

第5回医薬品・バイオ製品合同専門部会

日時 平成25年7月19日(金)

16:00~

場所 PMDA会議室26(14階)

< 開会 >

○山本部会長 暑い中お集まりいただき、ありがとうございます。定刻になりましたので、第五回医薬品・バイオ製品合同専門部会を開催します。第四回専門部会の進行は入村先生に行っていたいただきましたので、今回はバイオのほうの私、山本が行います。どうぞよろしくお願ひします。まずは事務局から、委員の方々の出席状況の報告と、資料の確認をお願ひします。

< 出席状況確認及び配布資料確認 >

○吉田事務局長 それでは、委員の出席状況を御説明します。合同部会ですので、まず医薬品専門部会のほうですが、12名の委員のうち、6名に御出席をいただいています。それから、バイオ製品専門部会のほうですが、11名の委員のうち、8名が御出席ということです。また、臨時委員の川崎ナナ先生にも御出席いただいております。親委員会からは、甲斐先生、林先生、松田先生、森先生に御出席いただいております。

また、7月に、PMDAに人事異動がありましたので、御紹介させていただきます。少し遅れており後ほど参りますが、審議役が山田雅信に替わっております。国際案件と新薬審査などを担当します。それから、新薬審査第五部長の佐藤大作です。新薬審査第五部は抗悪性腫瘍薬の審査などを担当します。

引き続き、配布資料の確認をさせていただきます。お手元に、座席表、取扱区分表、議事次第、資料目録があるかと思えます。資料 1 は、直江先生からの資料で、21 ページからなる資料です。資料 2 は、2 つ資料があるかと思えます。いずれも竹内先生からの資料です。

「嚴重注意」と書いてあるほうは、非公表情報を含んでいます。ですから本日のプレゼンテーションは、こちらの資料 2 を見ていただければ通しで見ることができそうですが、嚴重注意区分の資料ですので、この会議終了後に回収させていただきます。「嚴重注意」と書いてある資料は、1 ページ目に氏名を書く所があるかと思えます。そこに記名をお願いします。会議終了後に回収させていただきます。お持ち帰りいただけるのは、もう 1 セット用意した資料 2 です。16 ページあると思えますが、こちらのほうは公表資料だけですので、本日お持ち帰りいただいて結構です。あとは参考資料ということで、「医薬品・バイオ製品合同専門部会の議論の方向性と進め方」という 1 枚紙です。そのほかは座席表、名簿があります。資料の過不足等がありましたら、お申し出ください。よろしく願いいたします。

<議題 1：臨床評価とバイオマーカーについて>

○山本部長 ありがとうございます。それでは議事次第にしたがいまして、議題 1 について議論したいと思います。前回の専門部会では、臨床評価に

有用なバイオマーカーについて議論していこう、ということになったと皆さんも御記憶だと思います。具体的な疾患を絞る必要から、悪性腫瘍、慢性炎症性疾患、希少疾患というものが挙がってきたのですが、今回はがん、悪性腫瘍、それから慢性炎症性疾患として関節リウマチを代表として議論したいと考えています。がんについては直江先生、関節リウマチについては竹内先生にお話をいただきたいと思っています。まず、それぞれの担当の先生からプレゼンをいただいて、それから議論をしたいと思っています。

それで、少し心配と言ったら失礼ですが、この資料を見させていただきますと、相当たくさんあります。大体お1人が1時間のプレゼンでもいっぱいぐらいの資料ですが、一応お1人20分という予定でお願いしていたのですが、それは少し難しいと思います。30分ぐらいを目処にプレゼンしていただいて、20分ぐらいは、やはり議論をしたほうがよろしいと思うので、それをトータルで含めて、それぞれの領域について50分ということをお願いしたいと思っています。どうぞよろしくをお願いします。それでは直江先生、どうぞ御用意をお願いします。

○直江委員　それでは、よろしくをお願いします。私はがんといっても血液がもともと専門でして、がんのバイオマーカーとして、この中で適任かどうかと考えると、いささか忸怩たるものはあるのですが、今日は一般

的な問題共有ということが主な目的であると考えているので、ひとつ
よろしくをお願いします。

バイオマーカーとはそもそも何かという話ですが、この 2001 年の
論文、それからその後も出ていますが、FDA、AACR、NCI が合同でバ
イオマーカーに関する委員会をいくつか立ち上げていまして、
Biomarkers Definitions Working Group というものが提案した定義、
左の定義がよく用いられているようです。

これには、客観的に測れるものであって、indicator として
evaluate されるものであるということで、その中身はといいますと、
ノーマルなバイオリジカルなプロセス、あるいは病理的なプロセス、
あるいは therapeutic intervention、介入に対する pharmacologic
response としての、ものに対するそういう indicator であるという
ことで、非常に幅広いということです。

私は最初、この英文を読みましたときに、最後の to a
therapeutic intervention というのは、その前の normal biological
processes、それから pathogenic processes、それから
pharmacologic responses、全てにかかるのかなと思っていたのです
が、よくよく見ますと、そういうわけでもないですね。

ただ、今日プレゼンをするという PMDA の中からしますと、やはり
治療介入というものがあってのプロセス、それを客観的に測れる指標

であろうと。つまり「疾患の性質と個体の特性を生物学的に評価し、患者にとって最適化治療を示す指標」というところが妥当であろうと考えられます。

右側はこの目的ですが、診断とか予想です。この予想という意味は、therapeutic な intervention という言葉がかかってまいりますので、例えば薬剤の選択ですとか、副作用の出現、この辺が非常に大きなポイントになってくると思います。代謝のバイオマーカー、それからアウトカム、特に prognosis ですね。ここもバイオマーカーに含むところでして、予想、代謝、アウトカムということになりますと、これは将来的には個別化という方向の中で、バイオマーカーが語られるものと考えられます。

この a characteristic と言いますと、1つの指標のように思うのですが、例えば最近の total whole genome とか、それからデータセット、例えばいくつかの遺伝子の発現量をセットにしたようなものとか、いろいろな組み合わせがあるわけで、本当にこの辺は今後変わってくる可能性もあるのではないかという議論もあります。

それから、これは最近の『Nature Reviews Cancer』にある様々なバイオマーカーということで、anatomical screen と molecular biomarker-screen という分け方で切り取ったものです。こういう見方もある。つまり言いたいのは、バイオマーカーというのは概念の言

薬でして、必ずしも物を指しているわけではない。

がん診療におけるバイオマーカーというのは、私なりに考えますと、大きく言うとサンプリングするものと、サンプリングしないもの。例えば最近ですと、functional な MRI というようなものも含めると、イメージングというものはどうしても大きくなっていく。

そのほかに腫瘍を取るもの、それから非腫瘍を取るもの。腫瘍を取るものは、御存じの DNA、RNA、タンパク、代謝物、糖鎖等様々なものがありますし、例えば組織を免疫染色する、細胞の何かのウエスタンをするというものもあるでしょうし、最近注目されているのは非腫瘍部位で、特に circulating している、例えば circulating している腫瘍細胞、それは circulating している DNA、あるいは RNA というものが注目されているのは、御存じのとおりです。

話に入る前に1つ、これは学生さんや我々もよく混同するマーカーが2つあります。prognostic biomarker というものと、いわゆる predictive biomarker ということで、ここはきちんと押さえておいたほうがいいだろうと。prognostic biomarker というのは、予後に影響を及ぼす因子でして、例えば手術後のがんの再発が、同じ手術であればどちらが多いかというものを予測する。同じ化学療法、同じ放射線について、予後のいい群と悪い群、そこを予測するマーカーとしては、何があるかという視点です。

一方、このマーカーがあれば、きっとこの薬が効く。例えば最近の分子標的で言いますと、BCR-ABL がありますと、ABL キナーゼ阻害剤が効くというようなものは、これは効果の予測です。

ただ、例えば BCR-ABL というものがありますと、これは当然予後にも効いてくるわけで、これも見方です。BCR-ABL であれば必ず予測バイオマーカーかということ、例えば BCR-ABL を残存白血病の予測に使うということで、残存マーカーにもなるということで、例えば BCR-ABL というのはがんを起こすそのものの分子ですし、がんの診断マーカーでもありますし、予後のバイオマーカーでもありますし、効果の予測バイオマーカーでもありますし、残存マーカーでもあるということ、言いますと、BCR-ABL はバイオマーカーのチャンピオンと言えますし、例えば最近の ALK fusion も、恐らく効果予測バイオマーカーとしてはチャンピオンだろうと。ただ、この中で曖昧なバイオマーカーというもの、当然、非常にたくさん出てくるということが、今日の主題であると思います。

先ほど言いましたような、がんのバイオマーカーの問題点というのは、この AACR、FDA、NCI の論文にかなり書いてあって、その中で討議すべきこと。consensus recommendation の中に書いてある項目が、これらの多くの項目であります。

例えばこの中でも bioinformatics という所を見ますと、なかなか

悩ましい問題がたくさんありまして、今までのように1つのジェネティックなマーカーが予測因子であるかどうかということ、統計的に検証するということを取りましても、例えばゲノムのように1,000とか1万という遺伝子を相手にしますと、これは bioinformatics の観点で言いますと、例えば多重解析とか、非常に統計学的に、今までの手法と違った考え方をとらなければいけないということで、これは非常にまた議論をすべきことですし、例えば standardization、harmonization ということ言っても、例えば同じような先ほどの BCR-ABL でも、インターナショナルスケールでやるとか、どのように各ラボの値を修正するかということで言いますと、これはまだまだ議論があるところだと思います。そのようなことが、たくさん書かれています。これは私の能力を超えるのでスキップしますが、非常に重要な論文だと思います。

現在、がんにおいてどのようなバイオマーカーがあるかということ、これは FDA のホームページから取ってきたものです。Pharmacogenomic BM ということに限って、話をさせていただきたいと思います。抗体薬で、これはドラッグラベルに載っているものがこれだけあるということで、上から言いますと、抗原で言うと CD20、30。KRAS が Cetuximab。これは、がんをやっている方は非常に御存じだと思いますので、後で少し説明します。それから HER2、EGFR、

CD25。CD25 は活性化リンパ球に出ていまして、これはたしか皮膚、リンパ性白血病に対するトキシン結合の IL-2 です。それから最後の EGFR ということです。

