

Shibata Lifescience Report

- INDEX ■ 宮田 満の業界展望
 ■ 日経バイオテクの注目トピックから
 ■ シバインテックからのお知らせ

Vol. 5



新薬とコンパニオン診断薬の 同時承認が日本で実現 個の医療の本格商業化に期待

Profile

日経BP社医療局主任編集委員。長く「日経バイオテク」編集長、「BiotechnologyJapan」ウェブマスターを努め、現在バイオ分野の第一人者として社内外で執筆・講演を行う。厚生労働省の審議会委員なども歴任

東京は桜が盛りを過ぎたが、この5月に我が国でもとうとう個の医療が本格的に商業化することが決まった。

我が国で個の医療の先陣を切るのは、5月に協和発酵キリンから発売される見込みの抗CCR4抗体「ポテリジオ」(モガムリズマブ)と協和メデックスのCCR4診断薬、そしてファイザーの非小細胞肺がんの標的薬「XALKORI」(ザーコリ)とアボットの「Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit」である。これら2つの新製品は、それぞれ2012年1月と2月に薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会を通過したもの。12年3月26日、薬事・食品衛生審議会薬事分科会で両者の新薬の用法・容量・副作用などを明記した添付文書が承認された。いずれの添付文書でも投薬前には予め適用対象の患者を同時に認可された診断薬で鑑別するように定められている。患者の遺伝的背景の差やがん細胞が持つ突然変異を調べて、効果のある患者さんを鑑別する診断薬、コンパニオン診断薬が必要であることが初めて、しかも新薬発売と同時に認められたのだ。

新薬とそのコンパニオン診断薬の同時承認が実現したのは、米国ですら11年8月になってからのこと。我が国でも9カ月遅れで、新薬とコンパニオン診断薬の同時発売を可能としたことは、大いに評価されてよい。自由薬価の米国では、新薬とコンパニオン診断薬の同時認可は、薬事法上の審査プロセスを同調させることで可能にした。我が国は国

民健康保険制度で医療が国民に供給されているため、薬事法の審査プロセスの同調だけでなく、新薬の薬価算定と診断薬の診療点数の算定という今まで独立して進められていたプロセスの同調も必要となる。そのため、我が国では米国のような新薬とコンパニオン診断薬の同時発売という理想的な個の医療の実現は不可能だとさえ言われていた。

しかし驚いたことにこうした杞憂さえ、厚生労働省は吹き飛ばした。新薬の承認プロセスと同調して、それぞれの診断薬を3月2日と2月29日に正式に薬事認可をまず与えた。だが、業界をもっと驚かせたのが、厚労省がこれらのコンパニオン診断薬の診療点数を3月までに定め、企業に通知したことである。しかも、今までがんの遺伝子変異の診断薬には2100点(2万1000円)を上限とする価格の壁が設定されていたが、この壁もあっさり突破、CCR4の診断薬は1万点(10万円)、ザーコリのコンパニオン診断薬も6250点(6万2500円)と高額な検査料が認められた。

まるで春の夢のような厚労省の変貌だが、その背景には2つの理由があった。第1に「診断が確定できなければ、治療はできない」薬事・食品衛生審議会医療機器・体外診断薬部会で、こうした真っ当な意見が出たこと。第2の理由は、今回認可された新薬が患者数の少ない希少病治療薬であったことだ。これなら診断薬の価格を大判振る舞いしても、財務省には叱られないはずである。

■ 日経バイオテックの注目トピックから

日経BP社が発行するバイオ分野の専門ニュースレター「日経バイオテック」の2012年1月から3月までに掲載された記事から、注目のトピックを選んだものです。無断転載を禁じます。 ©日経BP社

経産省、福島プロジェクトでは医療機器の製造販売許可基準の緩和を検討

(20120309) 経済産業省は福島県の産業復興のため、5年間で394億9300万円を投じる。2011年度第3次補正予算で「医療福祉機器・創薬産業拠点整備事業」が認められた。

同施策では、福島県立医科大学に創薬研究拠点を設ける、福島県の医療福祉機器産業の振興を図る、世界最先端のがん治療拠点を構築するという3つの柱から構成されている。このうち医療機器産業振興とがん治療拠点について、同省医療・福祉機器産業室に詳細を聞いた。

