

米国ではイリノテカン添付文書への*UGT* 遺伝子に関する記載追加はFDAにより2005年6月に行われた。改訂された添付文書では、処方の際には患者の*UGT1A1* 遺伝子多型を調べ*UGT1A1**28をホモ接合でもつ場合には好中球減少のリスクが高くなることから、その基準は明らかではないものの初回投与量を減量するよう推奨している。

日本においても2008年6月にはイリノテカン添付文書が改訂され、〔使用上の注意〕に「*UGT1A1*における2つの遺伝子多型（*UGT1A1**28,*6）をホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体としてもつ患者では代謝が遅延することにより、重篤な副作用発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること」と追記された。

同年6月*UGT1A1**28*6検出用KITが2008年6月体外診断薬として製造承認され、2009年3月に販売された。2008年11月にUDPグルクロン酸転移酵素遺伝子多型検査が保険適用となった。しかしながら、日本において現在のところ、ハイリスク群に対する対処方法（減量など）について定説はなく、現在市販後調査等の臨床研究が進められている。

② 薬剤の効果（効き方）の違い（*IL28B* 遺伝子多型とペグインターフェロン+リバビリン併用療法）

C型肝炎ウイルス（HCV）の感染によって起こるC型肝炎の治療として、1992年に抗ウイルス療法としてインターフェロンが認可された。インターフェロン治療の有効率は感染ウイルス（HCV）の遺伝子型（ジェノタイプ）や血中ウイルス量により差があった。

インターフェロン単独療法から、インターフェロン+リバビリン併用療法、さらに体内停滞時間が持続するポリエチレングリコールを付加したペグインターフェロン+リバビリンの併用療法が開発された。しかし、ペグイントロンとリバビリンの併用療法においても約20%はペグインターフェロン+リバビリン併用療法が全く効かない。

2009年にペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果に関与する遺伝子多型の同定に成功した。インターフェロンの関連遺伝子である*IL28B* 遺伝子のSNP（rs809991）に対して、そのリスク遺伝子多型パターン（マイナーアレル；TG, GG）を持つHCV患者群はリスク遺伝子多型パターンを持たない（メジャーアレル；TT）患者群に比較しペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果が低いことが明らかになった。

厚生労働省治療標準化研究班による「C型慢性肝炎の治療ガイドライン2011」8では、*IL28B* 遺伝子多型（rs809991）パターンと治療選択肢の関連性との関連を明確にした。わが国では、*IL28B* 遺伝子は2010年8月に「*IL28B*の遺伝子診断によるインターフェロン治療効果の予測評価」という名称で先進医療に承認され、2011年4月現在7施設が登録し実施している。

3) 費用負担について

日本においては、イリノテカン、セツキシマブは公的保険適用になるが、インターフェロン+リバビリン併用療法は先進医療の適用となる。

(6) ファーマコゲノミクス検査、投薬前診断の課題

1) 制度面の課題

ファーマコゲノミクス検査、コンパニオン診断を実施する場合、特に米国においてはIVD (In Vitro Diagnostics) として展開するか、LDT (Laboratory Developed Test) として展開するかの検討が必要である。

通常医薬品と同時承認されるような場合はIVDとして承認・上市されるが、Oncotype DX やBRCA Analysisのように検査会社が独自に開発した検査ではLDTとして実施されている場合も多い。

LDTの制度は、個々の検査自体を評価しているものではなく、その有効性が十分に担保されないという課題がある。ただし、IVDとして承認を得るには多額の開発費用が必要で、また米国ではIVDを取得しても保険適用にならずに、LDTが保険適用になっている場合がある。

日本では、IVDとLDTというような明確な制度の相違はないが、体外診断薬をとっているもの以外に、薬事承認を取得せずに検査サービスで利用されるということは多く、米国と類似の課題は存在する。

米国における2つの診断薬市場化パスウェイ

	LDT (Laboratory Developed Test)	IVD (In Vitro Diagnostics)
内容	単一ラボにて、開発、評価、実施される調査	一般に普及させるための検査キット
担当機関	CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services)	FDA
規制	CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendment)	510K PMA
評価対象	試験機関を評価するもので、 検査自体の評価ではない！ (臨床評価が必要ない！)	検査自体を評価するもので、 試験機関の評価ではない！ (臨床評価が重要)
FDAの立場	自由裁量 (Enforcement Discretion)	承認、認証
ラベリング	研究用試薬	診断用試薬
需要	ローカルな場合が多い	広く普及

出所) 内閣官房 医療イノベーション推進室 個別化医療WG資料 2012. 3. 12

(三重大学大学院 医学系研究 登勉先生提出資料)

FDA認可と保険支払の対象の関係

検査名	目的	FDA認可 (IVD)	保険支払対象			
			Aenta	地域 CMS	Cigna	地域 BCBS
AlloMap	移植モニタリング 検査	認可		○		
OncotypeDx	乳癌予後予測検査	×	○	○	○	○
MammaPrint	乳癌予後予測検査	認可		○		
BRCA Analysis	遺伝性乳癌検査	×	○	○	○	○
OVA1	卵巣癌の質的診断	認可		○		
KRAS	EGFR 阻害剤利用の 検査	×	○	○	○	○
Pathwork Tissue of origin Test	原発不明癌の鑑別 診断	認可				

Aetna:アメリカの健康保険会社。1850年設立。本社はコネチカット州ハートフォード。健康保険商品として医療保険・医薬保険・歯科保険・団体保険などを販売。

地域 CMS:公的保険

Cigna:アメリカの保険会社。1792年国内初の海上保険会社として「インシュアランス・カンパニー・オブ・ノース・アメリカ」設立。1982年「コネチカット・ゼネラル生命保険」と合併し現社名に変更。本社はペンシルベニア州フィラデルフィア。生命保険・傷害保険・医療管理計画などのサービスを提供。

BCBS:米国の医療保険会社であるブルー・クロス・アンド・ブルー・シールド・システム (BCBS)。

BCBSは、米国人の約3分の1に医療保険サービスを提供している大手保険会社。

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) 費用負担に係る課題

日本ではコンパニオン診断には基本的に公的保険が適用されるが、まだ対象が少ない。

保険収載されていない場合、先進医療等の適用は考えられるが、そうでない場合には自己負担となる。

一方米国では公的保険の適用範囲は限定されるが、民間保険でカバーされる場合も多く、補完関係がある。

また、添付文書に記載されたバイオマーカーがあっても、実際には体外診断薬 (IVD) が存在しない場合がある。このような場合でも独自に開発された検査キットや検査サービス

