

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09939

研究課題名(和文) 新薬開発の臨床試験早期相における承認確率予測モデルの開発

研究課題名(英文) Development of prediction models for final approval probability in early phase clinical trials for new drug development

研究代表者

野島 正寛 (Nojima, Masanori)

東京大学・医科学研究所・准教授

研究者番号：00457699

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：新薬開発には膨大なコストを要する一方、第I相試験開始後に承認に至る確率はおよそ10%強と言われ、がん領域ではさらに厳しい。こうした背景の下、開発中止と関連するリスク因子を探索し、承認確率のモデル化を目標としたのが本研究である。clinicaltrials.govおよび米食品医薬品局(FDA)の公開情報を利用し、初回第I相試験および承認状況を基本としたデータベースを作成、開発期間、第II相、第III相試験実施の有無等を網羅した。がん領域での新薬開発が10年以上に及び第III相試験に至っても未承認である例が半数以上であることが明らかとなり、今後そうした後期相での中止リスクの関連要因を探っていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在本邦においても研究者主導治験・臨床試験が盛んに行われるようになり、新薬開発の機運は高まっているが、開発失敗のリスクというのは研究者にとっても、パートナーとなる製薬企業にとっても重大な問題である。特に、膨大な投資を行った上での後期相での開発中止はより大きな問題と考えられ、その頻度を明らかにし関連する因子を探っていくというのが本研究の目的である。現在、研究用のデータベースが完成間近であり、記述統計的な結果の提示にとどまってはいるが、開発が長期化している実態や第III相での開発中止例が想定以上に多いことが明らかとなるなどの成果が得られている。

研究成果の概要(英文)：The cost of developing a new drug is enormous, but the probability of approval after the first phase I trial estimated to be just over 10%, and is even more severe in oncology. In this study, we explored the risk factors associated with discontinuation of new drug development and modeled the probability of drug approval by using publicly available information from clinicaltrials.gov and the U.S. Food and Drug Administration (FDA). The database covers development period, whether phase II and phase III trials were conducted, and other information. We found that new drugs in oncology have been in development for more than 10 years and more than half of drugs have not yet been approved even after reaching Phase III trials. We will explore the factors associated with the risk of discontinuation in such late phases.

研究分野：臨床試験

キーワード：新薬開発 臨床試験 臨床試験デザイン 新規医薬品開発

1 . 研究開始当初の背景

新薬の開発には膨大なコストを要する一方で、第 I 相試験開始後に承認に至る確率はおよそ 10% 強と推定されている (図 1 : Paul SM, Nat Rev Drug Discov. 2010 を改変) . 特に、第 II 相試験から第 III 相試験に至る確率は 34% と低く (同報告) , 多くの費用を投下した段階での中止という受け入れ難い事態が頻繁に起きていることになる . 一方で、第 III 相試験に至った場合には 70% の確率で申請がなされるとされ、ある意味では、第 II 相で良好な結果となった場合には、第 III 相ではある程度効果に確証のある中での追認にとどまっているという考え方もできる . コストを低減するためには、第 I 相以前での選別をより効率的なものとし第 II 相の成功率を上昇させ、第 III 相を簡略化 (例えば、中間解析を伴う試験における α エラーの緩和等) するという戦略があり得る .

