

Table 1 Pharmacokinetic parameters (mean \pm standard deviation) of sunitinib, SU12662, and total drug by treatment cohort in the phase I part of the study

Parameter	Sunitinib			SU12662			Total drug			
	25 mg (n=3)	50 mg (n=6)	75 mg (n=3)	25 mg (n=3)	50 mg (n=6)	75 mg (n=3)	25 mg (n=3)	50 mg (n=6)	75 mg (n=3)	
Day 1	C_{max}	12.1	22.8	32.3	2.0	4.1	4.8	14.1	26.7	37.0
	(ng/ml)	± 4.9	± 6.4	± 20.8	± 1.3	± 0.9	± 2.5	± 6.1	± 7.4	± 22.1
	AUC ₀₋₂₄	199	374	508	30.9	70.0	91.1	230	444	599
	(ng·h/ml)	± 89.4	± 68.9	± 259	± 20.6	± 14.4	± 45.3	± 108	± 82.8	± 287
Day 28 ^a	T_{max}^b (h)	6 (4-8)	7 (6-24)	8 (4-10)	6 (4-8)	9 (6-24)	10 (4-10)	6 (4-8)	7 (6-24)	8 (4-10)
	C_{max}	39.5	69.3	-	15.2	38.8	-	54.0	105	-
	(ng/ml)	± 25.0	± 18.9	-	± 10.2	± 15.9	-	± 32.2	± 35.1	-
	AUC ₀₋₂₄	858	1,406	-	324	772	-	1,183	2,178	-
(ng·h/ml)	± 600	± 364	-	± 223	± 358	-	± 734	± 702	-	
T_{max}^b (h)	10 (6-10)	6 (1-24)	-	4 (2-8)	3 (0-48)	-	6 (4-8)	6 (0-24)	-	

AUC area under the concentration–time curve, C_{max} maximum concentration, T_{max} time to C_{max}

^a Day 28 data were not collected for the 75-mg cohort due to early termination of this cohort following occurrence of dose-limiting toxicities

^b Median (range)

population consisted of 30 patients. Six patients, comprising all of the patients in the 75-mg/day cohort and three in the 50-mg/day cohort, were excluded from the per-protocol population due to insufficient dosing.

Baseline patient characteristics, patient disposition, and exposure to study drug over both phases of the study are summarized in Table 2. Tumor progression was the primary reason for termination of imatinib therapy in 92% of patients, with the other 8% having discontinued due to imatinib intolerance. At the time of data cutoff, patients had received a median of four cycles of sunitinib (range: 2–12) at a median dose of 50 mg/day and dose intensity of 89%. Sixteen patients (44%) had dose reductions, 15 (42%) due to adverse events. Twenty-two patients (61%) discontinued sunitinib treatment, two (6%) due to adverse events and 20 (56%) due to PD. Adverse events causing discontinuation of sunitinib treatment were grade 2 decreased LVEF (one patient) and grade 4 decreased neutrophil count (one patient) that persisted despite dose reduction to 25 mg.

Efficacy The clinical benefit rate (percent objective responses or SD ≥ 22 weeks) based on extramural assessment of the ITT population (the primary endpoint) was 39% (95% CI: 23–57) and 40% (95% CI: 23–59) in the 50-mg cohort (Table 3). Analysis of the per-protocol population yielded similar results (data not shown). Based on extramural assessment, four patients (all in the 50-mg cohort) exhibited a RECIST-defined objective response (all PRs), yielding an objective response rate of 11% in the ITT population and 13% in the 50-mg cohort. The disease control rate (percent objective responses or SD ≥ 10 weeks) was 61% and 57% in the ITT

population and 50-mg cohort, respectively. The median TTP was 28.3 weeks (95% CI: 22.0–39.3) in the ITT population and 27.9 weeks (95% CI: 22.0–39.3) in the 50-mg cohort; TTP and PFS were equivalent (data not shown).

Safety/tolerability All 36 patients in the ITT population experienced at least one adverse event that was considered to be treatment-related. Most adverse events were mild to moderate in intensity: 84% of all treatment-related adverse events were grade 1/2. Toxicities experienced in the study were generally manageable and reversible through careful dosing interruption, dose modification, and/or standard medical treatment. Among treatment-related non-hematologic adverse events, the most common events of any grade reported were hand–foot syndrome (86%); fatigue (67%); and diarrhea, anorexia, and skin discoloration (64%; Table 4), and the most common grade 3 events reported were hand–foot syndrome (31%) and hypertension (25%). No grade 4 events were reported among the non-hematologic adverse events listed in Table 4, and among all treatment-related non-hematologic events, only one grade 4 event (nephrotic syndrome) was reported. This event resolved after a dosing interruption of 52 days and dose reduction from 37.5 mg to 25 mg.

Hematologic and non-hematologic laboratory abnormalities are also presented in Table 4. Two incidents of grade 4 hematologic laboratory abnormalities were reported: one reduced hemoglobin concentration and one reduced neutrophil count; the former resolved after a dosing interruption of 14 days and dose reduction to 37.5 mg; the latter resulted in discontinuation, as mentioned above. The most

Table 2 Summary of patient demographics, imatinib treatment history, disposition, and study drug exposure across the phase I and II parts of the study through data cutoff

Characteristic	Treatment cohort			
	25 mg (n=3)	50 mg (n=30)	75 mg (n=3)	Total (N=36)
Median age (range), years	36 (33–54)	56 (41–74)	66 (50–68)	56 (33–74)
Sex, n (%)				
Male	2	19 (63)	3	24 (67)
Female	1	11 (37)	0	12 (33)
Median weight (range), kg	56 (48–64)	51 (40–79)	56 (51–58)	52 (40–79)
ECOG PS, n (%)				
0	3	18 (60)	2	23 (64)
1	0	12 (40)	1	13 (36)
Tumor immunohistochemistry, n (%)				
KIT-positive	3	29 (97)	3	35 (97)
CD34-positive	2	16 (53)	2	20 (56)
Imatinib treatment history				
Median duration of treatment (range), months	31 (19–32)	26 (2–46)	32 (22–38)	26 (2–46)
Primary reason for termination, n (%)				
Tumor progression	3	27 (90)	3	33 (92)
Intolerance	0	3 (10)	0	3 (8)
Most common metastatic sites, n				
Liver	3	22	3	28
Peritoneum	3	16	3	22
Lung	1	1	1	3
Ascites	2	1	0	3
Sunitinib treatment				
Median number of cycles completed (range)	10 (3–12)	4 (2–10)	5 (3–5)	4 (2–12)
Median daily dose (range), mg	25 (25–31)	50 (33–50)	52 (43–59)	50 (25–59)
Median dosing days/cycle (range)	28 (27–28)	26 (20–28)	20 (14–22)	26 (14–28)
Median dose intensity (range), %	100 (95–124)	89 (47–100)	44 (39–49)	89 (39–124)
Discontinuations, n (%)	1	18 (60)	3	22 (61)
Due to an adverse event	0	2 (7)	0	2 (6)
Due to PD	1	16 (53)	3	20 (56)
Dose reductions, n (%)	0	13 (43)	3	16 (44)
Due to an adverse event	0	13 (43)	2	15 (42)

ECOG PS Eastern Cooperative Oncology Group performance status, PD progressive disease

common non-hematologic laboratory abnormalities were increased AST levels (72%) and decreased albumin levels (61%). The most common grade 3/4 non-hematologic laboratory abnormalities were increased lipase (19%), increased uric acid (19%), and increased AST (11%). None of the cases of increased lipase were associated with additional signs or symptoms of pancreatitis.

In addition to hypertension, cardiovascular adverse events included a prolongation of the QTc interval to 450–<480 ms in two patients and a maximum change of 30–<60 ms from baseline QTc interval in two patients. These were not clinically significant and resolved without treatment changes. LVEF was below the LLN in three patients, two of whom

experienced an absolute $\geq 20\%$ decrease from baseline, which resulted in discontinuation in one patient, as mentioned above. The LVEF decrease in this latter patient ultimately abated after discontinuation. This patient also experienced cardiomyopathy, which was diagnosed by echocardiogram and magnetic resonance imaging after discontinuation and resolved after completion of the study. Two patients in the study experienced hypothyroidism (grade 1).