EGFR に対する抗体 Cetuximab が、KRAS が 1 つのバイオマーカーになっているというのは御存じだと思いますが、ここの下の漫画にありますように、Cetuximab は EGFR に対する抗体なわけですが、リガンド依存性に dimer を作って、これが Ras、MAP kinase 系に働いて、シグナルを伝達し、細胞が増殖するというスキーマの中で、Cetuximab はリガンド依存的な dimerization を阻害することによって、このシグナルをオフにして、がんに効く。ところが下流シグナルであります、例えば KRAS というものが活性化変異をしていますと、上流を抑えても下流が活性化しているので、このシグナルは止まらないということで、これはいくつかの前向き試験があるのですが、この論文によりますと、KRAS が mutation していると Cetuximab の上乘せ効果はないのですが、wildtype のようには、このように Cetuximab オンをすることによって、予後が改善するということで、Cetuximab 使用に関しては KRAS の変異がマーカーになる。これは典型例です。このようなことで抗体薬というのは、いくつかのマーカーがもちろんある。ターゲットがほとんどですが、今の KRAS の場合がある。

それから次の例ですが、これはいわゆるターゲット療法を含むもの

です。ターゲットを赤で書きましたのは、これがターゲット分子そのものであると。一番上にあるのは亜ヒ酸といひまして、亜ヒ酸というのは古典的な漢方薬なのですが、最近の研究で PML/RAR α そのものをターゲットにするということがわかってまいりましたので、これがいわゆるバイオマーカー、感受性マーカー、predictive marker であるということです。

次の Rasburicase というのは、これは尿酸を下げる薬なのですが、G6PD が、日本人には非常に少ないのですが、変異をしている、あるいはないという患者さんの場合には、この薬は代謝に影響を与える可能性があるということですので、これは少し違った側面からの、安全性のバイオマーカーです。

次にまたありますような Tretinoin、PML/RAR α 、EGFR、これはキナーゼ阻害剤です。それから Busulfan、これは古典的な抗がん剤ですが、どういうわけか Ph 陽性の CML には割と効くのですが、陰性にはほとんど効かないということが、経験的に知られているということで載っているもので、少しこれは例外的です。

それから、次の黒で塗りました、皆さんよく御存じの例としては Irinotecan が UGT1A1 の多型性で、グルクロン酸抱合が遅れますと、toxicity が高くなる。これは日本でやられた、優れた研究ですが、1つの安全性マーカー。そのほか、ホルモン、EGFR、Kit、それから次

のページに行きますと、同じく PDGFR、それからイマチニブに関しては、PDGFR、Kit、BCR-ABL、それから FIP1L1-PDGFR α というのもあります。これはターゲットそのものです。というように、最近では BRAF、それから Crizotinib が ALK に対する阻害剤であるということが出ています。

それから下のほうに行きますと、少し耳慣れないことでは Tamoxifen が Factor V Leiden という、この Factor V というのは凝固因子でして、Leiden によく見られた患者さんに変異がある。これは欧米人に非常に多くて、日本人には極めて少ないのですが、これを持っていますと Tamoxifen を使った後に、血栓症のリスクが非常に高くなるということです。次の Prothrombin の mutations も同じです。それから最後の Nilotinib、これも UGT1A1 によって代謝を受けるということが知られている酵素です。このようなものが現在、ドラッグラベルに載っているということです。

先ほどバイオマーカーをキャラクタライズするというのが、いろいろな方向でできるのだと。ただ、BCR-ABL というのはバイオマーカーの王様だという話をしましたが、それをこれは模式したものでして、生物学的な意味、診断、予後、薬剤選択、治療効果、定量性、簡便性、標準化ということがそろっている。ところが一方、例えば HER2 陽性というものは、生物学的にはある程度、これはオーソライズしていま

すが、このことが診断や予後、あるいは治療効果のバイオマーカーになるということは、現在のところはないと。ただ、これが例えば FISH で陽性であると、非常にアンプリファイしていれば、ハーセプチンが効くであろうという予測マーカーになっている。これを一応、表にしてみたということです。

このようにバイオマーカーというのは、いくつか既に確立されているもの、それから安全性で、これは重要だと思うものがリストされてはきているのですが、それだと臨床的に意義がある、そして、臨床研究で前向きに証明されて、日常診療に使われるかどうかということになりますと、ここの吟味というのは非常に大きな議論があるということとして、ここを前向きにきちんと証明する必要があるものと、必要だというまでもなく明らかなものにわかれると、個人的には考えています。

バイオマーカーのエビデンスというものも、一応エビデンスレベルというものが、既に考え方としては出ています。この I の A というのを見ますと、Validation studies というのは None required となっているものもありますし、clinical な result があまりにもはっきりしないというものまで、いくつかのレベルにわかれているということです。

それで、もし前向きに研究する必要があるといった場合に、このバ

バイオマーカーが、本当に役に立つバイオマーカーなのかを調べようとしますと、いくつかのことを考えなければいけないということが、いくつかの論文に出ています。これは1つの例ですが、例えばマーカーがポジティブであった人のみをリクルートして、新しい治療と標準的治療をランダム化するという1番のデザイン。それから2番の、All-comers をリクルートした後ランダムイズして、後付けでマーカーをアサインして、それぞれの4群の中の効きを調べるというもの、それからハイブリッドと、いくつかデザインというものはあるようです。

ここからは今回発表しなければいけないということで、私にもわか勉強ですので、正確ではない所があるかもしれませんが、御容赦いただきたいのですが。これは従来型の抗がん剤であります paclitaxel に対する、加療に対するセンシティブリティのジェネティックマーカーが、クリニカルに有用であるかどうかを、第II相試験で検証しようとした。そういう、これはがん研のスタディです。

この前に paclitaxel を使った患者さんのアレイデータから、ある遺伝子セットを持って発現している群は、非常に paclitaxel に効きやすい、効きにくいが予測できるのではないかという、後ろ向きのスタディがあったわけですが、これを前向きに検証しようとした日本のデータです。これをA群とB群に分けて、A群はジェネティックなセンシティブリティのテストをせずに、そのまま paclitaxel

を含んだ化学療法が行われたと。B群については、paclitaxelが効くであろうという11例、それからインセンティブであろうという56例を分けまして、効く群にはpaclitaxelを含む治療、インセンティブのほうには含まない治療を、neoadjuvant、surgeryの前に行って、それでクリニカルレスポンスを見たという試験です。

これは予想に反して、一番下に赤で書きました、症例数は少ないのですが、53%、55%、54%ということで、全く差がなかったということ。このような、いわゆる後ろ向き研究では山のようなバイオマーカーが出ていますが、これを前向きに検証しようというのは、なぜこういうデータを出したかということ、なかなか難しいものであるということとを共有したかったからです。

これは CONSORT 試験という結果でして、M. D. Anderson で行われた結果です。いろいろながん腫 1,283 例を、バイオマーカーの変異を調べたわけです。何の変異を調べたかというのは次の表にありますが、RET、TP53、KRAS、BRAF、PTEN という、ここにあるものを調べている。

それからがん腫に関しては、メラノーマ、サイロイドがん、Colorectal cancer というものが含まれる。これを1つ以上の変異があった379例をエクスクルーディングして、最終的には88例をエクスクルーディングして、ある変異の分子に対応するような、マッチトセラピーをやったものと、そういうものをやらなかった群。これは、ランダム比較

試験ではありません。レトロスペクティブな試験なのですが、結果的にはこのようになったと。

それから2つ、あるいは3つの変異があった81例。これから20例を除外しまして、マッチトとノンマッチを比較して、4群にわかれたということです。これが背景でして、これらの患者さんは少なくともメディアンで5回の全治療があったということです。

このグラフで左側のウォータープロット、それから右側のウォータープロットが、それぞれマッチトとアンマッチの群です。マッチのほうはウォータープロット上、この腫瘍が縮小しているということがわかりいただけると思いますし、CあるいはDで見ますようにfailure-free、あるいはサバイバルで見ますとマッチのほうが上回っているということで、闇雲に分子標的治療を使うよりは、これはノンランダムイズですから曖昧なデータですが、どうもマッチさせた分子標的療法のほうがよさそうだということです。

このような大規模な試験をやる意味がどこにあるのかということも問題ですが、このようにバイオマーカーは有用だということを前向きに証明しようとする、結構大がかりであるということです。

これも似たような試験ですが、これは肺がんの領域でして、BATTLE試験というものです。この試験は肺がんのサンプルを、右にあるようなEGFR、KRAS、BRAF、VGFRのエクスペクション、それから

RXR/CycD1 の発現というものをバイオマーカープロファイルとしまして、これにいくつかの治療群を割り当てるわけですが、最初はこの結果にかかわらずイーコールに、下にあります Erlotinib、それから Vandetanib、それから Erlotinib+bexaroten、Sorafenib、この治療、全部で 4 群に割り当てるわけですが、その結果ある response が出てまいります。

その結果を基に、次の後半はいわゆる統計的なベイズ法を用いて、アダプティブなランダムマイゼーションを行うという方法です。これは結果ですが、左側はランダムに割り付けますと、このように割り付けられて、このような反応があったと。その次の右側はアダプティブなランダムマイゼーションですが、結果的にバイオマーカーグループでこのように割り振られたということで、私もこのアダプティブなランダムマイゼーションというのは、不勉強でよくわからない所があるのですが、やはりこの結果で言えることは、前向きにバイオマーカーに基づいて、この分子標的治療が対応できるということで、バイオマーカーの有用性がここで検証されたということです。

これは先ほど少し漫画で説明しました KRAS 変異と、抗 EGFR 抗体の有用性ということです。これは 2 つの試験が後ろ向きでして、これを前向きでやったのが右側の 3 つの試験です。これでも、例えば先ほど言いましたように、KRAS が野生型ですとよく効くのですが、変異が

あると効きにくい。そのときのネガティブリスクを、ここに p 値が書いてありますが、非常にきれいな結果です。これが PFS、これが OS ですが、ところがこれを前向きにやりますと、必ずしもそのとおりかどうかというのは、試験によっても違います。

この辺は大津先生が専門ですので、私はこれ以上言いませんが、これらの抗体薬の有用性というものも、よくよく吟味してみると、例えば KRAS の変異の種類によって違うであるとか、併用の化学療法によって違うとか、いろいろな議論が出ているわけです。というように、この辺で1つ言えるのは、バイオマーカーの吟味というものは、それなりに大きな領域になっているということです。

