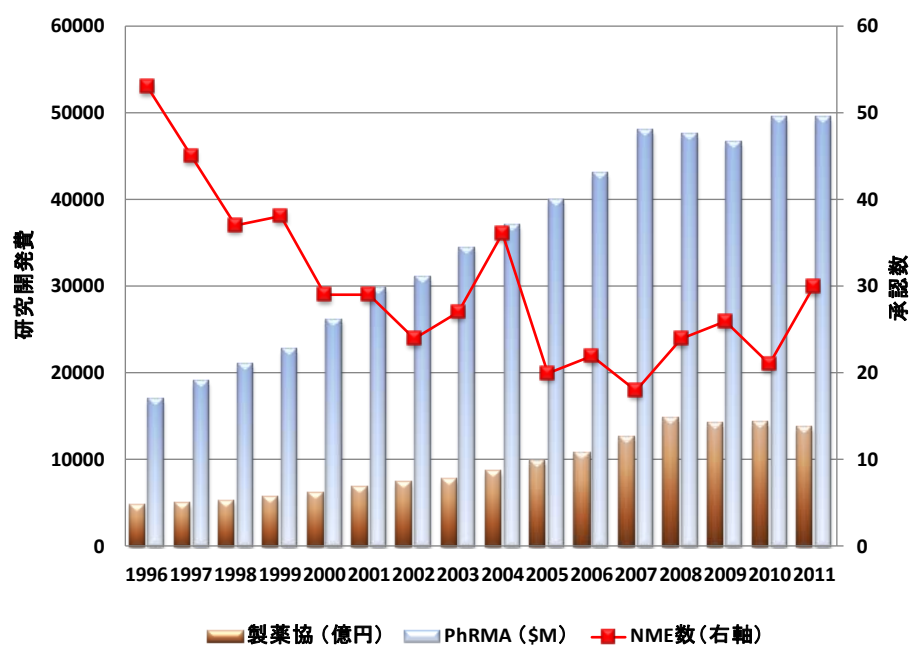
医薬品に求められる有効性・安全性の水準の高まりに反して、医薬品の研究開発はますます困難になってきている。例えば、医薬品の開発コストは上昇を続けており、製薬企業にとって大きな問題となっている[5]。これは研究開発投資が上昇する一方、承認される新規有効成分数は減少を続けていることによって生じている（図1-5）[5,6,7]。その結果、一つの医薬品を開発するのに、2001年には約8億ドルと言われていたが、2010年には約18億ドルとも言われている（図1-6）[7,8]。

医薬品の開発コストには、研究開発の各段階のコスト以外にも、成功確率や時間、資本コストなどの要因が影響する。これらの要因の中で、第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験の成功確率（相移行確率）が開発コストに与える影響度が大きいことが知られている[8]。また、相移行確率は疾患領域により差があるものの、第Ⅱ相試験段階が最も低く、第Ⅰ相試験開始から承認までの確率は約16%と言われている[9]。

研究開発にかかるコストをプロセス別にみた場合、臨床開発（第Ⅰ～Ⅲ相試験）にかかるコストの割合が最も大きく、全体の57.6%を占めており、中でも第Ⅲ相試験にかかるコストが最も大きく36.7%を占めている（図1-7）[10]。医薬品の研究開発効率を向上させるためには、臨床開発段階の効率を改善することが重要になる。

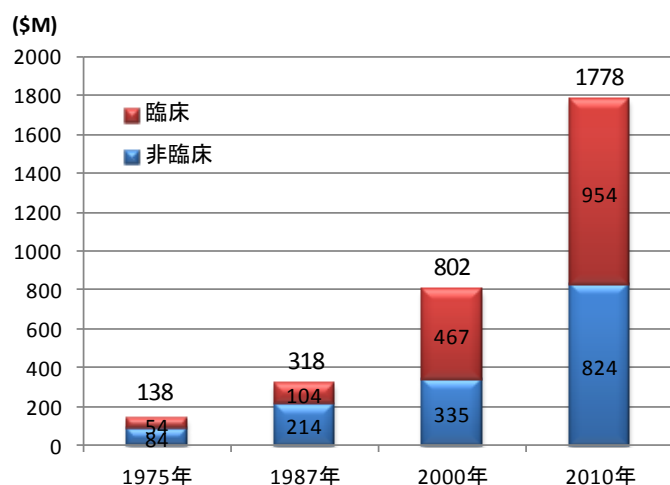
開発コストの上昇は医薬品の研究開発効率の低下をもたらし、更には重要な新薬の提供の遅れや薬価の高騰などにもつながる可能性があるため、製薬企業のみならず、国民や政府にとっても重要な関心事である。

図1-5 日米製薬企業の研究開発費とFDAでの承認新薬数推移



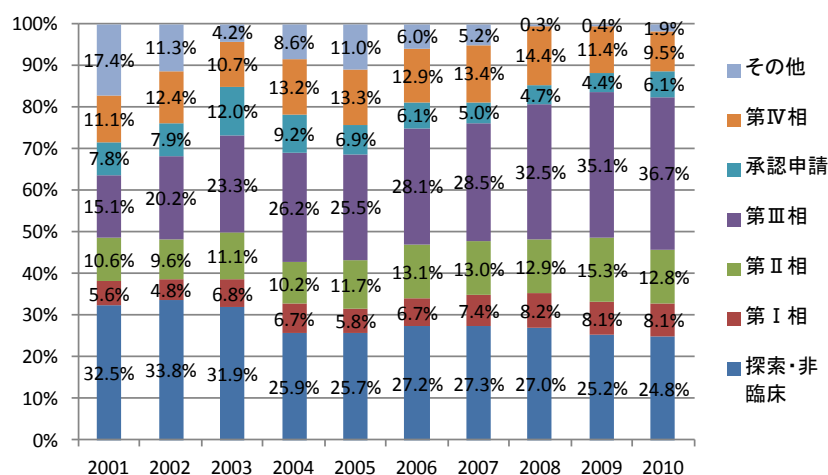
出所：PhRMA、製薬協、FDAのHP、発表資料等を元に作成

図 1-6 医薬品 1 剤あたりの創出コスト



出所：文献[7,8]を元に作成

図 1-7 研究開発費の開発ステージ別割合推移



出所：PhRMA Industry Profile

1.3 医薬品開発効率改善に対するバイオマーカーの役割

医薬品の研究開発効率は低下を続けているが、それに対する対応策も各地で検討されている。その一つとして米国における取り組みが挙げられる。FDA の医薬品研究開発生産性低下に対する懸念から、生産性向上のための対応策のリストが作成された[11,12]。この対応策の中には 76 のテーマがあるが、バイオマーカー関連のものは 34 あり、大きな比重を占めた。現在、これらのテーマに関する研究開発が行われている。

また、他の例として欧州における取り組みも挙げられる。欧州員会 (EC) が欧州製薬団体連合会 (EFPIA) と共同で Innovative Medicines Initiative (IMI) を設立し、EC と EFPIA からそれぞれ 10 億ユーロを出資して生産性低下への対応策を検討している[13]。プロジェ

クト開始時（2008年）の15のトピックのうち、8つがバイオマーカー関連となっており、その後も継続的にバイオマーカーに関連したトピックが選ばれている。

このような欧米の事例から、医薬品の研究開発効率化への対応策として、バイオマーカーが注目されていることが伺える。

しかし、実際にバイオマーカーの利用が医薬品の研究開発効率にどのように影響しているかの評価は難しい。これはバイオマーカーの種類が多様で、それぞれが研究開発効率に影響を及ぼす範囲が異なるため、定量的に測定することが困難であるためと考えられる。そのため、これまでにバイオマーカーが研究開発効率に与える影響を実証的、定量的に検討した研究はなく、バイオマーカーを利用すれば理論的には臨床試験の成功確率が上がるという報告にとどまっている[14]。

1.4 バイオマーカーの定義と種類

ここでバイオマーカーについて整理しておく。バイオマーカーとは「通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理学的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性」と定義されており、広義には日常診療で用いられるバイタルサインや、生化学検査、血液検査、腫瘍マーカーなどの各種臨床検査値や画像診断データなどが含まれる[15]。

バイオマーカーはその目的に応じて以下のような種類が存在し、医療の質の向上に貢献している。

- ・ 診断マーカー (diagnostic marker) : 疾患の診断に用いる
- ・ 予後マーカー (prognostic marker) : 特定の治療によらない疾病の経過を予測する
- ・ 薬力学マーカー (pharmacodynamic marker) : 薬剤の作用機序を見る
- ・ 予測マーカー (predictive marker) : 特定の治療による効果を予測する
- ・ 代替マーカー (surrogate marker) : 臨床試験の真のエンドポイントを代替する
- ・ モニタリングマーカー (monitoring marker) : 疾患の判断や、治療への反応を見る
- ・ 患者層別マーカー (stratification marker) : 薬剤に関連した特定の分子を発現している患者を選別する
- ・ 安全性・毒性マーカー (safety/ toxicity marker) : 薬物の安全性、毒性を評価

これらのバイオマーカーの測定には、遺伝子 (DNA、RNA)、タンパク、ペプチド、イメージング (CT、PET、MRI 等) 等が用いられる。

このような多様なバイオマーカーであるが、具体例として癌領域で日本の保険診療により利用可能なものを図1-8にまとめた。腫瘍マーカー48種、遺伝子検査9種、免疫染色検査4種などが保険診療で利用可能となっており、モニタリングや診断に用いられるタンパクのバイオマーカーが多い。タンパクなどの腫瘍マーカー・造血器腫瘍細胞抗原は古くから利用されているが、造血器腫瘍遺伝子検査や悪性腫瘍遺伝子検査は比較的最近になってから利用されるようになってきている。ハーセプチン (2001年6月承認) やイレッサ (2002

年 7 月承認) など、特定の分子を標的とする分子標的薬の承認と前後して、このような検査が利用されるようになってきたためである。

図 1-8 癌領域で用いられているバイオマーカー

	タンパク (血液形態・機能検査、腫瘍マーカー、 免疫染色病理組織標本作製など)	遺伝子 (悪性腫瘍組織検査、造血器腫瘍遺伝 子検査など)	その他 (染色体検査など)
モニタリングマーカー	AFP, BFP, BCA225, BTA, CEA, CA125, CA130, CA15-3, CA19-9, CA50, CA54/61, CA602, CA72-4, CYFRA, CSLEX, DUPAN- 2, GAT, HCGβ-CF, ICTP, NCC-ST-439, NMP22, NTx, NSE, PAP, PICP, PIVKA-II, POA, ProGRP, PSA, SCC, SLX, Span-1, TPA, STN, sIL-2R, SP1, γ-5m, 抗p53抗体, サイトケラチン8・18, 遊離型フコース, エ ラスターゼ1, チミジンキナーゼ, 造血器 腫瘍細胞抗原	AML1-EVI1, AML1-MTG8, CBFβ- MYH11, DEK-CAN, E2A-PBX1, ETV6-AML1, EWS-Fil1, KRT19, MLL- AF4, MLL-AF9, MLH1*, MLL-ENL, MSH2*, MSH6*, NUP98-HOXA9, PMS2*SYT-SSX, TLS-CHOP, WT1	染色体検査 各種
診断マーカー			
患者層別マーカー	EGFR, ER/PgR, Her2	BCR-ABL, EGFR, Her2, K-ras, c-kit, FIP1L1-PDGFRα, PML-RARα	t(9;22)転座, 4q12欠失, t(15;17)転座
予測マーカー			
予後マーカー	チミジンキナーゼ, sIL-2R, PSA	FLT3/ITD, NUP98-HOXA9, c-kit	

*:リンチ症候群におけるマイクロサテライト不安定性検査

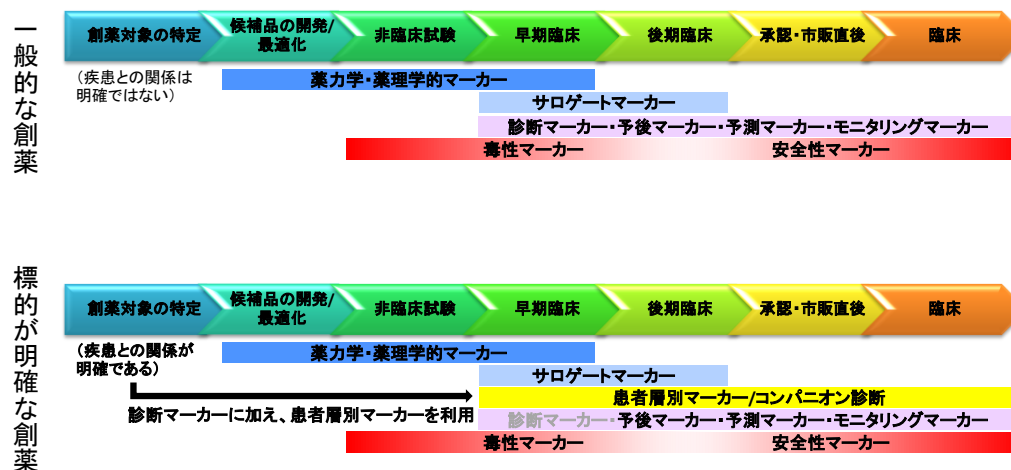
出所:平成 24 年度診療報酬改定をもとに作成

1.5 医薬品開発で利用されるバイオマーカー

バイオマーカーは通常の診療だけでなく、医薬品開発でも利用されている(図 1-9)。一般的な創薬の場合、探索研究の段階では薬力学マーカーが用いられ、非臨床段階になると候補化合物の毒性をみる毒性マーカーも利用されるようになる。臨床試験の段階になると、評価項目として代替マーカーが利用されたり、診断マーカー、予後マーカー、予測マーカー、モニタリングマーカー、安全性マーカーなど、多様なマーカーが利用される。

標的分子が明確で、標的分子が臨床試験で患者層別マーカーとして利用できる場合がある。このような場合、患者層別マーカーを利用する医薬品が承認されると、その患者層別マーカーを測定するための診断薬は「コンパニオン診断薬」として利用されることになる。

図 1-9 医薬品開発で利用されるバイオマーカー



1.6 本リサーチペーパーの目的

前述のように、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定量的に示したデータはなく、その効果は明確でない。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製薬企業や国家の間で差があると想定され、バイオマーカー利用の差による研究開発競争力の差が生じる可能性が考えられるが、それを示すデータもない。

そこで本稿では以下のような観点から、バイオマーカーが医薬品の研究開発効率および研究開発競争力に影響を与えるメカニズムを解明し、製薬企業や国家の研究開発競争力におけるバイオマーカーの役割を検討することを目的とした。前述のとおり、臨床試験の相移行確率が開発コストに与える影響が大きいことから、本研究では相移行確率を研究開発効率の指標として評価した。また、研究開発を行い承認される医薬品の多寡を研究開発競争力としてとらえ、評価した。

1. 研究開発におけるバイオマーカーの利用状況が明確でない。そこで、臨床試験を対象にバイオマーカー利用状況の比較調査を行った。これにより、臨床試験におけるバイオマーカー利用のグローバルの傾向を把握し、研究開発競争力との関係を検討することを目的とした。(第2章)
2. バイオマーカーが研究開発効率に与える影響が明確でない。そこで、バイオマーカーの中で患者層別マーカーに着目し、抗がん剤を対象に臨床試験の相移行確率に対する定量的な分析を行った。これにより、患者層別マーカーが医薬品開発効率及び研究開発競争力に与える影響を検討することを目的とした。(第3章)
3. バイオマーカーの研究開発実施状況が明確でない。そこで、バイオマーカー探索の基礎となる PGx 研究について、日本の製薬企業の治験における状況をアンケート調査により把握した。これにより、PGx 研究の実施状況と日本の製薬企業の研究開発競争力との関係を検討することを目的とした。(第4章)
4. バイオマーカー利用に関して、特にコンパニオン診断薬に着目し、開発及び臨床での利用に関する現状分析を行い、その課題を検討した。(第5章)
5. 以上の研究を踏まえ、創薬プロセス全般を俯瞰し、バイオマーカーを利用した医薬品の研究開発効率の改善、および研究開発競争力の向上のための提案を行う。(第6章)

2 臨床試験におけるバイオマーカーの利用

2.1 目的

ここでは医薬品の研究開発におけるバイオマーカーの利用状況が明確でないため、利用状況を把握することにより、国家や製薬企業の研究開発効率、研究開発競争力との関係を検討することを目的に調査、分析を行った。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、開発相、疾患領域等）によるグローバルな傾向を把握することとした。

2.2 方法

2002年から2009年の間に実施された薬剤介入臨床試験のうち、キーワード検索によりバイオマーカーが含まれるものをClinicalTrials.gov（以下CT.gov）から抽出し（以下バイオマーカー利用試験）、それらの開発相、スポンサー、スポンサー属性、試験実施国、対象疾患などを元に分析を行った。

方法の詳細および本分析の限界については<添付資料1>A)「第2章「臨床試験におけるバイオマーカーの利用」に関して」を参照されたい。

2.3 結果

2.3.1 分析対象

まず、CT.govに登録され、2002年から2009年の間に実施された薬剤介入試験として40,172試験を同定した(2010年8月末時点)。そこからバイオマーカー利用試験として3,383試験を同定し、残り36,789試験はバイオマーカーを利用していない試験とした。

2.3.2 開発相別の分析

バイオマーカー利用試験の試験数年次別の推移、及び年次別の全薬剤介入試験に対するバイオマーカー利用試験の割合（以下バイオマーカー利用割合）を見たところ、いずれも経時的に増加していることが見て取れた（図2-1）。

これを更に開発層別に層別した（図2-2）。バイオマーカー利用試験の推移を見たところ、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験でバイオマーカー利用試験数およびバイオマーカー利用割合が経時的に大きく増加していることが見て取れた。一方、第Ⅲ相試験、第Ⅳ相試験ではバイオマーカー利用試験数、バイオマーカー利用割合ともにわずかな増加にとどまっている。なお、開発相の情報は374試験（11.1%）で得られなかったが、これらの試験のうち、71.1%（266試験）が登録例数100症例以下の試験であり、早期試験であると考えられた。

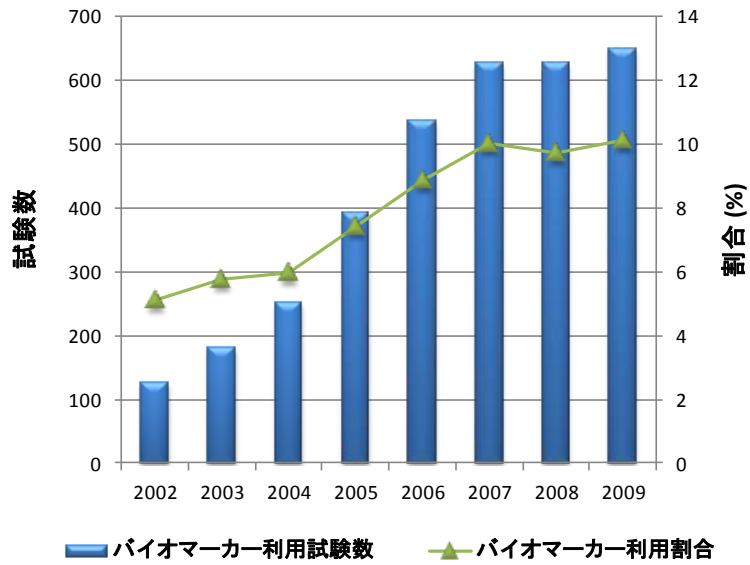


図 2-1 バイオマーカー利用試験及びバイオマーカー利用割合の推移

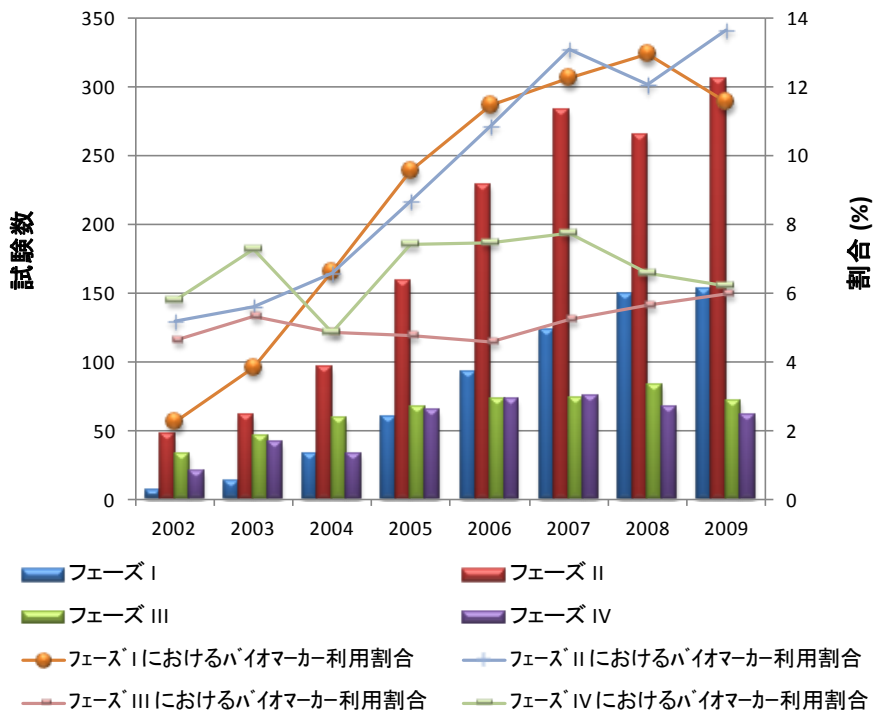


図 2-2 バイオマーカー利用試験及びバイオマーカー利用割合の推移（開発相別）

2.3.3 試験スポンサー別の分析

試験スポンサーの国籍によりバイオマーカー利用試験数を見たところ、米国スポンサー、欧州スポンサー、日本スポンサー、その他のスポンサーの割合がそれぞれ 58.5% (1978 試験)、31.5% (1066 試験)、2.6% (88 試験)、7.4% (251 試験) であった。また、年次推移をみたところ、米国スポンサーによる試験は経時的に増加していることが見て取れた (図 2-3)。一方、欧州スポンサーによる試験は 2007 年までは増加しているものの、2008、2009 年は若干減少していた。日本スポンサーによる試験数は 20 試験前後と低調であった。

日米欧スポンサーが実施した 3132 試験を対象に、スポンサーの国籍と試験実施国の関係を検討した (表 2-1)。米国、欧州、日本スポンサーによるバイオマーカー利用試験の 80.3% (2515 試験) がスポンサーの自国 (欧州スポンサーの場合は欧州内) で実施されていた。また、バイオマーカー利用試験の 76.9% (2407 試験) が単一国内で実施されており、国際共同試験は 16.1% (504 試験) であった。ただし、国際共同治験をスポンサー国籍別にみた場合、米国、欧州、日本スポンサーはそれぞれ 10.9%、25.7%、17.0% と違いが見られた。なお、221 試験 (7.1%) で試験実施国の情報が得られなかった。

スポンサーの属性についてみたところ、製薬企業がスポンサーとなっている試験は合計 1620 試験と最も多く、次いで米国政府によるものが 826 試験 (米国スポンサー試験の 41.8%) であった (図 2-4)。しかし、バイオマーカー利用率に関しては、米国政府によるもののほうが高く、特に 2006 年以降は顕著であった。

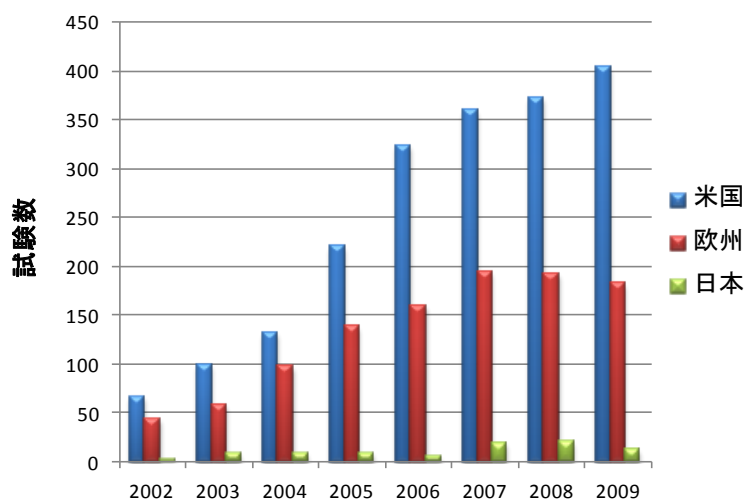


図 2-3 スポンサー国籍別バイオマーカー利用試験数推移

表 2-1 スポンサー国籍別のバイオマーカー利用試験実施地域と試験属性

	米国スポンサー		欧州スポンサー		日本スポンサー		合計	
自国での単一国試験	1522	76.9%	539	50.6%	31	35.2%	2092	66.8%
自国以外での単一国試験	96	4.9%	187	17.5%	32	36.4%	315	10.1%
自国を含む多国籍試験	190	9.6%	232	21.8%	1	1.1%	423	13.5%
自国を含まない多国籍試験	25	1.3%	42	3.9%	14	15.9%	81	2.6%
実施場所情報不明	145	7.3%	66	6.2%	10	11.4%	221	7.1%
	1978		1066		88		3132	

