

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

早期臨床試験国際会議 in Beppu

International Symposium of Early Stage Clinical Trial in Beppu

テーマ:「なぜ今、早期臨床試験なのか？」

Conference theme: Why do we focus on early stage clinical trials now?

2011 年 1 月 29 日(土)

別府ビーコンプラザ国際会議場

主催 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター

共催 J-CLIPNET、大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター

後援 日本臨床薬理学会

会 議 録

早期臨床試験国際会議 in Beppu 会議録 目次

I 巻頭資料

プログラム (和文)	4
プログラム (英文)	6
早期臨床試験国際会議 in Beppu 実行委員会・事務局.....	9

II 講演録 (*印は本資料には掲載無し)

1. 「なぜ今、早期臨床試験なのか？」	11	
大橋 京一 (大分大学医学部臨床薬理学)		
2. 早期臨床試験のバイオマーカーを考える		
1) 早期臨床試験に有用な Biomarker~PET と Microdose~.....	13	
森本 卓哉 (大分大学医学部附属病院臨床薬理センター・総合臨床研究センター)		
2) 臨床試験におけるバイオマーカーとサロゲートエンドポイント.....	18	
渡邊 裕司 (浜松医科大学臨床薬理学講座・臨床薬理内科)		
3) 審査する立場から見たバイオマーカー*		
宇山 佳明 (医薬品医療機器総合機構レギュラトリーサイエンス推進部研究課)		
3. 早期臨床試験の現状		
3.1 製薬企業の取り組み		
1) 早期探索的臨床試験 (E-IND 試験) をどう動かしているのか.....	23	
上村 尚人 (大分大学医学部創薬育薬医学)		
2) Review of the process and criteria for country and site allocation for early phase studies in a Western multinational pharmaceutical company*		
Jonathan Palmer (Head APJEM Clinical Pharmacology, GSK R&D.)		
3) 国内企業の取り組み*		
国忠 聡 (第一三共株式会社研究開発本部)		
3.2. 実施医療機関の取り組み		
4) 国立大学病院で早期臨床試験を実施するために.....	27	
須崎 友紀 (大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター)		
5) 患者対象の早期臨床試験をどうしたら効率よく実施できるか		
内田 英二 (昭和大学病院臨床試験支援センター)		31
6) The Current Status and Policy of Early Stage Clinical Trials in Korea*		
Sang-Goo Shin, MD, PhD (Seoul National University College of Medicine, Korea National Enterprise for Clinical Trials (KoNECT))		
7) PK/PD modeling and simulation in clinical trials*		
Hu Pei, MD (Peking Union Medical College Hospital)		
3.3. 行政の取り組み		
8) 早期・探索的臨床試験の推進に向けた行政の取組*		
宮田 俊男 (厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室)		
4. 総合討論「今後我々が行うべきことは何か？」*		
指定発言：入江 伸 (医療法人相生会)・パネリスト：本日の演者		

早期臨床試験国際会議 in Beppu プログラム

13:00－13:05

開会挨拶

13:05－13:20

1. 「なぜ今、早期臨床試験なのか？」

大橋京一（大分大学医学部臨床薬理学）

13:20－14:20

2. 早期臨床試験のバイオマーカーを考える

司会：野元正弘（愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科）

渡邊裕司（浜松医科大学臨床薬理学講座・臨床薬理内科）

1) 早期臨床試験に有用な Biomarker～PET と Microdose～

森本卓哉（大分大学医学部附属病院臨床薬理センター・総合臨床研究センター）

2) 臨床試験におけるバイオマーカーとサロゲートエンドポイント

渡邊裕司（浜松医科大学臨床薬理学講座・臨床薬理内科）

3) 審査する立場から見たバイオマーカー

宇山佳明（医薬品医療機器総合機構レギュラトリーサイエンス推進部研究課）

14:20－14:35

休憩

14:35－17:15

3. 早期臨床試験の現状

14:35－15:35

3.1. 製薬企業の取り組み

司会：熊谷雄治（北里大学東病院治験管理センター）

小手川勤（大分大学医学部臨床薬理学）

1) 早期探索的臨床試験（E-IND 試験）をどう動かしているのか

上村尚人（大分大学医学部創薬育薬医学）

2) Review of the process and criteria for country and site allocation for early phase studies in a Western multinational pharmaceutical company

