

とが他の難病と比較してこの病気の研究が進みにくい1つの原因になっているのではないのでしょうか。日本で積極的に取り組まないとこの問題の解決に進まないことが1つの特徴です。

2. HAM の病態と臨床的特徴

HAM の病態を理解するためにはまず病理の特徴を理解することが重要です[スライド3]。胸髄に左右対称の炎症細胞の浸潤と変性のあることが病理学的特徴です。さらに鏡拡大すると血管周囲に炎症細胞の浸潤のあることがわかっています。脊髄、特に胸髄の中・下部を中心とした慢性炎症のあることが病態の特徴です。

さらに詳しく血管周囲の炎症部位を見ると、感染細胞が浸潤している細胞に認めます[スライド4]。ウイルスに感染した細胞が慢性炎症の要因として重要であることがこれまでの病態研究でわかっています。

これまでいろいろな病態研究がされていますので簡単にシェーマでまとめました[スライド5]。ウイルスに感染した細胞が血液中に多いことがHAMの特徴です。これが脊髄中に浸潤し、そこで炎症を引き起こし、炎症性 cytokine を発現し、周辺の細胞が chemokine などの遊走因子を出し、炎症細胞、感染細胞がさらに migrate します。炎症の負のサイクル、inflammatory なループを形成し、chronic inflammation、慢性炎症を引き起こします。それによって脊髄の組織されることがHAMの主な病態と考えられています。

今度は臨床的な特徴です[スライド6]。HAMの8割ぐらいの患者さんはとてもゆっくり進行する特徴があります。10年、20年という経過で車椅子レベルになるという進行をたどります。緩徐進行群の中にもバリエーション、個人差があります。発症して2年以内に車椅子レベルになる急速進行群も10%以下の患者さんにいます。一方20年ぐらい経過しても杖なしで歩けるぐらい軽症の場合もあります。経過が長い特徴と経過の個人差が大きい特徴があります。

3. HAM の biomarker

この特徴を踏まえ、HAM患者さんの治療戦略をいかに立てるかです[スライド7]。経過は様々なので、できるだけ早く疾患活動性を判定し、経過、疾患活動性に応じ、治療を実

施します。できるだけ長期になってもよい状態を維持できることが治療の目標になります。治療の最終目標は長期予後の改善で、これを見据えた治療戦略が必要です。そのためには長期予後、経過と関連する **biomarker** の情報が必要です。経過、疾患活動性に応じた治療成績に関するエビデンスを作ることがさらに必要です。

今日のテーマは **surrogate endpoint** です[スライド 8]。HAM ではまだ **surrogate endpoint** が確立されていませんがどうやって確立していくのか、特に **biomarker** に絞ってお話しします。HAM は歩行障害などが数十年かけて緩徐に進行し、最終的に歩行不能となります。治療の最終目標、**true endpoint** は長期予後の改善です。これを標的に臨床試験をデザインすることは非現実的です。最終 **endpoint** と統計学的に相関し、かつ定量性の高い **surrogate marker** を決定し、その改善を代替 **endpoint** とした試験の実施が理想的です。

それを目指しているのですが、現時点では治療効果を判定するための標準的な臨床的評価指標が確立していない、標準的な **biomarker**すら確立していません。**Biomarker**、臨床的評価指標に関する研究をしっかりと進めていかなければいけません。

そのための取り組みをご紹介します[スライド 9]。**Biomarker** は **prognostic biomarker** と **predictive biomarker** があり、**surrogate endpoint** があります[スライド 10]。**Prognostic biomarker** は予後を予測する因子、**predictive biomarker** は治療効果を予測する因子と定義づけられています。**Surrogate endpoint** は実験的治療の **clinical endpoint** に対する効果をより早く、より高感度に評価できることを求められている **marker** と考えられています。

4. **prognostic marker** の候補

これらの **marker** をどのように同定し、**validate** していくかです[スライド 11]。**Prognostic biomarker** は将来 **surrogate endpoint** につながる **marker** と思われませんが、その候補は比較的容易に、後ろ向き研究でも同定可能であると考えられます。しかしその後マルチセンターの **validation** か、**cross-validation** が必要で、臨床試験におけるランダム化前向き試験が必要です。

Surrogate endpoint は **true endpoint** が予測可能でないといけません。**Surrogate marker** に対する治療効果が **true endpoint** に対する効果と相関していることを示さない

といけません。同定と並行し、臨床試験を通し、きちんと証明する作業が必要になります。

Candidate prognostic biomarker を見つける取り組みを進めています[スライド 12]。HAM の主な病態はウイルス量が増え、それによって脊髄の慢性炎症が起こり、脊髄の変性が起こります。これまでのいろいろな研究で HAM の患者さん、末梢血中のウイルス量を定量すると高いとか、血清中、髄液中の **cytokine**、**chemokine**、いろいろな **mediator** が高いという報告はあります。こういう候補のうちどれが本当に **prognostic biomarker** として有用であるかという検証に関するデータはまだ少ないのです。

