

バイオマーカーについて

個別化医療や医薬品開発との関連で、バイオマーカーに関し次のような記述がある。(下線は編者追記)

【個別化医療の目的】

個別化医療の目的は、個々の患者に対する治療効果の最大化と副作用の最小化にある。図1-1には「従来型の医療」と「個別化医療」の概略を簡単な模式図として示した。「従来型の医療」は、一般的な診療情報（問診、身体所見、生化学検査等）に基づき病名が確定すると、その病名に応じた標準薬が提供される。この場合、患者個々の体質はほとんど考慮されないため、薬が有効の場合もあれば無効の場合もあり、時に副作用が出現することもある。

また、疾患の状態は患者個々で千差万別であり、同じ病名であっても標準薬を適用することが必ずしも正しくないことは古くから知られていた。Spearら[Spear, Heath-Chiozzi, Huff, 2001]によれば、疾患別の医薬品有効率は、最も高いものでCox-2阻害剤の80%、最も低いものはがん化学療法剤の25%であり、他の疾患分野における医薬品の多くは有効率50~75%であった。このような医薬品の効果における個人差は、実際に治療を行いその効果を観察しなければ分からないものであり、最適な医療の提供には試行錯誤的アプローチが必要とされていた。「個別化医療」は、一般的な診療情報に加えて患者の遺伝的背景・生理的状态・疾患の状態をバイオマーカーによって把握し、患者個々に適切な治療法を設定しようとする医療である。近年、生命科学研究の著しい進展により、特定の疾患分野において個別化医療が一部実現されている。

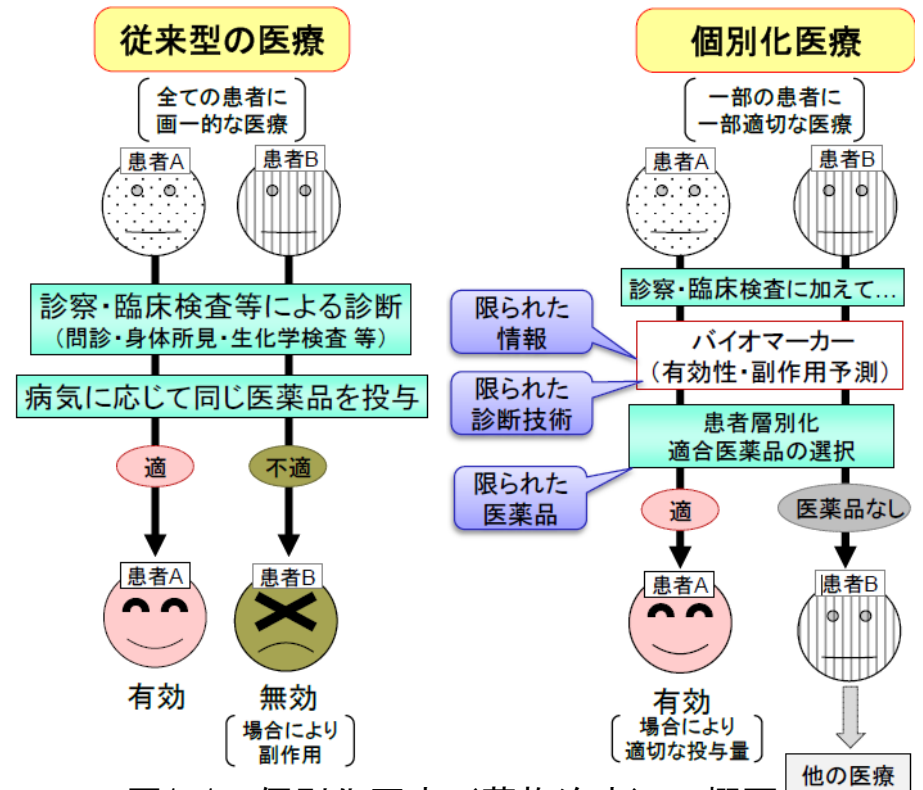


図1-1 個別化医療（薬物治療）の概要

【バイオマーカーの定義と種類】

バイオマーカーとは「通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性」と定義されており、広義には日常診療で用いられるバイタルサインや、生化学検査、血液検査、腫瘍マーカーなどの各種臨床検査値や画像診断データなどが含まれる。

