平成 26 年 3 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長　　近藤達也　殿

科学委員会
委員長　入村達郎

科学委員会では、今般、下記について科学的見地からの議論をまとめました。
独立行政法人医薬品医療機器総合機構における通常業務にご活用ください。

記

医薬品の開発・承認審査に関わる個別化医療の現状評価に関する議論の取りまとめ
（医薬品専門部会・バイオ製品専門部会）

以上

平成 26 年 3 月 11 日

医薬品の開発・承認審査に関わる個別化医療の現状評価に関する議論の取りまとめ

医薬品専門部会　部会長　　入村　達郎
バイオ製品専門部会　部会長　　山本　一彦
医薬品専門部会　副部会長　佐藤　俊哉
バイオ製品専門部会　副部会長　赤池　昭紀

1.　はじめに

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）科学委員会の医薬品専門部会・バイオ製品専門部会合同専門部会（以下、本専門部会と略）は、個別化医療に関わる医薬品に関し、その積極的な推進と科学的根拠をさらに蓄積する方策に関して、科学的見地から議論を重ね、取りまとめを行った。

個別化医療とは、個々の患者の疾患の治療における選択において、個人差を重視することを指す包括的な呼称である。最近は特に、患者とその疾患細胞のゲノム情報や遺伝子発現情報などを、医薬品の作用や効果の予測に用いることを意味するようになった。医薬品が効果をもたらす対象患者を選別する事は、治療効果を高め、医療費の削減に寄与し、画期的な新薬開発の成功確率を高めるなど、有用である可能性が高い。がんに対する医薬品、特にいわゆる分子標的薬においては、特定の遺伝子の転座などに基づく特定のがん遺伝子産物の発現、特定の変異の存在などがその効果に影響を与えることが明らかとなり、それらの遺伝子変化を検出することが治療の選択肢を決定する上で重要な役割を担っている。これらと類似の可能性は、がん及びそれ以外の領域で使用される医薬品において飛躍的に増大し、医薬品開発においても重視されるに至ったのが現状である。

平成25年6月14日に関係大臣申し合わせにより策定された「健康・医療戦略」においては、研究開発の推進の一つに、最先端の技術に係る取組みとして、分子標的薬と、その治療薬の効果あるいは副作用のリスクを予測するための体外診断用医薬品（コンパニオン診断薬）の同時開発を推進すること、医薬品審査と連携したコンパニオン診断薬の評価手法に関する研究を推進すること、個別化医療の実用化促進に向けて、開発・評価手法に係る研究を強化すること、などが述べられている。

本専門部会ではこのような背景の下に、個別化医療重視が医薬品の開発と使用にどのようなインパクトを与えるか、また個別化医療の基盤となる技術、特にいわゆるコンパニオン診断薬の開発とその使用に関わる諸問題、医薬品の効果判定におけるバイオマーカーの

