

医薬品・治療薬の有効性及び安全性に係る
製造・品質管理・評価技術に関する非臨床研究

免疫細胞療法に使用する製剤の
品質確保のガイドライン案の作成

東京大学医学部附属病院
トランスレーショナル・リサーチセンター
安藤 剛

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
平成24年2月7日(火) 平成23年度研究会総会

免疫細胞療法の種類 (高度医療に認められた技術)

- 活性化自己リンパ球療法
 - 転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 γδ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法(東京女子医科大学病院)(高度医療番号026)
 - 非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞療法(Chiba-NKY)(千葉大学医学部附属病院)(高度医療番号36)
 - 標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するソレドロン酸誘導 γδ T細胞を用いた免疫細胞治療(東京大学医学部附属病院)(高度医療番号039)
- 樹状細胞療法

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
(平成22年厚生労働省告示第380号)
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針Q&A
(医政研究第0214第1号 平成23年2月14日)

Q.1-8 第4の1 がん細胞免疫療法を用いた研究は本指針の対象に含まれるか。

A.1-8 がん免疫療法を用いた研究は、失われた臓器や組織の再生を目的とするものではありませんので、本指針の対象外です。

第1章 総則
第1目的

ヒト幹細胞臨床研究は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすものである。
この指針は、こうした役割にかんがみ、ヒト幹細胞臨床研究が社会の理解を得て、適正に実施及び推進されるよう、個人の尊厳及び人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保するために、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が遵守すべき事項を定めることを目的とする。

がん免疫細胞療法の問題点

- 多くの医療機関でがん免疫細胞療法が実施されている。
- 国内外でがん免疫細胞療法の有効性を示唆する報告が多数されてきているが、製品の品質確保に関する指針がない。



製品の品質確保のための考え方を示す必要がある

参考指針

- ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成22年厚生労働省告示第380号)
- 異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針(平成13年度厚生科学研究費厚生科学特別研究事業)
- 「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」
 - 別添1:細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方
 - 別添2:ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針
 - ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針等
 - ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針等

考慮する必要がある感染性物質

ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針及びQ&A:

B型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)*、成人T細胞白血病(HTLV)*、バルボウイルスB19、エンドトキシン、マイコプラズマ、細菌、真菌、異常プリオン等

同種細胞利用時に考慮(否定)の必要な感染性物質:

サイトメガロウイルス、EBウイルス、ウエストナイルウイルス、梅毒トレポネマ、クラミジア、淋菌、結核菌等

*T細胞で増殖するウイルスである。製造工程(培養)で増殖する可能性が高いため、感染患者患者は注意が必要。

製品の品質管理項目(その1)

- 目的細胞の細胞数、回収率、生存率
- 確認試験
 - フローサイトメトリー
 - 活性化マーカー
- 細胞の純度試験(目的細胞外の割合)
 - 免疫制御性T細胞(CD4陽性、CD8陽性)、NK細胞の純度
- 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
 - IL-4等の免疫抑制性サイトカインの検出
- 製造工程由来不純物質試験
 - 原材料(培地成分など)を考慮して設定

製品の品質管理項目(その2)

- 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
- エンドトキシン試験
- ウイルス試験
 - HIV及びHTLVは否定が必要
- 効能試験
 - 刺激活性化試験
 - 活性化マーカー
- 力価試験:
 - 細胞から分泌される特定の生理活性物質の分泌が製品の効能又は効果の本質である場合は実施が必要
- 力学的適合性試験:
 - 細胞を投与の場合は該当せず

今後の検討課題

- 原材料の管理方法の検討
 - ヒト由来細胞・組織加工医薬品指針等を参考に、必要な考え方の明確化
- 製造工程の考え方の検討
 - ヒト由来細胞・組織加工医薬品指針等を参考に、必要な考え方の明確化
 - ICH-Q11等の考え方の適応
- 特性解析を行うことが推奨される検査項目の検討
- 品質管理のための具体的な試験項目の検討

医薬品・治験薬の有効性及び
安全性に係わる製造・品質管理・評
価技術に関する非臨床研究
「原薬の開発と製造」

国立医薬品食品衛生研究所
薬品部
奥田晴宏

Q11 EWGの活動

1. 2007年 9月 ICH Quality Satellite Roundtable Meeting,
2. 2008年 4月 Concept Paper
3. 2008年 6月 第1回EWG会議 ICH Portland, USA (Draft 1)
4. 2008年 11月 第2回EWG会議 ICH Brussels, Belgium
5. 2009年 6月 第3回EWG会議 ICH 横浜 (Draft 2)
6. 2009年 11月 第4回EWG会議 ICH St. Louise, USA (Draft 3a)
7. 2010年 6月 第5回EWG会議 ICH Tallinn, Estonia (Draft 4a)
8. 2010年 11月 第6回EWG会議 ICH 福岡 (Draft 5)
9. 2011年 5月 Step2 Sign-off
10. 2011年 6月～9月 Step 3 Public Comments
11. 2011年 11月 第7回EWG会議 ICH Sevilla, Spain(Pre-step4 Draft)

Q11ガイドラインの目的

- CTD第3部S.2「製造」に提供すべき事項
- ICH Q8-Q10の原則(科学とリスクにマネジメントに立脚した系統的開発-QbD)を原薬に適用
- 2つの原薬開発方法(Traditional vs QbD)およびその組み合わせた開発方法をいずれも許容
- QbDによる開発は規制の弾力的な運用の基盤
- バイオ医薬品と化学合成医薬品を対象(複雑性が異なるが、共通の基盤を有する)

Q11ガイドラインで示された要点

- 知識管理(ICH Q11)
 - プラットフォーム製造:同一の申請者が同じタイプの他の医薬品を製造するために使用したことがある、同様の製造工程からなる新医薬品の製造戦略に関する開発の方法論
- 管理戦略
 - 上流における管理(規格設定と実施/規格設定と上流管理/上流のみでの管理のいずれも許容)
 - デザインスペース:科学的原理に基づく設定事例の提供
- プロセス・バリデーション
 - 必要なロット数は工程の複雑さ、工程の変動レベル、開発データや工程知識に依存
 - 小規模モデルに基づくバリデーションはスケラビリティに関する考察が必要
- ライフサイクルマネジメント
 - 製造工程の能力は定期的に評価
 - 将来の変更提案を見越した初回申請事例の提供
- 出発物質
 - 選定の原則/委託合成と市販品を区別

Q11ガイドライン目次

1. はじめに
2. 適用範囲
3. 製造工程の開発の経緯
4. 製造工程及びプロセス・コントロールの記載
5. 出発物質及び生物起源原材料の選定
6. 管理戦略
7. プロセスバリデーション/プロセス評価
8. CTD様式での製造工程開発情報及び関連情報の提出
9. ライフサイクルマネジメント
10. 図解例
11. 用語

3極に提出されたパブリックコメント

全体受理数(1500)

■日本(590) ■米国(430) ■欧州(480)

✓パブリックコメント受理数の上位項目

1. 製造工程開発(410)
2. 出発物質及び生物起源原材料の選定(110)
3. 図解例(100)

✓自極は受理したコメントは事前に評価

✓主要集約コメント(200)を中心に検討

追加・修正: 3.1.6 バイオテクノロジー 応用原薬のデザインスペースの設定

- 工程の変動及び原薬の複雑性(例えば、翻訳後修飾)を含む因子のために、ある種のバイオテクノロジー応用原薬/生物起源由来原薬では、デザインスペース(DS)を開発し、承認することは困難であるかもしれない。
- これらの因子は、DSの承認後の残存リスク(例えば、スケール感受性に関連した不確実性のために重要品質特性(CQA)への予期しない変動の可能性)に影響を与える場合がある。
- 残存リスクの度合により、承認後にDS内の移動をどのように管理するかについての提案を行うことは、申請者にとって適切であるかもしれない。工程知識、管理戦略及び特性解析方法をどのように組み合わせて用い、承認されたDS内での移動後の製品品質の評価するかを提案する。

追加・修正: 6.1.2 管理戦略を開発する ための考え方 (1)

