

図1 臨床試験における時間軸の問題

ほとんどの慢性疾患の臨床試験は疾患の長期間にわたる過のごく一部をきりとり観察しているのにすぎない

## 限界を克服するための方法

### A. 多様性の克服 ゲノムバイオマーカー

患者や疾患の多様性は結果として薬物応答の多様性を招く。例えばいくつかの薬物代謝酵素や薬剤の標的酵素には遺伝子の多型が存在し、薬物代謝および薬力学的な多様性の原因となる。ワーファリンはCYP2C9で代謝されるが、変異が存在すると代謝が異なり、適切な抗凝固作用を得るための用量や維持料達成までの時間、致死的な出血までの時間が変わるとされている<sup>6)</sup>。また標的酵素であるビタミンKエポキシドリダクターゼの遺伝子変異も用量に影響を与えると報告されている。これらの情報に基づいた、ワーファリン用量設定のためのアルゴリズムも提案されている<sup>7)</sup>。また大腸がんのKRAS遺伝子の変異が存在すると、転移性結腸、直腸がん患者においてパニツムマブは効果がない<sup>8)</sup>。HLA-B\*1502は漢民族におけるカルバマゼピン投与時のスティーブンソン症候群出現を予測できる<sup>9)</sup>。このようにゲノムバイオマーカー(生殖細胞系列のみならず腫瘍遺伝子や遺伝子発現を含む)は薬剤の有効性、安全性の予測、副作用のリスク最少化、用量の選択に貢献できる可能性がある。薬剤の開発における効率化や安全性の確保に貢献するばかりではなく、実際の診療においても患者、疾患多様性に対処する一つの方法である。しかしマーカーとしての分析の妥当性、臨床的有用性や妥当性の確立には様々な手法の研究が必要である。そのマーカーの薬物代謝や薬力学への影響のみならず、実際の診療での用量反応曲線への影響、薬効、副作用との関連、アウトカムへの関連を示す必要がある。最終的にはそのマーカーに基づいた臨床的決断が予後を改善することを示す必要がある。

### B. 時間軸の克服 サロゲートバイオマーカー

時間軸の問題を解決するための一つの方法はサロゲートバイオマーカーの開発である。動脈硬化性疾患の診療はいわば血圧、コレステロールといったサロゲートマーカーを指標にして行われる。これは再現性があり、比較的容易に測定され、これらの指標と脳卒中や心筋梗塞発症リスクが関連し、指標を改善させることがリスクを減少(正確にはコレステロールの場合スタチン系薬剤でのみ)させることが証明されているからである。そしてこれらの指標をもとに動脈硬化の進展を抑制し、将来の脳卒中や心筋梗塞などの心血管イベント発生リスクを減少させることが本来の降圧薬や高脂血症薬、糖尿病薬投与の目的である。しかしこれらの薬剤の評価はかならずしも動脈硬化そのものを指標として行われているわけではない。現在の医学では動脈硬化そのものを可視化することは日常診療レベルでは不可能であり、一部の間接的に可視化される動脈硬化巢にしてもそれを頻回に実施して、その進行や治療効果を推定することや、将来の心血管イベントを予測することは容易ではない。結局時間軸の問題を解決するためには臨床試験においても診療においても動脈硬化そのものを反映するサロゲートマーカーが必要となってくる。ただし表2に示すようにサロゲートマーカーとして満たすべき条件は厳しく、結局そのために(Surrogacyの確立のために)疫学研究や臨床試験が必要になるなど時間がかかる。腎機能障害そのものを反映している可能性の高い蛋白尿ですらFDAは, surrogacyは十分に確立していないという見解である。また心不全の治療の指標とされるBNPはほぼサロゲートマーカーとしての必要条件を満たすが、BNPガイドの治療がBNPを用いない治療と比較して予後を改善できるか否かは未だ明らかではない<sup>10)</sup>。

表2 バイオマーカーの surrogacy 確立のために満たすべき条件

- ・簡便に測定可能, 安価, 再現性良好
- ・十分な科学的正当性をもつ
- ・真のアウトカムをみるよりも短期間, 少人数に試験で薬効を評価可能
- ・介入によるマーカーの変化と予後の改善が量的にも相関
- ・マーカーガイドの治療が予後を改善

C. 外的妥当性の問題 観察研究をどのように行うか

冒頭に述べたように観察研究の欠点は交絡因子により原因と結果の取り違えが生じる可能性があることである。しかしより選択されていない、現実世界の診療で遭遇する患者が対象となるため結果の外的妥当性が高いという利点がある。結局選択された患者において、厳格なRCTで安全に、ノイズの混入なく薬剤の効能を評価した後、観察研究やより現実的なRCTで治療法の効果を評価し、より外的妥当性の高い結果を得ることが必要になる。もし両者の結果が一致すればその治療法に関する評価は信頼性が高いと言える。