が存在し、それが公的保険でカバーされる場合もある。

このあたりは日本においても、米国の IVD と LDT に類似した課題があるといえる。

添付文書に記載されているバイオマーカーの測定に関する体外診断薬の有無

Biomarker	米国で承認された IVD の有無	日本で承認された IVD の有無	日本での保険診療の適用
CCRS5	×	×	×
CD30	○	○	○
Eg Chromosome	×	×	○
c-kit	○	×	○
CYP2C19	○	○	×
CYP2C9	○	×	×
CYP2D6	○	○	×
DPD	×	×	×
EGFR	○	○	○
Estrogen receptor	○	○	○
FIP1L1-PDGFR α fusion	×	×	○
G6PD	○	×	×
Her2/neu	○	○	○
HLA-B*1502	×	×	×
HLA-B*5701	×	×	×
Interferon-lambda-3 (IL-28b)	×	×	×
KRAS	×	×	○
LDL receptor	×	×	×
NAT1; NAT2	×	×	×
PDGFR gene re-arrangements	×	×	×
Philadelphia chromosome	×	○	○
PML/RAR α translocation	×	×	○
TPMT	×	×	×
UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG)	×	×	×
UGT1A1	○	○	○
VKORC1	○	×	×

出所) 政策研ニュース No. 34 2011年11月

3) ビジネス面等の課題

① エビデンス取得の費用

コンパニオン診断薬として事業化するため、体外診断薬としてのエビデンスを得るには、10億円程度の費用が必要との事例、見方がある。

通常の体外診断薬に対して、コンパニオン診断薬は市場規模が大きい可能性はあるが、この開発費負担は、診断薬企業にとって多額であり、投資・リターンの点からも難しい可能性がある。

そのため、コンパニオン診断薬の開発については、製薬企業も資金面も含めた協力をを行い、開発初期段階から診断薬企業と連携することが増加すると考えられる。

② 多額の費用支払いと保険点数

コンパニオン診断薬の費用は米国でも数万円の場合が多いが、乳癌の予後予測では3,000ドルを超える場合も多い。米国では民間保険が適用される場合が多いが、そうでな

い場合の自己負担ではその費用の高さが利用者数を限定する場合もある。

日本では、コンパニオン診断の保険点数は2,000点上限の場合が多く、その状況は変化しつつあるが、参入する企業にとっては対象者数が限定される中で、厳しい状況といえる。

また、乳癌のリスク検査等では日本でサービスが提供されていても、公的保険、民間保険双方とも適用されずに、利用者が限定され、ビジネスが拡大しないということがあ

③ 検体の入手（特に病理検査が必要な場合）

癌のコンパニオン診断では、病理組織が利用される場合が多いが、その入手はかなり難しい場合が多い。

血液等他の検体で代替する技術開発も進められているが、病理診断の重視を含めた対応が必要と考えられる。

④ 特殊検査への対応

ファーマコゲノミクス検査、コンパニオン診断においては、対象者数の少ない特殊検査も多い。そのため、医療機関内での実現が難しく、検査センター等に外注する場合も増加すると考えられる。

ただし、特殊な検査であるゆえに、一般的な検査センターでは実施しにくく、国内の一部の施設、さらに海外の施設に依存せざるを得ない場合もある。

以上の状況にどのように対応するか検討は必要と考えられる。

5. 国内及び海外（米、EU）におけるバイオマーカー、コンパニオン診断薬にかかる開発動向

（1）創薬プロセスとバイオマーカー

1) 概要

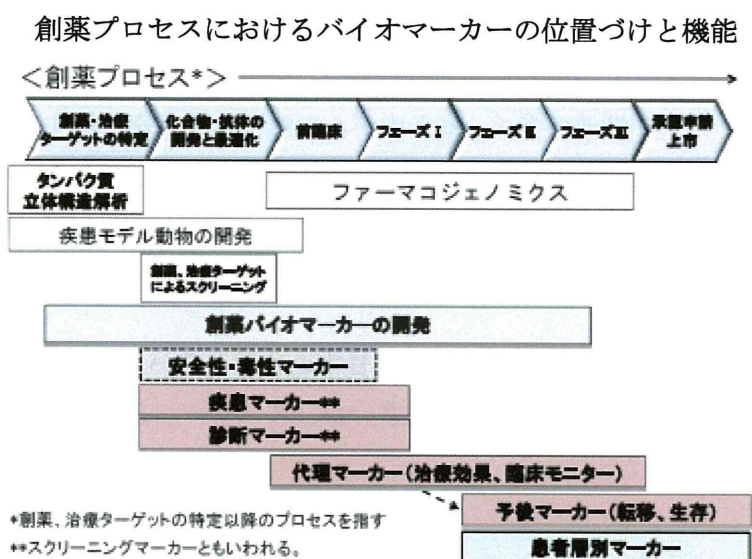
創薬プロセスに関わる各種バイオマーカーの位置づけと機能は、以下のように整理される。

図の赤で塗った部分に示すように、創薬プロセスの最初に創薬、治療ターゲットによる候補薬剤のスクリーニングと診断を目的として、診断マーカー、疾患マーカーが利用される。

次に前臨床試験から臨床試験までの治療効果判定と疾患の臨床モニターを期待して利用されるのが代理マーカーであり、このマーカーは、短期間の観察期間で真の有効性評価を代替できるバイオマーカーといえる。

これに対して長期間での再発、転移、生存などの評価を目的として利用されるのが予後マーカーである。当初は代理マーカーであったものが予後の予測も可能であれば、予後マーカーとしても活用される。

ただし、実際には機能と使用時期は相互に重複しており、図に示すほど、区分は明解ではない。



出所) バイオマーカー関連研究分野の特許出願動向からみた創薬プロセスの効率化に向けた日本の課題 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)

2) 各種バイオマーカー別にみた特許出願傾向

1995年から2005年に世界40カ国特許審査機関に出願された特許より、創薬プロセスに関わるバイオマーカー特許628件を抽出し、そのうち診断マーカー、疾患マーカー、代理マーカー、予後マーカーの用途別の傾向をより明らかにするため、各バイオマーカーの名称そのものが出願内容（名称、請求項、新規性）に含まれている特許230件を分析対象として用いた。各種バイオマーカー特許の件数を示したのが以下の表である。