Jonathan Palmer（Head APJEM Clinical Pharmacology, GSK R&D.）

3) 国内企業の取り組み

国忠 聡（第一三共株式会社研究開発本部）

15:35-16:55

3.2.実施医療機関の取り組み

司会： 小林真一（聖マリアンナ医科大学薬理学）
笹栗俊之（九州大学大学院医学研究院臨床薬理学）

- 4) 国立大学病院で早期臨床試験を実施するために
須崎友紀（大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター）
- 5) 患者対象の早期臨床試験をどうしたら効率よく実施できるか
内田英二（昭和大学病院臨床試験支援センター）
- 6) The Current Status and Policy of Early Stage Clinical Trials in Korea
Sang-Goo Shin, MD,PhD（Seoul National University College of Medicine,
Korea National Enterprise for Clinical Trials（KoNECT））
- 7) PK/PD modeling and simulation in clinical trials
Hu Pei, MD(Peking Union Medical College Hospital)

16:55-17:15

3.3.行政の取り組み

司会： 黒川達夫（千葉大学大学院薬学研究院国際臨床開発・規制科学）

- 8) 早期・探索的臨床試験の推進に向けた行政の取組
宮田俊男（厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室）

17:15-17:35

休憩

17:35-18:15

4.総合討論「今後我々が行うべきことは何か？」

司会： 大橋京一（大分大学医学部臨床薬理学）
岩崎 甫（大分大学医学部附属病院臨床薬理センター）

指定発言：入江 伸（医療法人相生会）

パネリスト：本日の演者

18:15-18:20

閉会挨拶

International Symposium of Early Stage Clinical Trial in Beppu

Conference theme: Why do we focus on early stage clinical trials now?

PROGRAM

13:00–13:05

WELCOME AND OPENING REMARKS

Kyoich Ohashi, MD, PhD

Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Oita University Faculty of Medicine

13:05–13:20

1. Introduction: “Why do we focus on early stage clinical trials now?”

Kyoich Ohashi, MD, PhD

Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Oita University Faculty of Medicine

13:20–14:20

2. Biomarkers in early stage clinical trials

Chair: Masahiro Nomoto, MD, PhD

Professor, Department of Therapeutic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine

Hiroshi Watanabe, MD, PhD

Professor and Chairman, Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine

1) PET and Microdose study for Early Clinical Trials in Japan

Takuya Morimoto, MD, PhD

Associate Professor, Clinical Pharmacology Center, General Clinical Research Center, Oita University Hospital

2) Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials

Hiroshi Watanabe, MD, PhD

Professor and Chairman, Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine

3) Regulatory View Point for a use of Biomarker in Drug Development

Yoshiaki Uyama, PhD

Director, Division of Regulatory Science Research, Leader for PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) Omics Project (POP)

14:20–14:35 BREAK

3. The current status of early stage clinical trials

14:35–15:35

3.1. Approaches in industries

Chair: Yuji Kumagai, MD, PhD

Executive Director, KITARO (Kitasato Academic Research Organization), The Kitasato Institute

Tustomu Kotegawa, MD, PhD
Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Oita University Faculty of Medicine

1) Exploratory Clinical Trials in Early Drug Development

Naoto Uemura, MD, PhD
Associate Professor, Department of Pharmaceutical Medicine, Oita University Faculty of Medicine

2) Review of the process and criteria for country and site allocation for early phase studies in a Western multinational pharmaceutical company

Jonathan Palmer
Head APJEM Clinical Pharmacology, GSK R&D

3) How to manage to include Japan in Global Clinical Study

Satoshi Kunitada, PhD
Corporate Officer, R&D Division, Head of Japan Development, Daiichi Sankyo Co.,Ltd.