フランスのグループは末梢血のウイルス量が予後と相関するという報告を出しています[スライド 13]。100 例の無治療 HAM 患者さんを、進行の早い群と進行の遅い群に分け、ウイルス量の違いを検討しています。ウイルス量は進行の早い群で高い、すなわちウイルス量の高い患者ほど進行が早いことを統計学的に証明しています。しかし高ウイルス量の進行群に対する **predictive value** は 55%と低かったのです。必ずしも感度特異度は高くないという報告が出ています。これはよいデザインで実施された研究です。

我々は過去 4 年間で重症度が 3 grade 以上悪化する悪化群と 1 grade 以下しか悪化しない安定群に無治療 HAM 患者さんを群分けし、この 2 群で様々な **biomarker** の候補となる分子を調べました[スライド 14]。

これ以外にもたくさん調べました[スライド 15]。ウイルス量は悪化群と安定群で有意差がありました。もっと高い有意差があったのは髄液中の **CXCL10** (**C-X-C motif chemokine 10**) という **chemokine** 濃度と **Neopterin** 濃度、髄液の細胞数でした。細胞数は感度が低いです。この 2 つがよい **marker** であることを無治療 30 例の **training set** で検証し、23 例でまったく同じ結果が出ています。このように **cross validation** を行いました。

5. HAM の国際共同臨床研究チーム

Biomarker の候補を同定したところまで来ましたが、次に多施設による前向き臨床試験での検証が必要になってきます。そこで国際共同臨床研究チームを結成しています[スライド 16]。アメリカの NIH (**National Institutes of Health**)、イギリス、ブラジル、日本の研究者が参加し、**clinical trial** を推進する **HAM clinical trial study grope** を結成しています。

国際共同で実施することによって高いエビデンスレベルが得られます。しかも前向きの

臨床試験によって biomarker を検証し、緩徐進行群で本当に steroid が有効なのかというまだ question である部分を検証し、国際標準の outcome 評価法を決定する形です。この結果は臨床の現場に還元できる治療エビデンスを創出できるのではないかと考えます。

これが国際臨床試験の protocol の骨子です[スライド 17]。目的は臨床的増悪と相関する prognostic biomarker を明らかにする、症状の悪化防止における Steroid 治療の有効性を検討することです。ここで試験に参加し、同時に臨床評価、血液検査、髄液検査、画像検査など、いろいろなデータを収集します。

そこから経過を観察し、急速に進行する群は steroid pulse です。これは世界共通でだいたい合意されています。この群はこの治療を open label で行います。進行が遅い、見られない群と緩徐進行が認められる群が出てきます。非進行群には best standard care をすることになっています。緩徐進行群は steroid が長期予後を改善するかどうかの明確なエビデンスがありませんので、二重盲検のプラセボ対象比較試験を行います。データを取って経過が出てきますので、その情報をもとにどういう marker が経過と関連し、prognostic biomarker として有用であるかを見る、探すというデザインになっています。

こういうデータは臨床的な評価指標の経時的な変化も観察することができますし、情報収集ができます。各 biomarker の経時的な変動、biomarker と進行度の相関も見られます。治療によって biomarker の変動と臨床的な効果との相関関係に関する情報収集が可能になります。炎症がどれぐらい HAM に影響しているかを biomarker も含め、見ていくサイエンティフィックな研究になっています。この情報は将来の HAM の臨床試験、治験を実施するうえで重要な情報基盤になると思います。

ウイルス量のインパクトについてです[スライド 18]。今は脊髄の炎症を抑えることになっていますが、感染細胞、根本的な原因を抑えることは実現していません[スライド 19]。根本である感染細胞を標的とした治療薬の開発が必要で、機能の改善だけでなく、生命予後の改善、ATL の発症予防にもつながるだろうと考えられています。

ウイルス量が下がると本当に臨床効果はあるのか、ウイルス量が下がると脊髄の炎症が軽減するのか、臨床的な効果が得られるにはどれぐらい下がればいいのか、HAM の surrogate marker となりうるのか、これまでウイルス量を劇的に下げる治療薬が存在しなかったためにこういうことはまったく検証することができませんでした[スライド 20]。

抗 CCR4 (C-C chemokine receptor type 4) 抗体、感染細胞に特異的に発現している分子を同定し、これに対する抗体が有用であることを実験的に証明しました[スライド 21]。

これは昨年度 ATL (Adult T-cell leukemia/lymphoma) に保険承認された薬剤です[スライド 22]。投与と同時に ATL の細胞はほとんどゼロになる画期的な薬です。

6. 日本発 HAM 革新的新薬創出を目指して

この医師主導治験に向け、プロトコルを作成し、PMDA (医薬品医療機器総合機構) の対面助言も終了しています[スライド 23]。今後は医師主導治験を実施し、できれば日本発の HAM の革新的な新薬創出につなげたいと考えます。