予後マーカーが最も多く、次いで代理マーカー、診断マーカー、疾患マーカーの順となっている。特許の質の指標である被引用特許件数/出願件数でみると、予後マーカー、代理マーカーが、診断マーカー、疾患マーカーより高い傾向にある。

230件の特許の内訳と被引用特許件数/出願件数

主なバイオマーカーの名称	出願件数	被引用特許件数 /出願件数
予後マーカー (Prognosis, Prognostic) marker	98	2.9
代理マーカー (Surrogate marker)	62	3.0
診断マーカー (Diagnostic marker)	53	2.3
疾患マーカー (Disease marker)	17	1.8

出所) バイオマーカー関連研究分野の特許出願動向からみた創薬プロセスの効率化に向けた日本の課題 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)

マーカーの種類別に、以下の特徴がみられる。

- ① 予後マーカー：がん関連が多く、ヒトのがんの転移と生存率に関する予後マーカー特許が注目されている
- ② 代理マーカー：疾患治療のための医薬品のスクリーニングや有効性、病状や疾患の進展などの臨床モニターという特許用途の内容が多幅広い。日本の特許は少なく、欧米特許が多い
- ③ 診断マーカー：標的分子が中心であり、日本の特許も多い
- ④ 疾患マーカー：日本の特許が欧米より多いが、スクリーニングに関する特許が9割以上を占める

(2) 創薬コンソーシアム等の動向

1) 国内の動向

①概要

日本では厚生労働科学研究、および経済産業省管轄のNEDOプロジェクトに、多数の製薬企業が参加する共同研究が行なわれ、バイオマーカー開発等が行われている。

多数の製薬企業が参加する国内共同研究プロジェクトの例

出資/受託機関	プロジェクト名	期間	参加製薬企業	内容
厚労省/医薬基盤研究所	トキシコゲノミクスプロジェクト	2002年度～2006年度	13	大半が医薬品からなる150種類の化合物の毒性プロファイルを収集し、遺伝子発現データベースを作成して公開。臨床開発中止17化合物を含む。各企業は研究員を派遣し、4～6名が常駐。
厚労省/医薬基盤研究所	トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト	2007年度～2011年度	13	トキシコゲノミクスプロジェクトの成果を中心に、遺伝子発現データからのバイオマーカー開発。各企業は各テーマを分担して支援と進捗管理を行う。
NEDO/JBiC	化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発	2006年度～2010年度	11	タンパク質相互作用からの創薬ターゲットの発見技術、創薬候補化合物の高効率スクリーニング技術、より良い化合物ライブラリの構築。製薬協加盟11社含む企業の協力で天然物ライブラリー34万サンプルを構築。各企業は開発された技術の有用性を自社研究テーマで実証。
NEDO/バイオテクノロジー開発技術研究組合	アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト：根本治療の実現に向けて	2007年度～2011年度	11	J-ADNI「AD臨床評価の標準化研究（J-ADNI臨床研究）」、MRI、PETを用いた脳画像解析による診断基準の標準化。血液、尿等から得られるバイオマーカーの有効性検証。日本人ADの早期診断マーカー及び進行評価を可能とする総合診断体系の構築。製薬企業はアドバイザリーボードを組織し、助言を行う。
NEDO/医薬品開発支援機構	マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発	2008年度～2011年度	12	開発中の薬物を極めて低用量でヒトに投与し、臨床投与量での薬物動態の予測を可能とする技術の開発。製薬企業は本格実施に向けた体制構築。

出所) 政策研ニュース No. 35 2012年3月

②トキシコゲノミクスプロジェクト

厚生労働科学研究費補助金と製薬企業15社の約1:1の共同出資である。医薬品の有害作用情報は、基礎・臨床データが氾濫しているものの、利用可能なものとしての形態をなしておらず、世界的に統一したデータベース化の必要性が叫ばれているとの認識に立ち、各社独自の方法によらずに統一された方法で新たにデータを収集することで広く利用可能なものにしようという狙いで開始された。新しい遺伝子解析ツールを採り入れ、大半が医薬品からなる150種類の化合物の毒性プロファイルを収集し、遺伝子発現データベースを作成することになった。化合物の選定は合議制で行われた。製薬企業は動物実験では検出されなかった副作用のために臨床開発を中止した17化合物を提供した。研究員も派遣し、4～6名が常駐した。終了後3年間は出資企業が利用できる期間を経て、2011年2月に結

果がWeb 上で一般公開された。

その後「トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト」が継続プロジェクトとして実施されている。欧米の研究動向も踏まえ、収集した遺伝子発現データを具体的な毒性に関連づけ、非臨床バイオマーカーを開発することが目標である。具体的なテーマは製薬企業各社が半年に1のペースで分担している。

