

ファーマコゲノミクス推進に向けての課題

薬剤と関連した診断薬の開発について

トピックス

ファーマコゲノミクス(PGx)の推進は日本の医薬品開発の重要な課題の一つです。しかし、薬剤の有効性や安全性の予測にPGxを活用し、個人に応じた医療を実現するためには多くの議論すべき問題が残されています。そこで2007年7月3日、製薬協研究開発委員会の主催で第3回PGx討論会『薬剤と関連した診断薬の開発について』が開催され、7人のパネリストの先生方や約100名の参加者により活発な討論が行われました。

第3回PGx討論会開催の背景

欧米のグローバル企業は医薬品開発においてPGxの活用を図っていますが、FDAやEMAは本技術の発展と活用を促進するために、積極的な対応や支援を行っています。最近、FDAは薬剤の有効性や安全性を予測するための薬剤と診断薬の同時開発について『Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper (Draft) 2005.04』および『Class II Special Controls Guidance Document: Drug Metabolizing

Enzyme Genotyping System (2005.03.10)』や『Pharmacogenetic Tests and Genetic Tests for Heritable Markers (2007.06.19)』を公表し、承認審査の準備を着々と整えています。

そこで、ファーマコゲノミクス推進に向けての課題についての3回目の討論会となる今回は、PGxの具体的な活用に必要な薬剤の有効性あるいは安全性を予測するための体外診断用医薬品（以下、診断薬）の開発に焦点を絞り、薬剤と関連した診断薬を開発する場合の課題について議論しました。

プレゼンテーション

<次世代医療機器評価指標ガイドラインの整備>

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 医療機器審査管理室（現 監視指導・麻薬対策課監視指導室室長補佐）高江 慎一 専門官

厚生労働省は、IT、バイオテクノロジーなど多様な最先端の技術を用いた医療機器を医療の場に迅速に提供するため、経済産業省との合同検討会を立ち上げ、医療ニーズが高く、実用化の可能性が高い次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化および承認審査の迅速化を図ることを目的として検討を行っています。その一環として、DNAチップの評価指標ガイドライン案を作成し、パブリックコメントを公募している（平成19年7月24日まで）状況が報告されました。このガイドライン案は、病態の診断薬の開発には適していると思われませんが、薬剤と診断薬の同時開発を想定したのではなく、同時開発を行う場合のガイドライン作成は今後の課題とのことでした。

<“薬剤と関連した診断薬の開発”について製薬企業から見た課題>

田辺製薬（株）大谷 章雄

薬剤と関連した診断薬、すなわちPGx技術に基づいた診断薬の開発の必要性について、医薬品開発における意義、海外の取り組み状況、PGxが導入できる領域および社会的意義の観点から説明されました。さらに、製薬企業がPGxを活用していくには有効性予測あるいは安全性予測のための診断薬開発が必要であることが示され、①薬剤と同時開発する場合の申請や審査プロセス/手順、②同時開発における臨床有用性のデータ要件、③有効性予測のための診断薬開発におけるエンリッチメント試験の問題、④安全性予測のための診断薬開発における試験デザインの問題等の課題が提示されました。

パネルディスカッション

<パネリスト>

大阪大学	東 純一先生
医薬品医療機器総合機構	宇山 佳明先生
医薬品医療機器総合機構	小笠原弘道先生
第一化学薬品(株)	近見 永一先生
ファイザー(株)	小宮山 靖先生
大塚製薬(株)	木下 盛敏先生
武田薬品工業(株)	劉 世玉先生

<司会>

塩野義製薬(株)	反町 和子
田辺製薬(株)	大谷 章雄

パネルディスカッションは、(1) 薬剤に関連した診断薬の開発は如何なる場合に有効か？(2) 審査手順の問題、(3) 検査法のバリデーション(分析バリデーション、臨床バリデーション、臨床有用性)、(4) 有効性と安全性を予測するための検査法の開発と検証に論点を絞って行われました。以下に議論された内容や参加者の意見を紹介します。

(1) 薬剤に関連した診断薬の開発は如何なる場合に有効か？

薬剤と診断薬の関係は、PGxが注目される以前か

ら縁が深く、薬剤による治療や予防には病気の診断が不可欠となっています。また、TDM(Therapeutic Drug Monitoring)として、有効性と安全性の確保を目的として薬剤の血中濃度を一定に保つために検査を行うことは20数年前から行われています。CYPsの遺伝子多型は、そのための重要な情報を与えるものであり、このような薬剤の適正使用への取り組みは薬剤に関連した診断薬の開発の目的の一つになります。遺伝子多型のために酵素活性が著しく低下する代謝酵素で代謝される薬剤を開発する場合は必ずジェノタイプングする試験を行う必要があるとの意見がありました。

PGxを活用した有効性や安全性を予測するための診断薬は、医薬品の開発時と製造販売後の両方に寄与します。例えば、前者ではベネフィット/リスクの向上、医薬品開発の効率化に寄与し、後者では重篤な副作用が出現した場合に、その発現機序を解明することにより副作用回避へ活用されることが考えられます。現時点では、有効性は高いが安全性に問題がある領域と安全性は高いが有効性が低い領域(図1)にPGxの導入が有効であると考えられます。

