



## NMIJ 国際計量標準シンポジウム

# 製薬会社から見た微小質量計測技術 への期待

バイオマーカー研究における微量分析

2018年1月24日

アステラス製薬株式会社

研究本部 薬物動態研究所バイオマーカー研究室

室長

鈴木 謙一

# AGENDA

I

アステラス製薬紹介

IV

微小質量計測への期待

II

創薬研究

V

III

バイオマーカー研究における  
微量分析

VI

# アステラス製薬紹介

# アステラス製薬

**Corporate Profile**

**Product for the global market**

**Picture**

**Tsukuba Research Center**

**Develop Network Research System**

# 創薬研究

# 創薬：新薬誕生までのプロセス

探索研究

開発研究

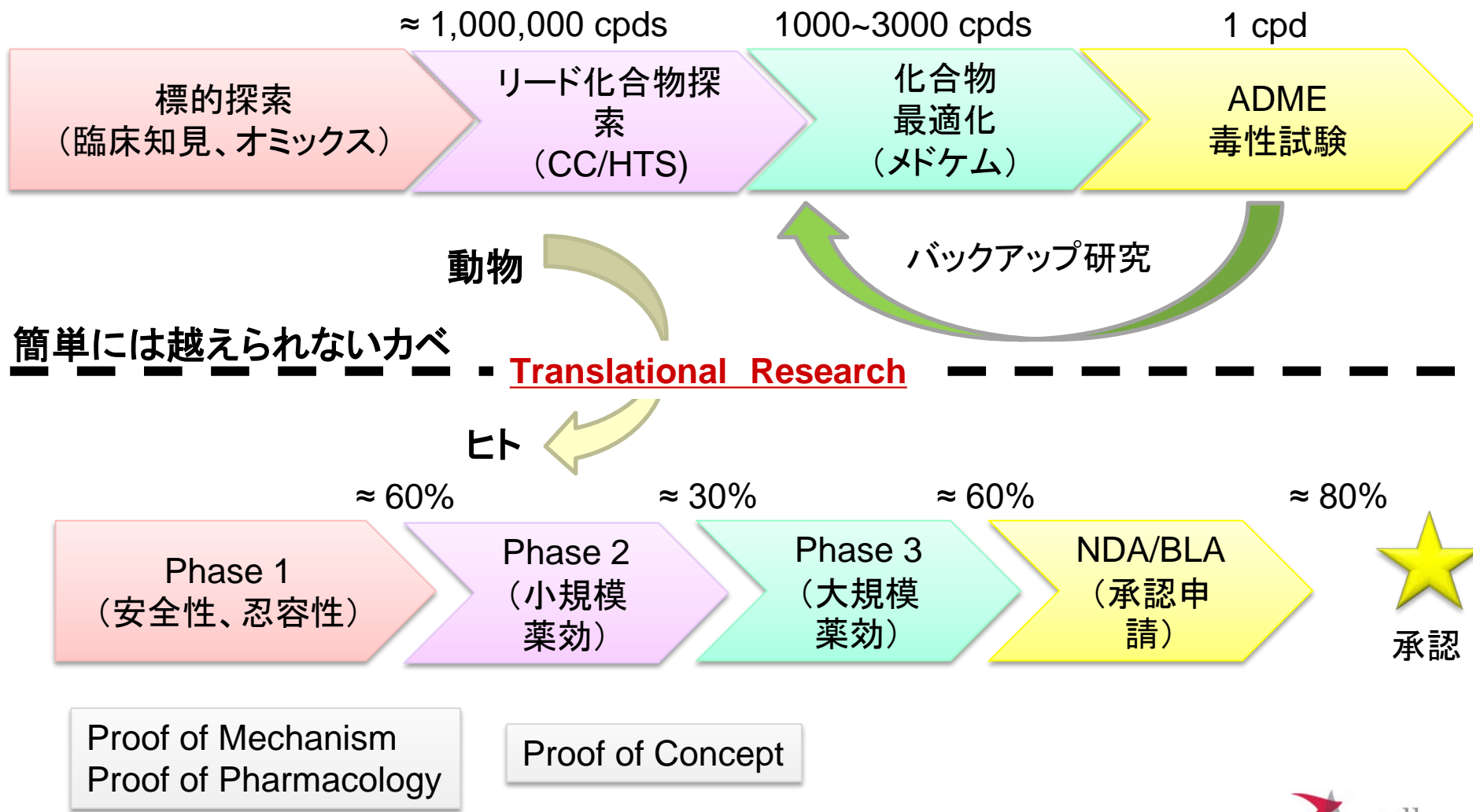
臨床開発

承認申請/  
上市

- 新薬候補（開発）化合物の探索研究（3-4年）
- 開発研究（前臨床試験）（2-3年）
- 臨床開発（治験）（5-7年）
- 承認申請
- 承認審査（審査期間として12～18ヶ月）
- 承認
- 薬価基準収載