2) 海外の動向

① 全般動向

欧米では、大規模なコンソーシアムによるバイオマーカー活用等によるオープンイノベーションへの取り組みが実施されている。

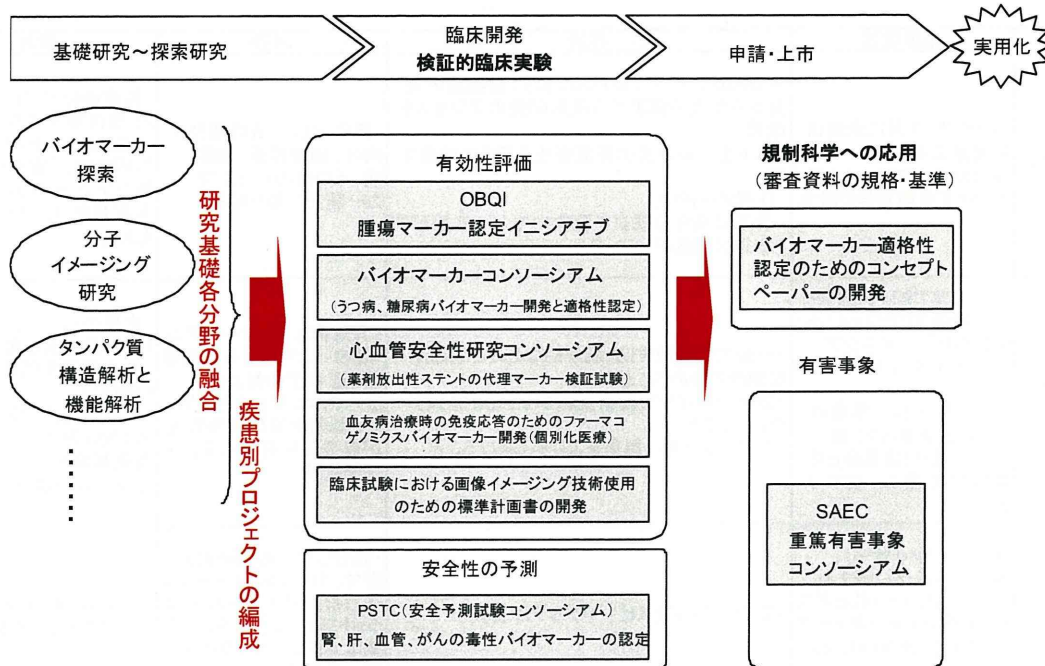
バイオマーカー活用等に係る大規模なコンソーシアム

名称	組織概要	目的	内容	備考
米国バイオマーカーコンソーシアム	・2006年10月に米国研究製薬工業協会(PhRMA)とFDA/NIHを中心とする産官学で設立	・FDAのクリティカルパスにより、医薬品の発見から販売承認までの薬剤開発のプロセスを改善 ・以下を一般市民の保健衛生を通じて推進する ①学術的発見 ②基礎研究の成果を臨床に生かす応用研究 ③官民連携(Public-Private Partnership)	・新規分析方法の開発に向け、前糖尿病、糖尿病、うつ病のバイオマーカー開発に取り組む	・製薬会社22社、患者会21団体等が参加 ・FDAのクリティカルパス計画には、「安全性予測試験コンソーシアム」、「重篤有害事象コンソーシアム」もある
欧州革新的医薬品イニシアティブ(IMI: Innovative Medicines Initiative)	・EUの第7次研究開発枠組み計画(FP7)ジョイント・テクノロジー・イニシアティブ(JTI)により、2007年設立 ・2008年～2013年期のIMIの総予算は20億ユーロ(欧州委員会と産業界が10億ユーロずつ拠出)	・一般的で前競争的(競争的なものとなる前)な知識を高めること ・欧州がバイオ製薬研究のチャンピオンズリーグとなること ・患者により良い製薬をより早く届けること	・大規模なコンソーシアム(連合)に所属する研究機関、患者団体およびステークホルダーらと連携して、製薬関係の競争者達が自身の保有する資源を共同出資	・官民のパートナーシップ(欧州委員会と製薬業界(欧州製薬業団体連合会: EFPIA)) ・欧州委員会の投資額は1億1,000万ユーロであり、製薬業界からは1億3,600万ユーロが現物で拠出
Enlight Bioscience	・Pfizer(ファイザー)、Merck(メルク)、Eli Lilly(イーライリリー)社とボストンのベンチャーキャピタル・PureTech Venturesが設立	・新規薬剤探索スピードアップが目的	・競合しない基礎研究分野で、(1)造影(イメージング)(2)バイオマーカー・プラットフォーム(3)タンパク質エンジニアリングの分野で共同化	・Johnson & Johnsonもインベスターとして参加
Top Institute Pharma	・医薬品先端研究所(TIファーマ) ・8大学と大学付属メディカルセンター、国際的な製薬会社、中小規模企業も含む35社と連携	・現代世界が直面する重大な疾病の克服	・42のテーマ(コンソーシアム)を実施	・ http://www.tipharma.com/
アルツハイマー病神経画像イニシアティブ(ADNI)	・AZ、BMS、エーザイ、エラン、GSK、リリー、イノジェネティクス、メルク、ノバルティス、ファイザー、ワイス、アルツハイマー協会、Institute for the Study of Aging	・アルツハイマー病の克服をめざす全国規模での臨床研究	・米国以外に欧州、日本、オーストラリア等でも展開	・ADNIの設立資金の提供とADNI国際化に向けた会合の組織をアルツハイマー協会が担当
TBアライアンス	・非営利の製品開発パートナーシップ	・即効性、効果的、治療法との互換性があり、潜伏感染に対する治療法を改善する新しい結核治療薬の発見および開発	・結核の新薬の発見・開発を管理	・財団、オランダ外務省(DGIS)、英国国際開発省(DFID)および米国国際開発庁(USAID)等の資金援助

出所) 各種資料より三菱総合研究所作成

米国ではアメリカ食品医薬品局(FDA)が主導するクリティカル・パス研究(Critical Path Initiative: CPI)に呼応して、バイオマーカーの開発と臨床試験の効率化に力点が置かれている。

FDAのクリティカルパス・イニシアティブにおけるバイオマーカーの研究スキーム



出所) 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)

CPIを受けて、製薬企業と規制当局をつなぐ第三者機関であるクリティカル・パス研究所 (c-Path、2005年設立) やNIH基金 (FNIH) などが実施機関となり、多数の製薬企業が参加するコンソーシアムによる共同研究が行われており、FDAの科学者も常に参加して助言を与える点が鍵だとされている。

米国におけるクリティカル・パス関連の前競争的な共同研究の例

名称	設立	参加者	内容	主なプロジェクト
The Predictive Safety Testing Consortium (PSTC)	2006年3月	C-Path、製薬企業17 (うち日本企業3)	薬物の安全性に関するバイオマーカーの開発	薬物由来の心肥大、腎、肝、筋肉、精巣、血管毒性に関するバイオマーカー開発
The Biomarkers Consortium	2006年10月	FDA、NIH、企業24 (うち日本企業3)、大学、公的機関、患者団体等26	癌、免疫・炎症、代謝性疾患、神経科学に関するバイオマーカーの開発促進	バイオマーカー開発: 癌(2件)、代謝性疾患(3件+終了1件)、神経科学(4件)
The International Serious Adverse Event Consortium (iSAEC)	2007年	FDA、製薬企業12 (うち日本企業2)、その他企業、大学、公的機関等22	重篤な副作用に関連する遺伝子変異の同定	肝障害、スティーブンス・ジョンソン症候群
Clinical Trial Transformation Initiative (CTTI)	2008年4月	アカデミア16、製薬企業13 (うち日本企業1)、政府機関7、その他25	Duke大学がFDAと設立。臨床試験の質と効果の向上	臨床試験モニタリング、副作用報告
Patient-Reported Outcome (PRO)	2008年	C-Path、製薬企業25 (うち日本企業4)	臨床試験における患者からの報告の収集と利用促進	喘息、認知障害、関節リウマチほか
Coalition Against Major Diseases (CAMD)	2009年	C-Path、製薬企業15 (うち日本企業1)、その他6	神経変性疾患の診断とQOL維持のための方法の開発	アルツハイマー病、パーキンソン病
Critical Path to TB Drug Regimens (CPTR)	2010年	C-Path、企業、研究機関等32	結核の新規治療法の開発	