これは我々の試験なのですが、フィラデルフィア陽性の急性リンパ性白血病、これに化学療法併用のイマチニブ治療を行ったと。そうしますと、ある群は BCR-ABL がすっとんと下がるのですが、ある群はなかなか下がらないし、跳ね返るということで、このハイレスポンドとローレスポンドで、何かバイオリジカルな違いがないかということ、この白血病の発現アレイを用いて調べて、いくつかの遺伝子が違うということ、これを統計的に解析して、予測バイオマーカーというものを作った仕事があります。

これは、本当は前向き試験で実証するべきであったのですが、実はこのまま止まっています。これがなかなか進まない理由としては、1

つはこれも同じような集団なのですが、これは実は CML のほうの集団
なのですが、これも日本のコホートなのですが、例えば PK profile、
これはイマチニブを飲んで 28 日以後のトラフのデータなのですが、
患者さんによっては結構違うということが 1 つあります。

それから、TKI-resistance の 1 つの理由が、ABL キナーゼにおける
point mutation というのは、フィラデルフィア陽性の急性リンパ性
白血病の場合には非常に重要であって、そのサブポピュレーションが
1 つのバイオマーカーであるということが、かなりわかってきたとい
うこと。

それから、新しい TKI がどんどん世界的に開発されてきたというこ
とで、これを検証しようという状況にはないということが、この研究
がなかなか進まない 1 つの理由でして、現在のところバイオマーカー
として確立はしていないということが言えます。

最近はもともとあります変異というよりも、遺伝子の多型性のほう
が、ビームの多型性が非常に注目されていまして、これは EGFR に対
する response、肺がんですが、データが出ていまして、そういうこ
とでバイオマーカーも複雑化しているということです。

薬剤開発というところを最後に少しだけお話したいのですが、どの
Phase で中止になるか、その理由は何かといいますと、ほとんどが
Phase II でこけるということでした、最近のペーパーによりますと、

こけてしまう理由はやはり有用性が低いということです。新しい薬剤を、対象を絞ることによって、より有効な患者さんを絞ってやるためのバイオマーカーという研究が、今、非常に進んでいますし、適正な薬剤濃度を決めるという意味でも、バイオマーカーというのは前向きに非常に強いと。

バイオマーカーがあることによって、例えばモード・オブ・アクションであったり、POC であったりを確認することができる、ということがあります。これは先ほどの CML の例ですが、このようにステップ・バイ・ステップにバイオマーカーというのがあっていくのだと。ただ、最近のドライバー変異ではない場合の新しい方向性としては、がんのプロファイル、つまりゲノムの変異であったり、シグナルであったり、transcription を総合的にやって、パスウェイ解析のほうに行くのだということです。

この辺は、私たちの研究は飛ばしまして、最近そのような例で、この『nature reviews』のほうでリンパ腫の開発を紹介しようと思ったのですが、リンパ腫もいくつかの、ここを見ていただくとわかるのですが、B セルレセプターからのシグナルがドミナントなど。それから PI3 の活性がドミナントなど。あるいは JAK/STAT 系がドミナントの群ということに層別化できるだろう、という考え方のもとに、それぞれに対する標的療法を開発しようという方向になっていると思います。

それから、今は PMDA のほうから宿題があった、がんにおける真のエンドポイントは何ですかということがありましたので、1 つ入れておきますが、これはケース・バイ・ケースなのですが、当然、予後不良がんであれば生存です。

ただ、高齢者の真のエンドポイントはといいますと、これはなかなか議論があると思います。予後良行がんであれば QOL、あるいは医療コスト、あるいは治療中止でして、先ほど紹介した CML は、むしろこの領域になっています。多くの難治性の固形がんは、この領域だろうと思います。

これは、エンドポイントというのは主観のものです。医療者、患者さんが実感できて、かつ客観的な有効性が示せる。それは、多くの場合は死亡率だろうと思います。これは効果、安全性のバイオマーカーの話ですが、やめておきます。

ということでまとめですが、優れた predictive biomarker というのは、優れた薬剤があってこそで、これは車の両輪です。ドライバー変異がバイオマーカーであることは論を待たない。これ以外でのバイオマーカー有用性の検証というのは、意外と難しいのだということで、今後は組み合わせ、あるいは複雑化しているということです。

これからのバイオマーカーの本当に求められる領域は何かといいますと、分子標的治療ではなくて、意外と固形がんや放射線療法。それ

からモード・オブ・アクションや POC が不明な、例えばサリドマイドです。これは最近、統計的にサリドマイドが効きそうな genomic signature というのが、数学的に解析されたという論文も出ています。それから免疫療法におけるバイオマーカー。これが、皆さんが本当に今知りたい領域ではないかと考えています。

開発の問題点ですが、バイオマーカーというのは一体誰が主体的に進めるのか。これはメーカーなのか、アカデミアなのか。それからヒト検体の収集・保存。例えば倫理的な問題だとか、それから治験において探索的な研究が許されるのかどうか。それから、先ほど言いましたような有用性、エビデンスというのをいかに実証するのか。解析方法を標準化できるのか。知財は大丈夫なのか。この場合は、いわゆる複数の利害者が多数にわたります。例えば、たくさんの遺伝子を同時に使用すると、誰がそれを開発するのかという問題もありますし、その優れたバイオマーカーの出口ですね。これは恐らくコンパニオン診断という問題になってくるとは思います。この問題もあるだろうと思います。超過しましてすみません。

○山本部会長 大変難しい問題をわかりやすく、ありがとうございました。ずっと聞いていたかったのですが、皆さんと議論したほうがよかったと思ったので、取りあえずまとめていただきました。どうですか。20 分ぐらい議論したいと思いますが、何か御発言はありますか。

言葉の問題で、サロゲートマーカーというのをよく言われますよね。
それとバイオマーカーとはどう違うか、余り意味がない言葉ですか。

○直江委員　サロゲートの意味は真のエンドポイントに対する言葉だと思います。バイオマーカーは真のエンドポイントと関係があるかという、どちらかという、今日の私の話としては、ある薬剤や治療介入のあった場合のバイオマーカーを中心にお話をしたつもりですが、そういう意味では、ダイレクトなのかどうかについては議論があると思います。あるエンドポイントに対するサロゲートマーカーがバイオマーカーであり得る場合は十分あると思いますが、例えば ALK 肺がんであれば、エンドポイントとは肺がんの方が亡くならないことだと思います。これは主観的ですから、10 人のうち 8 人ぐらいがそうだと書いていけば、そうだと思います。そのときのサロゲートマーカーとして、腫瘍の場合は腫瘍縮小と、ここでもまだ議論があります。だから、腫瘍の寛解かどうか、RECIST における腫瘍縮小の維持は絶対に治療、サバイバルにつながるとは思いますが、がん腫によってはそれがなかなか見出しにくい。例えば、嚢胞性リンパ腫は何度も再発して、何度も効くものですから、腫瘍が小さくなったからといって、実はその人が長生きできるという保証はないのです。だから、ケース・バイ・ケースだろうと。その中で、今日のバイオマーカーというのは語られてくるので、バイオマーカーはもう少し期間が短いのだと思います。

○山本部会長　それから、先ほどジェネティックマーカーという言葉を使われましたが、ジェネティックマーカーといっても、ある遺伝子の mutation とか、もともとある polymorphism、それから、エクスペクションは質的にずい分違うものですね。

○直江委員　そうですね。

○山本部会長　因果関係も含めてですけども。割と堅実なデータといつも変動するデータがあって、その辺をジェネティックマーカーと一括してしまうと、遺伝子的手段を使って測るマーカーという意味になるわけですが、その意味付けは大分違ってくるのではないかと。

○直江委員　違ってくると思いますし、解析方法のバリデーションの問題、それから、扱うサンプルの問題があって、多くの場合、例えば、エクスペクションアレイのデータが、多くの人はなかなか再現ができない。それから、アレイは御存じのように、メーカーによってもオリゴの位置が違ったり、表わし方が標準化できないものですから、それをどのように扱うかは、多分、標準化はやや難しいかと思います。それに比べますと、昨今の DNA のシークエンスとか一塩基置換、SNP はかなり確かな検査で、どこで誰が測ってもそのようになるという検査ですので、それとの対応は非常にやりやすいし、進むし、データはブレない。ですからおそらく多くの先生方はまず DNA を使うのかなと。もちろんキメラの問題とかいろいろあるのですけれども。

○竹内委員 炎症領域から伺っていて、少し感じたのは、例えば我々素人は、腫瘍マーカーがいいバイオマーカーではないかと簡単に思っていて、それも保険診療上も使われているし、今使われている腫瘍マーカー等のバイオマーカーは、がんの領域のバイオマーカーとして不十分なのですか。

○直江委員 腫瘍マーカーとバイオマーカーはいったい何が違うのか、言葉の定義になるのですけども。腫瘍マーカーというのは、そもそもが腫瘍であるときの診断であったり、ステージングと関係があるのですが、例えば、昔から CEA が無茶苦茶に高いと大腸がんの予後が悪いとか、もちろんそういうものはあるのですが。ただ、私は知らないですが、CEA が高いと何とかの治癒をすればいいというふうにはならないと思うのですね。もちろん定義の問題ですが、therapeutic intervention に関わるプロセスを見るための、つまり、患者さんに最適な治療を示し得るものを今回バイオマーカーとして、この会で話そうというのであれば、腫瘍マーカーという観点とバイオマーカーという観点では見方が少し違うのかと。

○竹内委員 例えば、prostate cancer などは結構いいバイオマーカーになっていて、それで治療モニタリングとかもしますよね。でも、実際にある腫瘍マーカーの診断治療反応性も含めてある今の腫瘍マーカーはバイオマーカーとしては不十分なのですか。

○直江委員 prostate はなかなか議論があると思います。いいマーカーだと思います。ただ、先ほど言った FDA のジェノミックバイオマーカーといったドラッグラベル、ここはお薬のところですので、私は薬にこだわっているのです。薬から見ると、PSA が高いとこういう薬がいいとはならないわけですね。がんがあるかもしれないという確からしさは上がる、それから、下がれば治療効果はあったと言えるかもしれないです。

○竹内委員 今のお話の中では、今のジェネティックマーカーも含めてですが、やはり intervention と関係するようなマーカーとして、より今までにないバイオマーカーを目指してきて、こういう方向になったと考えてよろしいですか。