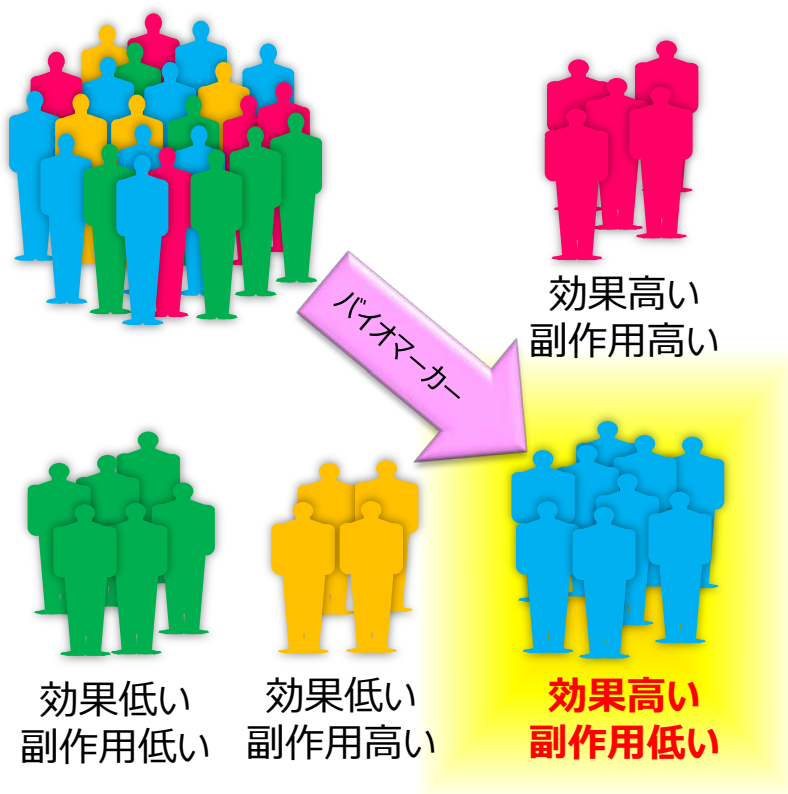
10～15年

# 創薬(基礎～臨床開発・製造承認・上市) とトランスレーショナルリサーチ(橋渡し研究)\*

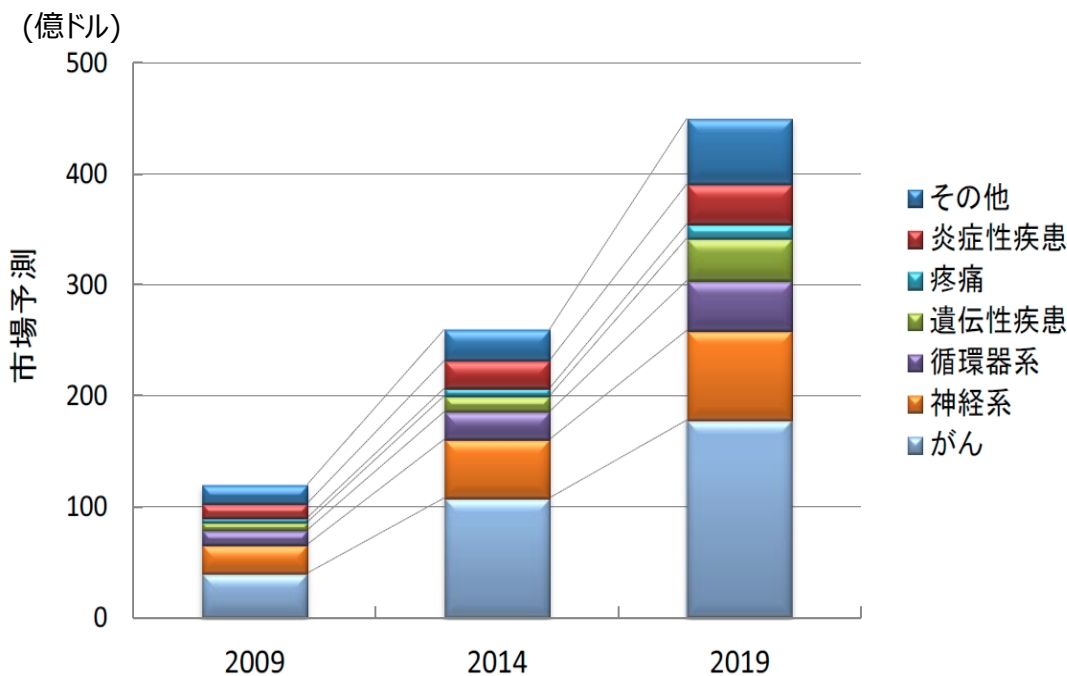


\* アカデミアで言う橋渡し研究とは意味が違う(場合がある)

# 個別化医療



### 疾患分野別にみた世界の個別化医療市場予測



出所：Jain PharmaBiotech Report  