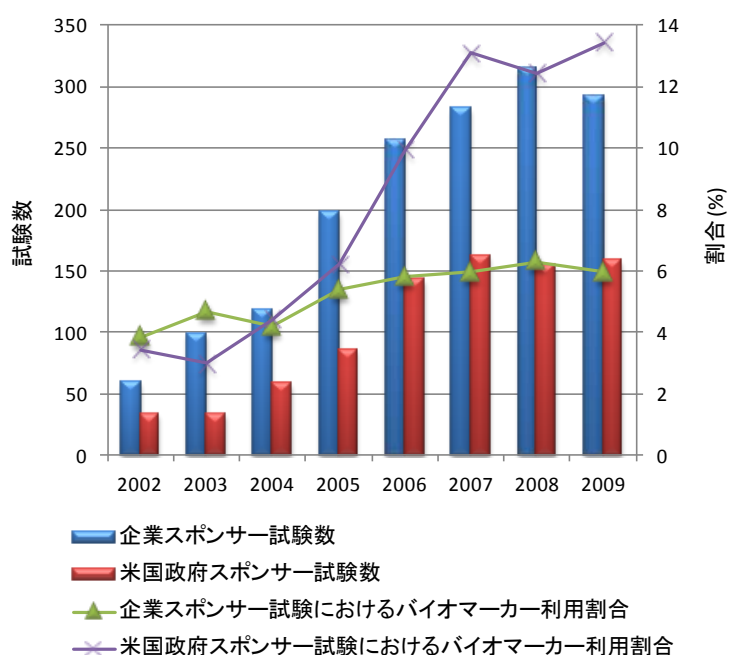


図 2-4 企業、米国政府スポンサーのバイオマーカー利用試験及びバイオマーカー利用割合の推移

2.3.4 疾患領域別の分析

バイオマーカー利用試験を疾患領域別に見たところ、癌領域（抗悪性腫瘍薬）のものが最も多く、37.1%（1255 試験）を占めた（表2-2）。次いで高脂血症（脂質修飾剤）が6.1%（205 試験）、糖尿病（糖尿病用薬）が5.0%（168 試験）、骨疾患（骨疾患治療薬）が3.9%（134 試験）と続いた。また、スポンサー属性別にこれら上位の4疾患領域のバイオマーカー利用試験数を見たところ、米国政府による試験の多く（57.0%、470 試験）が癌領域となっていた（表2-3）。米国企業による癌領域の試験数（39.0%、333 試験）も多いが、欧州企業による癌領域の試験数（26.1%、171 試験）はこれよりも少なかった。

表2-2 疾患領域別のバイオマーカー利用試験数

ATC2	治療領域	試験数 (%)
A10	糖尿病用薬	168 (5.0)
A11	ビタミン	79 (2.3)
B01	抗血栓薬	64 (1.9)
C09	レニン・アンジオテンシン系作用薬	82 (2.4)
C10	脂質修飾剤	205 (6.1)
G03	性ホルモンと生殖器系モジュレーター	83 (2.5)
J05	全身用抗ウイルス薬	69 (2.0)
J06	免疫血清と免疫グロブリン	71 (2.1)
L01	抗悪性腫瘍薬	1255 (37.1)
L02	内分泌療法	74 (2.2)
L03	免疫賦活薬	92 (2.7)
L04	免疫抑制薬	97 (2.9)
M01	抗炎症及び抗リウマチ製剤	63 (1.9)
M05	骨疾患治療薬	134 (3.9)
N06	精神賦活薬	66 (2.0)
R03	閉塞性気道障害用薬	82 (2.4)

表2-3 疾患領域別、スポンサー属性別のバイオマーカー利用試験数

	米国政府		米国企業		欧州企業	
	試験数	割合 (%)	試験数	割合 (%)	試験数	割合 (%)
抗悪性腫瘍薬	470	57.0%	333	39.0%	171	26.1%
糖尿病用薬	28	3.0%	43	5.0%	34	5.2%
脂質修飾剤	22	2.7%	61	7.2%	36	5.5%
骨疾患治療薬	5	0.6%	34	4.0%	55	8.4%
全体	826	100%	853	100%	656	100%

2.4 考察

これらの分析から、バイオマーカー利用試験数が経時的に増加していること、バイオマーカー利用割合も同様に増加していることが確認された。この傾向は第Ⅰ相試験や第Ⅱ相試験などの早期試験における増加を反映しており、また同時に癌領域の早期試験における利用の多さが反映されたものと考えられる。抗がん剤の開発は、癌に関する生物学的知識とそれに伴う分子標的薬の開発増加に伴い、医薬品開発の中で最も活発であるとされている[9]。また、癌の第Ⅰ相試験において、バイオマーカーの利用は増加傾向にあり、薬力学マーカーが最も多く利用されていることも報告されている[16]。早期試験は薬力学マーカーや病理マーカー、バイオマーカー探索など、癌領域のみならず他の疾患領域でもバイオマーカーを利用する割合が高いと考えられ、そのため第Ⅰ相試験や第Ⅱ相試験でバイオマーカー利用試験数が多くなっているものと考えられる。ただし、これらの早期試験で用いられるバイオマーカーは、臨床試験の副次的あるいは探索的評価項目としての利用される場合がほとんどである。今回の分析対象となった試験においてバイオマーカーとされたものの中に、臨床試験の主要評価項目として利用されていたものや、患者の層別に用いられたものはまだ少ない。このことは後期試験でバイオマーカーの利用が増加していないこととも関係していると考えられる。後期試験にかかるコストが非常に高いことから、後期試験に適したバイオマーカーの開発が臨床試験の効率を向上させるために必要でと考えられる。しかし、このようなバイオマーカーの開発は容易ではない。FDAは医薬品の研究開発効率を改善するには、後期試験で有用なバイオマーカーが必要であるという認識のもと、**Critical Path Initiative**において代替マーカーの開発を行っている。製薬業界も患者の治療効果の予測が可能な患者層別マーカーと、それを用いる治験薬の開発が重要であると考え、抗がん剤を中心に積極的に開発を行っている。このようなバイオマーカーの研究開発を支援するため、FDAは製薬企業に向けてバイオマーカー開発に関するガイドラインも発出している[17,18]。しかし現状では、後期試験で有用なバイオマーカーの数はまだ不十分である。今後ファーマコゲノミクス（以下 PGx）の技術の発展と、バイオマーカー開発に関連したガイドラインにより、バイオマーカーの数は更に増加していくと期待され、また、癌領域以外でもバイオマーカー利用が促進されることにより、最終的に臨床試験の合理化、そして研究開発効率の改善に貢献するものと考えられる。

今回の調査でバイオマーカー利用試験の数は米国で最も多かった。これは米国が最大の医薬品市場であることと関連していると考えられる。また、米国政府の政策が強力に医療関連の研究開発を支援していることも影響していると考えられた（例えば **National Cancer Program** や **Critical Path research** など）。バイオマーカー利用試験の数が多いにもかかわらず、そのほとんど（81.8%）が一国で実施されていた。一国で実施される臨床試験の割合はこれまでに米国で 54.7%、西欧で 27.0%と報告されており、今回の割合はそれと比べて高い[19]。これは多くの試験が一国の少数施設で実施可能な、比較的小規模な第Ⅰ相試験や第Ⅱ相試験であったことが影響していると考えられた。また、米国政府がスポンサーとな

っている試験は米国で実施されることが多かったことも影響していると考えられた。一国で実施された試験の割合が高いことは、多国籍試験の割合が低いことを示す。近年は開発コストの制約から、臨床試験のグローバル化が進んでいる。しかし、場合によっては PGx で民族差があるため、そのような差によるバイアスを避けるため自国だけで臨床試験をすることが適切な場合も考えられる[20]。バイオマーカーを有効に活用するため、自国だけでバイアスがないデータを集めること、すなわち自国だけで臨床試験を実施することが、バイオマーカーを利用した研究開発の合理化の上で重要であると考えられる。このことから考えると、日本は世界で2番目の医薬品市場であるにもかかわらずバイオマーカー利用試験の数が少なく、必要なデータが十分収集できていない。日本の規制当局に医薬品の承認申請を行う際、日本人患者の臨床試験データが必要となるが、バイオマーカー利用試験の数が少ないと、将来バイオマーカーに関する日本人のデータ不足などから、海外の臨床試験で利用できるバイオマーカーが日本では利用できず、医薬品で問題となったドラックラグのようなバイオマーカー利用ラグが発生するのではないかと危惧される[21]。このようなバイオマーカー利用ラグの例として、Critical Path Institute の Predictive Safety Testing Consortium が開発した非臨床腎毒性マーカーが挙げられる。このバイオマーカーは FDA と EMA により 2008 年にその有用性が確認されたが、日本の PMDA がその有用性が確認したのは約 2 年後の 2010 年であった[22,23]。このようなバイオマーカー利用ラグが、将来発生するリスクが考えられる。このような状況を避けるためには、日本の臨床試験におけるバイオマーカーの利用を促進していく必要がある。

米国企業、欧州企業、米国政府で多少の違いはあるが多くのバイオマーカー利用試験を実施している。癌領域に関しては、米国政府の実施する試験数は多い。癌領域の試験は他の疾患領域に比べて多く、米国の医療政策による影響が考えられる。NCI は NIH の予算の中で最も大きいシェアを占めており、バイオマーカーの研究開発に関するものはその半分近くにも達する。これが癌領域における早期試験数に影響しているものと考えられる。このようにして米国政府はバイオマーカーの開発を主導し、企業がそれに続いている。前述した自国における研究開発の集中と併せて考えると、米国の研究開発競争力は、特に癌領域において、米国政府の支援の影響もあって、今後更に増強されるものと考えられる。

バイオマーカーを利用した臨床試験の実施により、バイオマーカーの研究開発が進み、様々なバイオマーカーが利用可能となる。しかし、バイオマーカーは利用者によっては、負の側面も持ち合わせている。例えば患者層別マーカーの開発が進めば、これの利用による患者の細分化が起こる。バイオマーカーの利用により医薬品開発の合理化が進まなければ、細分化された患者集団は医薬品開発の障害となりうる。また、患者の細分化により少数の患者を対象に開発が可能となるかもしれないが、市場の細分化は製薬企業にとって開発インセンティブをそぐ要因となる。更に、少数の患者に対する医薬品は、高額なものとなりがちで、患者や政府の負担が大きくなることも考えられる。しかし、少数の患者集団に対しても安全で有効な医薬品を提供することは国民の健康福祉の観点から必要であるた

め、このようなバイオマーカーの開発と利用には政府も一定の役割を果たす必要がある。

現状ではバイオマーカーの推進における製薬企業と政府の役割分担は、まだ十分とは言えない。バイオマーカーの開発と利用における製薬企業と政府の役割は互いに相補的なものであり、相互の協力が必要であると考えられる。

2.5 まとめ

臨床試験におけるバイオマーカーの利用は試験数、割合ともに増加してきており、バイオマーカーが研究開発効率の改善に貢献するという前提と併せて考えると、バイオマーカーが研究開発効率に影響を及ぼす割合が高まっていると考えられる。

一方、バイオマーカーの利用には試験スポンサーや疾患領域などで差があり、これらの要因は今後の研究開発競争力の差につながる可能性があると考えられる。米国と比較すると、日本におけるバイオマーカー利用の状況には課題があり、日本の研究開発競争力の観点から対応を検討する必要があると考えられる。

バイオマーカーは低下を続ける研究開発生産性を改善するために重要なツールであり、臨床試験において適切に使用することが必要である。またそれを促進する環境の整備も、必要であると考えられる。

3 患者層別マーカーを利用した臨床試験の研究開発効率

3.1 目的

ここではバイオマーカーの利用と研究開発効率の関係を定量的分析で明らかにし、研究開発競争力に与える影響を検討することを目的に調査、分析を行った。バイオマーカーの種類は多様であるが、ここでは患者層別マーカーに着目した。患者層別マーカーは医薬品の臨床開発段階以降に用いられるもので、あらかじめ投与対象患者を規定することによって、医薬品の安全性、有効性を向上させるための重要な手段である。そこで、患者層別マーカーの利用が、医薬品の臨床開発効率に与える影響を分析した。

3.2 方法

医薬品研究開発効率を定量的に評価する指標として相移行確率を利用することとした。また、相移行確率を算出するための対象として、1998年～2009年の間に、全世界の企業によって第I相試験が開始された新規有効成分の抗がん剤を選択した。評価対象の各品目における開発状況をデータベースにより確認し、相移行成否の判断を行った。

抽出された抗がん剤における患者層別マーカー利用の有無を、以下の要領で調査した。まず各薬剤の全試験情報をCT.govから抽出した。次に各薬剤の標的情報をPharmaProjects等で確認し、各薬剤のCT.govから抽出された全試験において、患者登録基準から標的に関連した患者層別実施の有無を判断し、患者層別マーカーの利用有無を決定した。

患者層別マーカー利用の有無による相移行確率の分析については、相移行成否の影響が少ないと考えられる客観的指標（オリジン企業国籍、オリジン企業規模、オーファン指定、対象疾患、薬理分類：以下まとめて背景因子）を用いて要因分析を行った。分析手法としてはロジスティック回帰分析を行っている。

方法の詳細および本分析の限界については＜添付資料1＞B)「第3章「患者層別マーカーを利用した臨床試験の研究開発効率」に関して」を参照されたい。

3.3 結果と考察

3.3.1 相移行確率評価対象品目とその背景因子

まず評価対象となる抗がん剤として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%）、患者層別マーカー非利用品目は787剤（86.7%）であった。

患者層別マーカー利用品目の製薬企業の国籍別の割合を見たところ、日米欧企業で有意な差はなかったが、日本企業で最も低かった（表3-1）。また、日本企業が有している患者層別マーカー利用品目は、その半数近く（5品目）が買収した海外子会社により探索され、研究開発されているものであった。日本企業の患者層別マーカーに関する探索研究は、十分ではないと考えられる。

患者層別マーカー利用品目数は経時的に増加している傾向が見て取れた（図3-1）。しかし、開発品目全体に占める割合は13.3%となっており、まだ十分高いとは言えない。

また、患者層別マーカー利用品目で利用されていた患者層別マーカーの種類は 60 種類であった（表 3-2）。

908 剤のうち、107 剤（11.8%：患者層別マーカー利用品目 7 剤、非利用品目 100 剤）は第 I 相試験実施中で次相移行の成否が不明なため、以下の相移行確率の分析対象から除外した。

第 I 相移行確率、第 II 相移行確率、第 III 相移行確率はそれぞれ 801 剤、358 剤、94 剤で評価を行った。そのうち患者層別マーカー利用品目はそれぞれ 114 剤（14.2%）、58 剤（16.2%）、20 剤（21.3%）であった。

これらの品目について、それぞれ背景因子であるオリジン企業国籍（米国、欧州、日本およびその他）、オリジン企業規模（大手企業（2010 年売上上位 20 位以内）、下位企業）、オーファン指定（日米欧いずれかでのオーファン指定の有無）、対象疾患（肺癌、大腸癌、乳癌、非ホジキンリンパ腫（以下 NHL）、白血病、その他）、薬理分類（細胞増殖抑制剤、生物製剤、その他）をもとに分類し、その分布に患者層別マーカー利用有無で違いがあるかを分析した。結果を表 3-3 に示す。

大手企業は下位企業と比べ、第 I 相試験、第 II 相試験で患者層別マーカー利用品目の割合が高かった。これは大手企業が、患者層別マーカー利用品目を有している企業の買収などを行ったことが影響していると考えられる。大手企業の方が、患者層別マーカー利用品目の開発にかかるコストや、診断薬の開発コスト負担に耐えられることが影響している可能性が考えられた。ただし、患者層別マーカー利用品目は大手企業 20 社の中でも Pfizer、Bristol-Myers Squibb、Novartis、Roche、AstraZeneca がそれぞれ 10、9、8、7、5 品目を有しており、これらの 5 社で全体の 32.2%と偏りがあった。

オーファン指定品目の割合は、第 I 相試験、第 II 相試験の患者層別マーカー利用品目で高かった。これは患者層別マーカーを利用することで、オーファン指定の要件を満たすようになったことが影響している可能性が考えられた。

乳癌と白血病を対象とした品目は患者層別マーカーの利用割合が高かった。これは Her-2 や Bcr-Abl (Philadelphia chromosome) のような確立した患者層別マーカーが多く品目で利用されていることが影響しているものと考えられた。

抗体医薬品が主として含まれる生物製剤で、患者層別マーカーが利用されている割合が高かった。これは細胞表面に発現している抗原を標的としたものが多く、これらの品目では表面抗原を患者層別マーカーとして利用することが容易であることが影響していると考えられた。

表 3 - 1 企業国籍別の患者層別マーカ―利用割合

	患者層別 マーカ― なし	患者層別 マーカ― あり	患者層別マーカ― 利用割合
米国	400	61	13.2%
欧州	230	40	14.8%
日本	82	11	11.8%

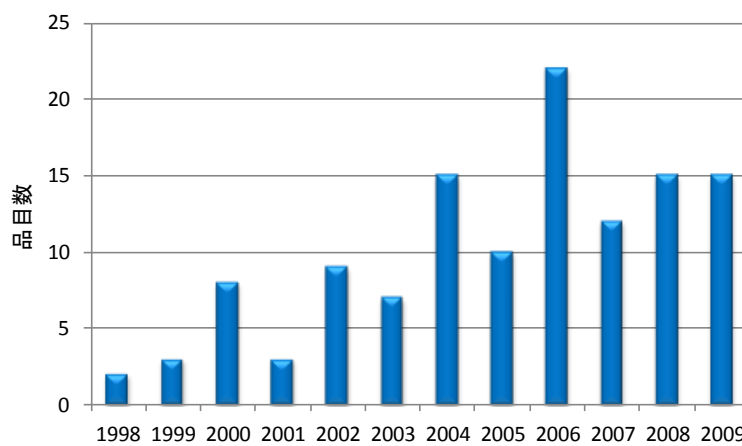


図 3 - 1 開発開始時期別の患者層別マーカ―利用品目数の推移

表3-2 患者層別マーカー利用品目で利用されていた患者層別マーカーの種類と利用品目

患者層別マーカー	品目数	利用品目
ID10	1	apolizumab
ALK	1	crizotinib
ASS	1	ADI-PEG-20
BRAF	4	GSK-2118436, RAF-265, vemurafenib, XL-281
BRCA	2	iniparib, olaparib,
c-kit	1	masitinib
CA125	1	oregovomab
CanAg	1	IMGN-242
CCR4	1	mogamulizumab
CD19	2	MDX-1342, SAR-3419
CD2	1	splizumab
CD20	6	AME133v, obinituzumab, ofatumumab, PRO-131921, ublituximab, veltuzumab
CD22	3	CAT-3888, inotuzumab ozogamicin, moxetumomab pasudotox
CD23	1	lumiliximab
CD30	6	brentuximab vedotin, H22xKi-4, iratumumab, MDX-1401, SGN-30, XmAb-2513
CD33	1	IMGN-633
CD4	1	zanolimumab
CD40	2	dacetuzumab, lucatumumab
CD55	1	PAT-SC1
CD56	1	lorvotuzumab mertansine
CD70	2	MDX-1203, SGN-75
CDK4	1	PD-0332991
CEA	1	TF-2
CLDN18.2	1	claudiximab
Cyclin D1	1	P-276-00
EGFR	10	BMS-690514, cetuximab, dacomitinib, MDX-214, pelitinib, panitumumab, RG-7160, TAK-285, varlitinib, XL-647
EGFR, HER2	2	AC-480, afatinib
EpcAM	3	citatumumab bogatox, proxinium, tucotuzumab celmoleukin
EphA2	1	MEDI-547
ER, Pgr	1	TAS-108
erbB	1	canertinib
FGFR	4	AZD-4547, BGJ-398, dovitinib lactate, FP-1039

表3-2 患者層別マーカー利用品目で利用されていた患者層別マーカーの種類と利用品目 (続き)

患者層別マーカー	品目数	利用品目
FLT3	4	KW-2449, lestaurtinib, quizartinib dihydrochloride, tandutinib
folate receptor	2	EC-145, farletuzumab
GPC3	1	GC-33
GPNMB	1	glembatumumab vedotin
HER2	8	ARRY-380, CP-724714, ertumaxomab, lapatinib, mubritinib, neratinib, pertuzumab, trastuzumab emtansine
HLA-A2	1	ALT-801
IGFR	1	dalotuzumab
IL13R	1	hIL-13-PE38QQR
integrin	1	IMGN-388
KIR	1	Karostim
Lewis Y	2	CMD-193, hu3S193
LHRHR	2	AEZS-108, EP-100
Mek	1	trametinib
mesothelin	2	amatuximab, SS1(dsFV)-PE38
Met	3	EMD-1214063, onartuzumab, SGX-523
N-cadherin	1	exherin
NPC-1C	1	ensituximab
NY-ESO-1	1	CDX-1401
PDGFR	2	crenolanib, olaratumab
PgR	1	lonaprisan
Ph+	8	bosutinib, dasatinib, DCC-2036, imatinib, IY-5511, nilotinib, omacetaxine mepesuccinate, ponatinib
PI3K	2	BEZ-235, BKM-120
RAAG12	1	RAV12
somatostatin receptor	1	177-Lu-DOTA-octreotate
TA-MUC1	1	GT-MAB 2.5-GEX
TdT	1	cordycepin
testosterone	3	abiraterone acetate, degarelix, orteronel
TS	1	thymectacin

表3-3 相移行確率算出対象品目の背景因子

	フェーズI			フェーズII			フェーズIII		
	メーカー無	メーカー有	P value	メーカー無	メーカー有	P value	メーカー無	メーカー有	P value
サンプル数	687 (100%)	114 (100%)		300 (100%)	58 (100%)		74 (100%)	20 (100%)	
企業国籍									
米国企業	342 (49.8%)	58 (50.9%)	0.269	153 (51.0%)	26 (44.8%)	0.401	35 (46.1%)	8 (40.0%)	0.636
欧州企業	198 (28.8%)	37 (32.5%)		87 (29.0%)	21 (36.2%)		22 (28.9%)	7 (35.0%)	
日本企業その他	147 (21.4%)	19 (16.7%)		60 (20.0%)	11 (19.0%)		17 (25.0%)	5 (25.0%)	
企業規模									
上位20社	243 (35.4%)	56 (49.1%)	0.005	107 (35.7%)	32 (55.2%)	0.006	28 (38.2%)	12 (60.0%)	0.077
その他	444 (64.6%)	58 (50.9%)		193 (64.3%)	26 (44.8%)		46 (61.8%)	8 (40.0%)	
オナーファン指定有無									
オナーファン指定品目	148 (21.5%)	42 (36.8%)	0.001	92 (30.7%)	26 (44.8%)	0.043	37 (50.0%)	14 (70.0%)	0.089
非オナーファン品目	539 (78.5%)	72 (63.2%)		208 (69.3%)	32 (55.2%)		37 (50.0%)	6 (30.0%)	
対象疾患									
肺癌	72 (10.4%)	9 (7.9%)	0.000	45 (15.0%)	6 (10.3%)	0.000	10 (13.2%)	1 (5.0%)	0.000
大腸癌	49 (7.1%)	9 (7.9%)		28 (9.3%)	5 (8.6%)		4 (5.3%)	2 (10.0%)	
乳癌	50 (7.3%)	18 (15.8%)		18 (6.0%)	9 (15.5%)		4 (5.3%)	2 (10.0%)	
非ホジキンリンパ腫	46 (6.7%)	14 (12.3%)		20 (6.7%)	8 (13.8%)		7 (9.2%)	2 (10.0%)	
白血病	57 (8.3%)	22 (19.3%)		18 (6.0%)	13 (22.4%)		4 (7.9%)	9 (45.0%)	
その他	413 (60.1%)	42 (36.8%)		171 (57.0%)	17 (29.3%)		45 (59.2%)	4 (20.0%)	
薬理分類									
細胞増殖抑制剤	429 (62.4%)	49 (43.0%)	0.000	169 (56.3%)	26 (44.8%)	0.001	40 (55.3%)	10 (50.0%)	0.029
生物製剤	165 (24.0%)	57 (50.0%)		77 (25.7%)	27 (46.6%)		17 (22.4%)	8 (40.0%)	
その他	93 (13.5%)	8 (7.0%)		54 (18.0%)	5 (8.6%)		17 (22.4%)	2 (10.0%)	