Nine patients (25%) experienced one or more serious treatment-related adverse events (which were abdominal pain, cardiomyopathy, gastric ulcer, hand–foot syndrome, hemorrhage, hypoglycemia, hypoproteinemia, myalgia, nephrotic syndrome, perianal abscess, reduced platelet

Table 3 Clinical response to sunitinib treatment across the phase I and II parts of the study through data cutoff

Response parameter	Treatment cohort			
	25 mg (n=3)	50 mg (n=30)	75 mg (n=3)	Total (N=36)
Tumor response, n (%)				
PR	0	4 (13)	0	4 (11)
SD	3 (100)	15 (50)	3 (100)	21 (58)
≥10 weeks	3 (100)	13 (43)	2 (67)	18 (50)
≥22 weeks	1 (33)	8 (27)	1 (33)	10 (28)
Objective response rate	0	13	0	11
95% CI		4–31		3–26
Disease control rate ^a	100	57	67	61
95% CI	–	37–75	–	44–77
Clinical benefit rate ^b	33	40	33	39
95% CI	–	23–59	–	23–57

PR partial response, SD stable disease

^a Disease control rate, percent PRs + SD ≥10 weeks

^b Clinical benefit rate, percent PRs + SD ≥22 weeks

count, and reflux esophagitis). All were reported in one patient each, except reduced platelet count, which was experienced by two patients. None of these events led to discontinuation, although the patient who experienced cardiomyopathy had already discontinued treatment due to LVEF decrease as described above. No treatment-related grade 5 events were reported in the study.

Pharmacokinetics Among patients receiving sunitinib 50 mg/day, median trough concentrations of sunitinib, SU12662, and total drug ranged from 42.3 to 59.5 ng/ml, 18.7 to 29.7 ng/ml, and 62.4 to 84.9 ng/ml, respectively, while on treatment (days 14 and 28) in cycles 1–4. Following 2 weeks off treatment, pre-dose total drug concentrations in cycles 2–4 were low, but measurable in many patients (medians: 3.0–4.0 ng/ml). Trough concentrations of sunitinib and SU12662 varied over time in a manner similar to those of total drug, corresponding to periods on and off treatment, and repeated dosing was not found to result in accumulation of plasma drug levels across four treatment cycles (data not shown).

Biomarkers Plasma levels of sKIT, sVEGFR-2, and VEGF changed in response to treatment, but only sKIT appeared to show sustained changes (data not shown). During sunitinib dosing, plasma concentrations of VEGF increased while concentrations of sVEGFR-2 decreased, but plasma concentrations of both of these biomarkers tended to return to near-baseline levels after the 2-week off-treatment period. Conversely, plasma concentrations of sKIT showed a trend for sustained decrease across both on-treatment and off-treatment periods.

Percent changes in VEGF, sVEGFR-2, and sKIT levels from baseline were compared among patient groups categorized by best overall response. There was no apparent difference in percent change of VEGF and sVEGFR-2 among the patient groups at any time point. Results for cycle 4, day 28 are shown in Table 5. Patients with an objective response and those achieving clinical benefit (objective responses or SD ≥22 weeks) showed a trend of decline in sKIT levels across cycles 1–4, while patients without objective responses exhibited only modest decreases or increases in sKIT levels (*p* values for clinical benefit versus no clinical benefit for cycle 4, day 28: sKIT, 0.238; VEGF, 0.459; sVEGFR-2, 0.484).

Discussion

The results of this trial of sunitinib in Japanese GIST patients following imatinib failure were highly consistent with those obtained in a number of previous sunitinib trials. The phase I part of the study yielded the same recommended dosing schedule (50 mg/day on Schedule 4/2) as that identified in prior studies of sunitinib in largely Western patients with a variety of tumor types [19–21]. In the phase II part of the study, sunitinib demonstrated similar efficacy to that previously reported in a double-blind, placebo-controlled, phase III trial also involving predominantly Western patients with imatinib-resistant/intolerant GIST [14]. In the 50-mg cohort in the current study, 13% and 40% of patients experienced objective responses, (PRs) or clinical benefit from sunitinib, respectively. By way of

Table 4 Toxicities occurring across the phase I and II parts of the study through data cutoff

Adverse event/laboratory abnormality	Treatment cohort					Total (N=36) Any grade ^a n (%)
	25 mg (n=3)	50 mg (n=30)			75 mg (n=3)	
	Any grade ^a n	Grade 1/2 n (%)	Grade 3 n (%)	Any grade ^a n (%)	Any grade ^a n	
Treatment-related non-hematologic adverse events $\geq 25\%$^b						
Hand-foot syndrome	2	17 (57)	9 (30)	26 (87)	3	31 (86)
Fatigue	2	19 (63)	1 (3)	20 (67)	2	24 (67)
Diarrhea	2	19 (63)	0 (0)	19 (63)	2	23 (64)
Anorexia	1	19 (63)	1 (3)	20 (67)	2	23 (64)
Skin discoloration	0	21 (70)	0 (0)	21 (70)	2	23 (64)
Stomatitis	2	17 (57)	1 (3)	18 (60)	2	22 (61)
Nausea	1	13 (43)	0 (0)	13 (43)	2	16 (44)
Hypertension	0	7 (23)	7 (23)	14 (47)	2	16 (44)
Dysgeusia	1	11 (37)	0 (0)	11 (37)	2	14 (39)
Rash	1	12 (40)	0 (0)	12 (40)	1	14 (39)
Gingivitis	0	12 (40)	0 (0)	12 (40)	0	12 (33)
Abdominal pain	2	9 (30)	0 (0)	9 (30)	0	11 (31)
Cheilitis	1	9 (30)	0 (0)	9 (30)	1	11 (31)
Edema	0	9 (30)	0 (0)	9 (30)	1	10 (28)
Pigmentation disorder	0	7 (23)	0 (0)	7 (23)	2	9 (25)
Hematologic laboratory abnormalities						
Neutrophils	3	15 (50)	11 (37)	27 (90) ^c	3	33 (92) ^c
Leukocytes	3	21 (70)	5 (17)	26 (87)	3	32 (89)
Platelets	2	21 (70)	6 (20)	27 (90)	3	32 (89)
Hemoglobin	2	9 (30)	10 (33)	20 (67) ^c	3	25 (69) ^c
Lymphocytes	1	11 (37)	9 (30)	20 (67)	2	23 (64)
Non-hematologic laboratory abnormalities $\geq 40\%$^b						
AST	2	19 (63)	3 (10)	22 (73)	2	26 (72)
Albumin	1	19 (63)	0 (0)	19 (63)	2	22 (61)
Total bilirubin	1	13 (43)	0 (0)	13 (43)	3 ^c	17 (47) ^c
Alkaline phosphatase	1	9 (30)	3 (10)	12 (40)	3	16 (44)
ALT	0	12 (40)	2 (7)	14 (47)	1	15 (42)
Hyperglycemia	1	10 (33)	1 (3)	11 (37)	3	15 (42)
Phosphate	2	10 (33)	0 (0)	10 (33)	3	15 (42)

ALT alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase

^aNo grade 4 events were reported among the treatment-related non-hematologic adverse events listed; the only grade 4 events reported among those listed were one reduced hemoglobin concentration and one reduced neutrophil count in the 50-mg cohort and one increased total bilirubin in the 75-mg cohort, as noted

^bBased on the total population

^cIncludes one grade 4 event

comparison, the objective response and clinical benefit rates were 7% and 24%, respectively, in the phase III trial [14]. Likewise, the median TTP for the 50-mg cohort in the current study was 27.9 weeks, compared with 27.3 weeks in the phase III trial [14]. Except for ethnicity and the smaller sample size in the current study, patients in the two studies were generally comparable in terms of demographic characteristics, GIST histology, and duration of prior

imatinib treatment and primary cause for discontinuation. The benefit derived from sunitinib by Japanese patients after imatinib failure is important because there are no other approved and effective second-line treatments for GIST: sunitinib remains the only approved treatment multinationally for patients with GIST after imatinib failure.