医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.56

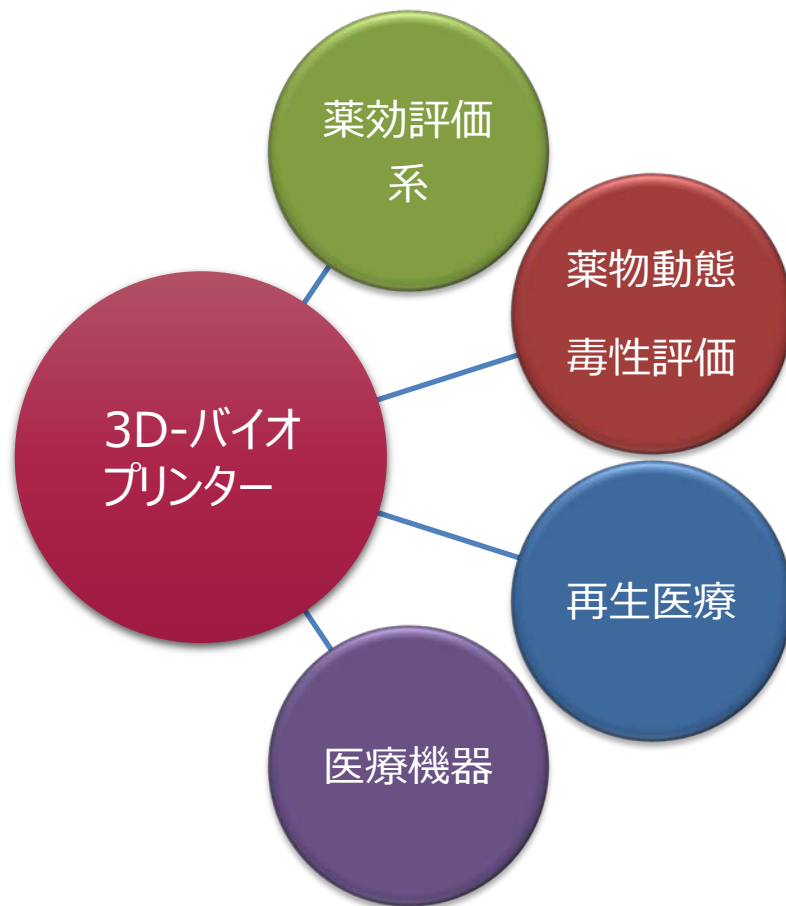
個別化医療によって、高い有効性・安全性ニーズの充足が期待される

⇒高い診断精度と臨床的有用性を持つバイオマーカーの探索が課題

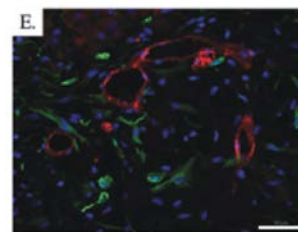
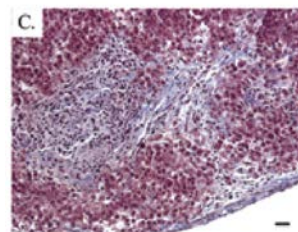