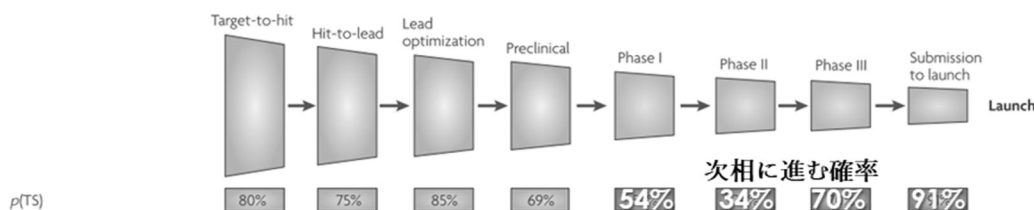


図 1

例えば、表 1 に示すように、報告に基づき第 III 相試験における真の有効割合を 0.7 とした場合 α エラーを従来の 0.05 とした場合には試験の成功に伴う「陽性反的中率 (PPV: positive predictive value)」は 0.977 と極めて高い . α エラーを 0.1 とした場合でも、同的中率は 0.955 と高く、早期試験をクリアし真の有効割合が **enrich** されている状況では、あまり厳しい判定は必要としないことがわかる . 頻度論的視点とベイズ的視点が混在し、統計学的には雑な議論ではあるが、同様の視点は「米国 SWOG に学ぶがん臨床試験の実践 第 3 版」でも示されている (同書 : 5.4 ランダム化 対 単群 : 利点と欠点 . 80-82) . このことから、可能な限り第 II 相、第 III 相などの開発の後期に真の有効割合を高めることがコストを含めた開発効率を高める結果につながる事がわかる .

| | | 真の効果 | | | |
|------|-----|-------------------------|---------------------------|---------------------------------------|--|
| | | あり | なし | 反的中率 | |
| 治験結果 | 成功* | $0.9 \times 0.7 = 0.63$ | $0.05 \times 0.3 = 0.015$ | 陽性 : $0.63 / (0.63 + 0.015) = 0.977$ | |
| | 失敗 | $0.1 \times 0.7 = 0.07$ | $0.95 \times 0.3 = 0.285$ | 陰性 : $0.285 / (0.07 + 0.285) = 0.803$ | |
| 事前確率 | | 0.7 | 0.3 | | |
| | | 真の効果 | | | |
| | | あり | なし | 反的中率 | |
| 治験結果 | 成功* | $0.9 \times 0.7 = 0.63$ | $0.1 \times 0.3 = 0.03$ | 陽性 : $0.63 / (0.63 + 0.03) = 0.955$ | |
| | 失敗 | $0.1 \times 0.7 = 0.07$ | $0.9 \times 0.3 = 0.27$ | 陰性 : $0.27 / (0.07 + 0.27) = 0.794$ | |
| 事前確率 | | 0.7 | 0.3 | | |

*有意差あり、あるいは事前の基準を満たす

検出力 : 0.9, エラー : 0.05

表 1

2 . 研究の目的

上記を踏まえ本研究では、第 I 相試験および第 II 相試験において、設定されたエンドポイントの結果および試験デザインや例数、重篤な有害事象割合といった情報の比較を行い、最終的に承認に至る確率を算出する予測モデルを提案することを目的とし、以降に示す研究計画を立案することとした . さらに、第 III 相試験での中間解析を分析することにより、現在主流となっている手法を明らかとし、結果 (主として P 値および有意水準) を効率的に運用する方法を提案する . 特に、第 I 相試験においては、ベイズ統計などの新規的手法が次々と開発されているため、その有用性を検討することも重要である .

過去に実施された臨床試験の情報を収集し、早期試験の結果と開発成功の関連について検討した研究は、抗悪性腫瘍用薬剤に関しわずかに検討例がある . 近年刊行された 2 つの報告

では、いずれも抗悪性腫瘍用薬剤の第 I 相試験において expansion cohort を設定することの有用性について検討している。そのうち、Bugano DDG (Clin Can Res. 2017) らによる報告では、第 I 相試験に expansion cohort が設定された場合には第 II 相試験での成功率が高いことが示されているほか、他の成功と関連する要因(奏効率など)についても検討されている。この研究では、第 II 相試験の成功に対する各要因のオッズ比を算出するにとどまっておらず、予測モデル等の提案は行われていない。

