

か、外的妥当性の検討は常に必要です。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ということはPGx,あるいはbiomarkerについても言えるかもしれません。

6. Omeprazoleと血中濃度

CYP2C19のgenotype別のomeprazoleの血中濃度を示した研究^{*3}について最後に紹介します。OmeprazoleはCYP2C19によって代謝されます。CYP2C19のgenotypeによって、poor metabolizer, extensive metabolizerというCYP2C19の活性が違うグループに分かれます。事実若い被験者では、poor metabolizerの方はomeprazoleの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CYP2C19に関して、薬物代謝活性が高いと予想されるgenotype群でも、実際の薬物代謝酵素活性は低く、その結果、推定される以上の薬物血中濃度を示す場合が多い事が示されました^{*3}。高齢者の方の血中濃度はあまりgenotype間での差がつきにくく、みな若い人のpoor metabolizerのタイプと類似しています。これらの知見は、高齢者においてそのgenotypeが、

必ずしもphenotypeを予測する指標とはなり得ないことを示しており、青壮年者のデータから設計されたPGxに基づくテーラーメイド治療が、安易に高齢者において適用できない可能性を示唆するものかもしれません。

7. まとめ

Biomarkerはpre-clinical study, early phase clinical study, late phase clinical study, いずれの段階でも重要なツールとなります。創薬プロセスの効率化をはかるため、また個別化治療のツールとしてもbiomarkerの重要性が認識されています。一方、新規のbiomarkerの探索やバリデーションには医薬品開発以上の資源を必要とする場合があります。さらに審査当局が主要評価指標としてこれを認定しない限り、製薬企業が探索・検証したbiomarkerは承認申請データの評価ツールとして活用できません。

得られたbiomarkerはいろいろな状況で共有できるものが多いのですから、産官学がコンソーシアムを構成し、biomarkerの探索、開発に乗り出し、さらに得られたbiomarkerをいかに評価ツールとして活用するかについて、規制当局も戦略的に取り組む事が求められています。

* * *

^{*3} Ishizawa Y, Yasui-Furukori N, Takahata T, Sasaki M, Tateishi T. The effect of aging on the relationship between the cytochrome P450 2C19 genotype and omeprazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(11): 1179-89.

2. 早期臨床試験のバイオマーカーを考える

審査する立場から見たバイオマーカー*1

Regulatory view point for a use of biomarkers in drug development

宇山 佳明*2

Yoshiaki Uyama

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

PMDA Omics Project, PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

1. 新薬開発の現状

早期臨床試験における biomarker の重要性というところで、審査する立場からお話をさせていただきます。現在、画期的な、新しい機序を有した新薬を開発することが難しい状況になりつつあります。原因は開発費の高騰や、開発の成功確率が低いことなどにあります。それを改善するために innovative なプロセス、新しい開発手段が考えられてきています。今までのように徐々に絞り込んでいくのではなく、proof of concept を大事にして、よりよいものは進め、悪いものは早い段階で中止するというアプローチです。そのためにも早期に意思決定の判断根拠となる信頼性の高い指標が必要となってきています。PGx, PET や MRI などを用いた imaging, modeling & simulation などの pharmacometrics 的なアプローチ、あるいは adaptive design 等の新たな試験デザインなどを早期に利用することで、臨床開発後期の予測性を上げる試みなどが行われています。

Biomarker は基礎研究の段階から非臨床開発、臨床開発とある中で、どの段階でも見つかる可能性があります。また、biomarker といっても、診断の biomarker、ターゲットセレクション、ある

いは疾患のメカニズム、薬効薬理の観点から同定する場合、あるいは臨床での効果の responder, safety の responder、副作用を起こしやすい人を同定する biomarker など様々なものがあります。

2. Biomarker と医薬品開発の関係

薬が上市された年と、最初に biomarker が見つかった年との関係について、検討した結果が近年報告されています*3。それによると、1985年に上市された医薬品と関連する biomarker は、2000年になって初めて報告されるという状況でしたが、最近では医薬品の上市年とその医薬品に関連する biomarker の発見年はほぼ同じ年となっており、最近では、基礎研究レベルでのバイオマーカーの発見が、医薬品開発に利用されるまでの時間が短くなっていることが伺えます。Biomarker のデータを適切に評価するためには、用いる biomarker と true endpoint とが相関していることが必要です。Biomarker の信頼性が十分に確認できていないような状況では、偽陽性 (false positive signal: 陽性ではないのに陽性と検出される signal) 等を評価する可能性が高くなります。偽陽性が安全性のシグナルで起これば、よい薬の開発を誤って中断するといったことにつながり、逆に偽

*1 本講演録の内容は、本誌39巻別冊に掲載した講演録 (宇山佳明. 臨床評価. 2011; 39 Suppl XXIX: 157-64.) からの進展を反映したものである。

*2 レギュラトリーサイエンス推進部研究課 (Division of Regulatory Science Research, PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency))

*3 Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL. How many drug targets are there? *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 5 (12): 993-6.

陽性が有効性のシグナルで検出されれば、効果がない薬を承認してしまうことにつながる可能性があります。したがって、biomarkerのvalidationが重要です。

3. Context of use

ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) での検討を経て、E16 guidelineが日本でも2011年1月に通知されました^{*4}。このガイドラインではcontext of useという概念を提唱しています (Table 1)。これはbiomarkerの用法のようなものです。Context of useは、General area, どんな領域で使うのか。Specific use, 何の目的で使うのか。それからCritical factors, biomarkerの信頼性に影響を及ぼす要因というこの3つの要素によって定義されます。

例えばCYP2C9とwarfarinの関係のbiomarkerを見てみると、General areaはclinical pharmacology,あるいはsafety, Specific useは患者選択や用量調節, Critical factorsは、warfarinという薬やヒトに限った話であり、そしてCYP2C9の民族差を考慮する必要があるということになります。また、HLA-B*1502とcarbamazepineについ

ては、General areaはclinical safety, Specific useは患者選択や副作用最小化で、Critical factorsはあくまでもcarbamazepineでHan-Chineseでの話であり、日本人での話ではないということです。

4. 産官学一体の取り組みが必要

現在、PMDAだけでなく、FDAやEMAもbiomarkerの医薬品開発における使用を推進しています。本当の意味で医薬品開発を効率化するためには、biomarker validationを進めていかなければなりません。完全なvalidationが終わるのを待っていたら、おそらく10年後にも広く使ってよいという状況にはならないと思います。そこで、いかにcontextを明確化するか、つまり、そのbiomarkerはどこまでであれば信頼性が確保されていて、どこからはわかっていないのかを明確化することが重要で、最初は狭い範囲でのcontextでもよいので、実際にbiomarkerを利用するために最低限必要なevidenceを集め、認められたcontextの中でbiomarkerを利用しながら、さらなる情報を収集していくというアプローチが現実的ではないかと考えています。Biomarkerを利用しながら、他の試験、他の薬、他のエリアでさらなるエビデンスを収集し、収集されたevidenceで再度biomarkerの適格性確認 (qualification) を実施し、

Table 1 Context of use

Examples	CYP2C9 (warfarin)	HLA-B*1502 (carbamazepine)
General Area	Clinical Pharmacology Safety	Clinical Safety
Specific Use	Patient selection Dose optimization	Patient selection Adverse reaction minimization
Critical Factors	Specific Drug: warfarin Human Specific allele frequency	Specific drug: carbamazepine Human: Han-Chinese

^{*4} 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 厚生労働省医薬食品局安全対策課長. 医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー: 適格性確認のための資料における用法の記載要領, 資料の構成及び様式. 平成23 (2011) 年1月20日 薬食審査発0120第1号, 薬食安発0120第1号.