- 管理戦略は、原薬の品質を確保するために、各原薬CQAが適切な範囲内、限度内、分布内にあることを保証すべきである。原薬の規格及び試験方法は、管理戦略全体の要素の一つであり、すべてのCQAが原薬の規格及び試験方法に含まれる必要はない。CQAは、規格に含まれ原薬で試験してもよく、規格に含まれるが上流の管理(例えば、リアルタイムリリース試験(RTRT))を通して確認してもよく、また、規格には設定せず上流の管理を通して保証しても良い。上流の管理の例には以下の事項を含むことができる:
 - 工程内試験;
 - 原薬のCQAを予測する工程パラメータ及び/又は工程内物質特性の測定の利用;
- 従来の開発手法を用いるか、より進んだ開発手法を用いるかに関わらず、上流の管理の利用は、CQAの変動原因の評価及び理解に基づくべきである。原薬の品質に影響を及ぼす可能性のある下流工程の要因(例えば、温度変化、酸化状態、光、イオン含量や剪断)を考慮に入れるべきである。

追加・修正: 6.1.2 管理戦略を開発する ための考え方 (2)

管理戦略を開発するとき、CQA及び潜在的な問題点を検出する個々の管理の能力と関連したリスクに従い、製造業者はあるCQAについての管理を一つのポイント又は複数のポイントで実行することを考慮することができる。例えば、無菌の化学薬品又はバイオテクノロジー応用原薬/生物起源由来原薬では、低レベルの微生物汚染又はウイルス汚染を検出する能力には固有の限界がある。このような場合、原薬の試験では品質の適切な保証を与えられないと考えられることから、追加の管理ポイント(例えば、特性及び工程内管理)を管理戦略に組み込む。

➡ EU: 品質管理戦略は原材料、包装、工程の設計、工程管理、最終製品品質試験の要素を含むので、「Single point of management」という記載は誤解を招く。→CQAを管理するポイント(points)とする修正提案
議論のち、Single and multiple locationに再修正

追加・修正: 9 ライフサイクルマネジメント

原薬の製造工程の開発と改善は、通常、そのライフサイクルにわたって継続する。管理戦略の適合性を含む製造工程の能力は、定期的に評価しなければならない。この評価は、ICH Q7章2.5に記載される製品品質の照査の一部として、およびライフサイクルを通じたプロセスバリデーションを実践するなど、継続的に(on-going basis)実施することができる。

- ➡
- on-going basis: 新たなGMPの要求事項になる可能性がある
 - ライフサイクルを通じたプロセスバリデーションを実践: → 更なる議論が必要

追加・修正: 10.3 バイオ原薬の工程単位 操作のデザインスペース(DS)の例示

ここでのDS範囲は、許容操作領域を示すものである。これらの範囲を越えた操作は、許容できない品質の原薬を製造するというを必ずしも意味するものではなく、単に、これらの操作条件は検討されたことがなく、したがって原薬の品質は未知であるということである。

- ➡
- DS設定に際して、品質許容限界の確認は必ずしも必要ない
 - 境界外で製造された場合下記2つの場合
 - 許容できない品質
 - 品質は不明

今後の予定

- 提案文をStep4とすることの是非を2012年3月末までに行う
 - テレカン
 - 1回目 20th Dec. 2011
 - 2回目 31st Jan. 2012
 - 3回目 March
- Postal sign off for Step 4

平成22年2月7日 近畿議事会
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を
目指した調査と妥当性研究

小児治験ガイドライン についての研究

国立成育医療研究センター
臨床研究センター 治験推進室
中村 秀文

今年度の報告内容

1. アセント文書の統一フォーム(雛型)の再改訂
2. EMAの「小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン」について
3. EUのガイドライン「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について」について

今年度の報告内容

1. アセント文書の統一フォーム(雛型)の再改訂
2. EMAの「小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン」について
3. EUのガイドライン「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について」について

検討の流れ

2007年より「新たな治験活性化5カ年計画」に基づき選定された、中核病院・拠点医療機関の4小児医療施設CRCで、共同してアセント文書統一フォーム(雛型)を作成し、2008年に発表を行った。

<アセント文書統一フォームの種類>

- *アセント文書A：小学校1～3年生
- *アセント文書B：小学校4～6年生
- *アセント文書C：中学生以上

★学年による分類はあくまでも目安とし、疾患や本人の理解度により最適なアセント文書を使用する。

しかし、実際の治験で使用を開始した後、文章が多い・表現が分かりづらいといった改善すべき点が明らかとなった。

アセント文書統一フォームの改訂・公開

- ・ 小児治験におけるアセント統一フォームの公開に向けての検討
山崎 美智子・宮部 祐子(大阪府立母子保健総合医療センター)、荻島 美奈子、宮前由里恵(国立成育医療研究センター)、林 良子、長谷川 愛、板垣 奈保子(神奈川県立こども医療センター)、吉田 陽子、友常 雅子(東京都立小児総合医療センター)

第10回 CRCと臨床試験のあり方を考える会議2010 in 別府, 2010.10.2

平成22年度の専門家による評価を踏まえて、再度改訂

- ・ アセント文書統一フォームの改訂・公開に向けた取り組み
○ 荻島美奈子・宮前由里恵(国立成育医療研究センター)、山崎美智子・宮部祐子(大阪府立母子保健総合医療センター)、吉田陽子・友常雅子(東京都立小児総合医療センター)、三浦恵美子・井阪久美子(神奈川県立こども医療センター)

第11回 CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2011in岡山 2011.9.24-25

昨年度のアンケート調査を踏まえた検討事項

説明
内容

- ・ プラセボなど試験デザインの記載について
- ・ 年齢別で伝えるべき治験内容の再確認
- ・ 試験デザインの例では、イラストや図でイメージできるような工夫

文章の
構成

- ・ 文章の量、記載順序
- ・ 使用する言葉について
(アセント文書AとBに、分かりづらい言葉が多い)

その他

- ・ 使用方法や考え方、ICH (E11)の取り決め等を理解してもらえ
るような対応
- ・ 各アセント文書に、何をどこまで記載し、どのように伝えるか
- ・ 各年齢層及び発達年齢に応じた、より理解しやすい文章構成
や記載量などについて

【プラセボや試験デザインの説明の修正】

| | プラセボ・試験デザインの説明について |
|-----------|---|
| アセント文書A | アンケートの結果でも「プラセボについての理解は難しい」との意見があり、プラセボ等、試験デザインについては説明を行わないこととした。 |
| アセント文書B、C | プラセボ対照二重盲検比較試験、並行群間比較試験、無作為割り付けについて記載例を作成した。 |

【文書の構成の再検討】
「前半で薬についての説明を記載し、後半で薬を飲む場合の話を記載した方がよい」等の指摘があり、アセント文書全体の流れを再検討した。

| アセント文書A | アセント文書B | アセント文書C |
|--|---|--|
| 1. はじめに 2. どのようなことをするのか * 病院で行うことと家で行うことを分けて記載。(Bも同様) 3. こんなことがあるかもしれませんが * 主に副作用について説明する 4. しんばいなことは 書いてください | 1. はじめに 2. 「新しい薬」がみんなに使えるようになるには？ * 治験について簡単に説明。 * 治験・治験薬という言葉を使用する。 3. どのようなことをするのか 4. こんなことがあるかもしれませんが * 効果と副作用について説明する 5. 心配なことは聞いてください | 1. はじめに 2. 「治験」とは？ 3. 「治験」の内容 * 参加人数、参加スケジュール、治験薬の服薬方法、試験デザインについても説明。 4. 「〇〇」の効果と副作用 5. 守ってほしいこと 6. 個人情報保護の保護について 7. 治験への参加について 8. 「治験」の相談窓口 |

アセント文書A：小学校1～3年生、アセント文書B：小学校4～6年生、アセント文書C：中学生以上

【漢字・用語の使用状況】
・漢字の使用規程について見直しを行い、新たに以下の基準を定めた。
・良く使う言葉や使用が妥当か判断に迷う用語については、今後用語集などの資料を作成

| | 使用する漢字の基準とルビの有無 | アルファベット |
|---------|--|--------------|
| アセント文書A | ・小学校1年生で習う漢字は使用し、全てにルビを振る。 | |
| アセント文書B | ・小学校3年生までに習う漢字については、ルビなしで使用する。 ・小学校4年生で習う漢字は、ページの始めに出てきたもののみルビを振り使用する。 ・治験・検査などの一部の医療用語についてはルビ付きで漢字を使用する。 | カタカナでルビを振り使用 |
| アセント文書C | ・小学校6年生までに習う漢字については、ルビなしで使用する。 ・中学校1年生で習う漢字や医療用語などは、ページの始めに出てきたもののみルビを振る。 ※基本的に漢字を使用する。 漢字で記載して意味が分からないと思われる言葉については、別の表現を考える。 | ルビなしで使用 |

