

機化合物は磁性という特徴を持つことから、抗がん活性以外にもユニークな特徴を持つ。すなわち本化合物は交流磁場という物理刺激を加えることで化合物自体が発熱する。したがって、単剤で温熱効果と抗がん効果を併せ持つ温熱・化学同時療法が期待できる。本研究はこの EI236 を用いた新しいがん治療の開発が目的である。

【方法】

実験には日本白色家兎 2~2.5kg を使用し、大腿部に VX2 (ウサギ由来扁平上皮がん細胞) に移植し、担がんモデルを作成した。移植後約 2 週間で実験を開始した。交流磁場発生装置は、Hot Shot (Ameritherm Inc, コイル径 5cm, 4 巻き) を使用し、電流 220A, 周波数 250kHz で行った。

ウサギ各 5 羽ずつ無治療群, メトトレキサート動脈投与群, EI236 静脈投与群, EI236 動脈投与群, EI236 動脈投与+交流磁場印可群にわけ, 治療群には連日, 薬剤を投与し, 腫瘍径の長径, 短径を計測した。治療期間は 1 週間とし, 終了後すぐに腫瘍を摘出し, hematoxylin 染色, Ki67 抗体を用いた免疫染色, TUNEL 染色を行った。また, 転移の有無を各個体で確認した。治療効果の評価として腫瘍径の測定より体積を換算し, その推移を記録するとともに, 染色による壊死効果を観察した。

【結果】

腫瘍体積評価は治療開始時を 100% として計算し, 無治療群は治療終了時には 180% の増加, 静注群はほぼ変わらず, 動注群では 70% であった。動注+交流磁場併用では

約 40% であり, 著名な効果を示した。

【結語】

EI236 は単剤でも化学療法として使用可能であり, 交流磁場を用いることでさらに温熱効果が得られ, 治療効果が増強した。今後は磁性の特徴を活かした方法をさらに検討することでより効果的な治療法を検討する。

19) 磁性薬英文技術紹介資料

IHI
Realize your dreams

Organic based magnetic compound

Advanced Applied Science

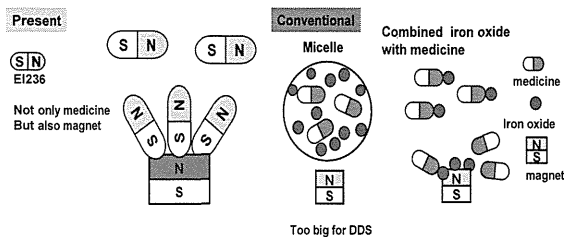
Department / Haruki EGUCHI

Introduction

Controlled drug delivery by magnetic force, as exemplified by magnetic nanoparticles, has been of great interest for decades, simply because it is relatively easy to apply a magnetic force extracorporeally. However, despite these efforts, emulsifying pharmacological compounds in micelles together with a magnetic particle have had

limited clinical use, because these micelles are often too large in size and may be rapidly lost during systemic circulation or digestion *in vivo*. On the contrary, the present method of our patent technology (71 patent applications in total, for example, US 8,246,975 B2 with patent granted in US, PCT/JP2007/063011 with patent granted in EP) uses an organic based magnetic compound. Therefore, the compound can solve the problems of conventional magnetic drug delivery system with emulsifying pharmacological compounds in micelles together with a magnetic particle to mimic a magnetic pharmaceutical compound (*see below*).

First principles calculations are applied to identifying the organic based magnetic compound (EI236) that possesses a magnetic property as it was readily attached to a magnet. EI236 inhibited melanoma expansion in mouse tails when delivered to the melanoma lesion using a commercially available magnet. Furthermore, EI236 could generate thermal energy due to hysteresis losses within alternating magnetic fields. EI236 possesses hyperthermal and anti-cancer properties, inhibiting tongue cancer cell proliferation in rabbit. Thus, this acted as an anti-cancer drug, thermal medicine and an MRI contrast, and had pharmacological effects that could be delivered in a controlled manner.



Future Actions

The identification of such compounds will be developed on the basis of our concept in the future, i.e., drug-targeting using a magnet, thermal

Methods & Results

medicine and drug-dosing
using MRI.