Sunitinib-related adverse events experienced by patients across both phases of the current study were predominantly

Table 5 Change from baseline of soluble protein concentrations (cycle 4, day 28) versus tumor response^a

Soluble protein	Percent change from baseline, median (minimum, maximum)				
	PR (<i>n</i> =4)	SD \geq 22 weeks (<i>n</i> =9)	Clinical benefit ^b (<i>n</i> =13)	SD <22 weeks + PD (<i>n</i> =18)	<i>p</i> value ^c
VEGF	365 (142, 473)	449 (49, 889)	385 (49, 889)	351 (52, 814)	0.459
sVEGFR-2	-51 (-65, -32)	-53 (-66, -20)	-53 (-66, -20)	-42 (-69, -4)	0.484
sKIT	-52 (-76, -46)	-12 (-46, 59)	-24 (-76, 59)	2 (-66, 386)	0.238

PR partial response, PD progressive disease, SD stable disease, sKIT soluble KIT, sVEGFR-2 soluble VEGF receptor-2, VEGF vascular endothelial growth factor

^a Last observation carried forward

^b Clinical benefit, PR + SD \geq 22 weeks

^c Clinical benefit versus SD <22 weeks + PD, Wilcoxon rank-sum test

mild to moderate in severity; were manageable and reversible through dosing interruption, dose modification, and/or standard medical treatments; and seldom led to treatment withdrawal. Only two patients (6%) discontinued treatment due to an adverse event, consistent with previous reports of low treatment discontinuation rates due to adverse events with sunitinib therapy [14]. On the other hand, serious adverse events were reported in 25% of patients. Although these events did not result in discontinuations, this result suggests that patients should be monitored carefully. Overall, however, the safety profile observed in this study was similar to that reported in the phase III study, with fatigue and skin and gastrointestinal disorders representing the most frequent adverse events [14]. Moreover, no new adverse events were reported in this study compared with previous studies.

The pharmacokinetic results obtained in the present study were also consistent with those obtained in previous studies. In the phase I part of the study, exposure to sunitinib 50 mg on Schedule 4/2 was similar to that reported in a study of sunitinib in Western patients with various types of solid tumors [19] on day 1 (C_{\max} : 22.8 versus 27.7 ng/ml; AUC_{0-24} : 374 versus 420 ng·h/ml), and day 28 (C_{\max} : 69.3 versus 72.2 ng/ml; AUC_{0-24} : 1,406 versus 1,296 ng·h/ml). On the other hand, SU12662 exposure was somewhat higher in the current study than in the earlier one on day 1 (C_{\max} : 4.1 versus 4.1 ng/ml; AUC_{0-24} : 70 versus 64 ng·h/ml) and day 28 (C_{\max} : 38.8 versus 33.7 ng/ml; AUC_{0-24} : 772 versus 592 ng·h/ml). However, SU12662 comprised only 23–37% of total drug on day 28, resulting in total-drug exposures calculated to be approximately 15% higher in the current study, which is well within the range of exposures seen in Western patients. Median trough plasma drug concentrations obtained in the 50-mg cohort in the phase II part of the current study were above the preclinically determined effective plasma concentration of 50 ng/ml [10] throughout dosing and similar to those obtained in the phase III GIST study [14] (total drug: 62.4–84.9 versus 64.8–86.3 ng/ml, respectively). As in the phase III study, repeated dosing did not result in

accumulation of sunitinib across several cycles of treatment. Taken together, these results suggest that sunitinib pharmacokinetics are comparable in Asian and Western GIST patients, consistent with the results of other analyses [22,23], and that sunitinib may be dosed similarly in both populations. Additionally, as shown in the phase I part of the study, there was a close correlation ($r^2=0.80\sim0.90$) between trough concentrations of sunitinib and SU12662 and AUC_{0-24} and C_{\max} values at steady state, suggesting that trough concentration may be a useful marker of exposure.

Greater antiangiogenic effects as well as continued sensitivity of some imatinib-resistant KIT mutants have been postulated as possible explanations for sunitinib activity in GISTs resistant to imatinib. In-vitro studies using KIT constructs have demonstrated that sunitinib is capable of inhibiting the kinase activity of KIT mutants resistant to imatinib, including those commonly associated with secondary resistance [24–26]. Although patient numbers were small, a trend towards sustained decreases in plasma sKIT with sunitinib treatment was found in the current study, which correlated with improved outcomes (particularly objective responses). However, how these changes relate to antiangiogenic effects versus direct actions on mutant KIT receptors is not known. That the largest decreases were observed in patients with objective responses suggests that tumor cell loss may contribute to the decreases, although this could result from either antiangiogenic or direct antitumor effects. A correlation between decreased plasma levels of sKIT and sunitinib activity has also been reported among GIST patients who participated in the phase III trial [27], as well as in patients with metastatic breast cancer [28]. Likewise, a correlation between plasma sKIT decreases and response to imatinib in GIST has also been reported [29]. However, more work needs to be done to validate biomarkers that may be used to predict GIST response to sunitinib or other tyrosine kinase inhibitors.

In summary, the results from the present study suggest that Japanese GIST patients obtain comparable benefit from

sunitinib after failure of imatinib as did patients in the international phase III study. In addition, the results indicate that sunitinib may be dosed similarly in Asian and Western patients, and that adverse events can generally be managed by dosing interruptions, dose modifications, and/or the use of standard medical treatments. Although the present study was small and requires verification in larger controlled trials, these results provide guidance to clinicians treating Asian GIST patients after imatinib failure due to disease progression or intolerance.

Acknowledgements The authors thank Atsushi Sato (Showa University Toyosu Hospital) and Yoshitaka Inaba (Aichi Cancer Center) for independent radiologic review, Nozomu Fuse (National Cancer Center Hospital East) and Yasuhiro Shimada (National Cancer Center Hospital) for their contributions as co-investigators, and Charles Baum (Pfizer Inc.) for his help in designing the study. This study was sponsored by Pfizer Inc. Medical writing services and editorial assistance were provided by ACUMED® (Tythington, UK), with funding from Pfizer Inc.

References

- Raut CP, Morgan JA, Ashley SW (2007) Current issues in gastrointestinal stromal tumors: incidence, molecular biology, and contemporary treatment of localized and advanced disease. *Curr Opin Gastroenterol* 23:149–158
- Trent JC, Benjamin RS (2006) New developments in gastrointestinal stromal tumor. *Curr Opin Oncol* 18:386–395
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC (2004) Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 22:3813–3825
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al (2003) Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 21:4342–4349
- Corless CL, Schroeder A, Griffith D et al (2005) PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 23:5357–5364
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al (2002) Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347:472–480
- Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG et al (2005) Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol* 23:5795–5804
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al (2004) Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 364:1127–1134
- Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM (2003) SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2:471–478
- Mendel DB, Laird AD, Xin X et al (2003) In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 9:327–337
- O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA et al (2003) SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 101:3597–3605
- Murray LJ, Abrams TJ, Long KR et al (2003) SU11248 inhibits tumor growth and CSF-1R-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model. *Clin Exp Metastasis* 20:757–766
- Kim DW, Jo YS, Jung HS et al (2006) An orally administered multi-target tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/PTC kinases. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4070–4076
- Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al (2006) Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 368:1329–1338
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205–216
- Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria (CTC) version 2.0. Bethesda, MD: National Cancer Institute, April 30, 1999 (available at http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf)
- Bello CL, Sherman L, Zhou J et al (2006) Effect of food on the pharmacokinetics of sunitinib malate (SU11248), a multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor: results from a phase I study in healthy subjects. *Anticancer Drugs* 17:353–358
- DePrimo SE, Bello CL, Smeraglia J et al (2007) Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: modulation of VEGF and VEGF-related proteins. *J Transl Med* 5:32
- Faivre S, Delbaldo C, Vera K et al (2006) Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 24:25–35
- Demetri GD, Heinrich MC, Fletcher JA et al (2009) Molecular target modulation, imaging, and clinical evaluation of gastrointestinal stromal tumor patients treated with sunitinib malate after imatinib failure. *Clin Cancer Res* 15: in press
- Rosen L, Mulay M, Wittner J et al (2003) Phase I trial of SU011248, a novel tyrosine kinase inhibitor in advanced solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: (abstr. 765)
- SUTENT (sunitinib malate): full prescribing information. New York, NY: Pfizer Inc., November, 2008 (available at http://www.pfizer.com/files/products/uspi_sutent.pdf)
- Houk BE, Bello CL, Kang D, Amantea M (2009) A population pharmacokinetic meta-analysis of sunitinib malate (SU11248) and its primary metabolite (SU12662) in healthy volunteers and oncology patients. *Clin Cancer Res* 15:2497–2506
- Nishida T, Takahashi T, Nishitani A et al (2009) Sunitinib-resistant gastrointestinal stromal tumors harbor cis-mutations in the activation loop of the KIT gene. *Int J Clin Oncol* 14: 143–149
- Carter TA, Wodicka LM, Shah NP et al (2005) Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:11011–11016
- Prene H, Cools J, Mentens N et al (2006) Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 12:2622–2627
- DePrimo SE, Huang X, Blackstein M et al (2009) Circulating levels of soluble KIT serve as a biomarker for clinical outcome in gastrointestinal stromal tumor patients receiving sunitinib following imatinib failure. *Clin Cancer Res* 15: in press
- Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS et al (2008) Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 26:1810–1816
- Bono P, Krause A, von Mehren M et al (2004) Serum KIT and KIT ligand levels in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib. *Blood* 103:2929–2935

シンポジウム

国際共同治験推進会議 in Matsuyama

— 国際共同治験の現状と課題 —

主催：愛媛大学医学部附属病院創薬・育薬センター*
(2010年2月6日(土), 7日(日) 於：松山市総合コミュニティセンター)

実行委員長：野元 正弘
(愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科・愛媛大学医学部附属病院創薬・育薬センター*)

The international conference in Matsuyama for promoting global clinical new drug developments — Agenda for global clinical trials in Asia —

Organized by : Clinical Research Trial Center, Ehime University Hospital

The Head of the Executive Committee : Masahiro Nomoto
Department of Therapeutic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine
Clinical Research Trial Center, Ehime University Hospital

Abstract

The conference to promote global clinical trials in Asia was held at Matsuyama, Japan on the planning of Professor Masahiro Nomoto of Ehime University Graduate School of Medicine. The conference consisted of three sections including global study in Asia, differences of dosages and pharmacodynamics among areas, countries or races, and clinical pharmacology study (phase I study) in global study.

