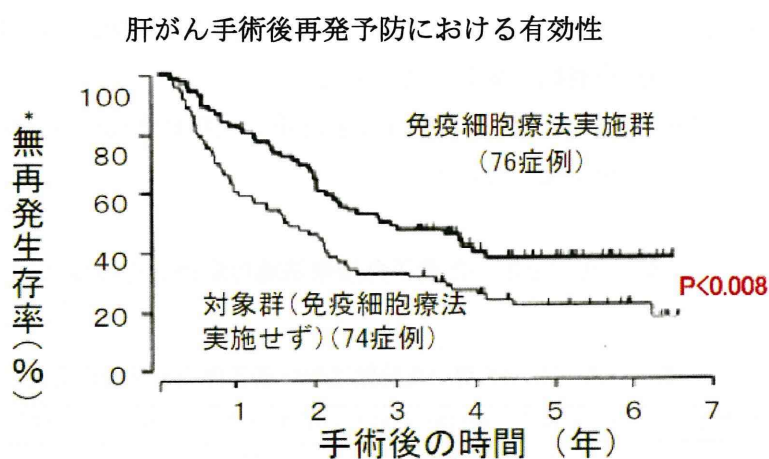


② 肝がん手術後再発予防における有効性

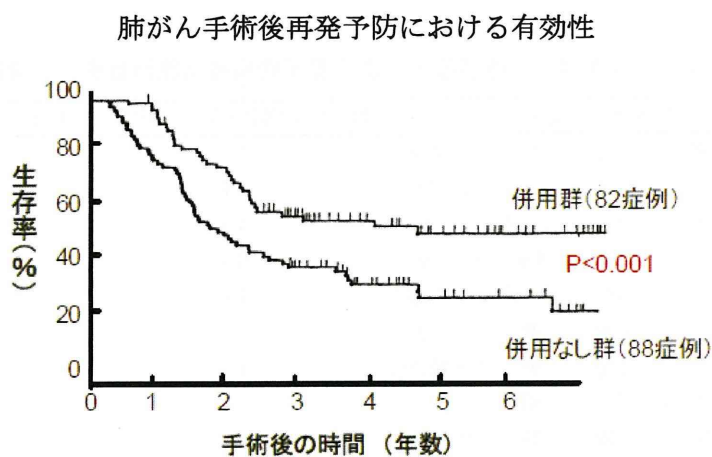
局所治療で取り残したがん細胞をたたく全身治療法として、複数のエビデンスが得られているとしている。



出所) Takayama et al. :The Lancet (2000) (国立がんセンター)

③ 肺がん手術後再発予防における有効性

標準治療（抗がん剤、放射線）を施行しつつ、免疫細胞療法併用群と併用なし群の生存率を比較した例で、有効性が示されている。

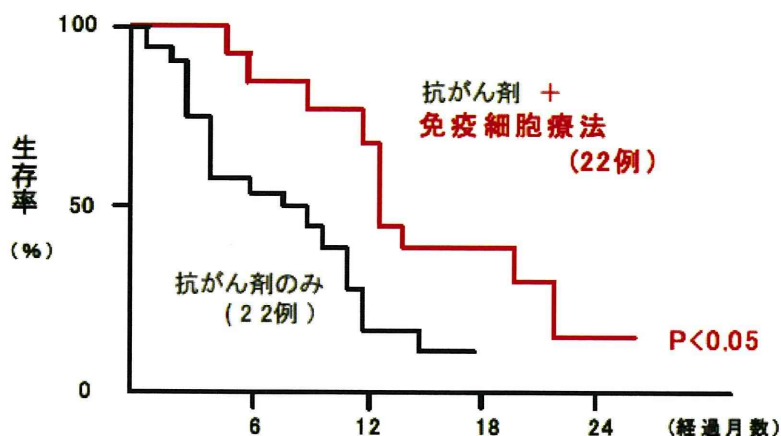


出所) Kimura, et al : Cancer (1997) (千葉がんセンター)

④ 手術不能胃がん (IV 期) に対する抗がん剤治療 + 免疫細胞療法 (活性化自己リンパ球療法) のエビデンス

図表に示すように、抗がん剤治療と併用することで、延命効果が得られるとの論文がある。

手術不能胃癌（IV期）に対する抗がん剤治療
 + 免疫細胞療法（活性化自己リンパ球療法）



出所) 河野他：Clinical Cancer Research (2002) (山梨大)

⑤ 活性化自己リンパ球療法の効果

吉田 松年（名古屋共立病院免疫細胞療法センター顧問、臨床研究室室長、名古屋大学名誉教授）は、以下のような報告をしている。

余命の中央値をMST (median survival time) と略称するが、最近の国内での大規模試験で、化学療法を受けた進行胃癌のMSTは11-13ヶ月となっている。それに対して免疫細胞療法を受けた患者の場合のMSTは19ヶ月となり大幅に延長している（図表参照）。

進行胃癌に対して免疫細胞療法を受けた患者の場合のMST

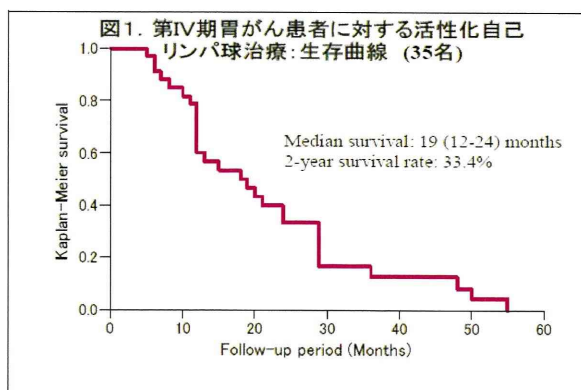


表1. 活性化自己リンパ球療法の進行胃癌に対する延命効果

	Median survival	2-years
名共 CAT	19M	33.4%
Control *		
S1 alone	11 M	16 %
S1+CDDP	13 M	22%

* Lancet 2003.3.Koizumi et.al SPIRITS study

出所) 第4回先端医療ヘルスケアセミナー「がんの免疫細胞療法—有効性と問題点」

進行大腸がんでは、抗がん剤のみのMSTは16ヶ月、分子標的剤アバスチンを加えても20ヶ月であるのに対して、免疫細胞療法を用いたグループは27ヶ月で、かなり延長する（図表参照）。

進行大腸がんに対する抗がん剤と免疫細胞療法の延命効果

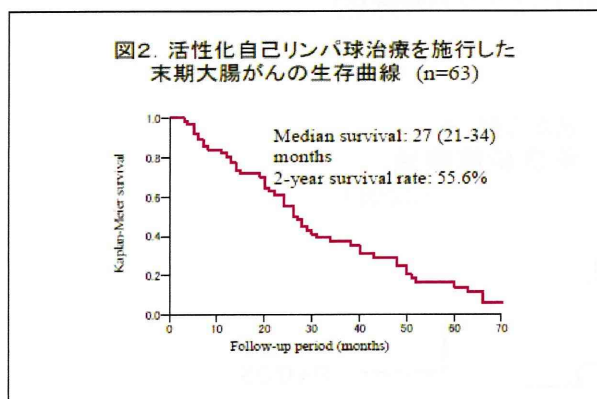


表2. 活性化自己リンパ球療法の進行大腸がんに対する延命効果

	例数	MST
名共・免疫細胞（'09）	63 CAT	<u>27M</u>
Hurwitz（'04）	FOLFOX	16M
	FOLFOX+Avastin	20.5M

