

医薬品開発におけるバイオマーカーの利用

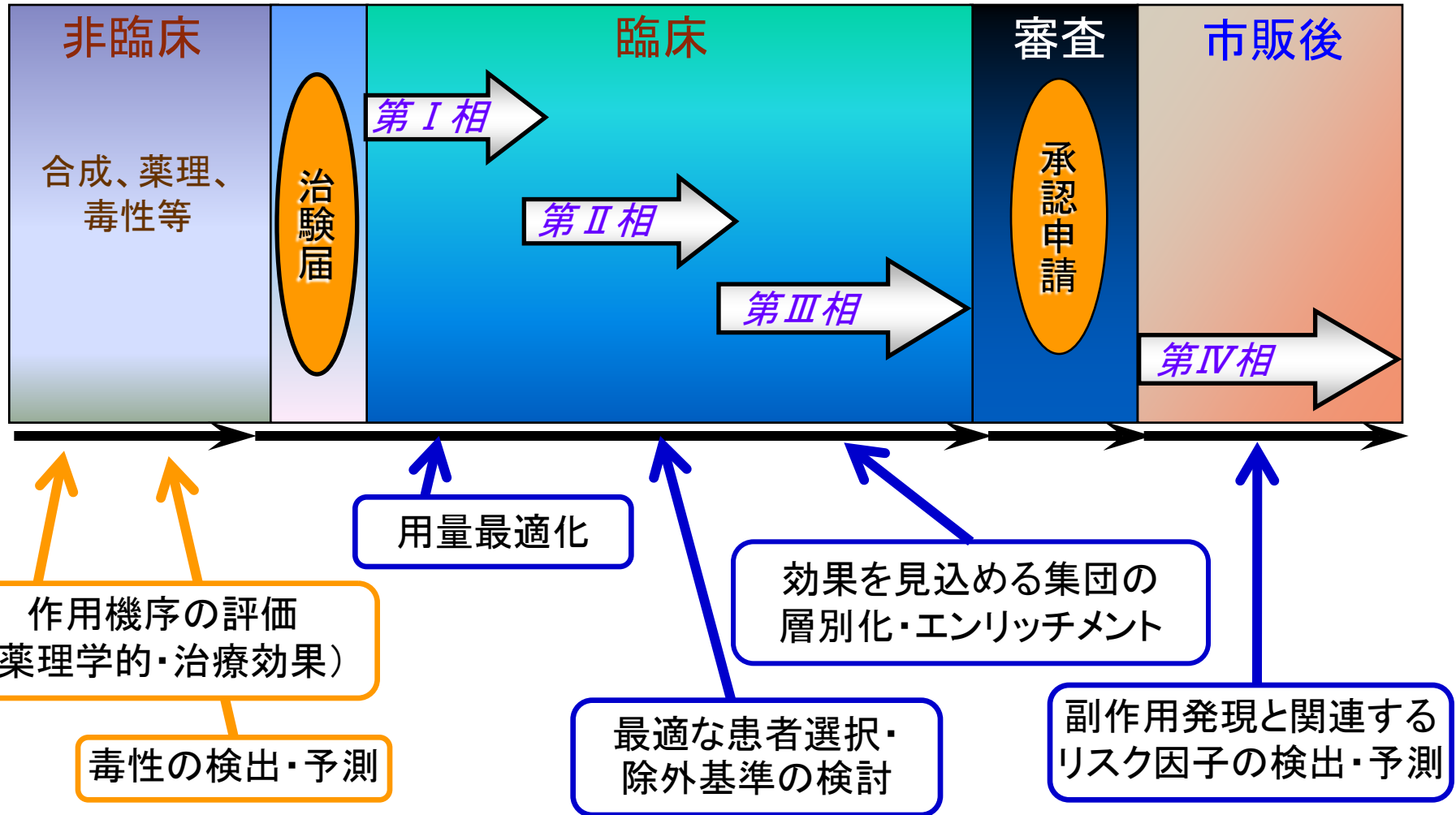
医薬品医療機器総合機構

新薬審査第二部

オミックスプロジェクトチーム

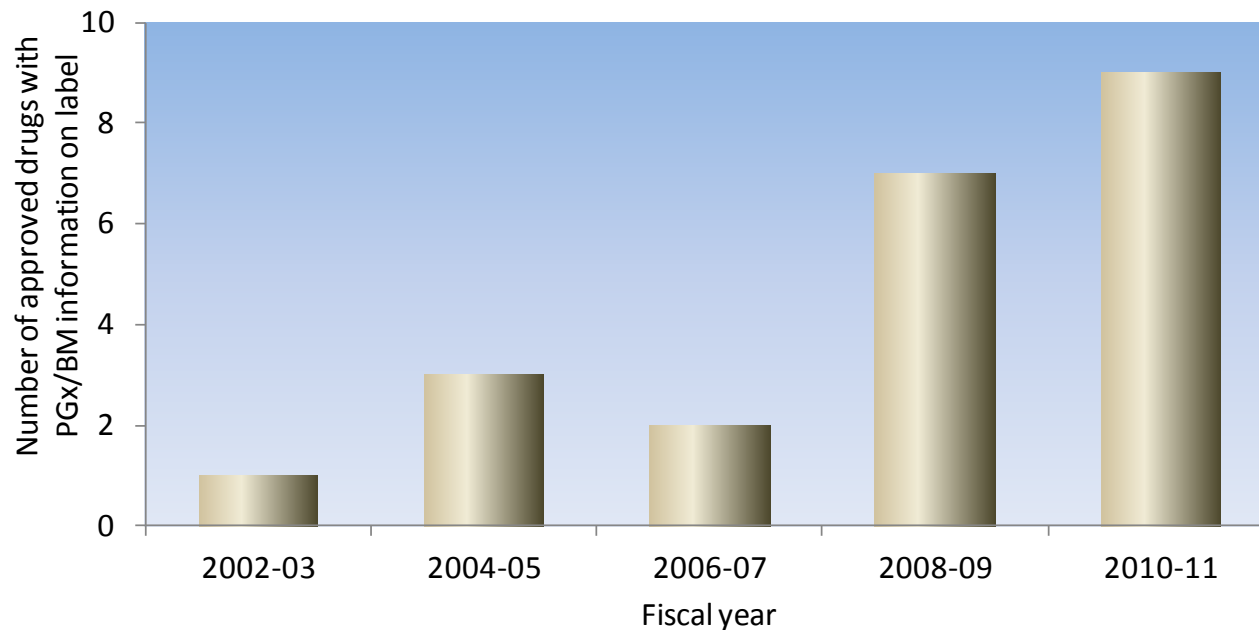
大坪 泰斗

