

## バイオマーカーに関する大学とのレギュラトリーサイエンス連携事業

斎藤嘉朗<sup>#</sup>, 中村亮介, 前川京子

### Collaborative projects with academia for regulatory science studies on biomarkers

Yoshiro Saito<sup>#</sup>, Ryosuke Nakamura, Keiko Maekawa

Biomarkers are useful tools to be utilized as indicators/predictors of disease severity and drug responsiveness/safety, and thus are expected to promote efficient drug development and to accelerate proper use of approved drugs. Many academic achievements have been reported, but only a small number of biomarkers are used in clinical trials and drug treatments. Regulatory sciences on biomarkers for their secure development and proper qualification are necessary to facilitate their practical application. We started to collaborate with Tohoku University and Nagoya City University for sample quality, biomarker identification, evaluation of their usage, and making guidances. In this short review, scheme and progress of these projects are introduced.

Keywords: biomarker, regulatory science, guidance

#### 1. はじめに

医薬品の開発効率の低下が指摘されている。実際、米国の統計では、単位研究開発費あたりの承認医薬品数は、1960年代頃から低下の一途をたどり、2010年では50年前に比して約1/20に落ち込んだとの報告がある<sup>1)</sup>。臨床開発中止原因の約56%は有効性欠如、約28%は安全性懸念とされており<sup>2)</sup>、これらを非臨床または臨床試験初期の段階で捕捉可能となれば、より効率的な医薬品開発が可能となる。また、医薬品の臨床試験段階では、投与される患者数が限定されているため、発生率が低い副作用は検出されない場合が多く、市販後に明らかになるケースは多い。日本では2004年において、入院患者3,459人のうち、272人(7.9%)に重篤な副作用が発現し、46人が命の危険にさらされ、14人が死亡したとの報告がある<sup>3)</sup>。

近年、医薬品開発の効率化及び医薬品の適正使用に、「バイオマーカー」が有用であるとして注目されている。バイオマーカーは、米国の定義ワーキンググループにより、「客観的に測定され、評価される特性値であり、正常

な生物学的プロセス、病理学的プロセス、または治療的処置に対する薬理学的反応の指標」と定義されている<sup>4)</sup>。ゲノム及びタンパク質を中心に、アカデミアより多くのバイオマーカー候補が報告されているが、実用化に至ったものは少ない。この理由として、バイオマーカーの探索・検証や適格性評価の方法及び基準を示すガイダンスが存在しないことが挙げられる。このような状況を打破するため、革新的医薬品等及びその実用化に結びつく技術の開発・実用化促進のための評価ガイダンス作成及び当該分野における国とアカデミアとの人事交流を促進するため、「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」が平成24年度より開始された。

#### 2. 研究目標・連携体制

筆者らは、バイオマーカーに関する、1) 東北大学大学院薬学研究科(ゲノム薬理学)、2) 名古屋市立大学大学院薬学研究科(がん、個別化医療)の2つの課題に参画している。

2-1) 東北大学大学院薬学研究科(ゲノム薬理学)との連携事業(図1)

東北大学大学院医学系研究科で開発中のplasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 阻害剤TM-5509の非臨床及び臨床試験におけるゲノム薬理学の活用、関連する先端技術評価研究、及びこれらの知見を利用したガイダンス作成を目標に、医薬品医療機器総合機構を含めた3者で

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed:  
Yoshiro Saito; Division of Medicinal Safety Science,  
National Institute of Health Sciences,  
1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan;  
Tel: +81-3-3700-9528; Fax: +81-3-3700-9788;  
E-mail: yoshiro@nihs.go.jp