出所) 第4回先端医療ヘルスケアセミナー「がんの免疫細胞療法—有効性と問題点」

最も治療が困難といわれる膵臓がんでは、最近のジェムザールを用いた化学療法の場合に5.6–6.6ヶ月であるのに対して、我々の免疫細胞療法でのMSTは10.0ヶ月を示した（図表参照）。

膵臓がんに対する化学療法と免疫細胞療法の延命効果の比較

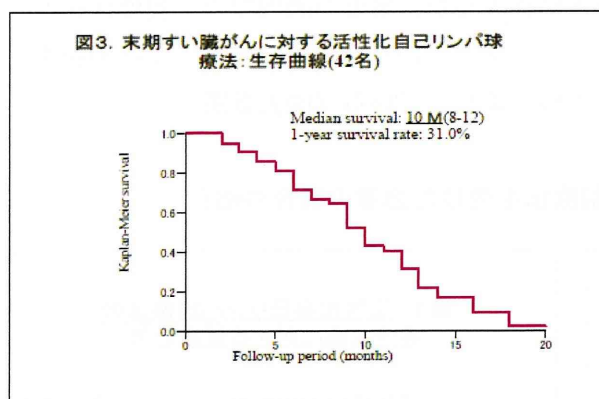


表3. 免疫細胞療法は進行膵臓がんの余命を延長させる

症例数	Stage	MST
名共・免疫細胞（09） (CAT、一例DC併用)	42 IV=38, IIIb=1 術後 3 (GEM又は5FU併用)	<u>10.0 M</u>
Burris (1997)	Advanced	5FU 4.4 M 5FU+GEM 5.7 M
Moor (2000)	Advanced	GEM 6.4 M
Branhan (2001)	103 Advanced	GEM 5.6 M
Cheverton (2004)	Advanced	GEM 6.6 M

出所) 第4回先端医療ヘルスケアセミナー「がんの免疫細胞療法—有効性と問題点」

肺癌の脳転移を有する患者で、ガンマナイフ照射を行った直後からの余命を、その間に免疫細胞療法を行った患者と行わなかった患者で比較した。

予測されたように両群の背景に有意差は無かった。この比較では前者のMSTが12ヶ月であったのに対して後者では5ヶ月と、その差異は統計学的に有意で、極めて明瞭であったとしている。このように免疫細胞療法は進行肺がんの延命に効果がある事が証明されたとしている。

ガンマナイフ照射後に免疫細胞療法を実施することによる延命効果

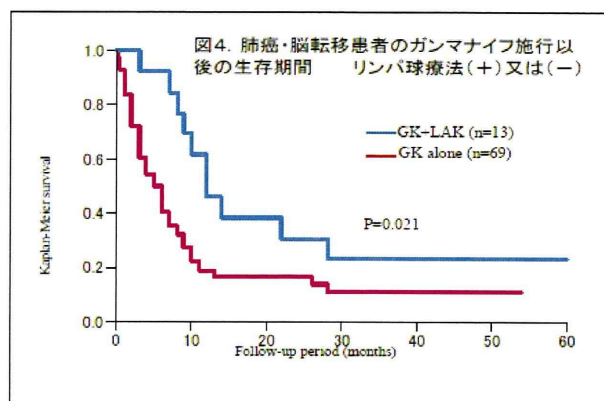


表4. 免疫細胞療法は、肺癌-脳転移患者のガンマナイフ照射後の生存期間を延長させる。

Groups	Median survival (95%CI)	1-year Survival rate	2-year Survival rate
GK alone	5 M (3-7)	18.7%	16.8%
GK+CAT	12 M (8-28)	46.1%	30.7%

出所) 第4回先端医療ヘルスケアセミナー「がんの免疫細胞療法—有効性と問題点」

⑥ 膵癌および胆道癌に対する活性化リンパ球移入療法

山口大学では先進医療として膵癌および胆道癌に対する活性化リンパ球移入療法が承認され、附属病院内に設けられたGMP準拠のバイオクリーンルームを駆使して症例を蓄積している。山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学教授の岡正朗氏は膵癌に対する細胞療法ならびに大腸癌に対するワクチン療法の成績を示している。

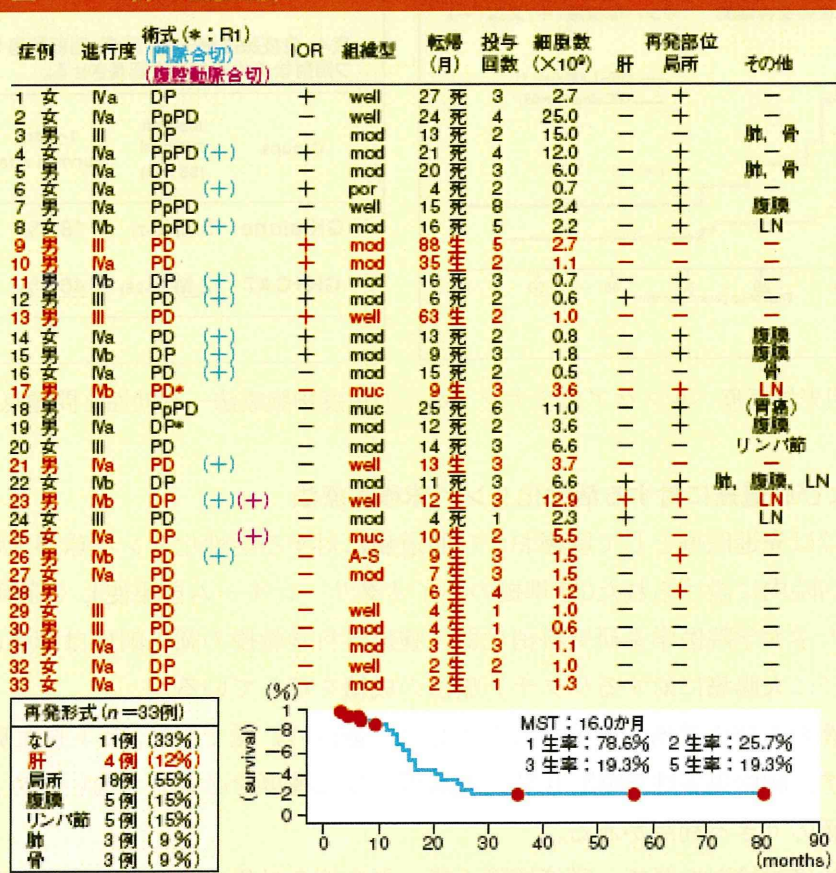
MUC1は膵癌および胆道癌に発現するムチンコア蛋白の1種であり、ヒト白血球抗原 (HLA) に拘束されず、細胞傷害性T細胞 (CTL) の誘導に自己腫瘍を必要としないため、切除不能膵癌に広く適応できる利点がある。

岡氏らは基礎的検討を経て、膵癌切除不能・再発例を対象にMUC1を認識するCTLによる術後補助療法 (MUC1-CTL療法) を施行、治癒切除後の明らかな肝転移抑制を認めたことから先進医療に申請し、2003年11月に承認された。