出所) 政策研ニュース No. 35 2012年3月

② PSTC の動向

米国アリゾナ州ツーソンに本拠地を置く Critical Path 研究所の安全性予測試験コンソーシアム (Predictive Safety Testing Consortium: PSTC) は、医薬品開発において有用性の高い新規安全性バイオマーカーの利用推進を目的として、バイオマーカーの適格性を確認するために、アカデミア、企業、欧米規制当局 (FDA、EMA がオブザーバー参加) により構成された研究共同体である。

企業はそれぞれ医薬品候補の新規な安全性試験方法を開発しているが、第三者によって評価されていないため広く一般に受け入れられず、規制当局もどの方法が好ましいのか判断できない。そこで各社の試験方法をコンソーシアム内で互いに追試しバイオマーカーを評価、その結果をFDA による適格性評価に利用するという仕組みを構築した。

薬物由来の急性腎毒性の標準的なマーカーであるクレアチニンと尿素窒素は、腎臓内の障害部位に関する情報、感度、変化が現れるまでの時間に問題があり、医薬品開発に資する標準化されたマーカーが新たに望まれていた。PSTC の腎毒性研究班のメンバー企業は23種のバイオマーカー候補から、ラットを用いてMerck とNovartis で行われていた試験方法を追試し解析した結果、7種の非臨床バイオマーカーの適格性確認申請にこぎつけ、日米欧の規制当局から前向きな評価を得るに至った。アカデミアおよびFDAの担当者は申請を見据えて試験の実施方法などについて当初から助言を行った。当局としてのFDA は企業側からの申請前相談に応じる体制を整え、さらにEMA と共同で窓口の一本化を実現した。

2009年8月12日に、PSTCからPMDAに、非臨床試験でのラットの急性腎障害を検出するための指標として、7種類のバイオマーカーの適格性確認の申し込みが行われ、その評価が2010年5月31日に終了した。なお、この相談は、2009年4月に新設された「ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談」として実施された。

これら7種類のバイオマーカーに関する適格性確認は、2007年6月に、FDA及びEMAにおいても実施され、その評価結果が公表されている。

③ 米国バイオマーカーコンソーシアム

PSTC と異なり、バイオマーカーの開発を通じた新しい医療の普及促進を目的としている。このコンソーシアムは、企業や研究者のみならず、規制当局も参加していることが特徴である。

アルツハイマー病の国際的な画像診断研究プロジェクト (ADNI) の関連研究も行っている。2008年から実施されたアディポネクチンプロジェクトでは、2型糖尿病に関して製薬企業4社が保有する臨床試験の結果を統合して解析することで、アディポネクチン値と耐糖能の関係を初めて明らかにする成果を挙げた。従来から利用されているHbA1C と比較して短期間で値に変化が現れる利点がある。

米国バイオマーカーコンソーシアムの内容

●概要

- ・バイオマーカーコンソーシアムは、2006年末にバイオメディカル研究者、規制当局、ヘルスケア・プロバイダーなどが参加して組織され、生物医学研究で使用するための新しい「定量的生物学的マーカー」（いわゆるバイオマーカー）の発見・確認・同定することを目指して活動を開始した。

●参加組織

- ・NIH、FDA、メディケア・メディケイド・センター（CMS）
- ・米国研究製薬工業協会（PhRMA）、米国バイオテクノロジー産業機構（BIO）
- ・製薬会社20社以上、患者会20団体以上

●背景

- ・FDAは2004年、米国等での新薬開発の遅れや登録申請数の減少、あるいは開発コストの上昇等の背景には開発プロセスや臨床開発での革新的技術の応用が進んでいないこと等のクリティカルパス（開発工程における科学的プロセス）の問題が大きいことを分析した白書「Clitical Path Oppotuniteis Report」を発表。
- ・それに基づき、クリティカルパス・イニシアティブを組織化、戦略検討とともに、様々なプロジェクトに取り組んできている。
- ・2006年には「Clitical Path Oppotuniteis List」を作成・発表した。オポチュニティ・リストでは優先すべき疾患分野とそこでの重点開発事項（6課題、76プロジェクト）を定めた。そして、そのためのキーテクノロジーの一つとしてバイオマーカーを位置づけ、その探索・開発・適応に力を入れることを明示。
- ・2006年のクリティカルパスの全プロジェクト43のうち約半数がバイオマーカー関連プロジェクト。
- ・また、米国FDAは、2005年から新薬承認申請等でのバイオマーカーの使用や添付を義務付けつつある。

出所) 各種資料より三菱総合研究所作成

④ 欧州革新的医薬品イニシアティブ(IMI: Innovative Medicines Initiative)

欧州では2004年12月に欧州製薬団体連合会(EFPPIA)が産業界の立場から現状分析を行い、安全性予測、有効性予測、知識マネジメント、教育訓練の4領域の改善が戦略的検討課題(SRA)として掲げられた。また欧州全体で共同研究事業を実施しなければ、研究開発が米国やアジアにシフトし、欧州の競争力低下をもたらすという危機感も示された。

EUのイノベーション計画である第7次フレームワークプログラム(FP7、2007~2013年)において、ヘルスケアを含む10の重要分野に産学共同研究開発プロジェクトへの支援が盛り込まれている。FP7では新たな助成制度として、産業界の大きな関与を引き出せるJTI(共同技術イニシアチブ)を創設し、その一つとして2007年末にEFPPIAとEUの共同によるIMIが

設立された。2008年から10年間、EUとEFPIA が折半で総額20億ユーロを拠出するが、EFPIA 会員企業は資金よりも現物拠出、すなわち人員、専門知識、試薬、研究材料などの提供を義務付けられているのが特徴である。助成対象はアカデミア、患者組織、そして中小企業である。