アセント文書A：小学校1～3年生、アセント文書B：小学校4～6年生、アセント文書C：中学生以上

「アセント文書の作成にあたって」を作成

アセント文書を初めて作成する場合でも作成の意図が理解できるように基本的考え方を明示

【記載内容】

- 統一フォーム作成の意図
- インフォームド・アセントについての基本的な考え方
 - ✓ 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」ICH-E11
 - ✓ ヘルシンキ宣言
- 治験におけるインフォームド・アセントの目的、対象
- 統一フォームの構成、作成時の注意点

第6回小児CRCの会

- 2011年9月24日(土) 13:00～14:00
- 岡山コンベンションセンター 405会議室
- 12医療施設(昨年度は9施設)のCRC及び事務局担当者27名での意見・情報交換
- 検討内容
 - 治験の中核病院・拠点医療機関4施設の取り組み紹介
 - その他の施設からの紹介
 - 治験受託内容
 - 治験啓発活動の紹介
 - アセント文書統一フォームの紹介

今年度の報告内容

1. アセント文書の統一フォーム(雛型)の再改訂
2. EMAの「小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン」について
3. EUのガイドライン「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について」について

Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population 2007年1月1日発効

- 助言 (advice)
- 同程度の暴露量で、同程度の有効性を得ることが可能であると考えられる場合、薬物動態情報を用いた成人から小児への、もしくは年齢の異なる小児間での臨床的有効性の外挿が可能
- 濃度と臨床的有効性との関係が小児・成人間で同様と考えられない場合は、PK/PD(バイオマーカー)データを用いて有効性を外挿することが可能
 - ただしバイオマーカーの妥当性の十分な検討が必要
 - 成人のみで証明されている場合は、小児での妥当性の十分な検討が必要

Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population 2007年1月1日発効

- 他の薬剤の薬物動態情報に(部分的もしくは完全に)依存することが出来る
 - 例:腎濾過のみにより排泄される薬
- 生物学同等性試験はなるべく成人で実施
 - 試験結果が小児集団に外挿可能なことの根拠を示さねばならない
 - 特定年齢層の小児での製剤の吸収が有意に異なると考えられる理由がある場合、当該小児での裏付けが必要となる可能性も
- 器官の成熟度や類似する薬の動態などを参考にデザインを決定
- 特に重要性の高い年齢の小児患者の組み入れに集中 vs 標的年齢全体にわたる薬物動態データを均一な分布で得る

Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population 2007年1月1日発効

- 青少年では、限られた検証的PKデータがあれば通常は十分
- 代謝されず、主に腎排泄の場合、あるいは薬剤の一部が用量線形性に腎排泄で除去される場合は、尿中排泄のデータで除去能を記述してよい。
- 早産児、正期産新生児、乳幼児
 - 在胎期間、生後年齢、出世児および現在の体重、腎機能、血清アルブミン値、併用薬、他の疾患という因子を考慮
- 対照群の薬剤暴露量は、有効性及び安全性が示されている集団の暴露量を反映しなければならない
 - 特異的な因子がなければ、ヒストリカル対照群を用いてもよい

Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population 2007年1月1日発効

- 母集団薬物動態法
 - スパースサンプリングの使用が可能となる
 - 従来デザインの薬物動態試験に取って代わる可能性
 - 事前情報にもとづくシミュレーションまたは理論的最適デザインアプローチを、採血時間及び被験者数設定のツールと考えるべき
 - 小児での十分な予測が可能である限り、成人データを事前情報として用いた解析を考慮してもよい
- 相互作用
 - 成人から小児への相互作用データの外挿が適切であるかの考察が必要
 - 代謝・排泄やタンパク結合率などの差の影響を考慮
 - 予想外の相互作用が認められた場合、補助的な試験の実施が必要となるかもしれない

Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population 2007年1月1日発効

- 推奨投与量の開発
 - 定常状態血中濃度が測定されていない場合、予測暴露量のシミュレーションを行うこと
 - シミュレーションでは、経時的な濃度推移および集団のばらつきを考慮
 - 定常状態暴露パラメータの実測値または予測値と、年齢、体重、または他の適した共変量とを比較したグラフも提示すること
 - 半減期の長い新生児では負荷投与も考慮
 - 肥満児における過剰暴露のリスクや患者集団における肥満児の頻度も考慮

実は、米国でも小児PKドラフトガイダンスはあるが、実効となったか不明(今後調査します)

General considerations for paediatric pharmacokinetic studies for drugs and biological products. Draft Guidance November 1998

今年度の報告内容

1. アセント文書の統一フォーム(雛型)の再改訂
2. EMAの「小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン」について
3. EUのガイドライン「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について」について

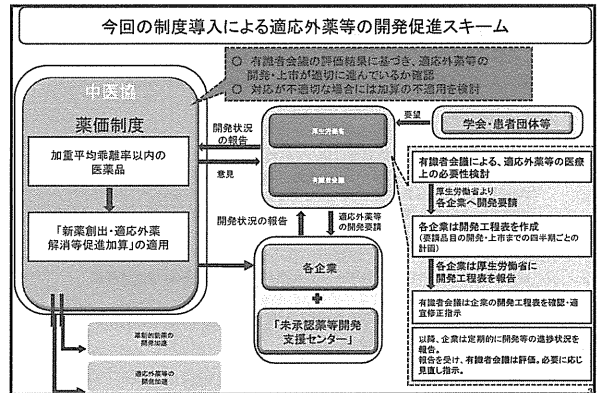
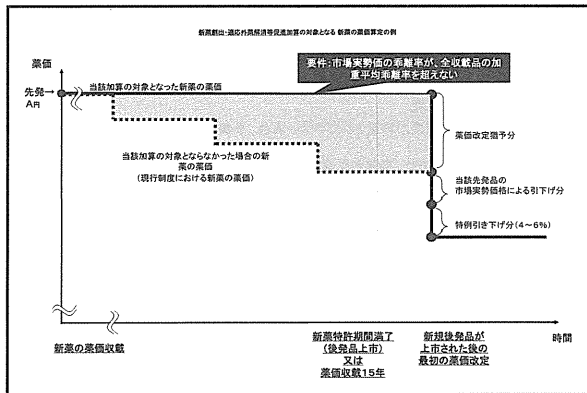
「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について」

- 欧州のGCP履行に関するDirective 2001/20/ECの実施のためのガイドライン作成を目的としたアドホックグループにより作成
- インフォームドコンセント・アセント
- IRBには小児専門家(アドホックでも可)が必須
 - 小児専門家の例:小児科医、小児専門の倫理学者・薬理学者、小児専門の看護師や心理学者
- デザイン:対照群(プラセボを含む)
 - プラセボは科学的理由により必要とされることが多い
 - プラセボは成人での使用よりも制限される
 - 特に重篤な、生命を脅かす病態に対してはプラセボの使用により有効な治療が控えられる場合、プラセボを使用しないこと
 - エビデンスに裏付けられた標準治療であれば、「販売承認を受けていない医薬品」も、対照薬として適切であるとみなされる

「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について」

- ▶ 疼痛・苦痛・恐怖の最小化
- ▶ リスク・ベネフィットの評価とそのバランス
 - ▶ 直接的ベネフィットがない場合についての言及
- ▶ 試料採取・解析・採血量
 - ▶ 採血量(エビデンスに基づいていない):1回当たり全血液量の1%(複数の試験に参加の場合3%)を超えない。4週間で全血液量の3%を超えない。
1%:0.8ml/kg
- ▶ 適切な小児用製剤の選択
 - ▶ 年齢に適した製剤があればそれを使用
 - ▶ 即時調整剤を用いる場合、その調整する条件および用量を示す
- ▶ 各国の規制に違いについての一覧表がある
 - ▶ 例えば、青少年が単独で同意できると定めた法律があるのは、デンマーク、フィンランド、ドイツなどで、フランスやチェコにはない 等

平成22年度薬価改定での「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」の試行導入後の成果



「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」 当日配布資料

第1回要望に係る検討状況の概要について(平成23年12月21日時点)

| 承認済 | 承認中 | 承認見込み | 承認見込み | 承認見込み | 合計 |
|--------|-----|-------|-------|-------|-----|
| 4 | 167 | 19 | 0 | 80 | 104 |
| 合計 374 | | | | | |

| 第1回開発要請(平成22年5月21日)等 | 第2回開発要請(平成22年12月13日)等 | 第3回開発要請(平成23年5月13日)等 |
|----------------------|-----------------------|----------------------|
| 92 | 72 | 3 |
| 109 | 74 | 4 |
| 18 | 2 | |

| 第1回開発要請品目の検討状況 | 第2回開発要請品目の検討状況 | 第3回開発要請品目の検討状況 |
|----------------|----------------|----------------|
| 25 | 22 | 1 |
| 43 | 11 | 0 |
| 16 | 30 | 1 |
| 6 | 9 | 1 |
| 92 | 72 | 3 |