膵癌切除例にMUC1-CTL療法を施行した33例の成績は再発なし11例、肝再発4例、局所再発18例、腹膜・リンパ節再発各5例、肺・骨再発各3例と肝再発がきわめて少なく、1年・2年・3年生存率は78.6%、25.7%、19.3%、5年生存率は19.3%であった。重篤な副作用は認められていない (図参照)。

膵癌および胆道癌に対する活性化リンパ球移入療法の治療成績

図 5. CTL群の治療成績 (2006.9)



出所) 第5 回日本免疫治療学研究会 (JRAI) 学術集会 次世代の免疫細胞療法の構築に向けて

⑦ 非小細胞肺癌に対する、免疫細胞治療と化学療法との併用治療の効果

(<http://www.j-immunother.com/upload/docs/20120322information.pdf>)

メディネットの契約医療機関である瀬田クリニックグループは、日本人の肺癌の8割を占める非小細胞肺癌に対する、免疫細胞治療と化学療法との併用治療の効果について、多施設における大規模な症例検討を実施した結果、抗がん剤単独よりも免疫細胞治療と化学療法を併用したほうが、より有意な延命効果が認められると発表した。

この解析結果はがん免疫分野の学術誌「Cancer Immunology, Immunotherapy」に掲載されている。

今回の解析研究では、瀬田クリニックグループ 岩井和郎医師が中心となり、都内7箇所の中核病院の医師らとともに、予後が悪いがん腫のひとつとされている非小細胞肺癌を対象にした化学療法と免疫細胞治療の併用効果について、多数症例での解析を実施した。

対象となった540名は2001年11月から2006年12月の間に、瀬田クリニックグループもしくは大学を含む中核病院にて非小細胞肺癌に対する治療を受けた症例で、免疫細胞

治療の効果を生存期間から解析し、あわせてQOL（生活の質）の点からも評価した。

その結果、生存期間中央値では、化学療法単独の15.7 ヶ月に対して、免疫細胞治療と化学療法併用では 20.8 ヶ月と約5 カ月の延命効果が認められました。緩和ケアなどの支持療法単独25 例と免疫細胞治療単独31例との比較では、支持療法単独の5.6 ヶ月に対して、免疫細胞治療単独 12.5 ヶ月であった。また、多変量解析の結果で、性別と組織型が免疫細胞治療の予後に関連し、特に、女性の肺腺がんでは免疫細胞治療と化学療法との併用が有効であるとわかった。さらに、免疫細胞治療実施期間中の患者のパフォーマンスステータス（PS）を調査した結果、免疫細胞治療により良好な全身状態が維持されたことがわかった。

⑧ がん治療の免疫細胞療法、京都大学で臨床研究開始

SBI ホールディングス株式会社の子会社で創薬事業を手掛けるSBI バイオテック株式会社（本社：東京都港区）は、がん治療のための免疫細胞療法プロジェクト（樹状細胞療法）が京都大学医学部附属病院にて臨床研究としての承認を受け、2011 年7 月より臨床研究を開始した。

臨床研究を開始する免疫細胞療法プロジェクトは、SBI バイオテックが2008 年に米国ベイラー研究所（Baylor Research Institute、テキサス州ダラス）とのライセンス契約締結を受けて進めてきた樹状細胞療法である。SBI バイオテックと京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科はこれまで、当該分野で世界有数の研究施設であるベイラー研究所から本治療法に関する技術移転を進めてきていた。

今後は京都大学医学部附属病院血液、腫瘍内科および皮膚科がメラノーマ（悪性黒色腫：皮膚などに発生する悪性腫瘍）の患者を対象にした臨床研究を進めていくとしている。

(4) 海外の規制状況、利用・開発の実態（企業、医療機関）とエビデンス

1) 概要

免疫細胞療法は、当初 LAK 療法として以下の方法で、米国国立衛生研究所 NIH が基礎を確立した。

- 膨大な量の NK 細胞を取り出す（3日連続、動脈血採取）
- 高濃度 IL2 の刺激により、NK 細胞の活性を健常人以上に高める
- NK 細胞が増殖を始め、活性が下がってしまう前に、体内に戻す

米国で開発された LAK 療法は、治療効果を上げることもあったとされるが、コスト、副作用、米国の法制度や医療保険システムに合わず、普及していない。

米国を始めとして、樹状細胞を利用する研究開発は進み、米国では医薬品として認可される事例も出た。ただし、ビジネスとしては成功していないとみられる。欧米では医薬品として認可されることが必要だが、開発コストに対して製品売上が大きくないため、採算が合わないためとみられる。

なお、中国や韓国では、日本と同様に薬事法に即さずに、免疫細胞療法を実施することが行われているとされる。

2) 米国における政府主導の研究とエビデンス¹

がん治療法としての免疫細胞療法の歴史はそれほど長いものではない。1984年、アメリカ国立衛生研究所（NIH）のステューブン・ローゼンバーク博士が LAK 療法と呼ばれる免疫療法の成果を世界でも権威ある医学雑誌「ニュー・イングランド・ジャーナル」に論文発表したのが現在の免疫細胞療法の始まりとされる。

ローゼンバーク博士の報告では患者から採取した免疫活性物質インターロイキン-2（IL-2）によって活性化した免疫細胞（リンパ球）を患者の体内に戻して腫瘍を叩くこの治療法の効果は、被験者の約半数のがん組織が縮小、成長停止するというめざましい発表だった。これは LAK 療法で、血液数十リットル相当から集めた大量のリンパ球を強く刺激し、短期間の内に、体内に戻した。NK 細胞を強く刺激すると、活性は高くなるが、培養期間が3日を過ぎると増殖が始まり、増殖に伴って数は増えても、肝心の活性が下がってしまい、役に立たなくなっていく。そこで、活性が低下する前に体内に戻すように、培養期間を3日に制限した。（体外に血液を採りだし、リンパ球の層だけ分離採取し、残りの成分を体内に戻す。）

しかしその後、世界で行なわれた追試により、すぐにこの治療法の限界が明らかにされる。報告されたほどの治療効果がなかったことに加えて、発熱、水分の流出など副作用が

¹ <http://www.lymphocyte-bank.co.jp/>、http://www.gsic.jp/immunity/mk_04/01/01_01.html を参考にしている

甚大だった。そのため現在ではこの治療法は過去の遺物と考えられている。

米国国立衛生研究所 NIH が関与し、エビデンスを示したもう 1 つが CTL 療法である。患者体内の特定のがん細胞を攻撃する CTL を体外培養により大量増殖させておき、体内の免疫抑制を排除する強力な薬剤投与を行った後に、CTL を投与する。CTL 単独では、全く効果がなく、体内の強い免疫抑制により、すぐに活性が下がった。

LAK 療法や CTL 療法は、標準治療が奏効しない進行がんの患者において、大きな腫瘍が一気に壊死を起こすなどの有効例を示した。

また、樹状細胞療法として開発されたものや、ペプチドワクチンとして開発されたものは、1970 年代以降、繰り返し臨床試験が実施されたが、単独では効果をあげられなかった。しかし、樹状細胞 : T 細胞 : NK 細胞を 1 : 1 : 1 の比率で混ぜたところ、マイルドな効き目ながら、4 ヶ月の延命効果を示し、2010 年、米国 FDA（医薬食品局）の正式な承認を取得した。（米国デンドレオン社の項参照）