15:35 – 16:55

3.2. Approaches in research sites

Chair: Shinichi Kobayashi, MD, PhD
Professor, Department of Pharmacology, St. Marianna University School of Medicine

Toshiyuki Sasaguri, MD, PhD.
Professor, Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University

1) Experience of Early Clinical Trials in Oita University Hospital

Yuki Suzaki, PhD
Assistant Professor, General Clinical Research Center, Oita University Hospital

2) Experience in a multi-center Phase I study in Japanese patients

Eiji Uchida, M.D, PhD.
Director and Professor, Clinical Trial Support Center, Showa University Hospital

3) The current status and policy of early stage clinical trials in Korea

Sang-Goo Shin, MD, PhD
*Professor of Clinical Pharmacology
Seoul National University College of Medicine, Department of Pharmacology
Seoul National University Hospital, Department of Clinical Pharmacology
President, Korea National Enterprise for Clinical Trials (KoNECT), MOHW*

4) PK/PD modeling and simulation in clinical trials

Hu Pei, MD
Professor and Director, Phase I Unit Clinical Pharmacology Research Center, Peking Union Medical College Hospital

16:55–17:15

3.3. Approaches in administration

Chair: Tatsuo Kurokawa, PhD

*Professor, International Clinical Development and Regulatory Sciences,
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University*

Japanese Policy for Innovative Drug Development

Toshio Miyata, MD

*Assistant Director, Research and Development Division, Health Policy
Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, Government of Japan*

17:15–17:35 BREAK

17:35–18:15

4. Plenary discussion

Chair: Kyoichi Ohashi, MD, PhD

*Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Oita
University Faculty of Medicine*

Masaru Iwasaki, MD, PhD

*Research Professor, Clinical pharmacology Center, Oita University
Hospital*

Head of Development and Medical Affairs Division, GlaxoSmithKline KK

Special comments:

Shin Irie, MD

CEO, Medical Co. LTA

早期臨床試験国際会議 in Beppu 実行委員会

実行委員長	大橋 京一	大分大学医学部臨床薬理学
委員	岩崎 甫	大分大学医学部附属病院臨床薬理センター
	上村 尚人	大分大学医学部創薬育薬医学
	内田 英二	昭和大学医学部第二薬理学
	熊谷 雄治	北里大学東病院治験管理センター
	黒川 達夫	千葉大学大学院薬学研究院国際臨床開発・規制科学
	小手川 勤	大分大学医学部臨床薬理学
	小林 真一	聖マリアンナ医科大学薬理学
	笹栗 俊之	九州大学大学院医学研究院臨床薬理学分野
	野元 正弘	愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科
	森本 卓哉	大分大学医学部附属病院臨床薬理センター
	渡邊 裕司	浜松医科大学医学部臨床薬理学

早期臨床試験国際会議 in Beppu 事務局

大分大学医学部附属病院臨床薬理センター

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

TEL 097-586-5952

FAX 097-549-6044

E-mail rinyaku@oita-u.ac.jp

早期臨床試験国際会議 in Beppu

講義録

なぜ今、早期臨床試験なのか？

Why do we focus on early stage clinical trials now ?

大橋 京一

Kyoichi Ohashi

大分大学医学部臨床薬理学

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Oita University Faculty of
Medicine

1. Global Trial の現状

本日は雪が舞い散る中、別府にお集まりいただき有難うございます。「早期臨床試験国際会議 in Beppu」の実行委員会の委員長を務めさせていただく大分大学の橋です[スライド 1]。ちょうど同じ場所で 2007 年に「国際共同治験推進会議 in Beppu」を開催してから 4 年経ちますが[スライド 2]、国際共同治験も様変わりしてきました。Global trial の実施数は 2006 年には少数でしたが 2009 年では 82 件[スライド 2]、その後さらに増えて、国際共同治験はスタンダードになりつつあります。国際会議、推進会議の役割はほぼ終わったのかもしれませんが、我々は臨床薬理の集まりで、早期臨床試験にか注目をしてきました。Global trial の内容は[スライド 3]、第 I 相試験、第 II 相試験に比べ、第 III 相試験、後期試験が大半を占めています。早期臨床試験が少ないと drug lag の 1 つの要因となります[スライド 4]。できるだけ早く早期臨床試験をスタートすることが drug lag の解消につながるだろうということで、我々は活動を進めています。