3.3.2 患者層別マーカー利用有無と相移行確率の関係

評価対象品目における相移行確率を算出したところ、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験の相移行確率はそれぞれ 76.4% (95%CI: 73.5%~79.3%)、50.8% (95%CI: 45.7%~56.0%)、58.5% (95%CI: 48.6%~68.5%) であった (図 3-2)。また、患者層別マーカー利用品目の第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験の相移行確率はそれぞれ 90.4% (95%CI: 84.9%~95.8%)、69.0% (95%CI: 57.1%~80.9%)、85.0% (95%CI: 69.4%~100.6%) であった。一方、患者層別マーカー非利用品目の第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験の相移行確率はそれぞれ 74.1% (95%CI: 70.8%~77.4%)、47.3% (95%CI: 41.7%~53.0%)、51.4% (95%CI: 40.0%~62.7%) であった。いずれの相においても患者層別マーカー利用群の相移行確率は他の群より有意に高かった。

そこで相移行確率を背景因子別に層別し、その違いを分析した。結果を表 3-4 に示す。

細胞増殖抑制剤は、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験において患者層別マーカー利用品目で高い相移行確率を示した。細胞増殖抑制剤には近年分子標的薬として開発が盛んに行われているキナーゼ阻害剤が含まれており、キナーゼ阻害剤は相移行確率が高いといわれている[24]。キナーゼ阻害剤の中でも特に患者層別マーカーを利用した品目が、高い相移行確率に影響しているものと考えられる。キナーゼ阻害剤の開発は今後更に増加すると考えられ、他の疾患領域と比べて低いとされる相移行確率の向上に貢献すると考えられた[25]。

一方、主として抗体医薬からなる生物製剤では患者層別マーカー利用有無による相移行確率の違いは認められなかった。しかし、第Ⅲ相試験の相移行確率 (全体で 48%) はこれまでに報告されているもの (ヒト化抗体で 86%) と比べると低く、特に患者層別マーカー非利用群で低かった (35.3%) [26]。これは近年特に抗体医薬を含む抗がん剤で、第Ⅲ相試験が多く失敗していることが影響しているものと考えられた[27]。

欧州企業、大手企業でも全相を通じて患者層別マーカー利用群の相移行確率が高かった。これは Roche など一部の欧州大手企業で患者層別マーカーを利用した品目の開発を多く実施しており、それが影響しているものと考えられた。

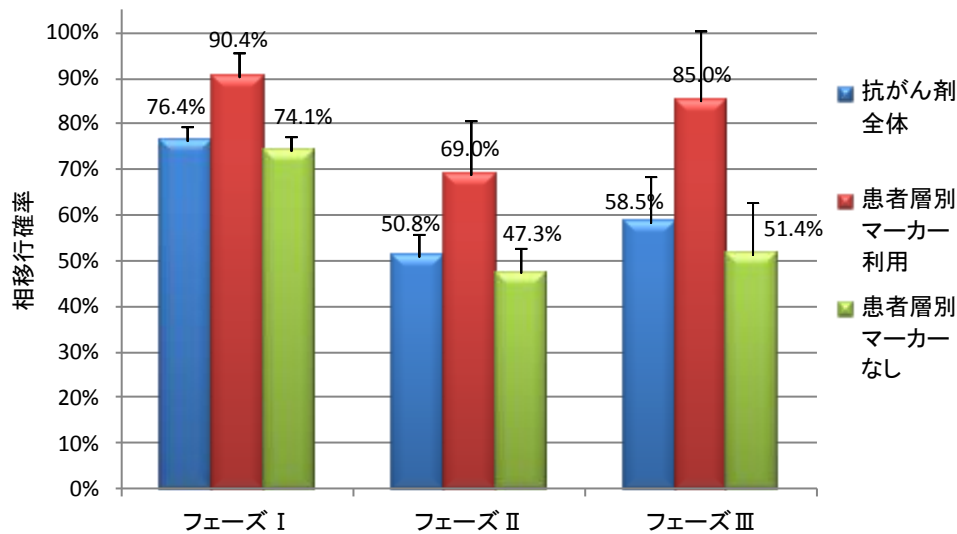


図 3-2 抗がん剤における相移行確率

これらの背景因子による層別解析では、各背景因子の影響の有無を確認することが出来るが、背景因子によっては各群のサンプル数が少ないため、適切な評価が出来ていない可能性がある。また、背景因子群によっては他の背景因子の偏りが生じ、それにより背景因子の影響が正確に評価できない可能性も考えられる。そのため、これらの背景因子間の影響を調整した上で、それぞれの背景因子が相移行確率に与える影響をみるため、ロジスティック回帰分析により検討した。その結果を表 3-5 に示す。

全相を通じて、患者層別マーカ利用、およびオーファン指定が高い相移行確率に寄与していることが確認された。

患者層別マーカ利用によって、標的分子を発現し、有効と考えられる患者を対象に治験を行うことになるため、成功確率は高まる可能性があると考えられていた。実際、本調査で患者層別マーカ利用されていた臨床試験のほとんどは、患者層別マーカ陽性群だけを対象として臨床試験が実施されていた。これは、患者層別マーカ陰性群では有効性が見込めない可能性があり、このような患者群を対象とすることは倫理的に問題があると考えられることも影響していると考えられる。しかし、実際には医薬品の開発段階では標的分子自体の有効性・有用性が確認されていない場合も多いため、患者層別マーカを発現している患者群で有効性が高いことは自明ではない。そのため、このような患者群を選択して臨床試験を実施すると研究開発効率が低いことが、本研究において定量的に実証されたことは意義深いと考える。

患者層別マーカ利用が研究開発効率に与える他の影響として、臨床試験の規模に対する影響も考えられる。患者層別マーカ利用により対象患者数を絞り込むことができ、臨床試験の規模を小さくし、結果として臨床試験費用を低減することも可能になる。しか

し、患者層別マーカー自体の有用性が証明されていない場合には、その有用性を臨床試験で示す必要がある。そのためには患者群をマーカー陽性群と陰性群に分け、その各群を更に治験薬群と対照群の 2 群に無作為化した 4 群での比較臨床試験が必要であると指摘されている[28]。従って、患者層別マーカー陽性群だけを対象として臨床試験を実施した場合、患者層別マーカー陰性群における有効性のデータがないため、患者層別マーカーの有用性が証明できず、問題となる可能性も考えられる。このように新規の患者層別マーカーの開発に当たっては注意が必要であり、臨床試験の規模に対する影響は患者層別マーカーの種類によって異なる。

今後、他の疾患領域における患者層別マーカー利用の有用性も、検討する必要があると考えられる。しかし今回の結果から、標的分子を発現している患者を対象に臨床試験を実施することは、研究開発効率の向上に寄与すると期待される。

患者層別マーカーと同様、オーファン指定品目でも相移行確率が高いことが示された。オーファン指定品目は対象患者の少なさなどから標的の同定などが難しく、研究開発が困難である。また、対象患者数が少ないため、上市してからの売上見込が低く、投資回収が難しい。そのため、臨床開発以前の段階で十分に研究がおこなわれ、疾患メカニズムや疾患の標的分子がきちんと特定され、それに対して開発されてきた薬剤でなければ、臨床試験実施の判断がなされないと考えられる。更に、オーファン指定を受けられる疾患には既存の治療法がないものも多く、承認を得るための基準は一般的な医薬品と比べると高くない場合も多い。ただし、その場合には疾患の原因や薬剤の作用メカニズムなどが明確である必要があり、基礎研究が非常に重要となる。オーファン指定品目の臨床試験の相移行確率が高いのは、このように臨床開発開始以前での基礎研究が十分行われていることによるものと考えられる。

表3-4 背景因子別の相移行確率

	フェーズ I 相移行確率			フェーズ II 相移行確率			フェーズ III 相移行確率		
	マーカー無	マーカー有	P value	マーカー無	マーカー有	P value	マーカー無	マーカー有	P value
	相移行確率	74.1%	90.4%	0.000	47.3%	69.0%	0.003	51.4%	85.0%
企業国籍									
米国企業	76.0%	87.9%	0.044	46.4%	57.7%	0.287	42.9%	75.0%	0.101
欧州企業	70.7%	94.6%	0.002	48.3%	76.2%	0.021	50.0%	100.0%	0.018
日本企業その他	74.1%	89.5%	0.142	48.3%	81.8%	0.041	70.6%	80.0%	0.678
企業規模									
上位 20 社	66.3%	85.7%	0.004	51.4%	75.0%	0.018	57.1%	91.7%	0.033
その他	78.4%	94.8%	0.003	45.1%	61.5%	0.114	47.8%	75.0%	0.156
オーフアン指定有無									
オーフアン指定品目	95.9%	97.6%	0.611	81.5%	76.9%	0.601	70.3%	85.7%	0.259
非オーフアン品目	68.1%	86.1%	0.002	32.2%	62.5%	0.001	34.2%	83.3%	0.018
対象疾患									
肺癌	91.7%	100.0%	0.368	44.4%	66.7%	0.306	50.0%	100.0%	0.338
大腸癌	83.7%	100.0%	0.192	32.1%	40.0%	0.731	50.0%	100.0%	0.221
乳癌	82.0%	77.8%	0.696	33.3%	66.7%	0.100	50.0%	100.0%	0.221
非ホジキンリンパ腫	76.1%	85.7%	0.444	50.0%	50.0%	1.000	71.4%	100.0%	0.391
白血病	75.4%	90.9%	0.125	55.6%	76.9%	0.220	25.0%	77.8%	0.071
その他	68.5%	92.9%	0.001	50.9%	82.4%	0.013	51.1%	75.0%	0.359
薬理分類									
細胞増殖抑制剤	69.5%	91.8%	0.001	49.7%	80.8%	0.003	57.5%	90.0%	0.055
生物製剤	81.2%	87.7%	0.261	41.6%	59.3%	0.112	35.3%	75.0%	0.064
その他	82.8%	100.0%	0.201	48.1%	60.0%	0.612	52.9%	100.0%	0.202

表3-5 各背景因子が相移行確率に与える影響

	フェーズI		フェーズII		フェーズIII	
	オッズ比 (95% CI)	P value	オッズ比 (95% CI)	P value	オッズ比 (95% CI)	P value
患者層別マーカー利用有無						
対マーカー無群						
患者層別マーカー利用群	2.881 (1.444-5.747)	0.003	2.377 (1.181-4.781)	0.015	16.375 (2.341-114.525)	0.005
企業国籍						
対米国企業						
欧州企業	0.988 (0.654-1.493)	0.956	1.284 (0.744-2.214)	0.369	2.036 (0.614-6.751)	0.245
日本企業その他	0.862 (0.541-1.373)	0.531	1.232 (0.656-2.316)	0.516	3.607 (0.874-14.890)	0.076
企業規模						
対その他						
上位20社	0.551 (0.380-0.799)	0.002	1.681 (1.012-2.792)	0.045	1.842 (0.551-6.163)	0.322
オーフアン指定有無						
対非オーフアン品目						
オーフアン指定品目	11.024 (5.024-24.193)	0.000	7.759 (4.397-13.691)	0.000	7.708 (2.350-25.282)	0.001
対象疾患						
対その他						
肺癌	6.499 (2.713-15.570)	0.000	0.970 (0.489-1.933)	0.931	3.357 (0.603-18.678)	0.167
大腸癌	2.778 (1.241-6.218)	0.013	0.540 (0.225-1.294)	0.167	2.139 (0.225-20.375)	0.509
乳癌	2.060 (1.057-4.015)	0.034	0.680 (0.269-1.718)	0.415	3.106 (0.267-36.149)	0.365
非ホジキンリンパ腫	1.070 (0.524-2.185)	0.853	0.539 (0.205-1.419)	0.211	4.828 (0.439-53.086)	0.198
白血病	1.021 (0.535-1.946)	0.951	0.762 (0.296-1.958)	0.572	0.120 (0.015-0.959)	0.046
薬理分類						
対細胞増殖抑制剤						
生物製剤	1.821 (0.994-3.337)	0.053	0.912 (0.470-1.770)	0.780	0.782 (0.419-1.461)	0.681
その他	1.390 (0.894-2.159)	0.143	0.660 (0.376-1.161)	0.150	0.971 (0.475-1.984)	0.105

3.3.3 相移行確率に影響する要因の分析

患者層別マーカー利用の有無別に背景因子が相移行確率に及ぼす影響についてロジスティック回帰分析を行った。結果を表3-6に示す。

全相を通じ、患者層別マーカー非利用群のオーファン指定品目では、相移行確率が高かった。これは患者層別マーカー非利用群のうち、非オーファン品目では相移行確率が低いことを示す。一方、患者層別マーカー利用群は第Ⅰ、Ⅲ相試験ではオーファン指定の影響を受けず、オーファン指定品目と非オーファン品目で相移行確率に違いはなかった。

上記の解析においてオーファン指定品目で相移行確率に違いがみられたことから、更にオーファン指定品目、非オーファン品目ごとに患者層別マーカー利用有無を含む背景因子によるロジスティック回帰分析を行った。結果を表3-7に示す。

全相を通じて非オーファン品目群で患者層別マーカー利用群の相移行確率が高い一方、オーファン指定品目群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ていなかった。

これらの結果を踏まえ、患者層別マーカー非利用の非オーファン品目における開発戦略を以下のように考察する。

患者層別マーカー非利用群の非オーファン品目は開発品目の多数（第Ⅰ相試験品目の67.3%）を占めており、この群で相移行確率が低いことが、相移行確率全体に大きく影響している。この群で相移行確率を高める開発戦略として、オーファン指定を受けるか、患者層別マーカーを利用できるようにするかのいずれかが考えられる。

オーファン指定を受けるためには、対象患者数の規定などをクリアする必要がある[29]。しかし、この基準は厳しく要件を満たすことは容易ではない。また、対象患者数の規定は企業努力でクリアできるものではない。指定要件を満たす場合にはオーファン指定を受けることも開発戦略として取りうるが、その際には上述したように基礎研究を充実させる必要がある。

一方の開発戦略として、患者層別マーカーの利用がある。患者層別マーカーを利用するには、そのための探索研究が必要となる。このような探索研究は一部の企業で実施されているが、まだ十分とは言えない。また、患者層別マーカーが臨床開発開始前、あるいは開発中に見つかるとは限らない。しかし、オーファン指定と比較すると、企業努力により克服できる可能性がある。

患者層別マーカー非利用の非オーファン品目の開発戦略としていずれが適しているか考えた場合、この品目群はオーファン指定の要件に適合しない可能性が高いと考えられ、開発戦略としては困難である。従って、もう一方の戦略である患者層別マーカーの探索研究を行うことがこの品目群における研究開発効率向上のために重要であると考えられた。

表3-6 患者層別マーカー利用有無でみた各背景因子が相移行確率に与える影響

	フェーズI				フェーズII			
	マーカー無		マーカー有		マーカー無		マーカー有	
	オッズ比 (95% CI)	P value	オッズ比 (95% CI)	P value	オッズ比 (95% CI)	P value	オッズ比 (95% CI)	P value
企業国籍								
対米国企業								
欧州企業	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
日本企業その他	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
企業規模								
対その他								
上位20社	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
オプティン指定有無								
対非オプティン品目								
オプティン指定品目	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
対象疾患								
対その他								
肺癌	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
大腸癌	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
乳癌	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
非ホジキンリンパ腫	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
白血病	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
薬理分類								
対細胞増殖抑制剤								
生物製剤	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
その他	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

表3-6 患者層別マーカー利用有無でみた各背景因子が相移行確率に与える影響 (続き)

	フェーズIII			
	マーカー無		マーカー有	
企業国籍	オッズ比 (95% CI)	P value	オッズ比 (95% CI)	P value
対米国企業				
欧州企業	1.062 (0.322-3.505)	0.922	6.627E8 (0.000-)	0.999
日本企業その他	4.394 (1.078-17.906)	0.039	1.443 (0.082-25.506)	0.802
企業規模				
対その他				
上位20社	2.265 (0.734-6.987)	0.155	4.515 (0.254-80.301)	0.305
対非オーファン品目				
対非オーファン品目				
オーファン指定品目	5.428 (.907-15.453)	0.002	1.218 (0.055-26.921)	0.901

表3-7 オーファン指定有無でみた各背景因子が相移行確率に与える影響

	フェーズI						フェーズII					
	非オーファン品目			オーファン指定品目			非オーファン品目			オーファン指定品目		
	オッズ比 (95% CI)	P value	オッズ比 (95% CI)	P value	オッズ比 (95% CI)	P value	オッズ比 (95% CI)	P value	オッズ比 (95% CI)	P value	P value	
患者層別マーカー利用有無												
対マーカー無群												
患者層別マーカー利用群	3.011 (1.456-6.227)	0.003	3.237 (0.248-42.271)	0.370	4.094 (1.754-9.555)	0.001	1.285 (0.308-5.355)	0.730				
企業国籍												
対米国企業												
欧州企業	1.014 (0.661-1.555)	0.950	0.941 (0.068-13.038)	0.964	0.929 (0.491-1.756)	0.821	3.321 (0.776-14.212)	0.106				
日本企業その他	0.795 (0.491-1.285)	0.349	0.349 (0.050-2.436)	0.288	0.928 (0.437-1.974)	0.847	3.453 (0.826-14.446)	0.090				
企業規模												
対その他												
上位20社	0.527 (0.359-0.774)	0.001	1.508 (0.212-10.707)	0.681	1.271 (0.709-2.277)	0.421	4.314 (1.047-17.767)	0.043				
対象疾患												
対その他												
肺癌	6.600 (2.742-15.885)	0.000	0.371E8 (0.000-)	0.999	0.885 (0.418-1.874)	0.749	0.978 (0.089-10.776)	0.985				
大腸癌	3.854 (1.559-9.524)	0.003	0.102 (0.012-0.872)	0.037	0.366 (0.132-1.014)	0.053	2.670E8 (0.000-)	0.999				
乳癌	2.075 (1.060-4.063)	0.033	0.380E8 (0.000-)	0.999	0.737 (0.277-1.961)	0.540	0.446 (0.026-7.694)	0.579				
非ホジキンリンパ腫	1.275 (0.592-2.745)	0.536	0.332 (0.043-2.567)	0.291	0.702 (0.194-2.544)	0.590	0.558 (0.129-2.410)	0.434				
白血病	0.910 (0.465-1.783)	0.784	0.394E8 (0.000-)	0.998	0.417 (0.108-1.610)	0.204	1.336 (0.221-8.078)	0.753				
薬理分類												
対細胞増殖抑制剤												
生物製剤	1.905 (1.013-3.582)	0.045	0.510 (0.089-2.905)	0.448	1.005 (0.458-2.204)	0.990	0.514 (0.114-2.320)	0.387				
その他	1.509 (0.951-2.396)	0.081	0.513E8 (0.000-)	0.997	0.920 (0.477-1.775)	0.804	0.261 (0.080-0.856)	0.027				

表3-7 オーファン指定有無でみた各背景因子が相移行確率に与える影響 (続き)

	フェーズIII			
	非オーファン品目		オーファン指定品目	
	オッズ比 (95% CI)	P value	オッズ比 (95% CI)	P value
患者層別メーカー利用有無				
対メーカー無群				
患者層別メーカー利用群	12.298 (1.168-129.511)	0.037	1.681 (0.291-9.726)	0.562
企業国籍				
対米国企業				
欧州企業	2.242 (0.438-11.469)	0.332	0.886 (0.183-4.287)	0.881
日本企業その他	8.430 (1.269-55.981)	0.027	1.558 (0.291-8.346)	0.604
企業規模				
対その他				
上位20社	1.421 (0.307-6.581)	0.654	4.096 (0.876-19.152)	0.073

3.4 まとめ

抗がん剤の相移行確率は、第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験のいずれの段階でも患者層別マーカ利用群の方が高く、特に後期試験で顕著であった。このことから、患者層別マーカ利用は、医薬品の研究開発効率を高めると考えられた。現状、患者層別マーカ利用品目の数は増加しつつあるものの、その割合は 13.3%にとどまっており、まだ十分利用されているとは言えない。製薬企業の研究開発競争力を高めるには、患者層別マーカ利用を積極的に行うべきであると考えられた。

また、患者層別マーカ非利用群では、非オーファン品目の相移行確率は、第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験のいずれの段階でも低かった。しかし、患者層別マーカ利用群では、非オーファン品目の第Ⅰ相試験、第Ⅲ相試験の相移行確率に影響はなかった。更に、非オーファン品目群において、患者層別マーカ利用品目は相移行確率が高かったが、オーファン指定品目群では患者層別マーカ利用は相移行確率に影響を及ぼさなかった。これらのことから、特に開発品目の多数（第Ⅰ相品目の 67.3%）を占める非オーファン品目で患者層別マーカ利用の探索研究を行うことが、研究開発競争力の強化に重要であると考えられた。

4 バイオマーカー探索のためのファーマコゲノミクス研究実施状況

4.1 目的

医薬品に対する応答の個人差と遺伝子多型との関連性等について研究するファーマコゲノミクス（以下、PGx）は、医薬品の有効性・安全性の向上や重篤な副作用の回避等、臨床上の有用な知見が得られる研究分野として期待されている。医薬品の開発プロセスにおいて、PGx に関する積極的な取り組みが世界的に行われており、近年、日本においても PGx のためのゲノム・遺伝子解析を伴う臨床試験（以下、PGx 治験）が増加していると考えられる。しかし、PGx 治験における日本企業の活動を把握するための情報が不足しており、日本における PGx 治験の実態を正確に捉えることは非常に困難な状況である。本アンケートは、日本における医薬品開発時の PGx 利用動向を調査し、その利用実態から製薬企業における個別化医療進展に向けた政策課題を探ることを目的として実施した。

4.2 調査方法

本アンケートは、医薬品評価委員会 臨床評価部会と医薬産業政策研究所（以下、政策研）との合同にて実施した。実施対象は日本製薬工業協会（以下、製薬協）加盟企業の医薬品評価委員会臨床評価部会参加 66 社を対象とした。

実施期間は 2012 年 9 月 18 日から 10 月 5 日の間で、web システムを利用して実施した。アンケートの回答者として、各社における PGx 治験の状況や方針を把握している方（例えば、プロトコール作成部門あるいは PGx 統括部門）を指定した。回答は無記名とし、データの機密性確保のため、会社の特定が可能な項目をアンケート事務局（製薬協 技術部）で削除した後、臨床評価部会と政策研にデータを移管して集計・解析を行った。

4.3 調査項目の構成

本アンケートでは回答企業の属性（内資系、外資系、企業規模¹）に加え、下記の項目について調査した。

- ・ PGx 治験の実施状況（国内・海外、フェーズ、実施目的等）
- ・ PGx に対する意識
- ・ PGx 治験実施体制、実施上の障害
- ・ PGx 検討用試料の収集・保管
- ・ PGx 検討結果の被験者への開示
- ・ PGx 検討用試料の長期保存における対応

本アンケートの調査票を＜添付資料 2＞ A) 「アンケート調査表」に記載する。

¹ 2011 年会計年度連結売上 5000 億円（60 億ドル）以上を大手企業、それ未満を準大手企業とした。

4.4 結果

本アンケートでは、対象の製薬協加盟企業 66 社中 58 社（87.9%）から何らかの回答を得た。以下に各項目の結果を示す。

4.4.1. PGx 治験の実施状況

各社が、2008 年 4 月から 2012 年 8 月末までに治験届を提出した全ての治験を対象に、国内治験、国際共同治験（日本が実施国に含まれるもの）の試験数と、それぞれにおける PGx 治験の試験数を調査した。また、内資系企業のみを対象として海外治験の試験数と、その中における PGx 治験の試験数を調査した。本調査項目の有効回答数は 44 社で、その内訳は表 4-1 に示す通りであった。