第2回要望状況

(平成23年8月2日～9月30日に募集)

| | 代謝・その他 | 循環器 | 精神・神経 | 抗がん・抗炎症 | 抗がん | 生物 | 小児 | 合計 |
|------|--------|-----|-------|---------|-----|----|----|-----|
| 未承認薬 | 4 | 8 | 4 | 8 | 10 | 4 | 9 | 47 |
| 適応外薬 | 33 | 24 | 35 | 51 | 62 | 4 | 34 | 243 |
| 合計 | 37 | 32 | 39 | 59 | 72 | 8 | 43 | 290 |

※ 今後、要望内容を精査しWGを変更する可能性がある。

小児WGが検討に関与する適応は、適応外薬128件、未承認薬38件

(現時点での推計)

このスキームでは、海外の後追いしかできません。欧米型の治験推進法令が必要だと考えます。

支払基金 変更調剤に伴う適応外「査定せず」

3月から開始予定の突合点検を前に、懸案となっていた「調剤薬局で変更調剤した後発品に先発品の効能がなく、結果として適応外となる場合の取扱い」について、社会保険診療報酬支払基金は30日、「医科からも調剤からも査定しない」方針を理事会で決定した。変更調剤による適応外を査定しては後発品使用促進に水を差す、との厚生労働省の判断に従った格好だ。

平成24年 1月31日(火) リスファクス 第6010号

一見すると合理的ですが、
企業が、小児治験を実施して小児の適応拡大を
しなくなるのではと危惧します。

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
「国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究」平成23年度研究班総会

医薬品規制情報の 国際規格化に関する研究

2012年2月7日

研究分担者 川崎医療福祉大学 岡田美保子
研究協力者 医薬品医療機器総合機構 飯島 稔

医薬品規制情報の国際規格化

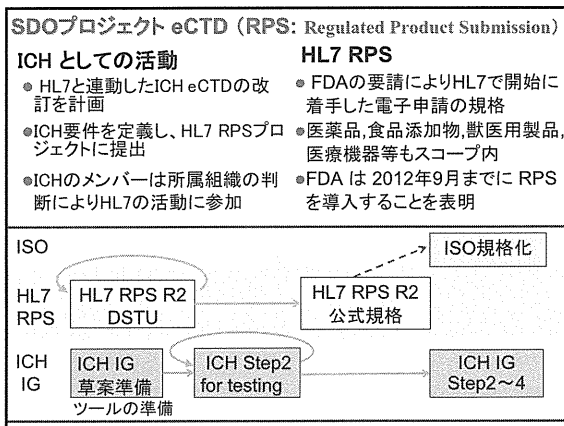
平成23年度の主な課題

- SDO(Standard Development Organization)パイロットによる国際規格開発
 - ◆ ICSR(Individual Case Safety Report)
 - ◆ IDMP(Identification of Medicinal Product)
- SDOプロセスによるeCTD大改訂
- SDO Working Practice文書の開発
- SDOパイロットの事後評価
- 電子文書 – PDFとXML
- HL7 IP(Intellectual Policy)に対するICHの対応



ICH SDOパイロットの経過

| | |
|--|---|
| E2B : ICSR (Individual Case Safety Report) 医薬品個別症例安全性報告 | HL7 ICSR を既に開発中 > HL7の規格草案をISOに提出 > ISOでFDIS投票承認 > 国際規格IS発行(2011年11月) > ICH IG Step 2 到達 |
| M5: IDMP (Identification of Medicinal Product) 医薬品辞書のためのデータ項目及び基準 | ISOに新規作業項目を提案 > ISO CD投票は採択 > 現在ISO FDIS投票に登録 交換規格をHL7で開発中 |
| M8: eCTD (Electronic Common Technical Document) コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様 | HL7 CRPS (Regulated Product Submission)を開発中 |

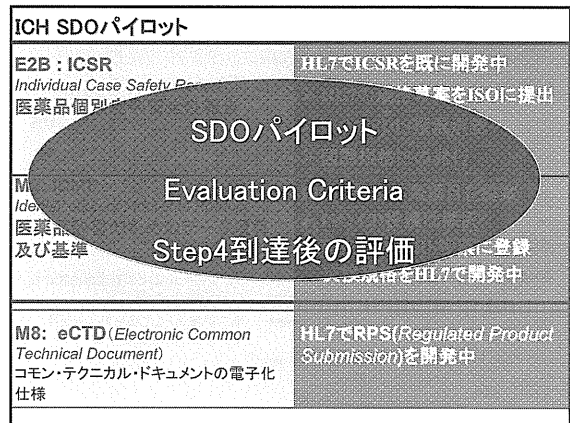
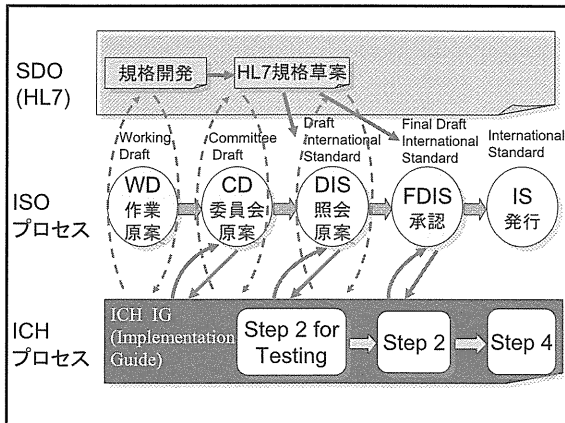


SDOプロセスの実践文書

SDO Working Practice Documentの提案と開発

- ◆ プロジェクト経験を踏まえ一般的プロセスを要約
- ◆ 目標・留意事項などを示しプロジェクトの円滑な推進を支援
- ◆ ISO, HL7, CENのプロセスを調査して要約
- ◆ ICHプロセスとSDOとの関係を整理

➢ 得られた経験を実施中または新規プロジェクトに活かす。
 ➢ 各プロジェクトの間での整合性を保つ。
 ➢ 経験を蓄積してSDOプロセスの改善を図る。



- ### SDOパイロット(Evaluation Criteria): 経緯
- 2006年6月(横浜)
 - SDOの検討にあたりM2のあり方に関する複数のオプションを示したオプション・ペーパーを作成
 - オプション2cで合意(プロセスを変更するがM2はテストの義務を負う)
 - 医療機器の規格開発をモデルにSDOとの連携プロセスの案を作成する
 - 2006年10月(シカゴ)
 - SDOプロセス評価のためE2B(R)とM5をパイロットとして開始することを決定
 - SDOコンソーシアムによる開発にあたってクリティカル・コンディションを作成
 - 2007年10月(横浜)
 - SDOプロセスの成功基準(success criteria)を作成し、評価基準(evaluation criteria)と呼ぶこととした。
 - 2008年6月(ポートランド)
 - SDOパイロット終了時に評価基準のためのデータを収集し、Lessons learnedを報告することを決定

- ### SDOパイロット(Evaluation Criteria): 評価項目
- 1 ISO技術仕様の中でICH要件を明確に識別でき、矛盾がないことを確認し得ること
 - 2 ICH EWGの人的リソース
 - 3 ICHステップ・プロセスの実施
 - 4 国際規格(International Standard)の一部をICHガイドラインとして実装し得ること
 - 5 ICH地域における実装の実現可能性: コピーライトと機密性
 - 6 ICH地域における実装の実現可能性: 言語
 - 7 ICHの観点からみた規格の品質
 - 8 規格開発に要した時間
 - 9 ICH地域におけるレギュレーションとしての実現可能性: 既存のデータとの互換性
- 各基準について具体的な測定項目を定義

- ### SDOパイロット(Evaluation Criteria): 検討課題
- 評価基準の適用可能性
 - ◆ 基準作成後6年が経過しており、現在でも適用可能であることを確認する予定
 - SDOパイロットの評価時期
 - ◆ Step 4サインオフの時点を想定: ICSRは2012年秋に実施する予定
 - 評価対象
 - ◆ SDOパイロットはICSRとIDMPのみであるが、パイロット以降のプロジェクトについても実施すべきか検討(現在ではM8: eCTD)
- Evaluation Criteriaに基づいた調査様式を開発中
➢ 評価手順と纏め方を検討