少しずつ context を広げていくというアプローチです。

PMDA では 2009 年 4 月にファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談というプロセスを新たに設けました (Table 2)。PMDA としても biomarker の適格性確認に積極的に貢献していこうということで作ったプロセスです。このプロセスは米国 FDA や欧州 EMA で行われている qualification meeting と同じような制度であり、biomarker の適格性確認に関し、国際的な harmonization を促進

する上でも重要な制度です。

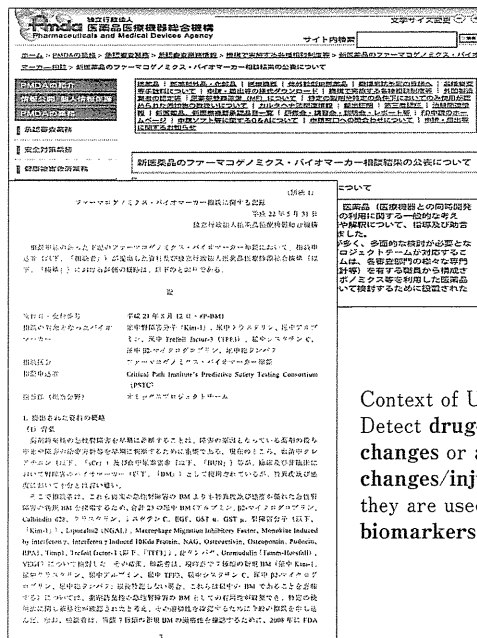
5. 7つの biomarker

ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談の 1 つの例が 2009 年に実施した腎毒性のバイオマーカー相談です (Fig. 1)。これは米国 PSTC (Predictive Safety Testing Consortium) から相談があったもので、7 つの腎毒性に関する biomarker の非臨床試験データが PMDA に提出されました。

Table 2 Special consultation on pharmacogenomics/biomarker qualification (since April 1st, 2009)

<p>Objective</p> <ul style="list-style-type: none"> ☒ Maximizing an efficiency of drug development ☒ Realize a personalized medicine ☒ Promote international harmonization in PGx <ul style="list-style-type: none"> • Identify regulatory issues and tasks for using PGx/Biomarker in drug development • Help sponsor to make a study design using PGx/Biomarker with inclusion of PMDA's interests • Promote regulatory collaboration on PGx/Biomarker Qualification

Fig. 1 PMDA published the first result of the biomarker qualification consultation



- ☒ Review data of 7 renal biomarkers submitted by PSTC (Predictive Safety Testing Consortium)
- ☒ The result was published on the PMDA website

Context of Use:
 Detect drug-induced acute urinary tubular changes or acute glomerular changes/injury in rat GLP studies when they are used in combination with existent biomarkers (sCr and BUN).

http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/m03_pharma_kekka.html

7つのbiomarkerによって、ラットでの薬剤誘発性の急性の尿細管障害あるいは糸球体障害を検出するというのが目的です。これは提出されたデータの1つでROC (receiver operating characteristic) curveという解析方法 (Fig. 2) ですが*⁵, 今まで用いられてきたcreatinine, BUN (blood urea nitrogen) といったデータに比べ, 尿細管障害であればKim-1, clusterin, 糸球体障害であればcystatin C, β 2-microglobulinといった今回のbiomarkerのデータは, 左上方にシフトしていることが示されており, 感度, 特異度での改善が確認されています。他にも数多くのデータを評価していますが, 我々の結論としては, creatinineやBUNといったこれまでのbiomarkerと併用しながら評価することを前提とすれば, 付加的な情報を与えるbiomarkerとしては有用であるということです。詳細については, 対面助言記録がwebで公開されています。

この7つの腎毒性のbiomarkerについてはFDAやEMAも, PMDAと同様の見解を示しています。つまり, これらのbiomarkerはICHのすべてのregulatory agencyが同じようなレベルで適格性を

確認した世界で最初のbiomarkerということになります。国際的に適格性が確認されたbiomarkerは, グローバル開発において重要であり, 今後, こういった取り組みを促進していく必要があると思います。また, 今回はラットでの話ですが, 将来的にはヒトでの腎毒性予測を行う上での有用性を考えていく必要があります, さらなるデータの収集が期待されているところです。

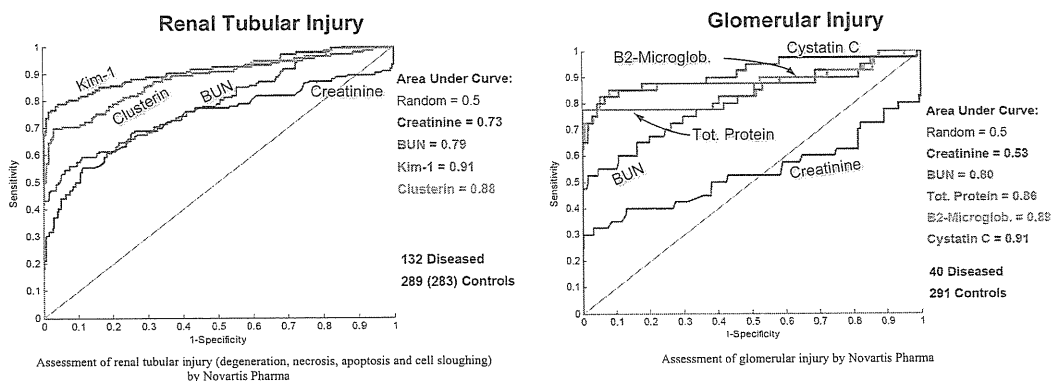
6. Regulatory scienceの3つの要素

今後, 医薬品開発におけるbiomarkerの利用を促進するためには, データの集積が必要であることは言うまでもありませんが, scientificに興味のあるデータだけをとっていけばよいというわけではなく, 審査当局での適格性確認に有用なデータの収集が必要です。

そのためには, 研究者の方々が審査当局における適格性確認の意味を正しく理解していただく必要があります, いわゆるregulatory scienceの発展が必要不可欠だと考えています*^{6, 7}。

Regulatory scienceは最近よく話題になります

Fig. 2 PSTC kidney biomarker



*⁵ PMDA [Internet]. 東京: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談に関する記録; 2010 May 31. Available from: <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/file/pbm-kiroku.pdf>

*⁶ PMDA トップページ (<http://www.pmda.go.jp/>); PMDA DRUG Information Search (<http://www.info.pmda.go.jp/info/search.html>)

*⁷ 内山 充, 豊島 聡, 監修. 小野俊介, 宇山佳明, 編. 医薬品評価概説—有用な医薬品開発のための—. 東京: 東京化学同人; 2009.