これら治験の試験数はフェーズ別に集計し、PGx 治験では更に分類別²の試験数も調査した。解析は PGx 治験実施率（実施治験数に対する PGx 治験数の割合）、及び PGx 治験数で行った。

表 4-1 PGx 治験実施状況回答企業数

	内資系	外資系
大手	6	7
準大手	29	2

4.4.1.1. PGx 治験実施率による集計

各企業で PGx 治験実施率を算出し、実施率を 6 カテゴリー（常に実施（95%以上）、頻繁に実施（50~94%）、時々実施（25~49%）、あまりしない（1~24%）、未経験（0%）、該当なし）に分けて集計した。

全回答企業の実施率の集計結果を図 4-1 に示す。期間中に PGx 治験未経験の企業は 43%であり、PGx 治験実施率 50%以上の企業は全体の 20%とあまり高くなかった。この傾向は、フェーズ別の結果を見ても同様であった。

PGx 治験実施率は企業により差のあることが予想されたため、内資系・外資系、企業規模の企業属性に基づいた集計・解析を行った。なお、外資系企業の多くが大手企業であったため、企業規模別の集計は内資系企業のみを対象に行っ

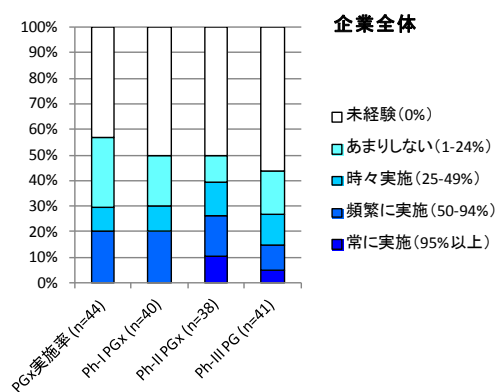


図 4-1 PGx 治験実施率

た。これらの企業属性別にフェーズごとの PGx 治験実施率を集計した結果を図 4-2 に示

² PGx 治験の分類は自主 GL 暫定版を基に行った。それぞれの内容は以下の通り。

分類 A：治験実施時に具体的な方法と実施時期が決定されている当該薬物の評価に限定したゲノム・遺伝子解析

分類 B：治験実施時に具体的な方法又は実施時期が決定されていない当該薬物の評価に限定したゲノム・遺伝子解析

分類 C：当該薬物の評価とは直接関係しない探索的研究

す。外資系企業、大手企業で特にフェーズ II を中心に PGx 治験が活発に実施されていることが見て取れた。なお、全 PGx 治験実施率、フェーズ別 PGx 治験実施率は、内資系・外資系、内資系大手・準大手の間で差があることを確認した（Fisher の正確確率検定による、Stata ver.10 使用）。

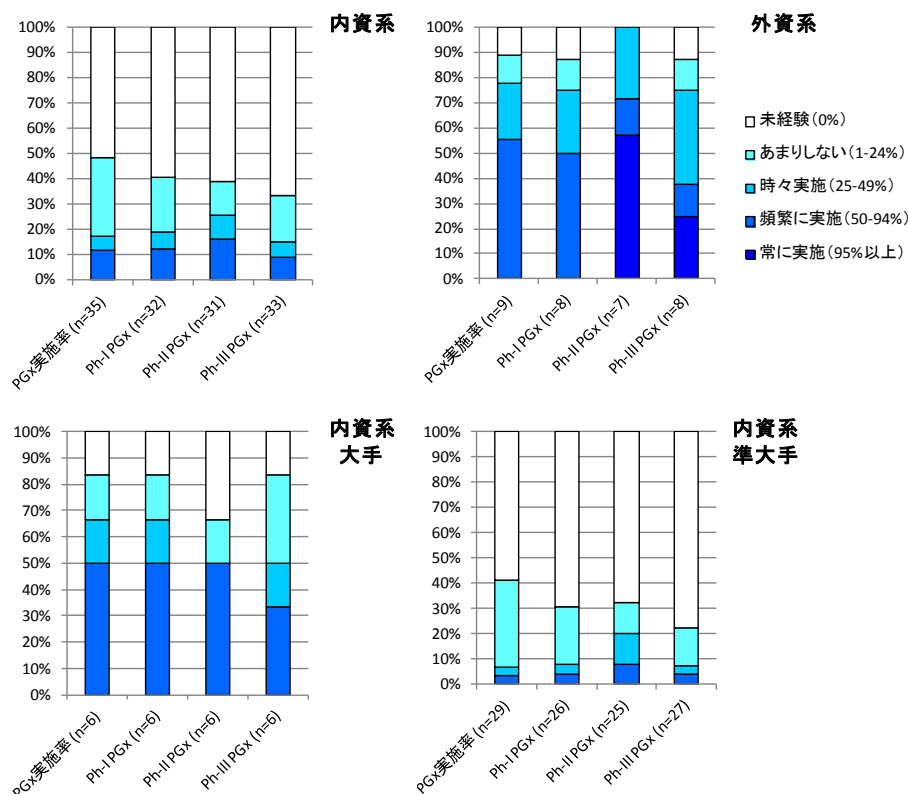


図 4-2 企業属性別に見たフェーズ別 PGx 治験実施率

4.4.1.2. PGx 治験数による集計

各企業の全治験、PGx 治験、分類別 PGx 治験（分類 A～C）の各試験数により企業を 3 つのカテゴリー（試験数「0」、試験数「1～9」、試験数「10 以上」）に分類し、国内治験（図 4-3）、国際共同治験（図 4-4）、海外治験（図 4-5）ごとに集計した。また、内資系・外資系、内資系大手・準大手別にも集計した。なお、海外治験に関しては、外資系企業の日本法人において全ての治験情報の入手が困難であるとの意見があったため、アンケートの回答を求めなかった。

国内治験は各フェーズで回答企業の 80%以上が実施していたが、PGx 治験を実施している企業はフェーズ I でも 41%に留まった。PGx 治験を実施している企業の割合は全般的に外資系企業、内資系大手で高く、内資系、内資系準大手で低かった。また、PGx 分類別に見た場合は外資系企業、内資系大手企業を中心に分類 A、B を実施している企業は見られるが、分類 C を実施している企業は非常に少なく、経験のある企業は 9%（4 社）のみであった。

た。

国際共同治験に関しては、全治験で見ると実施経験のある企業が外資系企業や内資系大手に偏っていた。国際共同治験の実施は開発後期に行くほど増えており、PGx 治験も同様であった。分類別に見ると、治験薬に関連した探索的な分析を行う分類 B が開発後期で多く、特に外資系企業で顕著であった。

海外治験に関しては、実施経験のある企業は少ないものの、開発早期で実施されていた。その中で PGx 治験を実施している企業は更に少なかった。

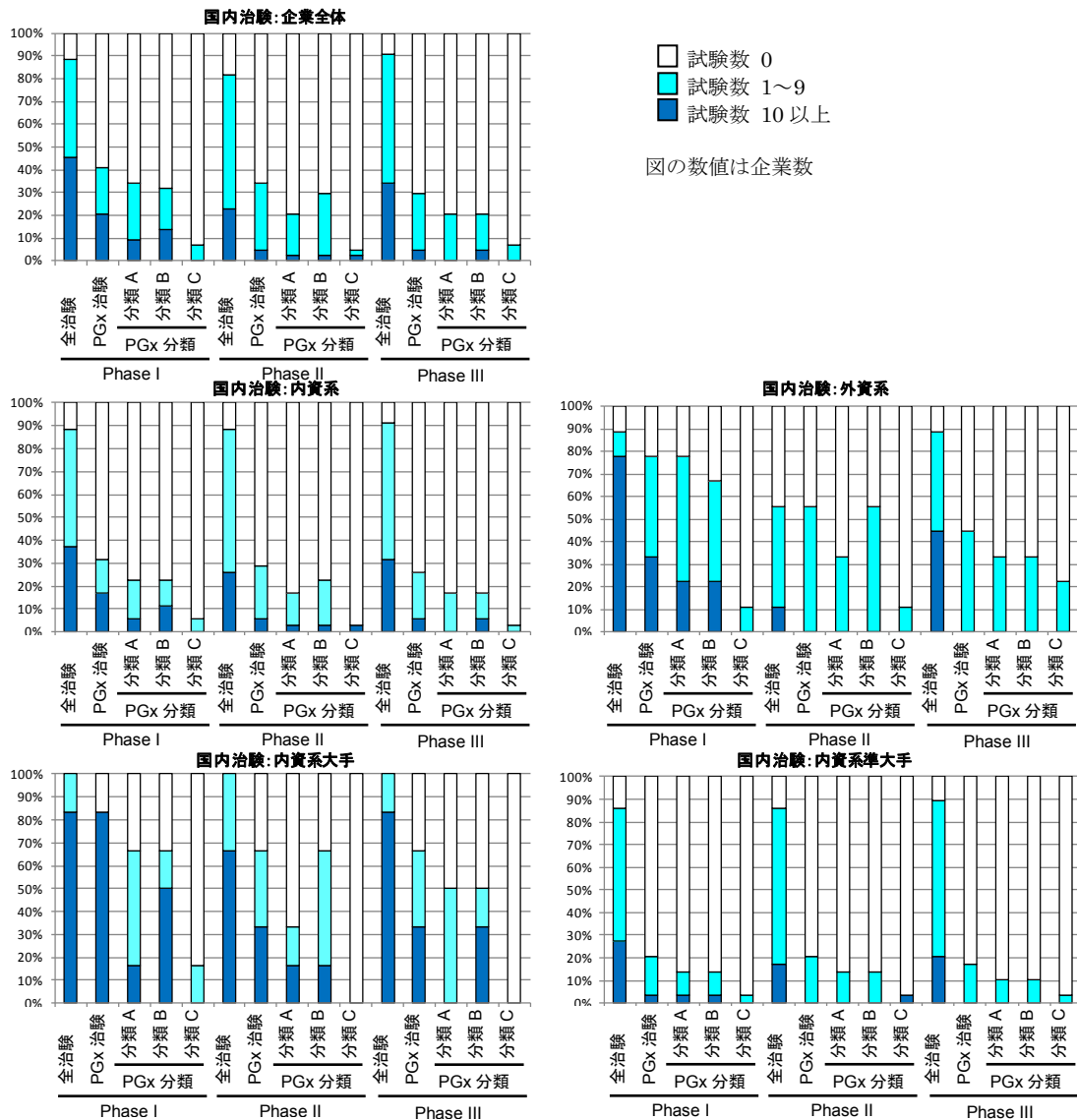


図 4-3 国内 PGx 治験 (企業全体、及び企業属性別)

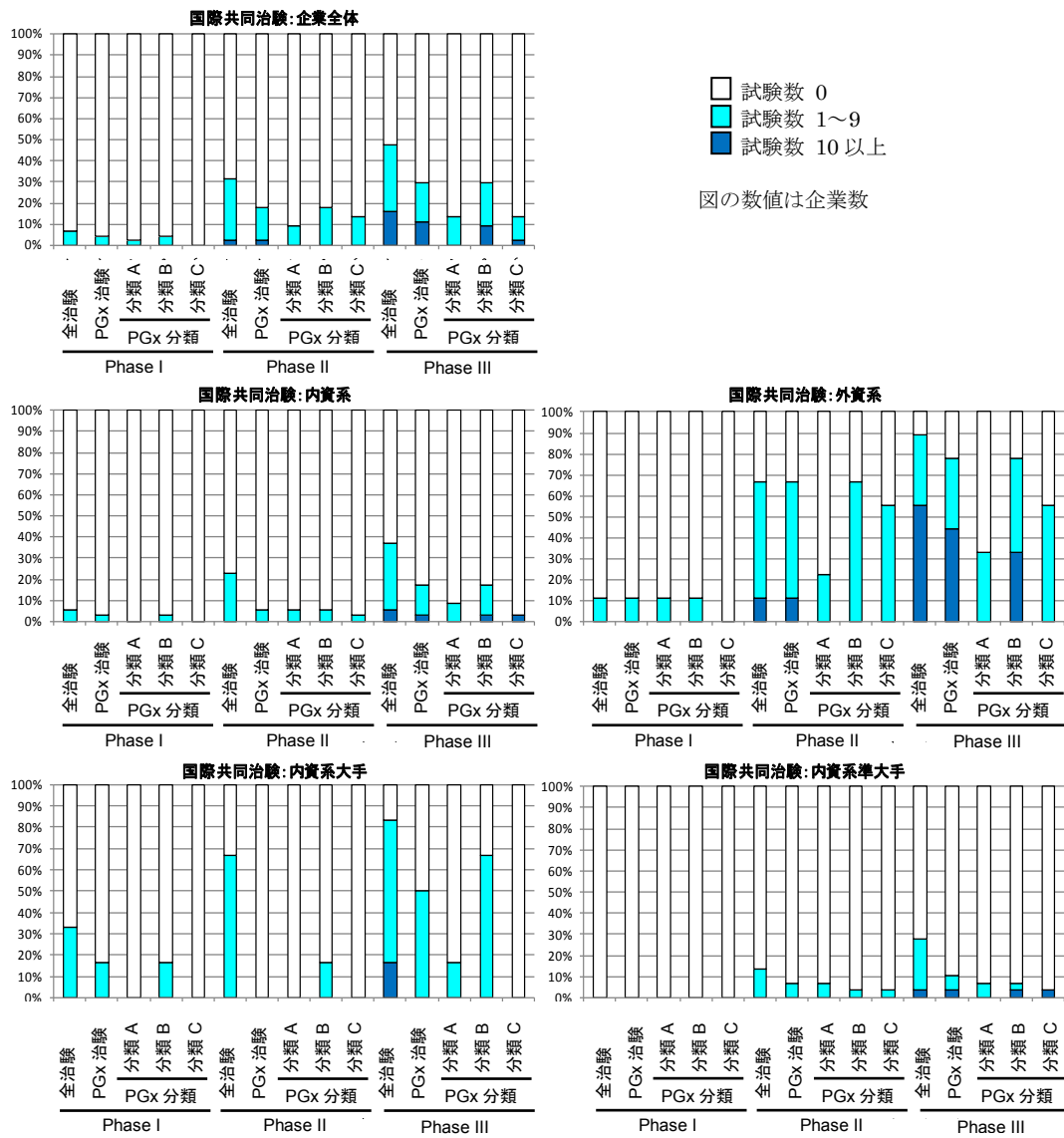


図 4 - 4 国際共同 PGx 治験（企業全体、及び企業属性別）

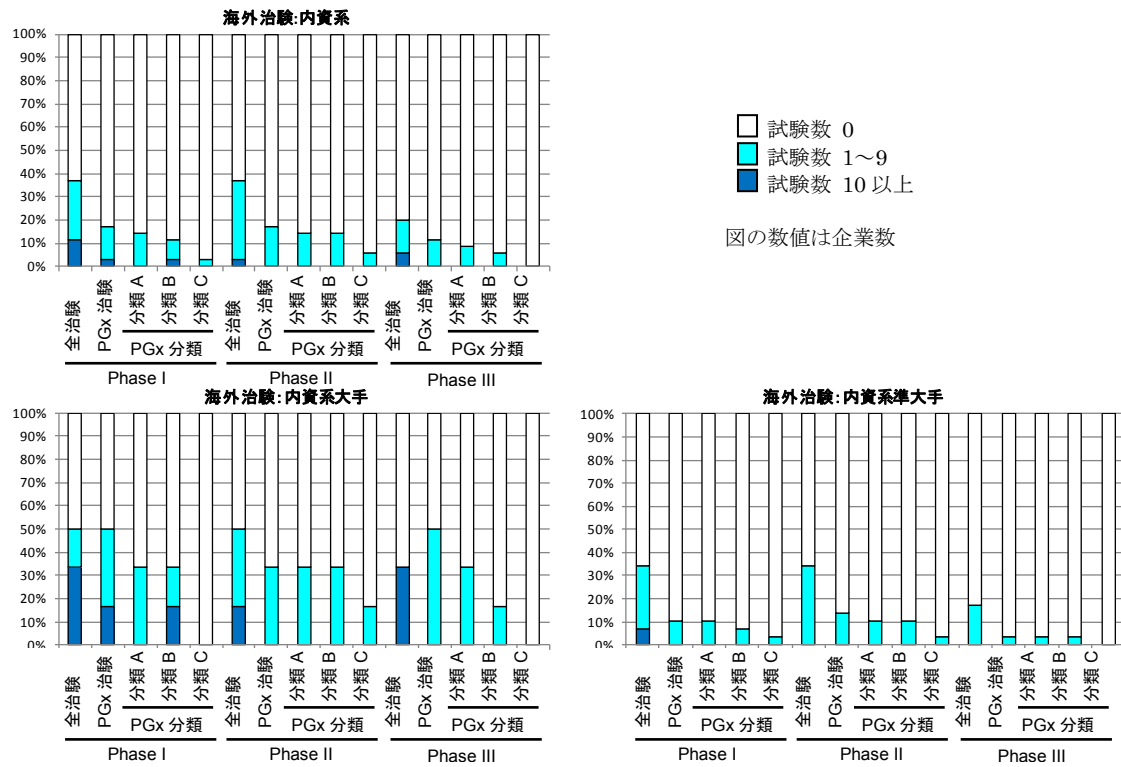


図 4-5 海外 PGx 治験 (全企業、及び企業属性別)

4.4.2. PGx 治験分類の組合せ

実施経験のある PGx 治験分類の組み合わせを調査した結果を図 4-6 に示す。全体では、分類 A のみを実施したことのある企業が最も多く、分類 B のみがそれに続いた。分類 A、分類 B、分類 C の PGx 治験を実施した経験のある企業は、それぞれ 86% (24/28) 75% (21/28)、39% (11/28) であった。

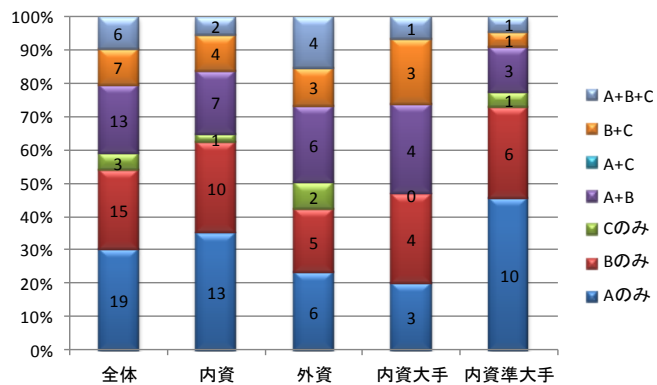


図 4-6 PGx 治験分類の組合せ (複数回答可)

4.4.3. PGx 研究に対する期待度

企業の PGx 研究に対する期待度を、医薬品開発の段階別（探索研究、非臨床開発、臨床開発、市販後研究）に調査した結果を図 4-7 に示す。PGx 研究に対する期待度は臨床開発、探索研究で比較的高い。また、内資系、外資系、内資大手、内資準大手で大きな差は認められなかった（図 4-8）。

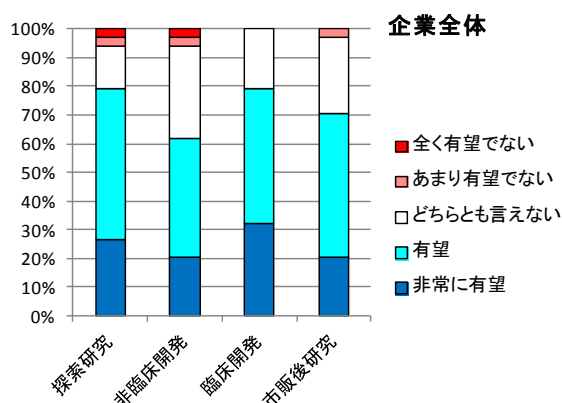


図 4-7 PGx 研究に対する期待

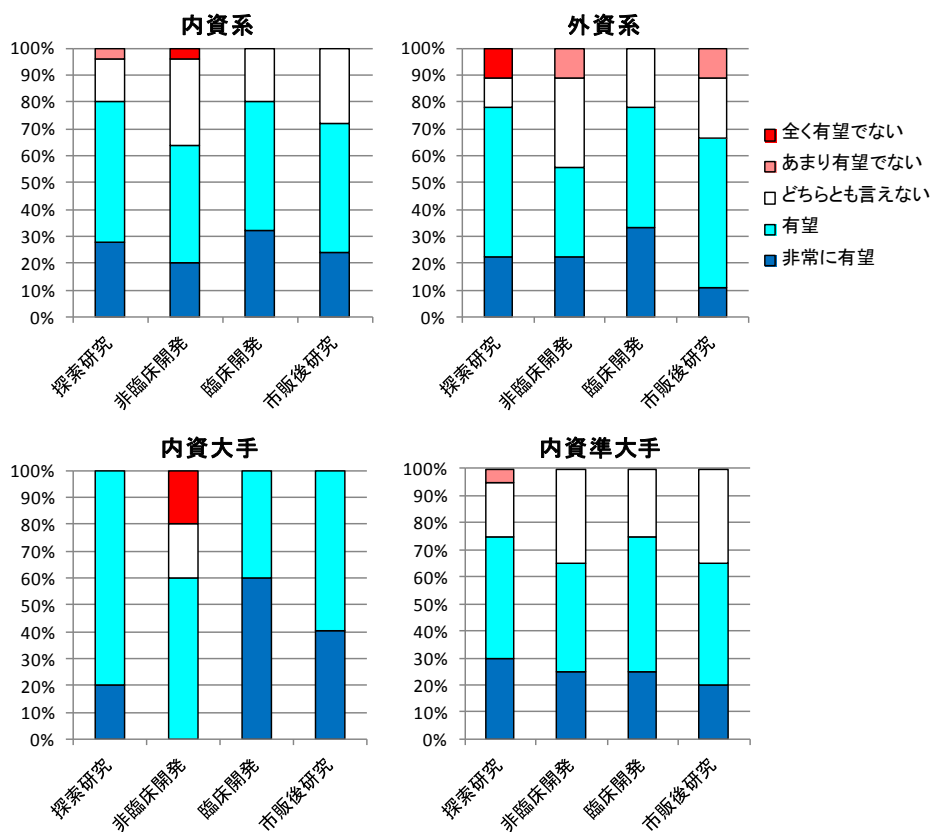


図 4-8 企業属性別に見た PGx 研究に対する期待

4.4.4. PGx 治験実施の上での障害

4.4.4.1. PGx 治験の実施体制

PGx 治験を実施するための体制として PGx 治験を専門に取り扱う部門、予算配分、教育の実施、SOP の整備、倫理委員会の設置、会社としての方針があるかどうかを調査した結果を表 4-2 に示す。複数回答可とした本質問では、25 社からの回答を得た。PGx 治験を専門に扱う部門があると答えた企業は 7 社にとどまっていた。

表 4-2 PGx 治験の実施体制

実施体制	回答数
PGx 治験を専門に取り扱う部門がある	7 社
PGx 治験実施に関する予算配分がある	14 社
PGx 治験に関する教育がされている	11 社
PGx 治験に関する SOP が整備されている	19 社
PGx 治験を取り扱う倫理審査委員会が設置されている	11 社
PGx 治験に関する会社としての方針が明示されている	11 社

4.4.4.2. 各障害要因の集計

企業が PGx 治験を実施する上で障害となっている要因について調査した。本調査項目の有効回答数は 46 社で、その内訳を表 4-3 に示す。

表 4-3 PGx 治験実施上の障害回答企業数

	内資系	外資系
大手	6	9
準大手	29	2

PGx 治験実施上の障害要因として次に示す 14 種類の選択肢を提示し、それぞれについて障害となっている度合いを 5 段階評価により回答を得た。

- ① PGx 治験を実施できる研究部門・人材（研究部門・人材）
- ② PGx 治験を実施できる開発部門・人材（開発部門・人材）
- ③ PGx 治験に関する企業方針（企業方針）
- ④ PGx 治験実施に関する予算（予算）
- ⑤ PGx 治験に関する社内教育（社内教育）
- ⑥ PGx 治験に関する標準作業手順書（SOP）
- ⑦ PGx 治験を取り扱う社内倫理審査委員会（社内倫理委員会）
- ⑧ PGx 治験に関する治験実施機関の協力（医療機関協力）
- ⑨ PGx 治験に関する治験参加者の協力（被験者協力）
- ⑩ PGx 治験に関する規制当局の対応（当局対応）