以上が、大規模臨床試験によるエビデンスを伴う免疫細胞療法とみられる。米国では、日本では行われない政府主導の大規模臨床試験が実施されていることは特徴といえる。

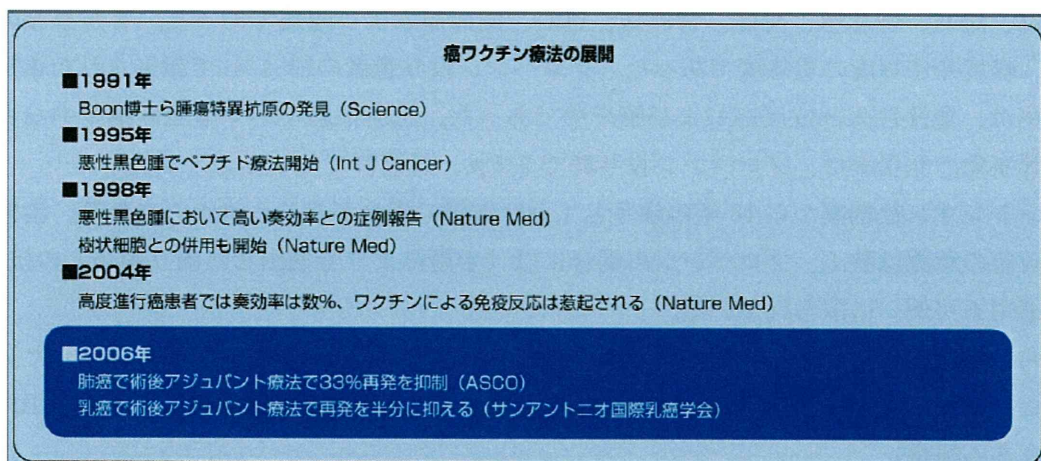
3) 全般的な動向

① 癌ワクチン療法の動向

癌のワクチン療法は、1991 年に腫瘍特異抗原が Boon 氏により発見され、メラノーマで実施されて、高い奏効率が得られたものの、高度進行癌患者への奏効率は数%程度にとどまり、あまり効かないのではないかと言われてきた。

しかし、2006 年には肺癌の術後補助療法で再発を 33%抑制することや、乳癌の術後補助療法で再発を半分に抑制するといった報告があり、再び注目されている。

癌ワクチン療法の展開



出所) 患者の免疫機能を生かした癌免疫療法の実例 第 108 回日本外科学会総会

4) 企業の事業化、研究開発例

① デンドレオン (Dendreon) 社の免疫細胞療法ワクチン「プロベンジ (Provence)」

樹状細胞：T 細胞：NK 細胞を 1 : 1 : 1 の比率で混ぜたところ、マイルドな効き目ながら、4 ヶ月の延命効果を示した。そして、2010 年、開発主体のベンチャー企業デンドレオン社が、免疫細胞療法「プロベンジ (Provence)」として、米国 FDA (医薬食品局) の正式な承認を取得した。これは、FDA が、自己の細胞を用いた免疫療法を承認した初めての事例とされる。

このワクチンは抗原提示細胞 (APC)、T 細胞、B 細胞、NK 細胞等を含むが、プロベンジを製造する際に、前立腺がん抗原 (PAP) とサイトカイン (GM-CSF、抗原提示細胞に結合し活性化するタンパク質) の融合タンパク質が使用されるため、抗原提示細胞 (APC) がプロベンジの主たる成分となる。この抗原提示細胞 (APC) が、前立腺がん抗原 (PAP) を持つ前立腺がん細胞を攻撃できる T 細胞等の免疫細胞を患者の体内で誘導し、前立腺がんを攻撃する。

プロベンジは自己細胞による免疫細胞製剤であり、患者自身の免疫系を刺激して癌に対して反応させることを目的としている。プロベンジの各製剤は、白血球アフェレーシスとして知られる工程で機器を使用して患者の血液から免疫細胞を採取することで製造される。癌に対する反応を強化するため、大半の前立腺癌に存在しているタンパク質を免疫刺激物質と結合させたものに免疫細胞を曝露させる。この工程の後、同細胞を患者に戻して前立腺癌を治療する。プロベンジは、約 2 週間の間隔で 3 回静脈内投与する。

プロベンジの有効性は、ランダム化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験にてホルモン治療抵抗性転移性前立腺癌患者 512 人を対象に評価された。同試験での全生存期間は 4.1 カ月延長、生存期間の中央値は、プロベンジ投与患者で 25.8 カ月、プロベンジ非投与患者で 21.7 カ月であった。

プロベンジ投与患者の大半で数種類の有害反応が認められた。高頻度に報告された有害反応は、悪寒、倦怠感、発熱、背部痛、悪心、関節痛および頭痛であった。有害事象の大半は、軽度や中等度の重症度であった。プロベンジ投与患者の約 1/4 で報告された重篤な副作用は、急性注入部位反応および脳卒中であった。出血性脳卒中や虚血性脳卒中などの脳血管事象の発現率は、プロベンジ投与群で 3.5%、対照群で 2.6%であった。

デンドレオン社創業から 18 年の歳月と 1,000 億円の資金が投じられたとされる。治験に基く政府の承認は狭く、プロベンジの場合には「手術により全摘出した前立腺がんの抗がん剤適用不可例」に限られている。

なお、米国のデンドレオン社の株価が、2011 年 8 月 4 日、一挙に 60% も大暴落した。

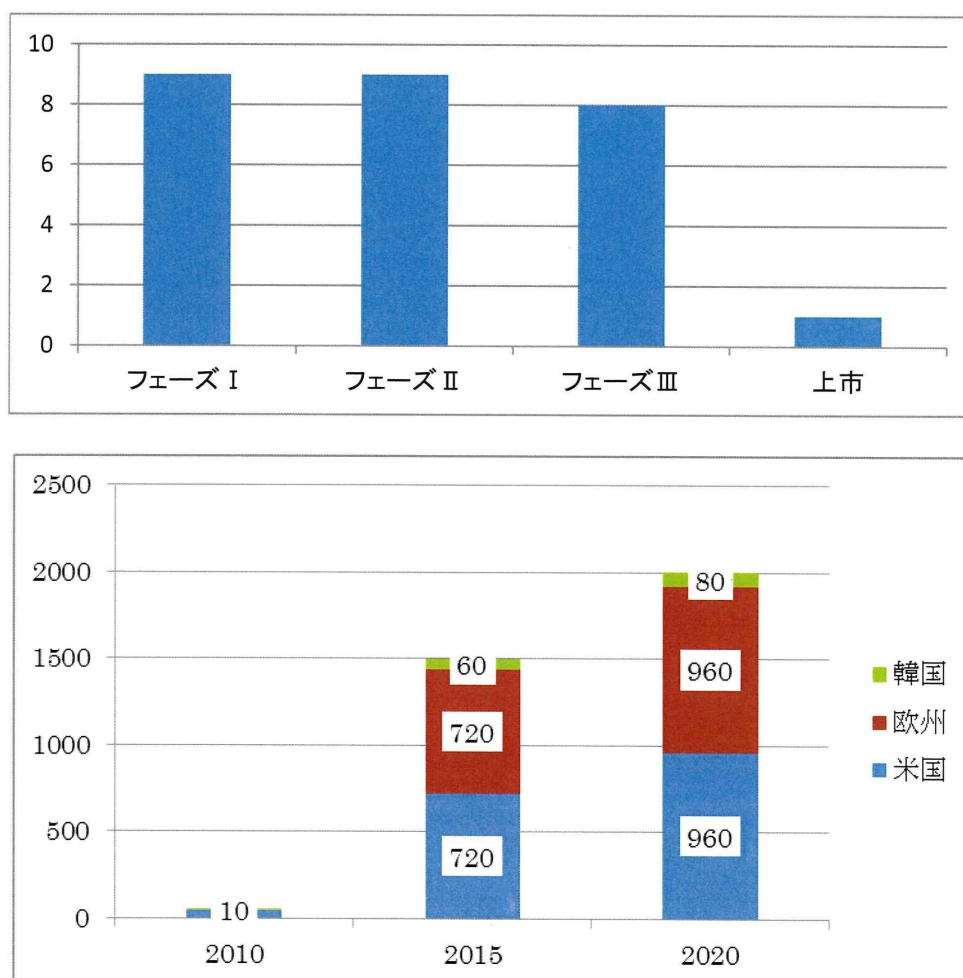
プロベンジの売上は 2010 年に 43 億円程度とされる。(韓国で同種の製品の市場が 10 億円程度ある模様)

