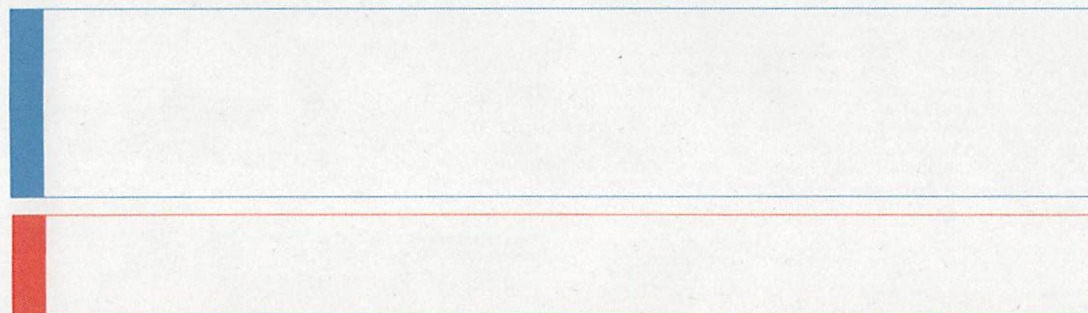


3. 医療開発方法論



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
臨床研究・治験推進研究事業
先端医療開発を担う人材養成のための 標準化教育プログラムの策定と実践研究班

シラバスでは、「臨床現場(ベッド・サイド)からのニーズ」、個別化医療、医工学の2中項目からなる。
従来の医薬品開発は大項目1に含まれる。

3. 医療開発方法論

臨床現場（ベッド・サイド）からのニーズ



ドラッグ・リポジショニング (Drug Repositioning)

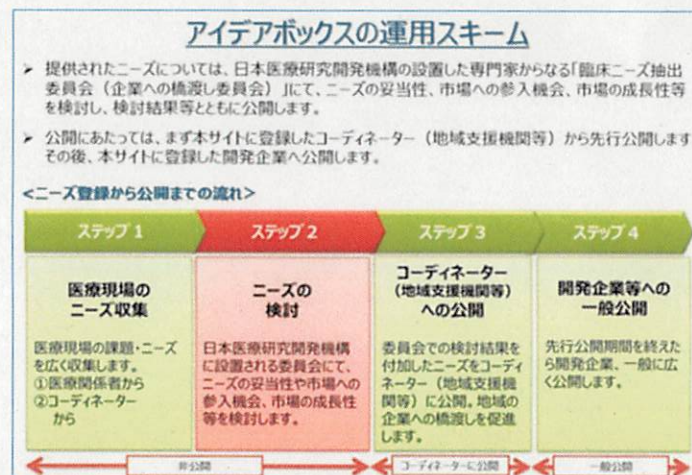
- ▶ 市販品や臨床開発段階で中断した既存の薬剤を新規効能追加する、あるいは再生させること
- ▶ 例1：副作用（胎児催奇性）から販売中止となったサリドマイドが、血管新生抑制作用から多発性骨髄腫治療として用いられるようになった
- ▶ 例2：高血圧の経口治療薬として開発されたミノキシジルは、脱毛回復作用を認め塗布外用薬として販売された
- ▶ 例3：第1回のプロプラノールの血管腫の縮小作用
- ▶ セレンビリティ：偶然に新しい発見を見いだす観察力
- ▶ 利点：開発期間の短縮、開発コストの軽減←製剤化の検討、非臨床試験、あるいは場合によっては第一相試験が終了している
- ▶ ドラッグ・リポジショニング専門ベンチャーの設立等開発が急速に盛んになっている

ドラッグ・リポジショニングの定義と例を記載

例1はハイリスク薬であってもその適応、有効性により薬剤としての復活、例2は臨床試験中での開発対象の変更、例3は稀少例からの開発、として選択
臨床での観察と考察の重要性について触れたい。

ニーズとシーズ

- ▶ 医療現場で必要とされるもの、改良が望まれること（ニーズ：needs）を発掘し、開発を進めることは重要→特に医工連携に基づく医療機器開発では実施しやすい
- ▶ ニーズがシーズとなる
- ▶ 医療機器アイデアボックス