○直江委員 そのように理解をしているのですけど。

○森委員 私は消化器がんが専門なのですが。例えば、今の CEA のお話が、ほとんどが進行がんで上がっていて、早期のがん、中期のがんは陽性率が極めて低いという中で、CEA があれば、要するに、腫瘍マーカーは早期診断に使えるかということ、そういうわけではない。それから、抗がん剤を投与したときの動きに関しては非常によく反映するケースが多いと。そういう意味では、ある点はバイオマーカーにもなっているのだけど、現実的に私たちが一番やりたいというか知りたいのは、ちょうど中期のがん、かなり進行した人は予後もかなり悪いですし、早期の人は非常に

いいと。でも、中期の中で、再発してくる人と再発してこない人がいるので、その辺の見分けをするためにはどうしたらいいかというときには、今の腫瘍マーカーはほとんど意味をなさないという現状がある。ただ、進行がんの人に抗がん剤を投与したときの効き目を見るという意味では、腫瘍マーカーはバイオマーカーとしていいかもしれないということですが、

今日何をメインにディスカッションするのがよくわからないのですが、私たちが一番知りたいのは、抗がん剤領域では、要するに、抗がん剤の効果があるかないかということと、それから、副作用がどの程度予測できるかと、多分この2点に集約できる。そのときに、抗がん剤が効くかどうかは腫瘍側の因子が非常に強くて、副作用が予測できるかどうかは宿主側の因子が非常に強いのです。ですから、副作用を見ようと思えば、遺伝子多型が非常に重要になるし、効果予測を見ようと思えば、腫瘍の、それこそホールゲノムを含めた遺伝子情報がかなり重要になる。そのときに DNA の mutation とかが重要か、それから、mRNA、タンパクの発現が重要かというところも非常に問題になる。

もう1つは、腫瘍の状態を知るときに、腫瘍の塊のどこを取ってくるかによってもちよっとずつ違うのが問題で。ですから、非常に多くの、いろいろな複雑な問題を含んでいるのですが、究極的には、取りあえず効くか効かないか、効果が予測できるか予測できないか集約できる。

もう1つ、直江先生のおっしゃった、現在の腫瘍免疫のところでは、効果が目に見えていいかはなかなか出にくいので、そうであれば変わらない状態をどの程度予測できるか、あるいは期待できるかというところのバイオマーカーを探さないといけないという、大雑把なところではそういう感じを受けました。今日の直江先生のはすごくまとまっていて、勉強になりました。ありがとうございました。

○山本部会長 全体としては、バイオマーカーも治療の個別化という中でどう考えるかと言いますと、適性バイオマーカーが考えられるのではないかとということで、このような話になっているのですね。

○三谷委員 質問なのですが、血液の領域ではエピジェネティックセラピーが導入されていますよね。DNAのメチル化阻害剤とか、あとはヒストン修飾に関係するお薬とかがあるのですが。先ほど、DNAの変異とRNAのエクスペクションプロファイルを見ることは生物学的意義も違うし、バイオマーカー検査として考えたときの安定性も違うというようなお話もあったのですが、エピゲノムの情報がバイオマーカーとしてワークし得るかに関して、先生、何かお考えはありますか。

○直江委員 本当に難しいところを質問されたと思いますけれども。今、全部御存じのように、血液がんに限らず、固形がんでも、エピゲノムモディファイヤーが結構変異していることが知られています。エピゲノムががんになりやすくするのか、それとも、がんをプログレッションさせ

るのかはともかくとして、多くのがんでエピゲノムが狂っていることは、100%皆さん agree していますよね。ただ、そのエピジェノミクが、例えば、intervention がエピゲノムをプライマリーに動かしたとしても、結果的にはいろいろな細胞を殺すとか、クローンを欠くということもあるので。危機のモード・オブ・アクションということからいうと、例えば、DNMT3 をただブロックすることはプライマリーですが、細胞にとってはどういうふうになるかということ、あるセルラインだと分化する、あるセルラインだとアポトーシスになる。in vivo をやったときにどうなるかについては、実はそんなに変わらない、普通の抗がん剤と同じような毒性が出るだけで、別に何も起こらないわけです。例えば、こんな所から手が生えてくるとか、おかしくなっているところは全くないわけです。これは、どうも効きやすい人と効きにくい人がいるようだということがあるので、これは先ほどのサリドマイドと同じで、サリドマイドも最初のターゲットタンパクというのを捉えましたが、どうしてサリドマイドが効くのかは誰もまだ答えられないと思います。例えば epigenetic なドラッグがどのように効くかということは、恐らく生体側の、宿主側の多型性とかも含めて、バイオインフォマティクスの中でこそある程度わかってくるものではないかと。単に分子標的薬、例えば、BCR-ABL はどういう場合に効きやすいかという問題よりも遥かに難しいのではないかと思います

けど。今、先生も御承知のように、小川先生たちはエピゲノムをゲノムレベルで調べていらっしゃいますし、PET2、IDH等のmutationも調べていますが、今のところ、聞いている限りでは、彼らのデータの中には予測できるものはないとのことで、難しいのではないかという気がします。

○山本部会長 エピゲノムを将来的なマーカーとして非常に有用だと思います。森先生、最後に言われた免疫療法。今までの免疫療法はなかなか効果がなかったようなものも多かったと聞いていますが、アメリカを中心に、PD-1とCTLA-4を中心としたものはケモセラピーに匹敵するような効果が出てくると。もしそうだとすれば抗がん薬の重要な一角を占めるかもしれない。そうなるともたバイオマーカーが一変する可能性がありますね。その辺は何か情報はありますか。

○森委員 今、特には。今までの日本の場合は、要するに、前治療が効かない人を対象にということで、ほとんどがかなり進行した人で、これは無理だというのが頭からあったので。免疫療法というのは、ステージングでいえばステージIIぐらいの患者に使って、5年後10年後に差が出るかというところがある意味重要だと思います。その一方で、先生がおっしゃったように、PDとかがいろいろ出てきて、非常に期待できるところでもあると思います。

○山本部会長 いかがですか。

○入村部会長 今のに関しては、今年の AACR、4月のアメリカのがん学会で聞いていたところでは、PD-L1 というのはがん細胞の側に出るものなので、PD-L1 が効くかどうかというところは、がん細胞に、がんのほうに PD-L1 があるかないかを確認した上でやると、効果がある人を選別できることは言われていると思います。

○山本部会長 ありがとうございます。

○矢守副本部長 効果予測のバイオマーカーが、薬の効果という見地からは一番興味があって、審査側からすれば、それはコンパニオン診断薬ということになります。そうしますと、先生のまとめの 2 の、「これから BM が求められる領域は」という所で、分子標的治療はもう消えているのですけどもよろしいのでしょうか。

○直江委員 それは明々白々だと思います。

○矢守副本部長 それはもっと先の話という理解でよろしいでしょうか。分子標的薬に関するコンパニオン診断薬の審査はまさにこれから数年に亘って行うことになると思います。今おっしゃったようなモード・オブ・アクションがわかっていない薬や従来の抗がん剤について、効く人と効かない人を見分けるためのバイオマーカーは、分子標的薬のバイオマーカーとは別に考えるべき重要な課題だと思います。

○直江委員 そうですね。多分、分子標的薬というのは抗体がはっきりしていますね。それから、分子標的薬のパスウェイ解析の中で、どのパスウェイ

イ依存的であるかを予測すれば、恐らくこういう治療法が先かもしれないことはある程度わかった領域だと思います。ここに書いたのは、要するに、よくわからない。それ以外の領域で抗がん剤、放射線についてはある程度わかりつつありますが、まだまだ未知の部分が多いし、ここに書いたような、先ほど言った、エピジェネティックなドラッグも含めて、モード・オブ・アクションとか POC の不明の薬剤、それから、免疫療法は全く未知の分野ではないかと。そういう意味で、盛られているというのは、これからバイオマーカー研究はもっとされなければいけない領域と読み換えていただければと思うのです。

○山本部会長　そういう意味で言うと、個別の研究者が出したバイオマーカーについてはバリデーションはどれぐらいの位置付けになるのでしょうか？先生が7ページに書いていただいているエビデンスレベルになると思いますが、例えば、審査のときにはこれを使って、どのレベルだから、今回、それを取り入れようかと。

○直江委員　例えば、ALK の阻害剤が開発されて、POC があって、モード・オブ・アクションがはっきりしていれば、それをランダム化しなさいなどと言う人は誰もいないと思います。そんな馬鹿な人はいないと思います。そうではなくて、例えば、たまたま PD-1、PD-L1 に対する抗体療法があって、例えば、メラノーマの中でも、ある抗原系が、例えばがんが発現しているというものが非常に効くのだということが。例えば、

エクспRESSIONレベルのときに階層下で出てきて、このジーンセットがいいのだと言われたときに、それはそうかもしれないけれども、そうかどうかという確からしさは弱いと思います。その場合は検証作業が必要なのではないかと思います。

○山本部会長　そうですね。

○直江委員　そうでないと、無茶苦茶高い薬がかなり無駄に使われることになるということではないかと思います。

○山本部会長　いつもこういう点を考えながら出てきたデータというか、proposalも含めてですが、それがどのレベルにあるかをチェックする作業をしたほうが良いということですね。

○佐藤新薬審査第五部長　新薬第五部ということで、抗がん剤の審査を担当している所です。私も7月にこの部署に来て、この問題は難しいと思いながら見ているのですが、バイオマーカーのエビデンスのレベルという部分、これが添付文書に書かれる、効能・効果に入るということで、これが保険診療に直結する話になるわけです。結果的に、添付文書に書いて、効能・効果に書いてあれば、それはあらゆる先生方にバイオマーカーの検査をやっていただいた上でお使いいただく。その保険診療の中で見るべきものはどのぐらいのエビデンスレベルで見なければいけないのかは、非常に気にしながら我々も審査をしております。

先ほど KRAS の例がセツキシマブで出ていましたが、やはり後ろ向

き研究でやったもので、どこまでそれを求めていいのかどうかというところが常に悩ましい。前向きにやってみると、実は大した p 値がでなかったりと、そういうような事例がある中で、我々も結構悩みながら審査をしているのは現実としてあります。前向きにやってみると、バイオマーカーがネガティブな方でも著効例が出たりとか、実際にそういう方も出てくるわけです。治療選択の中で、バイオマーカーでネガティブな人を本当に切り捨てていいのかとか、こういうところは効能・効果を設定する上で常に悩ましい問題になってくるのです。これは確からしさという部分でいうと、必ず揺らぎがある部分ではあるので、この辺は医療側で使われる方から見たときの納得感も含めて、どの辺で線を引けばいいのかは常に悩ましいところなので、すぐ答えが出る問題ではないと思いますが、引き続きいろいろな御示唆をいただければと思っております。