19) EI236 のラットにおける 4
週間間歇静脈内投与予備毒性
試験計画書

1. 表題

EI236 のラットにおける 4 週間
間歇静脈内投与予備毒性試験

2. 試験目的

EI236 をラットに週 1 回 4 週間
間歇静脈内投与したときの毒
性変化を予備的に調べる。

3. 適用規則

本試験は、適用規則なしとする。

4. 動物福祉

本試験は、株式会社新日本科学
安全性研究所の動物実験委員
会により承認されており（承認
番号 IACUC371-003）、当研究所
の動物実験規程に従って実施
する。なお、試験施設は AAALAC
International により認証され
ている。

5. 試験委託者

株式会社 IHI 基盤技術研究所
〒235-8501 横浜市磯子区新
中原町一番地

委託担当者：江口 晴樹

6. 試験施設

株式会社新日本科学 安全性
研究所
〒891-1394 鹿児島県鹿児島
市宮之浦町 2438 番地

7. 試験関係者

試験責任者：岡谷 秀明

被験物質取扱い責任者：

塩崎 彩

動物実験担当責任者：

伊地知 裕美子

臨床検査責任者：蓑毛 博文

病理検査責任者：藤島 純子

統計解析責任者：橋口 晃一

8. 試験日程

投与開始前日を - 1 日目，投与
開始日を投与 0 日目，投与開始
週を投与 1 週目と起算する。

9. 被験物質及び対照物質（媒 体）

（SOP：TSB/002）

9.1 被験物質

名称：EI236

提供者：横浜市立大学

ロット番号：後日記載

特性

濃度：30 mg/mL（1.5 g/50 mL）

物理的性状：後日記載

安定性：後日記載
受領日：2014年1月17日
入手日：後日記載
入手量：1.5 g/50 mL
保存条件：室温
保存場所：被験物質保管所内常
温室（許容範囲：15～25°C）
取扱い：マスク，キャップ，手
袋及び保護眼鏡を着用する。
残余被験物質：すべて提供者に
返却する。

9.2 対照物質（媒体）

名称：生理食塩液
製造者：株式会社大塚製薬工場

10. 被験物質調製液

（SOP：TSB/004）

調製濃度：

2.5 及び 12.5 mg/mL

換算係数：なし

調製方法：被験物質の必要量を
採取し、媒体を加えて調製量に
メスアップし、12.5 mg/mL 溶液
を調製する。12.5 mg/mL 溶液に
媒体を加え、2.5 mg/mL 溶液を
調製する。

調製頻度：用時調製

11. 被験物質及び対照物質の投 与

（SOP：GTX/373）

投与経路：静脈内

投与経路の選択理由：臨床適用
経路は脳実質内だが、大量曝露
時の毒性を評価するために静
脈内投与を選択した。

投与方法：ディスポーザブル注
射筒及び注射針を用いて尾静
脈内に投与する。

投与方法の選択理由：ラットの
静脈内投与では通常用いられ
る方法である。

投与回数及び投与期間：週1回，
4週間投与（計4回投与）

投与回数及び投与期間の選択
理由：

4週間間歇投与したときの毒
性を確認するため。

投与容量：4 mL/kg/回

投与液量は、最新の体重を基
に個別に算出する。

投与速度：1 mL/min

投与時刻：08：30～13：30

12. 試験系

種：ラット

系統：Cr1：CD（SD）

体重

繁殖生産者出荷時：

100 ～ 160 g

検疫馴化開始時：

90 ～ 168 g

週齢

検疫馴化開始時：5週齢

投与開始時：6週齢

入手日：2014年2月4日
入手動物数：雄17匹
使用動物数：雄15匹
繁殖生産者及び所在地：日本チャールス・リバー株式会社
〒529-1633 滋賀県蒲生郡日野町下駒月735
動物選択の理由：毒性試験に汎用される種、系統である。

13. 飼育条件

(SOP：GTX/189, GTX/310, GTX/541, HTL/303)
飼育室：562号室
温度：許容範囲 19～25°C
湿度：許容範囲 30～70%
換気回数：15回/時間
照明：1日12時間(07:00～19:00点灯)の人工照明
(観察のため上記の照明時間以外に点灯する場合を除く)
飼育ケージ(平床飼育)
材質：ステンレス
大きさ：300mm(D)×170mm(W)×180mm(H)
収容数：1匹/ケージ
飼料：固型飼料(CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社)を自由に与える。ただし、剖検前日(17:00～19:00より)は絶食とする。使用するロットについてオリエンタル酵母工業株式会社より分析結果を入手し、