また、PGxは民族差を検討する新しく有力なツールにもなると考えられます。分子標的薬の場合には

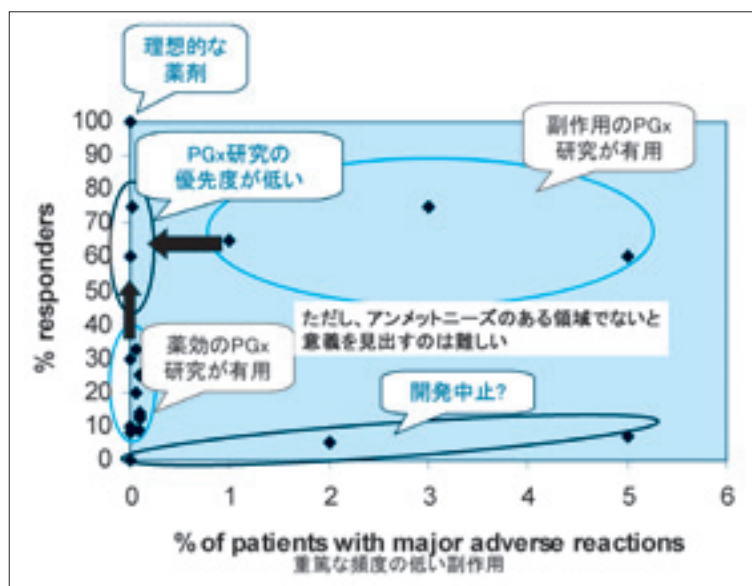


図1 PGx推進WGが考えるPGxの導入が有効な領域

薬剤と診断薬を同時に（並行して）開発することになると思われますが、安全性予測のための診断薬については、治験中は被験者数も少なく、投薬期間も短いことから、副作用は発現しにくいいため、製造販売後臨床試験における対応の方が重要になると考えられます。

遺伝子検査の方法は多様ですが、検査法により結果が変わるようでは薬剤の有効性や安全性の予測に使えないことから、治験で検査法の有用性が確認された薬剤に特化したそれぞれの診断薬が必要となると考えられます。

(2) 審査手順の問題

薬剤と診断薬の同時開発を行う場合、開発手順など不明な点が多く、対面助言に新薬審査部と医療機器審査部が同席して議論するなど、両部との連携が重要であることは理解されており、実行していく上でのルール作りが今後の課題です。また、機構相談や承認審査でのインセンティブは検討すべき課題であるとの認識は一致しました。

診断薬による薬剤の有効性や安全性の予測を医療現場へ普及させるには、単なる診断試薬ではなく、薬剤に関連した診断薬として承認される必要があります。機構は有効で安全な医薬品や医療機器を患者

さんに届けるという立場で、何がなかという視点で相談・審査していることを知っておいて欲しいとのことでした。

(3) 検査法のバリデーション

検査法のバリデーションは、その目的から分析バリデーション、臨床バリデーションおよび臨床有用性に分けられ、その実施時期も開発ステージによって異なります。

① 分析バリデーション

検査法の分析的な妥当性や再現性を検討するステップです。このステップでは目的の分析対象物質をインビトロで正確に、再現性よく測定するための分析能力を確認することが最も重要です。同時開発の場合にはフェーズⅡの段階で信頼のおける検査法を用いて、GLPに準じて測定すべきであるとの意見がありました。検査による有用性や安全性の予測を証明するために必要な臨床試験は、得られている事象やエビデンスのレベルにより必要な臨床試験の内容が変わってきます。その時、検査法の性能やバリデーションの状態は重要であり、これらも考慮して総合的に判断することになるとのことでした。検査法が信頼できない場合には、信頼できる検査法を用いた追加の臨床試験が必要になります。



パネリストの先生方と討論会の風景



② 臨床バリデーションと臨床有用性

臨床バリデーションは、感度、特異度、的中率、尤度比やオッズ比など¹⁾の指標を用いて対象とする患者さんを正しく識別できる能力を検討することです。通常の治験の中で行う場合には大きな問題はありませんが、エンリッチメント試験²⁾ではそれらの指標が正確に求まらなくなる問題があります。また、それらの指標が、どの程度であれば診断薬として有用であるのか、一般的な基準を決めるのは難しいと思われま

す。臨床有用性について、検査による薬剤の有効性を予測する場合を例に説明されました。臨床有用性を検討するには次の2つの方法が考えられます。1つは検査で選別された群での薬剤の有効性を検証するもので、何れかの層、あるいは全体で群間差が認められれば有効性は検証されたこととなります。もう1つは、検査法の臨床有用性を検証するもので、検査による層別と薬剤の有効性に交互作用があることを確認することとなります。臨床有用性を証明するのに仮説検定は必要なく、フェーズⅠ～Ⅲの全体の中で判断してもよいのではとの意見もありました。