新薬開発におけるバイオマーカーの利用可能性



バイオマーカーを利用して承認された医薬品の一例

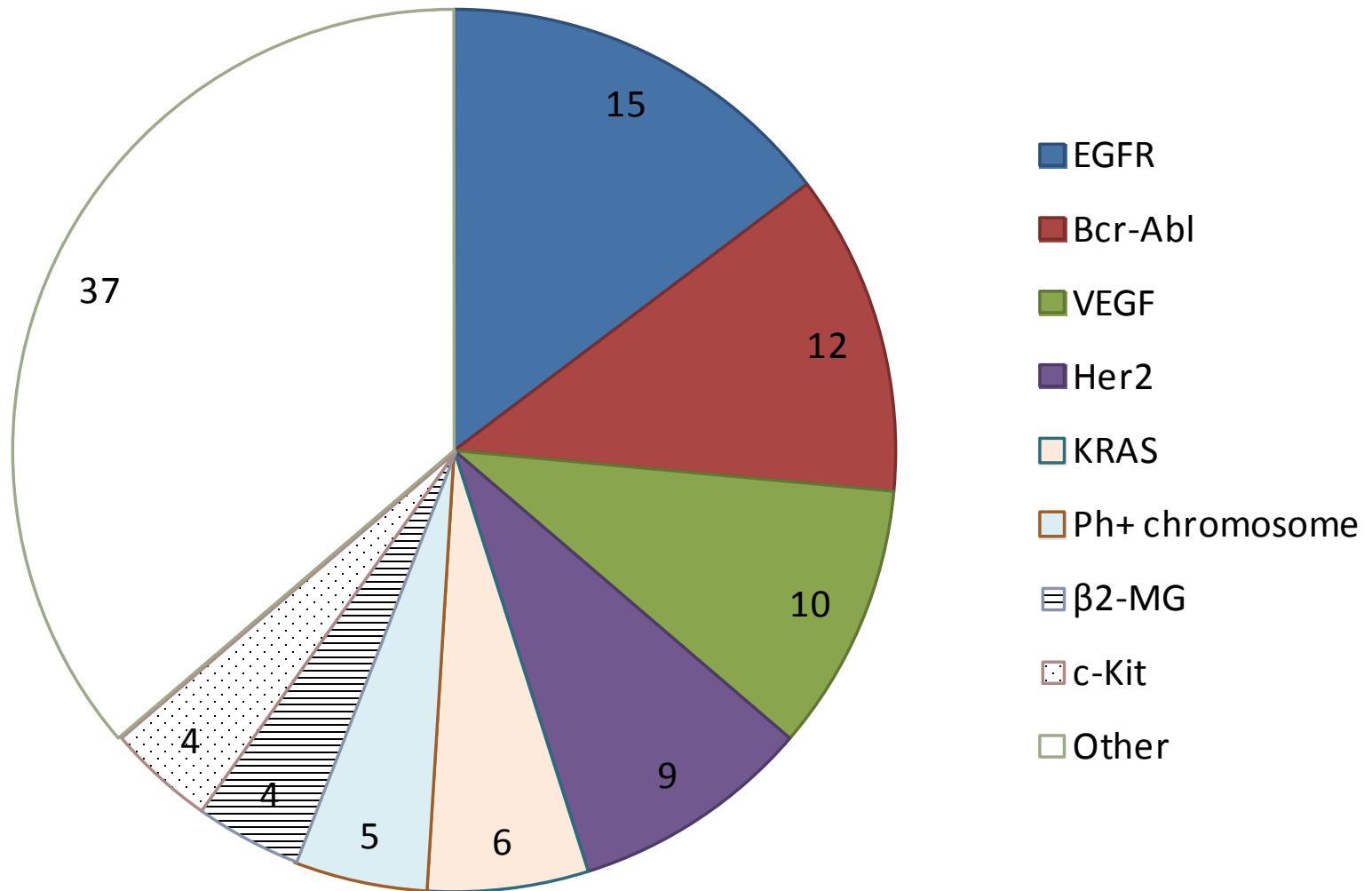
医療用医薬品の添付文書の「効能・効果」又は「用法・用量」に(ゲノム)BMに関する情報が掲載されている新薬の品目数の年次推移