# 3D-バイオフィンターを利用した創薬研究



## Organovo社



PLoS ONE 11(7): e0158674.  
doi:10.1371/journal.pone.0158674

- 近年ではインクとして生きた細胞を用いる3D-バイオプリンティング技術が進展
- 一般的に、既存の細胞培養系は長期間培養すると細胞機能が低下するため、通常は数時間～数日の範囲で実験を行わなければならない評価期間に制限があった。バイオプリント肝臓は1か月以上培養可能であるため、長期試験が可能となった。

創薬研究は、10年以上のプロセスを要する。

実験室と臨床の橋渡し研究が重要となっている。

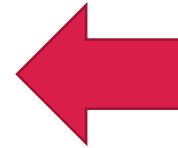
薬剤のメカニズムに基づく、効果が期待される集団への医療として個別化医療が進められている。

3D-バイオプリンターにより、精度の高い薬物動態、毒性の評価が可能となった。さらに臓器作製、移植への活用が期待される。

# バイオマーカー研究における微量 分析

# 創薬研究における分析例

- **分子構造の分析**  
合成化合物、代謝物、不純物等の分子構造の分析
- **薬物の血中濃度の分析**  
血液など体液中に存在する薬物の濃度測定
- **バイオマーカーの分析**  
薬物の効果に対する生体反応の分析
- **薬物の物理化学的性質の分析**  
溶解度、純度等の物質の持つ性質の分析



## Definition of Biomarker:

•A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention. (Biomarkers Definitions Working Group: Clin. Pharmacol. Ther., 69(3), 89(2001))

## Types of Biomarker:

- Mechanistic / Functional / Efficacy (Disease) / Patient Stratification / Safety etc...
- Biochemical / Omics / Vital signs / Others (body weight, bone density, urinary volume etc...)
- Bio-imaging

# BIOMARKER

**TABLE 1** Examples of biomarkers and surrogate endpoints<sup>a</sup>

Therapeutic class	Biomarker/surrogate	Clinical endpoint
<b>Physiologic markers</b>		
Antihypertensive drugs	↓Blood pressure	↓Stroke
Drugs for glaucoma	↓Intraocular pressure	Preservation of vision
Drugs for osteoporosis	↑Bone density	↓Fracture rate
Antiarrhythmic drugs	↓Arrhythmias	↑Survival
<b>Laboratory markers</b>		
Antibiotics	Negative culture	Clinical cure
Antiretroviral drugs	↑CD4 count, ↓viral RNA	↑Survival
Antidiabetic drugs	↓Blood glucose	↓Morbidity
Lipid-lowering drugs	↓Cholesterol	↓Coronary artery disease
Drugs for prostate cancer	↓Prostate-specific antigen	Tumor response

- L. J. Lesko, et al.: Annu Rev Pharmacol Toxicol. 41,;347(2001)

# バイオマーカー(BM)研究における微量分析

手法	原理	利用目的
MS	分子のイオン化(m/z)	体液中、組織中に含まれるBM濃度測定
ELISA	抗原抗体反応	体液中に含まれるBM濃度測定
FCM	抗原抗体反応	細胞中に含まれるBM濃度測定
IHC/ISH	抗原抗体反応	組織中のBMの分布
PCR	核酸の増幅	細胞中、組織中のBMの濃度測定