患者数は少なく、難治性疾患なので phase I、phase II a、phase III b と分けるのではなく、phase I/II a というデザインでできるだけ早く患者さんに試験を届けるよう考えています[スライド 24]。症例集積性を向上させるために HAM 患者登録システムを開設しました[スライド 25]。半年で約 400 名の患者からの申し込みがありました。全国の HAM 患者の切実な願いを反映しています。

ウイルスに対する治療、steroid に対する治療、biomarker の前向きな検証を臨床試験で検証する、その他の臨床データの蓄積を通し、適切な治療効果判定方法を確立していくよう取り組んでいます[スライド 26]。HAM の臨床的な outcome measure については、次の機会があればご紹介いたします[スライド 27]。

神経疾患の臨床試験におけるエンドポイントとバイオマーカー

Endpoints and biomarkers in clinical trial of neurological disorders

勝野 雅央

Masahisa Katsuno

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科

Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

1. 神経変性疾患とは

私どもが対象としている疾患は神経変性疾患です[スライド 1]。Alzheimer 病、Parkinson 病などを含む疾患で、特定の神経細胞が死滅することによって進行性・難治性神経障害が起きます。そのため認知症、ねたきりの原因となります。根本治療法がなく、患者さん、家族、社会への負担が大きい状況になっています。

こうした神経変性疾患には病理学的に共通点があることが最近わかってきています[スライド 3]。異常な蛋白質が神経の中、あるいは周囲にたまることです。代表例は Alzheimer 病の Tau、Amyloid β 、Parkinson 病の α -synuclein という蛋白質です。

こういうものが神経細胞の中、周囲にたまってくると神経細胞の機能障害を起こし、それがひいては細胞死、neuron の脱落につながると考えられています[スライド 4]。

こういうことがわかってきたことで治療法の開発に大きな変化が起きています[スライド 5]。これまで神経変性疾患に使っていた薬は神経細胞が弱って死んだために不足する神経伝達物質を補う、たとえば Parkinson 病だと Dopamine が減るので Dopamine を入れる、補充するという補充療法でした。最近はその手前のところでメカニズムを解明し、神経が死なないように守る治療、disease-modifying therapy が開発されています。そちらにパラダイムシフトしているのが現状です。

2. Alzheimer 病と Amyloid β

実例を 1 つお示しします[スライド 6]。Alzheimer 病は脳が萎縮する病気です。脳の中

に Amyloid β 、古くは老人斑と言われた異常な蛋白質がたまっていることが知られています。こうしたものは病理学的に最初の Alzheimer 医師による報告で 100 年以上前にわかっていました[スライド 7]。その正体が Amyloid β という蛋白質であることがわかったのは 30 年前です。ただこの時点では悪者なのかどうかがよくわかりませんでした。

1990 年代に 2 つの大きな遺伝子が見つかりました。APP (Amyloid precursor protein)、Presenilin 1、Presenilin 2 です。こういうものが家族性 Alzheimer 病の原因遺伝子になることがわかりました。APP は Amyloid β の材料になる蛋白質です。Presenilin はそれを切り出すはさみの役割をしていることがわかりました。Amyloid β の材料、そのはさみが異常になると Alzheimer 病になるということですから、Amyloid β は Alzheimer 病の病態に深くかかわっている原因と考えてよいだろうとみんなが考え、Amyloid 仮説が定着しました。

Amyloid 仮説に基づいて現在さまざまな薬が開発されています[スライド 8]。特に開発が進んでいるのは Amyloid β が沈着、凝集するのを抑える薬です。たとえばワクチンとか、Monoclonal 抗体の開発が進んでいます。

これは Alzheimer 病のモデルマウスです[スライド 9]。モデルマウスは老化に伴って 12 か月から 18 か月で、老人斑、Amyloid β が脳の中にたまってきます。しかしワクチンを投与するとほとんどたまらないことがわかっています。

9 個のパネルの左上だけが治療していない患者さんの脳です[スライド 10]。茶色のドットがたくさん見えますが、老人斑です。残りの患者さんはワクチンを投与されている方です。真ん中の方を除いてほとんどの例で Amyloid β 、老人斑の減っていることがわかります。このようにワクチンを使えば Amyloid β がたまらなくなることがヒトでもわかってきました。

それが本当に患者さんの臨床予後に影響しているかです[スライド 11]。たとえば生存、認知症の進行度合いを見ても、ワクチンを打った方と打っていない方で十分な差がわかっていないのが現状です。Monoclonal 抗体もすごい勢いで開発されていますが、残念ながら第Ⅲ相臨床試験で primary endpoint が出なかったことが報告されています。

3. 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

私どもの研究ではもう少し稀な病気、球脊髄性筋萎縮症、SBMA (Spinal and Bulbar

Muscular Atrophy) という疾患を扱っています[スライド 12]。これは男性のみに発症する疾患です。運動神経がどんどん衰えていく疾患です。そのために患者さんは筋力低下、筋萎縮を呈し、血性 CK (Creatine kinase) が高値になることが知られています。この疾患の原因は Androgen 受容体遺伝子の異常です。CAG 繰り返し塩基配列が異常に延びることが知られています。単一遺伝子疾患です。