役割、それをエンドポイントとして使用する可能性などについて議論を重ねて来た。その結果をまとめたものが以下である。

2. 個別化医療に関わる医薬品開発の現状と問題点

2.1. がん領域における個別化医療

2.1.1. がんゲノム情報の個別化医療における役割

がんゲノム解析は次世代シークエンサーなどの解析機器開発が急ピッチで進み、パーソナルゲノムの時代をまもなく迎えようとしている。分子標的薬を中心とした創薬技術の進歩も相まって *BCR-ABL* や *c-Kit* 変異に対するイマチニブ、*EGFR* 変異に対するゲフィチニブ、エルロチニブ、*EML4-ALK* 融合遺伝子に対するクリゾチニブ、*BRAF* 遺伝子変異に対するベムラフェニブなどのドライバー遺伝子異常とその選択的阻害剤は高い抗腫瘍効果を示し、ゲノム解析情報に基づいた個別化医療の代表的成功例としてあげられる。最も進歩している肺腺がんでは、*EGFR*、*ALK*、*RET*、*ROS 1* などのドライバー遺伝子異常による個別化医療開発が進んでいる。さらに、患者個々の腫瘍組織を用いて分子標的薬の標的となる遺伝子異常を検出し、それに応じた分子標的薬を選択するクリニカルシークエンス解析が米国先端施設を皮切りに急速に普及し、究極の個別化医療ともいえるゲノム診療体制が開始されつつある。このような環境変化から、がん種別ではなく臓器を超えてゲノム異常に応じた治療薬開発を行おうとする臨床試験の試みも行われつつある。しかし、例えば同一の *BRAF* 遺伝子変異（V600E）であっても、*BRAF* 阻害剤ベムラフェニブが悪性黒色腫では高い奏効率を示すのに対して、大腸がんでは単剤での奏効率は低い。その原因として、大腸がん *BRAF* 変異例では側副経路や *EGFR* の活性化などの併存が示唆されており、克服のために他の活性部位を抑える分子標的薬を含めた 2-3 剤の併用試験が開始されている。すなわち、がん種個々あるいは同一がん種でも個別の腫瘍ごとに異なるゲノム異常も示唆されており、今後の各種臨床試験結果を待たねばならない。いずれにしても、このようなゲノム解析による個別化医療は多数の希少集団を産み出し、開発を進める上では大規模スクリーニングが必須となることから、コストや試験期間の増大が大きな課題となっている。

一方、急速に報告数が増えつつある全エクソン解析結果などからは、同時に分子標的薬の限界も示されている。すなわち、ドライバー遺伝子異常の出現頻度は固形がん全体でみれば少なく、大半の症例では同一症例で多数の遺伝子異常が認められており、ゲノム解析のみでの個別化医療は一定の限界がある。がん個別化医療を実現するにはエピゲノムや他のオミックス解析などを含めた包括的なアプローチが今後加速すると予想され、がん治療薬が多様化する可能性が高い。

2.1.2. 非ゲノム情報の個別化医療における役割

HER2 に対するトラスツズマブや CD20 に対するリツキシマブなど細胞膜表面蛋白質発現を標的とした主として生物学的製剤（※）による個別化医療もすでに現場の医療に普及している。主として免疫染色や fluorescence in situ hybridization （FISH）などの手法でその診断はなされてきたが、in situ hybridization （ISH）、免疫染色、トランスクリプトーム解析などのいずれの結果が臨床効果と相関するかは個々の状況によって異なっており、臨床試験での結果から効率的な診断法が設定されているのが実情である。また、上述のクリニカルシークエンス解析に遺伝子増幅や融合遺伝子などを加えた診断パネルも徐々に普及し、ドライバー遺伝子異常のみではなく、包括的な診断による個別化医療を目指す動きもみられる。

さらに最近では、プロテオーム、メタボローム、トランスクリプトーム、エピゲノム解析なども加えた多層オミックス解析により個別化医療を目指そうとする動きも始まりつつある。これらの個別化医療実現には多数の新規医薬品の創出とともに、膨大なデータ解析を行うバイオインフォーマティクスの人材確保やコストの低減化などが大きな課題である。個別の開発試験のみではなく、同時に費用対効果を含むがん治療全体を見据えた効率的開発戦略とその評価も十分な検討がなされるべきであろう。

※：本取りまとめでは、「生物学的製剤基準に収載された製剤」を指すのではなく、抗体医薬品などを指す。

2.1.3. がんのコンパニオン診断薬開発をめぐる諸問題

現在のがん治療薬開発において、その薬剤の治療効果を正確に予測するバイオマーカーの開発、すなわちコンパニオン診断薬開発は薬剤の効果を最大限に引き上げ、開発試験での成功確率を高める上で極めて重要な要素である。そのためには開発早期の段階で薬剤の作用メカニズムとその効果発現の実証を行う、いわゆる proof of concept（POC）試験の綿密な計画と実施が求められる。理想的には第Ⅲ相比較試験開始前に効果予測バイオマーカー診断法を確立することが望ましいが、現実には早期開発試験段階での限られた症例と短い経過観察期間の中で臨床効果との相関を見極める必要があり、特に ISH や免疫染色などでは客観的かつ効果的な診断法を確立するために様々な手法を用いた柔軟な対応が必要となる。また、組織の不均一性による影響を除外できるような緻密な解析法や、血液サンプルを用いた circulating tumor cell（CTC）による診断や、血中のエキソソーム解析などのいわゆるリキッドバイオプシーの開発なども今後進むものと予想される。