早期臨床試験はその後の医薬品開発の方向性を決定づける重要な trial の時期です[スライド 6]。今回このシンポジウムで早期臨床試験と呼ぶ範疇は Phase I 試験、探索的な早期臨床試験もこの中に入れていきます[スライド 7]。この中には microdose あるいは exploratory-IND (Investigational New Drug) 試験、proof of concept の study も入ります。Exploratory Early Clinical Trial は Phase I の前に go/nogo の意思決定を速めようということで、日本でもこれから取り組んでいかななくてはなりません。ヒトを対象とする限り重篤な副作用、安全性を重視する必要があります[スライド 8]。

そこで first in man を行う場合, ある程度高度医療を備えた, ここでは qualified hospital とありますが[スライド 9], 高度先進的な医療機関で行う必要があります. そうした施設, 設備を兼ね備えたところで, 臨床薬理学者が参加する必要があります. 臨床家とのコラボレーションも必要です. 早期の患者さん対象試験ができる体制も必要です. そこで大学病院に Clinical Trial Unit を整備していく必要が出てくるわけです.

2. 大学病院ネットワーク : J-CLIPNET

我々は J-CLIPNET (Japan Clinical Pharmacology Network for Global Trials) を 2007 年から立ち上げ[スライド 10], 臨床薬理の専門家を中心とした 6 大学病院で進めています. また, 韓国, 中国, オランダとアライアンスを結んでいます[スライド 11].

現在大学病院で早期臨床試験を行える Clinical Trial Unit は 4 つの大学にあります[スライド 12]. 北里大学, 浜松医科大学, 愛媛大学, 大分大学です. 近い将来に昭和大学でもできる予定になっています. すべて J-CLIPNET のネットワークの病院になります. 厚生労働省の治験活性化 5 年計画の中間報告が昨年出ました[スライド 13]. Early clinical trial, とここに書いてある領域を今後重要視していく方向性が打ち出されています. これは我々 J-CLIPNET のコンセプトとまったく同じです.

日本では学術論文のことがよく言われますが, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *British Journal of Clinical Pharmacology* など欧米の一流誌に publish されている数を見ますと[スライド 14], 早期臨床試験, 臨床薬理は日本はかなりの成果を挙げてきています. しかしこれからアジアが重要視されてきますし, 今後日本, 韓国, 中国がリーダーシップを取って Asian Study を引っ張っていく必要があります[スライド 15].

今回のシンポジウムでは[スライド 16], 日本における早期臨床試験をいかに活性化, 促進していくか, ハードルがあるならそれは何か, 将来目指すべき方向性, 現在のアジアの状況, 将来どうなるのか, などを中心に, 活発なご議論をお願いしたいと思います.

早期臨床試験に有用な Biomarker～PET と Microdose～

PET and Microdose study for Early Clinical Trials in Japan

森本 卓哉

Takuya Morimoto

大分大学医学部附属病院臨床薬理センター・総合臨床研究センター

Clinical Pharmacology Center, General Clinical Research Center, Oita University
Hospital

1. PET の現状

PET (Positron Emission Tomography) と microdose study を中心にお話ししたいと思います[スライド 1]. 私は前任が放射線医学総合研究所で学ばせていただいておりますので、そこでの画像を用いた薬物動態の研究などを含めて紹介します。

これ[スライド 2]は最近 PMDA からニューズレターで出たものです。第 I 相試験から第 III 相試験までの survival ratio を示しています。トータルで見ると 22% でちょうど FDA の報告と同じで、Phase I から上市されるまでの確率は 2 割程度と言われます。早期に biomarker, target site での薬物動態研究, microdose 試験を使うって成功確率をさらに上げることが期待されます。

これ[スライド 3]は放射線医学総合研究所で行われた抗うつ薬の適切用量について PET で治験データを得たという新聞記事です。これまで抗うつ薬の評価は test battery や診療科の先生の評価で行われてきたのですが、画像を用いた定量的な評価が日本でも始まったわけです。