株式会社新日本科学 安全性研究所の基準値の範囲内であることを確認する。

飲水：水道法水質基準に適合した水を自動給水装置により自由に摂取させる。社団法人鹿児島県薬剤師会試験センターで年4回実施する検査の結果を入手し、株式会社新日本科学 安全性研究所の基準値の範囲内であることを確認する。

環境エンリッチメント：

おもちゃを常時供与する。

床敷：パルマス μ (株式会社天然素材探索研究所)を用いる。

清掃及び消毒：床を毎日清掃及び消毒する。

ケージ及び床敷は週1回以上、給餌器及び架台は4週に1回以上、オートクレーブ滅菌処理(121°C, 30分間)済みのものと交換する。

落下細菌検査：株式会社新日本科学 安全性研究所で年4回実施する落下細菌検査の結果を入手し、株式会社新日本科学 安全性研究所の基準値の範囲内であることを確認する。

14. 動物の識別法

(SOP：GTX/502)

個体：検疫馴化期間中は識別を実施しない。群分け以降は耳パ

ンチ法で動物番号により識別する。

ケージ：検疫馴化期間中は試験番号、CAN、性別及びバーコードを表示したケージカードを使用する。群分け以降は試験番号、群、投与量、性別、動物番号及びバーコードを表示したカラーケージカードを使用する。

15. 検疫馴化

(SOP：GTX/371)

動物は8日間の検疫馴化を行う。検疫馴化期間中の観察及び検査の頻度並びに方法の詳細については、「19. 観察及び検査項目」を参照する。検疫馴化期間中に被験物質の評価に適さないと判断した動物については群分けに用いず、初回投与の翌日に、炭酸ガス吸入法で安楽死させる。

16. 動物の群分け

(SOP：GTX/153)

検疫馴化終了日に群間で体重に偏りが生じないように、体重の層別無作為化(MiTOXシステム, Ver 2.0, 三井造船システム技研株式会社)によって群分けする。

群分け時の余剰動物について

は、初回投与の翌日に炭酸ガス吸入法で安楽死させる。

17. 試験群構成

対照群 1 群、被験物質群 2 群

群	被験物質及び対照物質	投与量	投与容量	投与液濃度	動物数(動物番号)
		(mg/kg/回)	(mL/kg/回)	(mg/mL)	雄
1	生理食塩液	-	4	-	5 (1~5)
2	EI236	10	4	2.5	5 (6~10)
3	EI236	50	4	12.5	5 (11~15)

18. 投与量設定の根拠

委託者にて実施されたマウスの単回予備毒性試験において、LD50は200 mg/kgと判断され、ヌードマウスに50 mg/kgの用量で14日間反復静脈内投与を行っても明らかな状態変化はみられなかった。

このことから、本試験においては反復投与可能な最大用量として50 mg/kgを高用量に設定し、1/5量の10 mg/kgを低用量に設定した。

19. 観察及び検査項目

19.1 一般状態

(SOP：GTX/151, GTX/374)

例数：全例

観察頻度

検疫馴化期間中：

毎日1回以上

投与期間中

投与日：3回以上（投与前，
投与後約1時間，投与後約4時
間）

非投与日：毎日1回以上

剖検日：1回

観察方法：生死の確認とあわ
せて一般状態観察を行う。

19.2 体重

（SOP：GTX/377）

例数：全例

測定時期

検疫馴化期間中：検疫馴化開始
日及び終了日に1回

投与期間中：投与0，7，14，21，
27日に1回（投与前）

剖検日：1回（剖検時の麻酔量
算出のため）

測定方法：電子天秤

（GX-4000，株式会社エー・ア
ンド・デイ）で測定する。測定
時ごとの体重の増加量も求め
る。

19.3 摂餌量

（SOP：GTX/375）

例数：全例

測定時期

検疫馴化期間中：2日目に1回

投与期間中：投与0，7，14，21
日目に1回（午後）

測定方法：給餌量を電子天秤

（GX-4000，株式会社エー・ア
ンド・デイ）で測定し，その翌
日に残余量を測定して1日あた
りの摂餌量を算出する。

19.4 血液学的検査

（SOP：GTX/381，HTL/034，
HTL/196，HTL/225）

例数：全例

検査時期：剖検時

瀕死例は可能な限り実施する。

採血量：約2.5 mL

採血方法：剖検のための麻酔下
で後大静脈腹部から採血する。
ADVIA120を用いる測定項目に
約1 mL採血し，EDTA-2Kで抗凝
固処理した全血を使用する。

