

・招待講演(3)

薬の研究開発におけるゲノム情報活用の現状と課題

Current situation & Challenge for Drug Research and Developing with Genome information

劉 世玉

Shyh-Yuh Liou

小野薬品工業(株)トランスレーショナルメディシンセンター

〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井 3-1-1

TEL:075-961-1166(直通) FAX:075-961-1182

E-mail:liou@ono.co.jp

近年医薬品への研究開発投資は上昇する一方、上市される医薬品の数は横ばいあるいは低下傾向にあり、医薬品1剤あたりの開発コストが上昇し、研究開発の生産性低下が問題となっている¹⁾。またブロックバスターが出にくく、かつ低分子から抗体医薬品創製へのビジネスモデルのパラダイムシフトが起こっている。製薬企業にとっても重要な課題は、研究開発の生産性を向上させ、アンメット・メディカル・ニーズ領域で新規性の高い新薬をより早く患者さんに提供することであり、これにより人類の健康に貢献し、結果として競争優位性を確保し企業として生き残ることである²⁾。また、日欧米の規制当局も患者に画期的な治療法をより早く提供するために、イノベーティブな新薬の開発に対して薬事上の特別措置の施策が設けられている^{2,3,4)}。そこで、国内外の製薬企業は基礎研究から臨床研究への橋渡し研究(トランスレーショナルリサーチ:TR)の取り組みの強化を実施している。特にヒトゲノム情報を元に各疾患の創薬標的やバイオマーカー探索を行い、非臨床から臨床への予測性の向上と、PoC (Proof of Concept) 試験による開発候補品の早期見極め(Go/No-go decision)や医薬品研究開発の成功確率向上に取り組んでいる^{5,6,7)}

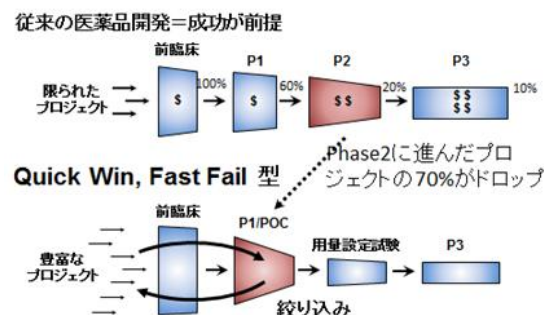


図1 イーライリリー社の R&D モデル(「コーラス」 文献 6 より改変)

医薬品開発を難しくしている最大の理由の 1 つは、遺伝的に多様な (heterogeneity) 患者集団を対象として治験を実施することである。もし、開発費が潤沢であれば、PoC 試験をスキップして、いきなり数百例規模の用量設定試験を実施することもできるが、結局これでは旧来の臨床開発手法のため失敗を繰り返えることになるだろう。また、最近、医薬品開発の成功可否は、創薬標的がヒト遺伝子情報に基づくものであるかが関係していると報告された^{8,9)}。

表1 遺伝情報及び疾患の関連性は開発の成果との関連 (高脂血症 & 冠動脈薬剤)
文献 10 より改編

遺伝子標的 (適応症)	バイオマーカー	遺伝子と疾患の関連性	薬剤	開発状況
PCSK9 (高脂血症用剤)	LDL-C	+++	アリロクマブ (Regeneron 社) エボロクマブ (Amgen 社) LY-3015014 (Eli Lilly 社) ALN-PCS (Alnylam 社) LGT-209 (Novartis 社) RG-7652 (Genentech 社)	承認済 承認済 Phase II Phase II Phase I Phase II 戦略的理由中止
CETP (高脂血症用剤)	HDL-C, LDL-C	+/-	トルセトラピブ (Pfizer 社) ダルセトラピブ (Roche 社) エバセトラピブ (Eli Lilly 社) アナセトラピブ (Merck 社)	Phase III 中止 Phase III 中止 Phase III 中止 Phase III
sPLA2 (急性冠症候群)	sPLA2 活性	-	バレスブラジブ (Eli Lilly 社)	Phase III 中止
LpPLA (急性冠症候群)	LpPLA2 活性	-	ダラブラジブ (GSK 社)	Phase III 中止

+++ : 強いヒトの遺伝証拠; +/- : 曖昧なヒトの遺伝証拠;
- : ヒトの遺伝検証の欠如の証拠

各社は医薬品開発の生産性改善のために、まず、標的分子の作用機序に合う遺伝的背景の均一的な (homogeneity) 少人数集団にフォーカスして PoC 試験を実施し、標的の妥当性を検証している。この手法で PoC 取得後に適応症を拡大する戦略である。本戦略において、PoC 確立のために最初に選択される疾患は希少疾患であることが多いため、アンメットメディカルニーズが高い疾患領域の開発にもつながり、開発コスト/スピードの点でもメリットがある。これにより前臨床試験からフェーズ II 臨床試験までの成功確率を引き上げた報告されている^{10,11)}。

昨年12月13日に約1,000ページという膨大な内容の医療法案21st Century Cures Act(21世紀ケア法案)がオバマ大統領の署名により法律となった¹³⁾。本法案は、FDAの改革に5億ドルを投じ、評価されたバイオマーカー活用、治験データ対象の拡大(各アームのN数の増大等)、治験の途中でのデザイン変更、薬の販売後の実用経験に基づく適応拡大申請の可能性などの規制緩和が盛り込まれており、医薬品や医療機器が承認されやすくなることが期待される。