プロベンジと同様に、癌の免疫細胞治療を行う医薬品は、開発パイプラインに 26 品目あり、フェーズⅢにも 8 品目あるとされる。そのため、今後上市する医薬品が増加すると考えられる。

1 つの予測として、2010 年に世界で 53 億円の市場が、2015 年に 1,500 億円、2020 年に 2,000 億円まで増加するとの見方がある。地域的には欧米市場が大きく、韓国でも市場が形成されるが、日本を含むその他地域では市場が形成されないとの見方になっている。

日本では免疫細胞治療は医師法に基づくサービス事業として形成されているが、欧米では医薬品として市場が形成されるというのが、特徴といえる。

癌の細胞治療医薬品の開発パイプライン（上）と市場予測（下、億円）



出所) 平成 22 年度 中小企業支援調査 (再生・細胞医療の産業化に向けた基盤整備に関する調査) 平成 23 年 3 月 株式会社シード・プランニング

② メラノーマに対するワクチン療法の臨床試験

欧米（白色人種）ではメラノーマ患者が多く、なお且つメラノーマが抗原性が高く免疫療法が奏効しやすいという特性を有しているため、メラノーマに対するワクチン療法の臨床試験が積極的に展開されてきた。実際に有効症例が数多く報告されており、化学療法と腫瘍縮小効果、生存期間を比較検討するための第Ⅲ相試験も開始されている。

4. 国内及び海外（米、EU）におけるファーマコゲノミクスに係るバイオマーカーの診療等における活用実態と費用負担、行政等の対応

(1) ファーマコゲノミクスとコンパニオン診断

1) ファーマコゲノミクスの定義と意義

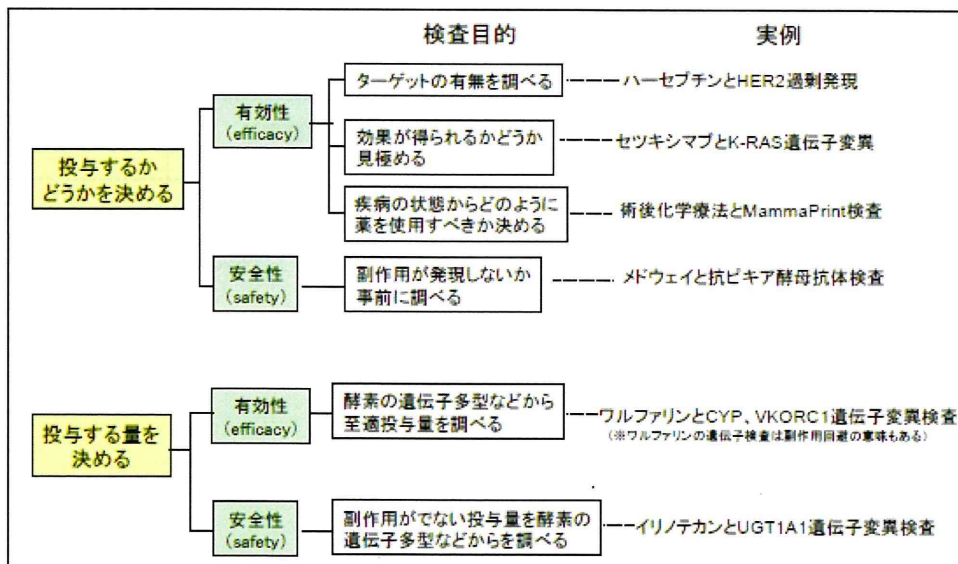
薬物応答と関連する遺伝子（DNA およびRNA）の変化に関する研究は、Pharmacology（薬理学）とGenomics（ゲノム学）から「ファーマコゲノミクス（Pharmacogenomics, PGx）」という言葉を生み出し、「薬理ゲノム学」ともいわれる。ファーマコゲノミクスは、ゲノム情報に基づいた個別化医療と創薬研究開発を目指し、特定の疾患群に対して有効かつ安全な医薬品を探索・開発するために、患者のゲノム情報（遺伝的特徴）の解析を行いアプローチする手法でもある。

個別化医療では、薬剤の効果（または副作用）の程度が遺伝子の多様性によってコントロールされている場合、薬剤投与を開始する前の遺伝子診断により知ることができ、薬の効き方（効く量や効くヒトと効かないヒトを区別し）や副作用（出現する量や副作用の出るヒトと出ないヒトを区別し）を予測し、薬剤の種類や投与量を変えることが可能となる。

2) コンパニオン診断に関する動向

個別化医療を実現するために、医薬品の投与検討時にセットで利用される診断薬がコンパニオン診断薬である。

臨床的意義から見た投薬前診断の位置づけ



出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性

(株)シードプランニング

コンパニオン診断薬には、以下の種類がある。

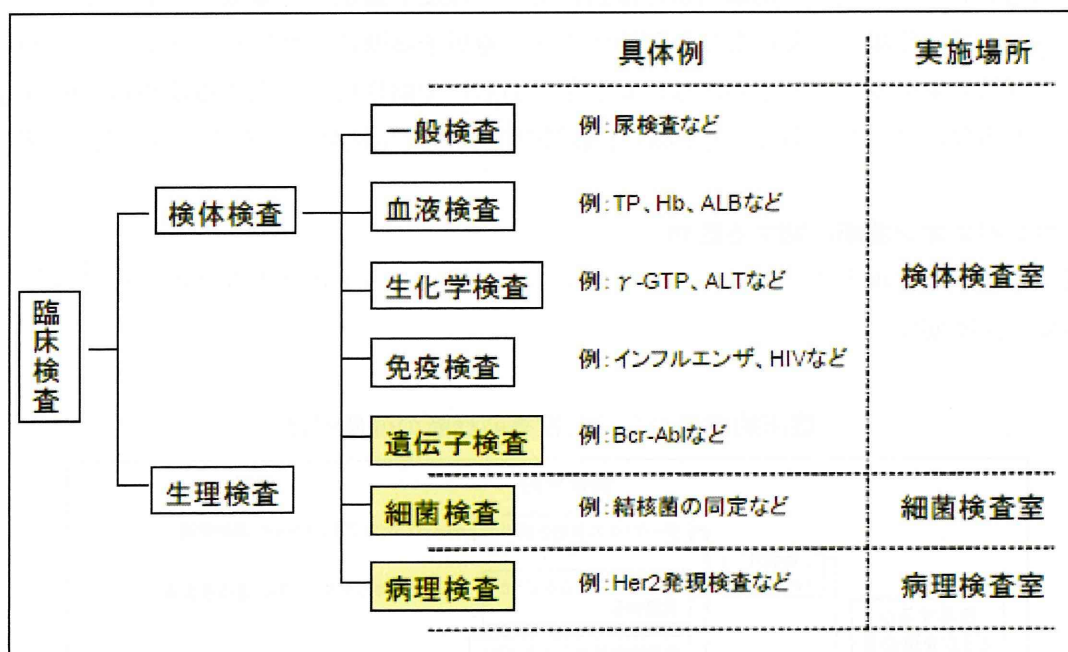
- ・ 投薬するか否かを決める、もしくは投薬する量を決める
- ・ 投薬の安全性を診断するか、有効性を判断するか