このスライド[スライド 4]はこれまでの投薬, 薬物治療のあり方をまとめたものです。古代から現代, 近世に至るまで, 用量反応性を見て医師が豊かな経験に基づいて投与を決めていた時代がありました。それから血中薬物濃度を測定することができるようになり, TDM (Therapeutic Drug Monitoring) の技術も発達し, 末梢血液を採取し, 経時的, 間隔的に薬物濃度を測定し, いろいろなパラメータを算出して, そのデータをもとに投薬設計を行うようになりました。

ただ、これだけでは限界があります。薬物濃度に関しては作用部位を見るのが最も理想的ですが、PETができるまでは生体での観察は難しいとされていました。特にP糖蛋白、薬物トランスポーターなどの発見によって、必ずしも末梢血液の濃度が単純に平衡関係で少し遅れ、そのまま入っていくものではなく、作用部位の動態とは異なる動態を示す場合があることも知られてきました[スライド 5]。

2. MRI と PET の比較

これ[スライド 6]は PET の説明です。特殊な radioisotope を使って画像を出し、薬物動態の評価を行うものです。具体的には positron は崩壊するとき 2 方向に放射線が飛びます[スライド 7]。そこで PET のほかに CT (Computed Tomography) などでもよく使われますが、gantry という大きな輪の中に photomultiplier、放射線を電気信号に変える装置を貼り付けてあります。そうしますとどこで崩壊したのか、位置と強さがわかります。これをコンピューターに再合成しますと PET の画像が得られます。

これ[スライド 8]が PET のカメラです。放射線医学総合研究所のものです。大分大学でも今 PET センター、医薬品開発に使うものを作っています。実際に imaging analysis を行うとき[スライド 9]、PET は分解能が 4mm, 5mm で、ぼやっとしたあいまいな画像に近くなります。それを補うものとして MRI (Magnetic Resonance Imaging) imaging は分解能が 1mm ですので解剖学的には精密な画が得られます。それを合成することによって region of interest (ROI)、関心領域を設定し、その中で時間放射能曲線を描いていくことでデータを得ています。

たとえば[スライド 10]、MRI は分解能が高いわけです。下の画像は NASA の東京、関東の写真です。地理的に精密な画像が得られています。PET は機能的な画像、functional imaging です。解剖学的には劣るのですが、これは夜のスペースシャトルから見た東京の夜景で、見るとそこに人の密度や、人の活動性の多いところが光っていることがわかります。これは FLB と言いまして、dopamine D2 受容体の ligand です。線条体や視床にとでも集積していますし、大脳皮質にも集積しています。そういう密度がわかります。PET の画像は解剖学的には MRI に劣るのですが、機能的な画像としては優れているという例です。

PET は放射能の被曝があると心配されるかもしれませんが[スライド 11]。しかし PET は

CTに比べても被曝量は少ないです。自然放射線量、高度1万m、あるいはブラジルとか、中国の岩石が特殊なところは放射能が多いと言われていますが、それらと比べても安全に実施できます。

PETは、直接標識をした解析方法と間接的に評価をする方法があります[スライド12]。今回は間接的に評価をする occupancy という方法を中心にご説明します。直接標識で薬の動態を見るのはよいのですが、定量性が難しいのです。それを補うものとして indirect estimation で receptor や transporter の occupancy を調べて、定量的に評価ができる利点があります。

3. Ligand の例

これ[スライド13]は dopamine のいろいろな ligand を示したものです。Pre-synapse や Post-synapse が関与するいろいろな Ligand がありまして、それを使って薬の評価ができます。これは主に統合失調症の評価に使うことができます。

これ[スライド14]は serotonin のいろいろな transporter です。抗うつ薬の評価に使うことができます。

これ[スライド15]は直接標識をした例です。肺への移行がわかります。これは transporter の1つですが、肺に集積する例です。こういうものがわかります。全身の状態がわかります。

これ[スライド16]は間接的な標識の例です。FLB という dopamine D2 受容体のアナログの ligand を使いまして、risperidone、これも dopamine D2 受容体等に結合する薬ですが、その投薬の前後で差し引きすることによって受容体占有率がわかります。

これ[スライド17]はスウェーデンのカロリンスカ研究所の Lars Farde 先生が確立した理論に基づいて行っているものです。受容体の占有率、D2 receptor でいうと65%以上で薬効が発現してきて、80%以上になると錐体外路症状が出やすくなります。ちょうどこの間が therapeutic window ということで最適用量がここから算出できます。