CA-7000を用いる測定項目には，
3.8 w/v%クエン酸ナトリウム溶
液を150 μ L添加した注射筒を
用いて約1.5 mL採血し，遠心
分離（室温，1710 \times g，3000 rpm，
10分間）して得られた血漿を使
用する。

血液塗抹標本：ライト染色を施
した血液塗抹標本を作製する。
検査を実施しない場合は試験
終了までに廃棄する。

検査項目及び方法：次の表に示

す。

検査項目	単位	測定方法	機種
赤血球	10 ⁶ / μL	2角度レーザーフローサイトメトリー法	ADV IA12 0 ^{a)}
白血球	10 ³ / μL	2角度レーザーフローサイトメトリー法	
ヘマトクリット	%	計算式：(平均赤血球容積×赤血球) / 10	
ヘモグロビン	g/d L	シアンメトヘモグロビン変法	
血小板	10 ³ / μL	2角度レーザーフローサイトメトリー法	
平均赤血球容積	fL	2角度レーザーフローサイトメトリー法	
平均赤血球ヘモグロビン量	pg	計算式：(ヘモグロビン / 赤血球) × 10	
平均赤血球ヘモグロビン濃度	g/d L	計算式：[ヘモグロビン / (赤血球 × 平均赤血球容積)] × 1000	
網赤血球	%	RNA 染色法によるレーザーフローサイトメトリー	

検査項目	単位	測定方法	機種
		法	
白血球分類 ^{b)}	10 ³ / μL, %	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法及び2角度レーザーフローサイトメトリー法	
プロトロンビン時間	s	凝固法	CA-7 000 ^{c)}
活性化部分トロンボプラスチン時間	s	凝固法	

a) 総合血液学検査装置 (Siemens Healthcare Diagnostics Manufacturing Ltd.)

b) 検査項目：好酸球, 好塩基球, 好中球, 単球, リンパ球及び大型非染色細胞
各検査項目については, 絶対数及び比率を計測し, 絶対数のみを評価に用いる.

c) 全自動血液凝固測定装置 (シスメックス株式会社)

19.5 血液生化学的検査

(SOP : GTX/381, HTL/182, HTL/253)

例数：全例

検査時期：剖検時

瀕死例は可能な限り実施する。

採血量：約 2 mL 以上

採血方法：血液学的検査のための採血後、腹大動脈から採血し、室温で 20～60 分間静置後、遠心分離（室温，1710×g，3000 rpm，10 分間）して得られた血清，あるいは測定まで超低温フリーザー（許容範囲：-70°C 以下）で凍結保存した血清を用いる。検査項目及び方法：次の表に示す。

アスパラギン酸トランスアミナーゼ	IU/L	JSCC 標準化対応	JCA-BM6070 ^{a)}
アラニントランスアミナーゼ	IU/L	JSCC 標準化対応	
アルカリフォスファタ	IU/L	JSCC 標準化対応	

一ゼ			
クレアチンナーゼ	IU/L	JSCC 標準化対応	
検査項目	単位	測定方法	機種
総ビリルビン	mg/dL	バナジン酸酸化法	
総蛋白	g/dL	ビウレット法	
アルブミン	g/dL	計算式： 総蛋白×アルブミン比率/100	-
グロブリン	g/dL	計算式：総蛋白-アルブミン	
総コレステロール	mg/dL	COD-HMMPS 法	JCA-BM6070 ^{a)}
トリグリセリド	mg/dL	GPO-HMMPS 法，グリセリン消去法	
ブドウ糖	mg/dL	ヘキソキナーゼ・G-6-PDH 法	
尿素窒素	mg/dL	ウレアーゼ・GIDH 法	
クレアチニン	mg/dL	クレアチンナーゼ・HMMPS 法	
無機	mg/dL	PNP-XDH 法	

リン			
カルシウム	mg/dL	MXB 法	
ナトリウム	mEq/L	電極法	
カリウム	mEq/L	電極法	
塩素	mEq/L	電極法	
蛋白分画 ^{b)}	%	電気泳動法	AES320 ^{c)}

a) 自動分析装置（日本電子株式会社）

b) 検査項目：アルブミン比率, α_1 -グロブリン比率, α_2 -グロブリン比率, β -グロブリン比率, γ -グロブリン比率, A/G 比

c) 自動電気泳動分析装置（ベックマン・コールター株式会社）

19.6 病理学的検査

19.6.1 剖検

（SOP：GTX/125, PAT/053, PAT/095）

例数：全例

検査時期

死亡例：

発見後速やかに実施する。

瀕死例：試験責任者の判断により、速やかに実施する。

生存例：4回目投与7日後

検査方法

死亡例：体重を測定後、外表、内部器官及び組織を肉眼的に

観察する。

瀕死例及び生存例：体重を測定後、ペントバルビタールナトリウム（東京化成工業株式会社）水溶液（6.48 mg/mL, 5 mL/kg）の腹腔内投与により麻酔を行い、検査のための血液を採取した後、放血安楽死させ、外表、内部器官及び組織を肉眼的に観察する。