現状では有効性を判断する際の利用が多いとされる。

コンパニオン診断（投薬前診断）は遺伝子検査、病理検査として実施される場合が多く、細菌検査として実施される場合も多い。

そのために、実施場所としては、医療機関においても検体検査室のみでなく、病理検査室や細菌検査室で実施される場合もある。

臨床検査の主な分類と投薬前診断
(黄色が投薬前診断で多い検査)



出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性
(株)シードプランニング

(2) 海外の動向

1) 米国

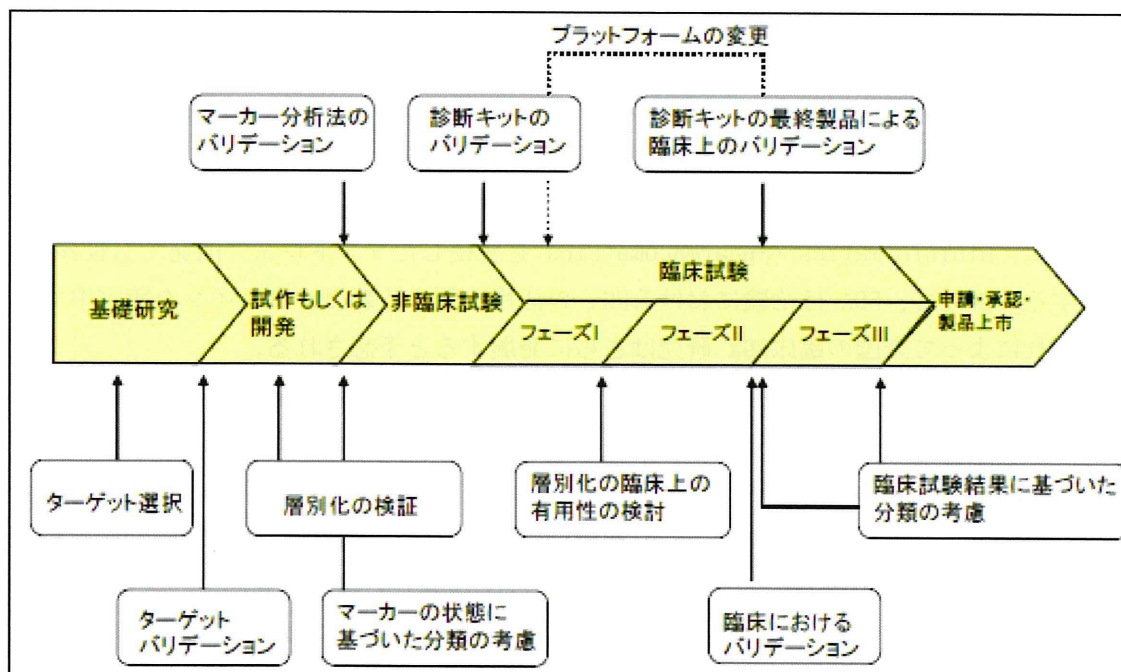
2003年11月に米国食品医薬品庁(FDA)は、Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions の案を公表し、最終案を2005年3月に公表している。このガイダンスでは、ゲノム薬理学を利用した試験の実施を企業に推奨するとともに、新薬審査の意思決定にゲノム薬理学データをどのように用いるかについて、バイオマーカーの信頼性を基本として整理する考え方を示した。

2004年3月、米国FDAは、「Innovation or Stagnation Challenge and Opportunity on the critical path to the new medical products」が発表され、その中で医薬品開発の現状と問題点が指摘された。特に医薬品開発における安全性と有効性の評価技術の不足が、開発の失敗や長期化を招いているとしている。

また、2005年3月には、代謝酵素の遺伝子診断システムに関する資料構成の最終ガイダンスを示した。

2005年4月には、Drug diagnostic co-development concept paperにおいて、診断薬の開発時に診断薬も同時開発するコンパニオン診断薬の開発を示した。(図参照)

FDAが示している新薬と診断薬（コンパニオン診断薬）の同時開発の進め方



出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性

(株)シードプランニング

コンパニオン診断薬の同時開発を進める場合、フェーズ I の段階で診断薬・検査法の技術的なバリデーションを済ませておく必要があるとされる。

2006年に発表された「Innovation or Stagnation-Critical Path Opportunities Report」、および「Innovation or Stagnation-Critical Path Opportunities List」では、予測性の高い新世代バイオマーカーを活用した効果的な医薬品の創製と活用、また疾病診断への応用が求められ、ファーマコゲノミクスに対する期待が示唆された。

2006年2月にはゲノム薬理的診断機器と遺伝的疾患を診断するための機器との取扱いの差異に関する最終ガイダンス、2006年11月にはゲノムデータの収集を推奨するためのコンセプトペーパーなどを公表している。

また、米国FDAとEU/EMAとの間で共同会議も開催されており、この手続きを示したガイダンスも公表され、2006年5月以降に正式に運用されている。さらに、現在の治験を踏まえて遺伝的バイオマーカーの一覧表なども公表しており、ゲノム薬理学に関連する課題について精力的に取り組んでいる。

2011年7月には、Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff -In Vitro Companion Diagnostic Devicesが提示された。

NIH が資金提供する” NIH Pharmacogenomics Research Network” によってPGx臨床研究を推進し、同時に検査デバイスを開発し、医薬品添付文書へ最新情報を盛り込むことによって、国民医療の向上をめざしている。国の公的機関(NIH, FDA) と大学・製薬企業・検査会社とが有機的に連携し、新たな知を創造するとともに、装置や検査デバイスなどの実用化技術も同時に開発している。官学共同のPGx 知識データベース” Pharm GKB” は、遺伝情報と表現型、薬物代謝、薬理作用、医薬品情報という関連する情報を集約した網羅的データベースであり、研究開発や医療・国民健康に貢献している。

さらに、bioinformatics やpharmacometrics を駆使したソフトウェア開発でも世界をリードする。加えて、FDA は治験におけるPGx の活用に関する新ガイドラインを策定中であり、これによって米国の臨床PGx 研究はさらに発展すると予想される。