[Clin Pharmacol Ther. 2001;69:89-95]

バイオマーカーはその目的に応じて以下のような種類が存在し、医療の質の向上に貢献している。

- ・ 診断マーカー (diagnostic marker) : 疾患の診断に用いる
- ・ 予後マーカー (prognostic marker) : 特定の治療によらない疾病の経過を予測する
- ・ 薬力学マーカー (pharmacodynamic marker) : 薬剤の作用機序を見る
- ・ 予測マーカー (predictive marker) : 特定の治療による効果を予測する
- ・ 代替マーカー (surrogate marker) : 臨床試験の真のエンドポイントを代替する
- ・ モニタリングマーカー (monitoring marker) : 疾患の判断や、治療への反応を見る
- ・ 患者層別マーカー (stratification marker) : 薬剤に関連した特定の分子を発現している患者を選別する
- ・ 安全性・毒性マーカー (safety/ toxicity marker) : 薬物の安全性、毒性を評価

これらのバイオマーカーの測定には、遺伝子 (DNA、RNA)、タンパク、ペプチド、イメージング (CT、PET、MRI等) 等が用いられる。

【医薬品開発で利用されるバイオマーカー ①】

バイオマーカーは通常の診療だけでなく、医薬品開発でも利用されている（図1-9）。一般的な創薬の場合、探索研究の段階では薬力学マーカーが用いられ、非臨床段階になると候補化合物の毒性をみる毒性マーカーも利用されるようになる。臨床試験の段階になると、評価項目として代替マーカーが利用されたり、診断マーカー、予後マーカー、予測マーカー、モニタリングマーカー、安全性マーカーなど、多様なマーカーが利用される。

標的分子が明確で、標的分子が臨床試験で患者層別マーカーとして利用できる場合がある。このような場合、患者層別マーカーを利用する医薬品が承認されると、その患者層別マーカーを測定するための診断薬は「コンパニオン診断薬」として利用されることになる。

標的が明確な創薬
一般的な創薬



図1-9 医薬品開発で利用されるバイオマーカー

【医薬品開発で利用されるバイオマーカー ②】

医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズNo. 46では、各種バイオマーカーの位置付けを示す包含関係図が示されている。



出典：医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズNo. 46 (2009年10月) p. 9

【臨床試験におけるバイオマーカーの利用 考察】

後期試験にかかるコストが非常に高いことから、後期試験に適したバイオマーカーの開発が臨床試験の効率を向上させるために必要と考えられる。しかし、このようなバイオマーカーの開発は容易ではない。FDAは医薬品の研究開発効率を改善するには、後期試験で有用なバイオマーカーが必要であるという認識のもと、Critical Path Initiativeにおいて代替マーカーの開発を行っている。製薬業界も患者の治療効果の予測が可能な患者層別マーカーと、それを用いる治験薬の開発が重要であると考え、抗がん剤を中心に積極的に開発を行っている。このようなバイオマーカーの研究開発を支援するため、FDAは製薬企業に向けてバイオマーカー開発に関するガイドラインも発出している*。しかし現状では、後期試験で有用なバイオマーカーの数はまだ不十分である。今後ファーマコゲノミクス（以下PGx）の技術の発展と、バイオマーカー開発に関連したガイドラインにより、バイオマーカーの数は更に増加していくと期待され、また、癌領域以外でもバイオマーカー利用が促進されることにより、最終的に臨床試験の合理化、そして研究開発効率の改善に貢献するものと考えられる。

* FDA (2010) Guidance for Industry, Qualification Process for Drug Development Tool.
FDA (2011) Draft Guidance for Industry and FDA Staff, In Vitro Companion Diagnostic Devices.