19.6.2 病理組織学的検査

（SOP：PAT/032, PAT/070）

検査器官：肝臓、腎臓（左右）、心臓、肺（左右）、脾臓、脳（大脳、小脳、橋、延髄）、投与部位（尾）、肉眼的異常部位

固定

例数：全例

方法：10%中性緩衝ホルマリン液で固定する。

標本作製

例数：全例

方法：パラフィン包埋及び薄切を行い、HE染色を施す。

検査

例数：全例

方法：病理組織学的に検査する。

20. 統計学的手法

（SOP：CPU/105）

各群の体重、摂餌量、血液学的検査（白血球分類の比率を除

く)、血液生化学的検査のデータについては、まず、Bartlett法により等分散性の検定を行う。その結果、等分散性が認められた場合はDunnett法を用いて、等分散性が認められなかった場合はDunnett型検定(Miller検定)を用いて、それぞれ対照群と被験物質各群との間で多重比較を行う。これらの統計解析にはMUSCOT統計解析ソフトウェア(ユックムス株式会社)を使用し、有意水準はBartlett法は5%、その他の検定は両側5%とする。一般状態、剖検、病理組織学的検査のデータについては検定を実施しない。

21. 試験成績の報告

本試験の成績について、最終報告書の草案を試験委託者に1部提出する。最終報告書(和文)についてはその写し1部を試験委託者に提出する。

別添1 表

- 1) 死亡数(死亡がみられた場合)
- 2) 一般状態
- 3) 体重
- 4) 摂餌量
- 5) 血液学的検査

- 6) 血液生化学的検査
- 7) 剖検所見
- 8) 病理組織学的検査所見

別添2 付表

- 1) 死亡数(死亡がみられた場合)
- 2) 一般状態
- 3) 体重
- 4) 摂餌量
- 5) 血液学的検査
- 6) 血液生化学的検査
- 7) 剖検所見
- 8) 病理組織学的検査所見

22. 記録、資料及び標本の保存
試験施設で発生する記録、資料及び標本は、株式会社新日本科学 安全性研究所(住所:〒891-1394 鹿児島県鹿児島市宮之浦町2438番地)の以下の保存場所に最終報告書作成後10年間保存する。

株式会社新日本科学 安全性研究所 データ資料室
試験計画書及び試験計画書変更書
被験物質及び対照物質に関する記録、資料
試験系に関する記録、資料
飼育条件に関する記録、資料
検疫馴化記録

投与記録
一般状態観察記録
体重測定記録
摂餌量測定記録
血液学的検査記録
血液生化学的検査記録
剖検記録
病理組織学的検査記録
統計に関する記録
最終報告書草案
最終報告書
その他，試験に関する資料
株式会社新日本科学 安全性
研究所 器官保管室
血液塗抹標本（鏡検した場合）
ホルマリン固定標本（真空パック）
パラフィン包埋標本
組織標本

23. 試験計画書の変更

試験計画内容に変更が生じた場合は、試験計画書変更書を作成し、変更箇所及びその理由を明確にする。

厚生労働科学研究費補助金（第三次対がん総合戦略研究事業）
（分担）研究報告書

悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療薬の開発に関する研究
（臨床試験の検討）

研究代表者 石川 義弘 横浜市立大学

研究要旨 新薬の臨床試験については、実施体制のみならず開発支援は重要であり、我が国の開発支援体制について検討を行った。我が国の新薬開発支援の状況を把握し、革新的な抗がん剤の開発に際して、どのような活用が期待できるか支援体制を考察するとともに、今後の課題についてもまとめた。

研究分担者 浦野 勉
横浜市立大学・大学院医学研究科
客員教授

浦野 勉 (研究分担者)