PGx を活用する個別化投薬と創薬は、ゲノム医学、薬理学、臨床医学、検査機器開発、ソフトウェア開発などを統合した知識集約型複合領域であり、さらには政府による医薬品の承認、医療機関における使用、検査のコスト／ベネフィット・バランスなど社会的な面も含む。米国FDA は、” Critical Path Initiative” という白書においてPGx の活用を謳っており、さらには2010年、FDA とNIH の2トップが著した論文において、今後、米国政府はPGx 個別化投薬を国民のために推進すると宣言した。このような政府のリーダーシップによって、製薬産業と検査デバイス開発企業がアライアンスを組み、PGx を活用した治験や医療現場での個別化投薬の実用化をめざした動きが加速している。同時に、カナダ・欧州との連携も進んでいる。

PGx やがんゲノム研究成果から乳がん患者の予後を予測する検査キット(Oncotype DX)

や、アバカビルによる重篤副作用リスクを予測する遺伝子検査キットを実用化し、新しい市場を切り開きつつある。高い研究水準から産業価値を生み出す仕組みがうまく機能している。FDA と NIH のリーダーシップによる国家的なPGx 個別化投薬の推進は、薬物治療の効果を高め、副作用リスクを回避しうる新たな投薬パラダイムとして国民医療に利益をもたらすと期待されている。

2) 欧州

2002年11月に、EMAは“薬理遺伝学における用語集についてのポジションペーパー”を公表し、ゲノム薬理学に関連する用語の定義が明確化された。

2006年7月には薬物動態における遺伝的要因の関与について検討を推奨するガイダンス案、2006年12月には循環器疾患における大規模治験でのゲノム薬理学的手法の取扱いに関するコンセプトペーパーなどを公表しており、米国と同様に精力的な取り組みが行われている。

欧州医薬品審査庁 (EMA)、欧州医薬品委員会 (CHMP) から「Reflection Paper on Pharmacogenomic Samples, Testing and Data Handling (ファーマコゲノミクスのサンプル、試験およびデータ処理に関する考察書) (2007 年 11 月 15 日) 等のガイダンスが示されている。

産業会の活動としては、臨床試験にファーマコゲノミクスを組み込んでいる 17 社が参加するボランティアな組織として、Pharmacogenetics Working Group (PWG) 等の活動がある。

英国、オランダ、ドイツなど欧州における基礎研究の水準は高い。実験的研究(wet science)のみならず、データ解析(informatics)にも優れており、総合力は高い。アイスランドでは、国家的プロジェクトとして全国民の遺伝情報を利用し、疾病の発病リスク解明や治療法の開発・創薬に役立てる研究を進めており、deCode 社がそれを担っている。スウェーデンを発信元とする” Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee”は、薬物代謝酵素CYP の遺伝多型に関する世界標準データベースを提供している。

3) 韓国

” Korean Pharmacogenomics Research Network (KPGRN)” を構築し、政府が資金を提供して、薬剤の効果や副作用を予測するPGx 研究を奨励し、個別化投薬の手法やデバイスの開発研究を活発に行っている。

韓国内の主要な医科大学がこぞってPGx 研究に乗り出しており、欧米では得られないアジア系民族特有の遺伝背景と薬剤の効果・副作用に関する研究を実施している。

KPGRN 支援により、国際レベルの論文発表が質・量共に急速に向上している。日本人と韓国人は遺伝的にきわめて似ているため、アジア独自のPGx 研究に関しては日本にとって最大のライバルになる。すでに国家主導で、治験・臨床試験を高いレベルで実施できるイ

ンフラを整えたこともあり、臨床研究の水準は高い。

4) ICH (日米EU医薬品規制調和国際会議)

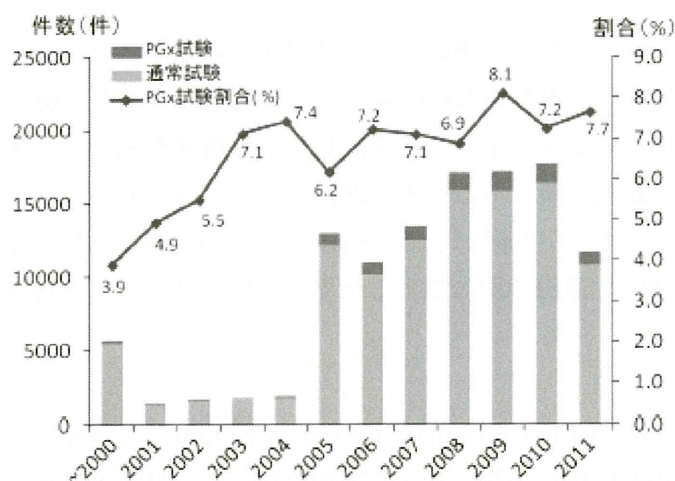
ICHでは、2006年4月から正式にゲノム薬理学に関する用語の定義を検討するE15 EWG (Expert Working Group) が設立され、2006年10月には、E15 ガイドライン案が合意され、日本では、その日本語訳が2007年1月に公表された。

(3) 医薬品開発への利用

Personalized Medicine Coalition²がまとめた報告書によれば、米国ではPGx の適切な利用によって、乳がんにおける化学療法の使用を34%減少させ、脳卒中の発症を年間17,000件予防し、大腸がんにおける医療費を年間6億ドル以上節約するとされている。

ClinicalTrials.gov は、2011年8月末現在113,037件の臨床試験が登録されている、世界最大級の臨床試験登録サイトである。このうち、PGx に関連する検討項目が記載された臨床試験 (PGx 試験) は、2011年8月末までのキーワード検索で、7,922件であった。この推移を図表に示すと、以下のようになり、PGx 試験の割合は2005年以降年間6~8%で推移していた。

臨床試験登録件数とPGx 試験の割合



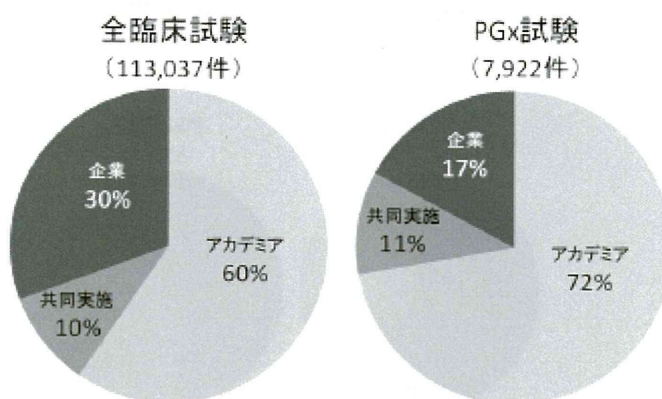
出所) ファーマコゲノミクスの利用動向と課題 医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明
政策研ニュース No. 35 2012年3月
(ClinicalTrials.govをもとに作成 (2011年8月31日現在))

² Personalized Medicine Coalition: 個別化医療の推進を目的として2004年に設立された団体で、200以上に上る製薬・診断薬企業、大学・公的研究機関、保険者、患者団体などで構成されている。

PGx 試験として抽出された7,922件のスポンサーを見ると、72% (5,722件) が大学・公的研究機関などのアカデミアであり、企業が関与する試験はアカデミアとの共同試験も含めて全体の28% (2,200件) であった。

全臨床試験とPGx試験における企業スポンサーの割合を比較すると、PGx 試験における企業の割合は全臨床試験の約半分に減少していた (30%→17%)。企業におけるPGx 試験の実施が、アカデミアより進んでいない実態がうかがえる。

臨床試験のスポンサー



出所) ファーマコゲノミクスの利用動向と課題 医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明
政策研ニュース No. 35 2012年3月