- 電子文書のフォーマット
- PDFとXML

| ESTRI Recommendations (1997年) | | |
|-------------------------------|--|---|
| Category | Recommendations | |
| General | General 1.1 Procedure for Recommendations | M2からSteering CommitteeにRecommendationを行う手続き |
| | General 1.2 ESTRI Gateway | 各規制当局にESTRI Gatewayを設置 |
| | General 1.3 Core Standards Set | 基礎的な情報技術の標準を規制情報伝送のCore Standard Setとする |
| Physical | Physical Media 2.1 Floppy Disks | |
| | Physical Media 2.2 CD-ROM | |
| Network | Network 3.1 Messaging | 通信ネットワークとしてInternet, X.400 |
| Security | Security 4.1 Secure EDI Transmission over the Internet | インターネット上での安全な伝送のためのセキュリティ機能要件 |
| Format | Format 5.1 Electronic Document format | 電子的書式として満たすべき要件要件を満たす1例としてPDF |
| | Format 5.2 SGML DTD Electronic format for ICSR | |
| | Format 5.3 Header for ICSR | |

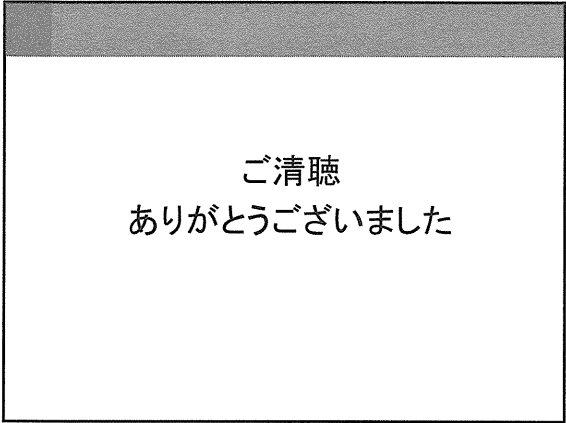
| ESTRI Recommendations (2010年) | | |
|-------------------------------|-------------------------------|---|
| Category | Recommendations | |
| General | Procedure for Recommendations | M2からSteering CommitteeにRecommendationを行う手続き |
| | ESTRI Gateway | 各規制当局にESTRI Gatewayを設置 |
| Format | PDF | 電子的書式として満たすべき要件要件を満たす1例としてPDF |
| | XML | 電子交換書式としてXML |
| Electronic Data exchange | EDIINT ASI | インターネットによるデータ交換 |

| PDFとISO規格の関係 | |
|--|-----------------------|
| PDF | ISO規格 |
| PDF/X 従来の印刷領域/業界での仕様 | ISO 15930 (1999) |
| PDF/A デジタル文書のアーカイブ、長期保存のための仕様 | ISO 19005 (2005) |
| PDF/E 技術文書の表現、技術データの交換 | ISO 24517 (2007) |
| PDF/H 医療情報の取得、交換、維持、保護を促進するための実装ガイド | |
| PDF 1.7 | ISO 32000 Part1(2008) |
| PDF 2.0 | ISO 32000 Part2(開発中) |

| ISO 32000-Part1 (PDF1.7) |
|---|
| ◆ Adobe社のPDF(Portable Document Format)仕様をISO規格として制定(2008) |
| ◆ 新たな電子書式フォーマットしてISO 32000-1を ICH M2 Recommendationに追加 |
| ➢ ICH標準としたISO規格とAdobe製品の機能との整合性の問題 Acrobat 4 (PDF 1.3) Acrobat 5 (PDF 1.4) Acrobat 6 (PDF 1.5) Acrobat 7 (PDF 1.6) Acrobat 8, Acrobat 9 (PDF 1.7) 一部ISO32000-1の拡張を含む |
| ➢ PDF1.7はISO 32000-1に対応している |
| ➢ ICHデジタル文書標準として製品との関係を明確化する必要 |

| デジタル文書としてのXMLの検討 |
|---|
| ■ XMLの利用可能性について検討中 |
| ■ 最初にModule 2 QOS(Quality Overall Summary)およびModule 3の文書における利用の可能性を検討する予定 |
| ■ XMLを用いることが有益であるような事例とXMLを用いることのリスクを分析する予定 |
| ➢ XMLは情報処理の基盤となっており、XMLを基盤とする規格は多数存在する。 |
| ➢ XMLはソフト製品を使用せずに処理でき、長期保存に耐えるという点が大いものの、この特徴はXMLに限定されるものではない。 |
| ➢ 申請文書への適用に関しては継続して調査研究を行う。 |

| 医薬品情報国際規格開発 – まとめ |
|---|
| ■ パイロット: ICSRとIDMP, パイロット以降: eCTD (RPS) |
| ◆ ICSRは2012年秋にStep4の見込み |
| ■ SDOパイロットの事後評価 |
| ◆ ICH要件に合う国際規格が開発されたか? |
| ◆ 規格を元にしたICH IGを作成する上で問題がなかったか? |
| ◆ ICH SDOプロセスは適切か? |
| ➢ 調査様式と評価方法を検討する |
| ■ HL7 IPポリシー |
| ➢ ICHガイドラインへの影響を分析中 |
| ICH要件を満たす国際規格開発のプロセスやマネジメントについて分析評価し、提案をはかる |




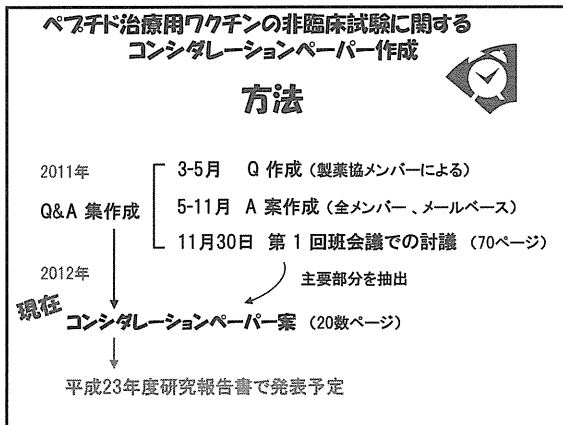
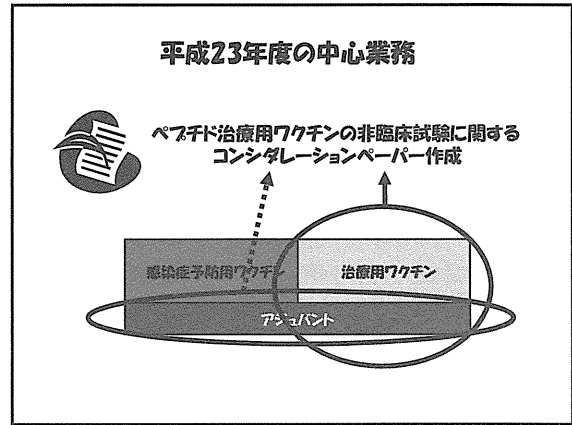
ご清聴
ありがとうございました

厚生労働省科学研究費補助金 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を旨とした調査と妥当性研究

2012. 2. 7 平成23年度班会議総会

ワクチンの非臨床ガイドライン 策定に関する調査研究


研究分担者：
(独)医薬品医療機器総合機構
毒性領域 松本峰男


● 第1回班会議開催 (2011年 11月30日 @ PMDA)

協力研究者 真木一茂 (PMDA)
小松真一 (グラクソ・スミスクライン)
土本まゆみ (サノフィ・アベンティス)
松井元 (化学及血清療法研究所)

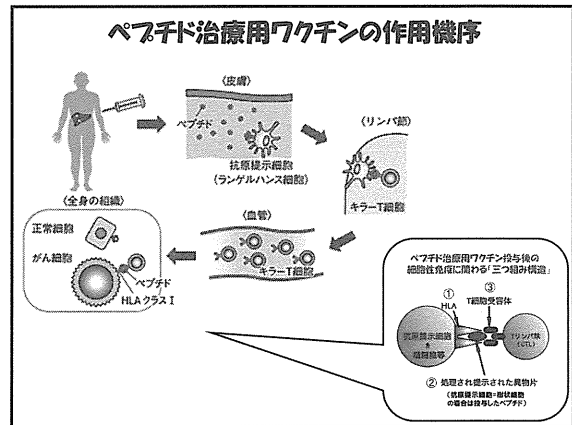
オブザーバー 小野寺博志 (PMDA)
笹木修 (PMDA)
渡部一人 (中外製薬)
中村和市 (塩野義製薬)