○山本部会長 これに関しては、メタボに対する薬と、抗がん剤の位置付けがちょっと違ってきて、どうしてもきちっと前向きで証明しなければいけないもの、たとえばメタボだったら集団に対しては相当影響が強い、だけど、一人ひとりに対する影響は少ない。こういうものは、きちっと前向きで証明したものでないといけないというような議論になるけれども、抗がん剤の場合はなかなかそうはいかなくて、一応リーズナブルに、後ろ向きでも出たものでは採用する方向になるのではないかと

いう気もするのですが、直江先生、その辺はどうですか。

○直江委員 本当にこれ、前向きというと、相当な時間と症例数と、明らかにメリットが感じられないスタディになってしまうとこれはまた問題ですよ。曖昧な部分はどんな分子標的薬でもどんなバイオマーカーでも必ず出得る問題で、揺らぎの中で日々悩みながらというのは、臨床もまた同じなのですね。臨床はもっと揺らいでいますね。駄目ならやってみようかみたいなところもありますからね。これは恐らく、承認するという観点よりは、臨床試験といいますか、臨床研究の中でそこをきちっと見るとか、今回は出ませんが、サンプリングをバンキングのような形で溜めながら、同時に見ながらということが日々トランスレートされる。逆向きにトランスレートされる状況の中で、ある程度の臨床試験をやりながら、落としどころといいますか、答えを探っていくところがどうしてもあるのではないかと思いますけど。

○山本部会長 今、佐藤部長が言われたように、サイエンス側はそうなのだけど、審査側としてはそれで一旦オーケーして、それを取り入れると、そこが全部添付文書に載ってきてしまうと。そこの所の、どこで線を引くかが難しいというのは、確かにそうですね。

○佐藤新薬審査第五部長 それは我々の悪い癖なのかもしれませんが、大体企業を相手に相談を受けると、何で前向きなのがないのだと、まず聞いてしまいます。

○山本部会長 そろそろ時間ですが、どうでしょうか。そのほか、これだけばという御発言がなければ次に移りたいと思います。

○大津委員 その後、KRAS のは前向きで証明されています。最初の段階のは、そういうのがありました。今のディープシーケンシングで見ると、それはコンパインダイアグノーシスとして、前向きに見て承認したのが一等最初パニツムマブが出て、その後、セツキシマブは、最初はわからなかったです。途中から、その後、もう1回セツキシマブをやり直しやり直しして、同じ結果になる。それから、ディープシーケンシングがかなり盛んになってくると、それまでのキットで陽性を判定していたものよりも更に、最近わかってきているのは、もっと高い頻度で KRAS の mutation が起こってきている。BRAF とか、KRAS とか、そういうものを除いていくと、予想効率としてはかなり高くなっているのが今の大腸がんの流れです。

○山本部会長 ありがとうございます。取りあえず、がんについてのバイオマーカーはこのぐらいにしておいて。先ほど、人事異動について、山田審議役がいらっしゃらなかったもので、ちょっとご紹介してください。

○吉田事務局長 人事異動ですが、国際案件と新薬審査を担当します審議役に、山田雅信が7月から着任しています。

○山田審議役 山田でございます。よろしく申し上げます。

○山本部会長 それでは、2 つ目の議題で、次は炎症です。慢性炎症性疾患という

ことで、竹内先生に、関節リウマチについて、よろしく申し上げます。

○竹内委員 炎症という全体的な話題ではなく、関節リウマチという病気にフォーカスを当てれば少しはわかりやすいのかなと思います。

バイオマーカーの課題は置きまして、リウマチという病気は大体日本人で 70 万人ぐらい、有病率 0.5~1%。大体適切な治療をしないと、半数は 10 年後に寝たきりに近い状態になると言われています。こういう慢性の経過を取って、結果として ADL が低下してくる病気ですが、これがリウマチの病態と治療目標、そして、その評価項目、現在考えられているところはこんなところですよ。関節炎が起こりまして、その炎症の結果として関節破壊が起こり、関節炎と関節破壊のために身体機能障害が起こる。全身の炎症は関節だけにとどまらず、例えば血管にも及びますので、様々な炎症のために生命予後低下が起こる。寿命は 10 年短いと言われています。

この関節炎の評価、今までは臨床的な評価、関節がどれくらい腫れているか、痛いかな、どれくらい悪いのかといったような評価をするとともに、ここでバイオマーカーとしては血沈とか CRP といった炎症マーカー、MMP-3 といったものが用いられていて、これは保険診療で測定可能です。それらを総合した総合的疾患活動性指標という幾つかの指標がありまして、こういうものを用いて関節炎の程度を評価している。関節破壊は日常診療で余りされていませんが、単純レントゲンで、

van der Heijde Sharp modified スコアといったもので評価されている。身体機能障害は、患者のアンケート、質問項目で評価している。これが現状です。簡単に具体的に関節を見て、どれくらい腫れているのかを医師がチェックして、数を数えてこの計算式に当てはめてという非常に古典的というか、医師の主観が大きく入る評価項目でした。これが活動性の評価です。

レントゲン評価は手足のレントゲンを撮りまして、こういうところに糜爛という傷がどれくらい付いているのか、関節の隙間がどれくらい狭くなっているのかを点数を付けていきます。0 から 448 点まで動きますが、そのうち何点ぐらいか。あるいは、ある治療期間の中でそれが何点変化したかといったことによって、関節破壊が進んでいるのか止まっているのかといったことを評価している。これが 2 番目の関節の評価でした。それから、先ほどの身体機能障害というのは、患者にアンケート表を渡して、何の困難もなければ 0 点、全くできなければ 3 点と 0、1、2、3 と付けていただいて、それを点数化してトータルとして 0~3 点、0 点が正常、3 点が寝たきりという評価をしています。

リウマチは長期にわたって身体機能障害が問題になりますが、この身体機能障害を起こしてくる原因として、関節炎と関節破壊の 2 つによって身体機能障害が規定されているというのがこれです。病気にな

って、がんと同じように、早期は、患者は痛いということだけに着目して、活動性だけが前面に出てきます。ところが、関節破壊がジリジリ進行していきますと、10年経つとどんな治療をして関節炎を抑えても、身体機能障害は元に戻らない。これからお話する生物学的製剤というのは、関節破壊を止める力はとても強いのですが、関節破壊が進行した状態で導入しても患者の身体機能は余り改善しない。できれば、早期に導入してあげれば、かなり身体機能の改善が図られる。機能的寛解と呼ばれる Threshold は HAQ が 0.5 点とされていますので、これ以下でなんとか患者の関節破壊進行を止めたいというのはこれまでのリウマチのスキームでした。

これに対して、今、行われている治療。たくさん書いてありますが、ポイントはメトトレキサートというのがアンカードラッグ。これは抗がん剤でもありますが、リウマチの患者ではそれに比べると 50 分の 1 量のウィークリーパルスを行います。メトトレキサートが効果がないうちに様々な分子標的に対する生物学的製剤を使う。これがリウマチの治療アルゴリズムです。

メトトレキサートが効くのか、効かないのか。効かなくなったときに生物学的製剤を使いますが、どの生物学的製剤をどれだけの量を使ったらいいのかが問題でした。どの生物学的製剤というのは、具体的に IL-6、TNF、そして CD80、86 と結合して、T 細胞の活性化を抑える

3つの標的に対する製剤があります。世界的には、血液領域で使われているB細胞を標的とするリツキシマブも加えて4つのターゲットがあります。この4つの標的に対する治療をどのように選択するのが課題で、それに対してバイオマーカーがあるのか、ないのかといったところが問題になります。

そこでバイオマーカーですが、主に関節リウマチに絞ると先ほどのアンカードラッグ、メトトレキサートのバイオマーカーがあるのか。薬剤の有効性を判定できるバイオマーカーがあるのか、ないのか。それから、生物学的製剤のバイオマーカーがあるのか、ないのかといったところの話をしたと思います。

まず一番最初、メトトレキサートというアンカードラッグのバイオマーカーは、今まで日本では全く開発されていません。メトトレキサートが細胞の中に取り込まれたときに、代謝パスウェイでポリグルタメート化され、細胞に対してセルサイクルをブロックすることによって効果が出る。ならば、細胞中のポリグルタメート化メトトレキサート量を測ればいいのではないかとということで、アメリカでは1検体115ドルでMTX-PG濃度というのが臨床検査として認められています。例えばこのMTX-PG濃度であれば、sub-therapeutic doseである。これはintermediate、これはtherapeutic doseであるということで、MTX-PG濃度をモニタリングしながら、今あなたは多分ここである。

まだ MTX 用量が足りませんねといったことがアメリカでは行われています。ただ、検査コストの問題などいろいろな課題がありますので、これが本当に日常診療で実現可能かどうかということと、ポリグルタメート鎖を大体 2 から 3PG を測っていて、もう少しロングチェーンのものを測ったほうがいいのではないかと。そして、測定は赤血球中のポリグルタメート濃度を測定していますが、リンパ球のほうがいいのではないかとといったような議論がありまして、この検査もパーフェクトではありません。これが、今 MTX で行われているバイオマーカーの 1 つです。

実際、MTX で何が問題かということ、臨床的にはアンカードラッグでよく効きますが、臨床的に効いていると思われた人たちの関節破壊が進むことがわかっています。縦軸に、先ほどの Δ TSS で、関節破壊がどれくらい進んだか。これは 67 名の患者の一人一人のプロットです。右にいけばいくほど、これだけレントゲンで傷が付いていたということです。3分の2の患者はとてもよく関節破壊が抑えられているのに、3分の1の人たちはこのように関節破壊が進んでしまいます。これはレントゲンを撮って、そこで傷が付いたということを経験しないとわからないです。