「394億円のうち、医療機器には89億円、がん治療拠点には48億円を割り当てる。福島県にはもともと40社を超える医療機器メーカーが集まっており、手術器具や電子部品など医療機器の技術の集積がある。10年ほど前から集積が加速していた。医療機器に関しては、支援対象とする企業を公募で決める。福島に拠点がある企業を中心にそうだが、福島の企業と提携したり新たに拠点をつくってくれる企業も対象となるだろう。何をやるかは企業に提案してもらうが、数年間の支援で事業化できるものを想定している。新たな医療機器の開発でも、既存品の改良でも構わない。ただし、手術ロボットには必ず挑戦したいと考えている。ロボットには12億円を用意している。補助率は検討している」

「厚生労働省と連携して、医療機器の製造販売許可基準の緩和に取り組む。医療機器を製造販売するには、薬事承認の他に製造業の許可も必要だ。そのためには医療機器事業で3年間の経験を持つ責任者を置くことが要件となっているが、これが新規参入企業にとって障壁となっている。例えば、

独自に安全性を担保できる仕組みをつくり、これを県に委任できるかどうかを検討している。福島県に行けば基準を緩和してもらえるとなれば、新規参入が増えるだろう」

「がん治療拠点では、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の研究開発に取り組む。BNCTとはがんの放射線療法の一つである。その原理は、ホウ素に中性子線がぶつかると α 線と ${}^7\text{Li}$ が生じることを利用してがん細胞を殺すというものだ。腫瘍はホウ素を取り込みやすい。あらかじめホウ素を投与してから中性子線を照射することで、がん細胞だけを狙い撃ちにできる。BNCTに必要な中性子線はこれまで原子炉から取り出されていたため、臨床試験は京都大学原子炉実験所や日本原子力研究開発機構の実験炉に隣接する施設で行われてきた。しかし、それではBNCTの一般への普及は難しい。そこで、このプロジェクトでは、加速器で発生させた中性子線を利用するタイプのBNCTの開発を行う」

「このプロジェクトでは、実際に加速器型のBNCT装置を設置して、治療を開始できるところまでを目指す。加速器に数十億円、施設だけで数十億円かかるので、事業としては60億円から70億円を想定している。

補助率は3分の2の予定だ。施設の設置に1年、治験実施に2年から3年かかるだろう。その後は先進医療での普及を目指す。

福島県としては現在、県内で800億円という医療機器の産業規模を、2020年に1500億円にしたいと考えている」(河野修己)

BONAC、RNAi医薬開発のためのプラットフォーム技術確立、長鎖RNAの合成が高収率でできる革新技術

(20120221) BONAC (福岡県久留米市) の林宏剛社長、大木忠明・取締役技術開発戦略本部長、吉川寿徳・取締役経営企画室長は2012年2月13日、本誌の取材に応じ、同社の戦略などを明らかにした。BONACは2012年2月21日、筑邦銀行から、「ちくぎんバイオベンチャー研究開発大賞」を受賞している。

BONACは、医薬品原体などの化学品を製造販売する林化成 (大阪市北区、藤本博史社長) の子会社として2010年2

月1日に設立されたベンチャー企業。大木取締役は元日本新薬の研究所で所長を務めていた。急性肺傷害のモデルマウスなどの作製技術を有する三重大学大学院医学系研究科のEsteban Gabazza教授も取締役を務めている。この他、国立がん研究センターの落谷孝広分野長、東京医科大学分子病理学講座の黒田雅彦教授、大阪大学大学院医学研究科の恵口豊准教授がScientific Advisory Boardを務め、東京大学医科学研究所附属病院の浅野茂隆・前病院長が顧問を務

めている。

BONACの技術のポイントは、独自のアミダイトを用いて50塩基を超える長鎖のRNAオリゴマーを高い収率で合成できるようにしたことだ。RNAはリボースの2位の炭素に水酸基が付いているため、DNAに比べて反応性が高い。そこで、RNAの化学合成には、2位の炭素をt-ブチルジメチルシリル(TBDMS)という保護基で修飾したアミダイトが利用されてきた。しかし、これまで一般的に利用されてきたTBDMSアミダイトは立体化学的にかさ高い構造のため、カップリング反応の効率が低く、反応物中に不純物が多い結果となっていた。