肺腺がんで見られるような多数のドライバー遺伝子異常に基づいた治療薬開発が進む分野においては、個別のコンパニオン診断法、複数の遺伝子異常を同時に診断するマルチプレックス診断パネル、包括的なゲノム解析パネルなどの手法のうちどれを用いるのか、あるいはマルチプレックスや包括的なゲノム解析パネルでのプレスクリーニング後に個別のコンパニオン診断を実施するのか、など新たな問題が生じている。すでに開発試験では、各種ドライバー遺伝子異常に基づいた試験が同時並行で展開中であり、開発試験の効率化を図る上では包括的なスクリーニングとその結果の共有が必須である。このような場合の企業間の同意や規制面でのデータの有効利用なども検討が必要になると思われる。

以上のようなコンパニオン診断薬開発の重要性とその課題は、昨今開発が盛んとなりつつある免疫調節分子を標的としたがん治療薬開発などでも同様である。

2.1.4. がんの個別化による患者集団の希少化がもたらす問題点

ドライバー遺伝子異常とその治療薬による個別化は多くの希少集団を産み出し、それらの頻度はいわゆる希少がんの頻度より少ない場合も多く、現在進行中のこれらの開発試験においても希少がんでの開発試験と同様の問題が生じている。たとえば肺腺がんでの事例では、*EGFR* 変異を除けばいずれの遺伝子異常も 5%以下である。したがって、数百例規模の第Ⅲ相比較試験を実施するには、1 万例を超える症例のスクリーニングが必要となる。大規模なスクリーニングネットワークの構築や膨大な検査コストを低減するための包括的なスクリーニング検査法の開発などが必須となる。すべての希少集団を対象とした第Ⅲ相比較試験の実施が現実的に可能かどうか、第Ⅱ相試験レベルでの承認が可能かどうか、その場合の基準をどのように設定するかなど、安全性の担保の問題も含めて十分な議論が必要と考えられる。

ゲノム解析や多層オミックス解析などはまだ一部の先端的施設で実施されているに過ぎないが、このような希少集団の治療開発は多数の施設で包括的検査体制が普及しないと現実には十分に進まない。

2.2. 免疫･炎症性疾患領域における個別化医療

2.2.1. 免疫･炎症性疾患の個別化医療推進に寄与するバイオマーカーの種類

免疫･炎症性疾患の治療効果を予測・判定し、患者を個別化するためのバイオマーカーは患者検体で測定されるが治療薬の種類によって測定の対象は異なる。そこで、個別化のためのバイオマーカー利用の現状と今後の展望について、免疫･炎症性疾患の代表であり、分子標的治療の進歩が著しい関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis: RA）を一例として以下に述べる。