MS: mass spectrometry ●質量分析

ELISA: enzyme-linked immune sorbent assay●酵素免疫測定法

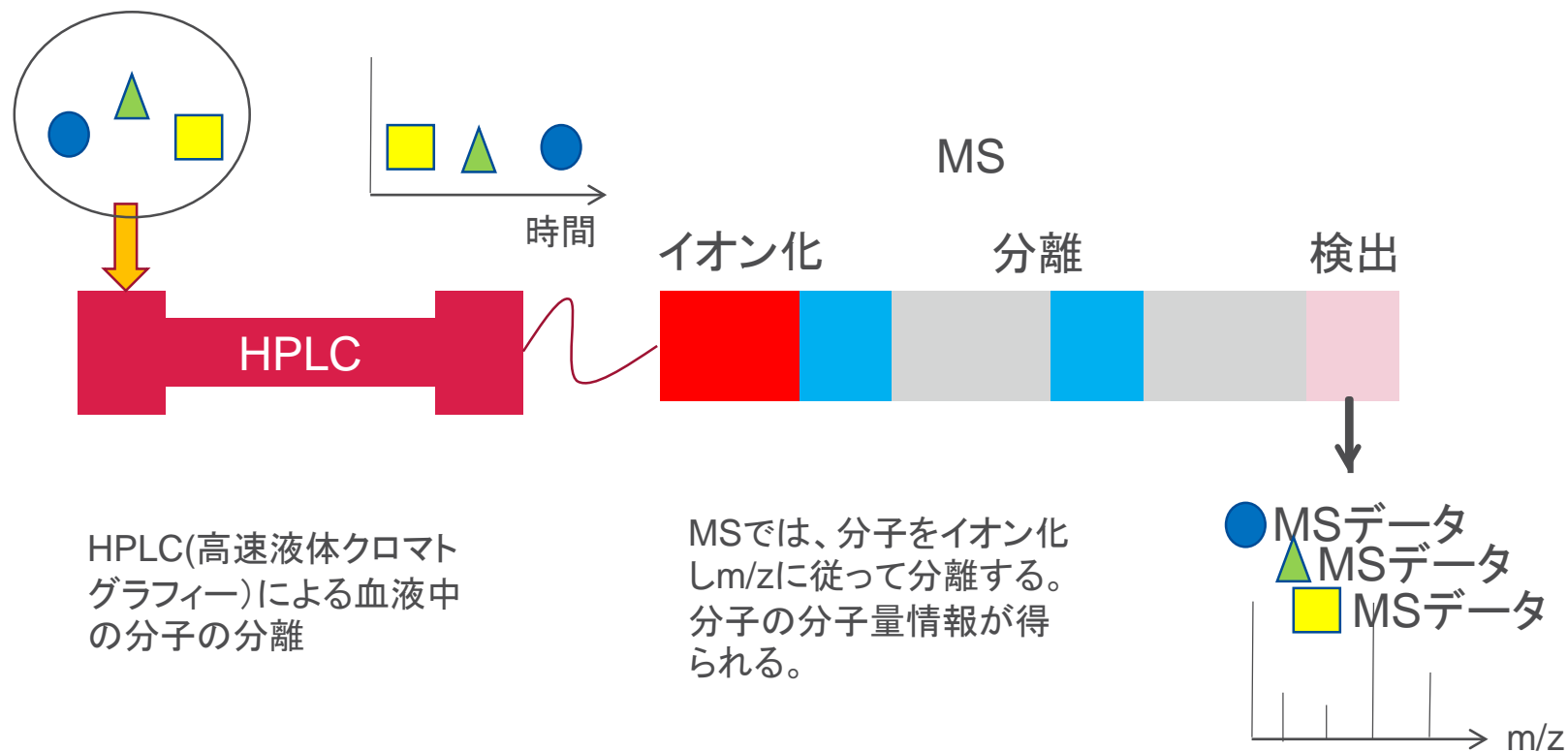
FCM: flow cytometry

IHC: immunohistochemistry ●免疫組織染色

ISH: in situ hybridization

PCR: polymerase chain reaction●ポリメラーゼ連鎖反応

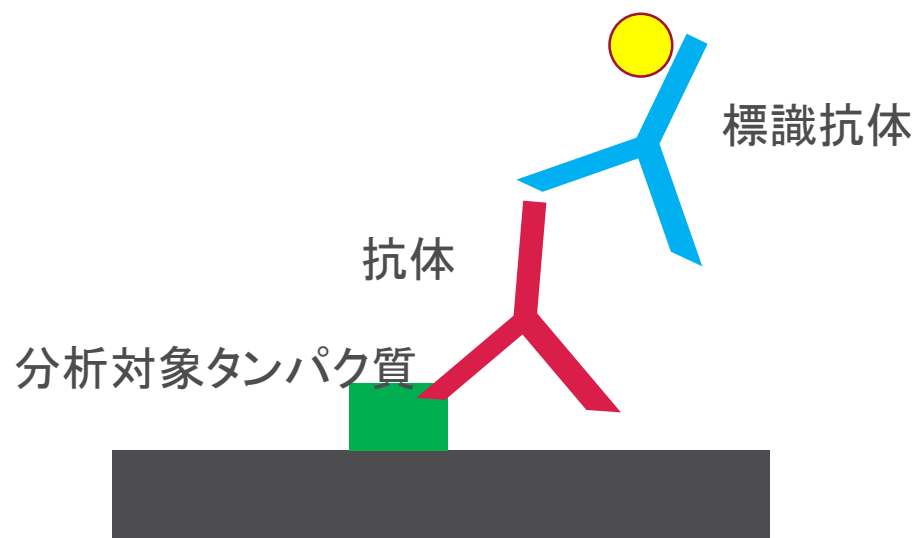
# HPLC-MS



アミノ酸、有機酸、脂質などの低分子だけでなくタンパク質などの高分子も高感度で測定ができるため、体液中に含まれるバイオマーカー、薬物の分析に用いられる。



# ELISA



Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) は、血液など体液中に含まれるタンパク質を、抗体で補足し光に変換し定量する。  
創薬における分析対象のタンパク質は、バイオマーカー、抗原、抗体などであり、それらの血中濃度測定に用いられる。

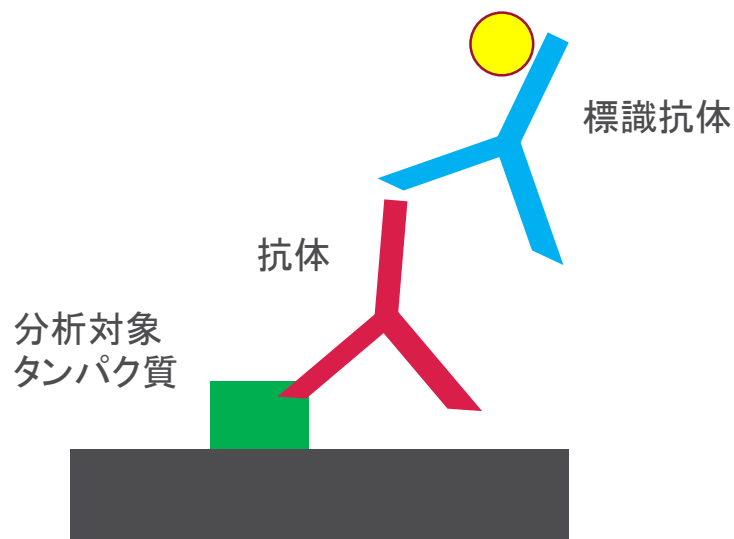
# 微小質量計測技術への期待

# 微小質量計測技術への期待

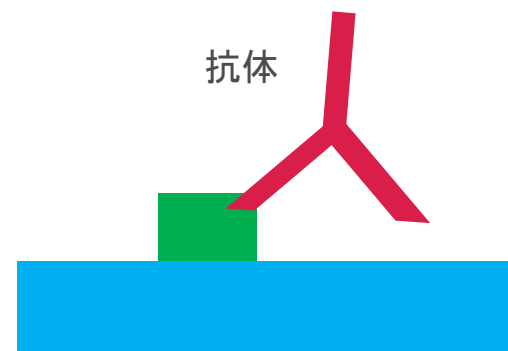
- 微小質量計測を用いたcalibrationへの期待