病理学的にはこの遺伝子異常によって起こる変異 Androgen 受容体が核の中に蓄積し、そのことによって運動ニューロンが死んでいく、脱落していくことが知られています。患者さんの写真を見ると筋萎縮、舌の萎縮のあることがおわかりいただけると思います。これは嚥下造影検査の結果です。バリウムを少し飲み込んでいただいて喉の通過を見ると患者さんはバリウムが喉に引っかかってたまっている、うまく飲み込めていないことがわかります。病理学的には変異 Androgen 受容体が運動ニューロン、陰囊の皮膚、核の中に蓄積しています。

我々はこの動物モデルを作り、病態を解析しました[スライド 13]。この病気は男性ホルモンである Testosterone が重要な役割であることを明らかにしました。原因となる変異 Androgen 受容体は男性ホルモンである Testosterone と結合することによって核の中に蓄積します。男性ホルモンをわざと減らすと核の中に蓄積せず、病気にならないことがわかりました。これをこの病気が男性だけに起こる原因であると考えました。

薬で何とかならないかということで男性ホルモンを減らす治療をマウスモデルで行いました[スライド 14]。これは Leuprorelin という Testosterone、男性ホルモンを抑える薬を使った結果です。マウスにおいて異常な Androgen 受容体の蓄積をこの薬が抑え、筋萎縮を改善し、運動機能、生存期間を著しく改善することがわかりました。

4. Leuprorelin の第Ⅲ相試験の結果

これを第Ⅱ相臨床試験、第Ⅲ相臨床試験へと進めました[スライド 15]。特に第Ⅲ相試験は多施設共同の医師主導治験として行いました。我々が中心となり、厚生労働科学研究費をいただいて 14 施設の多施設共同で行いました。

1 年間、48 週間の placebo 対照の二重盲検ののち、2 年間の継続試験をオープンで行いました[スライド 16]。主要評価項目は嚥下造影でバリウムがどのぐらい喉にたまっているか、咽頭部のバリウム残留率です。結果的に 204 名に集まっていたいただき、試験を行いました

た。これは全国で HAM の半分ぐらい、1000 から 2000 人ぐらいの患者さんしかいない稀な病気です。

その結果がこちらです[スライド 17]。副次評価は陰囊皮膚における変異 Androgen 受容体の蓄積の度合い、どれぐらい核の中に蓄積しているかという度合いをカウントしたもの、血性の Creatine kinase という biomarker は Leuprorelin によって有意に改善することがわかりました。残念ながら主要評価項目では有意な差を見ることができませんでした。有意に見えますが、調整解析をすると有意差がない結果でした。

これはそのグラフです[スライド 18]。全体の患者さんで見た結果は placebo 群と Leuprorelin 群において咽頭部のバリウム残留率の有意差が出ませんでした。しかしサブグループ解析をやると罹病期間が 10 年未満の患者さんだけに絞ると placebo 群と Leuprorelin 群で有意差の出ることがわかりました。これは発症からあまり時間のたっていない early のケースであれば薬が有効でないかと示唆するものと思われれます。

5. 動物とヒトの間の“死の谷”

Alzheimer 病、SBMA、いずれにおいても動物ではよい結果がいろいろ出ていますが、臨床試験に進めるとなかなかよい結果が出ないのが現状です[スライド 19]。我々は動物とヒトの間に深い死の谷が横たわっていると感じます。何とかここを越えることが我々の現在の使命です。そもそもなぜここに深い谷があるかを考えなければいけません。

その 1 つの要因が補充療法と我々が取り組んでいる disease-modifying therapy の違いです[スライド 20]。補充療法は Parkinson 病に L-dopa という薬を使います。何もしなければ時間とともに患者さんの症状が悪くなりますが、L-dopa を入れると症状がよくなります。そのうちだんだん効かなくなりますが、少なくとも初期には薬を使った群と使わない群で大きな差が出ます。

Disease-modifying therapy では徐々に進行するのをスローダウンする治療になります。使ったときと使っていないときの差がとても小さくなります。この差を見極める、見いだすような鋭敏な endpoint が必要です。そもそもこの疾患が何もしなかったときにどういうラインをたどるのかという自然歴の情報が重要になります。

6. endpoint は何か

Endpoint を何にしたらよいのか、何が鋭敏なのか、答えはありません[スライド 21]。神経変性においては様々な endpoint が考えられています。イベント、臨床的重症度、biomarker です。イベントは緩徐進行性の疾患だと判定までに時間がかかります。biomarker はまだ臨床症状との対応に不明な点が多く、欠点があります。一般的に現在は臨床的重症度で質問用紙を使って患者さんに質問をして点数をつけるスコアがよく使われています。

我々がやっているような運動機能が弱る疾患で考えます[スライド 22]。スコアを使うことで患者さんにいろいろ質問し、5 段階評価で点をつけます。嚥下、呼吸、手足、いろいろな運動機能に点数をつけることができます。それを合わせることで全般的に評価できます。