が、我々は3つの要素が重要だと考えています。1つは新しいツールを作ることです。例えば〇〇試験のガイドラインやbiomarker, adaptive designといった新しいツールの開発がこれにあたります。2つ目はデータのアセスメント、評価そのものの改善です。3つ目は様々なファクターの考慮です。Benefit/riskの評価もそうですが、臨床現場での医療上の必要性、代替薬の有無、あるいは社会的要請といったことにどのように対応

し、バランスの取れた判断をするのかということです*⁸。

この3つの要素のすべてが重要で、どれか1つでも欠けると、よい薬であっても適切に社会なり、患者に届けていくことはできないでしょう。我々としては3つの要素に注目しながら、regulatory science研究を進め、企業、アカデミアの先生方と議論を進めていこうと考えています。

* * *

*⁸ Tominaga T, Asahina Y, Uyama Y, Kondo T. Regulatory science as a bridge between science and society. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 ; 90 (1) : 29-31.

3. 早期臨床試験の現状 3.1. 製薬企業の取り組み

早期探索的臨床試験 (E-IND試験) をどう動かしているのか

Exploratory clinical trials in early drug development

上村 尚人

Naoto Uemura

大分大学医学部創薬育薬医学

Department of Pharmaceutical Medicine, Oita University Faculty of Medicine

1. 「早期探索的臨床試験」の定義

日本でE-IND試験というと、通常のPhase I試験よりも早い段階で実施される狭い意味での早期探索的臨床試験をまとめて言う傾向があります。本来、広い意味での「早期」の「探索的」な臨床試験とは、proof of concept (POC) studyまでの臨床試験を指すことも多いかと思いますが、今日の私の話では、普通のPhase I試験よりも先に前倒しで行われる臨床試験にフォーカスをあてます。

早い段階で、キーになる情報を得ることが出来れば、go/no-goの決定も早くなります。企業は、なるべく早い段階で多くの情報を得ることで臨床開発の効率化を図ることができます。それを可能とするために、アメリカではExploratory-IND (E-IND)、ヨーロッパではExploratory CTA (Clinical Trial Application) という枠組みがあります。

2. 早期探索的臨床試験と通常のPhase I試験の違い

通常のPhase I試験では安全性や忍容性を見て、MTD (Maximum Tolerated Dose, 最大耐用量) を決定していくことが第一の目的となります。早期探索的臨床試験は、それを第一の目的とせず、薬物動態、薬力学を中心に検証するというパラダイムになります。このため早期探索的臨床試験の要件となる前臨床、非臨床試験の数、量が減らされています。これはICHで通常の臨床試験に必要な非臨床毒性試験です (Table 1)。基本的にはげっ歯類、非げっ歯類の試験の2つが必要で、最低でも2週間の試験が必要です。げっ歯類、非げっ歯類で試験の長さは変わってきます。

3. Microdose試験とAMS測定

こちらは、日本でも通知されたICH-M3R2*で

Table 1 Preclinical safety assessment requirements for clinical studies (ICH)

Duration of clinical trial	Minimum duration of repeated dose toxicity studies	
	rodents	nonrodents
Up to 2 weeks	2 weeks	2 weeks
2 weeks - 6 months	Same as clinical study duration	Same as clinical study duration
> 6 months	6 months	9 months

* 厚生労働省医薬食品局審査管理課長。「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について、平成22(2010)年2月19日 薬食審査発0219第4号。

規定される早期探索的臨床試験の種類とそれに必要な前臨床試験です (Table 2). 単回の microdose 試験に対しては拡張型の単回毒性試験, ネズミ1本でよい. Microdoseを5回まで同じ被験者に投与する試験ですと7日間の1本の試験です. 少し投与量を上げて長い時間見る場合など様々なパラダイムがあります.

個人的な感想ですが, このルールができたから臨床試験のやり方が変わっていくというわけではありません. これらの方法はこの5年ぐらいの間に, 欧米で事例があって蓄積された結果, 現状に合わせてルールが出てきたと理解しています. ですから今後5年ぐらいの間にまたルールが変わってくる可能性もあるのではないかと思います.

Microdoseは投与量としては100 μ g以下ですので, 毒性も薬理学的な活性も出る可能性がまずないという量です. Microdoseが可能になった背景として sensitive な PK の assay が出てきたことがあります. AMS (Accelerator Mass Spectrometry, 加速器質量分析法) は 14 Cという半減期の長い同位元素を使います. この半減期は5,700年と言わ

れますが, もともと考古学の世界で応用されてきた手法です. 加速器で加速し, 磁石で方向を曲げてやると重たい 14 Cだけは曲がれないものが出てきます. これを detect するという手法です. ピコグラム単位での薬物濃度が測れます.

また, LC/MS (Liquid Chromatography/Mass Spectrometry) も, より高感度化しており, 現在 cold での PK の assay として期待されます.

4. PET 試験の可能性と限界

PET (Positron Emission Tomography, 陽電子放射断層撮影法) による測定は, β 崩壊するときに出てくる γ 線を PET カメラで detect するという方法です. AMS と違い, 放射性同位元素自体は半減期の短いものを使っています. 臨床開発で使われる PET 試験は大きく分けて3つあります. 1つは開発中の化合物そのものを直接的にラベルして detect する方法です. やりようによっては microdose でも可能です. もう1つは現在の主流ですが, PET の ligand を作ってそれを間接的に

Table 2 Exploratory clinical trials (ICH-M3R2): Starting & maximum doses, tox studies