In section one, Dr Kaori Shinagawa from PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), Japan gave her talk on PMDA activities to promote global studies. Prof Yoshikuni Mizuno, Juntendo University School of Medicine, Japan presented his paper on conditions to perform global studies, and Prof Akira Homma from the Center for Dementia Care Research and Training, Japan gave a talk on coordination to modulate protocols in different areas. Prof Young H. Sohn from Yonsei University, Korea talked about the approach of his university hospital to promote clinical trials in Korea. Prof Raymond L. Rosales from the University of Santo Tomas, Philippines gave his paper on global clinical trials in his country.

In the second section, Prof Masahiro Nomoto from Ehime University, Japan gave his talk on the different dosages and evidence on medicines in the world. Prof Thomas Kimber from Adelaide University, Australia presented his paper on the dosages and protocols on clinical trials in neurological disorders in his country. Prof Shunsuke Ono from the University of Tokyo, Japan presented his paper on the pathways to determine the dosages of medicines following clinical trials.

In the third section, Dr Hiroshi Mayahara from InCROM, Japan talked on exploratory investigational new drug (IND) clinical trials, and Prof Naoto Uemura from Oita University, Japan presented his paper on the approach of pharmaceutical companies to INDs.

Key words

global clinical trial, Asia

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2011 ; 38 : 641-726.

* 現 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター (Clinical Research Trial Center, Ehime University Hospital)

国際共同治験推進会議 in Matsuyama プログラム*1

2月6日(土) 13:00～18:00 講演・討論会

(本誌頁)

開会挨拶 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科 野元 正弘 643

第1部 アジア地域における共同治験の現状と課題

座長：小林 真一 (聖マリアンナ医科大学医学部薬理学)
岩崎 甫 (グラクソ・スミスクライン株式会社 開発本部)

審査の立場から 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第2部 品川 香 644

パーキンソン病について 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 水野 美邦 654

アジアにおける臨床試験の現状と課題：抗認知症薬
..... 認知症介護研究・研修東京センター 本間 昭 662

Clinical trials in neurological disorders in Korea
..... Department of Neurology, Yonsei University, Korea Young H. Sohn 667

Global clinical studies in Asia: Philippines side
..... Department of Neurology and Psychiatry, the University of Santo Tomas, Philippines
Raymond L. Rosales 676

第2部 忍容性, 作用, 用量の地域差・民族差

座長：黒川 達夫 (千葉大学大学院薬学研究院GP講座*2)
渡邊 裕司 (浜松医科大学医学部臨床薬理学・臨床薬理内科)

用量の地域差について 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科 野元 正弘 690

Medication use in Caucasian patients attending the Royal Adelaide Hospital Parkinson's
Disease Clinic Royal Adelaide Hospital and Clinical Associate Professor,
Adelaide University Medical School, Australia Thomas Kimber 697

新医薬品の用量に関する議論を健全に行うためには
..... 東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座 小野 俊介 706

第3部 早期探索的臨床試験

座長：内田 英二 (昭和大学病院臨床試験支援センター)
森豊 隆志 (愛媛大学医学部附属病院創薬・育薬センター*3)

早期探索的臨床試験 株式会社国際医薬品臨床開発研究所 馬屋原 宏 713

グローバル開発における早期探索的臨床試験の位置づけとわが国が直面する問題
..... 大分大学医学部創薬育薬医学 上村 尚人 720

閉会挨拶 大分大学医学部臨床薬理学 大橋 京一 725

2月7日(日) 9:00～13:30 ワークショップ*4

これからの国際共同試験を実施する医師, CRC, CRAのためのワークショップ

共催・協賛・後援 企業及び団体 726

*1 演題名・所属名は、本誌掲載に伴って変更を加えた後のものである。

*2 現 千葉大学大学院薬学研究院国際臨床開発・規制科学講座

*3 現 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター

*4 2010年2月7日に開催した「ワークショップ」の内容は本誌に掲載していない。

開会挨拶

Opening remarks

**野元 正弘**

Masahiro Nomoto

愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科

Department of Therapeutic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine

国際共同治験は年々増加し、現在約1/3の臨床試験はグローバル治験として行われているといわれます。グローバルであっても国内試験と基本は同じですが、実際に担当すると違う面が出てきます。この違いを具体的に取り上げ、グローバル試験を進めるために必要な調整を今回のテーマとしています。セクション1では「アジア地域における共同治験の現状と課題」として、行政、医療機関、韓国、フィリピンの先生に講演していただきます。セクション2では用量に注目して、地域による用量差とそのエビデンス、用量決定の過程について日本とオーストラリアから講演をお願いしました。またセクション3では早期探索的臨床試

験について講演と討論を予定しています。

普段から会社の方には、アジアの他国と一緒にグローバルで臨床試験を行ってほしいと相談しています。臨床開発の早い段階からグローバル試験を行うことにより、創薬が遅れなく進み、臨床試験とともに医療においても日本の位置づけを認識でき、評価できるようになります。グローバル試験に関わるようになって、現場の感覚として、日本の治験は非常に良くなっていると感じます。現在日本では自動車産業がリーディングカンパニーですが、次の世代では創薬が取って代わられるようになりたいと考えています。大きな夢ですが、一緒に創薬を発展させていきたいと思います。

* * *

審査の立場から

Current status and future perspectives in global/Asian clinical trials:
PMDA reviewer's point of view



品川 香
Kaori Shinagawa
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第2部
Office of New Drug II, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

はじめに

本日は、審査の立場からみた、アジア地域における共同治験の現状と課題について、循環器内科領域に関連した内容を中心に、個人的な意見としてお話ししたいと思います。

1. 日本の国際共同治験，アジア治験の現状

欧米では国際共同治験を利用した医薬品の世界同時開発が主流となっていますが、日本でも国際共同治験への参加がドラッグラグの解消につながるものと期待されています。国際共同治験への参加には、医薬品の開発や各種疾患の治療に関する新たなエビデンスの構築に日本も積極的に貢献できるという医学的な意義もあります。日本の現状としては、ブリッジングに関するICH-E5ガイドラインが発出された後、2007年9月28日に「国際共同治験に関する基本的考え方について」が通知されています*。その後もアジア治験を含む国際共同治験は増加しています。さらに、ロサルタンカリウム、酒石酸トルテロジンのように、アジ

ア地域を含んだ国際共同治験によって承認申請がなされた新薬も登場しています。

特に本日はアジア地域における共同治験に焦点を当てていますので、中国、韓国との薬事協力について説明したいと思います。厚生労働省やPMDA（医薬品医療機器総合機構）の国際的な取り組みでは、1つの柱として、アジアの一員として積極的に機能することとし、特に日中韓の取り組みを最優先の課題と位置づけています。日中韓保健担当大臣会合の合意に基づき、2008年4月には日中韓の薬事規制関係局長会議が開催されました。その席で、民族差に関する臨床研究、薬事規制に関する情報交換、年1回の局長級会合の開催、ワーキンググループの設置などについて合意されています。また、中国との関係においては、2009年1月に薬事規制分野の共同研究・情報交換等の外交上の枠組みを構築するための協力の覚書を締結しました。また、同年4月には、中国のZhang Wei 医薬品登録局長などと日本で会合が開催され、9月にはワーキンググループが開催されました。

PMDAにおける国際共同治験に関する対面助言の実施については、2004年から2007年にかけて総対面助言数に占める国際共同治験の割合が徐々に増え、さらに2008年には国際共同治験に