▶ <https://www.med-device.jp/db/>

ニーズがシーズになることのまとめ。

医療機器アイデアボックスを例示し、ニーズベースの開発が注目されていること、実際にどのように開発が進むのかを示している。

後述の医工学と重なるところはあるが、医薬品よりも医療機器の方が、シーズが生まれやすい分野である。

医療機器アイデアボックスで公開されている有望ニーズ

「医療機器アイデアボックス」にて公開する有望ニーズ（平成28年8月3日公開分）

タイトル一覧

主肺管の変化や肺実質内のミリ単位の変化を観察することにより肺癌を早期発見したい

胸腔鏡下で触診に代わる病変の位置決めを低コストかつ簡便に行うデバイスが欲しい

低侵襲で行える精度の良い癌のバイオマーカー検査がほしい

新生児のかかとから安全・低侵襲に採血したい

人工呼吸器・気管切開が離脱できるようにしたい

末梢動脈疾患の根本的な治療を行いたい

重症心不全や呼吸器不全の全身麻酔ができない患者に消化管吻合ができるようにしたい

胆道閉塞治療における患者負担を軽減したい

体内に挿入したままで、内視鏡スコープの汚れ、曇りを除去したい

日常生活が送れるように排尿をコントロールしたい



http://www.amed.go.jp/news/release_20160804.html#betten

前述の医療機器アイデアボックスで示されているニーズをしめす。
いくつか選択し、どのように開発すればよいか、どのようなアイデアを思いつくかを受講者に問うと、
開発手法の概念を理解しやすい。

3. 医療開発方法論

個別化医療 (personalized medicine)

患者の遺伝的背景、疾患の状態、心身の状態等を考慮して、有効性あるいは副作用の観点から、個々の患者に最適な治療法を選定する医療

個別化医療のためには、診療情報とゲノム情報等が必要である。
比較的多くのデータが必要であり、TRの狭義の定義である初期開発には相当しないが、リバースTRとして、TRの一分野として取り扱われることが実際には多い。
Biology(あるいは基礎研究)をコアとし、そこからの臨床開発だけではなく、臨床からBiologyに戻る双方向がTRと提唱するグループもある。
初期段階から、個別化医療あるいはゲノム情報等の収集を考慮し、開発を進めることが最近では推奨されている。

ゲノムから (イリノテカン)

※＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 治療不能な腫瘍の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1⁽²⁾遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

UGT1A1にはUGT1A1*6、UGT1A1*28等の遺伝子多型が存在し、UGT1A1*6、もしくはUGT1A1*28においては、これら遺伝子多型をもたない患者に比べてヘテロ接合体、ホモ接合体としてもつ患者の順にSN-38の生成能力が低下し、SN-38の代謝が遅延する^{(1)~(3)}。

日本人におけるUGT1A1*6、UGT1A1*28のアレル頻度は13.0~17.7%、8.6~13.0%との報告がある⁽⁴⁾。

各種癌患者(176例)におけるUGT1A1遺伝子多型とAUC比⁽⁵⁾との関連性は次表のとおりである⁽³⁾。

遺伝子多型	AUC比 ⁽⁵⁾	
	例数	中央値 (四分位範囲)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をともにもたない	85	5.55 (4.13~7.26)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62 (2.74~5.18)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をホモ接合体としてもつ、もしくはUGT1A1*6とUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	16	2.07 (1.45~3.62)

【UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率】⁽³⁾

国内において本剤単独投与(55例)の各種癌患者について、UGT1A1遺伝子多型と副作用との関連性について検討した。本剤は、100mg/m²を1週間間隔又は150mg/m²を2週間間隔で投与した。

グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。

遺伝子多型	グレード3以上の好中球減少 発現率(例数)	グレード3の下痢 発現率(例数)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をともにもたない	14.3% (3/21)	14.3% (3/21)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	24.1% (7/29)	6.9% (2/29)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をホモ接合体としてもつ、もしくはUGT1A1*6とUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	80.0% (4/5)	20.0% (1/5)

▶ カンブト添付文書より

個別化医療として添付文書に反映された初期の例を示す。
開発段階では、副作用の対応に苦慮した薬剤であることを示すと重要度が分かりやすい。

Camptosar

5.3 Patients With Reduced UGT1A1 Activity

Individuals who are homozygous for the UGT1A1*28 allele (UGT1A1 7/7 genotype) are at increased risk for neutropenia following initiation of CAMPTOSAR treatment.