なんとか関節破壊進行を予測するバイオマーカーがないか。これは今、現実的に求められています。残念ながら骨代謝マーカー、あるいは

は軟骨代謝マーカーではこれを予測できない。そこで、このメトトレキサートはなぜ効くのだろうかという観点とこのものを考えて、これからお話する血漿中の生物学的製剤のターゲットになっている TNF や IL-6 をどれぐらい下げなのかを調べてみますと、MTX は TNF- α は下げないのに IL-6 をよく下げることがわかりました。80%の人で抑制されています。IL-6 が下がった人と下がらない人で関節破壊の進行を見分けることがどうやら可能になるというのがこの図です。横軸が MTX で治療した後の IL-6 濃度、縦軸が関節破壊進行した人が上、しない人が下ということは、IL-6 が下がれば下がるほど、関節破壊進行のない人が増えてくるということがわかります。

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

分子標的薬は非常にクリアカットだというお話が先ほど直江先生からありましたが、それでもリウマチに使うと、例えば炎症を起こしてくる基は TNF- α であり IL-6 である。それを抑えていても、効く人と効かない人が出てきます。標的が確かであっても、効く人と効かない人はどうして生まれるのかということを考えていきますと、先ほどの TNF、IL-6 あるいは CTLA-4-Ig、これは CD80/86 と結合しますが、大きくこの 3 つの標的の違いを考えることになります。特にサイトカインの中の IL-6 と TNF- α はどういう関係にあるのか。全く別のパスウェイで、人によって IL-6 がリウマチをドライブしている人、TNF- α がドライブしているリウマチは異なるのかどうかという疑問もあります。

そこで、これは生物学的製剤の有効性を規定する因子を考えてみました。まず第一に、その生物学的製剤が効くかどうかは、最低有効血中濃度をその血中のトラフ値が上回らないといけない。血中のトラフ値というのは何によって規定されているかという、標的分子の量である。使った量と投与間隔である。そして併用薬である。それから抗体製剤は Fc γ receptor を介してクリアされますので、この Fc γ receptor の affinity が関係している。もう 1 つは免疫原性抗と呼ばれ、バイオ抗体が出てくると非常にクリアが早い、こういうことが大体想定されます。

副作用の問題はさておいて、もう1つここで考えておかなければいけないのは、炎症性サイトカインというのは関節局所から作られますので、もしかしたら本当にその製剤は血中の中和活性を見ているだけなら当然不十分で、組織に移行して関節局所の炎症性サイトカインを阻害しないといけないのかもしれない。本当はその組織を見たい、滑膜を見たいのですが、日常診療では biopsy することはできません。したがって、残念ながら関節局所での観察は今後の検討課題です。

[Redacted text block]

次に、有効性と関連する要素として、生物学的製剤の投与量を考えます。例えば、生物学的製剤として TNF- α 阻害薬のインフリキシマブを例にあげると、3 mg/kg、6 mg/kg、10 mg/kg と異なる量の効果を見てみると、寛解率は 3 mg で 30%、6 mg で 40%、10 mg で 45% と、確

かに量を増やしていったら効果は高い。そこでトラフ値を見ると 3 mg/kg では平均として 0.4、6 mg/kg では平均として 2.3、10 mg/kg では平均として 5.5 です。しかしながら、面白いことがわかります。3 mg で使っている、最低有効血中濃度の $1\mu\text{g/mL}$ を上回る人は 3mg/kg で 35%、6mg/kg で 67%、10 mg/kg で 78%になる。しかしながら、先ほどの寛解というのは 3 mg で 30%、6 mg で 40%、10 mg で 45%でした。ということは、1 を超えていても効く人は効きます。1 を 78% 超えていても 45%しか寛解にならないので、インフリキシマブのトラフ値が $1\mu\text{g/mL}$ を超えることは必要条件であって十分条件でないことがわかります。

一方、全く検出できない人がこんなにあります。3 mg/kg、一番低い用量では、40%検出できない。これでは効かないはずですが。6mg/mL で 24%、10mg/mL で 11%、とだんだん減っていきます。そのため、用量を増やせば効くということがわかります。では、なぜ検出できなかったのか。それは、1 つは抗インフリキシマブ抗体が出現からです。免疫原性の問題です。これは、用量が少ないと出やすく 3mg/kg で 27%。6 mg/kg 23%、10 mg/kg 12.5%に出現した。血中の生物学的製剤が消失して、次に打ったときに免疫原性が一番高まります。したがって、用量が少ないとその抗製剤抗体が出やすい。もう 1 つの要素は、抗体をクリアーする $\text{Fc}\gamma\text{receptor}$ のアフィニティーが関係してきま

す。これには機能的多型が存在することが判っています。実際に私たちは Fc γ receptor3B のハイアフニティー多型があると抗体がよりクリアされて注射時反応が起こり易く、血中に抗体が維持できなくなることを証明しました。このように、用量を増やせば効くという理由は、トラフ値が最低有効血中濃度を上回ること、免疫原性／注射時反応を抑えることの2つ要因がまず、あげられます。

さらにもう1つ。これは今まで余り世界的に報告がなかったのですが、日本の治験で明らかになりました。当然といえば当然ですが、標的となる分子の量が非常に重要である。リウマチの患者で、今の TNF- α 抗体インフリキシマブを投与する前の患者血中の TNF- α レベルを見てみた。そうすると、低めだった人が 25%、中間だった人が 60%、高い人が 15% いました。これに対してインフリキシマブを 3 mg/kg、6 mg/kg、10 mg/kg の3用量で投与しました。その結果、標的レベルが高ければ、3 mg/kg では寛解にはほとんどならない。6 mg/kg、10 mg/kg と増やすと極めてレスポンスが良くなって、10 mg では寛解率が 50% とマックスのレスポンスになった。ということは標的レベルが高ければ、当然生物学的製剤の量がたくさん要ります、ということがわかりました。

一方、TNF- α がベースラインで低かった人たちは、3 mg/kg でも 6 mg/kg でも 10 mg/kg でも変わらないので、3 mg/kg で十分なのです。

ということは、標的の量に合わせて実は用量調節していくことが求められる。これは世界で初めてで、逆にいうと、クリニカルトライアルをやるときに、ベースラインの標的レベルがある程度わかっているならば、用量設定に非常に参考になります。例えば、TNF- α -high のコホートだけを集めてくれば、3、6、10 の dose finding が非常にきれいにいく。しかしながら、TNF- α -low のコホートでトライアルすると、3、6、10 では絶対用量反応性は出ないということがわかりました。TNF- α が high の人は、血中バイオ濃度、トラフ値が維持できないのです。この TNF- α が高い人たちに対してスタンダードドーズの 3 mg を使ってしまうと、結局標的分子量が中和しきれないので、トラフ値がグループレベルとしてほとんど検出できなくなる。しかしながら 10 mg/kg を使うと、それが 1 μ g/mL をはるかに超える。一方、TNF が低ければ 3 mg/kg でも 6 mg/kg でも 10 mg/kg でも、トラフ値が 1 μ g/mL を超えてくる。こういうことが理論的背景としてあります。

TNF- α を中和する分子標的治療薬としての位置づけはわかっているも、その個体の TNF- α の量、生物学的製剤のクリアランス、免疫原性というところと関係して有効性が決まってくる。では、IL-6 はどうなのか。実は、TNF- α が IL-1 を刺激して、それが IL-6 を誘導するのではないかという hypothesis がありました。世界的には TNF- α 阻害薬、IL-1 阻害薬、そして大阪大学の岸本先生たちが IL-6 標的製剤

を開発した中で、IL-1 阻害治療だけはリウマチで効果がないことがわかりました。したがって、pathway としては TNF- α があって IL-6 がその下流にある。この上流、下流の位置づけは正しいのか。そして、リウマチで全ての人 そうなのかという疑問が残りました。

そこで、先ほどの日本で行われた治験 RISING study で確かめたところ、ベースラインで先ほどの TNF- α は低い人、中ぐらいの人、高い人といいましたが、IL-6 はグループレベルで非常に高かった。しかし、TNF 阻害剤であるインフリキシマブを投与したら、投与 10 週間後には 90% 以上 IL-6 が下がることがわかりました。これには、下がった人と下がらない人がいます。グループ 1 とグループ 2 を見ていただくと、グループ 1 は IL-6 が下がった人、グループ 2 は IL-6 が下がらなかった人。寛解率を比べると、明らかに IL-6 が低下したグループ 1 の人が高かった。これは、いずれもインフリキシマブの血中濃度が、最低有効血中濃度の 1 を超えていた人です。ということは、インフリキシマブを適切な量を使って、最低有効血中濃度を超えていたとしても、IL-6 が下がれば効果があるけれども、IL-6 が下がらなければ効果は十分発揮できないということがわかりました。標的を十分量の TNF 阻害薬でブロックしたときに、その下流にある IL-6 が下がる人と下がらない人がいる。その割合は 80 対 20 です。これがなぜなのかというのはまだわかりませんが、4 対 1 の割合で TNF、IL-6 axis が動

いている人と、そうでない人がいます。TNF- α 阻害治療というのは、先ほどのように適切な量使って IL-6 が下がると、治療効果は最大化されます。

ここでまとめですが、この TNF、IL-6axis がワークしている人というのは、全体の中で 8 割ということがわかりました。この IL-6 をブロックしたときに、IL-6 \rightarrow TNF α への pathway はないのか。IL-6 をブロックしたときに、TNF にシグナルが行っているのではないかという事は誰も回答が得られていませんでした。また、factor X が TNF independent に IL-6 を誘導する経緯があるかもしれない。今、リウマチの世界で有効性のある分子標的治療薬としては、GM-CSF あるいは GM-CSF 受容体に対する標的治療の効力性が phase II で確認されています。IL-20 もそうです。IL-17 も含めこの 3 つの candidate があって、サイトカインカスケードのどこに位置づけられるかというのが非常に興味深い課題になっています。

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

アメリカでは今何が起こったかという、昨年、12 のバイオマーカーを組み合わせて、アルゴリズムは秘密、公開されていませんが、先ほどの DAS という疾患活動性指標と関連する Vectra DA というキットが売り出されました。1 回 700 ドル前後だそうです。DAS というのを調べると、ただ単に関節を評価して血沈を測るだけですから、非常に議論のあるバイオマーカーセットの検査です。

期待されるバイオマーカーとして、薬剤の血中濃度、サイトカインレベル、soluble IL-6receptor 受容体をはじめとした新しいバイオマーカーなどが考えられますが、世界的にもこれから治験の中に組み入れられる、あるいはコンパニオン診断薬として、今後開発が進められるだろうと私は期待しています。以上です。