例えば嚥下造影のように嚥下に特化した endpoint、あるいは 6 分間歩行のように歩行だけを見る部分的な運動機能を見る評価項目もあります。一見すると全般的に評価できるほうがよい endpoint のように思われます。現在やられている臨床試験の多くはこういうものを使っています。

7. 問題点

ただここには 1 つ落とし穴があります。それは placebo 効果です[スライド 23]。6 分間歩行検査と ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised) で 1 年間の患者さんの変化を見ています。黒いラインは何も治療していない、普通に通院している方のデータです。点線は我々の医師主導治験で placebo 群に割り付けられた方のデータです。

1 年間の変化を見ると 6 分間歩行は両群にまったく変化がありません。同じように 2、3% ぐらい悪くなります。ALSFRS-R を見ると何もしていない方は年間で 2、3% 悪化します。placebo を投与された方はほとんど悪化しないことがわかります。本来であれば悪くなることを placebo によってマスクされている可能性があります。特に患者さんに質問をして点数をつける機能スコアでは placebo 効果が生じやすいのではないかと思われます。

もう 1 つの問題はいつ治療を開始するかです[スライド 24]。発症から時間の短い患者さんで有意差が出ることを Leuprorelin で先ほどお話ししました。こういうことは発症前、

早期に治療介入することを示唆しています。神経にいろいろな蛋白質がたまって弱って死んでいく、死んでくるあたりで自覚症状が出てくると考えられます。症状が出るよりも前の段階ですでに神経は機能低下を起こしています。さらにその前に病理学的変化がすでに起きていると考えられます。患者さんが発症を自覚して病院に来たときにはすでに神経変性の過程は進んでいる可能性が高いです。

8. ヒントは自然歴

こういうことから Alzheimer 病では発症前のキャリアを対象とした preventive trial がすでに企画されていると聞いています[スライド 25]。初期の方の臨床試験をする場合、自覚症状がほとんどない段階で何をもって評価するのか、何をもって薬が効いたと考えるのかとなります[スライド 26]。どういう評価指標、endpoint を使えば病初期の状態を見られるのかが問題になります。そのとき 1 つのヒントになるのが自然歴です。

これは SBMA の自然歴です。横軸に罹病期間です。つながっている線は個々の患者さんの 3 年間の自然歴を表しています。こういうものを使って発症した頃にどれぐらいの重症度であったかを推定します。運動機能スコアを使うと点数は正常、あるいは正常より上になります。発症したときにはまったく運動に問題がないことになります。

ところが 6 分間歩行を使って同じように発症時を推定すると 500 程度になります。これはすでに正常値より落ちていることになります。こういう endpoint を使うことによって発症の間もない頃、場合によっては発症前の段階で運動機能の変化をとらえることができるのではないかと考えられます。

こういう試みは Alzheimer 病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) で数々やられています[スライド 27]。遺伝子変異を持ったキャリアの方が発症する前に Alzheimer 病だと Amyloid がたまっている、脳の中では海馬が発症前から萎縮してくると報告されています。

Alzheimer 病では Amyloid に限らず Tau においても知られています[スライド 28]。すべて発症前からこういうものが変化してくると言われています。こういうものは発症前、早期の診断にも使えますし、surrogate endpoint に使える可能性もあります。ただし endpoint への治療効果が臨床効果と対応するかどうかは今後見なければいけない課題と考えられます。

Biomarker を利用するもう 1 つの利点があります[スライド 29]。それは先ほどの深い谷

を越えるための動物からヒトへの橋渡しです。我々の経験を少し紹介します。尿中 8-OHdG (8-Hydroxydeoxyguanosine)、酸化ストレスの marker があります。SBMA の患者さんで測るとコントロールより上がっています。この marker が高ければ高いほど、酸化ストレスが強ければ強いほど 6 分間歩行が悪いデータも出ています。

これをマウスモデルで見ると同じように正常のマウスに比べ、モデルマウスで上がっていることがわかりました。ヒトでも、マウスでも異常が出るような biomarker を使えば動物実験と臨床試験がある程度同じ物差しで比較し、検討することができると考えられます。こういうものが橋渡しの一役を買ってくれる可能性があるのではないかと考えます。

9. まとめ

まとめです[スライド 30]。神経変性疾患に対する translational research の現状をお話しさせていただきました。異常蛋白質の蓄積を中心とする病態解明が進み、病態を抑える治療法、disease-modifying therapy が開発されています。ただ基礎研究でうまくいっても、臨床ではなかなかうまくいかない現状があります。今後これを乗り越えていかなければいけません。そのためには endpoint、biomarker の開発、発症前/早期に治療を開始すること、発症前を含めた自然歴の解析、こういうことが必要です。これから介入試験の経験を積み重ね、こういうところを検証していく必要があります。