目的は具体的な医薬品候補物質の探索ではなく、戦略的検討課題に対応した、医薬品開発の効率化に必要な方法とツールの開発である。テーマ決定プロセスの特徴は、最初に産業界がトピックを提示して研究テーマを公募する点にあり、産業界の意向が反映される仕組みとなっている。研究成果はプロジェクト終了の1年後までに非独占的に公開される。

2008年から毎年テーマ募集が行われ、現在第1期と第2期分の計23プロジェクトが実施されている。2011年9月までに発表された成果としては、25カ国、67臨床試験、11化合物、23,401人分のデータを統合した統合失調症に関する研究データベースの作成、糖尿病研究に有用な、試験管内で生存し続けるヒト膵臓β細胞様の細胞の構築などが挙げられる。

欧州革新的医薬品イニシアティブ(IMI: Innovative Medicines Initiative) 概要

●目的、目標

- ・一般的で前競争的（競争的なものとなる前）な知識を高めること
- ・欧州の製薬業界の競争力を高めること
- ・患者のためにより良い医薬品をより早く開発するための支援を行うこと
- ・プロジェクトによって、製薬の安全性と有効性の予測能力が高まり、研究者間のデータ交換が増進され、製薬部門の教育と訓練が改善されること

●背景

- ・官と民（今回は、欧州委員会と製薬業界）のパートナーシップである「ジョイント・テクノロジー・イニシアティブ(JTI: Joint Technology Initiative)の最初に創立された一つ
- ・大規模なコンソーシアム（連合）に所属する研究機関、患者団体およびステークホルダーらと連携して、製薬関係の競争者達が自身の保有する資源を共同出資する初の機会

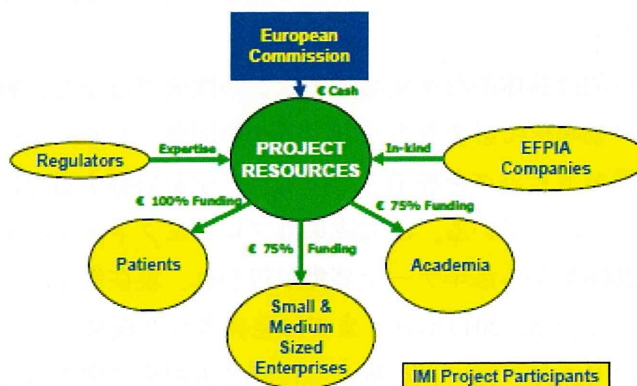
●予算

- ・2008年～2013年期のIMIの総予算は20億ユーロ（欧州委員会と産業界が10億ユーロずつ拠出。）
- ・最初の欧州委員会の投資額は1億1,000万ユーロであり、製薬業界からは1億3,600万ユーロを現物拠出

●研究テーマ

- ・次ページ以降参照（2009年11月までに終了するテーマ）
- ・その後は、腫瘍学、感染症の診断、慢性炎症性疾患、および知識マネジメントに関するプロジェクトが公募される

IMI のファンディングスキーム



出所)

www.imi-europe.org/Lists/IMIPublicationDocuments/20070309_IMI_Keys_for_Success%20Final.pdf

IMI の検討内容

1. 非遺伝毒性の発癌機構 (Non-genotoxic carcinogenesis)

期待される成果：発癌の予測における早期バイオマーカーの役割を分析し、その信頼性を高める。

2. イン・シリコ (in silico) で毒性を予測するエキスパートシステム (expert system)

期待される成果：薬理的な二次予測を行うためのイン・シリコのエキスパートシステム。純粋に化学的性質に関連した毒性を予測するためのイン・シリコのエキスパートシステム。

3. トランスレーショナルな安全性バイオマーカーの検証

期待される成果：新しい特異的 (specific) で感受性 (sensitive) がある、安全性バイオマーカーと、ヒトサンプルの個別のアッセイ (分析)。非臨床研究と早期臨床研究の間における予測の改善を目指す。

4. 製薬の便益およびリスクの監視強化

期待される成果：医薬品および薬剤疫学の新しい方法論。

5. 島細胞 (islet cell) の研究

期待される成果：1 型及び 2 型糖尿病の予防的治療と治癒的治療の開発の助けとなる、 β 細胞機能を保存する手法を特定できるように、 β 細胞の増殖、分化、アポトーシス (細胞死) についての理解を深める。

6. 血管エンドポイント (endpoint) のためのサロゲートマーカー (surrogate marker)

期待される成果：糖尿病の臨床研究における、微小血管/大血管のハードエンドポイントのための、バイオマーカーおよびサロゲートエンドポイント。ならびに新たな治療法をテストするためのイン・ビーボ (in vivo) もしくはイン・シリコの新ツール。

7. 疼痛の研究

期待される成果：様々な種類の疼痛を伝達する経路と機構の理解向上。患者を層別化するためのマーカー。ならびに、新しい鎮痛薬を効率的にテストするための疼痛の定量的評価。

8. 精神疾患の新しい治療法を開発するための新ツール

期待される成果：臨床的評価に適した血液マーカー、CSF（脳脊髄液）マーカー、造影手法、および／もしくは電気生理学的手法。これらは、精神疾患に密接に関連する薬理的な感受性マーカーを用いて、前臨床モデルに使用される。

9. 神経変性疾患

期待される成果：アルツハイマー病、パーキンソン病、及び多発性硬化症の患者への新しい治療法の臨床的効果について、より予測の精度を高めるための、動物モデルとヒトモデル。

10. 重症の喘息の理解向上

期待される成果：新しいバイオマーカーの妥当性評価を可能にし、メカニズム試験／治験用の診断基準の策定を可能にする、大規模で長期的な患者コホート

11. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の治験成果の記録

期待される成果：COPD 患者の経験について理解を深める体制をつくり、治験成果を測定するための優れた戦略策定につなげる。

12. 欧州薬剤研究養成ネットワーク (European Medicines Research Training Network)

期待される成果：欧州のバイオ製薬研究訓練プラットフォーム。欧州全域の新興の科学／技術の訓練コースを効率的な編成にするために、持続可能で学際的な産学連携の手法を提供する。

13. 医薬品訓練プログラムの安全科学

期待される成果：安全性に関する全研究分野を統合した訓練プログラム。動物の安全性データとヒト／患者の安全性データを関連付ける。これにより、新しい医薬品をより総合的に評価する。