	Starting dose	Maximum dose	Toxicity studies
Single microdose (up to 100 μ g)	$\leq 100 \mu\text{g}$	$\leq 100 \mu\text{g}$	Extended single dose Toxicity in rodent
Up to 5 microdoses (up to $5 \times 100 \mu\text{g}$)	Each $\leq 100 \mu\text{g}$	Each $\leq 100 \mu\text{g}$	7-day repeated-dose in one species (rodent)
Subtherapeutic single dose	As usual	A dose to yield up to 1/2 NOAEL exposure	Extended single dose Toxicity in rodent and nonrodent
Up to 14 days into the therapeutic range	With toxicity in both species - appropriately guided If tox not seen or in one species only - 1/50 of NOAEL	Without tox in both species - 1/10 of high dose With tox in one species - NOAEL or 1/2 of high dose Tox with both species - MTD	2-week repeated-dose in rodents and non rodents
Up to 14 days into the therapeutic range, < duration of non rodent study	1/50 of NOAEL	NOAEL in non rodent or 1/2 of NOAEL in rodent, whichever is lower	Standard 2-week repeated-dose in rodents Confirmatory study in non rodent (N=3)

* This table is abbreviated from the original

開発中の化合物と競合させることで化合物が標的を捕捉しているかどうかを判定する方法です。それからPETは、アルツハイマー病に関連したβ amyloidや、cancer evaluationのためのFDGなど、PDの評価法としても期待されています。

開発化合物を直接的に標識し、PETで見ることができれば魅力的ですが、ほとんどなされていないのが現状です。その理由に¹¹Cにしても、ほかのisotopeにしてもPETで使うものは半減期が短いことがあります (Table 3)。直接標識になりますとその場で作らなくてはなりません。製薬企業等で作ることが可能であったとしても、PETの施設に持っていく間になくなってしまいますから、feasibilityは低く技術的に難しいのです。

それで今主流になっているのがPET tracer, PET ligandです (Fig. 1)。すでに既存のターゲットに対して選択的に結合可能なリガンド (PET

tracer) があれば、開発中の化合物と競合させることで、間接的に標的を捕捉しているかどうかを評価できます。PET tracerの評価方法としても早期探索的臨床試験が活用可能です。

5. 日米英の比較

早期探索的臨床試験は欧米で行われてきました。ヨーロッパでは当局との相談が協力的に行えます。試験開始前の相談も値段的に安いです。相談がきちんとできれば異議が出てくる可能性が少なくなります。ベルギーでは当局と一緒に倫理委員会のメンバーも含め、協議できる体制があるので効率的です。ベルギー、オランダでは、審査期間は14日間、英語のプロトコール、治験薬概要書等が使えます。

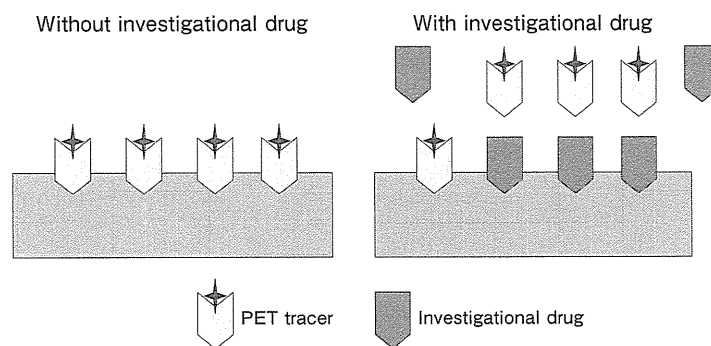
アメリカはINDを申請して30日レビューです。FDAとIRB (Institutional Review Board) の審査は並行でできます。Pre-INDといってINDの前の相談は基本的に無料です。現実的にはface to faceの相談ができることはほとんどないですが、無料です。INDが受理されるとそのスコープの範囲内の2つ目の試験を開始するときには基本的にレビューの時間はないと言ってよいです。若干物言いがつくこともありますが、基本的に待ち時間はほとんどありません。

日本で実施する試験についてですが、外資の企業から見ると、プロトコール、治験薬概要書の翻

Table 3 Hurdles for direct labeling

• Half lives of PET nuclear species	
	T1/2
¹¹ C	20.4 min
¹³ N	9.96 min
¹⁵ O	122 sec
¹⁸ F	110 min
• Unlike ¹⁴ C labeled drug, delivery is not feasible	

Fig. 1 Target engagement assessment by PET tracers (ligands)



訳で時間がかかります。IRBとPMDAの審査を同時にやることは難しいです。E-CTNに特化した相談枠は今のところありません。Phase I試験のコンサルテーションは今の料金が423万円と高額です。

今後、早期臨床試験の活発化が期待されますが、三極を比較すると (Table 4)、海外から日本に試験を持ってこようとする日本での実施へのハードルが高いかもしれません。

Table 4 Regulatory hurdles for Phase I studies

	Japan	US	Belgium
Protocol, IB language	Japanese	English	English
Review period for the first study	30 days	30 days	14 days
Scope of the review	Notification	IND	CTA No Objection
Systems to support exploratory studies	△	○	◎
Pre-study consultation	△	○	◎
IRB (EC)	IRB review followed by PMDA review	(Independent) parallel review with FDA	Leading EC collaboratively reviewing with agency

* * *

3. 早期臨床試験の現状 3.1. 製薬企業の取り組み

国内企業の取り組み

How to manage to include Japan in global clinical studies

国忠 聡

Satoshi Kunitada

第一三共株式会社研究開発本部

R&D Division, Head of Japan Development, Daiichi Sankyo Co.,Ltd.

1. 日本を含む国際共同試験

Phase IIIの国際共同試験にいかにして日本を入れていくか、これまでの経験をご紹介したいと思います。また、本日のテーマである早期臨床試験をいつどこで何を実施するかについても、会社としての明確な考え方があるわけではありませんが、多少の経験からのお話をしたいと思います。

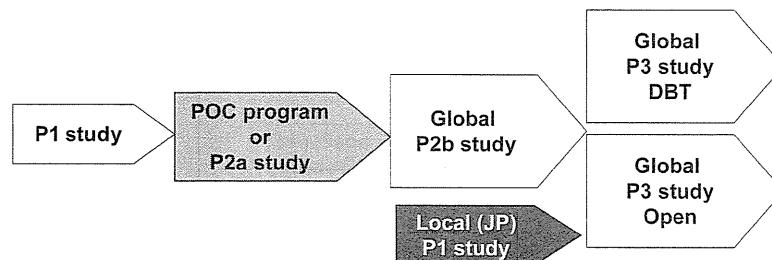
ここ10年ぐらい私は経口抗凝固薬の開発に携わって参りました。今AF (atrial fibrillation) の患者における脳梗塞の予防を目的としたPhase III試験を実施中です。On goingなのですべてを開示はできませんが、進め方、考え方などをご説明します。

7年ぐらい前にあるメガ企業が経口抗凝固薬の開発をしていて、AFを対象とした試験を実施していました。私たちはそれをお手本として、その企業と比べると3～4年遅れていましたので、その後追いをやろうと考えていました。その企業の進め方を模式的に示したのがこの図です (Fig. 1)。