- ⑪ PGx 治験に関する製薬協自主ガイドライン暫定版（製薬協 GL）
- ⑫ PGx 治験に関するゲノム薬理学を利用する医薬品の臨床試験の実施に関する Q&A（ゲノム Q&A）
- ⑬ PGx 治験に関するヒトゲノム・遺伝子解析医研究に関する倫理指針（倫理指針）
- ⑭ その他

企業全体の結果を図 4-9 に示す。企業全体でみた場合は社内教育、研究・開発部門、人材など、企業の内的要因が障害となっている割合が高かった。

PGx 治験実施率や PGx 治験数が内資系・外資系、内資系大手・準大手で異なることから、各要因をこれらの企業属性別に集計した（図 4-10）。

内資系企業では、企業全体と同様に内的要因（研究・開発部門・人材、企業方針、予算、社内教育、SOP、倫理委員会）が障害となっている割合が高かったが、外資系企業では倫理審査委員会や社内教育などの内的要因の一部と、医療機関の協力や当局対応など外的要因も障害となっている割合が高かった。内資系準大手の結果は内資系全体の結果とほぼ同じであり、内的要因が障害となっている割合が高かった。一方、内資系大手では人材以外の内的要因を障害と感じている割合が低く、製薬協 GL など一部の外的要因で内資系準大手より障害と感じている割合が高かった。

各要因の分布に関して、内資系・外資系、内資系大手・準大手で差があるかを検定したところ、内資系・外資系では、社内教育、医療機関協力に有意差があり、内資系大手・準大手では、SOP、被験者協力、製薬協 GL に有意差があった（Fisher の正確確率検定による、Stata ver.10 使用）。ただし、これらの有意差があったもののうち、被験者協力については障害であると回答した企業が準大手企業 2 社のみで、実質的には PGx 治験実施上の障害にはなっていないと考えられた。

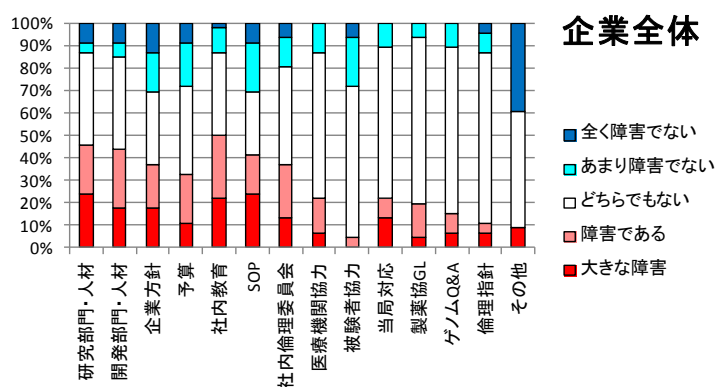


図 4-9 PGx 治験実施の障害（全企業）

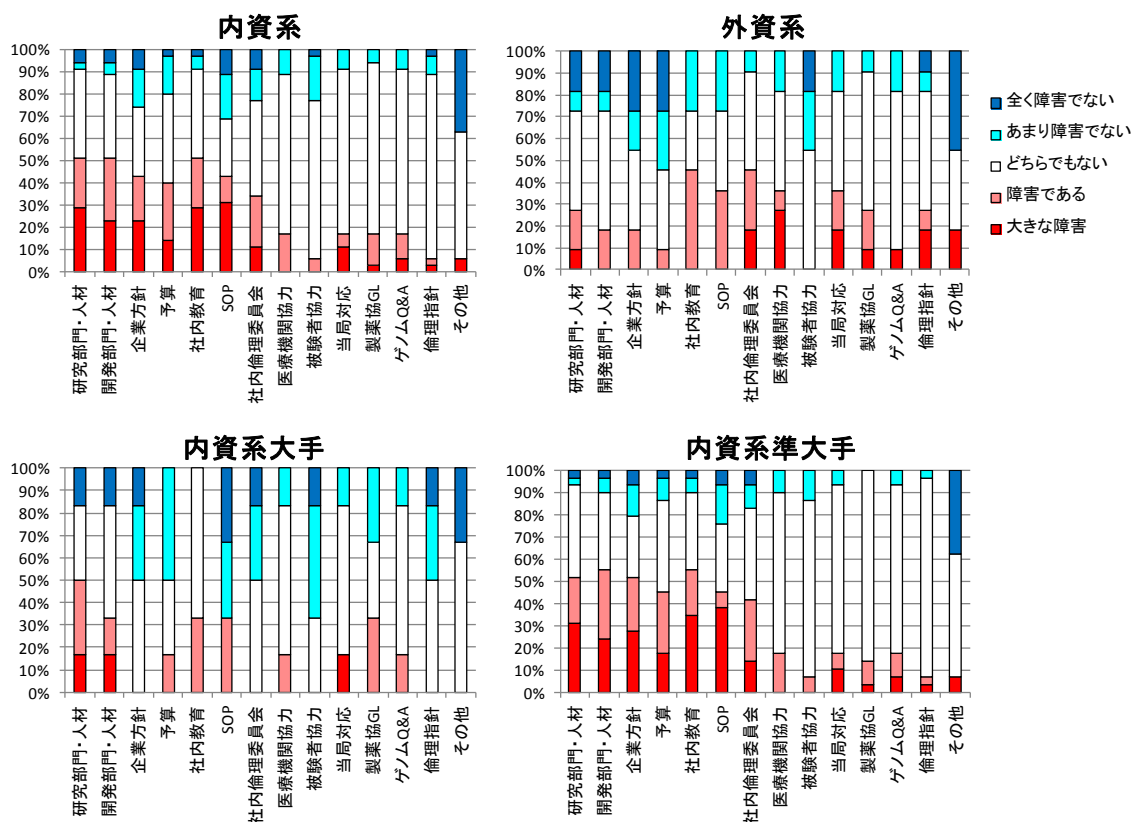


図4-10 企業属性別に見たPGx 治験実施の障害

4.4.4.3. PGx 治験実施に際しての障害に関する意見

PGx 治験実施に際しての障害に関する自由記載意見を収集した。個別の意見をく添付資料2 > B)「PGx 治験実施に際しての障害に関する意見」に記載した。

製薬協GLに関するものを中心に、外的要因に関するものが障害となっているという意見が多くみられた。また、内的要因に関しても社内教育などでガイドラインや当局対応といった外的要因が影響し、障害となっているという意見が見られた。

4.4.5. PGx 治験試料の収集、保管、結果の開示

4.4.5.1. PGx 治験への被験者参加

PGx 治験のうち、バイオマーカーの探索研究などに有用と考えられる分類 B 又は分類 C を実施する際の治験への参加の状況を調査した。23 社から回答を得た。結果を図 4-11 に示す。

常に任意参加としている企業が 65% と最も多く、常に必須としている企業は少なかった。企業属性による大きな差は見られなかった。

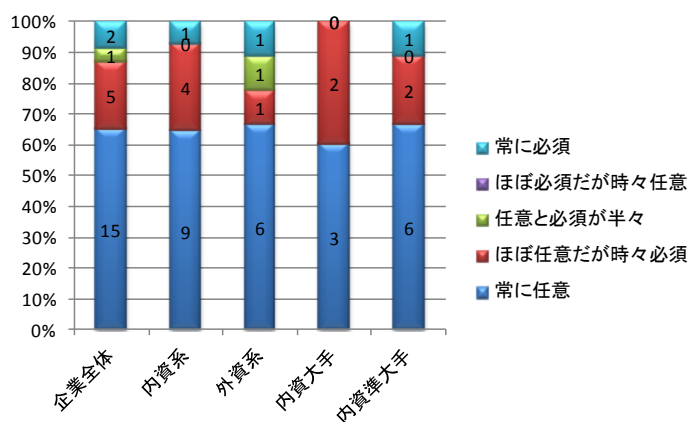


図 4-11 分類 B、C への被験者の参加

4.4.5.2. 試料収集に際しての同意説明

PGx 試験分類 B 又は分類 C の PGx 検討用試料収集の際の同意説明方法について調査した。主な同意説明方法として、3 つの選択肢（「治験の同意説明文書に含める」、「治験の同意説明文書とは別の文書を用意する」、「該当なし」）を提示し、参加が必須又は任意、及び分類 B 又は分類 C のそれぞれの場合について集計した（図 4-12）。

分類 B において参加が必須の場合、同意説明文書に含める割合が 47% と最も高かった。一方、任意の場合はほとんどの企業が同意説明文書とは別の文書を用意すると回答した。

分類 C で参加が必須の場合については、実施した経験のある企業が少ないため、多くの企業が該当なしと回答した。任意の場合は分類 B と同様同意説明文書とは別の文書を用意すると回答した企業が多かった。

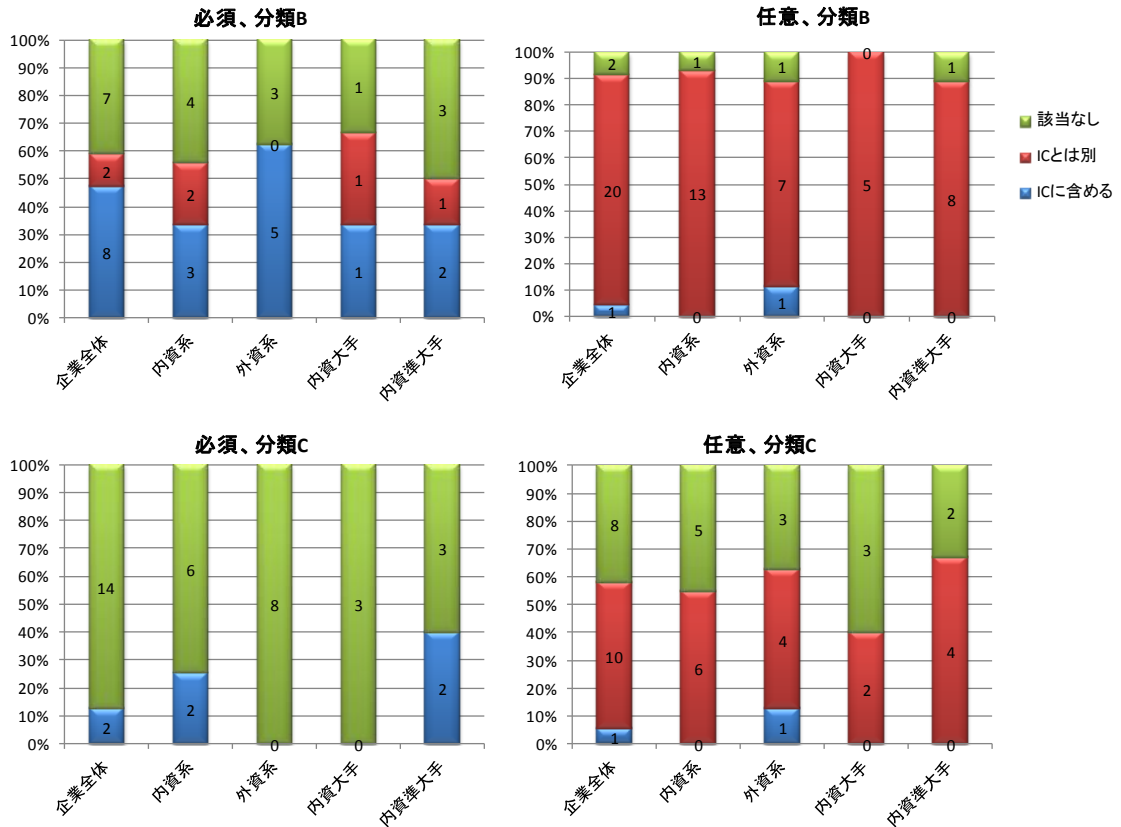


図 4 - 1 2 PGx 検討用試料の収集に際しての同意説明の主な方法

4. 4. 5. 3. PGx 結果の開示

PGx 検討結果の被験者への開示の方針について調査した。開示方針の選択肢として「原則開示」、「原則非開示」、「原則開示及び原則非開示」を提示した。結果を図 4 - 1 3 に示す。

原則非開示としている企業の割合が最も高く（44%）、外資系企業でその割合は更に高かった。

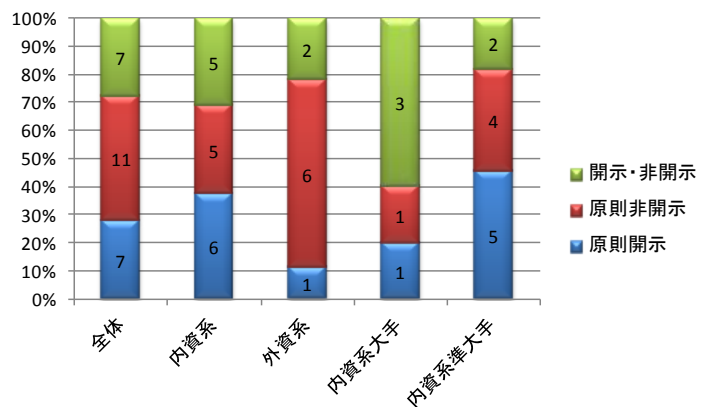


図 4 - 1 3 PGx 検討結果の開示方針

また、原則開示としている企業に対し、その開示理由（表 4－4）と開示範囲（図 4－1 4）を調査した。開示理由としては known valid biomarker³であることを上げた企業が最も多かった。また、開示範囲としては希望者のみに開示する企業が多数を占めた。

また、原則非開示とした企業に対し、同意を撤回して開示を要求された場合の対応について、企業の方針を調査した（図 4－1 5）。開示の要求を受けても開示しない方針の企業が多数を占めていた。

表 4－4 原則開示とする理由（複数回答可）

開示理由	回答数
Known Valid Biomarker なので	12 社
自主 GL で規定されているため	4 社
個人情報保護を尊重	2 社
その他	4 社

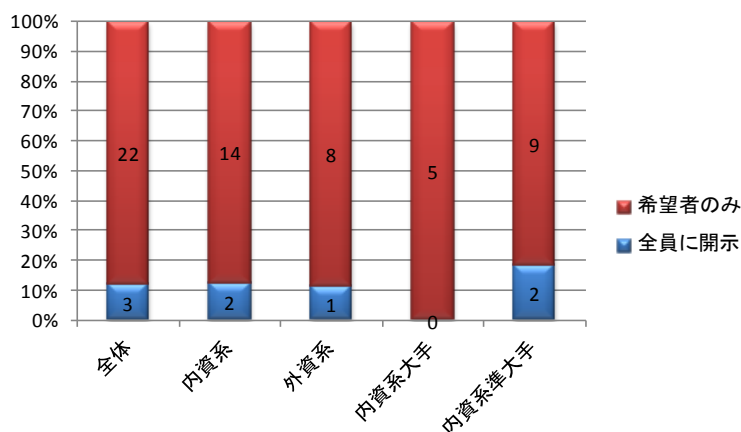


図 4－1 4 PGx 検討結果の開示範囲

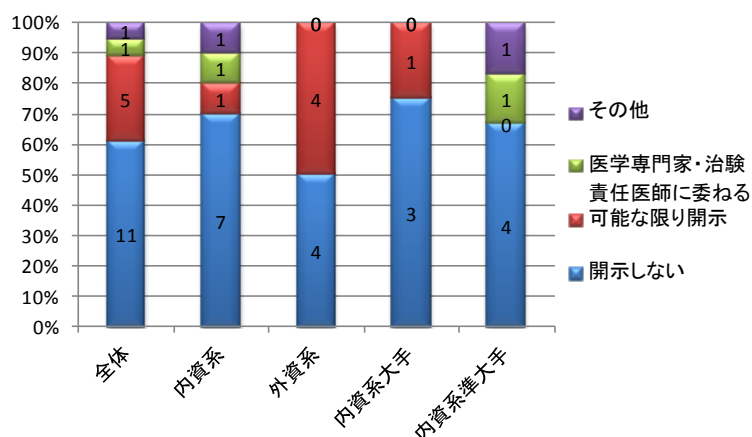


図 4－1 5 同意撤回による開示要求への対応

³ よく確立された性能特性の分析試験系で測定されるバイオマーカーであって、試験結果の生理学的、毒性学的、薬理学的または臨床的意義について医学会または科学コミュニティにおいて広く合意されたバイオマーカー。例: CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, NAT2 等

4.4.6. 試料の保管期限、場所、取り扱い基準

PGx 検討用試料の保管期限について調査した結果を図4-16に示す。23社から回答が得られ、15年又は20年の長期保管を行う企業が多数を占めた。

PGx 検討用試料を保管する場所について調査した結果を表4-5に示す。社外の委託

業者に委託する傾向が高く、社内での保管は少数であった。

また、PGx 検討用試料の取り扱い基準について調査した結果を表4-6に示す。「不明」の回答を除けば、回答企業のうち9割以上の企業が信頼性基準又はGLPに準拠して試料を取り扱っていた。

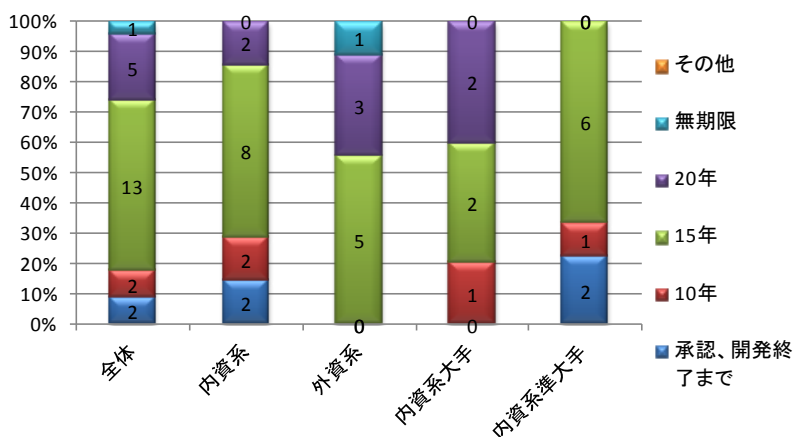


図4-16 PGx 検討用試料の保管期限

表4-5 PGx 検討用試料の保管場所
(複数回答可)

	社内	社外
国内	1社	13社
国外	7社	17社

表4-6 PGx 検討用試料取扱基準
(複数回答可)

基準	回答数
信頼性基準	10社
GLP	12社
適合していない	1社
不明	6社
その他	1社

4.5 考察

治験サンプルを活用した PGx 研究を行うことにより、治験薬に関連するバイオマーカーの探索研究などが行える。このような研究を通じて、より有効性が期待できる患者群の特定や安全性の懸念がある患者を除外することが可能になると考えられ、臨床試験の効率化や成功確率の向上につながると期待される。これは即ち研究開発力の向上につながるが、今回のアンケート調査によって、日本の治験を利用した PGx 研究は全体としてあまり進んでいないことが見て取れた。

まず回答企業全体でみた場合、PGx 治験実施率が 50%以上の企業は全体の 20% (9/44) であった。また、実施率 50%以上の企業割合をフェーズ別に見た場合、フェーズ I、II、III でそれぞれ 18%、23%、14%であった。直接的な比較ではないが、欧米の大手企業を中心とした Industry Pharmacogenomics Working Group (以下 I-PWG) が実施したアンケート調査において、PGx 研究のための DNA サンプル収集を 50%以上の治験で実施すると回答した企業はフェーズ I、II、III でそれぞれ 71%、86%、81%となっており、本調査結果と大きな差がある[30]。企業属性で見た場合、特に内資系準大手との差は大きい。PGx 研究に対する期待度は企業属性で大きな差はなく、有望と考えている企業が 80%近いことを考えると、特に内資系準大手では PGx 研究による研究開発競争力の向上に期待しつつも、それを実践できていない姿が窺える。一方、PGx 研究を実施している企業は外資系企業や内資系大手に偏っており、これら以外の日本の製薬企業の研究開発における国際競争力が相対的に低下していく可能性が懸念される。ひいては日本の創薬力、研究開発競争力の低下につながる可能性も考えられる。

また、PGx 治験の内容に関しても大きな違いがある。PGx 治験数を見たところ多くの企業が分類 A 又は分類 B を実施しているが、分類 C を実施している企業は少なく、分類 C は製薬企業にとって主たる目的になっていないことが見て取れる。分類 C の実施は国内治験より国際共同治験で多く、そのほとんどが外資系企業によるものであった。ただし、実施経験のある企業の割合は 14%に留まっており、I-PWG の報告で DNA サンプル収集の主たる目的が、試験に関連しない分析(分類 C に相当)の企業割合が 25%であったことと比べると低いと考えられる。このことから、分類 C の実施が海外と比べて少なく、特に内資系企業ではほとんど実施されていない実態が示された。

PGx 治験実施上の障害に関しては、企業全体で見ると社内教育や研究/開発部門・人材の不足など内的要因が障害となっていると回答した企業が多かった。これを企業属性で分けた場合、内資系準大手では内的要因が障害となっている割合が高かった。これらの企業群では PGx 治験実施率が低く、PGx 治験に着手する上で内的要因が障害になっているものと考えられる。一方、外資系企業や内資系大手では内的要因の一部の他に、医療機関の協力や当局対応など外的要因も障害となっている割合が高かった。これらの企業群では PGx 治験実施率が高いことから、ここで抽出された障害要因は実際の PGx 治験実施を通じて認識されたものと推察される。PGx 治験の着手、実施に当たってそれぞれ異なる要因が影響

していることが明らかとなり、PGx 治験を通じた研究開発力の向上のためには、各企業に応じた対応が必要であると考えられた。

I-PWG が実施した別のアンケート調査において、PGx 研究のための DNA サンプル収集で IRB/EC、規制当局、治験実施医師、被験者が障害となっていることが報告されている[31]。PGx 研究実施において障害となるこれらの外的要因は日本と類似しているが、日本では「被験者」は実施上の障害として挙がっておらず、海外との環境の違いが見て取れた。

PGx 治験分類 B、C の実施に際しての被験者の参加は、常に任意である企業が多数を占めた。また、その際の同意取得の方法として、参加が必須の場合は治験の同意説明書に含める場合が多く、任意の場合は別の同意書を準備するとの回答が多かった。これは海外においても同様の傾向を示しており、特に違いは見られなかった[31]。

PGx 治験の結果の開示に関しては、原則非開示とした企業が 44%と最も多かった。海外の報告では非開示とした企業は 19%と日本に比べて低く、また、特定の場合のみ開示、あるいは患者からの要望があった場合開示とした企業もそれぞれ 33%を占めており、開示への対応は日本よりも海外の方が柔軟な対応をしていると考えられた[31]。

PGx サンプルの保管期限は概ね 15 年か 20 年であった。また、保管場所に関して、国内ではほとんどの企業が外部委託している様子が伺えた。一方、国外においては外資系企業を中心に社内で保管している企業があるものの、国内と同様外部委託が多数を占めていた。これらの結果は海外の報告と同様であった[31]。

最後に PGx サンプルの取り扱い基準に関しては、多くの企業が信頼性基準や GLP など準拠して行っており、将来の承認申請における資料として使用できる体制を整えていることが窺えた。

4.6 まとめ

本アンケート調査の結果、バイオマーカーなどの探索研究につながる PGx 治験は日本で実施されているものの、大手企業や外資系企業など一部の企業にとどまっており、全体としては実施が進んでいない様子が窺えた。また、PGx 治験の実施を促進する上で、内的要因や外的要因が障害となっていることも明らかになった。内的要因に関しては各企業での対応が必要と考えられ、外的要因に関しては各企業の個別対応に加えて、ガイドライン整備や医療機関の理解を得るなど PGx 治験の実施を促す環境を業界が協力して整備していくことが重要と考えられる。これらの取り組みを通じて、PGx 治験を活用した研究開発を推進し、我が国の創薬における国際競争力の向上を期待したい。

5 コンパニオン診断薬の開発と利用に関する現状分析

医薬品の研究開発効率を向上させるツールとして有効であると考えられた患者層別マーカーを臨床で使用していくためには、測定するための体外診断薬（in vitro diagnostics：以下 IVD）の一つであるコンパニオン診断薬（companion diagnostics：以下 CoDx）が必要となる。しかし、その開発や使用には様々な課題がある。本稿ではまずコンパニオン診断薬として利用されているものの現状を見たのち、開発上の課題、利用上の課題に分けてその課題を検討し、今後に向けての改善点などを考察する。