長鎖RNAでAlnylam社の特許を回避

これに対してBONACが新たに開発した保護基は立体化学的にかさが低いため、長いRNA分子を合成しやすくなった。この結果、独自の保護基を有するボナックアミダイトを用いた場合のRNA固相合成の収率は1反応につき99.5%と高まり、例えば61回反応を繰り返して62塩基の長さの1本鎖RNAを合成しても、収率は7割を超えるようになった。従来法では長鎖RNAを合成すると収率が低過ぎてコスト的に見合わなかったが、ボナックアミダイトを用いると長鎖RNAが安価に入手できるようになったわけだ。

長鎖RNAを入手できるメリットは幾つかある。1つはRNA干渉(RNAi)を利用した核酸医薬として開発する場合に、米Alnylam Pharmaceuticals社の特許を回避することができることだ。Alnylam社の基本特許がカバーしているのは、49塩基までの2本鎖RNAだ。

62塩基の長さのRNAは、途中の2カ所でループ状に折れ曲がり、相補的な配列に自動的に対合を起こす。対合した部分は2本鎖構造となるためDicerに切断され、siRNAと同様に発現抑制配列側がRISCに取り込まれてRNA干渉を引き起こす。従って、長い1本鎖RNAは、siRNA医薬と同じ機能を有する。しかも、2本鎖のsiRNAを合成する場合には2本のRNAを対合させるアニーリング工程が必要だが、長い1本鎖RNAはこの工程が不要になるため生産効率がいい。

BONACでは、1本鎖が折り畳まれて左右がループ状になった構造の核酸をnkRNA、RNA同士の結合を強めるためにループの部分に1分子のアミノ酸誘導体に置換した核酸をPnkRNA、さらには薬物動態解析などに利用できるよう、PnkRNAを安定同位体で標識した安定同位体標識PnkRNAの3種類の核酸をプラットフォームとして開発。現在出願中の特許が成立し次第、核酸医薬の開発を進める企業などにプラットフォーム技術として提供する戦略だ。

nkRNAはインターフェロンを誘導しない

1本鎖RNAが折り畳まれた構造のnkRNAが革新的なのは、Toll様受容体(TLR)3を介した自然免疫を回避できることだ。2本鎖のRNAはTLR3のリガンドであり、細胞表面のTLR3の二量体に結合するとインターフェロン産生などを誘導することが知られている。しかし、東京医大の黒田教授らとの共同研究では、両端がループ状の構造をしたnkRNA、ループを1分子のアミノ酸誘導体に置換したPnkRNAを用いた*in vitro*、*in vivo*の実験で、ともにsiRNAに比べて、TLR3の活性化が抑えられていることを確認できたという。

RNA同士の水素結合を強めるためにループ構造をアミノ酸誘導体に置換したPnkRNAでは、生体内での物理化学的安定性が高まることも分かった。大木取締役は、「通常のsiRNAのTm値(2本鎖の核酸が50%解離する温度)は67℃程度だが、nkRNAは83℃、PnkRNAは85℃。Tm値の大きさと、*in vivo*の活性の強さには正の相関性があった」と説明する。siRNA、nkRNA、PnkRNAをS7ヌクレアーゼに曝した*in vitro*の実験でも、30分以上分解が抑えられることを確認している。

さらに、TGF β 1を高発現する急性肺障害のモデルマウスにTGF β 1を分解するよう設計したsiRNA、nkRNA、PnkRNAを気管内投与したGabazza教授との共同研究では、siRNAよりもnkRNA、PnkRNAを投与した場合にTGF β 1を抑制することが確認された。

BONACでは、nkRNA、PnkRNAを製薬企業などにライセンスする他、原薬の供給や分析、その他、核酸合成に関するサービスを幅広く提供する計画だ。治験薬を提供できるよう、米食品医薬品局(FDA)のcGMPに対応した製造が可能な韓国ST Pharma社(旧三千里製薬)とも提携した。

