

図1

2. 早期臨床試験の重要な評価ポイント –民族的要因–

ICH E5ガイドラインに示されているように、民族的要因には、外因性民族的要因と内因性民族的要因がある。早期臨床試験段階で民族的要因を評価する時に重要なポイントは、欧米人、中国人、韓国人、日本人の何れも同じ人間であるという大局的な視点と、様々な民族的要因により薬剤の薬物動態や薬力学に違いが生じるのか検討する。もし相違があるのであれば、その違いを解明することにより薬剤の適正使用に繋がるという視点を持って評価していくことである。

2.1 内因性民族的要因

内因性民族的要因の例としては、人種、遺伝子多型、腎機能、年齢、性、身長、体重などがある。内因性民族的要因の代表例として遺伝子多型があるが、これまで遺伝子多型と副作用との相関に関する研究報告は様々報告されている。

遺伝子多型と副作用との相関に関する代表的な例として遺伝子多型の影響により抗癌剤のイリノテカンの副作用が増強することが報告されている。イリノテカン自体はプロドラッグで抗腫瘍活性が低いが、肝臓のカルボキシルエステラーゼなどによって加水分解され、母化合物に比べ数百倍高い抗腫瘍活性を発揮するSN-38に変換される。その後、SN-38は主に肝臓でグルクロン酸抱合酵素 (UGT) によってグルクロン酸抱合を受けて解毒され、胆汁を介して

腸管に排泄されることが知られている。そのUGT 遺伝子には遺伝子多型があり、酵素活性が落ちると副作用の発現が高まることが報告されている。問題となるUGT1A1遺伝子には30種類以上の遺伝子多型があるが、イリノテカンの副作用発現と関連するものとして、プロモーター領域の多型であるUGT1A1*28, エキソン1の多型UGT1A1*6とUGT1A1*27, エキソン4の多型UGT1A1*29, エキソン5の多型UGT1A1*7の存在が知られている。Allele UGT1A1*28という遺伝子多型を

表1 CYP2B6 516G>Tの遺伝子多型の頻度

| Population | N | Frequency of allele |
|---------------------|-----|---------------------|
| Japanese | 530 | 0.16 |
| Japanese | 90 | 0.144 |
| Japanese | 176 | 0.2 |
| Korean | 92 | 0.152 |
| Taiwan | 92 | 0.141 |
| Han Chinese | 386 | 0.21 |
| HongKong | 152 | 0.43 |
| SouthernChinese | 570 | 0.345 |
| Caucasian(American) | 86 | 0.22 |
| Caucasian(Canadian) | 354 | 0.254 |
| African(American) | 58 | 0.28 |
| African(Canadian) | 246 | 0.329 |
| Hispanic(American) | 14 | 0.43 |
| Hispanic(Canadian) | 122 | 0.328 |

持つ人は、日本人を含むアジア人において約15%であり、Caucasian(30~40%)より低頻度である。一方、一塩基置換であるAllele UGT1A1*6という遺伝子多型を持つ人は、日本人を含むアジア人において20~30%に認められるが、Caucasianには認められないのが特徴である¹⁾。最近、日本においてもUGT1A1*28及びUGT1A1*6の遺伝子多型を判定するキットが体外診断用医薬品として認可され実用化されている。

チトクロームP450(CYP)は、主に肝ミクロソームに存在する酵素で、多くの薬物の代謝に関与している。チトクロームP450(CYP)2B6は、HIV治療薬エファビレンツの他、抗癌剤シクロホスファミド、麻酔薬プロポフォールなど多くの薬剤の代謝に関与している。またCYP2B6 遺伝子には、数多くの多型が報告されている。例えばHIV治療薬であるエファビレンツの場合、Allele 516G>Tという遺伝子多型を持つ人は薬の代謝が遅れ血中濃度が高くなり、ふらつきやうつ症状が強く現れることが報告されている。Xuらの報告によると香港などの中国南部の中国人は、他のアジア人に比べてAllele 516G>Tの遺伝子多型が高い²⁾。

スティーブンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson Syndrom : SJS)や中毒性皮膚壊死症(Toxic Erythroderma Necrosis=TEN)は重症薬疹であり発症頻度が極めて低いが、一端発症すると極めて重篤であり、後遺症を残すことが多く、生命予後も悪い。医薬品全体の80%が原因薬剤になりうる。一般的にSJSの発症率は10万人に1人未満だが、抗てんかん薬カルバマゼピンの使用者に関しては10万人あたりその10倍以上あるとも言われている。近年、台湾のグループからHLA-B*1502がカルバマゼピン由来SJS発症群で100%にみられ、耐性群ではわずかに3%であるという極めて強い関連が報告された。一方カルバマゼピンとHLA-B*1502の

第8章

関連はCaucasianではみられないとの報告が相次いだ。一方、日本においても、眼科の後遺症を有するSJS患者ではHLA-A*0206との相関が認められるものの、HLA-B*1502との相関がみられた症例がひとつもなかったという報告がなされた³⁾。

表2 Ethnicity and phenotype-specific association of HLA-B*1502 with CBZ-induced SJS/TEN

| Culprit drug | Phenotype | HLA association | Population | Ref. |
|--------------|-----------|---|------------------------------------|---|
| CBZ | SJS/TEN | HLA-B*1502: 98.3% (59/60) ($p=1.6 \times 10^{-41}$, OR = 1357) | Han Chinese in Taiwan | Hung <i>et al.</i> 2006 [22] |
| CBZ | SJS/TEN | HLA-B*1502: 100% (4/4) ($p=1.48 \times 10^{-4}$, OR = 71.9) | Han Chinese in Hong Kong | Man <i>et al.</i> 2007 [23] |
| CBZ | SJS/TEN | HLA-B*1502: 100% (6/6) ($p=0.0005 \times$, OR = 25.5) | Thai population | Locharernkul <i>et al.</i> 2008 [24] |
| CBZ | SJS/TEN | 100% in Asian ancestry (4/4) | China, Cambodia and Reunion Island | Lonjou <i>et al.</i> 2006 (RegiSCAR group) [27] |
| CBZ | SJS/TEN | No association with HLA-B*1502 in Whites (0/8); HLA-B*1502: | Germany and France; Vietnam, | Lonjou <i>et al.</i> 2006 (RegiSCAR group) [27] |
| CBZ | SJS/TEN | No association with HLA-B*1502 (0/7) | Japanese | Kaniwa <i>et al.</i> 2008 [26] |

Hong-HaoZhou, The 3rd Director General-level Meeting on Pharmaceutical Affairs

実際、台湾人における一般集団におけるHLA-B*1502のAllele頻度は2-5%程度であるのに対して、日本人ではこのAlleleが0.1%未満とほとんど存在しないことが知られており、このマーカーの日本人における有用性に関しては更なる検討が必要であると考えられている。

表3 Frequencies of HLA-B*1502 among Asian populations and its correlations with CBZ-induced SJS/TEN

| Country/region | Population | HLA-B*1502 frequency | Correlation of HLA-B*1502 with SJA/TEN |
|----------------|-------------|----------------------|--|
| Taiwan | Han Chinese | 4.3% | Strong association |
| Hong Kong | Han Chinese | 7.2% | Strong association |
| China | South Han | 7.1% | Strong association |
| Japan | Japanese | 0.1% | No association |
| Korea | Korean | 0.4% | Date not available |
| Europe | Germany | ~0% | No association |