* 厚生労働省医薬食品局審査管理課長。国際共同治験に関する基本的考え方について。平成19年9月28日 薬食審査発第0928010号。

関する相談は101件で、全体の32.1%を占めるに至っており、年々増加している状況といえます。対面助言で検討された国際共同治験の対象疾患として特に多いのは、がん、心血管系、内分泌・代謝系、そして神経・精神科の領域の疾患などです。

2. 国際共同治験における民族差の問題

2.1 イベント発現率や医療環境の民族差について

対面助言や審査業務で、国際共同治験を用いた開発について検討する際に重要な論点となるのは、やはり民族差に関する事項です。ここからは、国際共同治験を用いた開発の場合に考慮すべき民族差に関する問題点について、実例を挙げて説明します。

まず薬剤の介入が入る前の、そもそもの疾病構造、イベント発現率に民族差がみられる場合があります。Table 1はREACH Registryのデータですが、アテローム血栓症患者での心血管イベント発生率に関して、北アメリカ、南アメリカ、西欧、東欧、中東、アジア、オーストラリア、そして日本、と色々な地域の数値が示されています。これ

によりますと、他の地域に比べて日本では、総死亡、心血管死亡といったイベント発生率が低いことがわかります。

それから次は治療介入に関して、治療後のイベント発現率の民族差についてですが、Fig. 1ではステント血栓症の累積発症率の国内外差が示されています。ACS (acute coronary syndrome: 急性冠症候群) のステント植え込み治療後のイベント発現率に関して、海外ではBern/Rotterdamの成績が、日本ではJ-Cypherの成績が示されており、異なるスタディであるため比較が困難ではありますが、海外に比べて、日本ではステント血栓症の発症率が少ない傾向がみられます。

次に医療環境の国内外差についてです。最近抗凝固薬の開発が循環器内科領域においては特に盛んですが、その際の対象疾患になるようなACSの治療方針に関して、日本が積極的にprimary PCI (percutaneous coronary intervention: 経皮的冠動脈形成術) を実施しているのに比べ、欧米ではprimary PCIの頻度が日本よりも低く、選択する治療方法にも違いが見られています。また、ACSの治療時に使用される抗血小板薬の用量に関して、日本では塩酸チクロピジンの推奨用量

Table 1 疾病構造、イベント発現率の民族差
アテローム血栓症患者での心血管イベント発生率
REACH Registry

Geographic Variation of 1-Year CV End Points in the REACH Registry, Adjusted for Sex and Age*

Event	Percentage of Population (95% Confidence Interval)†								
	Global Population (n = 64 977)	North America (n = 25 999)	Latin America (n = 1835)	Western Europe (n = 17 142)	Eastern Europe (n = 5622)	Middle East (n = 840)	Asia (n = 5671)	Australia (n = 2847)	Japan (n = 5021)
All-cause mortality	2.58 (2.37-2.79)	2.51 (2.26-2.77)	3.30 (2.41-4.19)	2.68 (2.37-3.00)	3.63 (2.96-4.30)	3.07 (1.66-4.44)	2.95 (2.38-3.52)	2.40 (1.64-3.16)	1.48 (1.07-1.88)
CV death	1.65 (1.48-1.82)	1.50 (1.30-1.70)	2.23 (1.48-2.98)	1.75 (1.49-2.01)	2.90 (2.28-3.52)	2.71 (1.39-4.00)	2.04 (1.56-2.52)	1.41 (0.84-1.97)	0.74 (0.44-1.04)
Nonfatal MI	1.14 (1.00-1.28)	1.29 (1.09-1.49)	0.96 (0.47-1.45)	1.07 (0.87-1.27)	1.25 (0.91-1.60)	2.66 (1.44-3.87)	0.82 (0.53-1.11)	0.91 (0.56-1.27)	0.80 (0.43-1.17)
Nonfatal stroke	1.66 (1.49-1.84)	1.18 (1.01-1.35)	2.74 (1.89-3.58)	1.53 (1.28-1.77)	3.78 (3.10-4.45)	2.21 (1.01-3.39)	2.60 (2.06-3.13)	0.94 (0.59-1.29)	1.80 (1.36-2.25)
CV death, MI, or stroke	4.24 (3.97-4.51)	3.70 (3.40-4.01)	5.76 (4.57-6.93)	4.14 (3.74-4.53)	7.62 (6.70-8.53)	6.99 (5.01-8.92)	5.27 (4.53-6.01)	3.13 (2.39-3.86)	3.22 (2.59-3.84)
CV death, MI, stroke, or hospitalization for atherothrombotic event(s)‡	12.81 (12.38-13.23)	11.64 (11.13-12.15)	13.09 (11.56-14.58)	14.15 (13.52-14.77)	21.68 (20.54-22.81)	18.07 (15.59-20.47)	10.11 (9.28-10.93)	10.96 (9.82-12.08)	6.33 (5.66-7.00)

Abbreviations: CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction.

*Calculated on the basis of the sample of patients with nonmissing outcomes and nonmissing covariates.

†Covariates missing precluding adjustment: 228 were missing from the global population; 126, North America; 9, Latin America; 75, Western Europe; 2, Eastern Europe; 6, the Middle East; 9, Asia; 1, Australia; and 0, Japan.

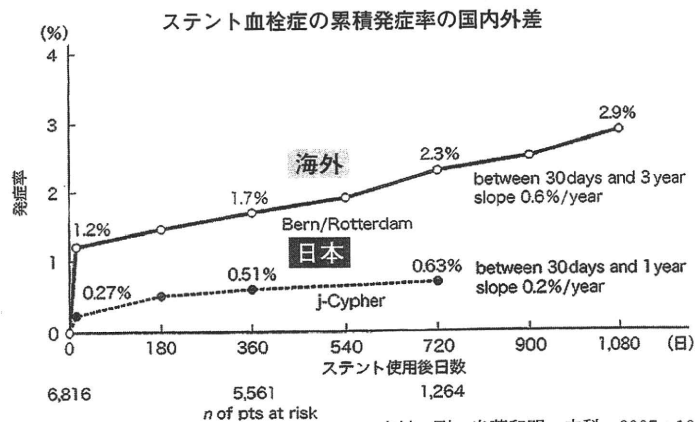
‡Transient ischemic attack, unstable angina, or worsening of peripheral arterial disease.

Steg Ph. G, et al. JAMA. 2007 ; 297 : 1197-206.

が200mg/dayから300mg/dayであるのに対して海外では500mg/dayであり、基礎治療として使われる薬剤にも用量の違いがあります。クロピドグレルに関しては国内外ともに推奨用量は75mg/dayで、日本と海外とで用量の差はありません。それ以外のACSに対する治療薬では、欧米では抗凝固薬としてグリコプロテインⅡb/Ⅲa阻害薬である3種類の薬剤が一般的に使われていますが、日本ではいずれの薬剤も未承認であり、このような基礎治療薬の国内外差があるといえます。

さらに、治療の目標値についても国内外差がみられる場合があります。Fig. 2は心房細動患者において、抗凝固薬として用いるワーファリンの目標INR (international normalized ratio) の民族差について示しています。欧米ではガイドライン上、目標INRは2.0から3.0とされています。日本では、出血のリスクが高まる恐れがあり、特に70歳以上の高齢者ではリスクが上がるといわれているので、高齢者のINRは1.6から2.6と欧米よりも低めに設定されています。中国人でもINRが2.4を

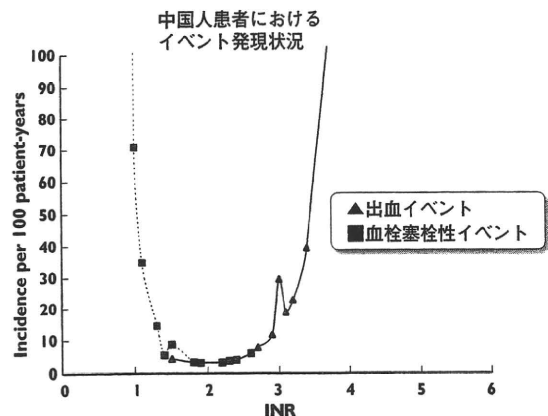
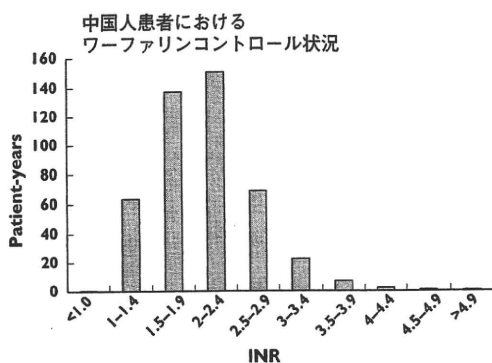
Fig. 1 治療後のイベント発現率の民族差



木村 剛, 光藤和明. 内科. 2007; 100: 400-6.