3. 研究の方法

- 研究方法を含め以下に記載する。

【方法】

成功した開発を case、不成功に終わった開発を control とみなし、症例対照研究の形で検討を行う。

1) 開発不成功例・成功例の検索

まず、世界で最大の臨床試験登録サイトの 1 つである Clinicaltrials.gov において、2006-2014 年にはじめて行われた「過去に 1 度も同じ薬剤に対し臨床試験が実施されていない薬剤に対する第 I 相臨床試験」を「新薬開発」と位置づけ、同サイトにおける登録情報を抽出する。そして、原則として、第 I 相試験が実施されながらも第 III 相試験が実施されていない新規薬剤開発について開発不成功と判定する。開発年度の新しい薬剤については以下のルールを適用する：第 I 相試験開始から第 II 相試験終了までおよそ 30 か月、第 II 相試験開始から第 III 相試験の終了までおよそ 40 か月要するとの報告があることから (医薬品開発の期間と費用。JPMA New Letter No. 136, 2010/03)、第 I 相試験の終了 (複数存在する場合には最終の第 I 相試験) から 3 年以内に第 II 相試験が開始されていない場合、第 II 相試験の終了 (複数存在する場合には最終の第 II 相試験) から 4 年以内に第 III 相試験が開始されていない場合には開発中止となったものとみなす。第 III 相試験に関しては、上記調査より第 III 相試験開始から承認までおよそ 51 か月要するとされているため、第 III 相試験終了から 5 年以内に承認されていない場合にも開発中止となったものとみなす。成功例は、第 III 相試験開始以降に米食品医薬品局 (FDA) において新規承認された薬剤とする。

2) 統計解析および結果の報告

上記 1 および 2 で収集された情報を基に臨床試験データベースを作成し、探索的に統計解析を実施していく。主要評価項目は、開発の成功・不成功としてロジスティック回帰、Cox 回帰等によるモデリングを進め、副次評価項目として、開発が中止となった相を検討する。薬効分類 (薬剤の対象疾患) により評価の方法、指標が大きく異なることから、当初よりサブグループ解析を行うこととし、まず、抗悪性腫瘍用薬剤に対して検討を開始し、その後他の薬効に対して検討を拡張する。いずれの相 (第 I 相、II 相、III 相) で開発が中止・終了となったかを検討する点も重要で、より後期の相で中止となった場合には問題が大きいいため、早期中止を望ましいアウトカムと捉え、早期中止および開発成功の双方と関連の強い因子の探索も行う。

4. 研究成果

1) 結果

結果的にデータベース作成のバリデーション作業にかなりの時間を要することとなり、最終的な解析には至っていないが、ここまで明らかとなった preliminary な研究結果について報告する。

まず、抗悪性腫瘍用薬剤として開発され新規薬剤において冒頭で述べた第 III 相試験から承認に至る確率を推定するため、第 I 相試験開始年ごとに承認割合を検討した。第 III 相試験実施後の承認率が低い場合、冒頭で述べた「戦略」もまた違ったものとなるためである。2006-8 年に第 I 相試験が開始された場合、第 III 相試験終了後に現時点でも FDA (米 Food and Drug Administration) 未承認の割合は 59.6% (31/52)、2009-11 年では 56.3% (27/38)、2012-14 年では 77.4% (28/75) と高く、冒頭で示した薬剤全体での結果と比べ承認に至りにくいことが示唆された (図 2)。過去の調査でも、がん領域では 40-60% にとどまっておらず (非がん領域では 60-80%)、今回の結果と整合性が見られた (Thomas DW et al., Clinical Development Success Rates 2006-2015. Biotechnology Innovation Organization (BIO), 2016)。ここで、今回の調査で最も古い 2006 および 2007 年に Clinicaltrials.gov に初めて第 I 相試験が登録され、1 度以上第 III 相試験が実施されているが、主要評価項目で思うような結果が得られず現在も FDA 承認を受けていない薬剤 (2006 年:11/16, 2007 年:8/18, 計 17/34) について、その詳細を分析する。