我々は冠動脈疾患患者における積極的脂質低下、降圧が標準的な危険因子管理と比較して優れているかどうか検証するため、冠動脈疾患患者レジストリを基盤とした観察研究と同じ集団でよりリスクの高い集団(心筋梗塞の既往を有する患者)を対象としたRCTを計画している。前者では血中LDLコレステロール値や血圧値を時間依存性変数として取り扱い、積極的管理へと移行した群とそうでない群との比較を行う。後者は積極的脂質低下、降圧群と標準治療群にランダム化割り付けし、3年間の観察を実施する。この両者の結果が一致すれば結果の信頼性の点からも外的妥当性の点からも積極的脂質低下、降圧は妥当と言える。

文 献

- 1) Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-62.
- 2) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- 3) VA Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 1028-34.
- 4) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8.
- 5) ONTARGET Investigators, Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
- 6) Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al: Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690-8.
- 7) International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360: 753-64.
- 8) Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2091-6.
- 9) Hung SI, Chung WH, Liu ZS, et al: Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 349-56.
- 10) O'Donoghue M, Braunwald E: Natriuretic peptides in heart failure: should therapy be guided by BNP levels? *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 13-20.

添付資料 8

発表論文

トランスレーショナルリサーチとしての臨床薬理学研究

植田 真一郎

## トランスレーショナルリサーチ⑤

創薬  
シリーズ(5)トランスレーショナルリサーチとしての  
臨床薬理学的研究

植田真一郎

要約：トランスレーショナルリサーチは基礎的な生命科学から生まれた候補化合物の非臨床試験および比較的早期の臨床試験を指すが、臨床薬理学の役割は後者における課題、すなわちヒトや疾患における多様性と時間軸の長さを解決することである。このためには妥当なゲノムバイオマーカーやサロゲートマーカーを確立し、それらを用いた臨床研究の実施を推進しなければならない。また薬効を評価する試験の結果を現実の診療へ橋渡しする研究もひとつのトランスレーショナルリサーチとして今後重視されるべきであり、この分野でも臨床薬理学者の果たすべき役割は大きい。

## はじめに

臨床薬理学は内科治療学であり、その目的のひとつは正しい薬物を正しく使用することに尽きる。本来正しい診断、病態の把握がなされた後、どの薬剤を選択すればもっとも安全に患者の予後を改善できるか、そのときの用量、投与間隔、投与期間などについて答えるための研究がなされ、診療に応用されるべきである。これはもちろん市販後の薬剤についても、創薬についてもあてはまる。多くの臨床医にとって前者は理解しやすいが、後者も実は考え方は同じであり、これがトランスレーショナルリサーチの根幹をなすものと考えられる。まず早期臨床試験において新薬が安全でありかつ真にある病態に有効であること (proof of concept: POC)、そのヒトにおける正しいメカニズム (mechanism of action: MOA)、薬物動態、適切な用量 (用量設定試験) が明らかにされなければならない。検証的な後期臨床試験 (第 III 相) は疾患専門医が研究者として関わる部分が多いが、早期臨床試験は疾患専門医と共に特に臨床薬理学の貢献すべき領域である。この段階の適切な研究計画と結果の解釈が承認後の適

切な薬物治療を行う上で肝要である。またトランスレーショナルリサーチとは決して基礎研究から臨床への橋渡し研究のみを意味するものではなく、臨床試験自体をひとつの「実験」と考えれば、臨床試験から診療への橋渡し研究も存在しなければならないはずで、これは T2 研究と呼ばれることもある (基礎研究からの橋渡し研究を T1 と呼ぶ場合がある)。図 1 には上述した T1, T2 の概略を示す。T2 にあたるのは治験での承認の後に実施される、より現実的なランダム化比較試験や観察研究である。本稿ではこれらの領域における臨床薬理学的研究について概説する。

また紙面の都合上本稿では詳細を述べないが、臨床薬理学はヒトでの薬理学という側面を持つ。1980 年代以降にエンドセリン、一酸化窒素 (NO) など多くの血管作動性物質の発見が相次いだ。これらのヒト血管での作用をいち早く明らかにしたのが英国の臨床薬理学者たちであった。これらの成果の一部は、その後エンドセリン拮抗薬などの開発やヒトの動脈硬化評価のバイオマーカーの研究に貢献しており 1 種のトランスレーショナルリサーチと言える。

1. トランスレーショナルリサーチとしての  
薬剤開発試験における課題

非臨床試験でヒトでの有効性が期待されても臨床試験において有効性が認められず、あるいは安全性に問題がある等で drop out する薬剤は多い。そもそも薬剤の候補となる化合物が薬剤として最終的に承認される率は低く、悲観的な推定では数万分の 1 である。開発のための臨床試験の数は減少しているが、開発に要するコストは増大している。効果を明瞭に示すことはしばしば難しく、臨床試験のサイズ (登録すべき患者数) は増大し、期間は長引き、承認審査および償還のハー

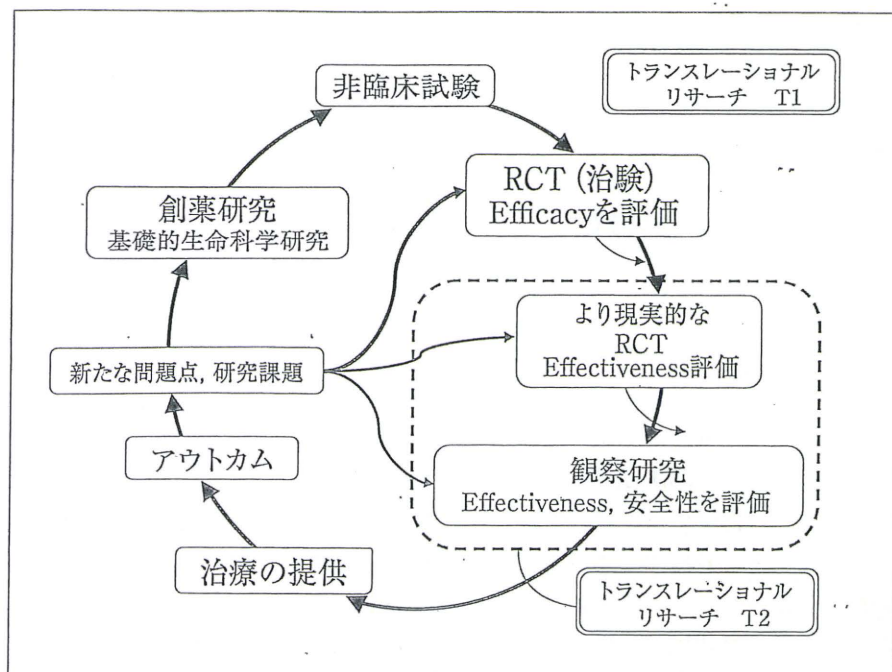


図1 それぞれの研究の役割

通常薬剤の開発を目指した非臨床試験や efficacy を評価する治験がトランスレーショナルリサーチと考えられているが、新しい治療を患者に届けるためにはより現実的な RCT や観察研究など次の段階のトランスレーショナルリサーチも必要である。

ドルは高い。また診療を行う医師としての視点から見ると、薬物治療は特定の個人（患者）に対して行われるものであるが、薬剤の開発を目的とした臨床試験はある集団において実施され、そのなかでの有効性を評価する。ここに正に薬剤開発の結果を診療へ適用する際の問題点が発生する。すなわち集団に対してその薬剤が有効かつ安全であっても、ある特定の患者においては厳密には保証されていないのである。理想的には薬剤開発の段階でより有効かつ安全な患者の絞り込み、個々の患者における有効性安全性の予測、副作用のリスク最小化、適切な用量設定が可能であれば、診療への適用も容易になるはずである。そしてこのような事項こそが薬物開発で求められている。すなわちトランスレーショナルリサーチでは単にモデル動物からヒトへの橋渡しではなく、病態が均一な疾患モデルから多様性を前提としたヒトあるいはヒトの疾患を対象とした試験への移行という点を克服しなければならない。この点を解決する手法として期待されているのがゲノム（臨床）薬理学研究（ファーマコゲノミクス研究, PGx）である。

## 2. 多様性の克服とゲノム薬理学研究

ゲノム薬理学は、ゲノムバイオマーカーを用いて上記の患者の絞り込み、有効性安全性の予測、副作用のリスク最小化、適切な用量設定を実現させ、集団での

薬理からより個人に近づく薬理学を指向するものである。開発時からこれらのゲノムバイオマーカーを使用することで開発の効率を上げることが可能であるし、同時に、有効性と安全性に関して、より個人に適用できる結果を得るための試験を実施することができる。FDAでは添付文書上に公式に記載されたゲノム薬理学に関する情報について公開している(1)。例えば薬物代謝酵素 CYP の遺伝子多型はさまざまな薬剤の代謝の多様性を一部説明できるとされ、Valid Genomic Biomarker のひとつとしていくつかの薬剤の添付文書に記載されている。抗血小板薬クロピドグレルは CYP2C19 により活性代謝物となり薬効を持つため、遺伝子多型により同定される poor metabolizer (PM) では、extensive metabolizer (EM) と比較すると効果が減弱し、急性冠症候群後、あるいは冠動脈インターベンション後のクロピドグレルの心血管イベント抑制効果が得られないと報告されている(2)。すなわち CYP2C19 遺伝子多型の同定によりある程度の有効性の予測が可能になるし、PM では改めて用量設定試験が必要になる。このように薬物動態の多様性の指標となるゲノムバイオマーカーとして他に CYP2C9（ワーファリン、セレコキシブ）、CYP2D6（アトモキセチン、フルオキセチン）、NAT（N-acetyltransferase, リファンピシンなど）、UGT1A1（イリノテカン、本邦で保険適応）などがある。ただしこれらは FDA では Valid



genomic biomarkerとして記載されているが、validityの評価は現時点では大まかな基準しかなく、実際に診療に使用することの妥当性は全てのマーカーにおいて確立しているわけではない。すなわちこれらのマーカーで薬物動態の多様性は説明できても、それで薬力学的な多様性、薬効や副作用発現の多様性を必ずしも説明できないことがある。さらにその薬剤を用いた治療の長期的な予後との関連は検討されていない場合も多い。これは薬剤の標的となる酵素あるいは受容体の遺伝子多型をバイオマーカーとする場合でも同様である。ワーファリンは適切な抗凝固作用を維持するための用量に個体差があることはよく知られており、その一部を代謝酵素CYP2C9および標的酵素であるVKOR (vitamin K epoxide reductase) の遺伝子多型で説明できるとしている。事実、この2つの遺伝子と併用薬などによる用量設定のアルゴリズムも存在する。しかし厳密にはアルゴリズムの妥当性は確立されているとはいえず、また遺伝子検査を行った上で用量設定することが予後を改善できるか否かも明らかではない。つまり薬物動態や薬力学的な多様性の指標となるゲノムバイオマーカーが同定され、解析方法も含めてある程度の妥当性が得られていても、真の臨床的妥当性の評価のためにはゲノムバイオマーカーに関するトランスレーショナルリサーチが必要である。これは前述した分類ではT2にあたるかもしれない。年々添付文書上のゲノム薬理学情報は増加しているが(3) 現実の診療における必要性を評価すべきであろう。

代謝酵素遺伝子多型はまた副作用出現に関する多様性の指標ともなり得る。例えばUGT1A1の遺伝子多型をもつ患者ではUGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下しており、イリノテカンの活性代謝物の代謝が低下し重篤な副作用が出現しやすいとされる。代謝ではなく、免疫学的な多様性のゲノムマーカーとしてアパカビルによる過敏症の出現と関連するとされているHLA-B\*5701、カルバマゼピンによるステープンジョンソン症候群と関連するとされるHLA-B\*1502が報告されている。民族差もあるが、血中濃度に依存しない重篤な副作用の予測に有効である。ヒトの多様性のみならず、疾患の多様性の指標となるゲノムバイオマーカーも特にがん領域において存在する。転移性直腸結腸がん患者におけるパニツムマブの臨床試験においてKRAS遺伝子に変異が存在する大腸がんの場合有効ではないことが報告された(4)。これはおそらくパニツムマブやセツキシマブのような抗EGFR (epidermal growth factor receptor: 上皮成長因子受容体) 抗体薬を投与しても、KRAS遺伝子に変異があれ

ば、EGFRより下流での細胞増殖が制御できないことが原因である。したがってKRAS遺伝子変異の検査は抗EGFR抗体薬の転移性直腸結腸がんの有効性予測に有効であると考えられている(5)。

### 3. 真のエンドポイントとサロゲートマーカーより短期間に効果を評価する方法の模索

降圧薬は血圧、糖尿病薬は血糖値、高脂血症薬は血中のコレステロール値を安全に下げることができれば薬剤としては承認される。しかしこれらの薬剤を使用する目的はあくまで脳卒中や心筋梗塞といった動脈硬化性疾患の発症を遅延させることである。従ってこれらの薬剤を用いた治療の効果は本来真のエンドポイントである脳卒中リスク減少などで評価されるべきであるが、短期間では不可能であるため、血圧などのいわゆる代替(サロゲート)マーカーで評価される。前項ではヒトでの薬剤の効果の多様性の克服を課題の1つとして述べたが、もうひとつのトランスレーショナルリサーチにおける課題は慢性疾患治療薬における時間軸の短縮である。モデル動物のような短期間での予後の評価は不可能であるため、ヒトでは動脈硬化をその心血管イベント(脳卒中、心筋梗塞)発症前に予測し、治療の指標になるような真のエンドポイントにより近いマーカーが診療上そして薬剤開発上も必要とされているが、満たすべき条件が厳しい。方法論的に比較的簡単で習熟を要せず、再現性が高く、マーカーの絶対値と心血管リスクのみならず、マーカーの介入による変化がアウトカムリスクと強く相関することも求められる。現時点でこのような条件を全て満たして、血圧や血糖、LDLコレステロールを超える動脈硬化性疾患のマーカーは見当たらず、今後の研究が必要である。ただし疫学研究や介入試験などが必要で、現在候補となるマーカーが存在したとしても妥当性の確立には少なくとも数年は有するであろう。IMT (intima media thickness) は動脈硬化性疾患の臨床試験において比較的頻用されるマーカーであり、ある程度の妥当性を有するため後期臨床試験で使用される。最近では高脂血症薬ezetimibがLDLコレステロールを低下させてもIMTを改善せず、高脂血症薬としての真のエンドポイントへの効果に疑いが生じた(6)。この試験は対象者やIMT測定ポイントが不適切であり、最終的な結論が得られるものではないが、これまでの試験からは真のエンドポイントを改善した薬剤ではIMTの改善も認められており、対象者が適切であればスクリーニングとしては適切かもしれない。ただし日常診療の指標となるには解決すべき点が多い。



#### 4. 臨床試験から現実の診療への橋渡しを行う トランスレーショナルリサーチ (T2)

治験は薬剤の効能 (efficacy) を厳密に評価する研究であるがかならずしもその結果がそのまま実際の診療に使用できる訳ではない。これは有効性や安全性がすべての患者に当てはまる訳ではないということと、より長期のアウトカムの改善は証明されていない (前項で説明)、という2つを意味する。前者の理由として1つは治験では生物学的ノイズを除去してより厳密に薬効を評価するため、また患者の安全性確保のために、さまざまな選択除外基準、併用禁止薬などの条件が設定されており、従って対象となった患者はかならずしもその疾患を代表しているとは言えず、その他提供されている医療 (治験薬以外の医療) や医療環境 (専門医による専門施設での治験実施など) も異なることがあげられる。現実の診療では高齢者、女性、さまざまな合併症を有する患者が多くなり、非専門医による診療で薬剤が投与されることも多い。結果としてより慎重にならざるを得ないため薬剤がなかなか使用できないことや、それまでの efficacy を評価した治験や臨床試験で得られた結果が再現できないこともあり得る。1例を挙げるとβ遮断薬は1980年代に既に心筋梗塞後の患者の予後を改善させることがランダム化比較試験において証明されていた(7)。しかし糖尿病では禁忌とされたことや高齢者、呼吸器疾患では使用しにく

いことで、適応のある患者で処方されている率は必ずしも高くなかったことが報告されている(8)。しかしその後いくつかの急性期病院において心筋梗塞後の患者を全て登録した観察研究の結果、高齢者、COPD合併患者、心機能が既に低下した患者においてもβ遮断薬は患者の予後を改善することが明らかになり(9)、処方率は増加した。これはβ遮断薬の efficacy を証明したランダム化比較試験ののち、さまざまな合併症を有する患者においてもトランスレーショナルリサーチ (T2) としての観察研究でβ遮断薬を用いた治療の effectiveness が証明されたと考えられる。そして結果として必要な患者にβ遮断薬治療が提供されたことになる。内科治療学としての臨床薬理学は今後現実の診療現場において、治療法の effectiveness を評価するような研究デザインにも関わる必要がある。

#### 文 献

- 1) United States Food and Drug Administration. Table of valid genomic biomarkers in the context of approved drug labels. <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
- 2) Shuldiner AR, et al. JAMA. 2009;302:849-857.
- 3) Ishiguro A, et al. Exp Rev Clin Pharmacol. 2008;1:505-514.
- 4) Amado RG, et al. J Clin Oncol. 2008;26:1626-1634.
- 5) Allegra CJ, et al. J Clin Oncol. 2009;27:2091-2096.
- 6) Kastelein JJ, et al. N Engl J Med. 2008;358:1431-1443.
- 7) Beta-Blocker Heart Attack Study Group. JAMA. 1981;246:2073-2074.
- 8) Brand DA, et al. J Am Coll Cardiol. 1995;26:1432-1436.
- 9) Gottlieb SS, et al. N Engl J Med. 1998 Aug 20;339(8):489-497.



夏の花

X.H