Wen-Hung Chung WH, Hung SI & Chen YT, Expert Opin. Drug Saf. (2010)9(1)

Hong-HaoZhou, The 3rd Director General-level Meeting on Pharmaceutical Affairs

一般的に欧米人と日本人間の差に比べアジア人における内因性民族的要因の差は小さいことが言われているが、同じアジア人においても国により遺伝子多型の発現の違いなどが報告されてきており、アジア各国での内因性民族的要因の評価も検討していくことが重要である。2008年4月に東京で日本、中国、韓国の薬事関係局長級会合が開かれ、アジアにおける臨床データの共有化を推進する観点から、民族性要因に関する共同研究プロジェクトが既に始まっている。現在、日本人、中国人、韓国人、米国人でのモキシフロキサシンのプロスペクティブな薬物動態試験が実施されているが、開発初期段階の早期臨床試験においても特に遺伝子多型が報告されている酵素によって代謝される薬物の場合では、積極的にアジア各国において内因性民族的要因を評価していくことが推奨される。

2.2 外因性民族的要因

外因性民族的要因とは、個人が住んでいる環境や文化に関連した要因である。外因性民族的要因の例としては、医療習慣、食事、喫煙、飲酒、環境汚染や日光への暴露、社会経済的地位、処方された薬の服用遵守、並びに臨床試験の計画及び実施方法がICH E5に挙げられている。

中国や韓国などのアジア諸国で許可されている薬剤の用法・用量は、欧米の許可用法・用量と同じであることが多いが、韓国の一般臨床では許可用量以下で使用される例が多いともいわれている。一方、米国で許可されている許可用量最大用量は日本に比べ32%の薬剤で2倍以上高いという報告もあり、国際共同試験に日本が参画する時に対照薬や併用薬を選定する上で問題になることがある⁴⁾。

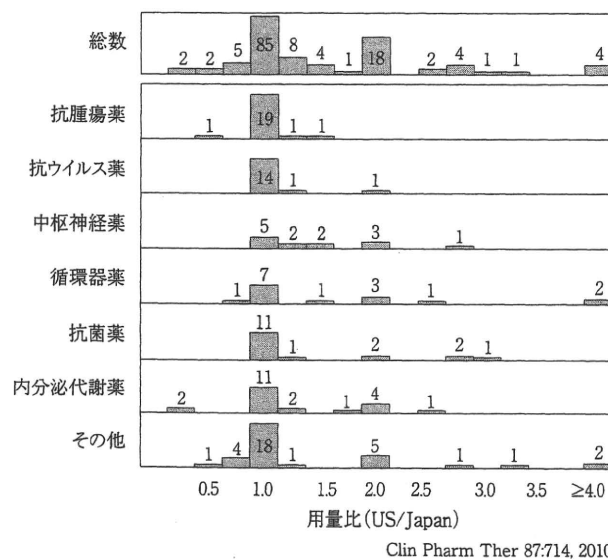


図2 Japanese Approved (2001-7, N=137) Drug Dose Ratios (US/Japan)

第8章

外因性民族的要因の評価として重要なポイントを以下に示す。

表4

| | |
|------|--------------|
| 医療習慣 | 未承認薬の有無 |
| | 承認薬の用法・用量 |
| | 治療ガイドライン |
| | 標準療法 |
| | 評価法(エンドポイント) |
| | 漢方薬 |
| 食事 | 脂肪食 |
| | 塩分、糖分摂取量 |
| 嗜好品 | 飲酒、タバコ、檳榔子 |
| 自然環境 | 環境汚染 |
| | 日光、湿度 |
| 社会環境 | 保険の有無 |
| | 薬剤の保険償還 |
| | 薬価 |
| | 入院期間 |
| | 経済状態 |

これら、外因性民族的要因の評価は、開発初期段階に早期臨床試験と並行して Feasibility study を実施して調査していくことが推奨される⁵⁾。また、外因性民族的要因は、年々変化していくものであるため、薬剤開発の重要なポイントで新しい情報を入手していくことが必要である。

3. 韓国及び中国における早期臨床試験の実施環境

3.1 韓国

韓国では政府主導で医薬品産業の積極的な育成を行っており、韓国系製薬企業を中心として早期臨床試験が増えてきている。韓国の臨床試験の内訳をみると、全臨床試験のうち半分が国際共同試験であり、早期臨床試験の内訳の推移を見ると国際共同試験では第Ⅱ相試験が韓国ローカル試験では第Ⅰ相試験が増加している。これまで Phase I 試験は、韓国政府が Phase I 実施施設として認定した試験実施施設でしか実施することができなかったが、最近では韓国政府の認定した病院であれば Phase I 試験を実施することが可能になった。

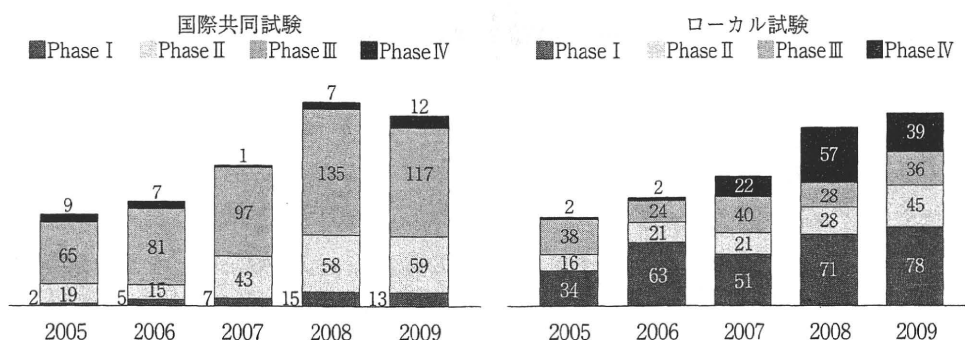


図3 韓国の臨床試験

代表的な試験実施施設であるソウル国立大学病院とヨンセイ大学セバランス病院を紹介すると、いずれの病院においても、専門領域の診療科とは別に臨床試験を実施するためにClinical Trial Center (CTC)を設置してPhase I試験からPhase IV試験まで全ての相の臨床試験を実施又はサポートしている。患者を対象にした早期臨床試験の場合、CTCに依頼者がコンタクトして専門領域の医師を紹介してもらう場合と、依頼者が専門領域の医師にコンタクトし専門領域の医師からCTCに紹介がある場合の2つのケースがある。特に、患者を対象とした早期臨床試験において薬物動態の測定がある場合は、質の高い臨床試験を実施する上で専門領域の医師とCTCのコラボレーションは非常に効果的である。薬物動態を伴わない後期臨床試験の場合は、依頼者と専門領域の医師で臨床試験を実施することも可能である。