○山本部会長 竹内先生ありがとうございました。がん以外の領域で、生物学的製剤で今一番開発が進んでいると言われている、関節リウマチを例に取ってお話いただきました。その中でも、日本は導入が遅れたのは確かですが、その後、きちんとしたクリニカルなスタディが行われたことで、こういう反応性などについては、世界をリードするデータが出て

いるので、今最もホットな領域のデータであるということだと思えます。何か御質問はありますか。

○直江委員 とても勉強になりました。がんの領域だと1つの組織系のがんが、先ほどの肺がんの話とか全てそうですが、分子で層別化していて、非小細胞がんというものがそれぞれドライバーの mutation というのが当たって層別化されてくるということですが、今日のリウマチの話ですと、TNF、IL-6 という axis と、そうではなくて IL-6 という axis とわかれるのではないかというお話でした。がんのほうはそもそも論というか、がんの病態から説き起こしていく感じですが、リウマチのほうはどちらかというと抗体医薬が先にあって、効くということからメインの炎症性 pathway が逆に説き起こされるというルートだと思いますが、リウマチは、今そうすると炎症性 pathway でわかれていくという方向なのでしょうか。

○竹内委員 本来であれば、がんのように病気のほうから行ったほうがいいだろうと思いますが、リウマチは逆に抗体医薬が非常に効くことがわかっていますので、炎症のメジャープレーヤーとしての TNF- α 、IL-6 が先に来てしまったのです。後ろ向きに見てみると、例えば IL-6 の産生を促す多型が当然あるし、山本先生たちの理研のデータで、日本人の CRP のハイとローの人たちの多型も明らかにしています。多分それは IL-6 に関係する多型の 1 つだったと思います。でも、結果とし

てリウマチという炎症は本当に TNF、IL-6 が重要で、これを止めてあげるとリウマチは症状も良くなる、関節破壊も止められるので、症状を起こしてくる所と密接に関係しているものが治療薬でわかってしまった。その上流が何なのかというのは、かなり個人個人で相当多型が幾つか組み合わさって、最終的に TNF- α の over production、IL-6 の over production に至る、あるいは、それが持続するといった事に関係しているのかなという気がします。

○山本部会長 関節リウマチについては、特にサイトカインをターゲットにした治療が効いているので、これから見るとこういうふうに見えるというところですね。

○竹内委員 そうです。

○山本部会長 ところが、今日はメインの話ではなかったのですが、これに T 細胞の活性化をブロックする薬というアバタセプトが出て、ここ 3 年ぐらい使われていますが、これがまた同じぐらい効くのですか。

○竹内委員 はい、それは効くのです。今日は複雑になるので話に出しませんが、IL-6 は 100%、90% 下げるかというのと下げないのです。下げないのに効いているということがあるので、サイトカイン pathway だけが病気を作っているわけではないです。そこがまた少し複雑です。先ほど上にあるという話をしましたが、TNF- α 、IL-6 をドライブしているドライバーにある所に当然のことながら T 細胞があるし、場合

によって B 細胞があるということになると思います。

○山本部会長 どの領域もそうでしょうけれども、免疫も結構複雑でして、免疫で 1 つの世界ができてしまっているような感じなので、どこを突いてもいろいろ動きます。今回のようにこれで全てのリウマチを説明できているわけではないですが、TNF と IL-6 に注目すると、これだけ効いているのだという事実もある。これは、すごいことですよね。

○竹内委員 それを効かせるためには、どうしたらいいかというバイオマーカーが少しずつわかってきました。

○入村部会長 今ので 1 つよろしいですか。全く知識がないので。今の 2 つのタイプに分けられるという応答性が、1 人の患者の中でずっと安定していて、そこは普遍であるということですか。それとも、それも実は変わり得るものなのですか。

○竹内委員 非常に重要なところで、plasticity の問題は免疫で問題になっていますが、重要なのは TNF と IL-6 の関係にも plasticity があります。TNF を阻害していくと血中で soluble IL-6 receptor が増えていきます。なので、あるとき IL-6 が 90% 抑制されていても、その受け皿はジリジリ増えてくるので、IL-6 がまた作用するようになるというか炎症を起こすようになってしまいます。多分、それが TNF- α 阻害薬に対するエスケープのメカニズムの 1 つだと、我々は今仮説として考えています。正に先生が言われたように、治療をしていく中で、あるいは

何か別の環境要因で、全く TNF、IL-6axis あるいは TNF 上流 IL-6 下流にある人が、全く形を変えてしまう可能性はあると思っています。

○山本部会長 逆に言うと、TNF の阻害薬の効果を予測するのに、簡単にいえばもっと stable なゲノムの多型で予測できるだろうと考えて、幾つかのチームがトライしたのですが、今の竹内先生のデータほど、まだはつきりしたものがないのですね。

○竹内委員 TNF- α のプロモーターの多型、TNF- α をハイプロデュースする多型に当然着目したグループがあって、それで調べたグループはほとんど失敗しています。

○松田委員 最初のほうの話で、メトトレキサートが IL-6 に非常に関係あるというのがよくわからなかったのですが。

○竹内委員 メカニズムが私たちもまだよくわかっていません。なぜメトトレキサートが IL-6 を下げたのか。そのターゲットは T 細胞なのか、マクロファージ、単球なのか。今調べていますが、明らかにそのメカニズムというかアクションは葉酸代謝拮抗薬ですので、セルサイクルをブロックすること。当然その免疫抑制効果もあります。でも、サイトカインという観点で見ると、これも今まで言われていなかったことですが、TNF- α は下げないです。IL-6 だけを下げるというのがわかりました。それが先ほど言った T 細胞を介しているのか、マイクロファージを介しているのか、どこに MTX が効いて IL-6 が下がったのかは残

念ながらまだわかりません。今調べている最中です。

○松田委員　　そもそも MTX がアンカードラッグであるということは、例えば破骨細胞みたいなものに効果があるとか、そういうことがありますか。これは cytotoxic に作用しますよね。

○竹内委員　　そうです。MTX がなぜリウマチに効くかというのは、誰も多分答えを知らないと思います。経験的に乾癬という皮膚の病気があって、乾癬で関節炎を起こしてきた乾癬性関節炎に MTX を使ったらとてもよく効いたという臨床エビデンスがあって、ならば関節リウマチも効くのではないかとって初めて関節リウマチにトライアルされてから、リウマチで使われるようになったという背景があります。

○山本部会長　　はっきりしたクリニカルスタディがないまま、世界のアンカードラッグになってしまったということですね。

○竹内委員　　はい。

○山本部会長　　ひょっとしたら MTX というのは落とし穴があって、30 年後の人類には笑われるかもしれない。けれども、今のところは最も安くて、一応かなりの方に効果がある。けれども、不十分だからバイオを使うようになりますね。

○竹内委員　　はい。それから副作用は皆さん御指摘というか御想像のとおり少ないし、我々が臨床で一番困っているのは、MTX 関連リンパ腫。量を多く使い長く使っているとリンパ腫が出現することがあります。こ

れは多分、免疫抑制と関係して出ますが、アジア人に多いです。

○山本部会長 意外と多いですね。ただ、MTXをやめると良くなる方もいらっしゃるということですね。

○森委員 興味本意ですが、メトトレキサートを使った人で、リンパ腫以外の発がん率はどうですか。

○竹内委員 余り変わらないと言われています。リンパ腫は増えます。

○森委員 RAの患者で、発がんは比較的高いという話はよくありますよね。

○竹内委員 リンパ腫のみです。

○山本部会長 リンパ腫は増加しますが、それ以外のがんで減少するのもありますね。

○森委員 ほかがんも落ちているのですか。

○山本部会長 減少するがんもあるし、減少しないがんもありますね。あとはMTXについていえば、葉酸代謝に関係するので、それに関係している酵素の多型で効きやすい方と副作用の出やすい方が、少しわかりつつあるというのが現状です。それを臨床に使うのは、まだちょっとできていないですけれども。

○竹内委員 難しい。MTX-PG濃度測定はアメリカで臨床に使われているので、こういうものを日本で使うかどうかということが課題だと思います。

○山本部会長 本当は今、リウマチのバイオを審査されている方が来ると聞きたいことがたくさんあると思いますが。

○松田委員　もう1ついいですか。今のお話で、ポリグルタメート体が臨床に使われているのは変に思います。というのは、葉酸は人間が作らないので、栄養として葉酸トランスポータを介して細胞内に入ってきますよね。そうすると、ポリグルタメーションが起きてマイナスチャージがたくさん出るので、今度は外に出ていかないというメカニズムだと思います。だから、ポリグルタメート体だったら、中に入っていないのではないのですか。

○竹内委員　ポリグルタメートを測るのではなくて、MTX ポリグルタメート、ポリグルタメート化された MTX を測っています。細胞の中の。ですから、アメリカでは赤血球のポリグルタメート化された MTX 量を測っています。そうでないと、血中の MTX を測っても全く有効性、毒性と関係ないです。それが本当に赤血球の中でいいのかどうなのか。それからポリグルタメートのチェーンが、2 から 3 ぐらいまでしか測れていないのです。本当に有効性、毒性と関係するのは、もう少しロングチェーンではないかという話がありまして、課題としてはもう少しロングチェーンのポリグルタメート化 MTX を測る必要があるだろう。赤血球だけでは不十分で、リンパ球のところまで測るべきなのではないかという議論が今行われています。

○山本部長　四部の方、もし疑問があればどうぞ。

○山田新薬審査第四部長　膠原病を担当している新薬審査第四部です。大変興味深

いお話をありがとうございます。我々も関節リウマチの早期診断とか、患者に対する医薬品の選択という面でバイオマーカーは非常に有用ではないかと考えています。ただ我々が今担当している審査や治験相談では、どうやって新しい医薬品を開発していくかという問題になりますが、あえてお伺いします。現在でも、例えば関節の症状を評価するための標準的な主要評価項目として、米国リウマチ学会のACRコアセットが使われていますが、これが将来的に客観的なバイオマーカーに変わり得る可能性はありますか。

○竹内委員 多分ないと思います。本当に良いバイオマーカーがあれば別ですが、残念ながらありません。リウマチをやっている者は、是非それを見つきたいと思っていますが、残念ながらありません。