これ[スライド18]は paliperidone という risperidone の long acting な徐放製剤です。最適用量を算出することができまして、既に上市されています。薬物血中濃度と作用部位の occupancy から見た半減期が実際には3時間ぐらい違っている例です[スライド19]。Risperidone は統合失調症薬の標準的なお薬ですが、こういう乖離も見られます。血液脳

関門とか transporter が関与するものには作用部位をできるだけ見たほうがよいという例です。

これ[スライド 20]は抗うつ薬です。clomipramine, fluvoxamine, こういう受容体の占有率を出しています。

これ[スライド 21]はNK1 receptorに結合する,最近上市されました制吐薬で pprepitant があります。抗癌剤のときには副作用として嘔吐, 嘔気があるのですが, そういうものを改善する薬としてそれが上市されるまでの間に PET 研究が行われ, 受容体の occupancy の study をすることで最適な用量を決定した例です。

ほかにも抗癌剤の効果を見るためには腫瘍を検出できる ligand, FDG (Fluorodeoxyglucose) は従来臨床で広く使われています[スライド 22]。最近ではアメリカでも保険で認められたそうですが, FLT (3'-fluoro-3'-deoxythymidine) という nucleoside のアナログを使って腫瘍と炎症がさらによくわかります。残念ながら FDG ではアナログなものですから, tumor と inflammation の区別がつきにくい例です。ほかにもアミノ酸の methionine などの ligand もさらに検出能が高いものとして使われています。

PET のことを説明してきました。最近ニュースになってまだ論文にはなっていないようですが, プレスリリースがありました[スライド 23]。davunetide という強力な神経保護薬があるということで, カナダの製薬会社が今 FDA に申請し, 臨床試験を行っているものです。

MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) を使いまして, 脳内のアミノ酸, N-acetyl aspartate を検出することで改善の効果を見て, POC (Proof of Concept) を得て, pivotal 試験, IIa 試験に移行したことが書かれていました。放射性医学総合研究所でも MRS をよく使っていたのですが, 効果がある薬に関しては体内からアミノ酸のピークを検出し, アミノ酸の量を測って薬効評価を行えたということでは注目すべきものです。

4. Microdose 研究

Microdose 研究は薬効発現量の 1/100, かつ絶対量 100 μ g 以下の投与を行う試験です[スライド 24]。特徴は安全性が高いことです。ごく微量なものなので被験者にほとんど負担を与えません。同時に複数の化合物の薬物動態を調べることができます。AMS (Accelerator Mass Spectrometry) を使って代謝物を感知することもできます。

これは大分大学と摂南大学の山下伸二教授と共同研究で、NEDO (New Energy and Industrial Technology Development Organization) の研究事業で行ったものです。3つのCa拮抗薬を同時にmicrodoseで調べた研究です。大分大学のClinical Trial UnitでPhase I施設を造りましたがそこで行いました。Nifedipine, diltiazem, nicardipineを合計で100 μ gになるように投与し、一度に薬物動態のプロフィールを算出できました。同じ人でも体調によって、あるいは消化管のいろいろな動きによって違ってくると思いますが、同時にできることはmicrodose試験の利点です。これは内服です。静注がこういう結果です。静注はほとんど変わらないのですが、内服で吸収のされ方が違うということです。現在結果をまとめていますが、1つの原因として消化管の吸収の部位差、CYP3A4、P糖蛋白には密度の差が十二指腸や空腸でも違うので、そこを現在検討しています。

大分大学でもPET center, Advanced Medical Imaging centerを造っています[スライド 25]。臨床だけではなく医薬品開発に重きを置いた試験を行うように計画中で、春以降に竣工する予定です。これ[スライド 26]は実際の見取図です。放射線科と臨床薬理、全病院的な協力をいただいて4月開設に向け準備中です。