「核酸医薬に関しては、経皮、経肺などの局所投与と製剤を作って、大学の研究者らとの共同研究を始めている。siRNAよりは酵素に対する安定性は高いので、ひょっとしたら全身投与でも安定かもしれないが、まずは局所からやっていく。我々の技術を使えば長鎖RNAを安価に供給できるので、医薬品の開発だけでなく、アカデミアにおけるノンコーディングRNAの研究にも寄与できるだろう」と林社長は説明している。(橋本宗明)

▶▶▶ 日経バイオテックのご購読・資料請求はこちらまで

<http://www.nikkeibpm.co.jp/cs/mag/medi/nbt/>

■ シバタインテックからのお知らせ

ion torrent



by life technologies™

1日1,000ドルでヒトゲノムを解読
半導体チップが可能にするシーケンサの未来形
Ion Proton™ シーケンサ



PGM™ for genes.

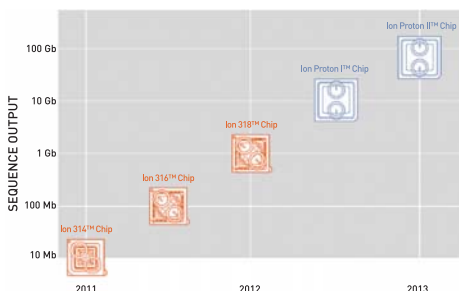
狙った遺伝子領域をわずか4時間で。

Ion PGM™ システム

(テンプレート調製自動化システム付)

製品番号: PGM-410M 価格: **¥12,200,000**

Ion Personal Genome Machine™ (PGM™) シーケンサは、Ion マイクロチップ搭載のシーケンサです。3Mb~1Gbまでのシーケンスタータをわずか0.5~4時間程度のランで、1枚2~6万円のチップで解析することが可能です。誰にでも簡単に扱って結果を手にすることができる、ベンチトップ次世代シーケンサのエントリーモデル。



Proton™ for genomes.

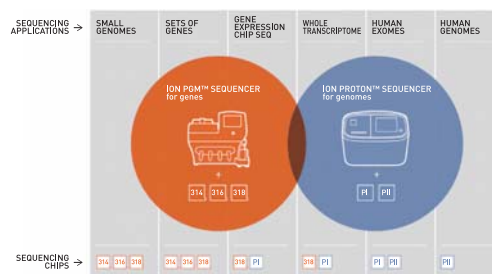
ヒトエクソーム~ヒトゲノムまでわずか1日で。

Ion Proton™ システム

(テンプレート調製自動化システム付)

製品番号: PROTON-410 価格: **¥33,600,000**

Ion Proton™ シーケンサは、Ion Proton™ チップ搭載の10~100Gb程度までのシーケンスを可能にするハイパフォーマンスなシーケンサです。わずか1日のシーケンスで、ヒトエクソーム、ヒトゲノムまで解析可能。これまでのゲノム研究のスピードに革新をもたらすハイスpekクなベンチトップ次世代シーケンサの登場です。



lifetechnologies.com/ionsequencing

研究用のみ使用できます。診断目的およびその手続き上での使用は出来ません。記載の社名および製品名は、弊社または各社の商標または登録商標です。
The trademarks mentioned herein are the property of Life Technologies Corporation or their respective owners.
© 2012, Life Technologies Japan Ltd. All rights reserved. Printed in Japan.

ライフテクノロジーズジャパン株式会社



株式会社 **シバタ** インテック

<http://www.shibataintech.co.jp/>

〒984-0015 宮城県仙台市若林区卸町二丁目11番地3
TEL: 022-236-2311 FAX: 022-236-2362

郡山営業所 TEL: 024-951-2977
FAX: 024-952-6621

庄内営業所 TEL: 0234-26-2272
FAX: 0234-26-9875

山形支店 TEL: 023-642-8153
FAX: 023-623-5853

鶴岡営業所 TEL: 0235-29-1366
FAX: 0235-29-1367

本紙についてのお問い合わせは弊社営業担当まで