過去10年間で、新薬開発におけるバイオマーカーの応用が進んでいる

Otsubo Y et al, Pharmacogenomics, 14: 195-203 (2013)

癌領域でのターゲットバイオマーカー



Ishiguro A et al, J Hum Genet. In press

機構の取り組み: PMDA Omics Project (POP) team

- 横断的基準作成プロジェクトのひとつ
 - 28名から構成: 新薬審査各部、医療機器審査部、信頼性保証部、安全部等
- 主な目的
 - オミックスに関するデータ・知識を共有 (PGx、プロテオミクス等)
 - オミックスと関連する規制について検討
 - 個別品目の評価とは関係しないデータの評価、解釈
- 主な活動
 - 企業やアカデミアとのミーティング (臨時・非公式)
 - PGx/BM相談
 - EMA/FDA合同ミーティング (joint voluntary exploratory data submissions: J-VXDS) への参加

-
- ここ数年の厚生労働省・PMDAの取り組み
 - ゲノム薬理学を利用した臨床試験に関する一般指針
 - ゲノムバイオマーカーの取り扱いに関する一般指針
 - ゲノム薬理学を利用した治験について(2008)、ICH-E16ガイドライン(2011)
 - 医薬品と遺伝子診断薬との同時開発の必要性
 - ゲノム薬理学と臨床試験デザインに関する一般指針
 - ゲノム薬理学データの承認申請時における取扱いの明確化
 - コンパニオン診断薬に関する通知、今後の課題

バイオマーカーの適格性確認

ICH E16: 薬物応答と関連する ゲノムバイオマーカー

08年6月から検討開始

09年6月 ガイドライン案に合意し、7月にパブコメを実施

10年7月 最終版完成

国内通知: 平成23年1月20日付

ICH E16:

薬物応答と関連するゲノムバイオマーカー:

適格性確認のための資料における使用方法の記載要領、資料の構成及び様式

はじめに.....	2
1 ガイドラインの目的.....	2
2 背景.....	2
3 ガイドラインの適用範囲.....	3
4 一般原則.....	3
ゲノムバイオマーカーの適格性確認に関する提出資料の構成.....	5
セクション1: 各極の行政情報.....	5
セクション2: 概要.....	5
緒言.....	5
ゲノムバイオマーカーの使用方法.....	5
方法及び結果.....	8
セクション3: 品質.....	9
セクション4 (非臨床) 及び5 (臨床): 試験報告書.....	10
略語.....	11

目的:

医薬品開発に関連したゲノム
バイオマーカーの**適格性確認**
のための資料を当局に提出
する際の様式を日米欧で統一

ゲノムバイオマーカーの使用法

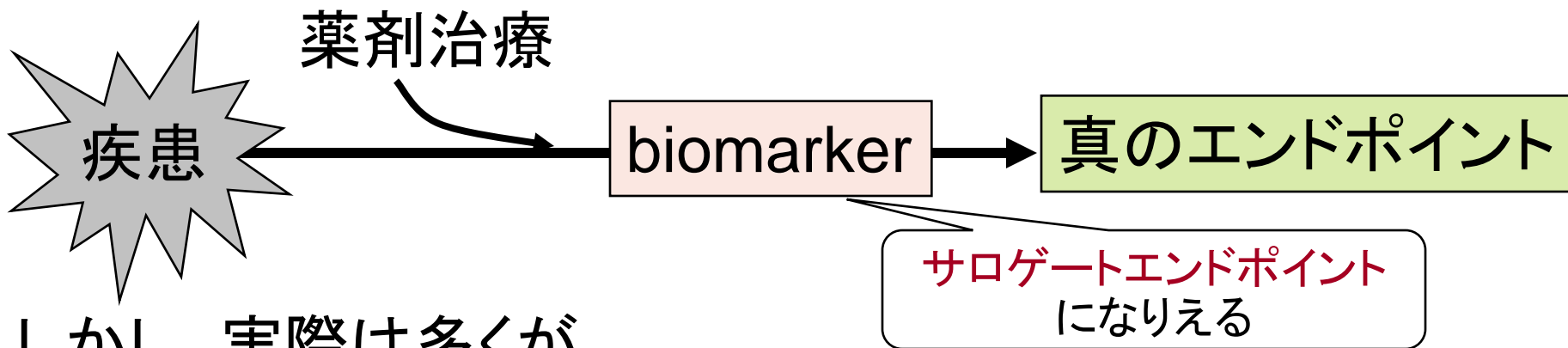
バイオマーカーの使用法は、使用領域、使用用途及び重要事項により規定できる。

- 使用領域(前臨床/臨床、薬理/毒性、有効性/安全性)
- 使用用途(患者選択、用量最適化、毒性/副作用予測)
- 重要事項(種、人種、地域性)