いずれのCTCとも臨床試験専用のベッド、モニター専用のモニタリングルーム、臨床試験専用の薬剤部、薬物動態用サンプル測定ラボ、及び各種測定機器等を有する等、日本の一般的な臨床試験管理室に比べて優れた機能を有する。病院内で薬物動態用サンプルの測定や解析を実施するのは、韓国ローカル企業が中心で、外資系企業の場合は海外に血液サンプルを輸出し海外のラボで測定するケースが多い。

臨床試験を実施するための人材育成という面に目を向けると、韓国政府は2007年12月にKoNECT (Korea National Enterprise for Clinical Trials) プログラムを発表し、15の地域CTCの支援に加え、専門家の育成と新技術の開発を目指しているが、両病院のCTCともKoNECTプログラムの受講は既に終了し、院内においてもトレーニングを実施している。

症例登録推進という点では、ヨンセイ大学セバランス病院のCTCでは、病院の電子カルテシステムとは別個に患者のデータベースを有し、本データベースを用いて候補症例をスクリーニングする機能を有している。電子カルテシステムと患者のデータベースはファイアウォールで隔離されており、患者のデータベースは毎週更新される。本システムを維持するために、

CTCでは専属のIT担当者を配置している。各診療科のドクターの患者情報へのアクセスは制限されているが、CTCの候補症例を探す臨床試験担当医師は十分に被験者の個人情報保護された状況下でデータベースを用いて候補症例をスクリーニングすることが可能である。また、選択基準に合致した過去に来院した患者が最近来院をしていない場合、担当医師に来院を勧めることが可能である。

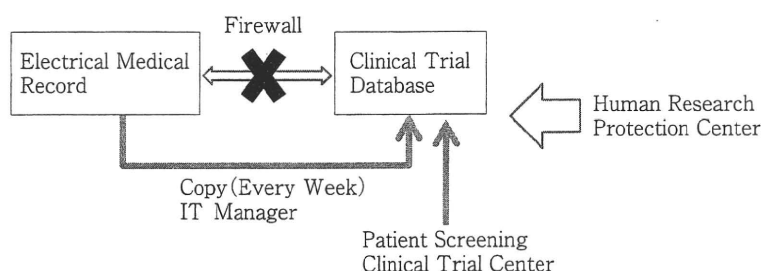


図4 ヨンセイ大学セベランス病院における症例登録推進システム

更に、病院のウェブサイトなどを活用し、被験者がオンラインでアクセスするオンラインの症例登録システムも作り上げた。CTCは、被験者の個人情報へのアクセスが容易なことから、被験者の個人情報を保護するために専属の部門を設置している。臨床試験の管理体制のIT化は目覚ましいものがあるとともに、被験者保護の体制を十分に構築していることからハード面及びソフト面でも基盤整備が非常に進んでいる。このような臨床試験の管理システムに対して製薬会社や他国の医療機関は非常に興味を持っており、見学者の訪問が相次いでいる。

3.2 中国

中国において海外で開発初期段階の薬剤の臨床試験を実施することは、中国国内で現地製造する以外は実施することが困難である。従って、中国における早期臨床試験は中国ローカル企業による試験が中心である。外資系企業が中国国内で早期臨床試験を行うケースは、以下の場合が多数である。

- 既に海外で承認になっている薬剤の輸入薬申請を行うために薬物動態試験を実施する。
- 中国以外の国が既に第II相試験の開発段階に入っている場合は、国際共同試験に中国を含めて臨床試験を実施することは可能であるが、国際共同試験と並行して輸入薬申請用に薬物動態試験を実施する。

中国を含めた国際共同試験を実施する場合、SFDAは国際共同試験の実施前に中国国内で先に第I相試験の実施を要求できる(薬品管理弁法 局令第28号 第44条 国際多施設共同試験)

ことから、円滑に中国を含めた国際共同試験を実施することを目的にシンガポールや香港において中国人を対象に早期臨床試験を実施することも視野に入れる必要がある。ただし、中国本土以外の中国人の薬物動態試験結果を輸入薬申請に用いることは、特別な例を除き不可能なことから、第Ⅲ相試験と並行して中国本土において薬物動態試験を実施することが必要になる。

中国においては、政府認定の病院の科のみで臨床試験を実施することが可能であるが、第Ⅰ相試験を実施できる科は115施設が認定されている。第Ⅰ相試験を実施できる科は、8～24床くらいのベッドを有するのが一般的である。

中国における代表的な第Ⅰ相試験の施設である北京協和病院のPhase I Unitを紹介する(図5)。中国においては血液サンプルの海外への持ち出しが困難なことから、Phase I Unitは薬物動態測定施設を有する。Phase I Unitは、約40名のスタッフを有し、なかにはフルタイムの医師、CRC、統計家、メディカルライター、QA/QCスタッフ、臨床薬理家が含まれている。