In a study of 66 patients who received single-agent CAMPTOSAR (350 mg/m² once-every-3-weeks), the incidence of grade 4 neutropenia in patients homozygous for the UGT1A1*28 allele was 50%, and in patients heterozygous for this allele (UGT1A1 6/7 genotype) the incidence was 12.5%. No grade 4 neutropenia was observed in patients homozygous for the wild-type allele (UGT1A1 6/6 genotype).

In a prospective study (n=250) to investigate the role of UGT1A1*28 polymorphism in the development of toxicity in patients treated with CAMPTOSAR (180 mg/m²) in combination with infusional 5-FU/LV, the incidence of grade 4 neutropenia in patients homozygous for the UGT1A1*28 allele was 4.5%, and in patients heterozygous for this allele the incidence was 5.3%. Grade 4 neutropenia was observed in 1.8% of patients homozygous for the wild-type allele.

In another study in which 109 patients were treated with CAMPTOSAR (100-125 mg/m²) in combination with bolus 5-FU/LV, the incidence of grade 4 neutropenia in patients homozygous for the UGT1A1*28 allele was 18.2%, and in patients heterozygous for this allele the incidence was 11.1%. Grade 4 neutropenia was observed in 6.8% of patients homozygous for the wild-type allele.

When administered in combination with other agents or as a single-agent, a reduction in the starting dose by at least one level of CAMPTOSAR should be considered for patients known to be homozygous for the UGT1A1*28 allele. However, the precise dose reduction in this patient population is not known and subsequent dose modifications should be considered based on individual patient tolerance to treatment [see Dosage and Administration (2)].

国内開発薬だが、米
国で研究が先行した



Camptosar prescription

前のスライドは国内添付文書、このスライドは米国の添付文書
イリノテカンが国内開発薬だが、海外で臨床開発、個別化医療共に成功したといえる。
今後の開発において、どのようにすれば国際競争力を確保できるかの検討事例としても利用できる。

疾患から：分子標的療法

- ▶ 慢性骨髄性白血病(CML)は、9番染色体と22番染色体の相互転座が主原因
- ▶ この染色体異常によりBCR-ABL融合遺伝子が発生する
- ▶ この融合遺伝子からつくられる*Bcr-Abl*蛋白が細胞内のシグナル伝達を活発化し細胞増殖を促進する
- ▶ 治療薬グリベックは、*Bcr-Abl*蛋白と結合し活性を抑える (分子標的)
- ▶ しかし、BCR-ABL融合遺伝子内で遺伝子塩基の変異が生じるとグリベックは結合しにくくなる
- ▶ 変異が生じた場合にもその立体構造に合わせて結合するよう開発が進んだ (疾患の遺伝子異常に合わせた分子標的療法開発)

個別化医療には、ホスト(患者)のゲノム情報に基づくものだけではなく、疾患側に起因する個別化医療が存在することを示す。

癌領域がほとんどの例となる。

Bcr-ablをターゲットとした薬剤開発では、T315I等のポイントミューテーションによる立体構造の変化と、それに対応した化合物スクリーニングをイラストを引用して説明するとわかりやすい。

(製薬企業の広告等でわかりやすいイラストが多くでていますが、ここでは著作権の関係から引用せず)

ファーマコゲノミクス (PGx)

▶ ゲノム情報に基づいた

- ① 個別化医療（患者別投与）：個々の患者のゲノム情報に基づき、有効性あるいは副作用を予測し投与量等を調整する
- ② 創薬研究開発：ゲノム情報と臨床情報を組み合わせて解析し、遺伝子情報に基づく投与方法を検討し、有効性あるいは副作用の点から最大の治療効果を検討する