グローバルにPhase I からPhase IIIに入っているのはわかっていたのですが、日本ではローカルのPhase Iを実施し、すぐにグローバルのPhase IIIの2つのうちの1つ、しかもオープンな試験に入っていく計画を進めていたようです。それをずっと見ていて、これだけで日本国内で承認を取るのに十分なのだろうかかと懸念していました。特にPhase IIbを日本では実施していませんでしたので、日本人はどこかで入っているのかもしれませんが、日本人での用量探索の形跡はまったくありません。これを見ていて、グローバルメガ企業と比べると日本の企業はコンサーバティブですので、何か手立てをしておく必要があるだろうと考えました。

そこで最初に考えたアイデアは、POC試験をPhase IIとして、それをやっている間にローカルのPhase I studyをほかの極でも終わらせておくことです (Fig. 2)。Phase IIを海外でやっているその時期に日本でPhase Iをやっておきます。ひょっとしたらアジアも必要かもしれませんが、それを全部そろえたうえでPhase IIbからグローバ

Fig. 1 Case 1 - an example of global clinical trial



ルに入れば、無理なくグローバルのPhase III試験の実施が可能だろうと考えていました。各極でのPhase I試験は少なくともPOCが取れるまで、すなわちPhase IIaが終わるまでには終わらせておかななくては行けないと考え、試験を進めていました。

実際に何をやったのかをこの図に示しております (Fig. 3)。最初の計画通りPhase IはPOCが終わるまでに三極でやりましたが、Phase IIb、用量探索試験まで三極でやりました。これは特殊な例です。普通こんなことをやったら時間がかかりすぎますので、グローバル企業と対抗していくのは不可能なやり方です。

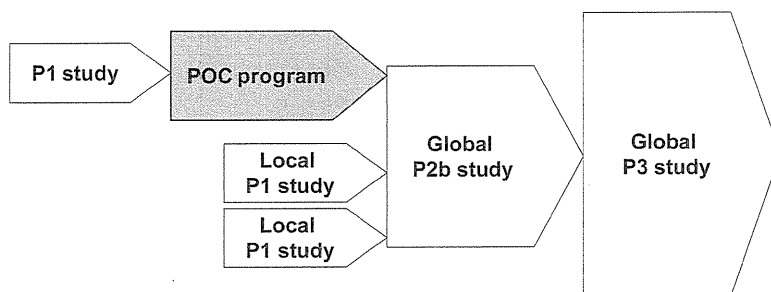
ただし経口抗凝固薬の特殊性なのかもしれませんが、AFが最終的なゴールですが、その前に深部静脈血栓、関節置換術後のDVT (Deep Vein Thrombosis) 発症予防試験をいくつかやっています。

した。それも1つのPOCなのですが、それをやるのに時間がかかっている間にPhase IIbが各極で間に合ってしまったのです。やりすぎというか、あまりにもコンサバティブなやり方に見えるかもしれませんが、結局このようなかたちでPhase IIIをスタートすることができました。

2. Edoxaban

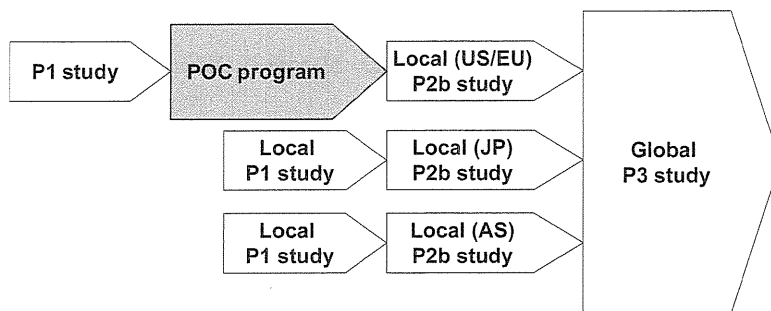
私たちが進めた経口抗凝固薬は血液凝固第X因子阻害薬で、日本で探索されたということで edoxaban という名前をつけてあります (Fig. 4)。Edoxabanの30mg、あるいは60mgの1日1回用量でAF患者さんに服用いただき、当初は1万6,500例を全世界から集める予定でございました。ENGAGE AF TIMI 48というPhase III試験を3年前にスタートさせました。全世界で45か国が参

Fig. 2 Case 2 - original idea for GCT



✓ All regional P1 studies must be finished by POC at the latest

Fig. 3 Case 3 - our experience



✓ Three P2b studies in similar protocol were conducted separately

加し、昨年11月末に2万500例の登録が完了し、現在観察中です。もともと1万6,500例の予定でしたが、これはevent driven試験ですので、途中のeventの発生の程度を見てきますともう少し増やしておきたいということで、最終的に2万例を超える試験になってしまいました。

このような試験は既に多くのコンペティターがやっております (Table 1)。Dabigatranという薬剤はつい2週間ぐらい前に日本でも承認が取られ

ました。同じようなAFを対象とした試験です。ただしこれはオープン試験でした。経口抗凝固薬の中では最初にスタートしたもので、2年前にはすでにデータが出ていて、海外でも日本でも承認されています。Rivaroxabanという薬剤は昨年秋に結果が出ました。日本ではbridging studyをやっているようで、別の試験で動いているようです。Apixabanという薬剤も間もなくデータが出てきます。私たちのedoxabanはあと1年程度で最終成