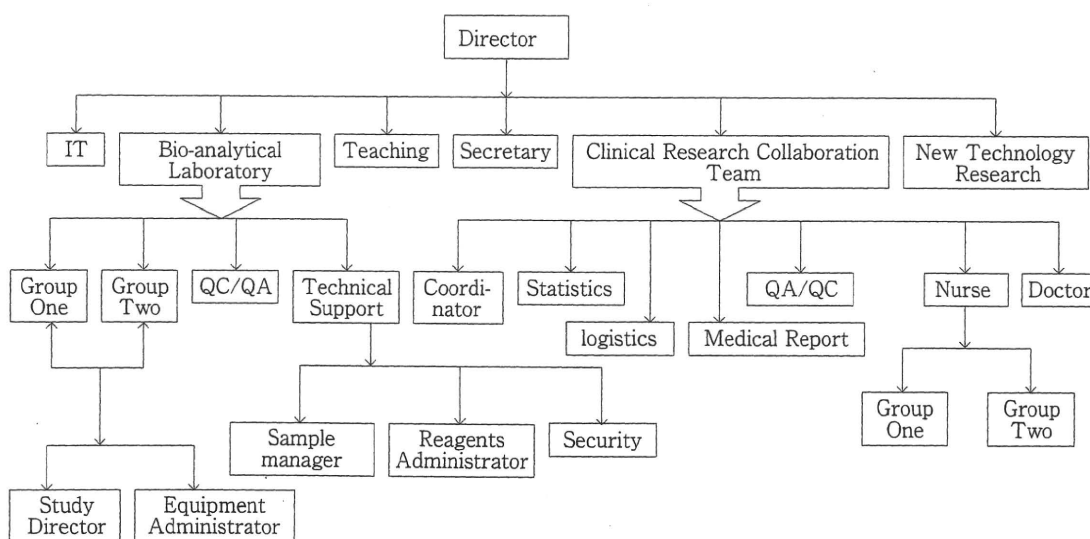


図5 Phase I Unit, Peking Union Medical College Hospital

これまでの実績としては、既に100試験以上第Ⅰ相試験を実施しており、試験数は年々増加している。

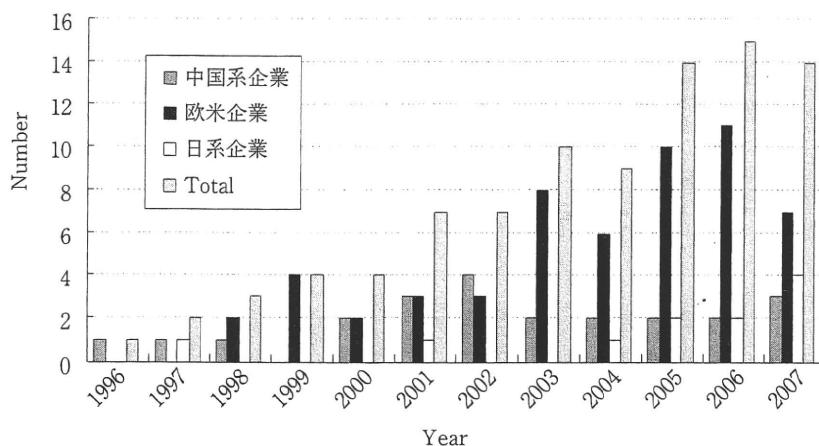


図6 Statistics of P-I Trials

4. アジアとJ-CLIPNET

これまで述べてきたごとく、韓国では国策により臨床研究センターへの助成が早くから行われ、インフラの整備、人材の育成も順調に進んだ結果、多くの国際共同試験に参加するなど、この分野での成長が著しい。一方中国においても国際レベルへ到達するため臨床試験センターに対して国家助成が行われており、多くの国際共同試験に参加するようになってきた。これまで我が国における国際共同試験の関心は、いわゆる第Ⅲ相試験の段階にある検証的試験であったが、民族差の科学的な分析、外挿のためには早期の段階から前向きな薬物動態・薬力学的検討を行うべきであるとの認識が高まってきている。医薬品開発の方向性を検討する薬物動態・薬力学的検討、さらに患者におけるPOC試験などの早期臨床試験を推進することはエビデンスの創出のみならず我が国のイノベーションの発展に繋がる。これまでアカデミアにおいて先端医療設備、スタッフ並びに救急体制を整備した早期臨床試験専用施設はほとんど存在しなかった。我々は現状に対し、国内の臨床研究基盤整備に関する提言を「臨床薬理」誌に掲載し、アカデミアにおける臨床研究センターの整備の必要性を訴えてきた⁶⁾。そこで、臨床薬理学専門家を有し、臨床試験に積極的に取り組んでいる全国の6大学附属病院(大分大学医学部附属病院、愛媛大学医学部附属病院、浜松医科大学附属病院、昭和大学附属病院、聖マリアンナ医科大学附属病院、北里大学東病院)が協力してネットワークを組むことになった。「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)」と名付けられたネットワークでは、日本でこれまでほとんど行われることがなかったPOC試験を含む早期臨床試験を行うことができる高度なレベルの臨床試験スタッフの養成を行い、早期試験以降の臨床試験にも遅滞なく参画する環境を創り出すことを目的として2007年に設立された。これまで、

J-CLIPNETは韓国臨床試験ネットワーク KoNECT (国立ソウル大学, ヨンセイ大学, アサン医療センター, インジェ大学), 中国北京の清華大学附属協和病院, 北京大学第1病院, オランダ, ライデン大学CHDRと連携関係を構築している。また, J-CLIPNET, ソウル大学, 延世大学, 清華大学附属協和病院, ライデン大学病院の間には, 統一した臨床試験データマネジメント・システム (Promasys™)を導入しており, アジア試験の実施基盤を整備してきた。また, J-CLIPNETはフェロシップ制度を通して, Advanced investigator (医師), Advanced CRC, Project manager, 生物統計家の教育を継続して行っている。さらに, 連携関係を有する中国より Project manager の研修生を受け入れるなど, アジアとの人事交流を積極的に進めている⁷⁾。

現在アジアの国際共同試験は増加の一途をたどっている。アジアにおける発言力が強まることは, 世界同時開発の中で軽視されがちであった人種差による反応性, 有害反応に関する情報を得ることが可能であり, ともすると過量投与にさらされがちなアジア人における至適薬物療法の確立のために, 韓国, 中国を含めたアジア試験の活性化に向けてJ-CLIPNETは重要な役割を演じるものと思われる。

まとめ

後期臨床試験の円滑な立ち上げのため, 民族的要因を評価しながら早期臨床試験を実施することは重要である。北アジア地域の民族は, 大きく分類すると日本人, 韓国人, 及び中国人に分けられるが, 各国の規制要件や民族を勘案しながらアジア地域での開発戦略を立てていく必要がある。また, 医薬品開発の立場からすると, 医薬品市場が急速に拡大している中国の許可をいかに取得するかも視野に入れる必要がある。我が国にはアジアで最も進んだ臨床薬理分野の専門家が多くおり, 早期臨床試験の活性化に取り組んでいる。

参 考 文 献

- 1) 佐井君江, 澤田純一, 南博信: 日本人がん患者のイリノテカン個別化治療実現に向けて: UGT1A1 遺伝子多型 (*28及び*6)の意義について。Yakugaku Zasshi 2008; 128(4): 575-584.
- 2) Xu BY, Guo LP, Lee SS, Dong QM, Tan Y, Yao H, Li LH, Lin CK, Kung HF, He ML: Genetic variability of CYP2B6 polymorphism in four southern Chinese population. World J Gastroenterol 2007; 13: 2100-2103.
- 3) Hong-Hao Zhou, The 3rd Director General-level Meeting on Pharmaceutical Affairs 2010.

第8章

- 4) Arnold FL, Kusama M, Ono S: Exploring Differences in Drug Doses Between Japan and Western Countries, Clin Pharmacol Ther 2010; 87: 714-720.
- 5) Lee D: JPMA-KPMA Joint Conference, 4 Jun 2010.
- 6) 熊谷雄治, 大橋京一, 高田寛治: アカデミアにおける Clinical Research/Trial Center はどうあるべきか-将来への提言。臨床薬理 2007; 38 (2): 57-80.
- 7) 大橋京一: グローバル早期臨床試験開発の基盤整備 - J-CLIPNET 活動報告, 臨床評価 35: 435-450, 2008.

解説

わかりやすい被験者説明文書を作成するために： オランダの取り組みの紹介

内田 英二 川村 芳江 内田 直樹
日比野文代 フランク・アーノルド
昭和大学病院臨床試験支援センター

Improving the readability of information for study subjects: The Dutch approach

Eiji Uchida Yoshie Kawamura Naoki Uchida
Fumiyo Hibino Frank L. Arnold
Clinical Trial Support Center, Showa University Hospital

Abstract

We have translated into Japanese 1) the template of the patient information form (PIF) proposed by the Dutch Central Committee on Research involving Human Subjects (CCMO), and 2) the PIF workgroup's written advice to the CCMO. The advice has been prepared by the non-scientific members of 25 of the Dutch Medical Research Ethics Committees including one from the CCMO, which in itself is illustrative of how fundamentally different their social philosophies are from those of Japan. Also, the CCMO (a governmental body) reacts to this advice accordingly. This may be a process that cannot be mimicked by the strictly top-down Japanese society. We nevertheless hope that the current paper will lead to active discussion on the form of the PIF. Although there are differences between countries, the same principles of Good Clinical Practice are shared. We hope that readers will find valuable clues on how to improve the PIF in Japan.

Key words

PIF work group, CCMO, MREC, non-scientific member

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2010 ; 38 : 221-5.