Fig. 2 心房細動患者でのワーファリン目標INRの民族差

欧米 INR 2.0-3.0
日本 INR 1.6-2.6 70歳以上の高齢者
中国人 INR 1.8-2.4



You JHS, et al. Br J Clin Pharmacol. 2005; 59: 582-7.

超えると急激に出血イベントが増え、1.8よりも低いコントロールになると今度は血栓塞栓症のイベントが増えるため、INRは1.8から2.4に設定するのが良いといわれており、ワーファリンのコントロール目標値にはこうした民族差があることがわかります。ここで興味深いのは、欧米と比べて日本と中国では同じような傾向がみられることです。

2.2 薬剤の有効性・安全性の民族差について

次に、薬の有効性の民族差についてですが、最近話題にのぼっているのが遺伝子多型に基づくワー

ファリンの用量に関する民族差です。CYP2C9や、VKORC1遺伝子変異の保有者ではワーファリンの維持用量が異なることが明らかになっています。VKORC1変異がアジア人では89%にみられるのに対して、白人やアフリカ系米人では14%から37%と、かなり民族差があることがわかります。CYP2C9遺伝子変異については、日本人の方が白人やアフリカ系米人よりも少ないといわれています。このように、ワーファリンの維持用量にも民族差がみられることがわかります。

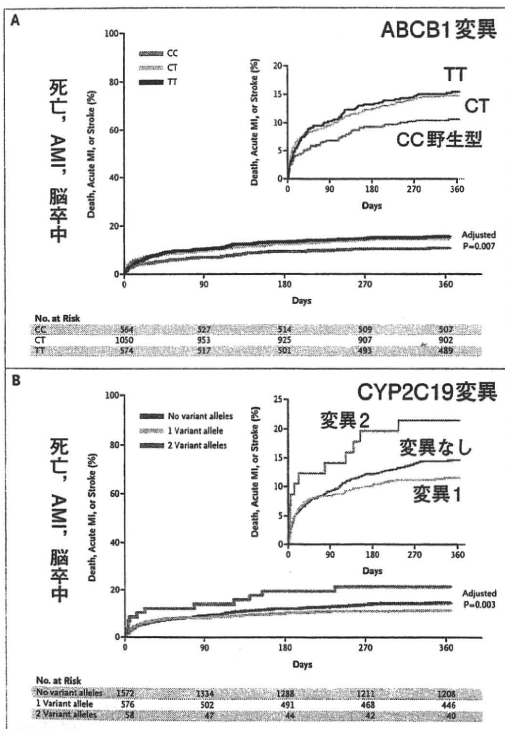
さらにもう1つ、薬の有効性に民族差がみられる可能性が指摘されている抗血小板薬クロピドグレルについて説明します (Fig. 3)。CYP2C19の機能喪失型アレルやABCB1遺伝子変異の場合にはクロピドグレルの代謝が低下しているために、薬剤による血小板凝集抑制作用が低下しています。臨床的にも、これらの変異を持っている症例では血栓性のイベントが生じやすくなり、死亡、心筋梗塞、脳卒中のリスクが有意に上昇することが報告されています。CYP2C19遺伝子変異は、欧州人が30%、アフリカ系が40%にみられるのに対して、アジア系では50%以上にみられ、クロピドグレル反応性の低下に関連している可能性が考えられています。

次に、Fig. 4は小細胞肺癌に対する抗癌剤のイリノテカンについてですが、欧米では既存の治療であるエトポシドとイリノテカンとで生存率に差がみられないという結果でしたが、日本においてはエトポシドよりもイリノテカンの全生存率が高くなっており、薬の有効性にも民族差がみられる一例と考えられます。

今までは薬剤の有効性の民族差についてでしたが、次に薬剤の安全性の民族差について説明します。薬剤の安全性に関しても民族差がみられる場合があります。Fig. 5は非リウマチ性心房細動患者における脳出血リスクを、年齢、性別、高血圧、糖尿病、心不全、ワーファリンの治療期間で調整したものを民族毎に示したのですが、ヒスパニックや黒人では白人に比べて約2倍リスクが高いのに対して、アジア人では約4倍のリスクとなっ

Fig. 3 Clopidogrel

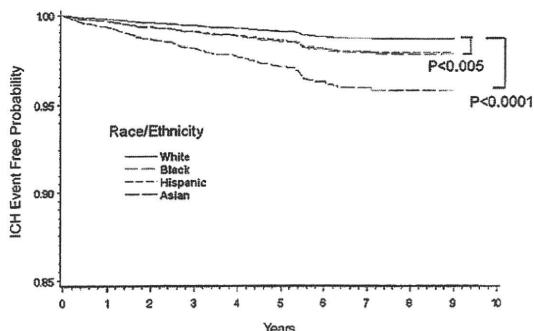
- CYP2C19の機能喪失型アレル, ABCB1 遺伝子変異では, Clopidogrelの反応性が低下
死亡, 心筋梗塞, 脳卒中のリスクが有意に上昇
- CYP2C19の変異
欧州人 30%
アフリカ系 40%
アジア系 50%以上



Simon T, et al. *N Engl J Med.* 2009 ; 360 : 363-75.

Fig. 5 薬の安全性の民族差

非リウマチ性心房細動患者での脳出血リスクの民族差



Shen AY-J, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2007 ; 50 : 309-15.

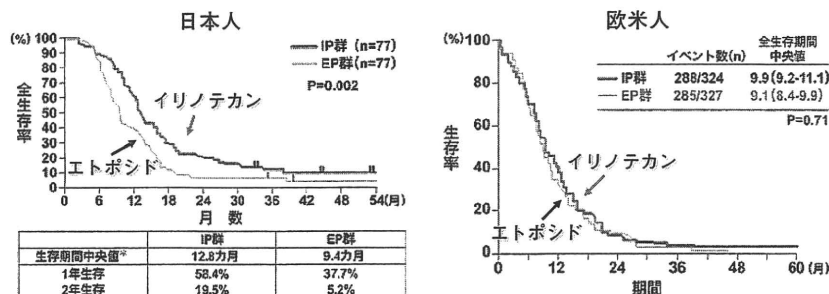
ており、脳出血リスクにも民族差がみられることがわかります。Table 2も同様に、ワーファリン内服、および非内服下の心房細動患者における脳出血のイベント発現率を示していますが、ワーファリン内服下では、白人や黒人、ヒスパニックに比べてアジア人では発現率が高いことがわかります。ワーファリン非内服下では、脳出血の発現率に関するこのような民族差は認めていません。

またACE阻害薬の副作用である咳の発現率も、白人に比べて東アジア人では高い傾向のあることが報告されています。

次に、非小細胞肺癌の治療薬イレッサですが、EGFR (epidermal growth factor receptor : 上皮成

Fig. 4 イリノテカン 有効性の民族差

(小細胞肺癌に対する抗癌剤)



日本臨床腫瘍研究グループの臨床試験成績 (2002)

Ronald B. Natable: ASCO 2008.

日本人では欧米人よりも、小細胞肺癌でのイリノテカンの有効性が高い

Table 2 Warfarin内服、非内服下のAF患者における脳出血イベント発現率

Intracranial haemorrhage (ICH) event rates while taking or not taking warfarin, by race/ethnicity, among adults with atrial fibrillation (reproduced from Shen et al.,^[6] with permission from Elsevier. Copyright 2007)

	Taking warfarin	Not taking warfarin	Crude rate ratio (95% CI)
ICH events	114	59	
Total person-years follow-up	24 179	39 025	
Crude event rate per 100 person-years (95% CI)	0.47 (0.27, 0.83)	0.15 (0.12, 0.20)	3.12 (2.28, 4.27)
ICH/total person-years [rate per 100 person-years]			
White	66/19 086 [0.34]	46/30 238 [0.15]	2.27 (1.56, 3.31)
Black	14/1807 [0.77]	5/3197 [0.16]	4.95 (1.78, 13.75)
Hispanic	17/2313 [0.73]	6/3892 [0.15]	4.77 (1.88, 12.09)
Asian	17/971 [1.75]	2/1698 [0.12]	14.86 (3.43, 64.30)

Shen AY-J, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2007 ; 50 : A1-A30.