Fig. 4 Protocol schema

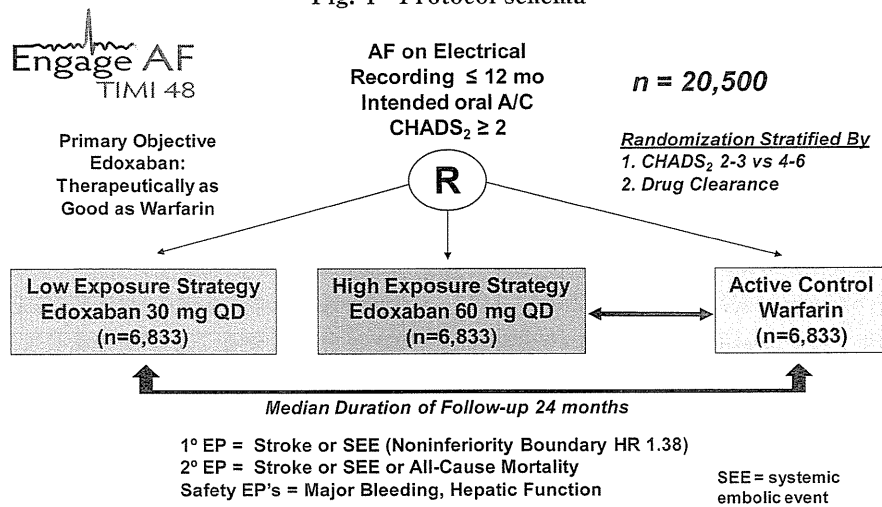


Table 1 New anticoagulants AF P3 studies

	Dabigatran ^{1,2)} (RE-LY)	Rivaroxaban		Apixaban ¹⁾ (ARISTOTLE)	Edoxaban ¹⁾ (ENGAGE AF TIMI 48)
		Global ^{1,3)} (ROCKET-AF)	Japan ¹⁾		
Population	NVAF (CHADS ₂ ≥ 1)	NVAF (CHADS ₂ ≥ 2)	NVAF (CHADS ₂ ≥ 1)	AF (CHADS ₂ ≥ 1)	AF (CHADS ₂ ≥ 2)
Design	Global study PROBE (warfarin)	Global study DBT (warfarin)	Bridging study DBT (warfarin)	Global study DBT (warfarin)	Global study DBT (warfarin)
Dose	150mg BID 110mg BID	20mg QD	15mg QD	5mg BID	30mg QD 60mg QD
Study Period	Nov. 05- Apr. 09	Dec. 06- Sep. 10	Jun. 07- Jan. 10	Dec. 06- Apr. 11	Nov. 08- Mar. 12
Patient No	JPN: 326 Global: 18,113	14,269	1,280	JPN: N/A Global: 18,183	JPN: N/A Global: 20,500
Primary Endpoint	Stroke, SEE	Stroke, SEE	Stroke, SEE	Stroke, SEE	Stroke, SEE

1) <http://clinicaltrials.gov/>, 2) Prazaxa Capsules Package Insert, 3) AHA2010

績を出せると考えています。

このような試験をやっている中でいろいろなことを学びました。1つはPhase I studyを三極でやったことは、私たち自身が自信を持って2万例というとんでもない試験に入る覚悟を決めるために必要でした。いかなる人種でもPK/PDが類似しており、みな同じように動いていることが確認でき、安全性も同じでした。特に抗凝固薬においては出血副作用が一番怖いところで、日本人は出血副作用が強く出るのではないかとずっと言われていましたので、同じ用量で使えることを確認できたことは重要でした。3本のPhase IIb試験を実施してPhase IIIに使う用量を選択したわけですが、いろいろな用量を使いました。ある地域では1日2回用量も検討しましたが、最終的には1日1回用量の30mgないし60mgという用量が全世界で使えることを確認しました。ほとんど民族差のないPK/PDですし、出血副作用も同様であることから、統一した用量の設定が可能でした。かなり石橋をたたいたような結果にはなりませんが、それによって安心してPhase IIIに入れたという意味では決してムダな試験ではありませんでした。

グローバルに対照薬が異なる場合は国際共同試験はやりにくいのですが、幸いなことに経口抗凝固薬はwarfarinしかありませんのでどこでも同じものが使えます。スタンダードガイドラインはだいたい同じような、日本のほうが少しINR (international normalized ratio) の低いことはありますが、ほとんど問題なくやれました。

各極の当局とも事前相談を実施して、Phase IIIのprotocolの妥当性を確認しながら進めました。SPC (special protocol assessment) というシステムがFDAとヨーロッパ当局にありますので、例数設計とか、統計解析の手法とか、非劣性マージンの取り方とか、個々のspecificな質問を出し、私たちの考え方でよいかを確認しながらやりました。ここでも石橋をたたいたような状態です。このような準備をした上で、何とかPhase IIIを開始することができ、昨年末に登録は完了しました。

3. 国際共同試験を円滑に進めるために

この試験を実施する過程で、いろいろ日本と海外で臨床試験の進め方の相違を感じています。例えばCRO (Clinical Research Organization) とのコモニタリングとか、研究費の支払い方法などです。日本では開発マンがMRと一緒に施設を訪問することに何の疑問も持ちませんが、海外では試験にバイアスをかけているのではないかと疑われるので、MRの同行はあり得ませんでした。そんなこともやってみて初めて気づいたことです。

ほかにPhase IIIを順調に進めるためにはいくつかの要因がありますが、1つ強調しておきたいのはARO (Academic Research Organization)/CROとのcollaborationです。私たちのような小さな会社ではとても自前で全てをやれませんので、CROの協力が絶対に必要です。それにもましてARO collaborationが必要です。幸いなことにこの試験はHarvard大学を中心とするTIMIというグループと一緒にやることができました。TIMIの傘下に入ることで、国際的なネットワークを使った患者登録が可能であったことが、順調に進捗した大きな要因でした。

もう1つNLI (national lead investigator) を設置するという方法です。45か国のそれぞれの国に1人ないし2人のリードとなる先生を置いて、その先生から施設へ種々の対応をして頂くこともうまく進捗した理由でした。

ただARO/CRO collaborationをするうえで役割分担を明確にすることが重要で、このための準備に数か月かかっています。Sponsor, ARO, CROが実際に何をやるのかを綿密に取り決めた上で役割分担を明確にして試験に入りました。これがなければせっかくの優れたARO, CROであろうともうまく使えなかったでしょう。

NLIには、各地域での施設のエントリーを改善するためのコミュニケーションをうまく取ってもらいました。試験を順調に進めたいいくつかの要因の中で、薬事当局からの要望への対応も挙げられ

ます。地域毎に要望が異なることは多かったのですが、お互いの違いを認識した上で、それぞれの国で対応せざるをえませんでした。

Medical practiceとしてはPT-INRのレンジが日本は少し異なっており、少し低めに設定されています。Protocolの上ではINRが2.0～3.0の範囲を設定することで統一は取れています。私たちがこういう大規模試験を動かすのは初めての経験でしたし、まだ結果も出ていませんので最終的に成功するかどうかわかりませんが、少なくとも存在する機能を有効に使いながら試験を進めることができたと思っております。

4. Early stage clinical trial

次に今日の本題のearly stage clinical trialについてお話しします (Table 2)。初期臨床試験といっても定義によって話が変わってきますので、最初に定義付けを明確にする必要があると思えます。Phase I から microdosing, Phase Ib, Phase IIa, POC 試験, POM 試験, いろいろあると思えますが、私たちが考える early stage clinical trial は POC 試験, POM 試験を主に指します。その中でも私たちが使った手は invasive POC 試験です。ヒトでの *ex vivo* thrombosis 誘導試験, あるいは shed blood といって腕をカットしたときの流血中のバイオマーカーを見るという2つの試験をやりました。

Table 2 Early stage clinical trial-1

<p>☒ Definition of Early Stage Clinical Trial Phase I, PK/PD, Micro-dosing, Phase Ib, Phase IIa, PoC Study, PoM study</p> <p>☒ Narrow definition of Early Stage Clinical Trial PoC, PoM Study</p> <ul style="list-style-type: none"> • Invasive PoC study <ul style="list-style-type: none"> — human <i>ex vivo</i> thrombosis — shed blood — LPS challenge • Biomarker study