5.1 コンパニオン診断薬の定義とその現状

CoDx は FDA のドラフトガイドラインにおいて、「医薬品の安全で有効な使用に必須の情報を提供する体外診断薬（an in vitro diagnostic device that provides information that is essential for the safe and effective use of a corresponding therapeutic product）」と定義されている[18]。また、「安全で有効な使用に必須の情報」とは「効果が期待される患者を特定する（Identify patients who are most likely to benefit from a particular therapeutic product）」、「重篤有害事象のリスクが高い患者を特定する（Identify patients likely to be at increased risk for serious adverse reactions as a result of treatment with a particular therapeutic product）」、あるいは「用法・用量を調整する（Monitor response to treatment for the purpose of adjusting treatment (e.g., schedule, dose, discontinuation) to achieve improved safety or effectiveness）」ために必要な情報を指す。

CoDx の現状を検討するにあたって、測定する対象となるバイオマーカーに着目した。これまでに臨床上有用性が確立しているバイオマーカーの種類は多くない。FDA によりまとめられた医薬品の使用に際して確認することが望ましいバイオマーカーとして、38 種類のバイオマーカーが 117 の医薬品の添付文書に記載されている（表 5-1：2012 年 12 月末時点）[32]。これらのバイオマーカーの測定に際しては CoDx が必要となるが、CoDx には IVD としての規制当局の承認を受けたものの他に、承認を受けていない検査キットや、衛生検査所や病院の検査室などで独自に立ち上げた検査などがある（Lab developed test：以下 LDT）。CoDx の結果は患者の治療方針や治療結果に与える影響が大きい場合があるため、測定は正確である必要がある。また、検査機関や検査実施者毎の測定結果の違いも望ましくないため、測定方法が十分に検証されたものである必要があると考えられる。しかし、38 種のバイオマーカーについて米国と日本で承認された CoDx の有無について見ると、必ずしも全てのバイオマーカーで承認された CoDx があるわけではない。ただし、承認された CoDx がない場合でも、LDT は存在するため、バイオマーカーの測定自体は可能である。ただし、施設間などで測定誤差がある可能性は否定できない。

表5-1 添付文書に記載されているバイオマーカーの測定に関する IVD の有無⁴

Biomarker	米国で承認された IVD の有無	日本で承認された IVD の有無
ALK	○	○
Antithrombin III	○	○
ApoE2	×	×
Braf	○	—
CCR4	—	○
CCR5	×	×
CD20	○	○
CD25	×	—
CD30	○	—
CFTR (G551D)	○	—
Chromosome 5q	×	×
c-kit	○	×
CYP1A2	×	—
CYP2C19	○	○
CYP2C9	○	×
CYP2D6	○	○
DPD	×	×
EGFR	○	○
ER	○	○
ER &/ PgR receptor	○	○
Factor V Leiden	○	○
FIP1L1-PDGFR α fusion	×	×
G6PD	○	×
Her2/neu	○	○
HGPRT	×	—
HLA-B*1502	×	×
HLA-B*5701	×	×
Interferon-lambda-3 (IL-28b)	×	×
KRAS	○	○
LDL receptor	×	×
NAT1; NAT2	×	×
PDGFR	×	×
Philadelphia chromosome	×	○
PML/RAR α translocation	×	×
Prothrombin mutations	○	×
TPMT	×	×
UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG)	×	×
UGT1A1	○	○
VKORC1	○	×

注：ARG: arginase, ASL: argininosuccinate lyase, ASS: argininosuccinic acid synthetase, CCR: CC Chemokine receptor, CD: cluster of differentiation, CPS: carbamylphosphate synthetase, CYP: cytochrome P450, DPD: Dihydropyrimidine dehydrogenase, EGFR: epidermal growth factor receptor, G6PD: glucose-6-phosphate dehydrogenase, HLA: human leukocyte antigen, HGPRT: hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase, LDL: low density lipoprotein, NAGS: N-acetylglutamate synthetase, NAT: N-acetyltransferases, OTC: ornithine transcarbamylase, PDGFR: platelet-derived growth factor receptor, PML: promyelocytic leukemia, RAR: retinoic acid receptor, TPMT: thiopurine S-methyltransferase, UCD: urea cycle disorders, UGT: UDP-glucuronosyl-transferase, VKORC: vitamin K epoxide reductase.

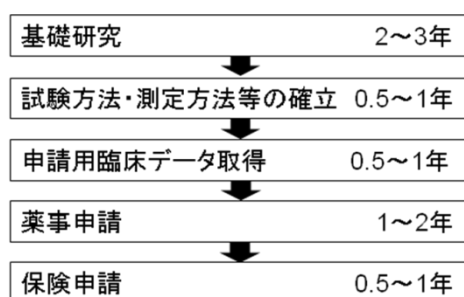
⁴ 米国で承認された IVD の有無は、FDA による Premarket Notification での承認 (Cleared) か Premarket Approvals での承認 (Approved) が得られているものを、Medical Device Databases (<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Device-RegulationandGuidance/Databases/default.htm>) で確認した。日本で承認された IVD の有無は PMDA の体外診断用医薬品の添付文書情報 (http://www.info.pmda.go.jp/tsearch/html/menu_tenpu_base.html) で確認した。対応する承認品目がないものは「—」で示す。

5.2 開発上の課題

5.2.1 CoDx の開発プロセス

まず、一般的な IVD の開発プロセスを図 5-1 に示す。基礎研究では、診断標的や候補物質の絞り込み、測定方法の検討・確立、動物実験等での検証などが行われる。測定対象が決まれば、測定系の性能仕様設定や使用を実証するデータを取得し、製造方法や規格、試験測定方法を確立するとともに、試作製造を行う。次いで製造法が確立した測定系を用いて臨床性能試験を行い、申請用臨床データを取得する。必要なデータが得られた後、薬事申請・承認、保険申請・保険点数収載を経て、販売が可能となる。これらの開発プロセスの中で医薬品のそれと最も顕著な違いは、申請用臨床データの取得に関するプロセスである。通常の医薬品の臨床開発（7～10年）と比べ、IVD では 0.5～1年と期間が短い。臨床性能試験は治験と異なり GCP が適用されない。

図 5-1 体外診断薬の開発プロセス



出所：北海道臨床開発機構薬事専門家連絡会資料をもとに作成

CoDx は医薬品の使用に関連したものではあるが、製薬企業ではなく診断薬企業により開発、販売される。通常の IVD は診断薬企業単独での開発が可能だが、CoDx の開発の場合は、医薬品の開発と関連するため、製薬企業と診断薬企業が密接に連携して開発する必要がある。連携の方法には内部化と外部化がある。内部化には、Roche などのように医薬品部門と診断薬部門を同じ企業内に有して協力し合いながら CoDx と医薬品の開発を行う場合や、日本企業でも見られるように子会社が CoDx の開発を行う場合がある。また、新たな診断技術を取り込むため、製薬企業が診断薬企業を買収し、内部化する例も見受けられる。一方、外部化としては企業間提携があり、表 5-2 に示すように近年活発に行われている。2010 年から 2012 年にかけて実施された CoDx 開発を目的に含む製薬企業と診断薬企業の提携は、がん領域を増加してきている。また、このような製薬企業と診断薬企業の連携のもと、2011 年には FDA で CoDx を伴う医薬品が 2 剤承認されており、現在開発中の品目も数多く見受けられる。

表 5-2 コンパニオン診断薬に関する提携

時期	提携企業	対象疾患
2012/10	Bayer と Qiagen	がん
2012/9	Astellas と Abbott	感染症
2012/9	BMS と LifeTech	がん
2012/8	Biogen と Regulus	多発性硬化症
2012/6	Eli Lilly と PrimeraDx	がん
2012/4	Celgene と Epizyme	がん
2012/4	Seattle Genetics、Millennium と Ventana	がん
2012/3	Merck と Abbott	がん
2012/2	UCB と Nodality	リウマチ
2012/2	Amgen と Dako	がん
2012/2	Viiv と Siemens	HIV
2012/1	Pfizer と Ventana	がん
2012/1	Aeterna Zentaris と Ventana	がん
2012/1	Bayer と Ventana	がん
2011/11	GSK と Abbott	がん
2011/10	GSK と LifeTech	がん
2011/9	Eli Lilly と Qiagen	がん
2011/8	Pfizer と Qiagen	がん
2011/6	Merck と Roche Diagnostics	がん
2011/1	Pfizer と MDxHealth	がん
2011/1	武田 と Zinfandel	アルツハイマー
2010/6	Bayer と WisTa Laboratories	アルツハイマー
2010/5	BMS と Saladax	アルツハイマー
2010/3	Bayer と Prometheus Labs	がん
2010/2	Pfizer と Qiagen	がん
2010/1	AstraZeneca と Dako	がん

出所： Scrips News、MedAdNews、各社 press release をもとに CoDx の開発が提携の目的に含まれるものを選択して作成（2012年12月末時点）。

5.2.2 企業における開発上の課題

CoDx の開発では医薬品と診断薬の開発プロセスと開発にかかる期間の違い、企業間提携による開発が存在するが、これらが開発上の課題となってくる。

まず前者の医薬品と診断薬の開発プロセスの違いについてであるが、図 5-1 に示したように、医薬品と IVD では開発プロセス及びその時間軸に違いがあり、それをうまくすり合わせられるかが開発の成否に影響する。一般的には、診断薬の開発の方が全体的に医薬品のそれと比べて短くなっている。そのため、診断薬と医薬品を同時開発する場合、どのようにタイミングを合わせていくかが課題となる。

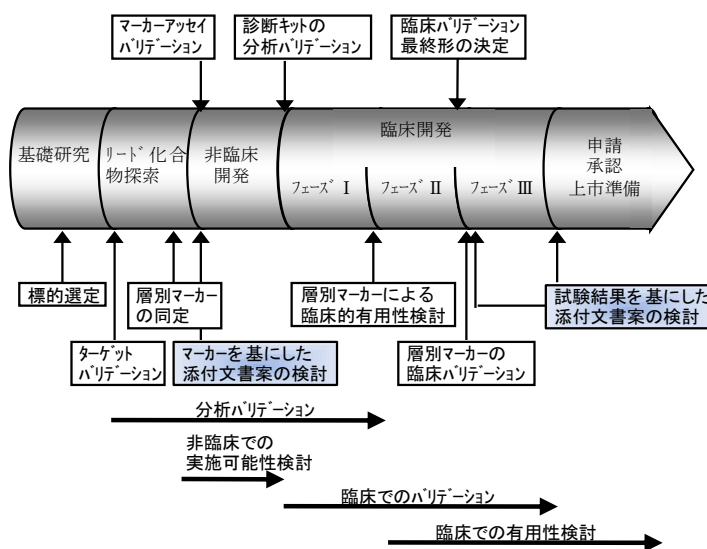
これまでに同時開発に関するモデルが提唱されているが（図 5-2）、Kras のように臨床開発を開始してから標的が同定される場合もあれば、イレッサにおける EGFR 変異のように上市後に発見されるものもあり、必ずしもこの通り行くとは限らない[33]。また、企業による考え方の違いなどもあり、まだ定型化されたビジネスモデルはない。一部企業は医薬品の探索段階から積極的に CoDx の開発を目指して診断薬部門との協働を行っているが、

その効果も未知数である。

また、診断薬企業と製薬企業間の提携に関しても課題があると考えられる。医薬品は開発リスクも高いが利益率も高いため、製薬企業の方が売上規模は大きく利益率も高い。それに対し、診断薬は開発リスクは医薬品ほど高くない代わりに価格も低いいため、診断薬企業の売上規模は製薬企業よりも小さく、利益率も低い。そのため、製薬企業と診断薬企業の間には開発リスクの許容度の違いが存在する。CoDx を医薬品開発の初期から同時に実施する場合、医薬品の高い開発リスクが CoDx にも当てはまることになるため、診断薬企業にとって難しい判断を求められることになる。

CoDx を伴う医薬品の開発には、他にも特許の取り扱いや、リスクと利益をどのように企業あるいは部門間でシェアするかなど、多くの検討すべきことがある。これらを考慮した新たなビジネスモデルの構築は、今後企業が取り組むべき課題である。

図 5-2 医薬品と診断薬の同時開発モデル



出所：Drug-Diagnostics Co-Development Concept Paper.をもとに作成

5.2.3 規制における開発上の課題

CoDx を開発する上でもう一つ大きな課題が、規制に関するものである。企業がビジネスモデルを検討するに当たっては、規制面での不明確さも払拭される必要がある。

CoDx の同時開発に関して、2010年と2011年にEMAから reflection paper[34,35]が、FDAからも2011年にガイドライン案[18]が発表されている。これらのガイドラインおよび reflection paper の概要を表5-3にまとめた。EMAの2つの reflection paper では、ゲノムバイオマーカーの特徴、開発のための臨床試験デザインに関する考察、検証試験で患者層別に CoDx を用いる場合の要件、リスクマネジメントプランの考え方などが示されている。FDAのガイドラインは、より CoDx に関して踏み込んだ考えを示している。CoDx

は原則的には医薬品より先か、同時に承認されること、CoDx を伴う医薬品の開発を計画する際、製薬企業が CoDx の承認の必要性に対処するのが望ましいこと、FDA が承認した CoDx の使用を医薬品の添付文書に明記することなどが記載されている。

注目すべき点は CoDx の要件であるが、米国のガイドラインでは CoDx は規制当局による承認を必要としている。これは CoDx が医薬品の使用に関連するものであり、そのリスクは医薬品と同等のものであるとの考えが背景にあると思われる。一方、欧州の reflection paper では CoDx のリスクには触れず、求められる要件がクリアできればセントラルラボや施設のラボでの測定でも許容される内容となっている。欧州において CoDx を含む診断薬は、CE マーク（EU 地域の基準適合マーク）による認証システムによるため、規制当局の許可を必要としない。CoDx が一般の診断薬と同程度のリスクを持つものであるとの考えが背景にあると思われる。

医薬品開発と並行して CoDx の開発を進める際、欧州の reflection paper で許容されるセントラルラボで開発する場合は、CoDx 開発のためのリソースや必要となるデータ、サンプル数が少なく済む可能性がある。一方、米国のガイドラインが要求するような承認を受ける CoDx を開発するためには、再現性や頑健性など分析的妥当性を示すために必要となるデータ量の増加や、開発コストの上昇、プロセスの複雑さを増すことになる。また、対象患者数が少ない医薬品の開発の場合には、セントラルラボによる開発の方が適している面もある。ただし、この場合はデメリットとしてセントラルラボへのサンプル送付とそこからの結果取得が、CoDx を用いた医療機関における検査よりも時間がかかることが想定され、疾患によっては適さない場合もある。逆に、承認された CoDx が存在する場合には場所を選ばず速やかに結果が得られるメリットがある。

欧米の規制当局は CoDx の必要性を認識し、reflection paper やガイドラインを発出している。これらはいずれも最終的なものではなく、意見募集もされている。例えば米国のガイドラインに対しては、イノベーションや治療へのアクセスを抑制するといった反対意見も寄せられている [36]。欧米の reflection paper 及びガイドラインには多くの相違点があり、各当局の規制の違いや重視しているプロセスの違いを表していると考えられる。

日本では、CoDx に関するガイドラインはまだ出されていない（2012 年 12 月末時点）。2010 年 8 月に日本臨床検査薬協会、米国医療機器・IVD 工業会、欧州ビジネス協会の連名で「体外診断用医薬品の取り扱いに関する考え方」が厚生労働省に提出され、CoDx に関する新たな承認審査基準とルール作りの必要性が述べられた [37]。その後、2012 年 4 月に PMDA で「コンパニオン診断薬プロジェクト」が発足している [38]。更に、2012 年 6 月の「医療イノベーション 5 か年戦略」において「個別化医療を支える新たな医薬品・医療機器の開発推進として、分子標的薬とその治療薬の効果あるいは副作用のリスクを予測するための体外診断用医薬品（コンパニオン診断薬）の同時開発の推進」、および「医薬品審査と連携したコンパニオン体外診断用医薬品の評価手法に関するレギュラトリーサイエンス研究を推進すること、特に新薬については、原則として、コンパニオン診断薬との同時審

査の体制を整えること」が謳われている[4]。

今後 CoDx と同時開発される医薬品が増えることが予想され、CoDx を伴う医薬品が重要性を増す中で、医薬品開発のグローバル化に加え、研究開発をスムーズに進めるためには、日本でも早期にガイドラインが必要である。また、欧米のガイドラインでも違いがあることから、将来的には ICH でのハーモナイゼーションも必要ではないかと考えられる。

表 5-3 欧米のコンパニオン診断薬に関するガイドラインの比較

	米国	欧州 (斜字体は 2010 のガイドラインによる)
CoDx の定義	当該医薬品の安全で有効な使用に必須の情報を提供する体外診断薬 (IVD companion diagnostics) - 効果が期待される患者の特定 - 重篤有害事象のリスクが高い患者の特定 - 用法・用量の調整	ゲノムバイオマーカー (genomic biomarker (GBM)) - 治療的介入、特に薬剤治療に対する安全性、有効性、代謝等、反応の手がかりを提供するもの (予測マーカー) - 薬剤治療やその他特定の介入と本質的な関係を持たない疾患の予後を予測するもの (予後マーカー)
CoDx の要件	FDA による承認が必要 (リスクレベルにより PMA による approved 又は 510k による cleared が必要、ほとんどの場合リスクレベルの高い Class III (PMA))	薬事上の規制要件について記載なし。測定方法の妥当性や臨床の有用性等の要件をクリアすることが必要。(CE マークを取得すれば販売可能)
CoDx と薬剤の関係	医薬品の添付文書に CoDx の使用を規定する。 CoDx の添付文書には対象となる医薬品を特定する。	GBM の測定がピボタル試験に使用されている場合は添付文書にも記載する。GBM が一般的な特徴に関する場合は添付文書には記載しない。
CoDx の開発	当該医薬品との同時開発が望ましい (医薬品の臨床試験データで臨床性能と臨床的有用性を示す)。 スポンサーは同時承認が得られるよう、臨床開発と承認申請のタイミングを調整することを強く推奨する。	中央測定機関の利用は選択肢の一つ。多施設で測定する場合は測定施設間 QA が必要。医薬品開発の早期段階から PGBM アッセイの開発を開始することが重要。開発ステージに応じて求められるアッセイの水準が変わる。 開発における注意点や試験デザイン、レトロスペクティブデータの利用可能性、検査の感度や特異性などについて、具体例を交えて詳細に記載。
CoDx の審査・承認	新医薬品の場合は CoDx と同時に承認される。医薬品の承認前に CoDx の適格性を確認する。但し、重篤又は致死的な疾患の治療薬や既存薬で重大な安全性上の問題に対処する場合は例外あり。 CoDx と対応する医薬品の審査は各々担当部署が審査し、両者が協力しながら進める。	記載なし
CoDx 開発の責任	医薬品開発企業が医薬品の開発計画で CoDx の承認の必要性に対処することを期待。	記載なし
開発中の取り扱い	必要な開発届 (IDE) を提出し、関連規制に従う。医薬品と同時開発する際は IND と IDE 両方の規制を遵守。	サンプルやデータの取り扱い、アッセイ方法は GLP, GCP、関連ガイドラインを遵守。

注 : CoDx: Companion Diagnostics, GCP: Good Clinical Practice, GLP: Good Laboratory Practice, IDE: Investigational Device Exemption, IND: Investigational New Drug application, (P)GBM: (Pharmaco-) Genomic Biomarker, PMA: Premarket Application, QA: Quality Assurance

5.3 利用上の課題

5.3.1 既存医薬品に関する課題

既存医薬品に対する CoDx の承認状況は表 5-1 に示したように、必ずしも承認された CoDx が存在する状況とはなっていない。添付文書の適応に記載されているなどの有効性にかかわるバイオマーカーや、警告・禁忌に記載されている安全性上重要と考えられるバイオマーカーの IVD でも、薬事承認されたものがないものがある。更に、カルバマゼピン投与による重症薬疹発症との関連が報告されている HLA-B*1502 などのように⁵、発生頻度は低いものの重篤な有害事象が発症するものもあり、このようなバイオマーカーに関しても承認された CoDx が必要であると考えられる。

しかし、CoDx として利用できる既存の IVD や LDT があれば、未承認であっても利用されるため、積極的に CoDx の承認を取得するインセンティブが働かない状況にある。既存のバイオマーカーに対して承認された CoDx がないものについては、今後どのように承認された CoDx を上市させるか検討が必要である。

5.3.2 償還価格に関する課題

日本における IVD の診療報酬は検査の実施料と判断料からなるが、実施料はこれまで低下を続けており、検査の臨床的価値が反映されていないため、医学の進歩による新しい技術に見合った報酬制度にしていくことが望まれている[39]。IVD の保険点数には検査キット代のみならず、測定にかかる人件費や検体前処理、輸送、報告など、検査にかかる全てのプロセスに対する費用が含まれているにもかかわらず、一部を除いて保険点数は 2000 点程度となっている。そのため、新技術を用いた高価な CoDx の場合、企業が開発を検討しても開発コストを十分カバーできず、開発実施を阻害する要因となる。また、開発しても保険点数との折り合いがつかず、保険が承認されない可能性もある。CoDx が保険償還の対象となっていなければ、患者や医師が適切な治療を選択できない可能性があるなど、好ましくない状況が生まれる。

米国でも IVD の保険償還には様々な問題がある。臨床検査が治療の意思決定の 60~70% の割合を占めると考えられているにもかかわらず、検査費用は入院費用の 5%、医療費全体の 2%にしか過ぎないという試算があり、臨床検査に対する価格抑制が問題視されている[40]。また、保険償還に関しても高価な遺伝子診断などは保険会社によっては償還が認められず、なかなか導入が進まないといった事例がみられており、最新医療の導入への障害となっているとみられる[41]。

更に、CoDx に多い分子診断薬は比較的歴史が浅く、旧来型の生化学検査や血液検査など自動化が進み、大量に処理するため非常に安価にできるものと異なり、サンプル処理にかかる時間が長く、一度に処理できるサンプル数も少ない。測定に必要な試薬も少量生産

⁵ 本邦では HLA-A*3101 と重症薬疹発症の関連が報告されており、HLA-B*1502 と重症薬疹発症の関連性は示唆されていない。

となり、全体的にコスト高である。それにもかかわらず、償還価格は国際的にばらつきが大きく、価格の予想が困難である。例えばハーセプチン投与の際の Her-2 遺伝子標本作製（FISH 法（fluorescence in situ hybridization）などによる遺伝子増幅標本作製）は、日本では 2,700 点（27,000 円）だが、海外では 250～782 ドルと、各国で大きく状況が異なる [42]。また、日本ではこの償還価格もコスト割れを起こしているとも言われている [43]。

これらの状況から見ても、IVD の償還価格は低く抑えられていると考えられ、イノベーションの価値が十分反映されていない。イノベーションの価値を反映した償還価格が必要であると考えられる。

5.3.3 保険償還に関する課題

CoDx を含む診断薬の償還とそれに関連する事項の日米欧（イギリス・ドイツ・フランス）の現状についてまとめたものを表 5-4 に示す [44,45,46]。医薬品と同様、診断薬についても各国の保険システムで償還されている。特徴としては、欧州において医薬品で導入されている医療技術評価（HTA）が、CoDx を含む診断薬ではほとんど行われていない点が挙げられる。欧州で診断薬に HTA が導入されていない理由は明らかになっていないが、診断が直接医療上の効果に結びつくものではないことや、評価方法確立の難しさがあると考えられる。

このような保険制度の違いの下、IVD の保険償還が認められるかどうかは国により状況が異なる（表 5-5） [45]。フランスのように承認されても償還されない状況が続くと、検査が適切に実施されなかったり、イギリスのように償還されるのに検査が実施されないと、本来投与すべきではない患者に対して投与されてしまうといった問題が生じる。また、ドイツのように LDT が用いられると、診断薬企業の収益を阻害することになる。

更に日本国内についてみた場合、CoDx の承認や保険適応の状況は、十分とは言えない。表 5-1 のバイオマーカーのうち、日本で承認薬があるものについて、承認された IVD の有無と保険診療によるバイオマーカーの測定の可否を表 5-6 にまとめた（2012 年 12 月末時点）。医薬品の使用の際、バイオマーカーによる測定が患者選択に必要（効能又は効果に記載）であるもの、あるいは安全性に特に注意を払う必要があるもの（警告・禁忌欄に記載）であっても承認された IVD がない、あるいは保険診療による測定が認められていないものが存在しており、統一感がない状況となっている。

このように CoDx は償還に大きなばらつきがあるため収益の見込みが難しく、リスクを回避するため開発を行わないということに繋がる可能性がある。そのような状況を避けるため、償還環境の整備が必要である。