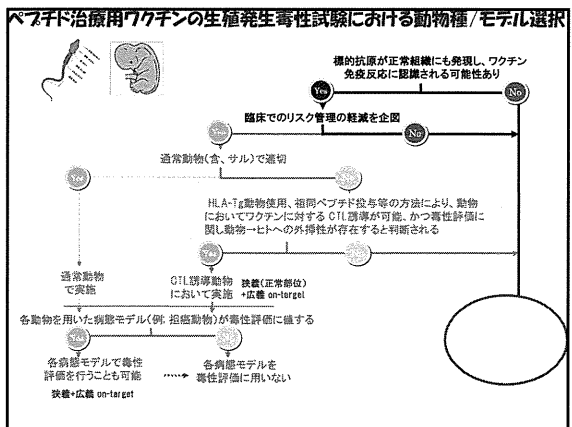
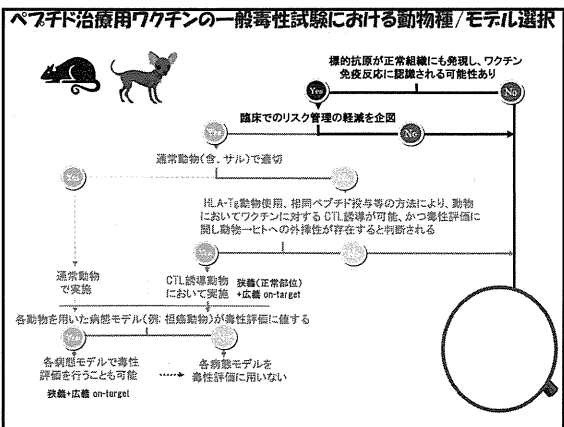
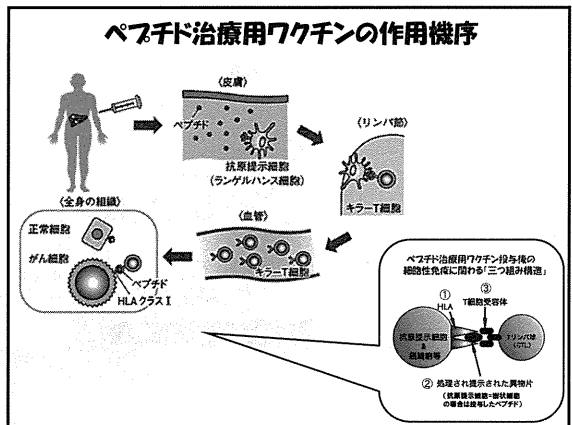
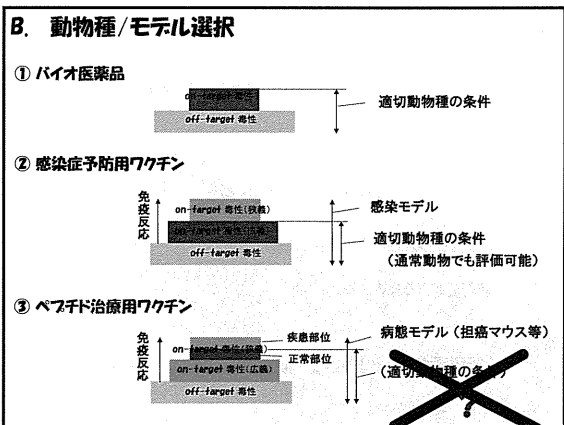
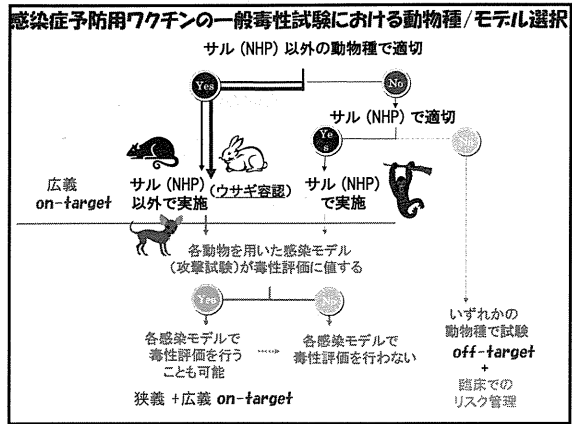
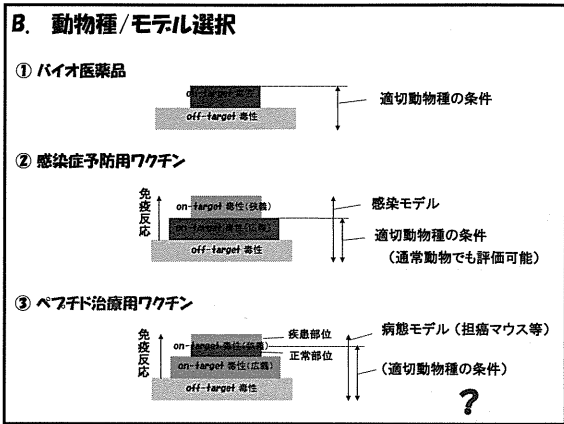


ベスト治療用ワクチンの非臨床試験に関する コンシダレーションペーパー(案)



- 安全性懸念の構造
- 動物種/モデル選択
- 試験デザイン
- アジュバント





ペプチド治療用ワクチンにおいて必要な非臨床安全性評価

● ① ヒト *in silico* 発現データ解析、またはヒト TCR 試験

● ② 動物試験

- 1) off-target 毒性評価のための試験
- 2) CTL誘導動物を用いた on-target 毒性評価のための試験

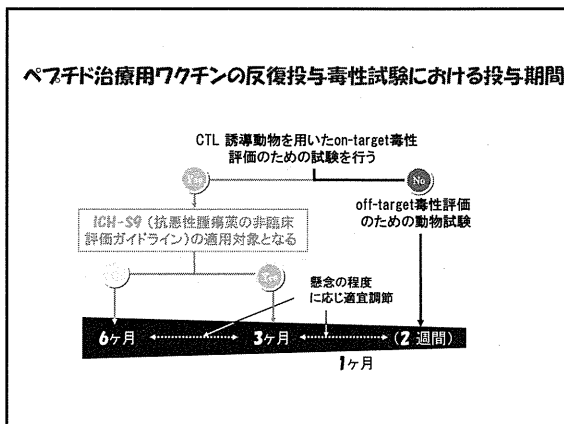
毒性評価についてヒトへの外挿性が存在すると考えられる場合には 1) の代わりに実施することも可能

● 必須

ペプチド治療用ワクチンの非臨床試験に関するコンシダレーションペーパー(案)

C. 試験デザイン

- 1) ペプチド治療用ワクチンの薬物動態試験
→ 通常、必要なし
- 2) 毒性試験の最高用量
→ 臨床試験での投与量と同じ用量(mg or mL/body)を目安にする
- 2) 反復投与毒性試験における投与期間
→ 最低2週間-最高6ヶ月間の中で、懸念の程度に応じ適宜設定



D. アジュバント

「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」(H22.5.27)
「新規アジュバントについては、それ自体の毒性評価が必要である。特に、反復投与による局所反応及び過敏反応等に留意する。」

「新規アジュバント」の定義

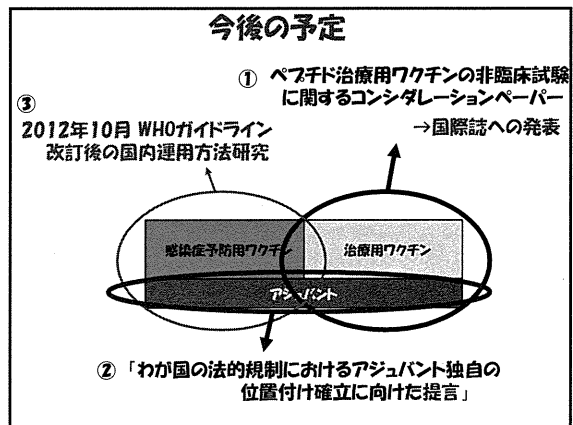
| | 定義付けの妥当性 |
|------------------------------------|----------|
| ① わが国で臨床使用前例のないアジュバント 使用前例があっても | ○ |
| ② 異なる投与経路により投与されるアジュバント | ○ |
| ③ 前例を上回る量のアジュバント | × |

「新規添加物」と異なり、「使用前例の量を上回る」ものまで「新規」と定義付ける必要はなし!