侵襲的な試験ですが、以前ほかのプロジェクトでやろうとしたことがある LPS (lipopolysaccharides) challenge という試験よりは侵襲性の程度はまだ軽いと思います。LPS challenge は微量の LPS をヒトに投与し、人為的に体の中で cytokine storm を起こす侵襲度の高い試験ですが、海外では結構やられているようです。そこまで侵襲性は強くないけれども、健康なボランティアの方に多少出血をしていただくような試験をやって、POC を取ろうとしてきました。もちろん bio-marker もその中で見ようということです。

5. *Ex vivo* perfusion chamber system と shed blood

実際にやった2つの試験をご紹介します (Fig. 5)。この図に *ex vivo* perfusion chamber system を示しております。中央のグレーのところにブタの血管の中膜を張った perfusion chamber が3つ並んでいます。図式するために直線的に並んでいます。直列ではなく、並列に3つ並んでいます。ヒトの腕から catheter を通し、血液をポンプで引っ張ってきて、15分間血液を流している間に何も薬剤が入っていなければ perfusion chamber 中で血液が固まって血栓となります。その15分間に50cc ぐらいの血液を流すのですから、それなりの invasive study です。

この試験において、edoxaban 60mg の投与前後の血栓量を測定します、しかも perfusion chamber の shear rate を高いものと低いものにし、静脈血栓と動脈血栓の両方を同時に評価できる仕組みです (Fig. 6)。薬を飲む前を100とし、薬を飲んだ後にどうなるかを見たのがこのデータです。この評価系は強力な血栓惹起性がありますので、薬剤の効果はわずかにしか出て来ないのが一般的です。Edoxaban を服用することによって、血栓形成は有意に抑制されることが示されました。個体差も結構ありますので、この試験では10例のボランティアを使った試験です。

C_{max} が得られる1.5時間、あるいはその後の5

Fig. 5 *Ex vivo* perfusion chamber system

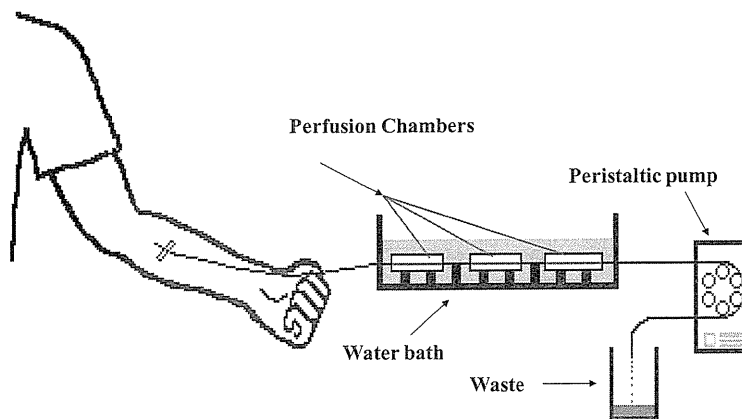
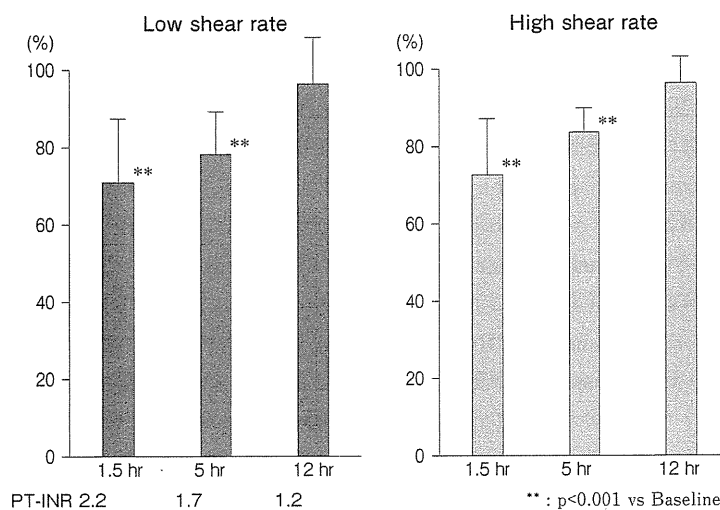


Fig. 6 Effect of edoxaban (60 mg) on *ex vivo* thrombosis

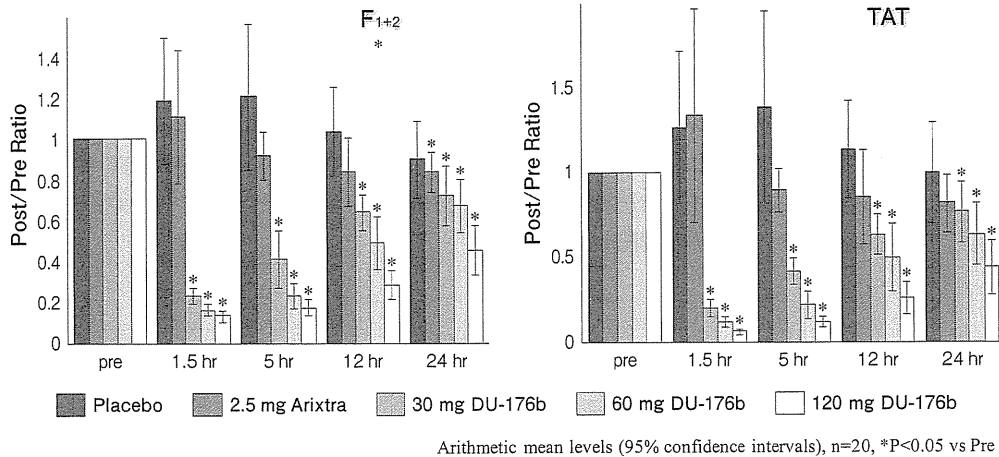


時間あたりはきれいに high shear でも low shear でも抑制できます。この試験から、確かにこの薬剤はヒトでも有効に作用することが推測されました。私たちはこのような試験こそが、薬剤の POC を取ることのできる初期臨床試験と考えております。

もう1つは shed blood です (Fig. 7)。腕に少し傷をつけ、血液を直接 tissue factor にさらすことによって thrombin 生成の指標である F₁₊₂ とか、

TAT (Thrombin-antithrombin III complex) が増えます。それに対し edoxaban の 30mg, 60mg, 120mg がどのような作用をしているかを見たデータです。Biomarker としては効果が見やすい試験系で、12時間でも有意に抑制が見られました。これもまた薬剤がヒトでも奏功することを見極めることが可能で、自信をもって、Phase II b, Phase III に進むことができました。

Fig. 7 Thrombin generation in shed blood



6. まとめ

今日の early stage clinical trial に関し (Table 3), Phase I 試験は各極で同時に進めることも可能ですが、ただし開発初期の成功確率は必ずしも高くないので、いきなり全ての極でやることは難しいと思います。とにかく1個世界のどこかで実