A. 研究目的

近年、重篤な転帰をたどる「がん領域」の医薬品は世界的にも精力的に開発がされており、また、その迅速な市場導入が求められてきている。医薬品の承認審査に必要である臨床試験（治験）に関しては、我が国においてその活性化やあり方等の関心が高まっている^{1, 2)}。特に、国際共同治験をはじめとした治験の迅速化・効率化のための様々な試みが進んでおり³⁾、また、審査自体の体制の強化により、米国で承認されてから、我が国で承認されるまでの審査期間短縮も図られている^{4, 5)}。一方、当該領域の医薬品開発では、個別化医療が考慮され、がんの発生メカニズムの鍵となる因子等をターゲットとした医薬品（抗体製剤等）やがん細胞特有の表面抗原をターゲットとした、いわゆるがん免疫療法等が検討されてきている。本年度は、がん治療を目的とした薬剤の開発の背景を見据え、医薬品医療機器総合機構（PMDA）での医薬品開発支援に関する議論をまとめた。

B. 研究方法

我が国における新薬の承認のシステム・組織がどのような現状にあり、必要な改良・改善のためにどのような計画がなされているかを検討した。特に個別化医療に係る、新規の開発コンセプトをもつ最先端の抗がん剤の開発において、現状の開発支援体制及び課題の検討を、公開資料に基づき整理した。

C. 研究結果

我が国唯一の新薬の審査機関であるPMDAにおける開発支援等について検討を行った。平成25年度の事業計画⁶⁾に基づき、審査業務及び安全対策業務として以下の計画が進められていた。

1) 先端的な医薬品・医療機器に対するアクセス

の迅速化^{6), 7)}

新薬に対しては、的確かつ迅速な審査の実地ができるように、審査チームの適切な人員の増員および配置が進められた。これによって審査の迅速化を図ることができたと考えられる。特にプロジェクトマネジメント制度の効率的かつ有効な活用によって、進行管理の充実が得られたものと考えられる。この中で強調すべきは、審査等業務進行管理委員会や審査セグメント内会議等において、審査の進捗状況にかかわる関係情報を総合的にとらえ、課題解決のための方針決定に用いることである。また医療関係者のニーズの把握のために、学会や医療関係者との対話を実施し、それを踏まえた相談や審査を実施することとした。このような情報収集は極めて重要であると考えられた。また、10月にPMDAの関西支部が設置され、創薬支援ネットワークを有する医薬基盤研究所との連携を図りつつ、薬事戦略相談の支援が行われており、地理的にも開発支援が強化されてきていた。

2) ドラッグ・ラグ解消に向けた目標設定^{6), 7)}

新薬の総審査期間9か月（行政側期間6か月、申請者側期間3か月）を50%（中央値）達成することを目標としつつ業務施行した。このために申請件数の増加が見込まれる分野については重点的に審査員、審査チームの増員を行った。さらに審査業務の進捗状況の把握のために、審査等業務進行管理委員会において分析検討し、進捗管理の実施を行った。審査に長期を要した問題事例に関しては、分析するとともに審査チームにフィードバックを行った。このような努力により、平成25年度10月時点での総審査期間中央値は7.3か月と着実な成果が生み出されていると考えられた。

3) 国際協調および国際共同治験について^{6), 7)}

PMDA国際ビジョンおよびPMDA国際戦略に基づい

て、米国FDA、欧州EMAと協力のみならず、アジア諸国（タイFDA、中国、インドネシア等）との連携を強化している。米国FDA、欧州EMAと審査及び安全に関する情報交換の推進、薬局方の協力強化等が図られているとともに、審査報告書38品目（医薬品33品目）の英文訳の情報発信がされている。特に安全性情報に関しては、可能な限り情報共有を行うことが重要であり、英文HPでの安全生コンテンツを充実させる体制が不可欠と考えられた。

また、国際共同治験については、治験相談の35%（平成24年度は30%）に上昇していることや実際の治験届けの件数も28%（平成24年度は23%）上昇していたことから、その推進が適切にされてきていると考えられた。

このような背景の中で、新規技術や先端科学技術応用製品に対する課題についても、科学委員会を中心に検討を行っており、注目されたテーマは、抗がん剤の個別化医療や新薬のバイオマーカー開発等に関する課題である。これらの課題は、昨今の医薬品開発および医学の進歩を受けて、直面してくる課題であり、PMDAでは様々な分野の外部専門家と意見交換・情報収集を行っている。