ペプチド治療用ワクチンの非臨床試験に関するコンシダレーションペーパー(案)

まとめ

- A. 安全性懸念の構造**
- B. 動物種/モデル選択**
・「off-target毒性評価のため試験」中心の動物試験
- C. 試験デザイン**
・血中曝露量測定の実現性
・毒性試験の最高用量
・反復投与毒性試験の投与期間
- D. アジュバント**
・新規アジュバントの定義



厚生労働科学研究班会議 (2012. 2. 7) 資料

毒性バイオマーカー

— 心臓、筋肉、神経 —

資料作成：高橋光一 (久光製薬)

昨年度は、心臓、筋肉、神経領域の毒性バイオマーカーを文献調査し、候補物質を抽出した。

→ 本年度：2010からの継続分として調査を実施した。

DB検索 (2011に公表された論文) (MEDLINE or EMBASE)

1) 心臓
[Keyword: Biomarker & (heart or cardiac) & toxicity]
→ 130件

2) 筋肉
[Keyword: Biomarker & muscle & toxicity]
→ 89件

2) 神経
[Keyword: Biomarker & nerve & injury]
→ 98件

1) 心臓 (2011)

心傷害マーカー

- NO (DOXを投与した小児がん患者) : Nitrateを測定 特異性が?
Nitric oxide: A new biomarker of doxorubicin toxicity in children? Buler E et al. Pediatric hematology and oncology, 28 (5) :395-402 (2011)
- NT-ProANP 慢性心不全に対する良いマーカー
An initial characterization of N-terminal-proatrial natriuretic peptide in serum of Sprague Dawley rats. Colton HM et al. Toxicol. Sci., 120 (2) :262-268 (2011)
- BNP/NT-proBNP 進行性心不全に対して最も汎用されている
Biomarkers in advanced heart failure: diagnostic and therapeutic insights. Nagesh V and Tang MW. Congest Heart Fail., 17, 169-174 (2011)
- H-FABP COガスによる毒性 (ラット) CO→虚血→心筋傷害
立ち上がり: H-FABP (CO曝露直後) > Troponin I (CO曝露6hr後)
The role of heart-type fatty acid-binding protein in the evaluation of carbon monoxide poisoning in rats. Yerdan T et al. Human & experimental toxicology, 30 (2) :124-128 (2011)

Troponin I

- パラメーター比較 (ラットとイヌ)
cTnIをi.v. PKパラメータ測定
Baseline: ラット>イヌ, T1/2: ラット<イヌ 差はそれほど大きくない。
The complete pharmacokinetic profile of serum cardiac troponin I in the rat and the dog. Dunn, ME et al. Toxicol. Sci., 123 (2) :369-373 (2011)
- Isoproterenol誘発 SDラット3系統比較
Acute (4hr) : cTnI : CD/IGラット > sasso SD > Hsd SA Hsd SAは心傷害が弱い。
A comparison of mortality and cardiac biomarker response between three outbred stocks of Sprague Dawley rats treated with isoproterenol. Schultze AE et al. Toxicol. Pathol., 39 (4) :576-588 (2011)
- 治療薬による上昇例
Rosiglitazone (ラット)
80mg/kg, p.o. 14日間投与で増加
Serum cardiac troponin I concentrations transiently increase in rats given rosiglitazone. Miskallani I et al. Toxicol. Lett., 201 (2) :110-115 (2011)
- Terbutaline (小児喘息患者)
1~10μg/kg/min, 30分間毎に投与
Serial cardiac troponin concentrations as marker of cardiac toxicity in children with status asthmaticus treated with intravenous terbutaline. Kalyanasuman B et al. Pediatric emergency care, 27 (10) :935-936 (2011)

Metabolomics

Metabolomics as a tool for cardiac research

Julian E. Gaither, Hersh Atkinson, Asha Shekhar and Luigi Alamo

Abstract Metabolomics research is a paradigm shift in metabolic research, away from approaches that focus on a limited number of enzymatic reactions or single pathways. Its application that centered to quantify the complexity of metabolic networks. Additionally, the high-throughput nature of metabolomics makes it ideal to perform biomarker screens for diseases or toxic drug effects. In this feature, we explore the use of metabolomics in gaining mechanistic insight into cardiac disease processes, and in the search for novel biomarkers. High resolution NMR spectroscopy and mass spectrometry are the most highly discriminatory for a range of pathological processes affecting the heart, including cardiac ischemia, myocardial infarction, and heart failure. We also discuss the position of metabolomics in the range of functional genomic approaches, from complementary to genomics and transcriptomics studies, and being supplementary as an epigenetics. The study of rat and mouse species in addition to rodents that monitor changes in the rate ratios of pools of metabolites in the heart and skeletal, the role of stable isotope reagents for monitoring flux through pathways is examined. The use of tissue level functional genomics tools to study metabolite profiles is a unique insight into cardiac disease progression.

Chen J, et al. Nat Rev Clin Oncol. 8:89-103 (2012); doi:10.1038/nrn.2011.319

Potential Biomarkers in Mouse Myocardium of Doxorubicin-induced Cardiomyopathy: A Metabonomic Method and Its Application

Guangqiao Tan^{1*}, Ziyang Luo^{1*}, Wenling Xiao^{1*}, Zhuyao Zhu^{1*}, Xin Dong^{1*}, Wei Zhang^{1*}, Wubang Liu^{1*}, Yifeng Cao^{1*}

Included in this small discovery study, pseudouridine and 2-oxoelutarate were at least as diagnostic of heart failure as the current gold standard biomarker brain natriuretic peptide (BNP) with areas under the ROC curve of 0.96 (pseudouridine), 0.93 (2-oxoelutarate) and 0.93 (BNP).

Mamas Mamas · Warwick B. Dunn
Ludwig Neyses · Rostom Goshare

CK, CK-MB, LDH上昇との比較
PLoS ONE, 6 (11) :e27683 (2011)

Nature reviews cardiology, 8 (11) :630-640 (2011)

Minireview

MicroRNAs: New Players in Cardiac Injury and Protection

Kukreja, RC et al. Mol. Pharmacol., 80, 558-564 (2011)

Fig. 1. Schematic diagram showing dynamics of microRNAs during myocardial infarction and protective strategies including ischemic preconditioning, heat shock, tyrosinase and pharmacologic preconditioning, with potential utilization of synthetic miRNAs and/or antagonists.

心筋梗塞発現部位で発現が変動するmiRNAが存在すること。および発現が変動したmiRNAが制御する遺伝子の発現変動が記載されている。

Table 1 Role of miRNA up- or down-regulation in cardiac injury and protection

| miRNA | Up-Regulation | Down-Regulation |
|-------|---|--|
| 1 | Increased apoptosis and arrhythmias | Decreased apoptosis and arrhythmias |
| 133 | Increased hypertrophy | Decreased hypertrophy |
| 21 | Decreased apoptosis; cardioprotective | Increased apoptosis |
| 24 | Decreased apoptosis; cardioprotective | Increased apoptosis |
| 320 | Worsens I/R injury | Increased HSP20; cardioprotective |
| 29 | Decreased apoptosis and fibrosis | Decreased apoptosis and fibrosis; cardioprotective |
| 92a | Decreased angiogenesis | Increased angiogenesis |
| 126 | Increased angiogenesis | Decreased angiogenesis |
| 199a | Increased PHD2 and decreased HIF-1 α | Decreased PHD2 and increased HIF-1 α ; cardioprotective |
| 208 | Dilated cardiomyopathy | Attenuates cardiomyopathy |
| 499 | Decreased apoptosis | Increased apoptosis |

本文中には、上記以外のmiRNAも記述されている。 Mol Pharmacol. 80, 558-564 (2011) 7
 HIF: Hypoxia-inducible factor PHD: Prolyl hydroxylase

結論

- ・ Isoproterenol → Doxorubicin誘発モデルが増加
- ・ 新たなマーカー候補としては、Nitrogen Oxideのみ
- ・ cTnIとcTnIの違い：今回の調査ではcTnI測定が多かった。
→ (cTnIの) 特許の縛りが起因？
- ・ 既知マーカー：データの蓄積が続く。
- ・ miRNAについては、測定方法（補正）等課題が多いものの、新規性が高く今後の動向が注目される。

2) 筋肉 [既知マーカー: fatty acid binding protein 3 (Fabp3)、miRNA133 α 、fast-twitch skeletal muscle troponin I (fnTnI)]のフォローアップ)