最後になりましたが、名古屋大学神経内科の祖父江元教授をはじめ、本研究に参加していただいた多くの皆様にこの場を借りて厚く御礼を申し上げます[スライド 31]。

サロゲートエンドポイントを医薬品評価にどう利用するか？

How to use surrogate endpoints in drug evaluation

小宮山 靖

Osamu Komiyama

日本製薬工業協会医薬品評価委員会データサイエンス部会

Data Science Expert Committee, Drug Evaluation Committee, JPMA

1. surrogate endpoint と biomarker

Surrogate endpoint と biomarker の利用についてお話しします[スライド 1]。業界側も surrogate endpoint、biomarker の開発に協力することは必要です。

ヒトの体の中でいろいろな反応プロセスが進んでいます[スライド 2]。ネットワークの状態になっています。最終的に観察できるのは outcome になります。製薬企業は医薬品などの介入はどのように影響を及ぼすのかが興味になります。体の中ではたくさんの反応が起きています。究極の課題は生体内の詳細反応過程を知ることです。1 つ 1 つの反応に一喜一憂するのではなく、全体としてのネットワークのパターンを経時的に捉えていくことが本当は必要なことです。

これは定義です[スライド 3]。Institute of Medicine の冊子から取っています。これらの反応経路の中で正常な生物学的プロセス、発病プロセス、介入に対する薬理学的な反応のインジケータとして客観的に測定され、評価される特性が biomarker と定義されています。

同じ本に surrogate endpoint は何かが定義されています[スライド 4]。Biomarkerのうち臨床的な endpoint、outcome の代用とすることを意図したものが surrogate endpoint であると定義されています。Surrogate endpoint は biomarker の部分集合、サブセットになります。

2. Prentice 基準

Surrogate endpoint の統計学的 validation のための基準は 1980 年の Prentice が提唱した基準です[スライド 5]。Prentice 基準と呼ばれています。70 ページにわたる、よい日本語のものを私たちが作りました。アカデミアの方の間でも評価の高い冊子です。まだ残っているので興味のある方は買ってください。医薬出版センターで買えます。

Prentice 基準は因果推論の枠組みにはめ、きっちり決めた基準です。これにばっちり合う surrogate endpoint を決めることを考えたらこの世から surrogate endpoint がなくなるのではないかというぐらいの厳しい基準でした。因果推論の中間変数、intermediate variable に相当するものが完全な surrogate endpoint ですが、およそ存在しない、あるいは証明が困難です。厳密な基準で一般的に使える線を引くことを考えるのは現実的ではありません。程度問題であって、多くの専門家によるコンセンサスを大事にすることも考えてよいのではないのでしょうか。

Prentice 基準をいらないと考えてはまずいのです。原理原則として頭の片隅に置いて考えていただきたいです。考えていなかった pathway があつたときはいちばん厄介です。ところがたいていあります。Prentice 基準がばっちり当てはまることはなかなかないわけです。

3. outcome の推定

医薬品の評価では介入と outcome の関係が最大の興味になります[スライド 6]。介入、入り口と outcome、出口だけを見ては風と桶屋を見ているようなもので不確実性が高いです。薬の効果の証明をすることを考えるとたくさんの症例数が必要で、効率がよくないことになります。我々は臨床的な outcome、surrogate endpoint を指標として薬の効果を測り、その効果の大きさを推定し、数値化します。データは常にばらつきを伴うので推定の背後には必ず統計モデルがあります。

よく使われるモデルはこういう単純なものです[スライド 7]。Y、従属変数に当たるものが何らかの臨床的な outcome です。説明変数として並ぶものは薬のレジメです。用量、薬の種類、placebo などです。説明を補強するために共変量を使います。たとえばベースラインの重症度、前治療の有無、年齢など、説明を補強するために使います。たとえば高齢者のほうが効き目は悪いとか、ベースラインの高い人はなかなか効果が出にくいとかです。

これは一般的に言う共分散分析モデルに相当します。あとは誤差があります。誤差が小

さいほど精度の高い推定が行えることになります。誤差は相対的な概念です。これ以上は反応の要因として深く追求せず、全部まとめて誤差とみなし、特定の確立分布、たとえば正規分布とかに従うと仮定するという思考の停止を意味します。

誤差の正体は何かです[スライド 8]。たとえば施設間のばらつき、評価者のばらつき、測定誤差、個体内のばらつき、日内変動などの揺らぎ、個体間のばらつき、予後因子の分布等があります。これら多くのものは試験デザイン、実施上の工夫である程度克服できる部分もあります。測定機器を共通化する、中央で測定する、中央で判定する、観測者の目線合わせ、トレーニング、マニュアルとか、標準化していくことです。この部分はそういう努力で解決できない問題をたくさん含んでいます。

そこで出てくるものが **biomarker**、**surrogate endpoint** です[スライド 9]。出口に近いものが **surrogate endpoint** ですが、これを従属変数の代わりに用いることになると精度の高い指標を用いることになります。ほかの **biomarker** を説明変数に含めることによって 1 人 1 人の情報を増やし、説明に使えるようにすることになるわけです。**biomarker** の使い方は 2 通りあります[スライド 10]。説明変数として誤差を切り崩す使い方、Y 自体を精度の高いものにする使い方、両方が考えられます。