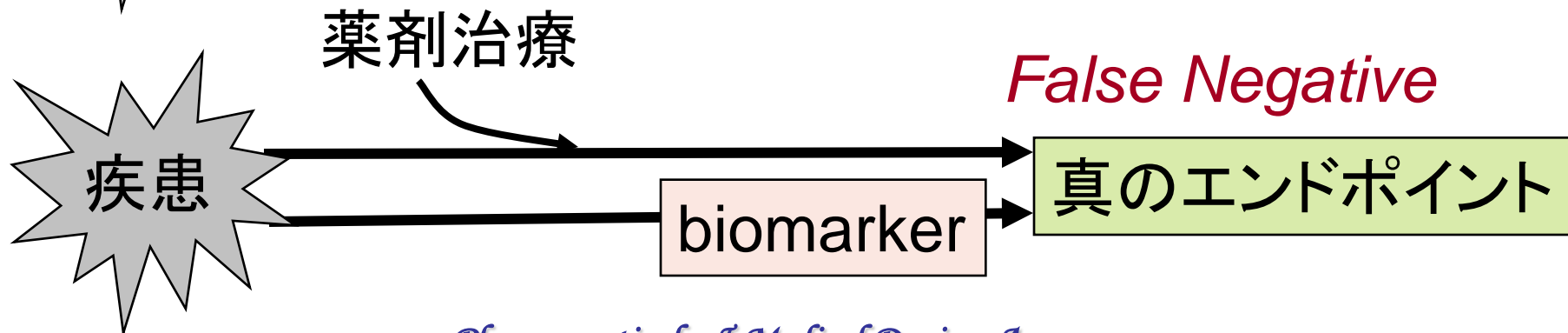
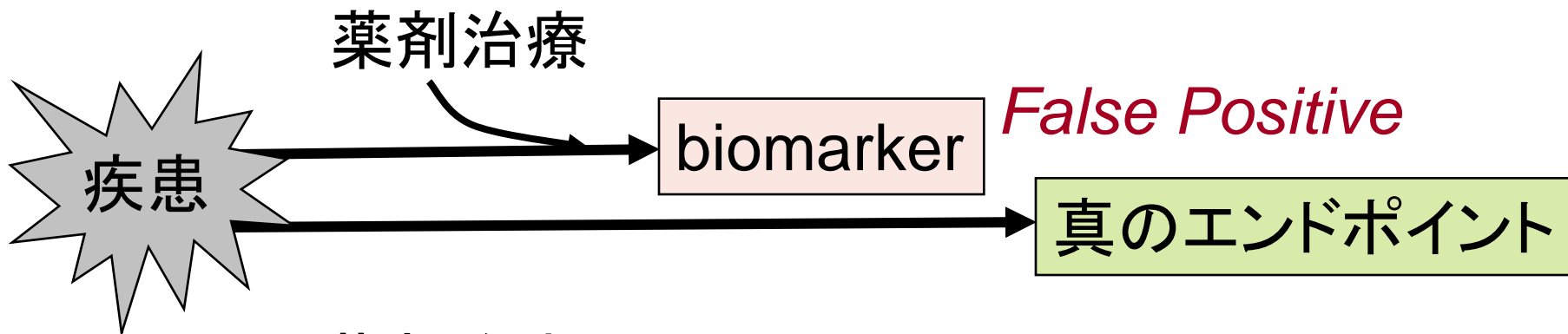
ゲノムバイオマーカーの使用方法に関する事例

ゲノム バイオマーカー (医薬品)	CYP2C9 (ワルファリン)	HLA-B*1502 (カルバマゼピン)
使用領域	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 臨床薬理 ▪ 薬物代謝 ▪ 安全性 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 臨床 ▪ 安全性
使用用途	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 患者選択(選択／除外、試験のエンリッチメントもしくは層別化) ▪ 患者に応じた用量最適化及び毒性／副作用／リスク最小化 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 患者選択(選択／除外) ▪ 安全性の予測及び副作用／毒性の機序
重要事項	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 特定医薬品 ▪ ヒト ▪ 遺伝子頻度 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 特定医薬品 ▪ ヒト ▪ 人種差(Han-Chinese)