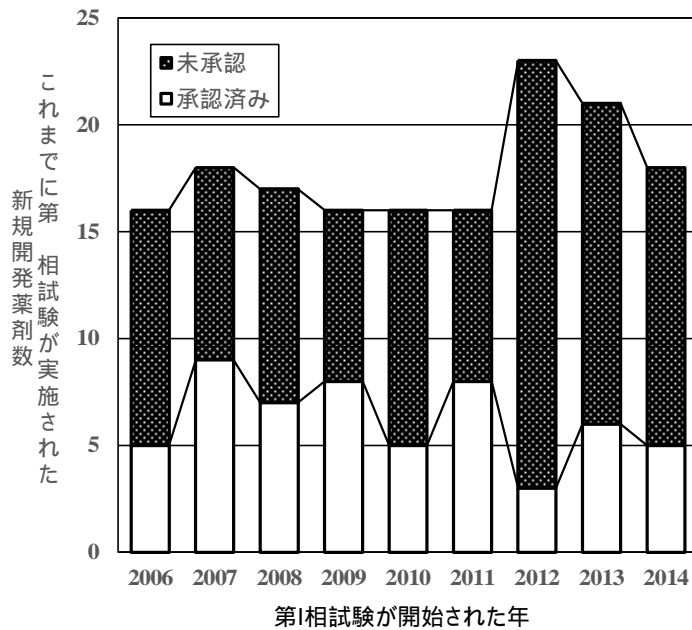


図 2

これら 19 の未承認および開発中止となった新規薬剤については、主要評価項目や有害事象についてランダム化第 II 相試験とは異なった傾向が表れた結果第 III 相試験での最終結果が期待したようなものとならなかった場合や、逆に、全生存期間については前相試験から目立った効果が認められない中第 III 相に移行しそのまま結果が引き継がれた場合など、様々であった。また、第 III 相試験での中間解析での無効中止例が目立つほか、異なったがん種に対し複数回試験が実施されその全てで望ましい結果が得られない場合もあり、この場合偶然性の影響は乏しいと考えられる。もう少し早い段階で開発中止が決断できるような早期相試験デザインが望まれるのではないかと。ただし、ランダム化第 II 相試験などの結果が多くのがん種に対して第 III 相試験が行われている場合、10 年以上未承認のまま開発が進められていることも珍しくない。実際、2006-07 年の第 I 相試験開始より 10 年以上を経た現在も、10/19 (52.6%) が開発中 (他のがん種に対し第 II 相、第 III 相試験を実施中など) であり (図 3)、わずかではあるが承認も視野に入っているという記事が存在する薬剤もあった。なお、基本的にほとんどの薬剤がオーファンドラッグとして FDA より指定を受けていた (7 つの承認された薬剤についても同様)。

以上のように、想定された以上に第 III 相試験後も未承認のままの薬剤が多いため、その分析を優先する必要があると考えられる。図 4 では試験数について、未承認の場合には「これまでに行われた試験数」、既承認の場合には「承認までに行われた試験数」を示している。未承認の場合に、10 試験以下で開発中止となっている試験がやや多いが (4/7)、それ以外では試験数に大きな差は見られない。結果的に承認となれば良いが、未承認の場合でも 30 試験以上実施されている場合が多く、この点でも当初予定していたモデル評価を難しくしているほか、コスト面での問題は想定以上に大きいと考えられる。以上より、開発上第 III 相で望ましくない結果が得られる確率をいかに下げることが、というのが重要と考えられた。