4. 統計モデルの利用

医薬品の評価において期待される統計モデルの利用です[スライド 11]。モデルに基づいた医薬品開発が最近活発に行われています。**Model-based drug development** と言われています。薬の効果を推定するモデルです。従来のような単純化されたモデルでなく、疾患の経時的な進行まで視野に入れ、予測するモデルを意味します。医薬品の開発はモデル熟成の場です。かちっとモデルが決まるのでなく、情報がアップデートされるごとにモデル自体もアップデートするやり方です。新たな情報が得られるごとにモデルのアップデートを繰り返します。

十分に情報を与えられた意思決定、会社の中の意思決定、前に進めるのか、承認申請したときに承認を与えるかどうかの意思決定にも役立ってます。それが **informed decision making** になります。そういうモデルを使ってモデリング&シミュレーションを次の試験の計画に生かし、成功の可能性が高い試験を立案することに使います。そういう使い方がそうとうされています。

もう1つは個別化医療の話です[スライド 12]。そのために予測 biomarker が大事になります。治療対象となる患者集団の絞り込みにも使えます。有効性が期待できない患者集団、重大な副作用のリスクの高い患者集団を特定するときのツールになりえます。モデルの熟成が開発とともに進み、適度に単純で、予測の精度の高まったモデルは臨床現場で個別化医療を実践するためのツールになりえます。

これは現実には起きていないこと、私が夢を見ていることです[スライド 13]。開発段階でモデルがアップデートされます。適度に単純で予測に役立つ熟成されたモデルがあります。製造販売承認後、市販後にも情報がアップデートされます。重篤な副作用に対するモデルもできあがります。添付文書にはモデル式が書いてあります。重篤な副作用も市販後にモデルの熟成が進んでいきます。

電子カルテにはモデルが組み込まれていて、安全性情報はウイルスソフトの情報更新のように毎日自動的にアップデートされます。患者さんの背景情報を入力、現在の状態を入力するとこの薬が〇〇さんにこのぐらい効く確率は〇〇%、あなたに副作用〇〇が発現する確率は〇〇%と出てきます。こういうことが技術的にも可能であろうということです。

5. まとめ

かつては多くの製薬企業で屋台骨を支えていたのがブロックバスター戦略です[スライド 14]。2010年問題がありましたが、ブロックバスター戦略をとることは難しくなっています。多くの会社は unmet medical needs に移っています。そこで small clinical trials という世界がたくさん出てきています。あらゆる patient recruitment の努力を行っても、真の endpoint での薬効の証明はとうていできないシチュエーションが増えています。単位開発費用、たとえば1000億円あたり上市できた薬の数は減少の一途をたどっています。

そういう現実には直面している我々はもっと効率のよい医薬品評価を行うために精度の高い endpoint の利用が必要になってきます。それは surrogate endpoint の利用です。もう1つは被験者1人あたりの情報量を増やすことです。つまり説明力の高い biomarker の利用です。先ほどの説明変数に biomarker を使うということです。

Biomarker、surrogate endpoint を探求していくことは製薬企業にとってもよい話です[スライド 15]。しかし臨床現場のためにも最終的に必要です。介入と outcome の関係を知ることには我々の興味はあったわけです。1人1人の患者さんの治療を行っている臨床現場

を考えると真の endpoint であるイベントを待って、その患者さんにとって治療のよしあしを評価するわけにはいきません。集団ではよいのですが、その患者さんにとって true endpoint は破壊試験みたいなものです。

望ましくないイベントが起きる前にその兆候を捉え、早期に治療のよしあしを評価できることが望ましいです。目の前の患者さんがどういう道筋をたどっていて、その先に何が待っているのかが早くわかればそれに越したことはないわけです。そのためにも産官学と言っていないでみんなで協力し、surrogate endpoint、予測 biomarker の開発に力を注ぐべきです。これは unmet medical needs だけではありません。真の endpoint で有効性の証明ができる領域であっても、そういう意味では surrogate endpoint、biomarker の研究をもっと積極的にやっていくことが必要なのではないのでしょうか。

皮下脂肪由来（幹）細胞を用いた再生医療の可能性

Adipose-derived regenerative cells -Bench to bedside-

岩畔 英樹

Hideki Iwaguro

サイトリ・セラピューティクス株式会社再生医療開発部

Cytri Therapeutics Inc.