はじめに

今回、オランダの中央倫理委員会が作成した説明文書のテンプレート¹⁾と被験者説明文書作業部会が中央倫理委員会へ提出した報告書(勧告)²⁾を日本語に翻訳し本誌に掲載した。国の違いはあるが、GCPという臨床試験の基本概念は同じくしており、日本における説明文書のあり方に関して参考になればと思う。

1. 被験者説明文書に関する対応

オランダでは現在、被験者説明文書(以下、説明文書)のテンプレートを中央倫理委員会が提示し、全国で活用されている。1998年に「人を対象とする医学研究に関する法律(WMO)」が制定³⁾され、中央倫理委員会が発足した。中央倫理委員会の主な業務は、①特殊なタイプの研究計画書の審査、②個々の倫理委員会の認定、③認定した倫理委員会の監督、④ヒトを対象とした試験を含む全ての国内での登録された医学研究のデータ収集、⑤認定された倫理委員会による審査の質の調和と向上、などである⁴⁾。

2004年にWMO評価部会は、書面による被験者説明には改善の余地が見受けられると判断した。WMO評価部会の判断を受けて、2005年に臨床試験倫理委員会(MREC: Medical Research Ethics Committee)委員長会議は、被験者説明文書作業部会(PIF-WG: Patient Information Form Working Group)を設立し、説明文書の読みやすさを検討した。

ここでは“説明文書を分かりやすくするには”というPIF-WGの報告書の概要と中央倫理委員会の対応を簡単に紹介する。詳しくは別掲載の日本語訳を参照していただきたい^{1), 2)}。

2. 現状の検討

PIF-WGは、説明文書作成補助資料と説明文書

の評価の現状について検討した。その結果、下記の結論を得た。

1. 説明文書作成補助資料

- 説明文書作成補助資料はあるが、そのほとんどが責任医師向けの資料である
- 補助資料の質には(施設間で)ひらきが見られる
- 責任医師が補助資料を有効活用していない(知らない、魅力を感じない)
- 審査委員会が審査において補助資料を参考にしない

2. 説明文書の評価

1) 説明文書の目的

- 説明文書の目的が不明瞭(免責か説明か)
- 審査委員会には力がない。改善の余地があることも認識していない(特に国際共同臨床試験、新薬の臨床試験)。

2) 審査の対象となる事項

- 審査委員会間で業務範囲(の認識)が異なる(改訂指示においても、審査においても)
- 審査委員会の業務範囲(の認識)が不明瞭であるため、多施設共同試験では複数の説明文書が作成される
- 「どうせ改訂指示が出るのだから」という認識が責任医師にある
- 審査委員会内で、誰が説明文書の読みやすさを評価するのかが不明瞭である

3) 審査の基準

- 審査委員会には説明文書の審査基準がない
- 多施設共同試験の場合、審査委員会が設置されている以外の施設の委員会は、必ずしもプロトコルを審査する審査委員会の意見に従うわけではない
- 責任医師は、審査委員会の審査が手当たり次第であると感じてしまう

3. 問題提起と対策案

PIF-WGは、調査・検討に基づき、説明文書の質に影響しうる、5つの問題点を提起した。

1. 説明文書の目的（説明すること）が不明瞭
2. 読みやすい文書の書き方についての知識の不足
3. 審査プロセス及び責任が明確化されていない上、施設間で異なる
4. 説明文書の明瞭な審査規準の欠如
5. (質の高い) 作成補助が不足している

上記の問題点を改善するために、PIF-WGは下記の対策案を提言した。

1. 説明文書の目的は何か
 - 1) 説明文書の目的は、被験者への情報提供である。
 - 2) 説明文書の目的は、責任医師の司法上の免責ではなく、被験者が臨床試験に参加するか否かを慎重に決断できるために十分な情報を提供することである。
2. 読みやすい文書とは何か
 - 1) 標準的な説明文書は、レベル3(日本の中卒レベルに相当)で書かれていなければいけない。
 - 2) 12歳未満の未成年及び知的障害者(レベル1/2, まれに3)においては、これに加え適切な補足的説明が必要である。
3. 全国で統一された審査プロセス

下記の事項を熟慮しつつ、全国で一つの、説明文書の審査に関する規定を設ける：

 - 1) 説明文書の作成は責任医師の責務である
 - 2) 説明文書の審査はMRECの責務である
 - 3) 各MRECにおいて、委員の一人が説明文書の読みやすさを監視する
 - 4) 改訂後も説明文書が指定の条件を満たしていない場合は、プロトコルは不承認となる
4. 全国で統一された説明文書の審査基準

- 1) 説明文書の長さ：最長A4三枚(1,500単語、同意書、補償に関する事項、まれな副作用、臨床試験パンフレット、フローチャートを含まない)
- 2) 語彙レベル：EUレベル3(日本の中卒レベルに相当)
- 3) 構成：階層構成
- 4) 口調：従来どおり
- 5) 内容：従来どおり

5. 公式な作成補助資料の開発

質の向上に関して、PIF-WGは下記の4つの補助資料を提案した。

- 1) 説明文書の記載事項の一覧
- 2) 書き方のすすめ
- 3) 説明文書テンプレート
- 4) 用語集

4. 中央倫理委員会の対応

中央倫理委員会はMREC委員長会議のPIF-WGの勧告を受けて、説明文書のテンプレートを作成した。説明文書の本体は最長でA4三枚(1,500単語)であること。単語数には同意文書と臨床試験パンフレット、添付する保険(補償)に関する事項、稀な副作用、フローチャート及び施設固有の情報(多施設共同試験の場合)などは含まないことが示された。

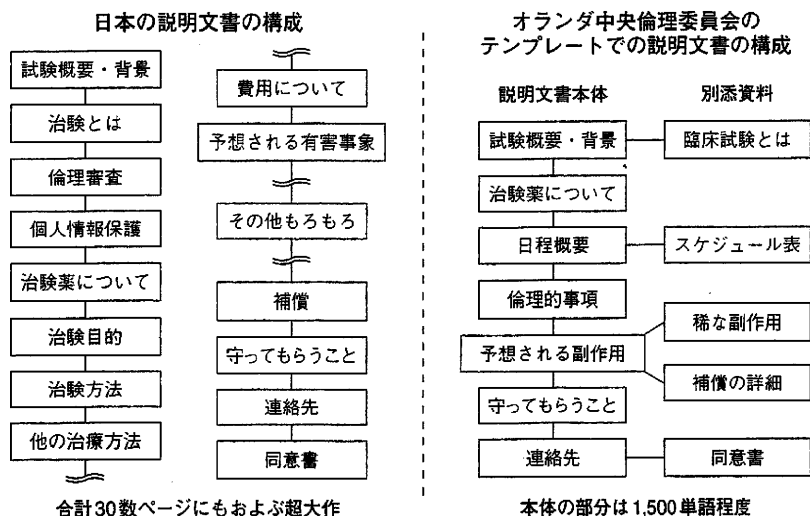
中央倫理委員会による説明文書テンプレートの日本語訳を参照されたい¹⁾。

今までの説明文書と新しいテンプレートを図解するとFig. 1(筆者作成)のようになる。

オランダはEU臨床試験指令に従っており、説明文書に含まれる項目はICH-GCPに記載されている項目を当然のことではあるがカバーしている。

20～30ページに及ぶ臨床試験の説明文書を理解することは、医学知識の乏しい一般のヒトにはかなり困難が伴う。説明文書は、被験者自らが臨床試験参加について判断するために必要な情報を与えることが目的であるから、読みやすいと同時

