

〈抄録〉第21回日本臨床薬理学会年会 2000年9月28~29日 札幌

ワークショップ3: 臨床薬理試験の Pharmacodynamic Endpoint

(薬力学的エンドポイント)—有効性, 安全性の挿入を目指して—

1. 循環器の臨床薬理試験の立場から

渡邊裕司*

高血圧、高脂血症、心不全など循環器疾患の多くは、長期的な薬物治療を必要とし、目前の症状の改善とともに、生命予後の延長やQOLの改善が重視される。したがって循環器領域の臨床薬理試験は短期間の薬物効果とともに、長期的臨床効果をも予測するものであることが望まれる。臨床試験に用いられる endpoint には薬理作用に基づく評価指標である pharmacodynamic endpoint と臨床的作用の指標である surrogate endpoint、さらに生命予後の延長に代表されるような臨床的価値を明確に示す true endpoint がある。しかし、この10年近くの間相次いで発表された大規模臨床試験の結果から、pharmacodynamic endpoint や surrogate endpoint による評価で有効とされた薬物が、必ずしも true endpoint である長期予後の改善をもたらさないことが明らかとなった。

各 endpoint 間での評価の相関性が高いものとして高脂血症治療薬が挙げられる。高脂血症治療薬の臨床試験の surrogate endpoint として血清脂質値、総コレステロール値やLDLコレステロール値の低下度が用いられるが、この改善作用が虚血性心疾患の一次および二次予防効果と相関することが多くの大規模臨床試験で明らかにされている。

一方、慢性心不全では PROMISE や Vesnarinone Trial など慢性心不全に対する大規模

臨床試験の結果から、短期的に心行動態指標の改善をもたらす経口強心薬が、必ずしも長期予後の改善を反映しないことが示された。心不全は、虚血性心疾患、心筋症、弁膜症などその原因疾患もさまざまであり、死因も心不全死ばかりでなく多くの不整脈死が含まれる。このように、一元的に包括することが困難な症候であることに加え、自覚症状の改善といった主観的な指標を surrogate endpoint の主指標とすることにも問題があることが指摘されている。運動耐容能や嫌気性代謝閾値あるいは神経体液性因子であるBNP値などが、より客観的な指標として注目されている。しかし、現段階では短期間でおこなわれる臨床試験、あるいは用量設定試験において何を指標として心不全治療薬の薬効を評価すべきか明らかではない。このことは逆に、心不全治療薬の評価においては長期間にわたり予後を追跡するような大規模臨床試験が不可欠であることを示している。

我が国の臨床薬理試験の成績を国際的に共有しうる科学的データとするためにも、全般改善度に代表される総合評価的な指標から、より客観的な endpoint への変換が求められている。また、たとえ客観的な endpoint だとしても、臨床的利益と相関するようなものでなければ価値はない。より良い endpoint を設定するためには、積極的に最新の科学的知見を取り入れると同時に、つねに大規模臨床試験の結果からの feedback を行い、endpoint 間での結果に乖離が認められた場合にはその原因の検証と、endpoint の再評価を行い修正していくことが必要である。

* 浜松医科大学臨床薬理
〒431-3192 浜松市半田町 3600