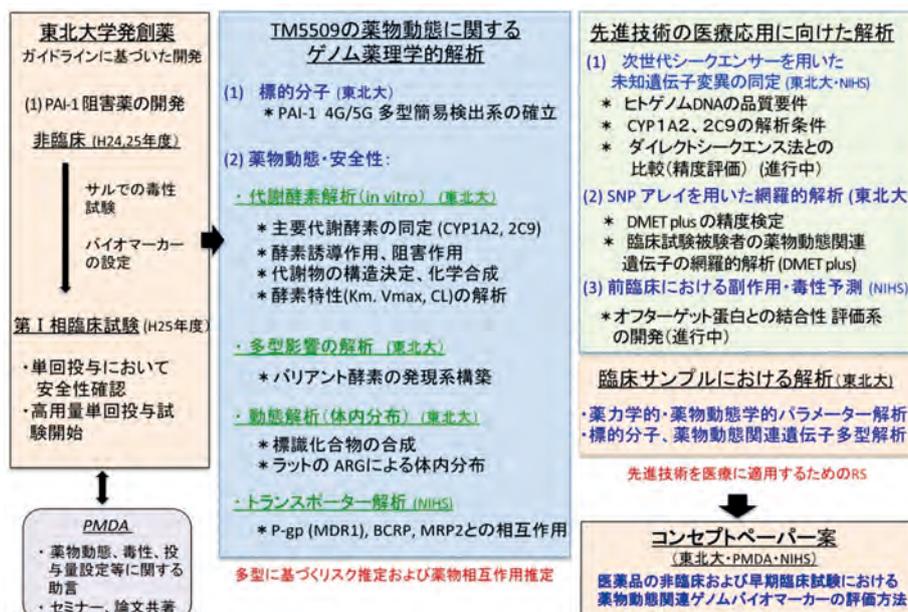


図1 東北大学との連携事業の概要

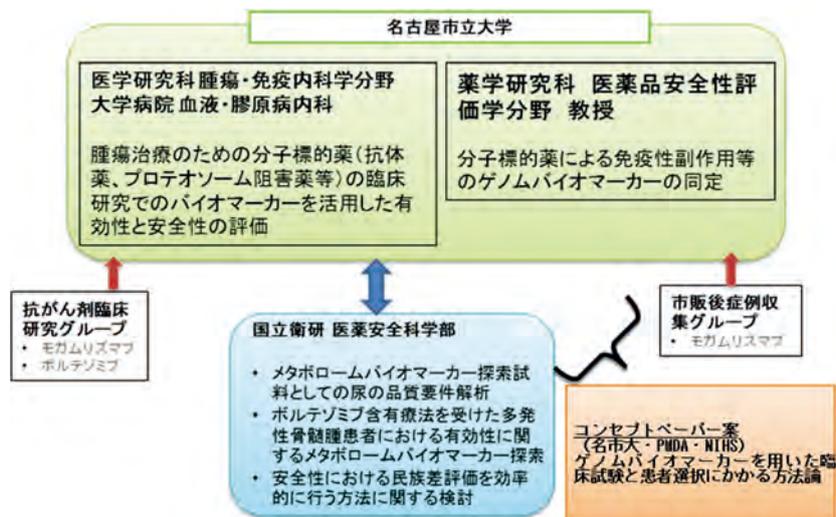


図2 名古屋市立大学との連携事業の概要

共同研究を行っている。国立衛研では、分担研究として、TM-5509の体内分布に関与する薬物トランスポーターの同定、ゲノムDNAの品質要件の検討、並びにオフターゲット効果評価法の確立を行っている。これまでにTM-5509と相互作用する複数のトランスポーター分子種を同定すると共に、ゲノムの品質要件に関し、増幅やシーケンス反応における配列の正確性に関する検討を行った。人事交流としては、東北大学より児玉進特任助教を国立衛研に迎えると共に、連携大学院協定を結び、斎藤と中村がそれぞれ医薬品評価学連携講座の客員教授及び客員准教授となり、講義等を行っている。特に、平成25年度には、ゲノム薬理学に関する日米欧のガイダンスの現状や未作成の項目に関して検討し、斎藤が「ファーマコゲノミクスに関する日米欧のガイダンスについて」と

題するセミナーを行った。本検討及びその後の議論の結果、本プロジェクトでは、「医薬品の非臨床及び第Ⅰ相臨床試験におけるゲノムバイオマーカーの評価方法」のリフレクションペーパーを作成することを目標に、まずはコンセプトペーパーの検討を開始した。

2-2) 名古屋市立大学大学院薬学研究科 (がん、個別化医療) との連携事業 (図2)

名古屋市立大学医学部を中心に開発されたヒト抗CCR4抗体モガムリズマブ及びプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブ等の分子標的薬を対象に、その有効性と安全性の予測バイオマーカーの探索・検証、関連する先端技術評価研究、及びガイダンスの作成を目標に、医薬品医療機器総合機構を含めた3者 (この他、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科及び京都大学大学院医学系研究科

が参加)で共同研究を行っている。国立衛研では、分担研究として、多発性骨髄腫治療に用いられるボルテゾミドを含む複数の療法に関して、投与前の血液を対象にメタボロミクス解析を行い、有効性・安全性の予測バイオマーカーを探索し、複数のバイオマーカー候補を見いだしている。また、尿中代謝物測定における採取試料の品質要件に関する確立研究を行った。人事交流としては、名古屋市立大学より田島陽子特任助教(平成26年8月より、桶本和男特任教授)を国立衛研に迎えると共に、前川と斎藤がそれぞれ客員准教授及び研究員となっている。またガイダンスとしては、「ゲノムバイオマーカーを用いた臨床試験と患者選択にかかる方法論」のリフレクションペーパーを作成することを目標に、まずはコンセプトペーパーの検討を開始した。

### 3. おわりに

プロジェクトもあと3年を切り、成果をまとめて論文化する時期となった。またガイダンスも案を取りまとめていくことが求められている。今後も各大学や医薬品医療機器総合機構と密に連携を取り、本レギュラトリーサイエンス研究を加速化していく予定である。

### 謝辞

本稿で記した内容は、厚生労働省「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」の支援を受け遂行したものであり、ここに感謝申し上げます。

### 引用文献

- 1) Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B: *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012;11:191-200.
- 2) Arrowsmith J, Miller P: *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013;12:569.
- 3) Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, Fukui T, Saito M, Hiraide A, Bates DW: *J. Gen. Intern. Med.* 2010;26:148-53.
- 4) Biomarkers Definitions Working Group: *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001;69:89-95.