14. 製薬医学 (Pharmaceutical Medicine) の訓練プログラム

期待される成果：大学院で製薬医学（プロセスや成果の品質管理を含む）の訓練プログラムを実施するために、学術センター間のネットワークを構築する。

15. 医薬品安全性監視 (Pharmacovigilance) の訓練プログラム

期待される成果：予防的な医薬品安全性監視と、医薬品のリスク管理を支援するために、産業界と規制機関から、医薬品安全性監視の専門家を養成するための特別プログラムを作成する。

出所) NEDO海外レポート NO.1047, 2009.7.01 より作成

(3) 企業全般の動向

1) 現在開発中のコンパニオン診断薬の概要

コンパニオン診断薬の開発について、現在開発が明らかなものの事例を表として示す。

開発企業が不明な医薬品も表として示すが、EGFRやBRAF等は体外診断薬キットが販売されているため、新薬開発側は既存キットを利用する可能性が高いと考えられる。

現在開発中で、開発企業が明らかなコンパニオン診断薬 (1)

医薬品-開発品	作用機序	種類	適用	開発元	開発段階	バイオマーカー	診断薬開発	検出技術
KW-0761	CCR4阻害 (ADCC活性)	抗体	成人T細胞白血病リンパ腫	協和発酵キリン	承認申請	CCR4	協和メアックス	免疫染色、フローサイトメトリー
GGK1572932A GGK2152251A	MAGE-A5 標的治療用抗体	タンパク	メラノーマ、非小細胞肺癌	GlaxoSmithKline	フェーズIII	MAGE-A5遺伝子	Abbott Molecular	遺伝子検査 (リアルタイムPCR)
pertuzumab (RG1273)	HER2 2量阻害	抗体	乳がん	Roche	フェーズIII	HER2タンパク	Dako	免疫染色
T-DM1 (RG3502)	DM1 結合型トラスツプマブ	抗体+低分子	乳がん	Roche	フェーズIII	HER2タンパク	Dako	免疫染色
midostaurin	FLT3 チロシンキナーゼ阻害剤	低分子	急性骨髄性白血病	Novartis	フェーズIII	FLT3 遺伝子変異	Invivoscribe	遺伝子検査
dasorubicin (PF-00099804)	pan-HER 阻害	低分子	非小細胞肺癌	Pfizer	フェーズIII	KRAS 遺伝子 (Nonキメラ)	Qiagen	遺伝子検査
MetMab	ヒト化抗Met抗体	抗体	非小細胞肺癌	Roche	フェーズII	Metタンパク	Roche.D	免疫染色
AEE7-108	DNAポリメラーゼ阻害	ドネフルビシン結合ベジナド	卵巣がん、子宮内癌がん	Astellera Zenartis	フェーズII	LHRH	Almac	免疫学的検査
lebrikizumab	ヒト化抗IL-15抗体	抗体	喘息	Roche	フェーズII	血中ベリオスタン	Roche.D	免疫学的検査
タルセバ	チロシンキナーゼ阻害剤	低分子	非小細胞肺癌 (ファーストライン)	Roche	フェーズII	EGFRタンパク	Dako	免疫染色
ponatinib	BCR-ABL 阻害剤	低分子	慢性骨髄性白血病など	ARIAD Pharmaceutical	フェーズII	BCR-ABL T315I 遺伝子変異	Molecular MD	遺伝子検査

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

現在開発中で、開発企業が明らかなコンパニオン診断薬（２）

医薬品・開発品	機序	種類	適用	開発元	開発段階	バイオマーカー	診断薬開発	検出技術
TG4010	治療用 DNA ワクチン	遺伝子組み換えワクチン（アキュイス）	非小細胞肺癌	Transgene (Novartis)	フェーズ II	MUC1 タンパク	Ventana Medical System	免疫染色
						CD16+, CD56+, CD69+IC D45+リンパ球	Beckman Coulter	フローサイトメトリー
Olaparic	PARP 阻害剤	低分子	乳がん、卵巣がん	AstraZeneca	フェーズ II	BRCA1 遺伝子変異	Myriad	遺伝子検査
RLEN 075	PARP 阻害剤	低分子	がん	BioMarin	フェーズ I	BRCA1 遺伝子変異	Myriad	遺伝子検査
—	JAK2 阻害剤	低分子	血液がん	Eli Lilly	フェーズ I	JAK2 V617F 遺伝子変異	Qiagen	遺伝子検査
GC55	ヒト化抗グリアピカン 3 モノクローナル抗体	抗体	肝がん	中外製薬	フェーズ I	グリアピカン 3 タンパク	Roche.D	免疫染色、免疫学的検査
CO-1585	EGFR 阻害剤	低分子	非小細胞肺癌	Clevis Oncology	非臨床	EGFR T790M 遺伝子変異	Roche.D	遺伝子検査

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

現在開発中で、開発企業が不明なコンパニオン診断薬

医薬品・開発品	機序	種類	適用	開発元	開発段階	バイオマーカー	検出技術
Omapro	がん関連タンパク翻訳阻害	低分子	慢性骨髄性白血病	Cephalon (ChemGenex)	承認申請	BCR-ABL T315I 遺伝子変異	遺伝子検査
Afatinib	チロシンキナーゼ阻害剤	低分子	非小細胞肺癌	Boehringer Ingelheim	フェーズ III	EGFR 遺伝子変異	遺伝子検査
GSK2118436	BRAF キナーゼ阻害	低分子	メラノーマ	GlaxoSmithKline	フェーズ III	BRAF 遺伝子変異	遺伝子検査
Cilengitide	Integrin 阻害剤	低分子	グリオーマ	EMD Serono	フェーズ III	MGMT 遺伝子メチル化	遺伝子検査(メチル化)
Masitinib	チロシンキナーゼ阻害剤	低分子	メラノーマ	AB Science	フェーズ III	C-KIT 遺伝子変異	遺伝子検査
AF802	ALK 阻害剤	低分子	非小細胞肺癌	中外製薬	フェーズ I/II	ALK 融合遺伝子	遺伝子検査

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) 診断薬メーカーと医薬品メーカーのアライアンス

表に、診断薬メーカーと医薬品メーカーの、共同開発、アライアンス事例を示す。

診断薬メーカーと医薬品メーカーの、共同開発、アライアンス事例 (1)