用語の説明

米国FDAではHP上に専用の解説コーナーを設けており、医薬品開発の実際例、留意点等を見つけることができる。

PGx推進のために

- ▶ 治験の実施による臨床情報とサンプルの収集
- ▶ 収集したサンプルの解析

- ▶ どのような臨床情報を収集するか
- ▶ 質の高いサンプルの収集と保管
- ▶ 適切な遺伝情報解析と、臨床情報との関連性の解析



国内では特にサンプルを実際に収集する臨床家が品質管理について留意していないことが多い。検体の質の管理、取り違い防止を含めた管理等、この段階を適切に実施しないと解析に大きな影響を与えることにも触れたい。

コンパニオン診断薬

- ▶ 医薬品の有効性や安全性を一層高めるために、投与にあたり、対象患者に該当するかどうかなどをあらかじめ検査する目的で使用される診断薬・マーカー
- ▶ 特に分子標的薬では開発が必須
- ▶ 非臨床試験開発、臨床試験と並行してコンパニオン診断薬の開発を進める

医薬品	コンパニオン診断薬・マーカー
リツキシマブ（抗CD20抗体）	CD20陽性
トラスツズマブ（抗HER2抗体）	Her 2 過剰発現
セツキシマブ（抗EGFR抗体）	EGFR陽性
モガムリズマブ（抗CCR4抗体）	CCR 4 陽性
グリゾニチブ（ALK阻害剤）	AL K 融合遺伝子陽性

分子標的薬等の開発においてはコンパニオン診断薬の同時開発が必須の状況であり、定義と例を提示した。
例の中から、作用機序とコンパニオン診断薬の関連性を十分に説明したい。

3. 医療開発方法論

医工学、医工連携

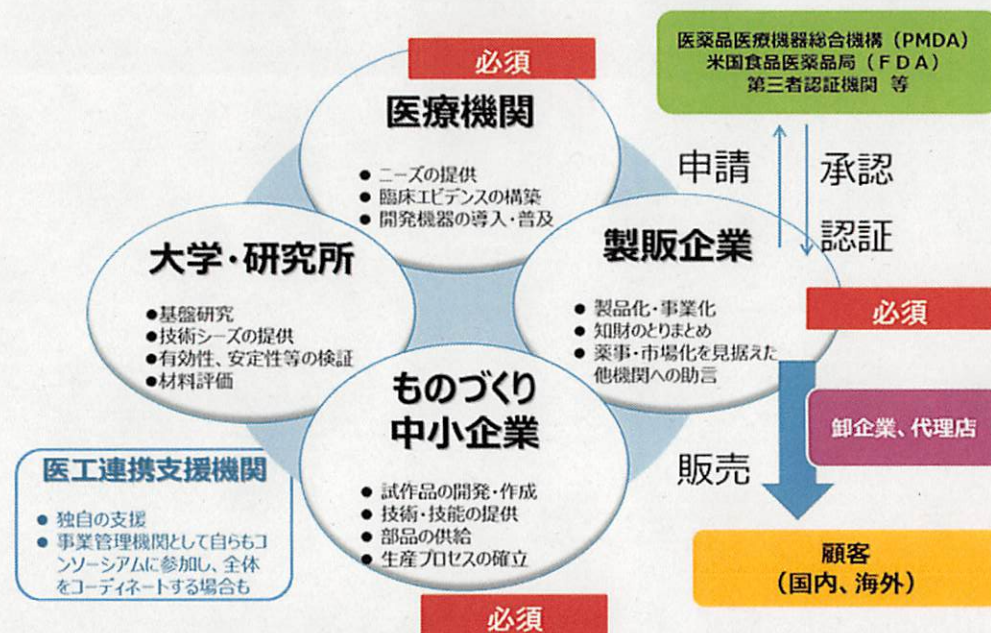
- ▶ 医療分野に工学系の知識と技術を応用し、医療機器を開発する分野
- ▶ 超音波装置や内視鏡等の検査機器、カテーテル等のデバイス、人工臓器あるいは手術ロボットまで幅広い製品が含まれる