Fig. 1 Structure of typical Japanese PIF vs. Dutch CCMO template



に理解しやすい形態を考えるべきであろう。

5. 日本での対応

説明文書に関しては、2009年12月に開催された第30回日本臨床薬理学会のワークショップ「治験／臨床研究の説明文書を作成するためのスキルアップ」で取り上げられている⁵⁾。また、2010年2月に松山で開かれた国際共同治験推進会議 in Matsuyamaのワークショップにおいても説明文書の内容に関するディベートがあった。説明文書の案を作成する製薬企業の担当者からは「後で問題となるのを防ぐため、できる限りの情報を載せたい」との意見があった。訴訟大国のアメリカを考えれば無理なことと思われるが、医療機関側が主張する「分かりやすくすること」と会社側の「いわゆる免責」を両立させる方法を検討する時期ではないかと考える。

ICH-GCPがハーモナイズされ、1997年にGCPを日本に定着させるために「新GCP普及定着総合研究班（主任研究者：中野重行）」が組織されたが、その中の作業班の1つにインフォームド Consent 検討作業班（班長：秋山秀樹）があった。

作業班の最終報告書には説明文書本体に加え補充説明資料の考え方が記載されている⁶⁾。そこでの形式は基本的にはオランダの形式と類似しているが、日本に定着普及しなかった理由を今後のためにも再検証すべきであろうと思われる。

おわりに

オランダのPIF-WGの報告書と説明文書のテンプレートを日本語に翻訳して感じたことは、読む側に理解しやすい説明文書を作成することだけでなく、それを審査する側の適格性も併せて考慮していることである。また、報告書の作成は24の倫理審査委員会の非専門委員が行っており、医療機関所属者が活動している日本とは社会理念に根本的な相違が感じられる。さらに、勧告を受けて政府機関である中央倫理委員会が対応している。

上意下達の日本文化では真似のできないプロセスと思われるが、それでも説明文書のあり方に関して積極的な論議が起こることを期待している。

文 献

- 1) Model informatiebrief Met voorbeeldpassages en toestemmingsformulieren. [Frank L. Arnold, 川村芳江, 日比野文代, 内田直樹, 内田英二, 訳. CCMOによる説明文書テンプレート 例文, 同意書付き. 臨床評価. 2010 ; 38(1) : 235-43.]
- 2) Hoe te komen tot leesbare informatie aan de proefpersoon? Advies PIF-werkgroep aan de CCMO. [Frank L. Arnold, 川村芳江, 日比野文代, 内田直樹, 内田英二, 訳. 被験者説明文書をわかりやすくするには 説明文書作業部会からCCMOへの勧告. 臨床評価. 2010 ; 38(1) : 227-34.]
- 3) 内田英二, 栗原千絵子, 訳. 人を対象とする医学研究に関する規則(臨床医学研究(被験者))法. 臨床評価. 2008 ; 36(2) : 375-88.
- 4) 内田直樹, 内田英二, 訳. オランダ王国における Medical Ethical Review システムの発展に関する報告. 臨床評価. 2003 ; 30(2・3) : 397-405.
- 5) 第30回日本臨床薬理学会年会ワークショップ3 : 治験 / 臨床研究の説明文書を作成するためのスキルアップ [抄録]. 臨床薬理. 2010 ; 41(2) : 69S-79S.
- 6) 秋山秀樹. 平成9年度厚生科学研究. 新GCP普及定着総合研究最終報告書 : インフォームドコンセント検討作業班報告書. 1998.

* * *

Phase I/II study of sunitinib malate in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor after failure of prior treatment with imatinib mesylate

Kuniaki Shirao · Toshirou Nishida · Toshihiko Doi ·
Yoshito Komatsu · Kei Muro · Yinhua Li · Eiji Ueda ·
Atsushi Ohtsu

Received: 8 July 2009 / Accepted: 11 August 2009
© Springer Science + Business Media, LLC 2009

Summary Purpose: To establish a recommended sunitinib dosing schedule in Japanese patients with imatinib-resistant/intolerant gastrointestinal stromal tumor (GIST) and to evaluate the efficacy, safety/tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of sunitinib using this schedule. **Patients and methods:** In the phase I part of this open-label phase I/II trial, Japanese GIST patients received 25, 50, or 75 mg/day of sunitinib on Schedule 4/2 (4 weeks on treatment; 2 weeks off treatment) following imatinib failure. In phase II, patients received the recommended (maximum tolerated) dose on this schedule; the primary endpoint was clinical benefit rate (CBR; percent objective responses or stable disease [SD] ≥ 22 weeks). Additional efficacy, safety, pharmacokinetic, and biomarker analyses were performed. **Results:** In phase I (12 patients), the recommended dose was determined to be 50 mg/day. Sunitinib pharmacokinetics were similar to those observed

in studies with Western patients. In the phase II part (36 patients), the CBR was 39% (95% CI: 23–57%; 11% partial responses, 28% SD ≥ 22 weeks). The most common treatment-related non-hematologic adverse events (AEs) were hand-foot syndrome (86%) and fatigue (67%). A trend towards a correlation between decreases from baseline in plasma soluble KIT levels and improved CB was found. **Conclusions:** The pharmacokinetics observed and clinical outcomes achieved in Japanese GIST patients on sunitinib (50 mg/day, Schedule 4/2) after imatinib failure appeared similar to those of Western patients in previous sunitinib trials. Although some serious AEs were observed, AEs were generally manageable using dose interruption/modification and/or standard medical treatments.

Keywords Sunitinib · GIST · Japanese patients · Pharmacokinetics · Biomarkers

K. Shirao (✉)
Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital,
Tokyo, Japan
e-mail: kshirao@med.oita-u.ac.jp

T. Nishida
Department of Surgery,
Osaka University Graduate School of Medicine,
Osaka, Japan

T. Doi · A. Ohtsu
Division of Digestive Endoscopy/Gastrointestinal Oncology,
National Cancer Center Hospital East,
Kashiwa, Japan

Y. Komatsu
Department of Cancer Chemotherapy,
Hokkaido University Hospital Cancer Center,
Sapporo, Japan

K. Muro
Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital,
Tokyo, Japan

Y. Li · E. Ueda
Pfizer Japan Inc.,
Tokyo, Japan

Present Address:
K. Shirao
Department of Medical Oncology,
Oita University, Faculty of Medicine,
1-1 Idaigaoka, Hasama-machi,
Yufu, Oita 879-5593, Japan

Present Address:
K. Muro
Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital,
Nagoya, Japan

Introduction

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is a soft-tissue sarcoma that most commonly arises in the stomach or small intestine, and less frequently in the large bowel or other gastrointestinal sites [1,2]. Greater than 80% of GISTs are associated with activating mutations of KIT (stem-cell-factor receptor, CD117) [3,4], and another 5–7% express activating mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFR- α) [4,5].