4) がん個別化医療に向けての薬剤開発の課題⁸⁾

近年の遺伝子解析技術の進歩によって、個人ゲノムの時代が開きつつあり、特にがん領域においては、診断や治療選択へ応用されてきている。したがって、これまでのすべての同一疾患の患者に対しては同一の治療が行われていた方針から、変革されつつあると考えられる。典型的な例が、特殊な遺伝子変異がドライバー遺伝子変異となっている癌である。薬剤の使用に当たって、有効性の事前判定のための遺伝子解析が必要とされており、適切な検査基準の我が国への導入や今後の保険診療やカウンセリング体制等検討の課題があると思われる⁹⁾。

加えて、今後の新薬開発における非臨床試験のあり

方とも大いに関係すると考えられる。いわゆるドライバー変異を標的とした場合の薬剤開発ではドライバー変異と疾患との関係を明確にする必要が出てくる。たとえば、ALK融合遺伝子の変異はドライバー変異であるとされているが、どのような遺伝子変異がドライバー変異に該当するかは課題となる¹⁰⁾。また、非臨床薬理試験として、当該薬剤の効果を従来の開発のような対象とする臓器別（乳がんや胃がん）に効果を確認する必要性についても課題となる¹⁰⁾。

この点においてバイオマーカー、特にがんバイオマーカーの有効性についての整理が課題である¹¹⁾。バイオマーカーとは一般に、疾患の性質と個体特性を生物学的に評価し、患者にとって最適化治療を示す指標であるとされている。バイオマーカーへの期待は著しいものの、たとえば、抗体医療におけるバイオマーカーにおいても、タンパク質やmRNA発現量、ゲノム変異等様々なレベルのものが報告されており、各バイオマーカーあるいは組合せに基づく治療が最善のものであるかは十分に検証されていないものも多く、薬剤開発を複雑にすると考えられる。

D. 考察および結論

我が国唯一の審査機関であるPMDAが果たすべき責務は広域にわたると考えられる。新薬および新医療機器を迅速に審査し、いわゆるドラッグ・ラグやデバイス・ラグをなくすことが重要とされているが、それだけにとどまらない。このような新薬開発及び審査の対象は時代とともに変革していくからである。

PMDAにおける審査関連の体制強化は、人員体制の増員だけでなく、最先端の知識を持つ研究者側との積極的な交流の場として「科学委員会」が設定されている。最先端技術をより早くより的確に開発可能

とすることを1つの目的とした体制強化と考えられる。本研究の磁性抗がん剤の開発を含む先端的な医薬品や医療機器の開発に関して、最先端の技術情報を持つアカデミアとの積極的な交流は、規制当局が開発現場の状況や課題を理解し、開発のごく初期段階でも円滑な議論を行う上で極めて重要と考える。本研究のような新しいコンセプトの抗がん剤の開発はもとより、本研究課題に関連する磁場発生装置、交流磁場印加装置等の医療機器の開発においても役立つことが推測される。

本研究課題でもある抗がん剤の開発では、個別化医療が期待されており、従来の開発では求められなかった、当該薬の効果予測及び副作用予測となるバイオマーカーや、がんの発生に重要なドライバー変異との関係についても、議論が求められる可能性があることが予測された。求められる非臨床試験の範囲のみならず、臨床試験で副次的となっても情報収集できるものを整理して、当該議論に備える計画が必要と考えられる。早期の段階での薬事戦略相談等で必要な情報について、精度よく開発ストラテジーを見極めておくことが肝要と考えられた。本研究課題に関連した磁性医薬品は、今後の我が国はもちろん、世界全体の新薬開発の流れの中で、どのような位置付けでどのような戦略を立てるかを十分に検討する必要と考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

特記すべきことなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし

文献

- 1) 厚生労働省：有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会 報告書（平成 19 年 7 月 27 日）
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/dl/s0730-10a.pdf>
- 2) 厚生労働省：治験のあり方に関する検討会 報告書（平成 19 年 9 月 20 日）
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/09/dl/s0919-8a.pdf>
- 3) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長：国際共同治験に関する基本的考え方について（薬食審査発第 0928010 号、平成 19 年 9 月 28 日）
- 4) ドラッグ・ラグの試算について（平成 18 年度～平成 21 年度）
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/file/201011kohyo.pdf>
- 5) 平成 25 事業年度 第 2 回審査・安全業務委員会資料：独立行政法人医薬品医療機器総合機構の平成 24 年度の業務実績の評価結果（平成 25 年 12 月 26 日）
<http://www.pmda.go.jp/guide/hyougika/25/h251226shinsaanzanzen2/file/shiryoy1-2.pdf>
- 6) （独）医薬品医療機器総合機構理事長：「独立行政法人医薬品医療機器総合機構年度計画の届け出について」別紙平成 25 年度計画（薬機発第 0329044 号、平成 25 年 3 月 29 日）
<http://www.pmda.go.jp/guide/jyohokokai/kohyo/file/h25nendokeikaku.pdf>
- 7) 平成 25 事業年度 第 2 回審査・安全業務委員会資料：平成 25 年度 10 月末までの事業実績と今後の取り組みについて（平成 25 年 12 月 26 日）
<http://www.pmda.go.jp/guide/hyougika/25/h251226shinsaanzanzen2/file/shiryoy2.pdf>