診断薬は一般的には目的の物質を測定するものとして捉えられていますが、診断薬に臨床的意義をど

の程度盛り込んだものとして捉えられていくかは今後詰めていく必要があるとのことでした。改正された薬事法では診断薬の臨床的意義を明らかにすることを審査の中で求められていますので、遺伝子診断に拘らず診断薬にも臨床的意義が必要なことは明らかです。同時開発については事例もなく、今後の課題とのことです。

(4) 有効性と安全性を予測する検査法の開発と検証

薬剤の有効性を予測する診断薬を同時開発する場合と製造販売後に薬剤の副作用を予測する診断薬を開発する場合を例にして、実際にどのような試験が必要かを議論しました。

いずれの場合も、まず予測のための検査法を開発し、検証しなければなりません。統計学は推測には適していますが、予測については上手に取り扱えませんので、有効性や安全性の予測のモデリングと検証には工夫が必要です。例えば、トレーニングセットで予測のモデリングを行い、テストセットで機能することを検証する方法があります。1つの試験の中でサンプルを2つに分け、予測のモデリングと検証を行うこともできます。また、例数が多い場合にはリサンプリング法³⁾も可能となります。より証明

1) 感度は、検査結果が陽性であって明確な状態（例えば、薬剤応答性）を有する患者さんの割合。特異度は、特定の臨床状態（例えば、薬剤不応答）をもたず、検査結果が陰性の患者さんの割合。陽性適中率（PPV）は、検討対象となる臨床症状を有する陽性検査結果の患者さんの割合。陰性適中率（NPV）は、検討対象となる臨床症状をもたない陰性の検査結果の患者さんの割合。尤度比は、ある状態（薬剤に対する有効な応答もしくは有害な応答）を有する患者さんに期待される検査結果の見込みと、その状態が応答を有さない患者さんにおいて期待される同じ検査結果の見込みを比較した比。オッズ比は検査陽性患者さんにおけるオッズと検討対象となる状態を有する検査陰性患者さんにおけるオッズとの比。

2) バイオマーカーを使用することによって、治療に対してレスポンスを示す確率が高い被験者を確実に識別することができる場合は、このような患者さんに絞って臨床試験を実施することができる。レスポンスを示す確率が高いサブセットで臨床試験を行うことを強化法（エンリッチメント法）と呼ぶ。

3) 元データから検証用データを複数作成することで、モデル検証者が評価したいパラメータや統計指標の分布を推定し、モデルを評価する方法。山下智志ら、「信用リスクモデルの評価方法に関する考察と比較」(www.fsa.go.jp/frtc/seika/discussion/2003/20031031.pdf)を引用改変。



性の高い方法は、予測法の開発と検証を独立して試験することです。2つの試験で検証することになりますので、試験規模が大きくなり、数多くの被験者が必要となりますので、考慮すべき課題です。米国では全体でプライマリーエンドポイントを決めて治験を実施するが、あらかじめプロトコルに有効性が認められない時にPGxで層別したサブグループで解析することを記載して、臨床試験を行うことも、FDAの審査官から提案されています。なお、検査法を開発するときには有効性や安全性と薬物の暴露量との関連も重要であるとの意見もありました。

①薬剤の有効性を予測する診断薬を同時開発する場合

初期のフェーズにおいて、ある遺伝子型を持つ患者さんでは薬剤の効果が無いことが確認されている場合に、フェーズⅢでもその遺伝子型を持つ患者さんで検討する必要性が議論となりました。すなわち、エンリッチメント試験の是非です。①無効と考えられている患者さんで検討するのは倫理的に問題があるのではとの意見と②多くの患者さんに薬剤を服薬できる機会を残したいので、効く可能性が少しでもあるのであれば検討すべきで、患者さんを絞り込むのは好ましくないとの意見がありました。後者の場合でも、それ以前の試験結果からその遺伝子型を持つ患者さんの有効性が明らかに低いと判断できる場合には、多数の症例で無効であることを検討する必要は必ずしもないと考えられます。

②製造販売後に薬剤の副作用を予測する診断薬を開発する場合

副作用の種類によってはプロスペクティブな試験が難しい場合があります。原則的にはプロスペクティブな方法で確認することが必要ですが、信頼性がある診断薬で解析され、信頼性があるデータが得られた場合には、レトロスペクティブな解析で確認することが可能なケースもあると考えられます。得られたデータのエビデンスのレベルによって判断されるということです。レトロスペクティブな解析は答えがシンプルなものには有用ですが、複雑なものには適用が難しいと考えられます。その他の方法として、1つの試験の中でサンプルを2つに分け、予測のモデリングと確認を行うことも考えられます。また、治験時のDNAバンキング試料や製造販売後のデータと試料を十分活用できるようあらかじめ計画しておくことも重要であると考えられます。

最後に

討論会を通じて薬剤と関連した診断薬を開発する場合の課題が明らかになり、関係者間で問題点を共有できたことは大きな意義があったと考えます。今後もこのような討論会を開催し、問題解決に向けて関係者のコンセンサスを得る努力を続けていきたいと考えています。

(研究開発委員会専門委員 渡辺耕三)