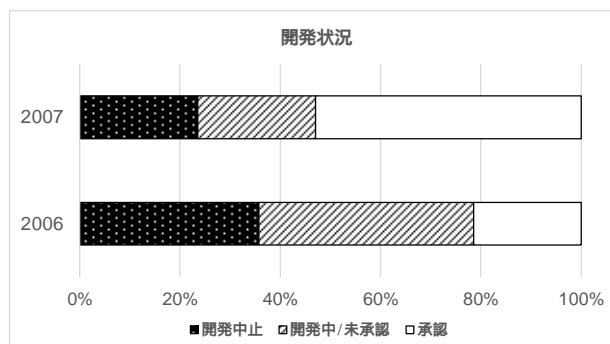


図 3

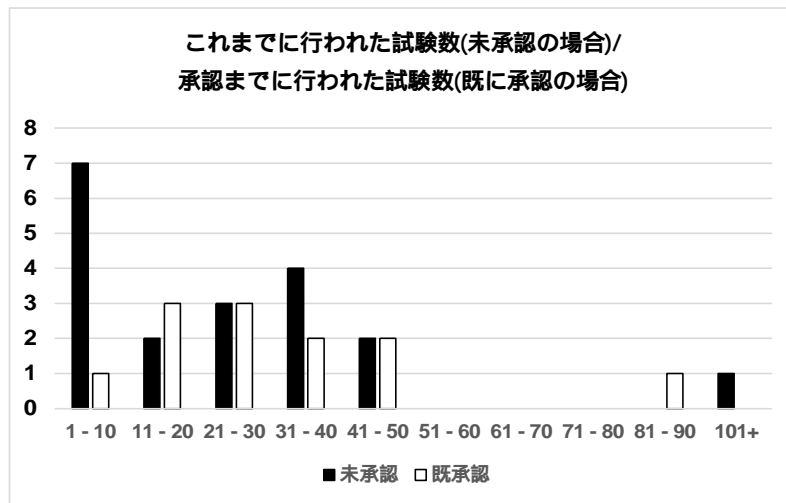


図 4

続いて、2006-14 年にはじめて第 I 相試験が開始された薬剤が承認される確率を time-to-event 解析により検討した(図 5)。10 年を経た段階での承認確率はおよそ 7% 前後となっており、こちらも冒頭に示した全ての薬剤における結果よりも低いものとなった。開始後 10 年間は一定のペースで承認確率が上昇していく。なお、承認までの期間が 1-3 年など極端に短いものについては、登録が確認された最も古い第 I 相試験以前にも試験が実施されている可能性がある。新規薬剤については、コードネームや一般名など、名称の変遷が著しく同一性の確認が困難な場合がある。こうした要因から、このような結果となった可能性もあり、今後確認を進めていく。このような薬剤同一性の確認に難航していることから、データベース化に大きな時間を要し、当初予定していたモデリングには至っていないが、今後データベースを完成させ、開発が長期化した薬剤の承認状況や、短期承認に至る要因、第 II 相試験の結果との関連等に注目し分析を進める。

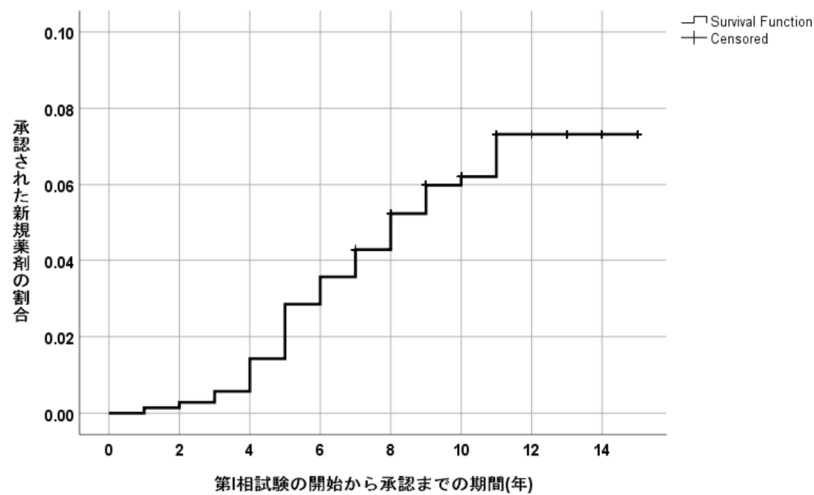


図 5

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 野島 正寛 | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 新薬開発における臨床試験後期相での開発中止確率とその関連要因 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Precision Medicine | 6. 最初と最後の頁 1233-1236 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|