→ 論文数自体が少ない。miRNA133 α も含め、心筋の論文がヒットしてしまう。
心筋と分離し得るfnTnIについては、2011は1報(PubMed)。

3) 神経 [既知マーカー: SBDP (α -II-Spectrin Break Down Product)、Cleaved-Tau、S100 β Protein、Myelin Basic Protein (MBP)]のフォローアップ)

→ S100 β Proteinの続報を中心に纏めているが、昨年に比しあまり進展がない(昨年同様、非臨床の知見が非常に少ない)。

20120207
班会議録会資料 1

バイオマーカーに関する調査

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の
国際的整合性を旨とした調査と妥当性研究

研究協力
製薬協 基礎研究部会
一般毒性課題対応チーム

20120207
班会議録会資料 2

調査方法

調査領域：肝障害・脂肪化、血管炎・肺炎、精巣毒性

調査方法：過去5年を目安とした総説・論文

内容：現状と問題点、最近使われている技術、
新しいマーカー(項目、マーカーとなる理由、測定系)、
今後の展望と課題

研究協力者：久田茂(あすか製薬)、田口和彦(グリストル・マイヤーズ)、
本山径子(ヤセンファーマ)、荻野大和(トーアエイコー)、
永山隆(ユニビードジャパン)、佐神文郎(エーザイ)、
小林章男 (JT)

20120207
班会議録会資料 3

バイオマーカーの存在価値

種を問わない、ヒトのみ、動物のみ

医薬品開発において
いずれも使用する場面が想定できる

20120207
班会議録会資料 4

1. 現状と問題点

- 古くから用いられているAST, ALT, BILなどの肝障害マーカーは、肝障害特異性が低い上に十分な感度を持っているとはいえない
- 肺炎・血管炎、精巣毒性については、有効性が立証された血中バイオマーカーは報告されていない

高感度で臓器特異性及び予見性が高いマーカーが、
臨床・非臨床ともに求められている

Tarrant M., Toxicol. Sci. (2010) 117:4-16
Hung et al. Eur J Clin Pharmacol (2010) 66:961-976

20120207
班会議録会資料 5

2. 問題の解決のため近年使われている技術

LC-MS/MS analysis of urinary samples

臨床・非臨床
CT, PET, MRI, 超音波, RT-PCR, LC-MS/MS, Luminex

非臨床
フローサイトメトリー, 免疫組織化学,
遺伝子改変動物による生物発光

Tarrant M., Toxicol. Sci. (2010) 117:4-16
Hadima S. et al. Toxicology (2012). 291:133-138

20120207
班会議録会資料 6

3. 新しいバイオマーカー 肝障害・脂肪化

| 薬剤性肝障害 肝脂肪化 | 非臨床主体 | 臨床主体 | 非臨床・臨床 |
|--|--|---|--|
| 確立 <small>成書・ガイドライン・ 臨床検査基準等に記載され 十分に認知されている項目</small> | | 超音波 CT, PET, MRI, | 血中: AST, ALT, ALP, LDH, gGTP, ビリルビン, 総蛋白 |
| 検証中 | 血中: CRP, IL-1b, TNFα receptor1 肝中遺伝子: AKR73a, Trb3, GSTp1, etc. 肝中蛋白: CA3, HSP60, AK4, etc. 画像: CT, PET, MRI, 超音波 | 血中: Vaspin, PTX3, SPEA, CK18, IL-6, IL-8, IL10, TNFα | 血中: GLDH, SDH, グアナナーゼ miR-122, 192 |

20120207
班会議録付資料 7

3. 新しいバイオマーカー 肝障害・脂肪化

- 血中グルタミン酸脱水素酵素 (GLDH), ソルビトール脱水素酵素 (SDH), グアナーゼ (GU)

種を問わず自動生化学分析装置で測定可能。肝臓中での活性が高く、肝障害により血中に逸脱するマーカーとして報告されている。

Kasahara et al, The Journal of Toxicological Sciences (2010) 35:779-784
O'Brien et al, Laboratory Animals (2002) 36:313-321

- 血中 Vaspin, PTX3, SPEA, CK18

ヒトで測定可能。炎症に関連したケモカイン・アディポカイン類。ヒトの肝脂肪化で変動するとの報告。報告数少なく検証が必要。

Amacher, Toxicology (2011) 279:10-18, Feldstein et al, Hepatology (2009) 50:1072-1078

20120207
班会議録付資料 8

3. 新しいバイオマーカー 血管炎・肺炎

| 血管炎/肺炎 | 非臨床主体 | 臨床主体 | 非臨床・臨床 |
|--|---------------------------------|--|--------------------|
| 確立 <small>成書・ガイドライン・臨床検査従事等に記載され十分に認知されている項目</small> | | 血管炎: CT, 超音波, MRI, PET, ANCA 肺炎: CT, 胸部X線, 血中Procalcitonin | 白血球数, Ig, 血中サイトカイン |
| 検証中 | 肺炎: 生物発光 血中ケラチン 由来ケカイン | 血管炎: 血中Pentoraxin 3 miR346, 146a, 124a (リチア等関連) 肺炎: 血中Copeptin, CRP, TREM-1, Endotoxin MR-proANP, Cortisol | 血管炎: 血中NO |

20120207
班会議録付資料 9

3. 新しいバイオマーカー 血管炎・肺炎

- 血中Pentoraxin 3 (血管炎)

急性炎症に反応する蛋白。CRPとは異なり肝臓にはほとんど存在しない。動脈硬化の進展に関与する血管炎症マーカーとして有用性が期待されている。ELISA法で測定可能。

井上健司, 臨床病理 (2011) 59:694-701

- 血中Copeptin (肺炎)

バソプレシンから生成されるペプチド。血液中でcopeptinは安定性が高い。尿崩症の診断マーカー, 敗血症や心不全のモニタリングマーカーとして利用されている。肺炎のマーカーとして, 下部気道感染症との相関性が報告されている。EIA法で測定可能。

Sunmeh H. et al, Mediators Inflamm. (2009)

20120207
班会議録付資料 10

3. 新しいバイオマーカー 精巣毒性

| 精巣毒性 | 非臨床主体 | 臨床主体 | 非臨床・臨床 |
|--|---|---|---|
| 確立 <small>成書・ガイドライン・臨床検査従事等に記載され十分に認知されている項目</small> | | | 血中: Testosterone LH, FSH, |
| 検証中 | 血中・尿: FABP9, VASA, ADAM3, Calpastatin, DAZL 精巣: GSH, HSP70-2, GAPDH, PEBP miR-92a, 134, 188, 320, 449a, 760-5p 精巣遺伝子: AT-hook2, Histone deacetylase4 | 精子: ROS測定, Lipid peroxidation 8OHdG, コマトアッセイ, TUNEL | 血中・尿: InhibinB, SP22, Creatine, LDH-C4, ABP |

20120207
班会議録付資料 11

3. 新しいバイオマーカー 精巣毒性

- 血中InhibinB

臨床において性腺不全の直接指標になるとの報告があり, HESI Development And Reproductive Toxicologyのプロジェクトで, InhibinBとin vivo精巣毒性との関連について検証中。

Muller PY and Diererie F (2009), Expert Opin Drug Metab Toxicol. 5:1023-1038
Stewart J and Turner T (2005), Cancer Biomarkers, 1:75-91

- 精子中 Sperm surface protein (SP22)

ラット・ウサギ・ヒトなど広範な種の精子に発現している蛋白質。ラットにおいてSP22の遺伝子発現は生殖能力と高相関すると報告されている。精巣上体中の精子にも応用可能。抗SP22抗体を作製して臨床での受胎能検査への応用が検討されている。

Klinefelter (2008), Animal Reproduction Science, 105, 90-103.
Rocket JC and Kim SJ (2005), Cander Biomarkers, 1, 93-108.

20120207
班会議録付資料 12

3. 新しいバイオマーカー miRNA

| 肝障害 ¹⁾ | 血管炎 ²⁾ | 精巣毒性 ³⁾ |
|--------------------|-----------------------------|---|
| 血中 miR-122, 192 | 血中など リウマチ miR-16, 146 | 精巣中 miR-92a, 134, 188, 320, 449a, 760-5p |
| 尿中 44のmiRNA変動 | エリトマデス miR-21, 184, 198 | |

1) Wang et al. PNAS (2009), 106:4402-4407, Yang et al, Postgenom Drug Biomark Develop (2011)
2) Alevizos I. et al, Nat. Rev. Rheumatol (2010) 6:391-398
3) Fukushima T et al. (2011), J Toxicol Sci 5:601-611

特徴: 変動幅が大きい, 特異性が高い
課題: 補正法確立, スループットの向上