1. 医療技術の進歩

再生医療中でも、皮下脂肪という組織から集められた細胞を用いた臨床研究の動きについてお話ししながら、私自身は、先生方から臨床試験について学ばせていただきたいと考えております[スライド 1]。

まず、医学の発展と医療機器の歴史は常に密着した関係です[スライド 2]。こちらにある機械は、1958年の人工ペースメーカー。現在は手のひらサイズになっている。たった50年ちょっとの間に、これだけの機械が臨床現場で当たり前のように使われる時代を迎えています。臨床現場でのニーズとといいますと、やはり機器の開発。大きさが小さくなっていく、あるいはウエイトが軽くなっていく。そういった発展とともに臨床現場でのニーズも必然的に増えていくということで、やはり密接な関係があります[スライド 3]。

2. 再生医療の概要

再生医療と申しますと、日本発のiPS細胞を見出した山中伸弥教授がノーベル賞を受賞しました。iPS細胞のような細胞を用いていく方法もありますが、体の中にある細胞をいかに臨床現場で集めて使用していくかとなりますと、もともと数が少ない細胞なので、治療に必要な量をどうにかして獲得しなければならないという問題があります[スライド 4]。

上にある *in vivo expansion* 法は、薬剤等を用いて生体内で細胞を増やして、体外に出して移植をしていく方法。下にある *ex vivo expansion* 法は、生体外でこういった培養技

術を用いて得られた細胞で移植をしていく。この2つの方法があります。これは1つの可能性というところで、なるべくこういった工程を経ずに細胞治療ができないかということも1つの課題だったかと思います。

現在、どういった細胞を用いてこういった再生医療を行っていくかというところでは、上にあるES細胞やiPS細胞のグループ、あるいは、我々の体の中にすでに存在している体性幹細胞 (adult stem) を用いて行っていく。このような細胞ソースがあります[スライド 5]。こういった体性幹細胞の中でも、末梢血、臍帯血を中心として進んできた研究は、現在、骨髄由来の細胞を用いた臨床研究、臨床試験が活発に進んでいます。そういった中で我々は、皮下脂肪という組織に注目しました。

3. 脂肪組織由来幹細胞

こちらは2001年の *Tissue Engineering* ですが、皮下脂肪の中に非常に間葉系幹細胞に似た細胞があることが、世界ではじめて同定されました[スライド 6]。当時、日本国内では、骨髄由来の幹細胞を用いた下肢虚血での臨床研究が盛んになり始めた頃で、私自身も、例えば *Journal Club* 等で、まさかという思いの中でこの論文にはじめて出会いました。当時はまだまだ、どういったキャラクターでどういった細胞であるか、深いところまでの研究は行われていませんでしたが、徐々にいろいろな研究が進む中で、非常におもしろい細胞を含んでいました。

現在ゴールドスタンダードになっている骨髄由来の細胞と皮下脂肪由来の細胞は何が違うかといいますと、同じ量から採れてくる細胞数が圧倒的に違います[スライド 7]。それと、骨髄穿刺に比べると患者さんに対する侵襲が、ゼロではないし低いとも言い切れませんが、圧倒的に低いということで、もし同じような細胞であれば、臨床現場でも使える可能性があるのではないか。

そのほか、世界のいろいろな論文で、こういった細胞が、いろいろな臓器に分化する可能性があることが発表されています[スライド 8]。骨や軟骨や脂肪になる。血管、骨格筋、神経。こういった胚葉を超えた分化能力があるという論文も多々出ており、こういったおもしろい細胞、十分に量がある細胞を用いて臨床研究ができないかというところで進んでいった。こういう背景があります。

そういったことで、十分に皮下脂肪から得られた細胞の特性を生かして、何か再生

医療の可能性が見つけれられないかということで、臨床研究がスタートしました[スライド 9]。

4. 臨床研究

ここに至るまで、当然のごとく基礎データをたくさん積み重ねて、first in men のトライアルとなりました。こちらの臨床研究は、九州のほうで世界で初めて行われました[スライド 10]。女性の乳癌後の乳房再建での試験でした。現在、乳癌は非常に患者が増えており、インプラントを用いるか、皮弁等を含めた脂肪移植かですが、生着率の問題や、異物を入れなければならないという問題があるということで、自分の組織、自分の細胞を用いて、そういった defect の部分、へこみに対して再建ができないかというところで始まった臨床研究でした。

日本国内でのデータを積み重ねて、2008 年のアメリカ乳癌学会で中間報告をしたときのデータです[スライド 11]。移植した部位の厚み、患者さんの満足度といったデータを発表しました。我々としては、日本で始まった臨床研究を臨床現場に持ち込まなければならなかったので、この日本でのデータを参考にして、ヨーロッパでの post-marketing study phase IV という形でスタートしました[スライド 12]。イタリアやスペインを中心とした各国の multicenter trial、72 名の患者様に対するスタディということで、こちらが開始されたわけです。これが 2007 年頃のお話だったかと思います。

こちらは終了して、平成 23 (2011) 年、*The Wall Street Journal* でも、とりあえず現時点での safety は確かなのではないかということで掲載されました[スライド 13]。

日本国内ではどうか[スライド 14]。鳥取大学の形成外科あるいは循環器の先生方のご尽力で、こういった幹細胞を用いた臨床研究が、厚生労働省の承認を得てスタートします。日本国内では初めて、鳥取大学でスタートを切るという形です。実際に悩まれている患者様がいます。かといって、何でもかんでも勧めるわけにはいかない。やはり安全性が非常に重要なので、現在、鳥取大学を中心として安全性の検証を進めています。

5. 循環器領域でのトライアル

この細胞の非常にユニークなところは、メカニズムの一つとして、血管を作ることが得