ゲノムシーケンサーの劇的な価格低下とゲノム医学の進展に伴い、各疾患領域において、ゲノム情報に基づく個別化あるいは精緻化医療(Precision Medicine)が現実味を帯びてきている。米国では、既に全ゲノム解析(WGS: Whole Genome Sequencing)による難治疾患の治療例が話題になっている¹²⁾。またがん領域において、FDAはがんの発生部位ではなく特定の遺伝的欠陥を有するがんを一括りとし、高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)またはミスマッチ修復欠損(dMMR)陽性患者を対象にメルク社のKeytruda(Pembrolizumab)の使用を承認した。これからFDAの同時診断薬開発に対する柔軟な対応も伺える¹⁴⁾。

一方、表2に示したように現在海外の大手製薬会社もヒトゲノム情報活用に動き出している。2012年12月11日にAmgen社がdeCODE genetics社を4億1500万ドルで買収と大きく報道された。deCODE genetics社はアイスランド国民(30万人)のゲノム情報をベースにDNA解析を行ない、多くの遺伝子型を特定するなどの実績を持つ遺伝子研究機関であり、「Science」「Nature」「NEJM(The New England Journal of Medicine)」「Nature Genetics」などに150以上の論文を発表している。

表2 海外WGSデータベースの創薬への活用の現状

企業	ヒトゲノム情報活用への動き () : 保有ヒトサンプル数
Amgen	deCODE genetics 社(30万人分)を4.15億ドルで買収、子会社化
Roche, Merck, BMS	deCODE genetics社のゲノム情報使用契約締結
Regeneron	Geisinger医療センター(10万人分)、Marshfield病院(2万人分)のゲノムデータ購入
AstraZeneca	200万人分のゲノムを調べる大規模事業開始、そのうち、 社内臨床試験で収集した検体(50万人分)
GSK, AstraZeneca, Roche, AbbVie, Biogen, Alector, UCB, 武田など12社	Genomics England/がん、希少難病(10万人分)

日本でも AMED のゲノム医療重点予算化によって今後の方向性が示された。ゲノム情報に基づく適切な治療法検討が臨床レベルで実用化されることが期待される。一方、医療ビッグデータは、診療情報だけではなく、ゲノム情報、オミクス情報(網羅的タンパク発現, 遺伝子発現, 代謝物, エピゲノム情報など), 環境・生活情報などの多くの情報を含むものであり, これらの時系列変化もとらえたデータである。このように医療ビッグデータを, 「創薬」から「臨床開発」において活用することも現実的となっている^{15,16)}。

しかしながら, この実現には製薬企業という立場を超えて, ELSI(Ethical, Legal and Social Issues) や人材育成を含めたさまざまな課題が山積し, 情報科学を含む広範な領域の専門家の連携が必要とされている。特に技術面では, シークエンサーをはじめとする実験技術の向上, ガイドラインに準拠した検査設備や検体およびデータ管理システムの整備, 全ゲノムレベルでの大規模解析技術の実用化, ゲノム情報と疾患・治療法を結びつける知識ベースの構築, 電子カルテシステムとの連携, これらを支える IT 基盤構築等々の課題を解決していかなければならない。さらに, 製薬企業にとっては自社製品を十分活かすために, 治験における検体の収集, 保管, 解析, データベースの構築が重要であり, 治験で収集した遺伝子検体を創薬研究に活用するためのガイドライン作成も必要となる。

参考文献

- 1) 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)
- 2) Schulze U and Ringel M.: What matters most in commercial success: first-in-class or best-in-class? Nat Rev Drug Discov. 12:419-20, 2013.
- 3) FDA:Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review.
<http://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/default.htm>
- 4) EMEA: Orphan Incentives.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017
- 5) PMDA:薬事戦略相談
<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0003.html>
- 6) Paul S M, Mytelka, D S and Dunwiddie, C T et al.: How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. Nat Rev Drug Discov., 9: 203-214, 2010.

- 7) Ringel M, Tollman P and Hersch G et al.: Does size matter in R&D productivity? If not, what does? *Nat Rev Drug Discov.* 12: 901–2, 2013.
- 8) Cook D, Brown D and Alexander R et al: Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework. *Nat Rev Drug Discov.* 13: 419–31, 2014.
- 9) Nelson MR, Tipney H and Painter JL et al: The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet.* 47: 856–60, 2015.
- 10) Rader DJ: New therapies for coronary artery disease: genetics provides a blueprint. *Sci Transl Med.* 239: :239ps4, 2014
- 11) Fishman MC: Power of rare diseases: found in translation. *Sci Transl Med.* 201:1–3, 2013.
- 12) Mullard A.: Learning from exceptional drug responders. *Nat Rev Drug Discov.* 13: 401–2, 2014.
- 13) 21st Century Cures Act
https://en.wikipedia.org/wiki/21st_Century_Cures_Act
- 14) FDA Approves Keytruda (pembrolizumab) as First Cancer Treatment for any Solid Tumor with a Specific Genetic Feature
<https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-keytruda-pembrolizumab-first-cancer-any-solid-tumor-specific-genetic-feature-4538.html>
- 15) Wiling LK et al: Whole-genome sequencing for identification of Mendelian disorders in critically ill infants: a retrospective analysis of diagnostic and clinical findings. *Lancet Respir Med.* 3:377–87, 2015.
- 16) Gottesman O et al: The Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network: past, present, and future. *Genet Med.* 15:761–71, 2013.