2.2.2. RA の臨床評価と治療

RA は、自己免疫学的機序を背景に発症する破壊性関節炎を特徴とし、適切な治療が行われなければ 10 年後には RA 患者の約半数が寝たきりに至り、平均余命は 10 年程度短いとされる。不良な予後を規定する最大の要因は関節破壊であり、それは疾患活動性の累積による。まず、疾患活動性をコントロールし、それによって関節破壊を阻止する戦略がとられる。疾患活動性の評価には、Disease Activity Score 28 （DAS28）、Simplified Disease Activity Index （SDAI） 、Clinical Disease Activity Index （CDAI）などが用いられている。DAS28、SDAI には、バイオマーカーとして、赤血球沈降速度（ESR）や C 反応性蛋白質 （CRP）が組み込まれている。関節破壊の評価は、単純 X 線を用いた van der Heijde modified Total Sharp Score （mTSS）が用いられるが、スコアリングは経験を積んだ読影者が必要である。また、身体機能評価には、Health Assessment Questionnaire-Disability Index （HAQ-DI） が用いられている。RA の治療目標は、まず臨床的寛解であり、関節破壊の進行を阻止し長期にわたって身体機能を最大化することが「目標達成に向けた治療（Treat to Target: T2T）」として認識されている。

メトトレキサート（methotrexate: MTX）は禁忌がなければ第一選択薬として使用される中心的薬剤である。予後不良因子があり、高疾患活動性の症例では、生物学的製剤である TNF 阻害剤の MTX との併用が考慮される。また、TNF 阻害以外の生物学的製剤も登場しつつある。従って、上記の臨床評価を的確に行うことが、治療上重要であり、また新たな治療薬の開発においても必須となる。一方、これらの多様化する治療薬は、すべての患者が同様な反応を示すわけでなく、副作用も多い。また、高価な点から経済的な負担も多い。したがって治療薬を如何に適切に選択するか、中止することは可能かなどの予後予測などのため個別化医療が必須の領域である。

2.2.3. バイオマーカーによる RA 治療薬の有効性・安全性の予測

免疫･炎症領域において使用されているバイオマーカーとして、急性期反応物質である ESR、CRP、自己抗体であるリウマトイド因子、抗シトルリン化蛋白質抗体（抗 CCP 抗体）などが知られている。リウマトイド因子及び抗 CCP 抗体は、予後不良因子としても、日常診療に役立っている。治療薬の進歩に伴い、より特異性の高いバイオマーカーが求められている。より有効なマーカーは日常診療下においてより良い治療薬の選択に寄与するとともに、その開発に役立つことが期待される。例えば、赤血球ポリグルタメート化 MTX レベルは細胞内に取り込まれた MTX の量を反映しており、有効性･安全性との関連を明らかにする試みなどがなされている。炎症性サイトカインの血中レベルと MTX の治療効果の関連

が検討され、MTX 投与中の関節破壊進行と関連するバイオマーカーとして血中 IL-6 レベルの有用性が示されている。

RA に対して世界的に承認されている生物学的製剤の標的は、炎症性サイトカインとその受容体（TNFα、IL-6 受容体、 IL-1β）、細胞表面分子（CD20、CD80/86）である。TNFα と IL-6 の二つのサイトカインは RA 患者体内でネットワークを形成し、その両者を抑制出来たときに TNFα 阻害の臨床的有効性が最大化されることから、TNFα と IL-6 標的治療に有効性を示す患者群は、大きく重複している可能性が高い。標的が適切であれば、有効性を規定する因子としての第二は、生物学的製剤、特にサイトカイン阻害製剤の血中トラフ値である。トラフ値を規定する要因は、ベースライン標的分子量、血中薬物濃度、抗薬物抗体、Fc 受容体親和度などであり、これを有効性･安全性を予測するためのバイオマーカーとして臨床応用しようとする試みがある。バイオマーカーによる患者の個別化は、次世代の RA 治療薬において、開発当初から考慮することが必要になると考える。

2.2.4. 免疫･炎症領域における患者個別化の意義

RA における生物学的製剤の有効性は従来薬に比べ高いものの、標的の異なる各製剤によって、寛解導入は 0～70%と全例に導入出来ないこと、寛解導入出来たとしても全例で寛解導入の維持が困難であること、寛解維持後休薬しても寛解が維持できる例は 20～40%に留まること、など、患者によって治療反応性が異なる。また、重篤副作用も投与 6 ヶ月間で 2.5～7.5%に出現し、その出現率も異なる標的製剤で差異がある。RA を含めた免疫・炎症性疾患においては、TNFα、IL-6 受容体、IL-12p40、CD80/86、CD20、BAFF、VLA-4 などを標的とする既存の製剤や､開発が進められている新規標的（IL-6、IL-17､IL-17 受容体､IL-20、GM-CSF 受容体など）が適した患者群を同定する個別化の試みは、個々の患者に大きなメリットをもたらすだけでなく、社会全体として有益な治療法がより多くの患者に届けられ、医療経済学的にも無用な治療を排除できる点から意義が大きい。

