日本の医薬品開発が直面する課題に デジタル技術がどう解決できるか

メディデータ・ソリューションズ　佐藤 裕

デジタル化が紡ぐプレシジョンメディシンの未来 ▷1

「万人に効果のある単一の薬剤開発」からそれぞれの患者にあった最適な医療「プレシジョンメディシン」が求められ、新薬開発は大きな転換期を迎えている。過去20年以上にわたり臨床開発・研究のデジタル化を支援してきたメディデータから、テクノロジーを活用し、新薬開発はどのように変革し、加速されるのか、月1回の連載形式で掲載する。

RWDのみで適応を拡大

2019年に世界で新薬開発に費やされた金額は日本円にして22兆円（1ドル＝108円）を超えた。武田薬品によるシャイアー買収により、グローバル企業との差は縮まったものの、多くの日本の製薬企業の開発費は世界的な大手製薬企業に大きく水を開けられている。

しかし、ノーベル賞を受賞した免疫療法に代表されるように国内企業からも画期的な新薬が生み出されている。19年の国立がん研究センターの調査報告から、難治性の癌を除き、患者の生存率は改善傾向にあることが判明した。癌の生存率は3年または5年を基準とするものが多く、この調査結果だけから癌免疫療法の効果を論じることは難しいが、奏効率が良好であることから、日本発の免疫療法の開発は世界的なトレンドとなった。この発見に刺激された多くの薬剤が世界各国で生み出され、生存率についても今後も上昇傾向が続くことが期待される。

新薬開発の加速が期待される一方で、製薬企業における開発成功率は低迷している。15年のFDA承認数は第1相試験開始数の9・6％に過ぎず、現在においてもこの傾向は変わらない。しかし、米国Biomedtrackerの調査により、バイオマーカーが特定されない試験の成功率が8・4％に過ぎないのに対し、特定されている試験の成功率は25・9％に向上していることが示された。検査費用の低下も後押しし、ゲノムデータをはじめとするバイオマーカーの取得は容易となり、近年ではゲノムデータを取得する試験も増加している（表）。

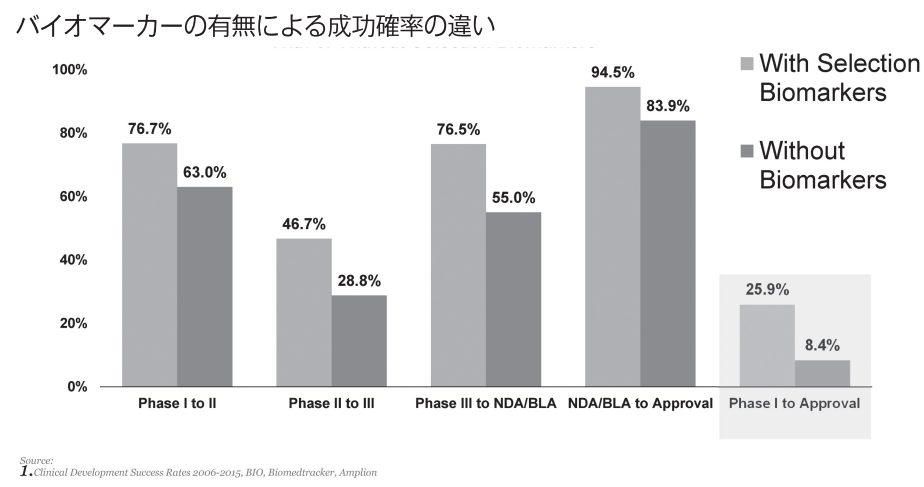
さて、米国FDAは昨年4月にパルボシクリブの男性乳癌への適応拡大を承認した。注目すべきは一般的な臨床試験の結果によって承認されたのではなく、リアルワールドデータ（RWD）の解析のみによって承認された事例ということだ。男性乳癌は希少疾患であり、一般的なランダム化比較試験が難しい中で、パルボシクリブ有と無の患者を抽出して有効性と安全性が評価された。過去にBRINEURA、KANUMAなど臨床試験外のデータを外挿することにより承認された品目は存在するものの、本事例は今後のRWD活用のコーナーストーンとなりそうだ。