長因子受容体) 遺伝子変異のある症例では有効性が高いことがわかっており、この遺伝子変異はアジア人に多いとされているのですが、残念ながら安全性についても民族差が示唆されており、日本人では海外よりも間質性肺炎が多く見られています。また、有効性についてはアジア人の中でも差がみられており、日本人と韓国人の有効性は同程度であるのに対して、日本人とタイ人とは有効性が異なるといわれています。このようにアジアと欧米の比較だけでなく、アジアの中でも色々な面で民族差が考えられる領域があることが徐々に明らかになっています。

次に、Fig. 6は、アテローム性血栓症の高リスク患者におけるクロピドグレルの有効性を検討したCHARISMAstudyの結果を示したものです。主要評価項目である初回の心血管死、心筋梗塞、脳卒中のいずれかの発現では、黒人、ヒスパニック、白人、アジア人の4民族で差はみられませんでした。副次評価項目である心血管死や総死亡率は、黒人とヒスパニックに比べて、アジア人で有意に低いという結果でした。このように有効性に関してはアジア人で他の民族と比較して良好な傾向が示されたのですが、安全性については、部分集団解析の結果をみますと (Table 3)、重度の出血のリスクに関しては、アジア人と、黒人、白人、ヒ

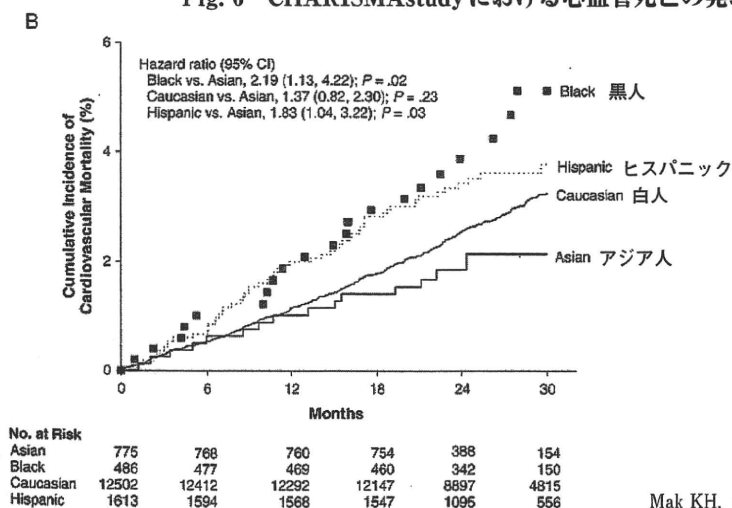
スパニックとを比べて、明らかな差はみられなかったものの、中等度の出血に関してはアジア人と黒人では白人やヒスパニックよりも多い傾向が示されました。このように本試験では、他の民族と比較して心血管イベントの発現率は低くても出血が多い傾向がある、というアジア人の成績が示されており、薬剤の有効性、および安全性の民族差が示唆された一例といえると思われます。

2.3 アジアにおける民族差について

ここまで主にアジア人と欧米人、あるいは他の民族との比較について説明してきましたが、ここからは少しアジアの中で現在明らかになってきている民族差に関する問題についてお話します。

Fig. 7はCYP2C19の遺伝子多型の民族差を示していますが、日本人と韓国人、中国人、白人を比較すると、白人以外の日本人を含めたアジアの民族では同じようなCYP2C19の反応を示しています。よって、CYP2C19で代謝される薬剤について、この観点からはアジアの民族は同様の有効性を示すことが期待されます。ところが、次にCYP2A6の遺伝子多型をみると (Fig. 8)、日本人は白人、黒人とは異なる結果となっていますが、韓国人は比較的白人に近い結果となっており、このことからアジアの中でも日本人と韓国人との間

Fig. 6 CHARISMAstudyにおける心血管死亡の発現率の民族差



アテローム性血栓症の高リスク患者におけるClopidogrelの効果

主要評価項目 (初回の心血管死、心筋梗塞、脳卒中のいずれかの発現) では4民族で差はなし

心血管死、および総死亡率では、黒人とヒスパニックで、アジア人と比べて有意に頻度が高かった

Mak KH, et al. *Am Heart J.* 2009; 157: 658-65.

Table 3 CHARISMAstudyにおける心血管イベントと出血性合併症発現の民族差

Univariable analysis for clinical efficacy outcomes and bleeding complications

Ethnic group	Asians	Blacks	Whites	Hispanics	P*
n	775	486	12,502	1613	
CV death/ MI/ stroke	48 (6.2)	42 (8.6)	892 (7.1)	110 (6.8)	.518
HR (95% CI)	Referent	1.32 (0.87-1.99)	1.07 (0.80-1.43)	1.04 (0.74-1.46)	
pt	NA	.195	.665	.817	
CV death	15 (1.9)	22 (4.5)	364 (2.9)	60 (3.7)	.021
HR (95% CI)	Referent	2.19 (1.13-4.22)	1.37 (0.82-2.30)	1.83 (1.04-3.22)	
pt	NA	.017	.226	.034	
Nonfatal MI	11 (1.4)	10 (2.1)	257 (2.1)	18 (1.1)	.073
HR (95% CI)	1.39 (0.65-2.94)	1.89 (0.87-4.09)	1.82 (1.13-2.94)	Referent	
pt	.393	.101	.013	NA	
Nonfatal stroke	22 (2.8)	10 (2.1)	271 (2.2)	32 (2.0)	.440
HR (95% CI)	1.47 (0.86-2.54)	1.04 (0.51-2.12)	1.08 (0.75-1.55)	referent	
pt	.161	.906	.695	NA	
All-cause mortality	24 (3.1)	33 (6.8)	585 (4.7)	91 (5.6)	.012
HR (95% CI)	referent	2.04 (1.20, 3.45)	1.36 (0.91, 2.05)	1.69 (1.08, 2.66)	
pt	NA	.007	.136	.020	
CV death/MI/stroke/hosp	100 (12.9)	91 (18.7)	2242 (17.9)	229 (14.2)	<.001
HR (95% CI)	Referent	1.41 (1.06-1.88)	1.32 (1.08-1.62)	1.05 (0.83-1.32)	
pt	NA	.017	.006	.713	
Hospitalization	57 (7.4)	55 (11.3)	1551 (12.4)	137 (8.5)	<.001
HR (95% CI)	1	1.54 (1.06-2.23)	1.62 (1.24-2.11)	1.11 (0.82-1.52)	
pt	NA	0.021	<0.001	0.504	
Severe bleeding	12 (1.5)	6 (1.2)	185 (1.5)	29 (1.8)	.687
HR (95% CI)	1.31 (0.49-3.50)	Referent	1.16 (0.51-2.61)	1.44 (0.60-3.47)	
pt	.587	NA	.721	.411	
Moderate bleeding	19 (2.5)	17 (3.5)	207 (1.7)	19 (1.2)	<.001
HR (95% CI)	2.21 (1.17-4.19)	3.06 (1.59-5.89)	1.39 (0.87-2.22)	Referent	
pt	.012	<.001	.170	NA	

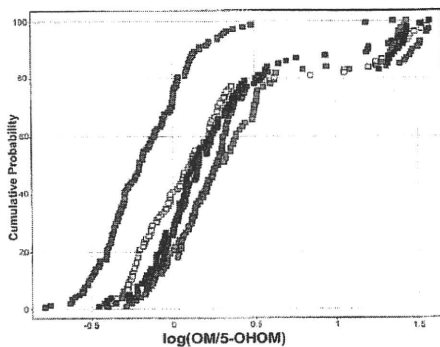
CV, Cardiovascular; NA, not applicable; hosp, hospitalization.
 *P values were based on log-rank test across the ethnic groups.
 † P values were based on log-rank test with the referent ethnic group.

Mak KH, et al. *Am Heart J.* 2009 ; 157 : 658-65.