- 8) PMDA 科学委員：医薬品の開発・承認審査に関わる個別化医療の現状評価に関する議論の取りまとめ（平成26年3月11日）
<http://www.pmda.go.jp/guide/kagakuiinkai/kagakuiinkai/h260311gijishidai/file/torimatome1.pdf>
- 9) 大津敦：がん個別化実現のための課題（PMDA 科学委員会第7回 医薬品・バイオ製品合同専門部会資料、平成25年11月15日）
<http://www.pmda.go.jp/guide/kagakuiinkai/iyaku/h251115gijishidai/file/shiryoo2.pdf>
- 10) PMDA科学委員：抗がん剤の非臨床薬理試験に関する取りまとめ（平成25年11月15日）
<http://www.pmda.go.jp/guide/kagakuiinkai/kagakuiinkai/h251115gijishidai/file/torimatome1.pdf>
- 11) 直江知樹：がんのバイオマーカー（PMDA 科学委員会第5回 医薬品・バイオ製品合同専門部会資料、平成25年7月19日）
<http://www.pmda.go.jp/guide/kagakuiinkai/iyaku/h250719gijishidai/file/shiryoo1.pdf>

[Ⅲ]

研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石川義弘	悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発		平成25年度第3次対がん総合戦略研究事業研究報告抄録集	公益財団法人がん研究振興財団	東京	2014	217-221
青木伊知男	高磁場MRIによる分子イメージング機能性造影剤からセラノスティクスへ	日本薬学会	ファルマシア	日本薬学会	東京	2013	671-675
青木伊知男	診断薬の徐放化	田畑泰彦	遺伝子医学MOOK別冊、ここまで広がるドラッグ徐放技術の最前線、一古くて新しいドラッグデリバリーシステム(DDS) -	メディカルドゥ	東京	2013	270-276

雑誌

英文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda Jin MH, Masuda M, A, Ishiwata R, Asou T, Sugimoto Y, Asou T, Sugimoto Y, and Ishikawa Y.	Prostaglandin E2 Inhibits Elastogenesis in the Ductus Arteriosus via EP4 Signaling.	Circulation.	129,4	487-496	2014
Ishiwata R, Yokoyama U, Ishiwata R, Yokoyama U, Kadowaki K, Ishikawa Y, Umemura M, Fujita T, Minamisawa S, Shimoda H, Minamisawa S, Shimoda H, and Ishikawa Y.	Three-Dimensional Multilayers of Smooth Muscle Cells as a New Experimental Model for Vascular Elastic Fiber Formation Studies.	Atherosclerosis.	233,2	590-600	2014
Umemura M, Baljinnyam E, Feske S, De Lorenzo M, S, Lai-Hua Xie L, Feng X, Itoh K, Makino A, Fujita T, Yokoyama U, Iwatsubo M, Chen S, Goydos JS, Ishikawa Y, and Iwatsubo K.	Store-operated Ca ²⁺ entry (SOCE) Regulates Melanoma Proliferation and Cell Migration.	Plos One.	9,2	e89292	2014
Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Sakima M, Mamun, AA, Yamane Y, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, and Ishikawa Y.	Protection of cardiomyocytes from the hypoxia-mediated injury by a peptide targeting the activator of G-protein signaling 8.	Plos One.	9,3	e91980	2014
Sato I, Umemura M, Mitsudo K, Kioi M, Nakashima H, Iwai T, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, Feng X, Ito K, Miyajima A, Makino A, Iwai M, Eguchi H, Iwai T, and Ishikawa Y.	Hyperthermia generated with ferucarbotran (Resovist®) in an alternating magnetic field enhances cisplatin-induced apoptosis of cultured human oral cancer cells.	J. Physiol.Sci.	64	177-183	2014