男性乳癌の例をあげるまでもなく、現在、多くの製薬企業は有効な治療法が存在しないアンメットメディカルニーズへの取り組みに力を入れている。国内における新規化合物（NME）のうち17年に承認された品目数は23、このうち8品目（33％）は希少疾病用医薬品となっている。他方、FDAが18年に承認した新薬の品目数は62、このうち34品目（55％）がオーファンの指定を受けていた。

世界的に見ても、従来のようにある1種類だけの薬で多くを賄う〝one-size-fits-all〟から、バイオマーカーなどを利用するプレシジョンメディシンへと舵が切られている。

患者にとってはより効果の高い医療にアクセスできることは福音ではあるが、製薬企業にとっては臨床試験の複雑化やスクリーニングの困難さといった悩ましい現実が突きつけられている。

バイオマーカーを使用する試験、希少疾患、小児疾患、また重篤な患者に対する臨床試験に共通するのは症例数の絶対的な不足である。従来、例えば100症例を試験に組み入れるためには20



0症例のスクリーニングで済んだところ、特定バイオマーカーを持つ症例を見つけ出すには、その数倍の症例をスクリーニングしなくてはならない。

日本においては、現在でも症例登録が難しいと言われる中で、適格性の厳格化は試験実施をより困難にさせる。近年、国内外において民間あるいは官主導の患者レジストリの構築や各医療機関の電子カルテ情報の横断的データベース構築が盛んだ。レジストリの目的は患者リクルーティングだけではないものの、適切な対象者を見出すためにも今後さらなる発展が期待される。

患者リクルーティングの課題、あるいは複雑化する臨床試験に対応する術として過去に実施された臨床試験のデータを2次利用することも検討されている。メディデータには1万9000を超える試験から収集された大量の症例データが存在する。このヒストリカルデータを匿名化した形で提供するサービスを展開している。RWDとは異なり、データは承認申請を前提とした臨床試験で得られたものであるため、非常に高品質である上、解析が容易になるように正規化も施される。

メディデータは過去に実施された非小細胞肺癌を対象としたランダム化比較試験に関して調査を行い、システムで合成したアウトカムデータと実際の試験データを比較した結果、同等であることを証明し、17年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）で発表した。

加えて、このデータベースから疾患特性、予後、エンドポイントまたはサロゲート情報、有害事象と発現頻度などのデータにもアクセスを可能とし、疾患の理解を深めることも可能だ。実際にいくつかの臨床試験デザインに試行的に用いられている。

ePROの有効性報告も

最後に興味深い取り組みとしてアプリをほじめとするデジタルテクノロジーを利用した事例を紹介したい。16年のASCOではアプリが進行肺癌患者の生存期間を改善するという試験結果が報告された。この試験では毎週にわたって12の症状について患者が自己評価を行い、アプリに入力した。症状変化はアルゴリズムにより解析され、結果が担当医に報告される。この結果を患者にフィードバックした結果、生存期間がアプリ非利用の対照群と比較して延長したという報告であった。17年のASCOにおいてはePROの有効性に関する研究結果が報告され、ePRO未使用群との比較で死亡リスクの減少について統計学的に優位な結果が示された。このようにモバイルヘルスと言われる領域においても研究結果の報告が増加してきている。

世界における新薬の開発は依然として莫大な開発投資により成り立っているのは確かだ。しかし、プレンジョンメディシンが求められる時代において、テクノロジーやデータを活用した新しいアプローチにより、試験デザインやあり方そのものが変革する。その結果、開発の迅速化や費用の抑制にもつながることが期待される。

昨今報道があったように、薬剤に液体のりの主成分を混ぜると治療効果が向上するといった、これまで誰も考えつかなかった未知の発見も報告されている。

日本人は協調性が高いと言われる一方、突拍子もないアイデアに時には否定的になってしまう。本庶佑京都大学特別教授の癌免疫療法は、当初多くの製薬企業は否定的であり、開発に前向きではなかった。RWDは活用が難しく取り組みに躊躇する企業も多い。モバイルデバイスによる治療効果について否定的な向きもあった。

多様なアイデア、多様なデータ、日本発の画期的な新薬開発あるいは新しい治療法の開発には研究者による地道な努力に加え、このような新しい取り組みへのチャレンジが求められているのではないであろうか。

今後数回にわたり、新薬開発・臨床研究において課題となっているものや新しいアプローチなどをテクノロジーの切り口から紹介していく。