

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

バイオマーカーを活用した
分子標的薬の有効性・安全性の効率的評価法の確立

ゲノムバイオマーカーを用いて分子標的
薬の開発で世界をリードする

名古屋市立大学
薬学研究科、医学研究科
市立大学病院

ヒアリング出席者

宮田直樹(総括代表者)、頭金正博(総括研究代表者)、飯田真介(副総括研究代表者)

腫瘍治療のための分子標的薬(モガムリズマブ、ボルテゾミブ)の医師主導臨床研究

臨床研究検体(有効性・安全性)

- Responder
- Non-Responder

ゲノムバイオマーカーを用いる有効性と安全性の評価法の確立

有効性・安全性を予測するための新規ゲノムバイオマーカーの同定と評価

測定項目

- 遺伝子多型
- mRNA
- microRNA

- 有効性
- 免疫性副作用
- 末梢神経障害 等

ゲノムバイオマーカーを活用する個別化医療技術を用いて、臨床研究(治験)での被験者を層別化することによって、分子標的薬の開発を迅速化させる。

安全性における民族差評価を効率的に行う方法の確立

- 薬物性肝障害
- 間質性肺炎等

多民族患者検体

- 日本人
- 欧米系民族
- 東アジア系民族

新規バイオマーカー(遺伝子多型、mRNA、microRNA等)の探索および既知のゲノムバイオマーカーの利用(GSTM1・T1, ABCB11等)

1. 薬物代謝酵素
2. 薬物トランスポーター
3. 反応性代謝物除去関連
4. HLA、その他

(第3~第5年で完成)

(第3~第5年で完成)

治験(メーカー主導)

5~10年後の間に実施

バイオマーカーとしての適格性を確保するための品質要件および探索・検証基準について検討する。

(第3~第5年で完成)

分子標的薬の開発試験におけるゲノムバイオマーカー利用に関するガイドライン案の策定。

(~第5年度で完成)

世界に先駆けた分子標的薬のゲノムバイオマーカーを用いる開発戦略の構築に寄与する。

国際共同治験での安全性における民族差の評価方法およびガイドライン案を策定する。

(~第5年度で完成)

国際共同治験での日本人での安全性の正確な評価が可能になり、ドラッグ・ラグの解消に繋がる。

腫瘍治療のための分子標的薬(抗CCR4抗体薬、プロテオソーム阻害薬等)の医師主導臨床研究

ヒト化抗CCR4抗体(モガムリズマブ)の有効性と安全性の予測

有効性:

- ✓ 奏効割合 50% (30-70%)、完全奏効 34.8%
- ✓ 無増悪生存期間(中央値) 5.2カ月
- ✓ 全生存期間 13.7カ月

有害事象:

| | grade 1/2 | grade 3/4 | all grade |
|------|-----------|----------------|-----------|
| 輸注反応 | 85% | 4% | 89% |
| 皮疹 | 44% | 19% (SJS含む) | 63% |

Ishida T, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 837-42



ATLL患者に対するモガムリズマブ療法
の有効性と安全性の予測マーカー研究
N= 50~100

参加予定施設(9施設)

- ・名古屋市立大学
- ・今村病院分院
- ・国立病院機構九州がんセンター
- ・大分県立病院
- ・日本赤十字社長崎原爆病院
- ・佐世保市立総合病院
- ・国立病院機構熊本医療センター
- ・熊本大学医学部
- ・大分大学医学部

固形がん患者に対するモガムリズマブ
療法の有効性と安全性の予測マーカー研究
N=39~48

参加予定施設(4施設)

- ・名古屋市立大学
- ・大阪大学
- ・川崎医科大学
- ・国立がん研究センター東病院

高齢者の未治療多発性骨髄腫患者に対するMP+ボルテゾミブ療法の効果と末梢神経障害、間質性肺疾患の発症を予測するバイオマーカー

研究代表者: 飯田真介(名古屋市立大学)

研究事務局: 丸山大(国立がん研究センター) (JCOG PC1105) N=90

目標とする体制

バイオマーカーを活用した分子標的薬の有効性、安全性の効率的評価法の確立

名古屋市立大学大学院薬学研究科
研究科長 宮田直樹 (申請者、総括代表者)

分子標的薬を対象とした有効性・安全性予測ゲノムバイオマーカーの同定と評価

安全性における民族差評価を効率的に行う方法の確立

名古屋市立大学 頭金正博 (総括研究代表者)

医学研究科 腫瘍・免疫内科学分野
大学病院 血液・膠原病内科
部長 飯田真介 (副総括研究代表者)
・ 愛知医科大学教授 上田龍三
・ 薬剤部部長・教授 木村和哲
腫瘍治療のための分子標的薬 (抗体薬、プロテオソーム阻害薬等) の臨床研究でのバイオマーカーを活用した有効性と安全性の評価

薬学研究科 医薬品安全性評価学分野
教授 頭金正博 (総括研究代表者)
・ 金沢大学・薬・教授 横井毅
・ 京大・ゲノム医学センター教授 関根章博
1. 分子標的薬による免疫性副作用等のバイオマーカーの同定
2. 国際共同研究による、各民族での関連性と多型頻度の調査

副作用試料収集グループ
・ 薬物性肝障害
・ 間質性肺炎

抗がん剤臨床研究グループ
・ モガムリズマブ
・ ボルテゾミブ

創薬基盤科学研究所

未定*

腫瘍・免疫内科
特任助教 伊藤旭

臨床試験管理センター
認定CRC 鈴木美世子

医薬安全科学部
室長 前川京子

臨床薬学分野
准教授 中村克徳

未定**

PMDA レギュラトリーサイエンス
推進部課長 宇山佳明

- 分子標的薬の開発試験におけるゲノムバイオマーカー利用に関するガイドライン案の策定
- 国際共同治験におけるゲノムバイオマーカーの民族差に関するガイドライン案の策定

PMDA
(オミックスプロジェクトチーム)

国立衛研 医薬安全科学部
部長 斎藤嘉朗

- ゲノムバイオマーカーの適格性を確保するために必要な試料品質要件の検討
- ゲノムバイオマーカーの探索・検証に関する方法論・基準等の検討
- ゲノムバイオマーカーに関する実験科学的レギュラトリーサイエンスに関する総合的検討

連携大学院 (名市大・薬)
医薬品質保証学分野客員教授 奥田晴宏
同 客員教授 佐藤陽治

将来的な発展

- レギュラトリーサイエンスを基盤とするバイオマーカー臨床研究部門の設置
- トランスレーショナルリサーチへの貢献
- PMDA、NIHSとの恒久的な人事交流

*抗がん剤の審査およびバイオマーカーの評価に係わっているPMDAオミックスプロジェクトチームメンバーの派遣を希望する。
**特任助教クラスを国立衛研に派遣する。