どのようなバイオマーカーが必要か？



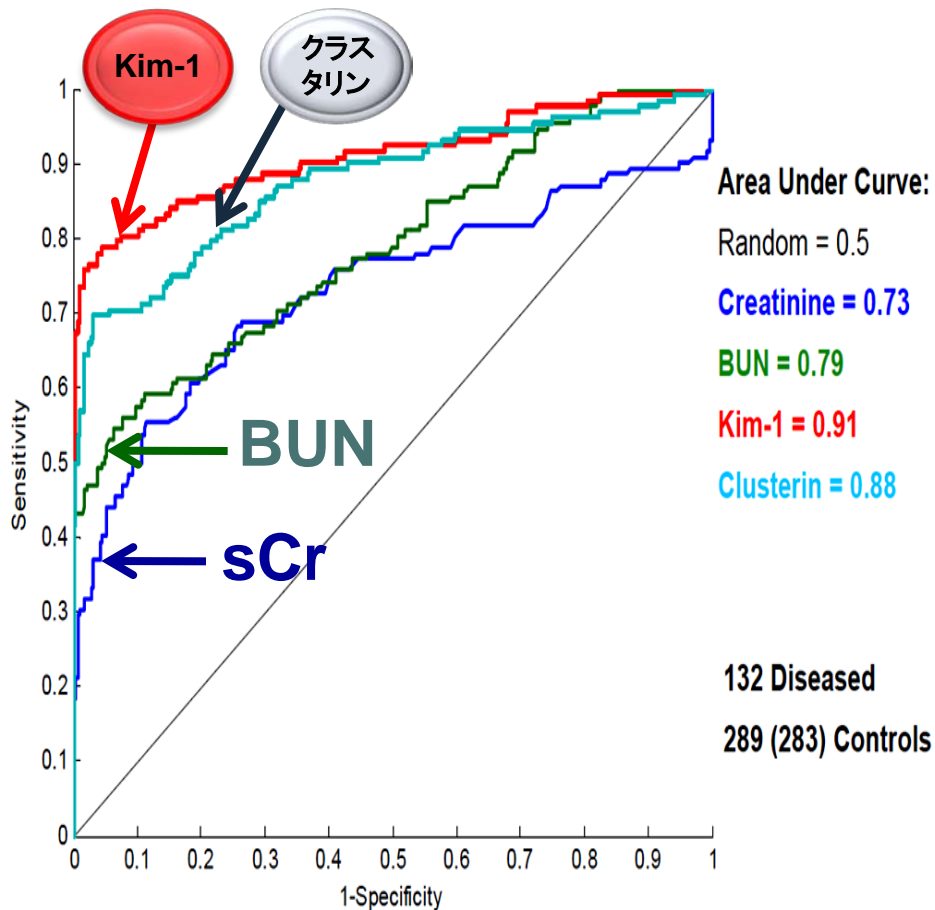
しかし、実際は多くが



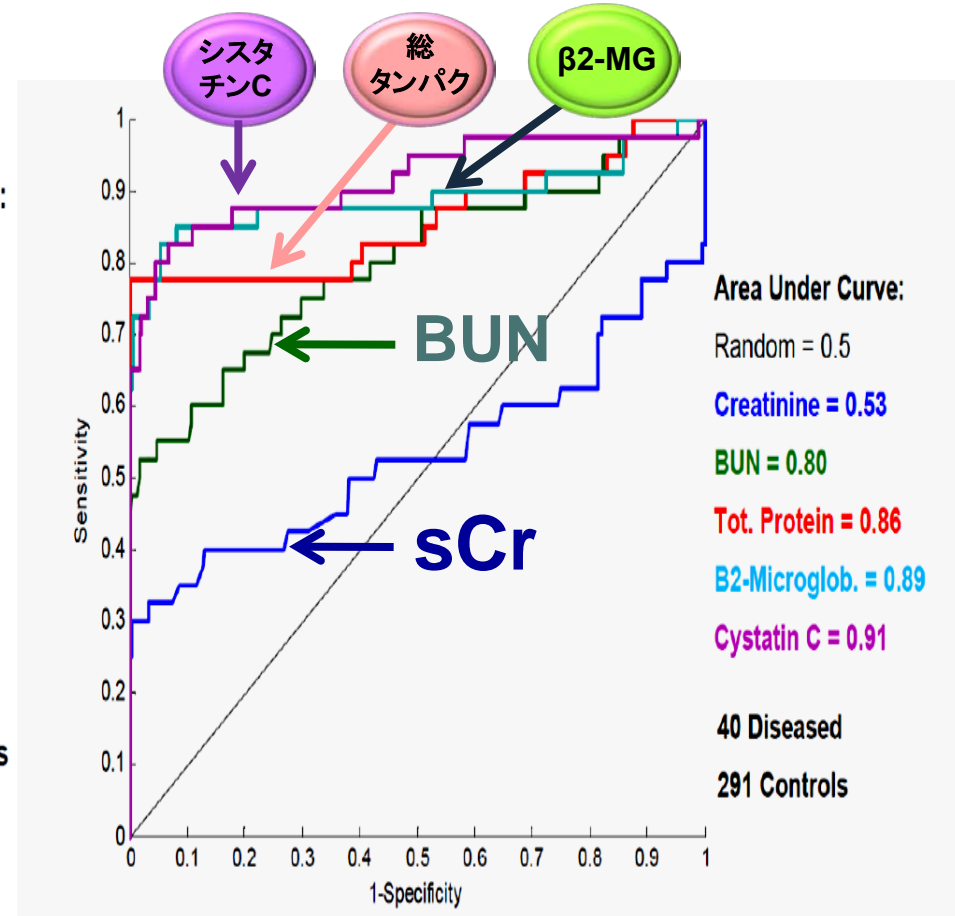
ラットでの腎障害とバイオマーカー①

PSTC data

尿細管障害



糸球体障害



http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/m03_pharma_kekka.html

<http://www.c-path.org/pdf/PMDAReportPSTCtranslation.pdf>

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

評価結果をWEBで公表

(別紙 1)

ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談に関する記録

平成 22 年 5 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

The screenshot shows the PMDA website interface. At the top, there is a navigation bar with the PMDA logo and the text '医薬品医療機器総合機構' (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency). Below the navigation bar, there is a search bar and a language selection dropdown set to '日本語'. The main content area is titled '新医薬品のファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談結果の公表について' (Disclosure of Consultation Results for New Pharmaceuticals Farmacogenomics and Biomarkers). The page is divided into several sections: 1. Farmacogenomics and Biomarkers Consultation, 2. Disclosure of Consultation Results, and 3. Consultation Results. The 'Consultation Results' section includes a table with columns for 'PMDAの相談結果' (PMDA Consultation Results) and 'EMA' (EMA). The table lists the following information:

PMDAの相談結果	EMA
<ul style="list-style-type: none"> 日本語 英語 FDA FDA NEWS RELEASE (2008.6.12) FDA, European Medicines Agency to Consider Additional Test Results When Assessing New Drug Safety Collaborative effort by FDA and EMEA expected to yield additional safety data 	<ul style="list-style-type: none"> Biomarkers First EMA-FDA joint biomarkers qualification process FINAL DOCUMENT (2009.1.22) Final conclusions on the pilot joint EMEA/FDA VXDS experience on qualification of nephrotoxicity biomarkers

At the bottom of the table, there are links: 'フロー図へ戻る' (Return to flowchart) and '医薬品の相談区分へ戻る' (Return to pharmaceutical consultation categories). The footer of the page contains the copyright information: 'Copyright 2010 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構'.

相談申込のあった下記のファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談において、相談申込者（以下、「相談者」）が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における評価の概略は、以下のとおりである。

記

受付日・受付番号	平成 21 年 8 月 12 日 ・ #P-BM1
相談の対象となったバイオマーカー	尿中腎障害分子 (Kim-1)、尿中クラスタリン、尿中アルブミン、尿中 Trefoil factor-3 (TFF3)、尿中シスタチン C、尿中 β 2-マイクログロブリン、尿中総タンパク
相談区分	ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談
相談申込者	Critical Path Institute's Predictive Safety Testing Consortium (PSTC)
担当部 (担当分野)	オミックスプロジェクトチーム

1. 提出された資料の概略

(1) 背景

薬剤誘発性の急性腎障害を早期に診断することは、障害の原因となっている薬剤の投与中止や障害の治療方針等を早期に判断するために重要である。現在のところ、血清中クレアチニン（以下、「sCr」）及び血中尿素窒素（以下、「BUN」）等が、臨床及び非臨床において腎障害のバイオマーカー（以下、「BM」）として使用されているが、特異度及び感度において十分とは言えない。

そこで相談者は、これら従来の急性腎障害の BM よりも特異度及び感度が優れた急性腎障害の新規 BM を探索するため、合計 23 の尿中 BM (アルブミン、 β 2-マイクログロブリン、Calbindin d28、クラスタリン、シスタチン C、EGF、GST α 、GST μ 、腎障害分子（以下、「Kim-1」）、Lipocalin2 (NGAL)、Macrophage Migration Inhibitory Factor、Monokine Induced by Interferon γ 、Interferon γ Induced 10Kda Protein、NAG、Osteoactivin、Osteopontin、Podocin、RPA1、Timp1、Trefoil factor-3（以下、「TFF3」）、総タンパク、Uromodulin (Tamm-Horsfall)、VEGF) について検討した。その結果、相談者は、現時点で 7 種類の新規 BM (尿中 Kim-1、尿中クラスタリン、尿中アルブミン、尿中 TFF3、尿中シスタチン C、尿中 β 2-マイクログロブリン、尿中総タンパク；以後特記しない場合、これらは尿中の BM であることを意味する) については、薬剤誘発性の急性腎障害の BM としての有用性が収集でき、特定の使用方法に関し適格性が確認されたと考え、その適切性を確認するために今般の相談を申し込んだ。なお、相談者は、当該 7 種類の新規 BM の適格性を確認するために、2008 年に FDA