免疫・炎症には、数多くの免疫担当細胞や種々のサイトカインをはじめとする分子など多くの要素があり、現時点で個別化医療のための明確な方向性が確定しているわけではない。しかし、たとえば RA では疾患関連遺伝子座が 101 同定されており、これらの組み合わせで RA が亜群に分けられる可能性がある。HLA-DR 分子の特定の領域に共通するアミノ酸配列（shared epitope）を有する患者は明らかに関節破壊が進行しやすい。また、患者由来の各種細胞で発現している遺伝子、発現蛋白質、保有する自己抗体の種類など、患者を個別化するマーカーは多く存在している。実際に抗 CCP 抗体が陽性の RA と陰性の RA では、疾患活動性や関節破壊が明らかに異なっており、前者でより積極的に生物学的製剤を用いるべきだとする考え方が治療の現場には広がっている。

2.3. ファーマコゲノミクス（ゲノム薬理学）と医薬品開発

2.3.1.ゲノムバイオマーカーの役割

個別化医療におけるファーマコゲノミクスの利用例としては、個人差による副作用の予測、個別化医療におけるゲノムバイオマーカーの役割、医薬品開発における役割の 3 点が検討された。ファーマコゲノミクスは医薬品の吸収、分布、代謝、排泄などの薬物動態（PK）関連蛋白質と薬効・副作用（PD）関連蛋白質の個体間変動におよぼす遺伝的因子の影響を明らかとする手法である。PK 関連遺伝子の多型が血中暴露に及ぼす影響については、重要な代謝酵素、トランスポーターについて解析が進み、今後開発される新規医薬品に関しても、遺伝的因子の影響を予測できるようになっている。この予測を的確に行うためには、薬物動態を支配する代謝酵素、トランスポーターの寄与率を *in vitro* 試験で知ることが重要である。代謝酵素については、個々のアイソフォームを特異的に阻害する阻害剤が知られており、高い精度で予測できるようになっている。トランスポーターについても、研究が急速に進んでおり、近いうちに代謝酵素と同様の予測ができるようになるものと期待される。

2.3.2.副作用などの予測

近年、血中濃度推移、標的組織中濃度、副作用関連組織中濃度も含めて薬物動態を予測できる生理学的薬物速度論 （Physiologically-based Pharmacokinetic: PBPK）モデルなどの数理モデルによる薬物動態予測を、臨床試験の必要性の判断、投与量の設定に活かそうという動きがある。投与方法、投与計画の妥当性の確認や薬物間相互作用など使用上の注意の適切な設定などにあたり、様々な背景を有する患者の薬物動態をできる限り正確に予測することが重要である。そのためには PBPK モデルなどの数理モデル解析の重要性を認識し、それに対応出来る審査体制を整えることが望ましい。

PBPK モデルは、薬物間相互作用の予測、PK 関連遺伝子の変異の存在時、高齢者、小児、腎障害時、肝障害時における薬物動態・薬効などの予測にも適用されようとしている。その根幹には、多種の薬物、多様な患者側の背景のすべての組み合わせにおいて臨床試験を行うことは不可能であるという考えがある。こうした考え方に基づき、薬効・副作用発現組織への能動的な取り込みクリアランス、受動輸送による輸送クリアランス、細胞内からの排出・排泄クリアランス、細胞内代謝クリアランスなどを分離して推定することが必要となる。比較的稀な副作用の検出や小児での薬物動態測定などに関しては臨床試験の実施は困難であることから、人種差や生活習慣などの要因、肝臓・腎臓などの臓器機能の変動を加味し、遺伝子多型を含むゲノム情報を網羅するデータベースを基に、コンピュータ上