○山本部会長 医師が取った総合的な疾患活動指標が、異なる医師で同じかという
と違うのですね。

○竹内委員 全く違います。

○山本部会長 そこが難しいところで、関節の腫脹というのをいかに的確に取れるかがわかりません。腫れているように見えても、骨がゴゴッと出ていて骨性の腫脹に見えて、それは取ってはいけません。それはいくら治療しても変わらないので、今の活動とは関係ないので陽性所見として取ってはいけません。それを取ってしまうことがあります。すなわち、白か黒かがはっきりわからないときがありますので、難し

いと思います。

○竹内委員　　これまでは CRP が良いバイオマーカーだと言われていて、今みたいなデータからいうと、CRP より IL-6 のほうが良い炎症バイオマーカーだというのが正しいと思います。ただし、関節が腫れている患者を見てみると CRP ゼロでも腫れている人がいて、CRP や IL-6 が唯一の活動性と関係するバイオマーカーにはなり得ないだろうと思います。

○山本部会長　直江先生、何か。

○直江委員　　先生の話は、みんな末血の話ですよ。

○竹内委員　　末血の話です

○直江委員　　局所の話が出てこないものですから、例えば画像とかレントゲン写真ですよ。先ほどあったように、IL-6 が高くなくても関節に支障があるとなると、局所では高いのだろうなと素人は思いますが、これは MRI で何かを見ると炎症が画像化して見えるとか。

○竹内委員　　MRI を撮りますと、インフラメーションが画像上、当然 detect できます。ただし、MRI は whole body で取れないので、今だと腫れている関節の単関節あるいは両側を取るぐらいです。でも、全身 10 か所腫れている人たちを MRI 評価できるかというと、できない。それから、ガドリウムという造影剤を使わないといけないので、患者さんに負担がかかるといった問題点があって、MRI で評価するのも限界がある。あと超音波、関節エコーというのがあって、それでイメージング

すればいいのですが、定量化ができないという問題があります。

○直江委員 関節液なんか、良いサンプリングだと思います。

○竹内委員 ところが、関節液は関節液で滑膜ではないのです。滑膜で起こっている炎症を反映していないということがわかっていて、それは駄目なので、本当はがんと同じように滑膜を取ってあげればいいのです。ところが ethical な問題でそれはできないし、リウマチの場合、例えば 20 関節腫れていると、全部の滑膜からサンプリングして、それを集めてトータルで評価しなければいけないという問題があって、それは現実的ではありません。

○山本部会長 たまたま腫れていない関節を取っても異常が見えたということもあって、どこのサンプルを取っていいかがわからないというのもあります。

少し特殊な方向に入っていきましたが、全般的に炎症ということを考えて、炎症性疾患でのバイオマーカー。ちょっとがんとは違う面をわかっていただけたと思いますが、どうでしょうか。もう少し時間があります。

○佐藤新薬審査第五部長 大変面白い話を聞かせていただきまして、ありがとうございます。今日の 2 つのお話を聞いていて思ったことは、がんの薬にしてもリウマチの薬にしても共通する部分として、非常にお値段も高いところもあって、かつ、本来効かない人に対して使うべきでないよ

うな重篤な有害事象を発するような部分があって、こういったバイオマーカーで選択したほうが臨床的にもベネフィットが高いだろうということをおそらくここにおられる皆さん、また PMDA サイドの人も誰も疑いなく話を聞いているだろうと思います。ただ、一方でバイオマーカーの可能性というのは、必ずしもそういう疾患だけに限ったわけではなくて、その他の疾患やその他の領域に対しても、いろいろなバイオマーカーの可能性があるのであるだろうと思いますが、ある種、薬の評価という観点からすれば、余り効かないかもしれないけれども、毒性も余りないなという領域についてはバイオマーカーというのは臨床的にも興味がないだろうし、進んでいかないのかなという感じもします。そういう観点からすると、バイオマーカーを入れていくこと、製薬企業にしてみても患者を層別するわけですから売上も少なくなるかもしれないし、そういう観点から見ていって考えたときに、どういう領域に対してバイオマーカーをより医薬品の開発とセットでコンパニオンという言葉がありますが、そういう領域でやっていくのが科学的に見てもいいのかなというあたりについて、何か先生方の御意見などがあると我々もいいかなと思います。

○山本部会長　なかなか難しい御質問です。

○竹内委員　SLE（全身エリテマトーデス）みたいな 1 つの臓器にとどまらないものであると、本当にバイオマーカーが一番役に立ちます。あれは、

今治験がことごとく失敗しているのは、先ほど山田さんが言われたように、臨床評価を個々の臓器ごとにまとめて、それでスコア化していますから、本当に効いているのか効いていないのかがわかりません。なので、ああいう病気こそ良いバイオマーカーがあれば一番いいのかなという気はします。免疫炎症疾患という観点で。

○山本部会長 今日竹内先生のお話で、サイトカインにフォーカスに絞ったので話題にならなかったのですが、関節リウマチの診断に抗 CCP 抗体というのが有名になってきて、本当に 10 年のことですが、抗 CCP 抗体の陽性の患者が大体 80% ぐらい、陰性の患者が 20% ぐらいで、特にヨーロッパでは陽性の患者と陰性の患者とは違う病気だと言われています。そういう意味でいえば、バイオマーカーですね。

○竹内委員 診断のバイオマーカー。

○山本部会長 診断のバイオマーカーで、恐らく CCP 陽性のほうが進みやすく、関節破壊が激しいので、メカニズムも違うと考えられています。

○竹内委員 多分、TNF、IL-6axis に乗るのです。

○山本部会長 そういう意味で 2 つに分けるというマーカーが、典型的なバイオマーカーだろうと思います。

○石井委員 今日の話に関連してコメントさせてください。私の専門はワクチンで個別化医療とかバイオマーカーに余り関係ないところにいますが、報道などであるようにワクチンの副作用、副反応で、それも原因がわ

からない疾患で問題が起きている。こういうのは万に 1 例、100 万に 1 例のことです。普通の臨床試験では、決してディテクトできない。そういう方はプロダクトに問題があるわけではなくて、susceptibility とか、そういう意味で宿主側に問題がある。そういうときに、そういう疾患、若しくは疾患のリスクファクターのある方をどうディテクトするかというバイオマーカーも、これはコストを抜きにして今後開発する必要があるのではないかということもあると思います。バイオマーカーの別の意味の使い方と考えるとよいと思いますが、臨床試験を何千何万やってもディテクトできないものをバイオマーカーを上手に使えば、小さい規模でそういうものを見つけることができる可能性も考えられると思います。

○山本部会長 石井先生にそう言っていただいたので、医薬品の先生方がここにいらっしゃると思いますが、バイオ専門部会だけに限っていうと、ワクチンの問題は非常に重要だということが認識されています。来年度以降にも議論があるでしょうけれども、是非とも今年度中にワクチンについては議論を開始したいと考えております。ですから次とは言わないですが、その次ぐらいに石井先生に今日ぐらいのプレゼンを、ワクチンにはどういう問題があるかという。バイオマーカーか何が重要かわかりません。あとは副作用が出たときにどうするかというのを scientific な目を見たときに、PMDA として持っていたい基準のよう

なものが出せるかというのを議論したいと思いますので、よろしくお
願いします。後で言おうと思っていたのですが、たまたま出てきたの
でよろしくお願ひします。

大体時間になりましたので、今日の議論はこのぐらいにしておきた
いと思います。ありがとうございました。

<その他>

○山本部会長 次の専門部会についてですが、PMDA 側から議題の提案があると
聞きしています。そちらをよろしくお願ひします。

○審査員 コンパニオン診断薬プロジェクトチームから議題提案をさせていた
だけだと考えております。よろしくお願ひします。

本年7月1日付けで、厚生労働省医薬食品局審査管理課から、コン
パニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る事項について
の審査管理課長通知と事務連絡のQ&Aが発出されました。その中では、
薬事的な取扱い上のコンパニオン診断薬の提起が示され、また医薬品
とそれに対応するコンパニオン診断薬は、同時期の承認申請が必要で
あること、また、PMDA と医薬品とコンパニオン診断薬の担当者が連
携して審査相談に対応していくことなどが示されております。

PMDA のコンパニオン診断薬プロジェクトチームは、厚生労働省の
通知及び事務連絡の作成に協力してまいりましたが、現在更にコンパ

ニオン診断薬と対応する医薬品の開発の考え方に関するガイダンス案を作成しています。次回の医薬品バイオ部会においては、7月1日付の通知と事務連絡の概要を御紹介させていただくとともに、ガイダンスに記載予定のコンパニオン診断薬と医薬品開発の考え方について御意見を頂ければと考えております。よろしく申し上げます。

○山本部会長　　こういう御提案がありました。コンパニオン診断薬は話題になっておりますし、現在議論しているバイオマーカーとも深く関連していると思いますので、もしよろしければ次回はコンパニオン診断薬を1つのテーマにして御議論いただいて、先生方の御意見をお聞きしたいと思っておりますがどうでしょうか。よろしいですか。

(異議なし)

○山本部会長　　次回の専門部会では、コンパニオン診断薬について議論したいと思っています。よろしく申し上げます。バイオ部会については先ほど石井先生からもお話があったように、是非ともワクチンについて、現在の委員のうちでまず議論を始めて、今後の方針、方向性をと思っていますので、どうぞよろしく申し上げます。

次回の専門部会の日程ですが、前回、事務局から先生方の御出席しやすい日にちを見てみると、特に第3金曜日だったということで皆さん賛成していただきました。私もそのとき「そうだ」と言いましたが、後々見てみたら第3金曜日はまずかったという方がいらっしゃるので、

金曜日はおそらく大勢の方々が出席しやすいと思いますので、今後はその状況において第3か第4でフレキシブルに設けたいと思います。今年に限っては、第3と第4については可能であればブロックをしておいていただいで進めたいと思います。この際ですので、それは困るというのがあればご意見お願いします。よろしいですか。次回は9月の第4金曜日の27日の16時から18時になります。そんな形で、また御都合をお聞きすることになると思います。全部の曜日を御返事するのも、毎回作業するのは非常に大変なので、第3か第4金曜日にさせていただきたいと思います。どうぞよろしくをお願いします。

そのほか、事務局から何かありますか。

○吉田事務局長 特にありませんが、「嚴重注意」と書いてある資料2は記名していただき、回収しますのでよろしくをお願いします。

<閉会>

○山本部会長 今日の専門部会は、ここまでとさせていただきます。どうもありがとうございました。