ラットでの腎障害とバイオマーカー③

PMDAの結論の概略

- 新規バイオマーカーを判断の根拠として広く医薬品開発で使用する場合には、利用目的及び範囲等の**適格性を予め確認することが重要**
- 提出されたデータは、今後の医薬品開発における**基礎データとなり得る**
- 7種類の新規バイオマーカーについては、**ラットのGLP試験で、薬剤誘発性の急性腎尿細管変化又は急性糸球体変化・障害を検出することを目的とし、既存のバイオマーカー(sCr及びBUN)と併用した使用であることを前提とすれば、付加的な情報を与えるバイオマーカーとして受入れ可能**
- しかし、早期の**臨床試験(第I相試験等)**におけるこれらのバイオマーカーの使用については、**十分な適格性が確認されているとは言えず、個々に有用性を判断する必要があり、臨床試験の実施等を含め、今後の積極的な検討を期待**

http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/m03_pharma_kekka.html

ラットでの腎障害とバイオマーカー④

バイオマーカーの適格性

- 米国FDAや欧州EMAでも同様の見解を公表している。

http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/m03_pharma_kekka.html

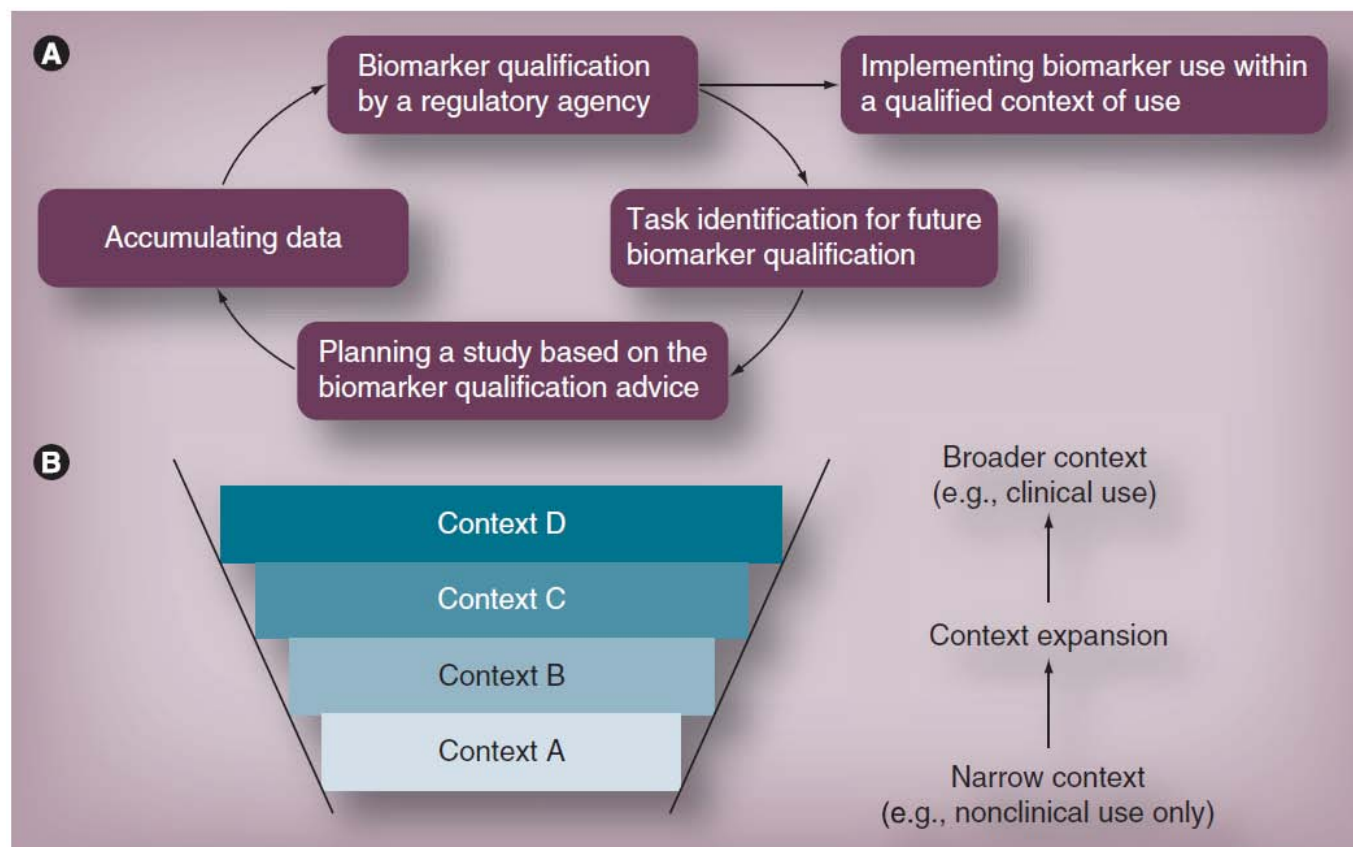
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/mes/biomarkers.htm>

- したがって、これら7つのバイオマーカー（KIM-1, アルブミン, 総蛋白, β 2マイクログロブリン, シスタチンC, クラスタリン, TFF-3)については、ICHの全ての審査当局が、適格性を確認したことになる。



医薬品の国際開発におけるバイオマーカーの利用を促進

段階的な適格性確認



A: 状況に応じた規制当局とのコミュニケーションの活用

B: 限定的なContextからより広い・一般的なContextへ適格性確認を拡大

Figure 2. Stepwise approach of a repeatable process for biomarker qualification in expanding the 'context of use'. (A) Steps for biomarker qualification and implementation