まとめますと[スライド 27]。作用部位を見るPET Study, MRS, microdose studyは日本の強みを生かした技術、インフラです。これを組み合わせ、大分大学病院をはじめ、日本各地で取り組むことで作用部位から末梢血液までの臨床薬理試験が可能になり、ひいては早期臨床試験の促進、推進に大きく貢献するものと考えています。

臨床試験におけるバイオマーカーとサロゲートエンドポイント

Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials

渡邊 裕司

Hiroshi Watanabe

浜松医科大学臨床薬理学講座・臨床薬理内科

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University
School of Medicine

1. Biomarker と surrogate endpoint

Biomarker と surrogate endpoint, そして biomarker として使われる PGx (Pharmacogenomics) の, これは有望と思われませんが, あえて今日は課題についてお話しします[スライド 1]. Biomarker は, 生理的なプロセス, あるいは病態生理的なプロセス, 治療介入によって得られる反応が測定可能である特性値であると認識されています[スライド 2]. Biomarker 自体は疾患の診断, 予後予測, 層別化などさまざまな観点から使われ, surrogate endpoint としても使われることはご存じのとおりです[スライド 3]. Biomarker にはクラシカルな biomarker, また最近では proteomics, metabonomics, transcriptomics, genomics といった Omics, また PET, MRI, 3D-CT を使ったような imaging の情報も含まれます[スライド 4].

Surrogate endpoint となる biomarker は clinical outcome と強い相関性を持ったものでなければいけません[スライド 5]. 逆にいうと true endpoint や clinical outcome と相関を持っていない biomarker もあるということです.

2. 臨床試験の失敗例

これまでの臨床試験では残念ながら失敗例もあります[スライド 6]. そのときに使った biomarker, surrogate endpoint, これらにより試験の成否がかかってくる場合もありま

す。Surrogate endpoint になり得ない biomarker を使った失敗例も多いのではないのでしょうか。たとえば HDL-C (High Density Lipoprotein Cholesterol) です[スライド 7]。HDL-C は善玉コレステロールと言われ、その値の高い人ほど虚血性心疾患の率が低いことは疫学的事実です。ですからこの HDL-C を高くする薬が開発され、CTP (Citrate Transport Protein) 阻害薬と言われるものですが、その中の 1 つは残念ながら angiotensin 系の刺激作用もあるということで negative な結果に終わっています。

また LDL-C (Low Density Lipoprotein Cholesterol) は確固とした surrogate endpoint と考えられますが、実は LDL-C を下げ、心血管イベントを抑制できるのは強力な事実があるのは statin しかありません。ほかの薬では LDL-C は下がるのだけれども思ったほど虚血性心疾患のイベントは下がらないことも事実です。LDL-C が surrogate endpoint になりうるかどうかは今議論があるところです。また amyloid β もアルツハイマー病と相関が高いと言われていますが、amyloid β を減らすような薬が残念ながら今のところそれほど思い通りの結果が得られていないことはみなさんご存じのとおりです。

3. さまざまな biomarker

いくつかの biomarker がある中で causal biomarker と言われるものは疾患の直接原因となるものを測る特性指標となり、surrogate endpoint として使用可能なものと考えられます[スライド 9,10]。一方 confounding biomarker もあります[スライド 11]。たとえば喫煙者の方は肺疾患にかかりやすい。しかし同時に歯にヤニがついているかもしれません。ですから confounding biomarker として歯についたヤニがあるわけです。ではこの歯のヤニを取れば肺癌が減るかというとは決してそんなことはありません。このような confounding biomarker を surrogate endpoint として使うと失敗が生じる恐れがあります[スライド 12]。

また reverse causal biomarker もあります[スライド 13]。これは疾患が直接に何か影響を与え変化させる、それを見たものです。この biomarker は surrogate endpoint として使いうる可能性もありますし、使えない場合もあり、ケース・バイ・ケースで考えなければいけません。

このように、いかに適切な biomarker を surrogate endpoint として使っていくかで、その後の臨床試験の成功が大きく分かれることは事実です[スライド 14]。