製薬	診断	内容
GlaxoSmithKline	Response Genetics	非小細胞肺癌がん、メラノーマを対象とした治療用ワクチン(GSK1372992A、GSK2132231A)の開発において BRAF 遺伝子変異を PCR ベースで検出する技術の提供。さらに 2010 年 5 月に抗がん剤の治療における検査 (BRAF, MAGE-A5 等)の受託-技術提供に関する提携。
GlaxoSmithKline	bioMérieux	bioMérieux が GlaxoSmithKline と乳がんの治療対象者の選択のための個別化診断技術の共同開発契約を 2009 年に締結。具体的には術後補助療法と転移性乳がんの個別化診断を想定している。開発した診断技術について、まずは bioTherapeutics において CLIA 認定ラボでの検査サービスとして展開し、その後 bioMérieux によって検査キットとしての普及を想定している。
GlaxoSmithKline	MDaHealth	GSK の免疫関連治療薬の開発において、MDaHealth が保有しているメチル化解析技術を用いた個別化医療に関する共同開発契約を 2010 年 9 月に締結。
GlaxoSmithKline	Abbott Molecular	2009 年には Abbott Molecular と共同で開発中の治療用ワクチンに対し、リアルタイム PCR ベースの Companion Diagnostics を開発する契約を締結。
大塚薬品工業	Response Genetics	大塚薬品が開発している抗がん剤に関する検査を Response Genetics が受託する。2001 年に基本提携を行い、2010 年 1 月にさらに 5 年間の契約延長を行っている。
Janssen Pharmaceuticals	Skyline Diagnostics	2011 年 7 月に Skyline の持つ DNA アレイベースの遺伝子解析技術を用いた個別化医療のためのバイオマーカー開発に関する提携。Janssen の持つ複数の化合物に関するバイオマーカーを探索する。Skyline は一時金と開発段階に応じたマイルストーンを受け取る。
BioMarin Pharmaceutical	Myriad Genetics	BioMarin が開発を進めている PARP-inhibitor (BMN 673) における BRCA Analysis の実施
Pfizer	Samung	2010 年 7 月に韓国における肝がんの個別化医療を目的とした共同開発契約を締結。
Pfizer	MDaHealth	PARP 阻害薬 (PF-01567538) における CompanionDX の共同開発。MDaHealth は PARP 阻害薬のがんの進行や効果予測の指標となる DNA 修飾酵素のメチル化パターンを探索する。
Pfizer	Qiagen	2011 年 8 月に非小細胞肺癌がん治療薬 docetaxel の適応患者を特定する検査の共同開発契約を締結。主な対象は KRAS 遺伝子変異を持っていない患者である。
Pfizer	Qiagen	2010 年 2 月に脳腫瘍の治療薬における CompanionDX に関する共同開発を締結。
Pfizer	Monogram Biosciences	Trofile 検査の開発・臨床試験での利用等に関する提携。Pfizer は自社の HIV 治療薬 (Salsalicylic) の臨床試験段階から Trofile を利用し、資本投入もしている。

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

診断薬メーカーと医薬品メーカーの、共同開発、アライアンス（２）

製薬	診断	内容
AstraZeneca	Dako	AstraZeneca が開発を進めている複数の抗がん剤(抗体、低分子化合物) に対応した CompanionDX の共同開発契約を締結。Dako はがん組織を用いた検査法の開発・販売を行う。
AstraZeneca	Source Bioscience	2010 年に AstraZeneca の新タイプシキナーゼ阻害薬の開発における EGFR 遺伝子検査の受託に関する契約を締結。
AstraZeneca	Agendia	2011 年 5 月に Netherlands Cancer Institute を含む 5 者でがん領域における CompanionDX のための共同開発契約を締結。Agendia は ColoPrint や DiscoverPrint などがん患者層層化の技術を提供する。
AstraZeneca	Ipsogen	2007 年に JAK2 阻害剤など AstraZeneca が開発を進めている抗がん剤の共同開発に関する提携。
Eli Lilly	Qiagen	2011 年 9 月に Qiagen が開発を進めている JAK2 阻害剤と関連する遺伝子検査(JAK2 V617F 遺伝子変異)を用いた CompanionDX の開発に関する提携。
Eli Lilly	Sirius Genomics	数血液検査薬(癌性化プロテイン C)の CompanionDX 開発に関する提携。
Eli Lilly	GE Healthcare	2007 年にがん病理組織から効率的にマーカーを探索するための装置の共同研究を進めている。
Merck	Roche D	2011 年 6 月に Merck が開発を進めている抗がん剤候補品に対し、AmpliChip P55 などを用いた患者層層化技術の提供を含めた共同開発契約を締結。
Merck KGaA	MDHealth	2011 年 7 月に脳腫瘍治療薬 cilomastid (インテグリン阻害薬)の臨床試験における MGMT 検査の利用に関する提携。
Celvix Oncology	Roche D	2011 年 6 月に Celvix Oncology が開発を進めている EGFR 阻害剤 (CO-1386)に対し、Roche D の Cobas システムを用いた EGFR T790M 遺伝子変異検査の開発に関する提携。
Ariad Pharmaceuticals	MolecularMD	2011 年 5 月に Ariad Pharmaceuticals が開発を進めている BCR-ABL 阻害剤(ponatinib)の開発のために、BCR-ABL T315I 遺伝子変異の検査の共同開発に関する提携を締結。MolecularMD は開発段階に応じたマイルストーンなどを受け取る。
Sanoofi-Aventis	Epistem	2011 年 5 月に Epistem が保有するバイオマーカー開発技術を用いた CompanionDX の開発に関する提携を締結。Epistem にとって本契約は最大 400 万米ドルの価値があるという。
Ipsen	BioMérieux	2011 年 2 月にホルモン感受性のがん(前立腺がん、乳がん)に対する治療薬のための CompanionDX の開発に関する包括的提携。
Novartis	Invivoscribe	2011 年 2 月に Novartis が開発を進めている imidostauroin (FLT3 シキナーゼ阻害剤)のための FLT3 遺伝子変異検査の開発に関する提携。Invivoscribe はまずは子会社の LabPMM で CLIA 法での受託検査として行い、その後 IVD として FDA の認可を得るという方向で開発を検討している。なお、Novartis は FLT3 遺伝子変異検査に関する権利は保有していない。
Novartis	Cepheid	2010 年 10 月に慢性骨髄性白血病 (CML) の Companion 診断薬の開発に関する提携。Novartis は CML 治療薬としてグリベックの販売を行っている。

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