  - ✓ 超微量天秤
    - 元素分析、ハイスループットスクリーニングにおける化合物量の微小化
  - ✓ ピペット
    - ピペッティング作業における体積の微小化
  - ✓ インクジェット技術
    - ELISA反応の微小化、3D-バイオプリンターの精度管理
- 微小質量計測によるバイオセンサーとしての期待
  - ✓ 水晶振動子式免疫センサーシステム(QCM)
    - 抗体の修飾が不要なイムノアッセイ

# 水晶振動子式免疫センサー(QCM)による免疫アッセイ

# 水晶振動子式免疫センサーシステム(QCM)によるイムノアッセイ



通常のELISA



QCM

従来のELISAと比べて検出抗体が不要となる。

創薬研究において、分析は様々な場面で実施されている。特に、バイオマーカー研究においては、血液などに含まれるわずかな生体内の物質について、MSやELISAなどの複数の手法が用いられている。

微小質量計測技術への期待では、超微量天秤により元素分析やハイスループットスクリーニングなどの微量な化合物の質量測定において役立つと想像されるだけでなく、ピペティング、インクジェット技術などでは、calibrationにおける精度向上や、実験のダウンサイジングに期待できる。

また、抗原抗体反応の検出において、微小質量計測を利用したバイオセンサーは、既存の手法とはメカニズムが異なるため、抗体の修飾が不要となるメリットがあり、今後の展開に期待している。

Changing tomorrow