施し、それに基づいてPOC 試験, POM 試験を動かします。それを動かす場所は最も速く実施できるのであれば、世界中のいずれであっても構わないと思います。

今回ご紹介した2つのPOC 試験は片方がアメリカ, 片方はイギリスで実施しました。このような海外でPOC 試験, POM 試験を実施するためには最初のPhase I も海外で実施する必要がありました。当時はまだCTA (clinical trial application) が必要ではありませんでしたのでイギリスでPhase I をやりました。その結果に基づいてアメリカはPOC 試験からスタートしました。

侵襲性の高いPOC 試験, POM 試験は次の段階に進む際に役に立つと思います。本当は患者さんを使ったPhase IIa 試験でしっかりとデータが取れるに越したことはないですが、AFの患者での脳梗塞の予防というような適応症では有効性を見るために2万例が必要ですので、Phase IIa では有効性のシグナルは検出できません。したがって、このようなPOC 試験が絶対に必要でした。侵襲的試験を日本で実施するためには、倫理委員会の理解や医師・ボランティアの意識の変化などが必要です。各極からのPhase I の結果はglobal study を動かすうえで有用でした。POC, POM の結果が出るまでに各極のPhase I を終えておくこ

Table 3 Early stage clinical trial-2

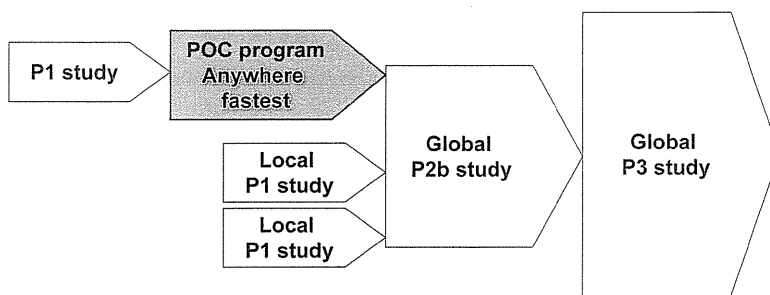
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Phase I study may be started simultaneously in each region, however preferable to be restricted in a region in case of low or uncertain probability of success. ◆ PoC/PoM study should be conducted at the fastest doable region(s). ◆ Invasive PoC/PoM study would be a preferable clinical model to consider Go/No Go decision. <ul style="list-style-type: none"> ⇒ change paradigm to be accepted by IRB in Japan ◆ Phase I results (PK/PD and safety) in each region guarantees to start global late stage studies. ◆ Phase I results need to be obtained by the end of PoC/PoM to facilitate global Phase IIb study smoothly.

とで、速やかにピボタル試験に入っていくことが可能だろうと思います。先ほどの演者の方は日本でPhase Iをやらなくては次に入れられないというお話をされていましたが、安心してピボタル試験を開始させるために、急がば回れ的にやることの意味はかなり大きいだろうと思います。

最後に model case として (Fig. 8), 当初考えていた進め方をここに示します。本来は国際共同試

験としてPhase IIbからスタートしたいと考えておりました。そのためにPhase Iは各極でやるべきでしょう。ひょっとしたらlocal Phase Iは西洋と日本を含むアジアの2つでよいのかもしれませんが、そのへんは少しmodificationがありますが、私たちはこのようなやり方でグローバル試験を進めていきたいと考えています。

Fig. 8 Model case



* * *

スタッフ、次に患者も含め健康被験者を含め被験者のリクルートが必要です。必要なものはきちんと調達できなければいけません。適切な予算管理、適切なスケジュール作成と臨機応変な修正、そしてリスクの予測とリスク回避の対策が必要になります。

2. リスクの考え方

リスクの考え方ですが、我々臨床施設にいるスタッフにとってリスクは一般的に被験者の有害事象を考えがちです。早期の場合のリスクは施設の問題、スタッフの問題、被験者の問題、物品の供給の問題、予算の問題、スケジュールの問題、あらゆるところにリスクが存在します。後期の場合と比べ、同時に複数もしくは一度にすべての被験者を対象に試験を実施するために、発生したリスクは非常に大きな影響を与えます。リスクがきちんと回避された状態でスタートしなければ、確実にスケジュールに影響が出て、被験者の安全性に影響が出てくる可能性があります。

早期臨床試験を行うスタッフのスキルは何が必要なのか。早期なので臨床薬理の知識は必ず必要です。臨床的なスキルと知識、製剤的な知識、GCP (Good Clinical Practice) の知識、データマネジメント、コミュニケーション、mature sense、科学的、倫理的なものの考え方のバランスが取れていることが大切です。

3. チーム作りのポイント

個々のスタッフがスキルだけでなくチームとして機能することが重要です。チームを形成し効果的に運営するには目的を共有していることが大事です。また、情報をきちんと共有し、ルールを作って、適切な役割分担ができています。そこで我々はプロジェクトマネジメントのスキル、知識を導入しています。

米国プロジェクトマネジメント協会が提唱するPMBOK (Project Management Body of Knowledge)

という知識領域がありますが、9つの知識エリアから構成されています。プロジェクトの統合マネジメント、scopeのマネジメント、スケジュール管理、コスト管理、品質管理、人的資源のマネジメント、コミュニケーションのマネジメント、リスクマネジメント、調達のマネジメントという9つです。

早期の場合は医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師、事務員、その他さまざまな職種の方が関わってきます。他職種で構成される場合にそれぞれの職種間でさまざまな業務が発生してきます。それをプロジェクトマネージャーが全体を統合します。

4. データ管理

実際のオペレーションについては、quality management, qualityに焦点を当ててお話しします。早期臨床試験施設においても、日本の単施設の試験であっても、その後グローバルのPhase II, Phase IIIが控えているために、海外の当局の査察の対象になる試験が増えています。そこで、後期試験と同様に、早期試験でもグローバルの視点を導入する必要が出てきています。

Data qualityの構成要素については、ALCOA (Attributable, Legible/readable, Contemporaneous, Original, Accurate) + CCEA (Complete, Consistent, Enduring, Available when needed)がよく言われます。Fig. 2は具体的なデータを示しています。データが出てきますと、必ずconfirmed day and signatureというスタンプを押します。そこに医師のサイン、日付、時間を入れ、基準値以外のものが出てきた場合は医師が必ずコメントを残します。心電図のデータも同様に医師がサインをし、日付、時間を書き、コメントを残します (Fig. 3)。心電図の場合は感熱紙ですので必ずコピーを取りますが、コピーを誰がいつ取ったのか、certified copyというデータ保存の仕方を行っています。

カルテも同様にコピーを取った場合はcertified