4. PGx, アルツハイマー病と rosiglitazone

続いて PGx について、これは有望なものと考えられますが、現在考えられる課題の 2 点を紹介させていただきます。アルツハイマー病に rosiglitazone が有望ではないかということで、小規模ですけれども Phase IIA Study が行われました[スライド 15]。そのときの試験では genotyping に基づいた患者の選別は行われず、軽症から中等症のアルツハイマー病患者が組み入れられました。その試験の結果、ITT (Intent To Treat) population では positive な結果は得られなかったわけです。通常ですとこのような情報に基づいてその後の第 III 相試験に進むことはありません[スライド 16]。しかしこの場合には事前に APOE4 (Apolipoprotein E4) の Allele を持っているアルツハイマー病患者さんは持っていない患者さんに比べ、反応性は鈍いという情報が前向きの試験によって得られていました。このためこれを再解析したわけです。

すべての患者さんで検討すると、placebo 群も用量設定群も大きな変化はありませんでした[スライド 17]。しかし APOE4 の non-carrier の患者さんに限って考えると、placebo 群に比べ有意に rosiglitazone 投与群のほうが効果は現れました。この試験は最初 negative な結果で終わったわけです。それを PGx のデータをうまく活用して、成功例に導いたということです[スライド 18]。これによって資源の消費も抑制できる可能性を示したものです。

5. HLA-B*5701 のスクリーニング

続いて safety について考えてみます[スライド 19]。これも有名な例ですが、HLA-B (Human Leucocyte Antigen B) *5701 を PGx のツールとして用いたものです[スライド 20]。Abacavir の hypersensitivity reaction があります。abacavir の過敏反応に HLA-B*5701 は相関と言われていました。そのため HLA-B*5701 をスクリーニングし、過敏反応を防ごうという試験が PREDICT-1 です。この試験は二重盲検、前向きのランダム化試験です。1956 人のエイズ患者さんが参加しました。

HLA-B*5701 のスクリーニングを行った場合、臨床的に過敏反応と診断された患者さんはスクリーニングを行わなかった例に比べ、はるかに低かった[スライド 21]。また immunological に確定診断された患者さんはスクリーニングを行った群では 0%でした。

このように HLA-B*5701 のスクリーニングは有用であることが示されました。その後 HLA-B*5701 のスクリーニングが医療経済的にも有用であるという報告もなされています[スライド 22]。HLA-B*5701 のスクリーニングは hypersensitivity reaction のリスクを減弱し、PGx が本当に有用なツールになることを示したものです。

一方日本では、HLA-B*5701 の頻度は白人では 5%~7%なのに対し、日本人はわずかに 0.1%にすぎません[スライド 23]。また 536 人の日本人患者で 7 人の過敏反応が出ていますが、その中で HLA-B*5701 を持っているのは 1 例にすぎず、ほかの 6 人は持っていなかったことが示されています。もちろんこの頻度を考えると HLA-B*5701 が日本人でも要因となる可能性はありますが、このスクリーニングが果たして日本人に有用であるかどうかはなかなか難しいところです。

臨床試験を行う場合に target population, 臨床試験に参加する ample population があり、A, B という介入に割り付け結果が得られます[スライド 24]。この結果が果たしてリアルワールドの target population に外挿可能か、外的妥当性の検討は常に必要ですが、欧米の試験結果が日本人、アジア人にそのまま外挿できないことは明白です[スライド 25]。これは PGx, あるいは biomarker についても事実かもしれません。

6. Omeprazole と血中濃度

もう 1 つの例を示します[スライド 26]。CYP2C19 と omeprazole の血中濃度を示したものです。Omeprazole は CYP2C19 によって代謝されます。しかも CYP2C19 は poor metabolizer, extensive metabolizer という genotype によって CYP2C19 の活性が違っているとされています。事実若い方々に omeprazole を飲んでもらうと poor metabolizer の方は血中濃度が高いのに対し、homo extensive metabolizer の方は血中濃度が低く、hetero の方はその中間にあるという結果が示されています。

ところが高齢者では、genotype では poor metabolizer, extensive metabolizer の方がおられますが[スライド 27]、実は高齢者の方の血中濃度は若い人の poor metabolizer のタイプとほとんど類似しています。薬物代謝酵素の PGx データは有用なツールですが、お年寄りに関しては適用できない場合もあるかもしれません[スライド 28]。

7. まとめ