Imatinib mesylate—a small-molecule tyrosine kinase inhibitor with selectivity for KIT and PDGFRs—is the current mainstay of treatment for metastatic or unresectable GIST. However, approximately 11–14% of GISTs are initially resistant to imatinib [6,7] and another 40–50% acquire resistance within 18–24 months of initial therapy [7,8].

Sunitinib malate (SUTENT[®]) is an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor with activity against KIT and PDGFRs, as well as vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs), glial cell line-derived neurotrophic factor receptor (REarranged during Transfection; RET), colony-stimulating factor 1 receptor (CSF-1R), and FMS-like tyrosine kinase-3 receptor (FLT3) (Pfizer Inc., data on file) [9–13]. Sunitinib received multinational approval for the treatment of GIST after failure of imatinib due to resistance or intolerance, based largely on the interim results of an international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial [14].

The clinical safety and efficacy of both imatinib and sunitinib in GIST have primarily been established in Western patients residing in the USA or Europe and have not been thoroughly studied in Asian patients. Fifty-six centers in 11 countries participated in the phase III trial of sunitinib in GIST, but only 15 of the 312 patients were of Asian descent (10 and 5 in the sunitinib and placebo groups, respectively). An open-label, phase I/II trial was therefore undertaken to establish a recommended dosing schedule for sunitinib in Japanese GIST patients after imatinib failure and to better evaluate the efficacy and safety of sunitinib in this patient population. In addition, the pharmacokinetic profiles of sunitinib and its active metabolite were assessed, and an initial evaluation of potential biomarkers of sunitinib activity in this patient population was performed.

Patients and methods

Patients

Japanese patients, 20–75 years of age, were required to have histologically proven metastatic or unresectable malignant GIST and confirmed failure of prior imatinib

therapy, as demonstrated by disease progression (based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] [15]) or discontinuation of imatinib due to toxicity. Additional eligibility criteria included an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 and adequate cardiac, hepatic, renal, coagulation, and hematologic function. Key exclusion criteria included lack of recovery from the acute toxic effects of previous anticancer therapy or imatinib treatment, discontinuation of imatinib therapy within 2 weeks or of any other approved or investigational drug for GIST within 4 weeks prior to starting sunitinib treatment, clinically significant cardiovascular events or disease in the previous 12 months, diabetes mellitus with clinical evidence of peripheral vascular disease or diabetic ulcers, or a diagnosis of any second malignancy within the previous 5 years. All patients provided written informed consent to participate in the study.

Study design

This was an open-label, single-arm, non-randomized, multicenter, dose-escalation, phase I/II trial performed in accordance with the International Conference on Harmonization Good Clinical Practice guidelines. In the phase I part of the study, patients received one 6-week treatment cycle of sunitinib (4 consecutive weeks on treatment, followed by 2 weeks off treatment; Schedule 4/2). Successive cohorts of three to six patients received doses of 25, 50, or 75 mg administered orally once daily in the morning. Patients were enrolled in the subsequent cohort if less than one-third of patients in the initial or preceding cohort had experienced a dose-limiting toxicity (DLT). A DLT was defined as a grade 4 hematologic toxicity of ≥ 7 days' duration or complicated by fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$; a grade 3/4 hematologic toxicity complicated by infection, hemorrhage, or requiring blood product support, including a hematopoietic growth factor; a grade 3/4 non-hematologic event (except for asymptomatic increases in serum amylase or lipase, or nausea/vomiting or diarrhea manageable with antiemetic and antidiarrheal drugs); or evidence of left ventricular dysfunction, defined as development of congestive heart failure or decline in left ventricular ejection fraction (LVEF) by an absolute value of $\geq 20\%$ from baseline and to less than the lower limit of normal (LLN). Patients experiencing a DLT during the phase I part of the study were withdrawn from sunitinib treatment but could resume dosing if the toxicity resolved and there was evidence of clinical benefit. A primary objective of the phase I part of the study was to determine a recommended dose for the phase II part by identifying the maximally tolerated dose (MTD) of sunitinib, defined as the highest dose below the dose at which the proportion of patients experiencing DLTs was $\geq 33.3\%$.

Patients continuing in the phase II part of the study from the phase I part switched to/continued on the recommended dose (50 mg/day) on Schedule 4/2 after it was determined. Newly enrolled patients in the phase II part received the recommended dose on Schedule 4/2. Any drug-related grade 3/4 adverse events developing during the phase II part were managed using standard medical treatments and/or by discontinuing drug temporarily until the event resolved sufficiently, followed by dose reduction by 12.5–25 mg for grade 3/4 non-hematologic events or grade 4 hematologic events. Criteria for permanent drug withdrawal were a need to reduce the sunitinib dose to <25 mg/day, evidence of RECIST-defined disease progression, or evidence of left ventricular dysfunction (as previously defined).

Study endpoints and assessments

The primary endpoints of the phase I part were measures of safety and pharmacokinetic parameters of sunitinib and its principal active metabolite, SU12662. Adverse events were assessed by type, grade, and relationship to study drug, with grading determined using National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.0 [16]. Serious adverse events were defined as any untoward medical occurrences that resulted in death, were life-threatening, required or prolonged hospitalization, or resulted in persistent or significant disability/incapacity or a congenital anomaly/birth defect. Safety assessments included vital signs, ECOG performance status, 12-lead electrocardiogram, echocardiogram or multiple-gated acquisition scan, and laboratory analysis of blood and urine. Pharmacokinetic parameters were determined using blood samples collected pre-dose on days 1, 2, 7, 14, 21, 28, and end of treatment (or withdrawal), and post-dose at 1, 2, 4, 6, 8, and 10 h on days 1 and 28 as well as at 24 and 48 h on day 28. Plasma concentrations of sunitinib, SU12662, and total drug (sunitinib + SU12662) were determined using a liquid chromatography/mass spectrometry method with a lower limit of detection of 0.1 ng/ml [17].

The primary endpoint of the phase II part was the clinical benefit rate, defined as the percentage of patients with RECIST-defined objective response (confirmed complete response [CR] or partial response [PR]) or stable disease (SD) ≥ 22 weeks. Best overall response was evaluated by the investigators and an independent extramural review committee, with the evaluations of the latter group used for the primary efficacy analysis. Secondary efficacy endpoints included objective response rate, disease control rate (proportion of patients with confirmed CR or PR, or SD ≥ 10 weeks), time to tumor progression (TTP), and progression-free survival (PFS). As in the phase I part, measures of safety were

also recorded. In the phase II part, blood samples for pharmacokinetic analysis were collected pre-dose on days 1, 14, and 28 of cycles 1–4 (or cycles 2–4 for patients entering phase II following completion of phase I).

Plasma concentrations of soluble KIT (sKIT), soluble VEGFR-2 (sVEGFR-2), and VEGF were determined using blood samples collected pre-dose on days 1, 14, and 28 of phase I and cycles 1–4 of phase II (cycles 2–4 for patients completing phase I) and evaluated as potential biomarkers for sunitinib activity using quantitative performance-validated enzyme-linked immunosorbent assay kits (R&D Systems, Minneapolis, MN) run under Good Laboratory Practice conditions as described [18].