で Virtual person を発生させることにより、これらの事象についても予測できるようになるものと期待されている。

今後、病態、生理的状態に伴う各種代謝酵素やトランスポーター、創薬標的蛋白質の量・質の変動に関するデータが蓄積されることにより、将来的には、薬物間相互作用を避けることのできる医薬品、個人間変動や病態による影響を受けにくい医薬品、治療域の広い医薬品の開発につなげることができるものと期待される。

3. 個別化医療に基づく治験の現状と問題点、特に個別化医療の推進に伴って発生する患者情報・遺伝子情報の取扱い

今後の個別化医療推進において、個人情報はゲノムだけに関わらず、エピゲノム、プロテオミクス、リピドミクス、臨床情報など膨大な情報の集積である。また、治験に参加する患者にとって、自らのゲノムやこれらのオミックス情報を、自らが得るべきベネフィットとなるような仕組みを作っていくことも必要と考えられる。すなわち企業が全ゲノム情報やオミックス情報を基に、医薬品の開発を目指す場合に、それらの情報は、依頼者側の所有物なのか、患者自身の所有物なのか、それとも全国民の所有に帰属するべきなのかの議論を進める必要がある。現時点では、治験時に得られたサンプルに関する全ての所有と情報が、患者の同意のもとに製薬企業に独占されることになっている。この際、同意の取得方法と、集められたサンプルが二次利用できるかについては、日本と海外で温度差がある。国際共同治験などで日本人のゲノムデータが、海外に流出していることも問題である。また、本来、患者個人に帰属する情報が一企業だけに独占されていることも問題であろう。同様な疾病に対する医薬品の開発に際して、それ以前の開発に用いた情報を有効に利用することは、省力化だけでなくより科学的な医薬品の開発にもつながると考えられる。

このような視点からは、日本の国民が関与した治験のデータとそれに付随した患者サンプルを国民に還元するというシステムとそれを遂行する権限を有する国の組織の設立が期待される。すなわち医薬品開発と関連した情報やサンプルについては、国民の共通の財産としてその後の科学的研究と新薬の開発に使えるという国民的合意とそれを可能にするシステムに対する議論が必要であろう。国主導のバイオバンクを含めた医薬品開発情報システムができれば、これらの点に関して飛躍的な前進が期待できる。例えばゲノム解析に関しては、現在の治験では、関係する遺伝子だけを解析しているが、全ゲノムを読んでデータベースとしてバンクにストックし、第三者委員会によって認められた研究者が、それらにアプローチできるようなゲノム情報の共有化のシステムが望まれる。

4.　おわりに

医療は元来個々の患者の治療を目指すものであり、個別的な側面を有している。しかし、個別化医療が強く認識されるようになった背景には、ゲノム科学の進展によりヒトの遺伝的な多様性が確認されたことがある。本文に述べて来たように、多くの疾患の発生と進行に、遺伝的な多様性が重要な影響を与える。医薬品の効果という側面から見ると、疾患に直接関わる遺伝子や、医薬品の吸収、分布、代謝、排泄などに関わる分子の遺伝的な多様性が、治療効果や有害事象発生に個体差をもたらすことが明らかとなった。このような科学的な背景を、より効果的な薬をより多くの患者に届けるために役立てることが必要である。本意見の取りまとめでは、比較的研究が進んでいる三つの領域を取り上げ、レギュラトリーサイエンスの発展が求められる方向がそれぞれ異なることも述べた。これらの知見を承認審査業務に活用するためには、研究の発展を待つべき点も多い。現状を評価し、問題点を提示するため、本文を公表するが、追加、改訂などを今後も進める必要があることを付記する。