表 5-4 各国医療保険制度と診断薬の償還に関する制度の比較

	日本	アメリカ	イギリス	ドイツ	フランス
医療保険制度	皆保険制度	公的保険 (Medicare, Medicaid) または民間保険	NHS による国民皆保障	公的保険 (GKV)、民間保険 (PKV) のいずれかに加入。GKV が国民の約 9割を保障。	職域ごとに構築された複数の制度からなる公的医療保険制度。国民の 99%を保障。
医療サービスの償還方法	医薬品は公定の薬価。診断薬は診療報酬制度で規定されている。	各個人が加盟している保険から償還される。	Payment by Results: 診断別分類 (DRG) に基づいたシステム。入院患者用に考えられたものが外来にも適応。 Block Contracts: 医療提供者とプライマリケアトラス (PCT) で個別に合意。 Global Budgeting: 医療提供者が独自の予算で購入。製造元が自由に設定。しかし財源が厳しいため、医療提供者が PCT との交渉が必要。	入院: DRG に基づいたシステム。 外来: 契約に基づいた費用 (医薬品) かコード分類に基づいた料金体系 (EBM、診断薬)。	2004 年より政府が決定した DRG に基づいた fee-for-service base での支払い。
診断薬・CoDx の償還	診断薬の価格や測定のための人件費等も含めた診療報酬点数が公的に設定され、それにに基づき償還される。	公的機関 (CMS) が設定した料金基準 (CLFS、PFS) を他の民間保険も参照する。		外来使用のためには EBM に記載される必要がある。EBM 記載の料金は Valuation Committee が決定。	価格は医薬品にかかる経済委員会 (CEPS) が決定。償還率は全国疾病保険金庫連合が決定。
診断薬・CoDx の HTA	HTA は導入されていない。	HTA は導入されていない。(新規の検査で価格が付けにくいものには value-based payment を行っている場合もある)。	医療技術評価プログラム (臨床的有用性評価や予算への影響の評価は行うが QALY 分析は行わない) または診断薬評価プログラム (費用対効果分析を含む) で評価。ただし CoDx で評価されたものはない。	連邦合同委員会の要求により IQWiG が評価する可能性はあるが、CoDx に関する評価方法は定まっていない。	CEPS による価格交渉に医療上の貢献度 (透明性委員会が決定) が影響する。

注: CEPS: Comité Économique des Produits de Santé, CLFS: Clinical laboratory fee schedule, CMS: Center for Medicare & Medicaid Services, DRG: Diagnosis-related group, EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HTA: Health technology assessment, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NHS: National Health Service, PCT: Primary Care Trusts, PFS: Physician fee schedule, PKV: Private Krankenversicherung, QALY: Quality adjusted life year

出所: Personalized Medicine Coalition “Advancing Access to Personalized Medicine: A Comparative Assessment of European Reimbursement System”, “The Adverse Impact of the US Reimbursement System on the Development and Adoption of Personalized Medicine Diagnostics”, 中央社会保険医療協議会第 48 回保険医療材料専門部会資料、NICE ホームページをもとに作成

表 5-5 Her-2 と K-ras 検査の保険償還例

国	償還例
日本	診療報酬制度で規定され、償還される
米国	ほとんどすべての保険でカバーされる
イギリス	公的保険で賄われるが、高額なためあまり実施されていない
フランス	Her-2 検査は 2000 年に承認されたが、償還は 2007 年から
ドイツ	RUO 試薬を用いた LDT が導入され CPT 様コードにより償還
イタリア	公的に償還され、公的病院の検査ネットワークで利用可能
スペイン	しばしば医薬剤を販売している製薬企業により支払われる

注：RUO: Research Use Only, LDT: Laboratory Developed Test, CPT: Current Procedure Terminology
 出所：Personalized Medicine Coalition “Advancing Access to Personalized Medicine: A Comparative Assessment of European Reimbursement System”をもとに作成

表 5-6 日本における IVD の承認状況とその保険償還

Biomarker	承認 IVD の有無	保険診療の適応
ALK	○	○
Antithrombin III	○	○
ApoE2	×	×
CCR4	○	○
CCR5	×	×
CD20	○	○
5q Chromosome	×	○
c-kit	×	○
CYP2C19	○	×
CYP2C9	×	×
CYP2D6	○	×
DPD	×	×
EGFR	○	○
ER &/ PgR receptor	○	○
Estrogen receptor	○	○
FIP1L1-PDGFRα fusion	×	○
G6PD	×	×
Her2/neu	○	○
HLA-B*1502	×	×
HLA-B*5701	×	×
Interferon-lambda-3 (IL-28b)	×	×
KRAS	○	○
LDL receptor	×	×
PDGFR	×	×
Philadelphia chromosome	○	○
PML/RARα translocation	×	○
Rh genotype	○	○
TPMT	×	×
UCD	×	×
UGT1A1	○	○
VKORC1	×	×

注：赤字は医薬品の使用の際、バイオマーカーによる測定が患者選択に必要（効能又は効果に記載）であることを示す。
 青字は医薬品の使用の際、安全性に特に注意を払う必要があるもの（警告・禁忌欄に記載）であることを示す。

5.4 まとめ

患者層別マーカーを臨床で使用するにはコンパニオン診断薬が必要となるが、その開発や使用には課題が多い。開発に当たっては、企業における課題として、開発マネジメントが挙げられる。診断薬開発のプロセスは医薬品のそれと異なるため、並行して開発するマネジメントが困難であり、そのためのビジネスモデルの検討が必要である。また、規制上の課題としては、開発ガイドラインが挙げられる。医薬品の開発は ICH ガイドライン等によりグローバルに標準化がなされているが、診断薬はリスクに関する考え方が欧米で異なっており、コンパニオン診断薬の開発ガイドラインの内容も異なる。医薬品と並行して開発する必要のあるコンパニオン診断薬は、医薬品と同様、その開発ガイドラインも将来的にグローバルに標準化していく必要があると考えられる。

使用に際しては、既存医薬品に対する承認された CoDx がいないこと、償還価格、保険償還が課題となる。償還価格は診断薬が診療上重要な情報を提供しているにもかかわらず低く抑えられており、イノベーションの価値が十分反映されていないと考えられる。また、保険償還に関しては、国ごとに大きなばらつきが生じていたり、国内の個別の IVD でみても必ずしも保険適応になっていないものもあり、統一感のない状況となっている。これらを踏まえ、償還価格や保険償還の償還環境の整備が必要であると考えられる。

これらのコンパニオン診断薬の開発や使用における課題を解決するためには、それを必要とする医薬品と合わせて、更に社会的、経済的側面からその意義について検討する必要があると考えられる。

6 まとめと提言

6.1 まとめ

本リサーチペーパーの分析を通じて、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、以下のものが関係することが示された。

- ・ 臨床試験の属性
 - 臨床試験の実施地域
 - 疾患領域
- ・ 臨床試験に利用されるバイオマーカーの種類
 - 患者層別マーカー利用の有無
- ・ 企業の属性
 - 国内製薬企業の企業属性（外資・内資、企業規模）

臨床試験におけるバイオマーカーの利用が増加していることが示され、バイオマーカーが研究開発効率に影響を及ぼす割合が高まっていると考えられた。このことから、バイオマーカー利用の差が、更に研究開発競争力の差につながると考えられた。バイオマーカー利用の差は、臨床試験の実施地域や、疾患領域においてあらわれている。

また、患者層別マーカーを利用した品目では臨床試験の相移行確率が高く、医薬品の研究開発効率が高いことが示された。製薬企業の研究開発競争力を高めるには患者層別マーカーの利用を積極的に行うべきであり、特に開発品目の多数（第I相品目の67.3%）を占める非オフアン品目で患者層別マーカーの探索研究を行うべきであると考えられた。

治験サンプルを用いたバイオマーカー探索研究には、企業間で取り組みに差があることが明らかとなった。内資系企業では、PGx 研究に対する取り組みが十分ではないと考えられる。これは将来的にはバイオマーカー利用の差につながり、この差が将来的な研究開発競争力の差につながると考えられる。

以上のバイオマーカー利用試験の状況や PGx 治験の状況などから、日本や日本企業における研究開発競争力が劣後していく可能性が考えられ、今後の改善を要すると考えられる。

更に、バイオマーカー、中でも患者層別マーカーの利用において重要なコンパニオン診断薬の開発、利用に関しても課題が残されており、これを利用した研究開発効率、研究開発競争力の向上の障害となっている。ただし、この課題については今後更に社会的、経済的側面から、コンパニオン診断薬の意義について検討を行う必要があると考えられた。

患者層別マーカーの利用は、患者に対する有効性、安全性を向上させ、医療の質を改善するだけでなく、研究開発効率、研究開発競争力の向上にもつながる。また、バイオマーカーの利用は地域や疾患領域による違いがあり、これが国や疾患領域における研究開発競争力の差につながると考えられる。更に、バイオマーカーの研究開発は企業により差があり、企業の研究開発競争力に差が生じると考えられた。

6.2 バイオマーカーの利用を通じた日本の研究開発競争力強化に向けた提言

バイオマーカーの利用における様々な課題が見出された。これらの課題を製薬企業、行政、アカデミアが対処すべき課題に分け、それぞれに対する提言を検討した。

製薬企業の課題と提言を表7-1としてまとめ、それ以外の課題と提言は表6-2にまとめた。なお、ここでは日本の製薬企業、政府に対するものを中心とした。

表6-1 バイオマーカー利用における製薬企業の課題と対応策・提言

課題	対応策・提言	
バイオマーカーの探索研究	<ul style="list-style-type: none"> 患者層別マーカーなどバイオマーカーの利用は研究開発効率の向上に資するものであるが、その利用はまだ十分でなく、そのための探索研究も外資系企業と比較して低調である。 	<ul style="list-style-type: none"> 企業の認識を変える バイオマーカーが研究開発効率向上に資するものであると認識する 研究開発費を配分する 長期的な視野に立って、臨床開発からバイオマーカーの探索研究への資金の再配分を行う 実施体制を整備する PGx 研究のための人材育成、治験サンプルのバンキングを行う
PGx 研究	<ul style="list-style-type: none"> 製薬協ガイドライン、医療機関の協力が実施上の障害となっている 	<ul style="list-style-type: none"> 製薬協ガイドラインを改訂する 医療機関の理解を得るため、業界団体や行政から働き掛ける
CoDx	<ul style="list-style-type: none"> 開発プロセスにおけるビジネスモデルの構築 	<ul style="list-style-type: none"> 医薬品、診断薬相互の開発プロセスやビジネスに対する理解の向上
臨床試験属性	<ul style="list-style-type: none"> バイオマーカーが利用されている臨床試験数に地域差があり、特に日本での利用試験が少ない バイオマーカーが利用されている疾患領域に偏りがある 	<ul style="list-style-type: none"> 実施する臨床試験に日本の施設を出来るだけ組み込み、日本におけるデータ収集に努める 癌以外の疾患領域でもバイオマーカー利用を進める

表6-2 バイオマーカー利用における行政、アカデミア・医学界の課題と対応策・提言

課題	対応策・提言	
<ul style="list-style-type: none"> 患者層別マーカーを利用した医薬品開発のインセンティブを高める 	<ul style="list-style-type: none"> 薬価や診療報酬により開発のインセンティブを高める 	
<ul style="list-style-type: none"> バイオマーカー探索研究のため、多くのサンプルが必要である 	<ul style="list-style-type: none"> 多様な目的に利用可能な公的なバイオバンクの整備、拡張を行う 	
<ul style="list-style-type: none"> バイオマーカーが利用されている臨床試験数に地域差があり、特に日本での利用試験が少ない 	<ul style="list-style-type: none"> バイオマーカーを利用した治験実施のための施策の立案が必要 	
<ul style="list-style-type: none"> 開発後期でのバイオマーカーの利用が少ない 	<ul style="list-style-type: none"> 海外で実施されているプロジェクトへの参加 日本におけるバイオマーカー開発のための産官学プロジェクト実施 ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談（適格性評価）の活用 	
行政	<ul style="list-style-type: none"> PGx 研究を推進している外資系企業、大手企業では外的要因が実施上の障害となっている 	<ul style="list-style-type: none"> 医療機関の理解を得るため、行政による働き掛けが必要
	<ul style="list-style-type: none"> CoDx に対するリスクの考え方が異なっており、開発ガイドラインがグローバルに統一されていない 	<ul style="list-style-type: none"> 医薬品と同様、グローバルでの開発が必要となるため、グローバルでの開発ガイドラインの統一が必要
	<ul style="list-style-type: none"> 既存医薬品のバイオマーカーに対する承認済み CoDx の不在 	<ul style="list-style-type: none"> 政府による研究開発支援が必要
アカデミア・医学界	<ul style="list-style-type: none"> PGx 研究を実施できる人材育成の不足 	<ul style="list-style-type: none"> 社会人を中心とした PGx 研究に必要な教育プログラムの作成、提供
	<ul style="list-style-type: none"> 治療の個別化の進展に伴う患者間格差への対処 	<ul style="list-style-type: none"> 治療ガイドラインの作成と公開

6.3 結び

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。そのため、バイオマーカー利用の差は研究開発競争力の差につながる。日本における企業を中心としたバイオマーカーの利用は十分とはいえず、今後の研究開発競争力への懸念が残る。

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、研究開発、臨床応用に際しての課題に対応していく必要がある。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を期待する。

7 引用文献

- [1] 財務省 一般会計税収の推移
http://www.mof.go.jp/tax_policy/summary/condition/010.htm
- [2] 内閣府 平成 24 年版高齢社会白書
<http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2012/zenbun/index.html>
- [3] 厚生労働省 平成 22 年度国民医療費の概況
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/10/>
- [4] 内閣官房 医療イノベーション推進室「医療イノベーション 5 カ年戦略」(平成 24 年 6 月 6 日) <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/iryohi/5senryaku/index.html>
- [5] Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B (2012) Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov.* 11(3) 191-200.
- [6] Asher Mullard. (2011) 2010 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov.* 10(2) 82-85.
- [7] DiMasi JA., Hansen RW., Grabowski HG. (2003) The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J. Health Econ.* 22, 151-185.
- [8] Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL. (2010) How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov.* 9(3) 203-214.
- [9] DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, Wilson A. (2010) Trends in Risks Associated With New Drug Development: Success Rates for Investigational Drugs. *Clin Pharmacol & Ther* 87(3) 272-277.
- [10] PhRMA (2012) Pharmaceutical Industry Profile 2012.
- [11] FDA (2004) Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medicinal Products.
- [12] FDA (2006).Critical Path Opportunities List.
- [13] The Innovative Medicines Initiative. <http://www.imi.europa.eu/>.
- [14] La Thangue NB, Kerr DJ. (2011) Predictive biomarkers : a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 8(10) 587-596.
- [15] Biomarkers Definitions Working Group (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 69:89-95.
- [16] Goulart BHL, Clark JK, Pien HH, Roberts TG, Finkelstein SN, Chabner BA. (2007) Trends in the use and role of biomarkers in phase I oncology trials. *Clin Cancer Res.* 13:6719-6726.
- [17] FDA (2010). Guidance for Industry, Qualification Process for Drug Development Tool,
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM230597.pdf> (accessed 31st December, 2012)

- [18] FDA (2011). Draft Guidance for Industry and FDA Staff, In Vitro Companion Diagnostic Devices.
<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf> (accessed February 6, 2012)
- [19] Thiers FA, Sinskey AJ, Berndt ER (2008). Trends in the globalization of clinical trials. *Nat. Rev. Drug Discov.* 7: 13-14.
- [20] Yasuda SU, Zhang L, Huang S-M (2008). The Role of Ethnicity in Variability in Response to Drugs: Focus on Clinical Pharmacology Studies. *Clin Pharmacol Ther.* 84: 417-423.
- [21] Tsuji K, Tsutani K (2010). Approval of new drugs 1999–2007: comparison of the US, the EU and Japan situations. *J Clin Pharm Ther.* 35: 289-301.
- [22] FDA (2008). FDA, EMA to Consider Additional Test Results When Assessing New Drug Safety.
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116911.htm> (accessed 31st December, 2012).
- [23] PMDA (2010). Record of the Consultation on Pharmacogenomics/Biomarkers.
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/file/pbm-kiroku-e.pdf> (accessed 31st December, 2012).
- [24] Walker I, Newell H. (2009) Do molecularly targeted agents in oncology have reduced attrition rates? *Nat Rev Drug Discov.* 8(1) 15-16.
- [25] Kola I, Landis J. (2004) Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?. *Nat Rev Drug Discov.* 3(8) 711-715.
- [26] Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. (2010) Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 9(10) 767-774.
- [27] Arrowsmith J (2010). Phase III and submission failures: 2007–2010. *Nat Rev Drug Discov.* 10:87.
- [28] Mandrekar J and Sargent DJ. (2009) Clinical Trial Designs for Predictive Biomarker Validation: Theoretical Considerations and Practical Challenges. *J Clin Oncol.* 27:4027-4034.
- [29] 辰巳邦彦 (2010) 「日米欧における稀少疾病用医薬品の現状」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No. 31: 5-21.
- [30] MC Franc et.al. (2011) Current Practices for DNA Sample Collection and Storage in the Pharmaceutical Industry, and Potential Areas for Harmonization: Perspective of the I-PWG. *Clin. Pharmacol. Ther.* 89, 546–553.
- [31] AW Warner et.al. (2011) Challenges in Obtaining Adequate Genetic Sample Sets in Clinical Trials: The Perspective of the Industry Pharmacogenomic Working Group. *Clin. Pharmacol. Ther.* 89, 546–553.
- [32] FDA (2012), Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Label
<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> (accessed 31st December, 2012)
- [33] FDA (2005). Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper.

- [34] EMA (2010). Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and assays in the context of drug development (draft).
- [35] EMA (2011). Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection (draft).
- [36] C Schmidt (2012). Challenges Ahead for Companion Diagnostics. *J Natl Cancer Inst.* 104 (1); 14-15.
- [37] 日本臨床検査薬協会、米国医療機器・IVD工業会、欧州ビジネス協会（2010）「体外診断用医薬品の取り扱いに関する考え方」
<http://www.jacr.or.jp/osirase/shiryoku/doc/100804IVDPositionPaper.pdf> (accessed 31st December, 2012)
- [38] PMDA（2012）「コンパニオン診断薬プロジェクト」
<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/companion.html> (accessed 31st December, 2012)
- [39] 米山彰子(2010)「臨床検査の診療報酬－現状と課題－」*Lab. Clin. Pract.*, Vol.28, 4-16
- [40] J.C.Davis et.al (2009). The microeconomics of personalized medicine: today's challenge and tomorrow's promise. *Nat Rev Drug Discov.* 8 (4) 279-286
- [41] Health Advances (2010). The Reimbursement Landscape for Novel Diagnostics: Current Limitations, Real-World Impact, and Proposed Solutions.
- [42] G Sauter et.al (2010). Reply to V. Arena et al. *J Clin Oncol.* 28 (5) e85-88
- [43] 中央社会保険医療協議会（2011）平成23年度第2回 診療報酬調査専門組織（医療技術評価分科会）医療技術評価提案書
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001va4h.html> (accessed 31st December, 2012)
- [44] Susan Garfield (2011). Advancing Access to Personalized Medicine: A Comparative Assessment of European Reimbursement System, Personalized Medicine Coalition
- [45] David Parker (2010). The Adverse Impact of the US Reimbursement System on the Development and Adoption of Personalized Medicine Diagnostics, Personalized Medicine Coalition
- [46] 中央社会保険医療協議会（2011）第48回保険医療材料専門部会資料
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001m8ly.html> (accessed 31st December, 2012)

なお、本リサーチペーパーの内容は以下の報告を元としている。

第2章：林邦彦（2010）「バイオマーカーを利用した臨床試験の動向について」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.31：22-26

林邦彦（2011）「臨床試験におけるバイオマーカー利用の特徴」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.32：29-33

Hayashi K, Masuda S, Kimura H. (2012) Analyzing global trends of biomarker use in drug interventional clinical studies. *Drug Discov Ther.* 6(2):102-107.

第3章：林邦彦（2013）「バイオマーカーが医薬品開発の生産性に与える影響」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.35:24-27

Hayashi K, Masuda S, and Kimura H. (2013) Impact of biomarker usage on oncology drug development. *J Clin Pharm Ther.* 38(1): 62-67

第4章：林邦彦（2013）「製薬企業の治験におけるファーマコゲノミクスの取り組みの現状と課題」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.38:31-35

第5章：林邦彦（2011）「コンパニオン診断薬の現状と課題」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.34: 27-31.

林邦彦（2012）「コンパニオン診断薬のガイドライン・償還に関する国際比較」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.36: 9-14

＜添付資料 1＞ 分析方法の詳細

A) 第 2 章「臨床試験におけるバイオマーカーの利用」に関して

・ 方法

臨床試験情報のデータソースとして最大の臨床試験情報登録データベースである ClinicalTrials.gov (以下 CT.gov) を利用した。

ここからバイオマーカーが利用された臨床試験を分析対象として抽出するため、キーワードとして” biomarker” が含まれる試験を検索した。これにより、臨床試験の実施者が注目して研究対象としているバイオマーカーが含まれる臨床試験 (以下バイオマーカー利用試験) が抽出されると考えられた。抽出された臨床試験情報はスプレッドシートおよび XML ファイルでダウンロードし、以降の分析を行った。また、臨床試験の開始時期 (CT.gov 上の” Study Start Date” により特定) が 2002 年から 2009 年の間のものを対象とした。

薬剤開発に関連したバイオマーカー利用試験を対象とするため、薬剤による介入が実施されている試験 (” Study Type” が” interventional” で、” Intervention” に薬剤が含まれるもの) を抽出した。

分析に当たっては、試験の開発相 (第 I ~IV 相、” Phase” により特定)、試験スポンサーの国籍 (米国、欧州、日本、その他を” Sponsor” の国籍により特定)、試験実施国 (試験実施施設の” Location” から実施国を特定)、スポンサーの属性 (製薬企業又は政府等、” Funded By” により特定)、対象疾患の疾患領域 (” Intervention” に用いられている主要薬剤を WHO の ATC 分類[i]の薬理分類により特定) により集計し、その傾向を見た。

・ 本調査の限界

本調査ではデータベースに CT.gov を利用しているが、登録バイアスがある可能性が考えられる。米国は最大の医薬品市場で、多くの製薬企業がそこで最初に上市することを目指して開発を行っており、多くの製薬企業主導の臨床試験はここに登録されていると考えられる。また、米国のアカデミアや国立研究所による試験も米国の規制に基づいてここに登録されていると考えられる。しかし、米国以外のアカデミアや国立研究所による試験は登録されていない可能性がある。このような試験は日本であれば日本医薬情報センターや大学病院医療情報ネットワークが運営する臨床試験情報登録サイト、欧州であれば EudraCT などの臨床情報登録サイトに登録されていると考えられる。しかし、これらの臨床試験情報登録サイトはそれぞれデータの登録内容やフォーマットが異なっていたため、その情報を利用することは不可能であった。また、2004 年に International Committee of Medical Journal Editors が臨床試験情報の登録を推奨し、それ以前の臨床試験に関してもレトロスペクティブに登録することが望ましいとされているが、2004 年以前に実施された試験に関しては登録バイアスがあることが考えられる [ii]。また、登録されている臨床試験骨子の内容が不十分なものもあり、キーワード検索でとらえきれていないものがある可能性も考えられる。

B) 第3章「患者層別マーカーを利用した臨床試験の研究開発効率」に関して

・研究開発効率の定量的評価

医薬品研究開発効率を定量的に評価する指標として相移行確率を利用することとした。相移行確率とは研究開発のある段階の評価を終了したもののうち、次の段階に進むことができたものの割合（例えば第Ⅰ相試験を終了したもののうち、第Ⅱ相試験を開始できたものの割合）を示す。相移行確率を評価指標として採用した理由を以下に示す。

医薬品1剤を創出するための総コストにより医薬品研究開発生産性を評価し、それを更に研究開発の各段階におけるコスト、時間、相移行確率、資本コストに分解してその影響を検討したところ、第Ⅱ相試験の相移行確率が総コストに与える影響が最も大きく、第Ⅲ相試験の相移行確率が続くことが示されている[8]。また、製薬企業の研究開発投資に占める割合の中では、第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験の開発段階におけるコストが全研究開発投資の57.6%を占めており、特に第Ⅲ相試験は36.7%を占めている[10]。このように医薬品の研究開発において、第Ⅰ相試験以降の臨床開発を成功させることは医薬品の創出コストを低減する上で重要である。また、臨床開発は製薬企業にとっても大きな投資を占める部分であり、開発後期になるほど、その成功、失敗は経営上大きなインパクトを持つ。そのため、相移行確率は研究開発効率を評価するための指標として適切なものであると考えた。