▶

ニーズからのシーズとも密接な関係を医工連携は有している。
医療機器開発とも関連する。

医工連携の体制

コンソーシアム（共同体）

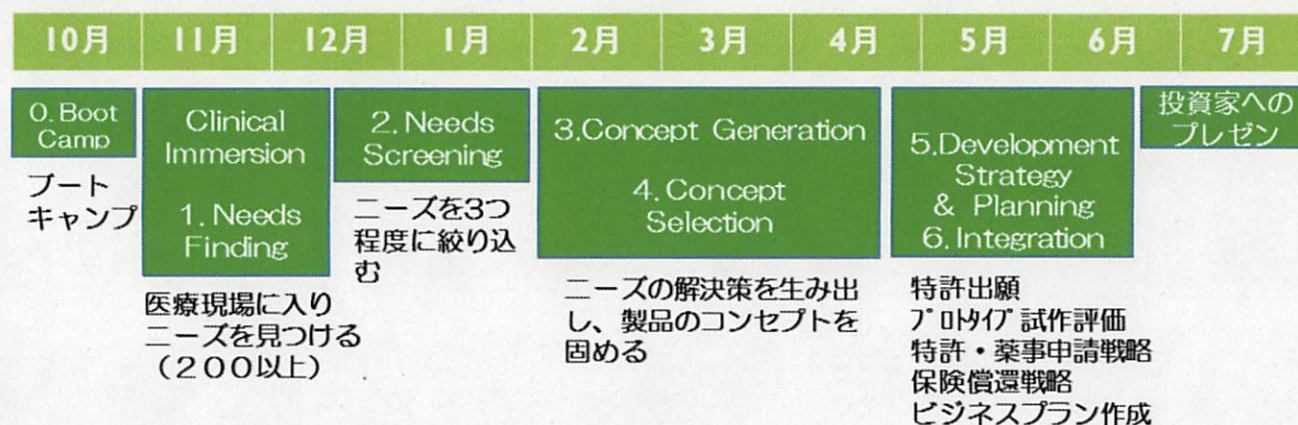


<http://www.amed.go.jp/program/list/02/01/031.html>

医工連携を実施するために必要な体制をAMEDの資料から引用している。
 実際の具体例はHP等から引用できるので、ここでは例示しないが、このスライドの後に実際例を示すと分かりやすい。

バイオデザイン

- ▶ 米国スタンフォード大学で開発された教育プログラム。
- ▶ 内外のエキスパートによるメンターを提供し、チームでニーズ発見から事業化までを実践的に教育
- ▶ 日本でもジャパン・バイオデザインとして導入されている



医工連携、ニーズからの開発の教育例

国内でも、東北大学、東京大学、大阪大学、製薬企業でも取り入れている。

教育例としても重要だが、医工連携での開発方法を図の下項目に補足して説明すると分かりやすい

医工連携開発例

- ▶ AMED革新的医療技術創出拠点平成28年度成果報告会より
 - 可変インダクタンス方式を用いた陰茎硬度計測装置の開発
 - 鋭い触覚を持ち手ぶれのない微細手術支援ロボットの開発
 - 超高速オープンフローサイトメータの開発
 - 超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発
 - ブリリアントブルーG (BBG250) による内境界膜染色・剥離術

▶ http://www.amed.go.jp/content/files/jp/info/170302-03_rinshokakushin_seikaH28_leaflet.pdf

医工連携の成果をAMEDの事業より引用
公表資料から成功例をまとめ、解説するとわかりやすい。

医工連携成果例

平成27年度「医工連携事業化推進事業」成果報告シンポジウム

- ▶ 高強度NiTiを用いた下肢用セルフエキスパンダブルステントの開発・海外展開
- ▶ 世界初の人工気管の製品化事業
- ▶ 在宅用人工呼吸器の開発・事業化
- ▶ 難治性胸腹水の外来治療を可能とするモバイル型胸腹水濾過濃縮用装置の開発
- ▶ 新構造の振動子を用いた世界初の軟骨伝導による補聴器の開発
- ▶ 人工呼吸器の換気に同期した自動痰除去システムの開発・事業化
- ▶ 手術室内でリンパ節がん転移の迅速診断を可能にする診断支援システムの開発
- ▶ 大腸検査の苦痛を解決するための触覚付き先端駆動式全周内視鏡の開発

▶ <http://www.med-device.jp/html/state/event/20160302.html>

前のスライドと同じ