Statistical methods

Statistical analyses were performed on three patient populations: DLT-analysis, intention-to-treat (ITT), and per-protocol. The DLT-analysis population, used in phase I of the study, consisted of patients who experienced DLTs or who received $\geq 85\%$ of the planned total dose. The ITT population, defined as all patients who received at least one dose of study drug, was used as the primary analysis set for efficacy, safety, pharmacokinetic, and biomarker analyses. The per-protocol population consisted of the ITT population after exclusion of patients because of serious deviation from inclusion/exclusion criteria, administration of prohibited concomitant medications, administration of study drug on <75% of the planned dosing days before confirming clinical benefit (CR, PR, or SD ≥ 22 weeks) or cycle 4, or no evaluation of objective tumor response after sunitinib dosing. The per-protocol population was used as a secondary set for analysis of the primary endpoint.

Time-to-event data were assessed using Kaplan–Meier methods. TTP was defined as the period between the day of initial study treatment and the day of initial confirmation of progressive disease (PD). Data from patients who were not confirmed to have PD either during the study or before the initiation of another antitumor therapy were censored at the final confirmation of absence of PD during the study. PFS was defined as the period between the day of initial study treatment and the day of initial confirmation of PD or of death due to any cause. Data from patients who were not confirmed to have PD or to have died during the study or before the initiation of another antitumor therapy were censored at the final confirmation of absence of PD during the study. Descriptive statistics were used to evaluate pharmacokinetic parameters and potential soluble biomarkers. Relationships between changes in plasma levels of biomarkers and the antitumor effects of sunitinib were evaluated using the Wilcoxon rank-sum test.

Results

Phase I results

Patient disposition and identification of recommended dose A total of 12 patients were enrolled in the phase I part of the study: three in the 25-mg cohort, six in the 50-mg cohort, and three in the 75-mg cohort. None of the initial three patients in the 25-mg cohort or the subsequent six patients in the 50-mg cohort experienced any DLTs in the first cycle of sunitinib treatment. However, two of the three patients in the 75-mg cohort experienced DLTs leading to termination of treatment after 12 and 15 days at that dose, and the third patient's treatment was subsequently terminated on day 7 as per recommendation of the Independent Safety Data Monitoring Committee. One of the patients' DLTs included grade 3 fatigue, anorexia, hypophosphatemia, and skin reaction, while the other patient's DLTs were grade 3 decreased platelet count (complicated by a need for blood product support) and grade 3 increased aspartate transaminase (AST). Therefore, 50 mg/day was identified as the MTD and as the recommended dose for use on Schedule 4/2 in the phase II part of the trial. All three patients who received 75 mg/day of sunitinib during the phase I part resumed dosing during cycle 2 of the phase II part at the recommended dose of 50 mg/day (the two patients who had experienced DLTs resumed after 18 and 28 days, respectively). There were no other dosing interruptions or any dose reductions due to toxicity during the phase I part of the trial, although initiation of cycle 2 was delayed by 14 days in one patient on 50 mg/day due to adverse events.

Pharmacokinetics Plasma concentration–time profiles and pharmacokinetic parameters for sunitinib, SU12662, and total drug are presented in Fig. 1 and Table 1, respectively. Exposure (maximum concentration [C_{max}] and area under the concentration–time curve from 0 to 24 h [AUC_{0-24}]) to sunitinib, SU12662, and total drug increased approximately linearly with dose on day 1 (25, 50, and 75 mg) and day 28 (25 and 50 mg). By day 28, AUCs for sunitinib, SU12662, and total drug were approximately 4, 11, and 5 times as high as those on day 1, respectively. Sunitinib was absorbed slowly after administration, with a median time to C_{max} of 6–10 h. Trough plasma concentrations of sunitinib and SU12662 appeared to reach steady state by 7–14 and 14–21 days after administration, respectively (data not shown). Trough concentrations of sunitinib and SU12662 at steady state (on day 28) closely correlated with the corresponding AUC_{0-24} and C_{max} values ($r^2=0.80\sim0.90$). The oral clearance (CL/F) of sunitinib did not show dose-dependency (data not shown).

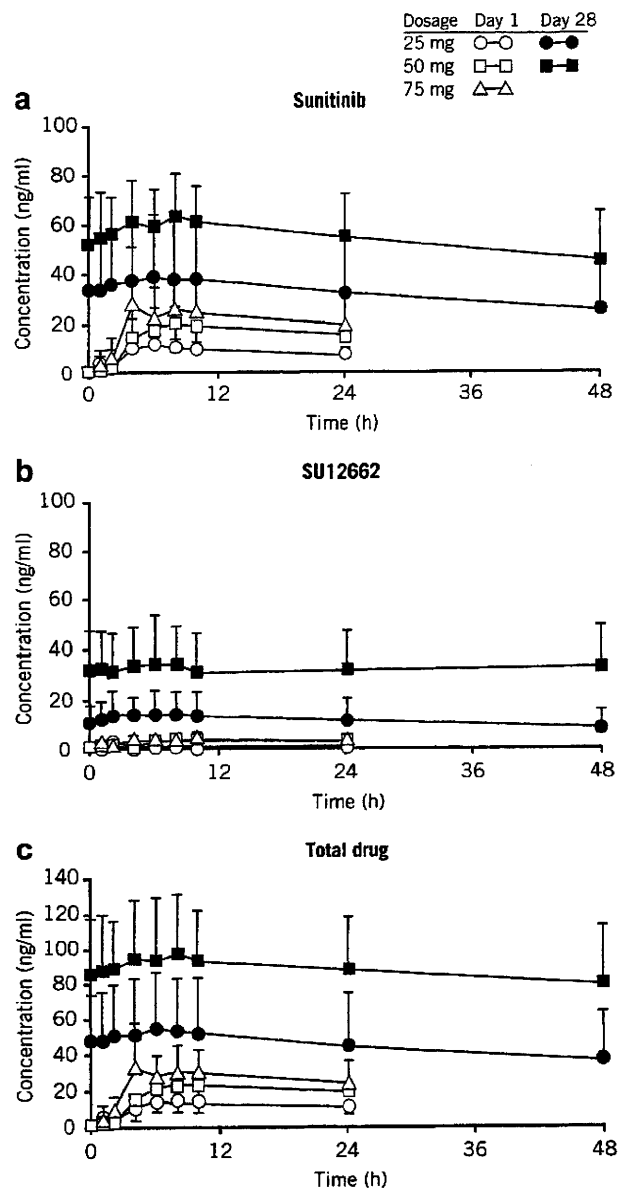


Fig. 1 Mean plasma concentration–time profiles of a sunitinib, b its active metabolite SU12662, and c total drug (sunitinib plus SU12662) by treatment cohort on days 1 and 28 in the phase I part of the study

Phase II results

Patient baseline characteristics, disposition, and study drug exposure Thirty-six patients were enrolled in the phase II part of the study and received sunitinib 50 mg/day on Schedule 4/2, three of whom initially received sunitinib 25 mg/day and three of whom initially received sunitinib 75 mg/day during the phase I part of the study. The ITT population comprised all 36 patients, while the per-protocol