・評価対象の特定

本研究で相移行確率を算出するための対象として、抗がん剤を選択した。がん領域でのバイオマーカー利用が盛んであること、患者層別マーカーを利用した品目が多いこと、全開発品目の約3割が抗がん剤であること[iii]、等から抗がん剤を対象とした。

評価対象として、1998年～2009年の間に、全世界の企業によって第Ⅰ相試験が開始された新規有効成分の抗がん剤を選択した。ただし、癌の支持療法（エリスロポイエチンなど）、診断薬、がんワクチン、細胞治療、遺伝子治療、バイオシミラー、新剤形は対象から除外した。評価対象を決定するためのデータベースとして、主としてPharmaprojectを利用し、副次的にIMS R&D Focusや明日の新薬を用いた。

評価対象の各品目における開発状況をデータベースにより確認し、相移行成否の判断を行った。ただし、日米欧以外での承認申請を行った薬剤については第Ⅲ相試験実施中として扱った。評価対象の各品目の開発段階は2012年3月末までフォローした。また、開発相の扱いは第2章と同様とした⁶。

抗がん剤における患者層別マーカー利用の判断は、以下のような手順で実施した。

まず、各薬剤で実施された全臨床試験の情報を、ClinicalTrials.gov（以下CT.gov）から抽出した。なお、承認された薬剤に関しては、最初の承認申請を行うまでに実施された試験を対象とした。抽出した試験はCT.govは米国のNIHがFDAと共同で運営している臨床試験の登録データベースとして世界最大のものであり、米国で承認申請を行う場合はここへの臨床試験の登録が

⁶ 開発相の集計に当たってPhase 0はPhase I、Phase I/IIはPhase II、Phase II/IIIはPhase IIIと読み替えた。

必要となる。健常人対象試験は登録対象となっていないが、ここで対象としている抗がん剤の開発の場合は通常第 I 相試験から健常人ではなく患者を対象とした臨床試験が実施されるため、問題ないと考えられる。

各薬剤の標的をデータベースで確認し、その情報をもとに抽出された各薬剤の全臨床試験で、患者登録基準などから標的に関連した患者層別実施（標的分子の過剰発現や変異の有無など）の有無を判断し、患者層別実施の有無を決定した。実施された臨床試験が CT.gov に登録されていない場合は、データベースの臨床試験実施状況の情報や学会発表の要旨等で調査を行い、患者層別実施の有無を判断した。実施された臨床試験のうち一つ以上で、患者層別が実施されていた薬剤を患者層別マーカー利用品目とした。

・解析手法

患者層別マーカーの利用が相移行確率に与える影響を分析するにあたって、他の共変量の影響を考慮して分析する必要がある。そこで、相移行成否の影響が少ないと考えられる客観的指標（オリジン企業国籍、オリジン企業規模、オーファン指定、対象疾患、薬理分類：以下まとめて背景因子）を用いて要因分析を行った。なお、オリジン企業は調査時点で当該品目の特許権を有している企業（買収された場合は親企業）を指す。

まず、患者層別マーカー利用の有無により、背景因子の違いがあると考えられたため、それを検討した。分析は χ^2 検定により行った。

次に患者層別マーカー利用有無による相移行確率を算出した。相移行確率も背景因子による影響を受けると考えられたため、各背景因子による相移行確率の違いを χ^2 検定により分析した。また、背景因子による相移行確率への影響を調整した上でも患者層別マーカーの利用が相移行確率に影響を与える要因となっているかどうかを、ロジスティック回帰分析により検討した。

患者層別マーカー利用の有無と背景因子の関係を分析するため、患者層別マーカー利用群、非利用群それぞれで、背景因子によるロジスティック回帰分析を行った。また、オーファン指定の有無と背景因子の関係についても同様にロジスティック回帰分析を行った。

分析は SPSS ver.19.0 により実施した。

・本調査の限界

本調査は患者層別マーカーの利用が抗がん剤以外の領域でまだそれほど利用されていないため、抗がん剤に限定されたものとなっている。しかし、他の疾患領域においても患者層別マーカーを測定するためのコンパニオン診断薬開発に関するライセンス契約が締結されてきており、今後他の疾患領域でも患者層別マーカーの利用が増加し、研究開発効率の改善に貢献するものと期待される。

患者層別マーカー利用有無の判断は CT.gov および学会発表情報などをもとに行っているが、2004 年に論文投稿の条件として臨床試験情報の登録が要求される以前は、CT.gov への臨床試験登録は十分ではないため、患者層別マーカー利用品目及び患者層別マーカー非利用品目を見逃

している可能性が考えられる[30]。そのため、患者層別マーカー利用品目群に組み入れられるべき品目が患者層別マーカー非利用品目群に組み入れられる、又はその逆が起こり相移行確率に影響する可能性が考えられる。また、2004年以降でも探索的試験は必ずしも登録されていない可能性があり、これによる患者層別マーカー利用品目及び患者層別マーカー非利用品目の見逃しが相移行確率に影響を及ぼす可能性も考えられる。ただし、本調査における抗がん剤全体の相移行確率は、評価対象品目の期間が異なるもののこれまでに報告されたものと大きな差はなく、また、開発戦略上大きなインパクトを持つ開発後期の臨床試験情報は登録され、そのデータを用いて評価を行っているため、本研究の結果に与える影響は小さいと考えられる[iv]。

この調査は、臨床試験開始時点で利用されている患者登録基準をもとに、患者層別マーカーの利用を判定している。そのため、例えば gefitinib の利用における EGFR 変異や、cetuximab や panitumumab の利用における K-ras 変異のように、臨床試験後にレトロスペクティブに発見される患者層別マーカーについては検討の対象となっていない[v, vi, vii]。ただし、レトロスペクティブに発見される患者層別マーカーは、臨床試験の成否に直接影響しないと考えられ、本調査の結果に与える影響は小さいと考えられる。

研究開発効率を検討するにあたって、本調査では相移行確率を評価指標としたが、相移行確率以外にも、臨床試験の臨床試験のコストや期間など、他の要素によっても影響を受ける。他にも、患者層別マーカーを利用する際には、それを測定するためのコンパニオン診断薬の開発コストなどが生じる。相移行確率は研究開発効率を検討する上で最も重要な要素であると考えられるが、今後他の要因の影響も含めた検討が必要であると考えられる。

[i] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2010). Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011.

[ii] De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJPM, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB (2004). Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med. 351: 1250-1251.

[iii] PhRMA (2012) Medicines in Development, <http://www.phrma.org/research/new-medicines> (accessed 31st December, 2012)

[iv] DiMasi JA, Grabowski HG. (2007) Economics of New Oncology Drug Development. J Clin Oncol. 25(2) 209-216.

[v] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et.al. (2009) Gefinitib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 361:947-957.

[vi] Cutsem EV, Köhne CH, Hitre E et.al. (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 360:1408-1417.

[vii] Cutsem EV, Peeters M, Siena S et.al. (2007) Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol.; 25: 1658-1664.

＜添付資料 2＞ PGx アンケート調査

A) アンケート調査表

－国内での PGx 治験の実施状況及び問題点に関するアンケートー

ここは、現時点における御社の属性及び連結売上高をお答え下さい。

1. 御社の属性をお答え下さい。
 - 内資系企業
 - 外資系企業
2. 御社の 2011 年会計年度の連結売上高はいくらでしたか。
 - 5000 億円 (60 億ドル) 未満
 - 5000 億円 (60 億ドル) 以上(参考：2011 年世界の医薬品売上高ランキング <http://www.utobrain.co.jp/news/20120621.shtml>)

第 1 部

1-1. PGx 治験の実施状況

ここでは、日本の製薬企業における PGx 利用動向の把握を目的として、PGx 治験の実施状況を質問させていただきます。

『回答上の留意点』

- ・以下の質問は PGx 治験の実施状況を把握している方にご回答をお願いします。
- ・なお、Phase I /II は Phase II，Phase II/III は Phase III とカウントして下さい。

以下の問 1～4 は御社が実施した治験 (Phase 別、2008 年 4 月以降 2012 年 8 月末までに治験届を提出したもの) の状況について、地域別に全治験数、PGx 治験数、分類別 PGx 治験数のご回答をお願いします。問 3 は内資系企業のみご回答下さい。

分類別 PGx 治験数に関しては以下の分類でご回答下さい。なお、一つの PGx 治験に複数の分類を含むものは、含まれる分類を重複してカウントして下さい。

<p>分類 A：治験実施時に具体的な方法と実施時期が決定されている当該薬物の評価に限定したゲノム・遺伝子解析 (当該薬物の応答に関連するゲノムバイオマーカーの検討に限定したゲノム・遺伝子解析を行い、治験実施計画策定段階において、その検討のための目的遺伝子が特定され、ゲノム・遺伝子解析の詳細および実施時期が明確になっている場合。治験と同時期にゲノム・遺伝子解析を実施する。)</p> <p>分類 B：治験実施時に具体的な方法又は実施時期が決定されていない当該薬物の評価に限定したゲノム・遺伝子解析 (当該薬物の応答に関連するゲノムバイオマーカーの検討に限定したゲノム・遺伝子解析を行うが、治験実施計画策定段階においては、目的遺伝子が特定されていない、あるいは目的遺伝子を含むゲノム・遺伝子解析の詳細が明確になっている場合であっても実施時期が決定していない場合。治験終了後にゲノム・遺伝子解析を実施する。)</p> <p>分類 C：当該薬物の評価とは直接関係しない探索的研究 (分類 A および分類 B とは異なり、当該薬物の評価とは直接関係しない探索的な研究)</p> <p>(自主 GL 暫定版を基に分類)</p>
--

1. 御社が国内のみで実施した治験の状況

	全治験数	PGx 治験数	分類別 PGx 治験数		
			A	B	C
Phase I					
Phase II					
Phase III					

2. 御社で実施した日本を含む国際共同治験の状況

	全治験数	PGx 治験数	分類別 PGx 治験数		
			A	B	C
Phase I					
Phase II					
Phase III					

3. 御社が海外のみで実施した治験の状況（内資系企業のみご回答下さい）

	全治験数	PGx 治験数	分類別 PGx 治験数		
			A	B	C
Phase I					
Phase II					
Phase III					

4. 計画あるいは実施した事のある PGx 治験における分類の組合せを全て御回答下さい。

（複数回答可）

- | | |
|------------|--------|
| ① 分類 A のみ | 回答 () |
| ② 分類 B のみ | 回答 () |
| ③ 分類 C のみ | 回答 () |
| ④ 分類 A+B | 回答 () |
| ⑤ 分類 A+C | 回答 () |
| ⑥ 分類 B+C | 回答 () |
| ⑦ 分類 A+B+C | 回答 () |

1-2. PGx に対する意識、PGx 治験の実施体制および PGx 検討用試料の収集・保管

ここでは、日本の製薬企業における PGx 利用動向の把握を目的として、PGx に対する意識、PGx 治験の実施体制および PGx 検討用試料の収集・保管を質問させていただきます。

『回答上の留意点』

・以下の質問は PGx 関連活動を統括する、または責任を有する立場にある方にご回答をお願いします。

（PGx 関連活動とは PGx 治験未実施の企業における導入に向けた検討を含みます。）

・**2010 年**以降の御社の状況についてご回答下さい。

【PGx に対する意識】

1. PGx は医薬品開発の各段階において有望なツールとお考えですか？以下の①～⑤からお選び下さい。

- ①非常に有望なツール、②有望なツール、③どちらとも言えない、④あまり有望でない、⑤全く有望でない

- ・探索研究 回答 ()
- ・非臨床開発 回答 ()
- ・臨床開発 回答 ()
- ・市販後研究 回答 ()

探索研究：	疾患メカニズムの解明，創薬標的分子の特定及び妥当性検証，新薬候補品の探索など
非臨床開発：	新薬候補品の最適化，細胞・動物レベルでの有効性・安全性の確認など
臨床開発：	Phase I から Phase III
市販後研究：	市販後調査 (Phase IV) 及び薬剤疫学研究など

【PGx 治験の実施体制】

2. 御社の PGx 治験の国内実施体制についてお教え下さい。(複数回答可)

- ・ PGx 治験を専門に取り扱う部門がある 回答 ()
- ・ PGx 治験実施に関する予算配分がある 回答 ()
- ・ PGx 治験に関する教育 (ガイドライン等) がされている 回答 ()
- ・ PGx 治験に関する SOP が整備されている 回答 ()
- ・ PGx 治験を取り扱う倫理審査委員会が設置されている 回答 ()
- ・ PGx 治験に関する会社としての方針が明示されている 回答 ()

5. PGx 治験を実施する上で、以下の各要素が障害となっている度合いを①～⑤の中からお選び下さい。なお、「(セ) その他」には、(ア)～(ス)に含まれない障害があれば具体的にご記入頂き、その度合いを①または②からお選び下さい。

- ①非常に同意できる，②同意できる，③どちらとも言えない，④あまり同意できない，
⑤全く同意できない

- (ア) PGx 治験を実施できる研究部門・人材が十分でない 回答 ()
- (イ) PGx 治験を実施できる開発部門・人材が十分でない 回答 ()
- (ウ) PGx 治験に関する会社としての方針が明示されていない 回答 ()
- (エ) PGx 治験実施に関する予算が十分でない 回答 ()
- (オ) PGx 治験に関する社内教育が十分でない 回答 ()
- (カ) PGx 治験に関する SOP が十分でない 回答 ()
- (キ) PGx 治験を取り扱う倫理審査委員会が十分でない 回答 ()
- (ク) PGx 治験に関する治験実施機関の協力が十分でない 回答 ()
- (ケ) PGx 治験に関する治験参加者の協力が十分でない 回答 ()
- (コ) PGx 治験に関する規制当局の対応が十分でない 回答 ()
- (サ) PGx 治験に関する自主 GL 暫定版の内容が十分でない 回答 ()
- (シ) PGx 治験に関する「ゲノム薬理学を利用する医薬品の臨床試験の実施に関する Q&A」の内容が十分でない 回答 ()
- (ス) PGx 治験に関する「ヒトゲノム・遺伝子解析医研究に関する倫理指針」の内容が十分でない 回答 ()
- (セ) その他 () 回答 ()

6. 問5の(ア)～(セ)の項目に関して、①非常に同意できる、あるいは②同意できると回答いただいた方にお伺いします。どのような部分が十分でないかについて、ご意見があればお書き下さい。複数の項目に対してご意見のある方は記入欄を追加し、各項目についてお書き下さい。(自由記載)

項目 ()

【PGx 検討用試料の収集・保管】

問 7～9 は PGx 検討のうち、分類 B 又は分類 C を目的とした PGx 検討用試料の収集・保管についての質問です。なお、PGx 検討用試料とは将来的に DNA/RNA を抽出する可能性のある血液、組織などを含むものとします。

7. 分類 B または分類 C の PGx 検討用試料を収集・保管する際、被験者の参加は任意ですか、それとも必須ですか。下記の中から最も近いものをお選び下さい。
- 常に任意
 - ほぼ任意だが、時々必須
 - 任意と必須が半々
 - ほぼ必須だが、時々任意
 - 常に必須
8. 分類 B または分類 C の PGx 検討用試料収集に関して、下記のそれぞれの場合における同意説明の主な方法を①～③からお選び下さい。
- ① 治験の同意説明文書に含める、② 治験の同意説明文書とは別の文書を用意する
 - ③ 該当なし
- 参加が必須の場合でかつ、
- ・ 分類 B 回答 ()
 - ・ 分類 C 回答 ()
- 参加が任意の場合でかつ、
- ・ 分類 B 回答 ()
 - ・ 分類 C 回答 ()

1-3. PGx 治験実施時における諸問題

ここでは、現時点での PGx 治験実施時の諸問題を収集・整理することを目的として質問させていただきます。PGx 治験を計画あるいは実施された時の経験に基づきご回答をお願いします。

『回答上の留意点』

- ・ 調査対象は、日本国内で実施された PGx 治験とします。
- ・ 2010 年以降の御社の状況を踏まえてお答え下さい。
- ・ PGx 関連活動を統括する、または責任を有する立場にある方にご回答をお願いします。
- ・ 自主 GL 暫定版；医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクス実施に際し考慮すべき事項（暫定版）、2008 年 3 月 14 日、日本製薬工業協会

☆ 2010 年以降に PGx 治験を計画あるいは実施された経験についてお教え下さい。

- ① 有 回答 ()
- ② 無 回答 ()

『前問で「有」と回答した方は続けてご回答下さい。「無」と回答した方はアンケート終了です。』

【PGx 検討結果の提供者（被験者）への開示】

1. PGx 検討結果の提供者への開示の方針をお教え下さい。（会社として複数の方針をお持ちであれば、両方に記載して下さい。）
- ① 原則開示 回答 ()
 - ② 原則非開示 回答 ()

『「原則開示」と回答した方は問2へ、「原則非開示」と回答した方は問3へそれぞれお進み下さい。』

2. 問1で「原則開示」と回答した方はご回答下さい。PGx 検討結果(ゲノム・遺伝子解析結果)を提供者へ開示する理由をお教え下さい。(複数回答可) (臨床評価部会・政策研)
- ① PGx 検討結果が **Known valid Biomarker** であるため(例, CYP2D6,CYP2C9,CYP2C19,NAT2 等) 回答 ()
 - ② 自主 GL 暫定版で, 原則本人に開示する旨が規定されているため 回答 ()
 - ③ 個人情報保護法を尊重しているため 回答 ()
 - ④ その他 () 自由記載

Known valid biomarker (既知の, 根拠が確実なバイオマーカー): よく確立された性能特性の分析試験系で測定されるバイオマーカーであって, 試験結果の生理学的, 毒性学的, 薬理学的または臨床的意義について医学会または科学コミュニティーにおいて広く合意されたバイオマーカー
(藤澤幸夫, 「PG 導入に関する FDA のイニシアティブ -見て, 聞いて, 読んで-」, *Folia Pharmacol Jpn*,126, 230-223 2005)

『問3から～問9までは, 問1で「原則開示」及び「原則非開示」のいずれであっても御回答下さい。問1で「原則非開示」と回答した場合は, 開示を行う場合の対応をご回答下さい。』

3. 「開示」の対象をお教え下さい。(会社の方針としてどちらかにご回答下さい。)
- ① 提供者全員に開示 回答 ()
 - ② 開示を希望する提供者のみに開示 回答 ()
4. 「非開示」で同意を頂いたが, 同意を撤回して開示を要求された場合の対応についてお教え下さい。(経験の有無に係らず, 会社の方針としてご回答下さい。)
- ① 開示しない 回答 ()
 - ② 可能な限り開示する 回答 ()
 - ③ 被験者の利益を考慮し, 医学専門家あるいは治験責任医師の判断に委ねる 回答 ()
 - ④ その他 () 自由記載

【分類 B・C に関して, PGx 検討用試料を長期保存することへの対応】

分類 B・C にて PGx 検討用試料を採取した場合に, GCP 上定められた期間(製造販売承認取得後 3 年)を越えて試料が保存される場合が考えられます。

1. 御社が治験終了後も PGx 検討用試料を保管する際, 試料保存期間として最も当てはまるものをご回答下さい。また, 事前に規定した期間が明らかな場合はその年数もご回答下さい。
- 承認が得られるか, 化合物の開発終了まで
 - 事前に規定した期間→ (①□10 年, ②□15 年, ③□20 年)
 - 無期限
 - その他 ()

2. 主として PGx 検討用試料の保管を行う場所はどこですか。(複数回答可)

	社内	社外 (委託業者)
国内		
国外		

3. 御社の PGx 検討用試料を取り扱う施設/プロセスはどの基準に適合していますか。(複数回答可)。

- 信頼性基準
- GLP
- 適合していない
- その他 ()
- 不明

信頼性基準：薬事法施行規則(第 43 条)の「申請資料の信頼性の基準」のことで、製造販売承認申請に添付する資料に対して、正確性，完全性，網羅性，保存性を確保すること。

B) PGx 治験実施に際しての障害に関する意見

外的要因

- 弊社における現行での医薬品開発品目の領域において、ゲノム薬理学を利用する被験薬は該当せず、経験ありません。今後、該当する予定があった場合においても、ゲノム薬理学を利用した治験に関する必要な組織、体制や倫理的および科学的妥当性を保証するために、GCP 運用通知等にそのシステムを構築するために運用通知を改訂する必要があるのではと考えます。
- 国内規制（Q&A, 三省倫理指針, 製薬協自主ガイドライン）が制定当時の技術, 研究, 知識のままであり, 昨今の進歩にそぐわない部分が出てきているように感じる。特に不明確な記載であるが故に, PGx 試験（特に分類 C）についての研究に歯止めがかかっている感がぬぐえない。
- （自主 GL 暫定版、ゲノム Q&A について）現状を考慮する必要がある
- 臨床試験で収集したサンプルは、連結可能の匿名可で探索研究できるように改訂しないと、利用時期及び範囲が制限されるため、自主 GL もヒトゲノム・遺伝子解析医研究に関する倫理指針の改訂内容にあわせて改訂すべきと思う。
- 規制当局からガイドライン等の明確な指針が発出されないと実施医療機関の十分な協力が得られないと考えられる。
- （当局対応、自主 GL 暫定版について）分類 C 検体に関して、「表 1 ファーマコゲノミクス検討の各分類の特徴」及び「4.1 匿名化の原則」では「連結不可能匿名化されたコードを用いて識別される」旨が記載されています。一方で「図 2 分類 C の流れ」において試料保存以降、分類 C 検体は「ゲノム倫理指針遵守」とされており、このゲノム倫理指針上では、連結可能匿名化した情報でも研究を行う機関において識別コード表を保有していなければ「連結不可能匿名化した情報」と同等である「個人情報に該当しない」とされています。よって分類 C 検体であっても連結不可能匿名化が必ずしも必要ではないと解釈できます。このようにゲノム倫理指針と自主 GL 暫定版の間に若干の乖離が生じています。表 1 及び「4.1 匿名化の原則」の箇所にゲノム倫理指針を踏まえた解釈を追記し、補足説明されることを希望します。
- （治験実施機関の協力について）当局から出された通知を理解している医療機関が少なく、IRB で不必要に慎重な態度を取る場合がある。倫理委員会を要求されることも多く、Q&A を提示して IRB のみとしてもらったこともある。
- （当局対応について）宇山さんが PGx の必要性を説明した英語のスライドがインターネットで検索でき、海外本社は日本でも当局が PGx を推進していると認識していて、IRB で却下された施設を報告するともっと交渉するように注文してくる。当局が医療機関にもっとアプローチしてくれないとメーカーの力だけでは医療機関の認識を変えることができない。

- （治験実施機関の協力について）：医療機関の了承が得られないケースがある。もっと意識が変われば、参加率および被験者の同意取得率が上がるのではないかと思う。
- （自主 GL 暫定版について）明確な GL がないため医療機関等が飛びついて参考にされているが、あくまで自主 GL 暫定版である。厚労省からの明確な指針が示される必要がある。分類 C では一部 GCP 適用範囲外としているところに混乱を招く要因がある。
- （倫理指針について）倫理指針は臨床研究対象で治験を対象としていないから。
- （倫理審査委員会について）別途 PGX 用の倫理委員会が必要となり、治験開始が遅れる施設がある。
- （当局対応について）PGx に関する法規制が明確でなく、各施設での対応に統一感がない。

内的要因

- （社内教育、SOP について）海外本社の手順は日本のガイドラインや倫理指針を考慮しておらず、分類 B、C などの区分がないため、医療機関への説明時に SOP やプロトコルの記載をそのままあてはめることができない。また、日本には日本のガイドラインや指針を含めてトレーニングできるレベルの人がいない。
- （社内教育について）規制当局の対応への求めが増えることにより、社内教育の必要性が向上してくると思います。結果として人材も育っていくのではないかと思います。
- （研究部門・人材について）遺伝子関連解析の経験が少ない
- （予算について）分類 B のサンプルを解析しようとする場合、事前の予算立てが難しい。
- PGx をマーケットでどのように活用（応用）していくか、研究開発分野でのコンセンサスが一致していないため。
- （開発部門・人材について）検査結果が出てくるまでに時間がかかる
- PGx 治験に関する社内意識が十分でない。PGx 治験に関する社内体制もない。