- 適格性確認のためには相当量のデータが必要
- より多くのバイオマーカーについて、適格性確認を推進
- 国際的連携の下、適格性確認を進めることが重要

Otsubo Y et al, Pharmacogenomics, 14: 195-203 (2013)

海外における事例

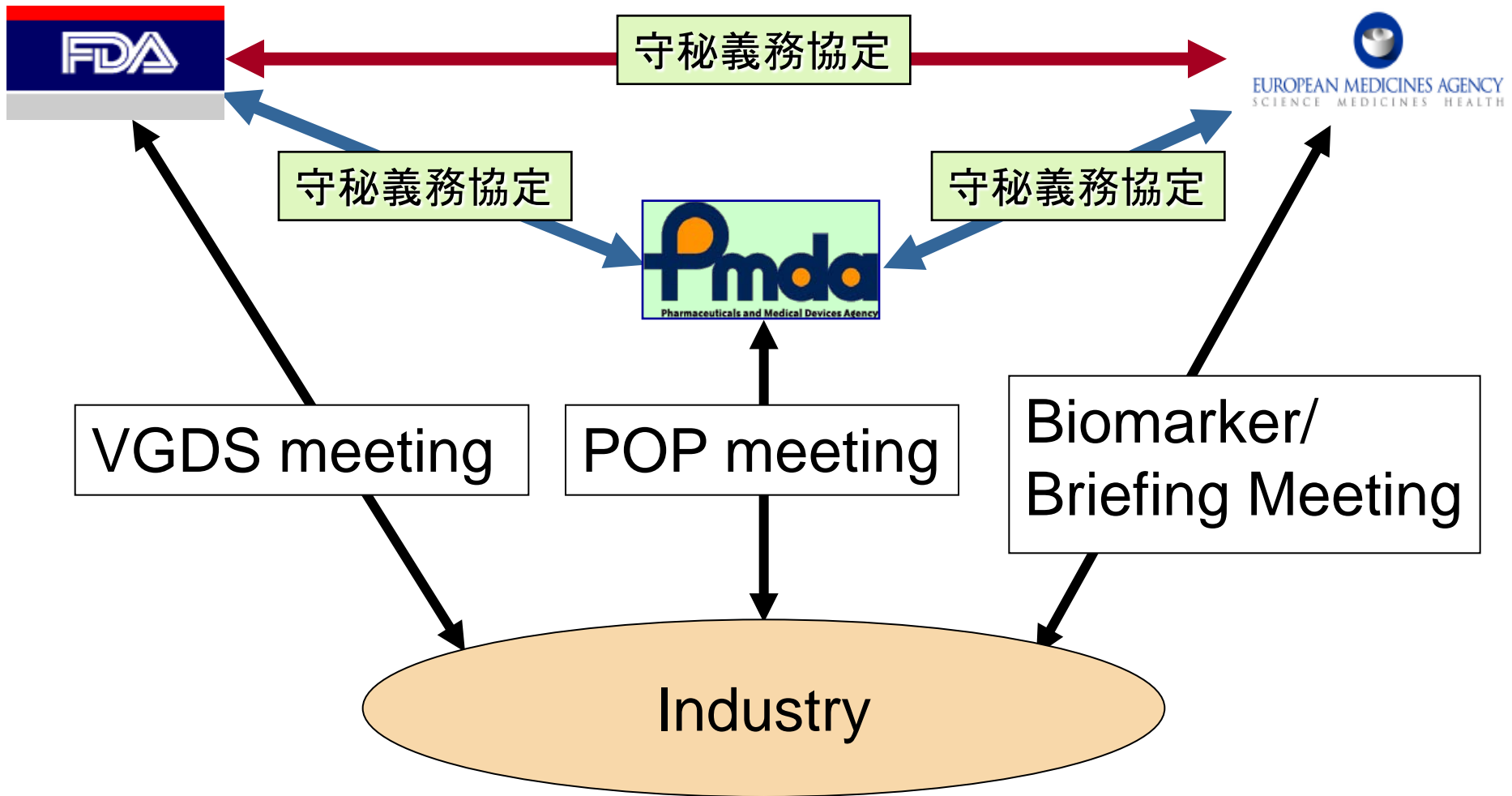
EMA、FDAが公表している適格性確認の例

Biomarker	Context of use	Qualified year
CSF A β 1-42, T-tau	臨床試験におけるエンリッチメント アルツハイマー型認知症(AD)発症リスクの高いMCI患者の同定	2011 (EMA)
Hippocampal volume (MRI)	AD疾患修飾薬の臨床試験におけるエンリッチメント	2011 (EMA)
PET amyloid imaging	臨床試験におけるエンリッチメント AD病理所見を有するpredementia AD患者の同定	2012 (EMA)
Circulating Cardiac Troponins T and I	ラット及びイヌ毒性試験における心毒性の評価	2012 (FDA)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000319.jsp&mid=WC0b01ac0580022bb0

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/ucm284076.htm>

日米欧三極での関係強化



POP: PMDA Omics Project

VGDS: Voluntary Genomics Data Submission

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency