

スタッフ全員が早期臨床試験に対しても、プロジェクトマネジメントに対しても初心者であったため、様々なトラブルが起こった。スタッフ各々は、臨床現場ではそれぞれの職域のプロフェッショナルではあるが、スタッフの半数以上が治験・臨床試験の支援経験がないもので構成されていたため、PMBOKガイドで分類されている9つのプロジェクトマネジメントプロセスは非常に役に立った。

- 1) プロジェクト統合マネジメント
- 2) プロジェクト・スコープ・マネジメント
- 3) プロジェクト・タイム・マネジメント
- 4) プロジェクト・コスト・マネジメント
- 5) プロジェクト品質マネジメント
- 6) プロジェクト人的資源マネジメント
- 7) プロジェクト・コミュニケーション・マネジメント
- 8) プロジェクト・リスク・マネジメント
- 9) プロジェクト調達マネジメント

そもそも、日常業務には時間やコスト、品質に関するマネジメントは必要ないためそれらを意識づけるために、あらゆる業務にタイムラインを設定することからスタートした。また、契約前に必要物品を洗い出し、必要経費を算出することで、スタッフにコストを認識するように促した。また、品質に関しても、症例報告書作成を意識し、また被験者の安全性を確保した体制を証明できるカルテ構成にするために、何度もスタッフ間で話し合うことによって、品質に関してもグローバル監査に対応できるレベルに短期間に到達できた。コミュニケーションマネジメントに関しても、質問管理表や議事録、ミーティング資料などを作成することにより、スタッフ全体に周知するための基本ができた。リスクに関しては、事前に予測されるものについては試験開始前には全てクリアされる体制を整えた。調

達に関しても、必要に応じて様々な体制をとれるように配慮した。

より良い臨床試験プロジェクトチーム運営を考えるにあたって、プロジェクトマネジャーには、プロジェクトマネジメントスキル向上とともにコミュニケーションスキルや問題解決能力、リーダーシップ、プロジェクトを成功に導く執着心が必要である。また、プロジェクトマネジメントはプロジェクトマネジャー一人で実施するものではないため、プロジェクトチーム全体へのマネジメントの必要性を周知させることが最も重要である。

D. 考察

より良い臨床試験プロジェクトチーム運営を考えるにあたって、プロジェクトマネジャーのマネジメントスキル向上だけでなくチーム全体のスキル向上が、プロジェクト全体を成功に導く鍵となると考える。

E. 結論

プロジェクトマネジメントは、臨床試験の実施において、試験を効率的かつ安全に実施するための一つの手段として非常に有用である。臨床試験のプロジェクトマネジメントの教育においては、臨床試験関係者に試験マネジメントの必要性に対する認識を高めることが最も重要であると考えられる。

参考書籍

- 1) プロジェクトマネジメント知識体系ガイド (PMBOK ガイド) 第 4 版, Project Management Institute, 2008
- 2) PMP 教科書, Project Management Professional [第 4 版], 翔泳社, 東京, 2010

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大橋京一	早期臨床試験国際会議 in Beppu-なぜ今, 早期臨床試験なのか?-	臨床評価	39(2)	325-384	2011
山崎知恵子, 森豊隆志, 山下梨沙子, 野元正弘	ネットワーク治験における「訪問CR C」の有用性-愛媛大学病院における検討-	臨床薬理	42 (3)	117-120	2011
松本直樹, 武半優子, 張本敏江, 渡邊裕司, 長谷川純一, 竹ノ下(中谷)祥子, 熊井俊夫, 竹内和彦, 小林真一	大学病院医療情報ネットワークが運営するUMIN臨床試験登録システム(UMIN-CTR)への模擬登録体験を利用した、臨床研究に関する標準化研修教材の作成.	臨床薬理	42(3)	121~128	2011
野元正弘	病態時薬物動態試験の現状と課題	臨床薬理	42 (3)	179-180	2011
野元正弘	マイアミ大学のPhase I Unitについて	臨床評価	39 (1)	117-119	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

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

— なぜ今、早期臨床試験なのか？ —

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（グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク）

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

実行委員長：大橋 京一

臨床評価 別刷

Vol.39, No.2 2011

シンポジウム

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

— なぜ今、早期臨床試験なのか？ —

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（グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク）

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

（2011年1月29日（土） 於：別府ビーコンプラザ国際会議場）

実行委員長：大橋 京一*

（大分大学医学部臨床薬理学・大分大学医学部附属病院臨床薬理センター）

International symposium of early stage clinical trial in Beppu

Why do we focus on early stage clinical trials now?

Organized by : Clinical Pharmacology Center, Oita University Hospital

Coorganized by : J-CLIPNET (Japan Clinical Pharmacology Network for Global Trials);

General Clinical Research Center, Oita University Hospital

Under the auspices of the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics

Supported by a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare

The Head of the Executive Committee : Kyoichi Ohashi

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

Clinical Pharmacology Center, Oita University Hospital

Abstract

Drug development in Japan has changed greatly in the last five years. The globalization of clinical trials has become widely popular and international joint clinical trials are becoming the new foundation of drug development. While the number of late-stage global trials has increased, there are very few early-stage clinical trials including the exploratory clinical trials and POC trials that determine the direction of drug development. In 2007, six university hospitals with leading clinical pharmacology experts, established the university hospital network (J-CLIPNET) for global early-stage clinical trial promotion. J-CLIPNET has also partnered with a Korean network of clinical trials and three university hospitals in China to promote joint study in Asia. In this International Symposium, the experts of clinical trials of Academia, Regulatory Bodies and the Pharmaceutical industry presented how to improve the direction and system of early-stage clinical trials in Japan. Moreover, Korean, Chinese and British researchers joined this symposium and presented their opinion.

Key words

early-stage clinical trial, global trial, POC study, drug development

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2011 ; 39 : 325-84.

* J-CLIPNET代表

早期臨床試験国際会議 in Beppu プログラム*1

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? (本誌頁)

なぜ今、早期臨床試験なのか? 大分大学医学部臨床薬理学 大橋 京一 327

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 (浜松医科大学医学部臨床薬理学講座・臨床薬理内科)

早期臨床試験に有用な biomarker — PET と microdose —
..... 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 森本 卓哉 331

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
..... 浜松医科大学医学部臨床薬理学講座・臨床薬理内科 渡邊 裕司 336

審査する立場から見たバイオマーカー
..... 独立行政法人医薬品医療機器総合機構オミックスプロジェクトチーム 宇山 佳明 340

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)

早期探索的臨床試験 (E-IND 試験) をどう動かしているのか 大分大学医学部創薬育薬医学 上村 尚人 345

Review of the process and criteria for country and site allocation for early phase studies in a Western multinational pharmaceutical company *2 APJEM Clinical Pharmacology, GSK R&D. Jonathan Palmer

国内企業の取り組み 第一三共株式会社研究開発本部 国忠 聡 349

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医学部薬理学)
笹栗 俊之 (九州大学大学院医学研究院臨床薬理学)

国立大学病院で早期臨床試験を実施するために 大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター 須崎 友紀 357

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 昭和大学病院臨床試験支援センター 内田 英二 362

The current status and policy of early stage clinical trials in Korea
..... Department of Clinical Pharmacology, Seoul National University Hospital Sang-Goo Shin 367

PK/PD modeling and simulation in clinical trials *2 Peking Union Medical College Hospital Hu Pei

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)

早期・探索的臨床試験の推進に向けた行政の取組 厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室 宮田 俊男 376

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

総合討論「今後我々が行うべきことは何か？」 382

18:15-18:20 閉会挨拶

*1 演者所属名の記載は、本誌掲載に伴って変更を加えたものである。

*2 本講演録は本誌に掲載していない。

1. なぜ今、早期臨床試験なのか？

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

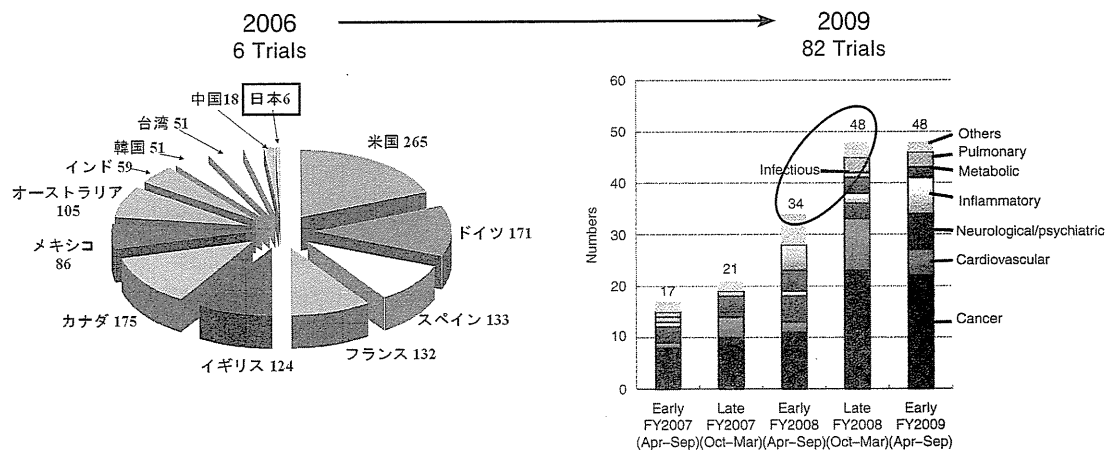
1. Global trialの現状

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」の実行委員会委員長の大橋です。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、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 (Fig. 1)、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。これまでの国際共同治験推進会議の役割はほぼ終わったのかもしれない。

我々は臨床薬理の集まりで、従来より早期臨床試験に注目をしてきました。Global trialの内容は、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 (Fig. 2)。早期臨床試験が少ないと drug lag の1つの要因となります。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 です。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含めたいとおもいます (Fig. 3)。Microdose や exploratory-IND (Investi-

Fig. 1 The number of global clinical trials is increasing in Japan

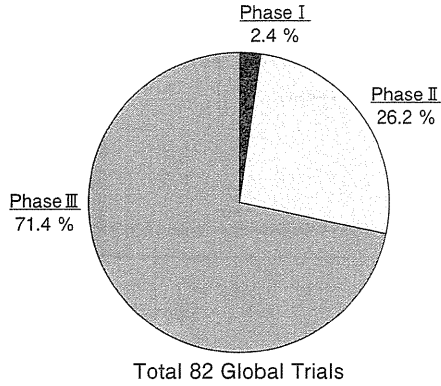


JPMA News Letter No.117 (2007/01).

Ichimaru K, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 ; 87 : 362-6.

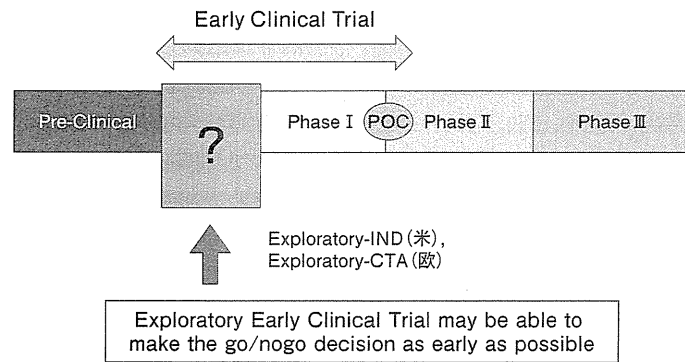
* 主催：大分大学医学部附属病院臨床薬理センター。実行委員長：大橋京一。国際共同治験推進会議 in Beppu—推進に向けて現場は何をすべきか—；2007 Jan 13；大分。臨床評価。2007；35 (2)：181-282。

Fig. 2 Drug development phases of global trials in Japan from 2007 to 2009



Ichimaru K, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 ; 87 : 362-6.

Fig. 3 Exploratory early clinical trial



gational 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、日本でも取り組んでいか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。

そこで first in man を行う場合、ある程度高度な医療の施設、設備を備えた qualified hospital で、臨床薬理学者が参加して行う必要があります。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 : グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク) を 2007 年から立ち上げ、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 (Fig. 4)。現在我が国の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 (Fig. 5)。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

Fig. 4 グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク：J-CLIPNET
Japan Clinical Pharmacology Network for Global trials

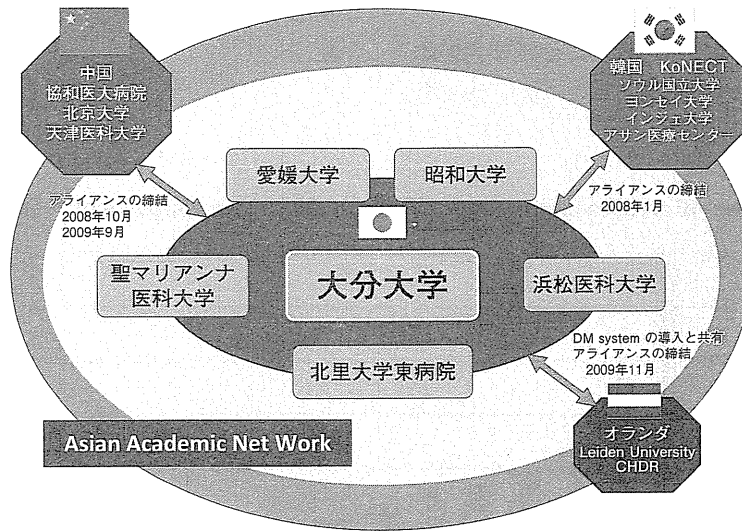
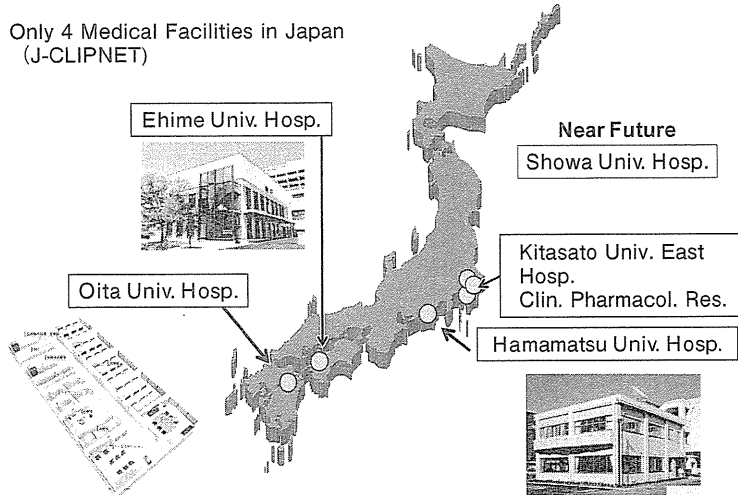


Fig. 5 Clinical trial unit in university hospitals

Only 4 Medical Facilities in Japan (J-CLIPNET)



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カ年計画の中間報告が昨年(2010年)出ました。Early clinical trial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。

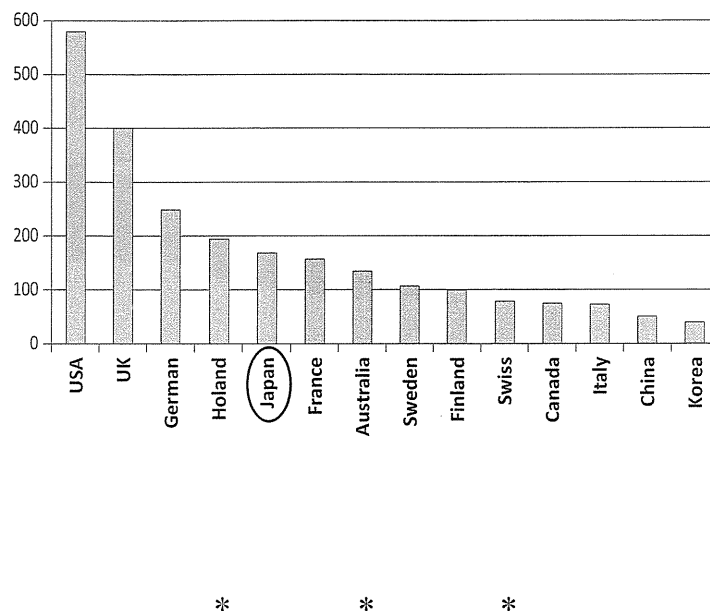
臨床における学術論文数のことがよく言われますが、*Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *British Journal of Clinical Pharmacology*など欧米の一流の臨床薬理誌にpublishされている数を見ますと(Fig. 6)、日本は早期臨床試験、臨床薬理ではかなりの成果を挙げてきています。しかしこれから

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。

今回のシンポジウムでは、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。

Fig. 6 Number of articles published in *CPT* and *Br J Clin Pharmacol* from 1999 to 2008



2. 早期臨床試験のバイオマーカーを考える

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*¹

Takuya Morimoto

大分大学医学部附属病院臨床薬理センター

Clinical Pharmacology Center, Oita University Hospital

1. PETの現状

PET (Positron Emission Tomography, 陽電子放射断層撮影法) と microdose study を中心にお話しします。私は前任が放射線医学総合研究所で学んでおりましたので、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。

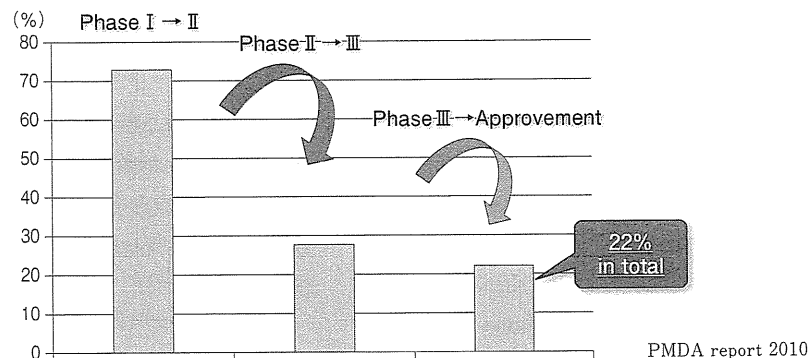
Fig. 1は、最近PMDAからニューズレターで出たものです。第I相試験から第III相試験までの survival ratio を示しています。トータルでは22%でちょうどFDAの報告と同じで、Phase I から上市されるまでの確率は2割程度と言われます。早期に biomarker, target siteでの薬物動態研究, microdose 試験を使って成功確率を上げる

ことが期待されます。

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ことが新聞記事になりました*²。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ましたが、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。

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。血中薬物濃度が測定できるようになり、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。しかしこれだけでは限界が

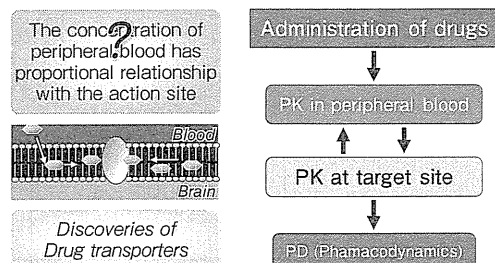
Fig. 1 Survival ratio of clinical development in Japan



*¹ 大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター (General Clinical Research Center, Oita University Hospital)

*² 抗うつ薬の適切用量 PETで治験データ 放医研. 読売新聞. 2004 Jul 1.

Fig. 2 The limitation of conventional pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD)



あります。薬物濃度に関しては作用部位を見ること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 (Fig. 2)。

2. MRIとPETの比較

PETは、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 は崩壊するときに2方向に放射線が飛びます。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。そうする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するとPETの画像が得られます。大分大学でも医薬品開発に使うPETセンターを作っています。実際に imaging analysis を行うとき、PETは分解能が4mm, 5mmで、ぼやっとした曖昧な画像に近くなります。それを補うものとしてMRI (Magnetic Resonance 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で 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、MRIは分解能が高いわけです。NASAの東京、関東の写真では地理的に精密な画像が得られますがこれに近いです。PETは機能的な画像、functional imagingです。スペースシャトルから東京の夜景を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。PETはこれに近いです。FLBという dopamine D2受容体の ligand では、線条体や視床に集積する、大脳皮質にも集積する、といった密度がわかります。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ます。

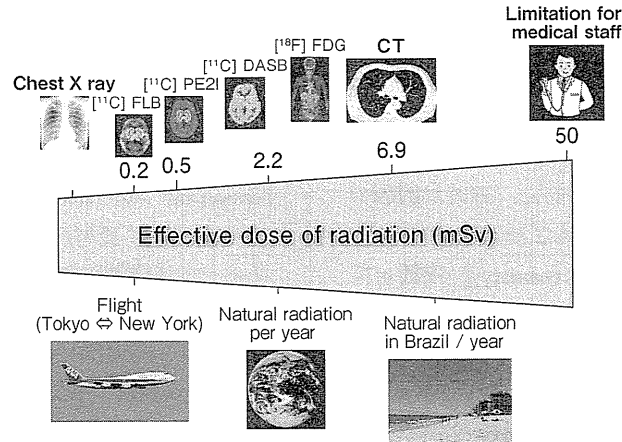
PETは放射能の被曝を心配されるかもしれませんが、CTに比べても被曝量は少ないです (Fig. 3)。自然放射線量、高度1万m、あるいはブラジルとか、中国の岩石が特殊なところは放射能が多いと言われていますが、それらと比べても安全に実施できます。

PETは、直接標識する解析方法と間接的に評価をする方法があります。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

Dopamine に関する ligand には pre-synapse や post-synapse が関与するものがあり、それを使って統合失調症などの薬の評価ができます。Serotonin の様々な transporter の ligand は抗うつ薬の評価に使えます。Transporter を直接標識して肺への集積、全身の状態がわかるものもあります。間接的な標識の例では、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

Fig. 3 Radiation exposure



る薬ですが、その投薬の前後で差し引きすることで受容体占有率がわかります。

スウェーデンのKarolinska研究所のLars Farde先生が確立した理論に基づく研究では、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るということです。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。Paliperidoneはrisperidoneのlong actingな徐放製剤です。受容体占有率から最適用量を算出することができて、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時間ぐらい違う例です。Risperidoneは統合失調症薬の標準的な薬ですが、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。Clomipramine, fluvoxamineなどの抗うつ薬の受容体の占有率を出した研究もあります。

AprepitantはNK1 receptorに結合する、最近上市されました制吐薬です。抗癌剤の副作用としての嘔吐、嘔気を改善する薬として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。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の区別が付きにくい例です。他にもアミノ酸の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。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。放射線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 (Fig. 4). 特徴は安全性が高いことです. ごく微量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.

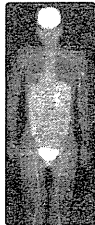
Fig. 4 Microdose study

*The drug dosage less than
1/100 of onset PD or 100 μ g*

Most safe trials for subjects
 Estimation of 2-5 drugs at once is possible
 Detection of metabolites (AMS)



PET
Positron Emission Tomography

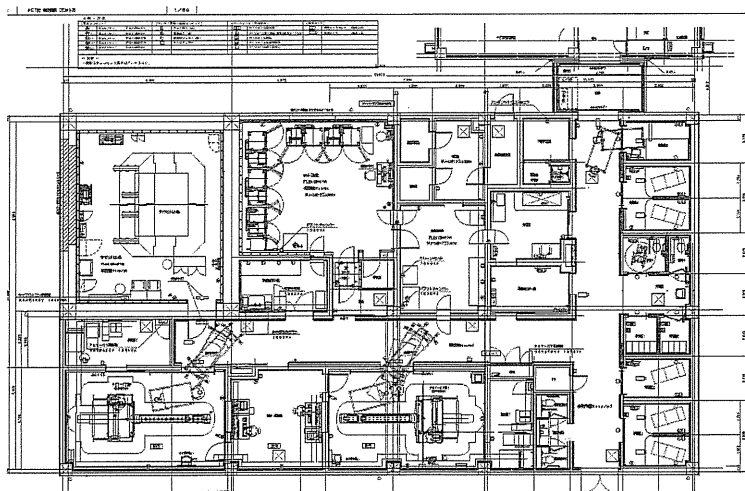


AMS
Accelerator Mass Spectrometry

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 (独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構) 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, nifedipine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 Molecular Imaging Centerを造っています. 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, 2011年春以降に竣工する予定です. Fig. 5は見取図です. 放射線科と臨床薬理, 全病院的な協力をいただき9月開設に向け準備中です.

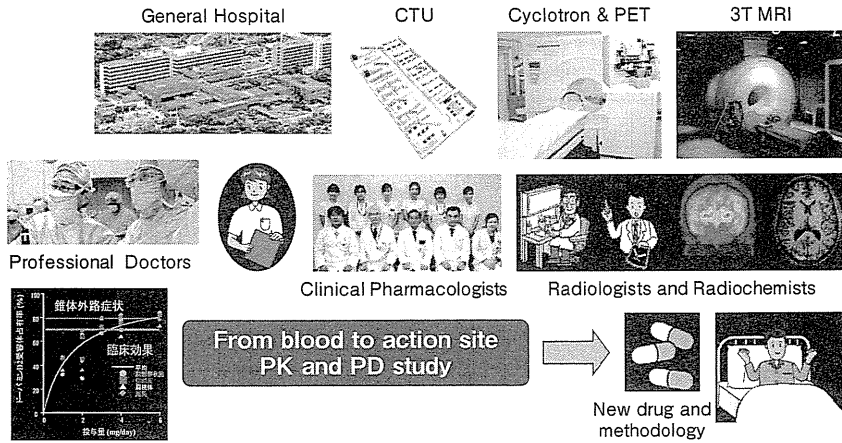
Fig. 5 Oita University Advanced Molecular Imaging Center (PET Center)



まとめますと (Fig. 6), 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.

Fig. 6 PET and microdose study facilitate the development of drugs in Japan



* * *

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

浜松医科大学医学部臨床薬理学講座・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。Biomarker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。Biomarkerにはクラシカルなbiomarkerとともに最近ではproteomics, metabonomics, transcriptomics, genomicsといったomics, またPET, MRI, 3D-CTを使うimagingの情報も含まれます。

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。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

臨床試験では、そのときに使用するbiomarker, surrogate endpointが適切なものであるかに、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。例えばHDL-C (High Density Lipoprotein Cholesterol) です。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

コレステロールエステル転送蛋白 (CETP) 阻害薬が開発されました。しかし、その先頭を走っていたファイザー社のtorcetrapibは残念ながらレニンアンジオテンシン系の刺激作用もあるということによって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するというエビデンスが示されるのはスタチンしかありません。ほかの薬ではLDL-Cは下がって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。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 を減らすような薬はまだそれほど思わしい結果が得られてはいません。

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。一方confounding biomarkerもあります。例えば喫煙者の方は肺疾患にかかりやすい。同時に歯にヤニがついていることも多い。この歯のヤニはconfounding biomarkerであり、このbiomarkerを頑張って減らしても、つまり歯のヤニを取っても肺癌が減るということはありません。このようなconfounding biomarkerをsurrogate endpointとして使用し臨床試験を計画すると失敗が生じてしまいます。

また reverse causal biomarker もあります。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 を surrogate endpoint として使うかどうかは、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。

4. PGx, アルツハイマー病と rosiglitazone

PGx は、将来有望な biomarker となる事が期待されます。本日は biomarker としての PGx の現状について例を挙げて紹介したいと思います。アルツハイマー病に rosiglitazone が有望ではないかということで、小規模ですが Phase II A study が行われました (Table 1)。この試験では genotyping に基づく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 (Intention To Treat) population では positive な結果は得られませんでした。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 (Fig. 1)。しかし、事前に APOE4 (Apolipoprotein E4) の allele を持っているアルツハイマー病患者は持っていない患者に比べ、反応性が鈍いという情報が前向きな試験で得られていました。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*1。しかし APOE4 の non-carrier の患者に限ると、placebo 群に比べ有意に rosiglitazone 投与群に効果が現れました。最初 negative な結果で終わった試験を PGx のデータを活用することにより有意差のある結果に導いたということです (Fig. 2)。このよ

うに PGx に基づき患者を層別化する事で効率的な試験が可能となり、資源の消費も抑制しうる可能性を示した良い事例と思われれます。

Table 1 Roles of PGx in clinical practice — Alzheimer’s disease as a model of efficacy

<ul style="list-style-type: none"> ⊗ A small Phase IIA study measured the clinical improvement in Alzheimer’s Disease (AD) with rosiglitazone ⊗ Patients were selected for inclusion in the trial with mild to moderate AD, not based on any genotyping ⊗ There was no positive clinical effect for the intent to treat (ITT) population

Fig. 1 Roles of PGx in clinical practice — Alzheimer’s disease as a model of efficacy

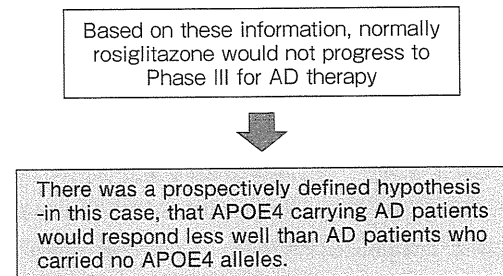
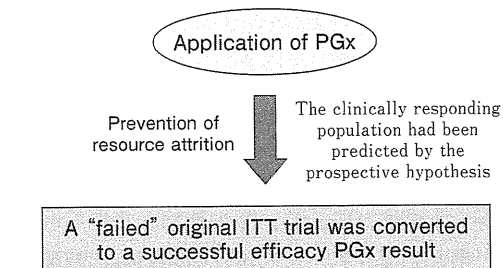


Fig. 2 Demonstration of proof of concept for efficacy through PGx



*1 Risner ME, Saunders AM, Altman JF, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, Zvartau-Hind ME, Hosford DA, Roses AD; Rosiglitazone in Alzheimer’s Disease Study Group. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer’s disease. *Pharmacogenomics J.* 2006 ; 6 (4) : 246-54.

5. HLA-B*5701のスクリーニング

続いて安全性に関するPGx応用例について紹介します。HLA-B (Human Leucocyte Antigen B) *5701をPGxのツールとして用いたものです (Fig. 3)^{*2}。Abacavirの過敏反応にHLA-B*5701が相関する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PREDICT-1試験が実施されました。この試験は二重盲検、前向きランダム化試験で、1,956人のエイズ患者が参加しました。

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。またimmunologicalに確定診断された患者はスクリーニングを行った群では0%でした。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の報告もなされ、欧米では、HLA-B*5701のスクリーニングはhypersensitivity reactionのリスクを減弱し、PGx活用が副作用回避の有用なツールになることが示されました。

しかしながら、HLA-B*5701の頻度は白人では5~7%なのに対し、日本人は0.1%です (Table 2)。日本人では536人の患者中、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、他の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PGx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は、試験に参加する患者集団があり、A、Bという介入に割り付け、結果が得られます (Fig. 4)。この集団から得られた結果が果たしてリアルワールドの患者群に外挿可能

Fig. 3 Roles of PGx in clinical practice — HLA-B*5701 as a model of safety^{*2}

PREDICT-1 Study

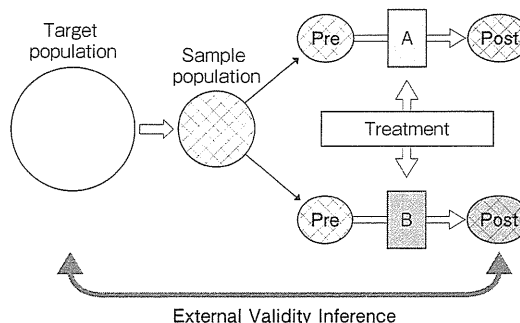
- ◆ Hypersensitivity reaction to abacavir is strongly associated with the presence of the HLA-B*5701 allele.
- ◆ To establish the effectiveness of prospective HLA-B*5701 screening to prevent hypersensitivity reaction to abacavir

A double-blind, prospective, randomized study involved 1956 patients with HIV type 1 who had not previously received abacavir.

Table 2 Ethnic difference in HLA-B*5701 frequency and hypersensitivity reaction to abacavir

◆ Frequency carrying HLA-B*5701	
Caucasian*	5-7%
Japanese**	0.1%
*Nolan D, et al. <i>J HIV Ther.</i> 2003 ; 8 : 36-41. **Tanaka H, et al. <i>Clin Transpl.</i> 1996 ; 139-44.	
◆ Seven of 536 Japanese HIV patients revealed hypersensitivity reaction to abacavir.	
HLA-B*5701 (+)	1
HLA-B*5701 (-)	6

Fig. 4 Generalizing the study findings



^{*2} Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008 ; 358 (6) : 568-79.