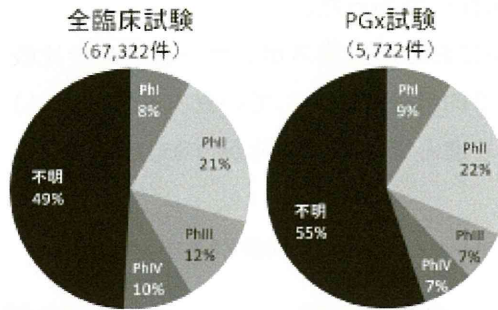
(ClinicalTrials.govをもとに作成 (2011年8月31日現在))

スポンサー別にフェーズ割合を集計すると、アカデミアがスポンサーの臨床試験では、全臨床試験及びPGx試験のいずれでもその約半数が「不明」に分類された。「不明」に分類される試験は、フェーズ情報が記載されていない試験で、医療に関する基礎的検討や治療を目的としない疫学研究などが含まれる。「不明」の割合は企業の関与が強くなるに従って減少傾向を示した。

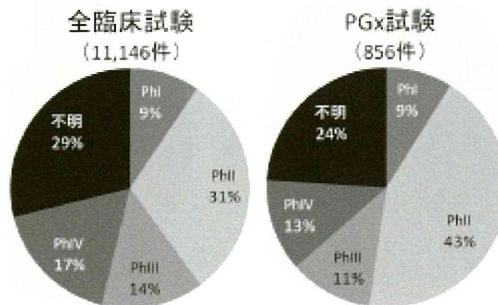
全臨床試験とPGx試験の各フェーズ割合をスポンサー別に比較すると、アカデミアではフェーズⅢがPGx 試験でわずかに減少した (12%→7%) が、その他のフェーズでは大きな変化はなかった。一方、企業ではフェーズⅡの割合がPGx試験で増加し (26%→42%)、フェーズⅢ (29%→20%) 及びフェーズⅣ (12%→7%) が若干減少した。企業が実施するPGx試験においては、候補品の有効性・安全性を比較的小規模で検討するフェーズⅡにおいてPGxの検討を行う機会が多いと考えられる。

臨床試験のフェーズ別割合

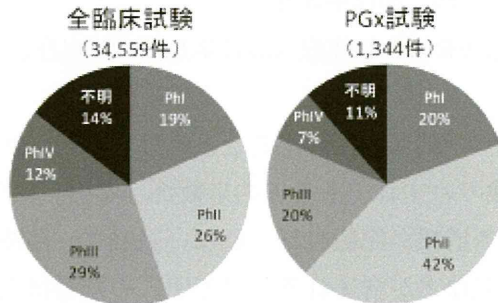
<アカデミア>



<共同試験>



<企業>



出所) ファーマコゲノミクスの利用動向と課題 医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明
 政策研ニュース No. 35 2012年3月
 (ClinicalTrials.govをもとに作成 (2011年8月31日現在))

世界売上Top10の製薬企業 (世界Top10) 7) が関与する臨床試験に着目し、そのPGx試験の割合を表に示す。

世界Top10が登録している全臨床試験数は18,248件で、そのうち5.9% (1,070件) がPGx試験であった。臨床試験に占めるPGx試験の割合が最も高いのはロシュで、その割合は他社と比較して突出したものであった (11.5%)。また、ロシュに次いで高いPGx試験割合を示したのは米国メルクであった (7.9%)。

図に示すように、PGx 試験数上位 5 社の年次推移では、ロシュ及び米国メルクが近年急速にPGx試験割合を伸ばしていること分かる。

ロシュはグループ内に診断薬メーカー（ロシュ・ダイアグノスティクス）を持ち、全ての開発パイプラインでバイオマーカー・診断薬開発を目指すなど、「個別化医療」を事業戦略の柱に位置付けている。

一方、米国メルクは今のところ個別化医療に関する明確な方針を表明していないが、がん分野の診断薬開発に関するロシュとの提携（2011年6月）や、バイオマーカー探索に関する中国BGI社との戦略的提携（2011年9月）など、最近になって個別化医療推進に向けた動きを活発化させている。ここで得られた結果は、両社における個別化医療戦略を反映したものといえる。

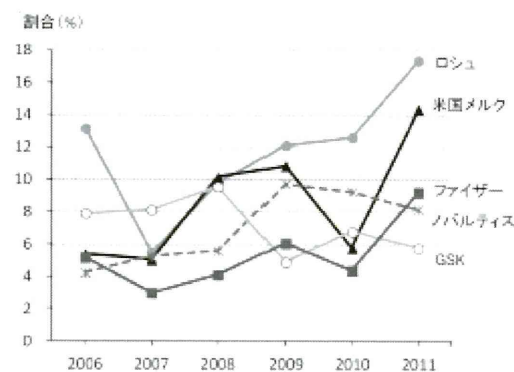
世界Top10のPGx 試験の割合

	全臨床試験 (件)	PGx 試験 (件)	PGx 試験割合
ファイザー	3,168 (日本:185件, 5.8%)	158 (日本:12件, 7.6%)	5.0% (日本:6.5%)
ノバルティス	2,299 (日本:114件, 5.0%)	152 (日本:3件, 2.0%)	6.6% (日本:2.6%)
米国メルク	2,225 (日本:23件, 1.0%)	175 (日本:3件, 1.7%)	7.9% (日本:13.0%)
サノファイ	1,546 (日本:48件, 3.1%)	52 (日本:1件, 1.9%)	3.4% (日本:2.1%)
ロシュ	1,194 (日本:10件, 0.8%)	137 (日本:0件, 0%)	11.5% (日本:0%)
グラクソ・スミスクライン	2,766 (日本:114件, 4.1%)	186 (日本:11件, 5.9%)	6.7% (日本:9.6%)
アストラゼネカ	1,770 (日本:99件, 5.6%)	86 (日本:3件, 3.5%)	4.9% (日本:3.0%)
ジョンソン&ジョンソン	1,261 (日本:24件, 1.9%)	39 (日本:4件, 10.3%)	3.1% (日本:16.7%)
イーライリリー	1,138 (日本:78件, 6.9%)	38 (日本:1件, 2.6%)	3.3% (日本:1.3%)
アボット	857 (日本:49件, 5.5%)	47 (日本:0件, 0%)	5.3% (日本:0%)
計	18,248 (日本:744件, 4.1%)	1,070 (日本:38件, 3.6%)	5.9% (日本:5.1%)

注1：() は日本実施試験数と、実施国を特定しない試験に占める日本実施試験の割合を示す。

注2：() は日本実施試験における PGx 試験割合を示す。

世界製薬大手のPGx 試験割合年次推移



注：世界 Top10のうち PGx 試験数上位 5 社について示した。

出所) ファーマコゲノミクスの利用動向と課題 医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明
政策研ニュース No. 35 2012年3月

(ClinicalTrials.govをもとに作成(2011年8月31日現在))

なお、臨床試験の実施国として日本が含まれる試験（日本実施試験）の割合は、全臨床試験で4.1%（18,248件中744件）、PGx 試験で3.6%（1,070件中38件）であった。また、日本実施試験についてPGx 試験割合を見ると5.1%（744件中38件）であり、試験実施国を特定しない場合のPGx試験割合5.9%（18,248件中1,070件）と大きな違いはなかった。

日本の大手製薬企業5社（日本Top5）について同様の調査結果を示した表を示す。