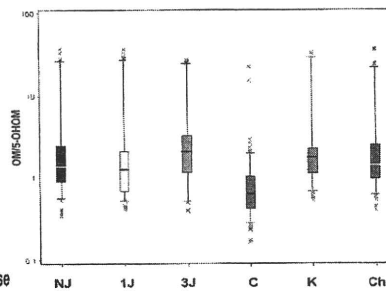
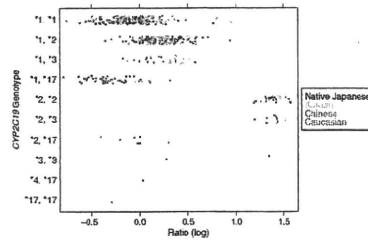
Fig. 7 遺伝子多型について 日本人と他のアジア人

Ethnic difference in CYP2C19

- Asian ≡ Japanese
- Asian ≠ Caucasian



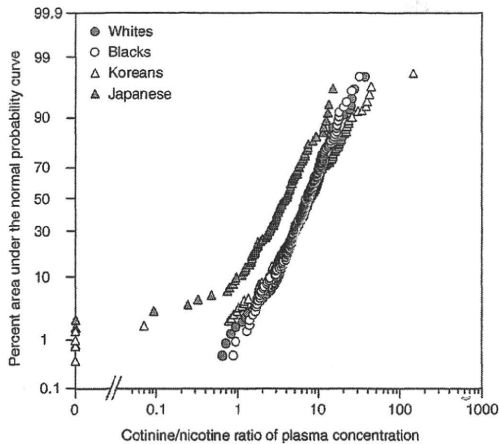
■ Native Japanese, ■ 1G-Japanese, ■ 3G-Japanese, ■ Caucasian, ■ Korean, ■ Chinese



Myrand SP, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Jan 30th.

Fig. 8 CYP2A6の遺伝子多型

日本人と韓国人との相違

Nakajima M, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 ; 80 : 282-97.

に遺伝子多型に基づく薬剤の有効性の相違が認められる場合があることが考えられます。

ゲノムに関しては、日本人は、アフリカ人やアメリカ人と比べて、中国人とより遺伝子的には近いところにあるとみられています。

2.4 国際共同治験の実施範囲とPharmacogenomicsを利用した臨床開発について

以上をまとめますと、新薬の開発に際しては民族差についての考慮が重要ですが、対象となる疾患の罹患率、予後、標準治療、併用薬の種類や用量をはじめとして、それ以外にも薬の有効性や安全性にも民族差が存在することが明らかになってきています。疾患の種類、薬剤の性質によって、同様の有効性や安全性を示すことが期待される患者集団が異なる可能性があると考えられます。すなわち、国際共同治験の場合にどの範囲の国々と一緒に実施することが適切かという問題については、アジアと欧米とで臨床的に重要な相違がみられることもありますし、アジアの中でも、日本と他の国とで大きな相違がみられることが明らかになっている場合もあるため、薬剤毎に民族差の検討に基づいて実施する地域を設定する必要がある

と考えられます。

これまでの研究により、新薬の開発における臨床的に意味のある民族差には、遺伝子多型が関与している場合もあることが明らかになってきていますが、そのような場合には、PGx (Pharmacogenomics) を組み込んだ臨床開発も一案と考えられます。また、国際共同治験の計画、実施、結果の解析にあたっては、代謝酵素、トランスポーター、レセプター等の遺伝子による個体差の考慮が必要な場合もあると考えられます。

3. 国際共同治験における留意点

次に、国際共同治験における留意点について、新薬の審査や相談業務を通して感じたことも含めて述べたいと思います。

一番大切なのは、できる限り早い段階から日本も開発に関与していただきたいということです。日本人により適切な形で新薬を提供するためには、海外でプロトコル（開発計画）が決められてから試験に参加するのではなく、日本も治験計画を立てる段階から積極的に国際共同治験に参加して、日本の医療現場にも適した治験デザイン、開発計画にすることが大切と考えられます。そして、国際共同治験に参加する前に、日本人における安全性、有効性が推測可能な程度の情報が得られているべきであり、特に日本人における安全性の担保は重要です。

今まで述べてきましたように、様々な民族的要因の地域による相違が明らかになってきていますので、試験の計画段階から民族差に関する対応策を講じることが大切です。具体的に想定される民族差については、新薬の有効性や安全性に及ぼす影響を少なくするような配慮が必要です。さらに、国際共同治験の結果で地域差がみられた場合には、その相違の原因を十分に検討することが必要と思われる。

最終的に日本の臨床現場に新薬を提供する際には、日本人における至適用法・用量が明らかになっている必要があります。国際共同治験を用いた開

発であっても、日本人の集団において有効性や安全性を評価しておく必要がありますので、十分な症例数の日本人の第Ⅲ相試験への組み入れが必要です。

次に国際共同試験における留意点について、抗血栓薬領域における開発を例に説明します。まず第Ⅱ相の用量設定試験について、抗血栓薬に関しては有効性評価の適切なサロゲートマーカーが確立していないことが最も大きな問題の1つと考えられます。したがって第Ⅲ相国際共同試験に参加する前の第Ⅱ相の段階までに日本人で実際に検討可能な内容としては、安全性の確認にとどまることが多く、第Ⅲ相の大規模臨床試験において、初めて薬剤の臨床的な有効性や、用法・用量の適切性に関する評価が可能とならざるを得ません。このことがこの領域における開発の大きな問題点と考えられます。

また第Ⅲ相試験に関する具体的な論点としてよく挙げられるのが、日本人では対照薬に選択される薬剤の用量やコントロール目標値が海外と異なる場合があることです。例えば抗凝固薬の開発では、対照薬に選択される薬剤はワーファリンが多いのですが、ガイドラインにおける管理目標値が高齢者では日本人と外国人とで異なっています。国際共同試験では各地域で共通のプロトコルとされるべきであり、地域毎に異なる規定が設けられるのは好ましくありませんが、試験の各実施地域の標準治療として対照群を設定することは可能と思われ、できるだけ日本人において臨床現場で想定される投与方法での対照薬の設定で試験が実施されることが望ましいと考えます。日本人において、臨床現場で実際に想定される投与方法下での、新薬と対照薬との有効性や安全性の比較に関する情報を得ることが望ましいので、その点に留意して試験計画を立てていただきたいと考えます。

それ以外に、国際共同試験の実施上の問題点として多くみかける事例としては、以下のようなものがあります。まず、国内外の用量差、体格差に関する問題です。例えば、体重のカットオフライ

ンを設けて投与量の多少を選択するような設定の薬剤（例：体重50kg以上と50kg未満で異なる用量を選択）の場合、欧米人と日本人で体格の差があるため実際に投与される用量については国内外で大きな相違がみられる可能性が考えられ、試験結果の解釈が困難な場合がみられます。また先ほど述べたように標準治療が国内外で異なる場合も多くみられます。例えば、ACSの治療として日本ではPCIが主流で、血栓溶解療法の頻度は低いですが、海外では血栓溶解療法を実施された患者が国際共同試験にも多く含まれていることがあり、薬剤の有効性や安全性に及ぼす影響の評価をどのように行うかが問題となり得ます。また併用薬についても、海外では標準薬とされている薬剤が国内で未承認の場合や、承認されていても承認用量が異なる場合の取り扱いが問題となる場合があります。想定されるイベント発現率が異なる場合や出血等の有害事象の発現率が異なる場合の対応も、国際共同試験の実施上の問題点としてよく挙げられます。

4. アジア治験の意義と課題 — まとめ

ここからは国際共同試験の中でも、特にアジア治験について少しお話ししたいと思います。アジア治験については、欧米の国際共同試験の後追いではなく、アジア発の新薬の開発という方向で積極的に進めていただきたいと考えています。新薬の特性がアジア治験に特に適したものの、例えばアジアで罹患率が高い疾患領域などで積極的に行われることが望ましいと思います。

アジアの他の国々と日本人との遺伝的素因の相違は、欧米の国々と比較した場合よりも少なく、このように遺伝的素因に基づく薬の有効性、安全性の相違が少ないことはアジア治験のメリットですので、積極的にアジア治験を進めるべきであると考えます。しかしながら、疾病の種類や薬物代謝酵素の種類等の特徴によって、薬剤の有効性や安全性について1つの集団として解析することが適切と考えられる国々の範囲が異なる場合も考え

られますので、アジアの中のどのような範囲でアジア治験を実施することが適切かという点については、これからの経験の蓄積と共に解決されていくテーマだと思います。

最後に、本日の話のまとめです。積極的に、かつ早期の段階から、国際共同治験、アジア治験に日本も参加していただきたいと思います。アジア共同治験が適切なのはどのような疾患領域か、対象となる疾患について1つの集団として試験を行うことが適切な国々はどのような範囲か、内因的、外因的民族的要因として特に留意が必要な点は何か、またその点に対する適切な対策はどのようなものか等々、情報の蓄積によってこれらの問題点がより明らかになり、対応策も明確になっていくと思いますので、今後も積極的に国際共同治験を実施して情報を蓄積していくべきと考えます。

新薬の効率の良い開発のためには、適切な治験デザイン、開発計画を立てることが非常に重要であり、国際共同治験が始まってから参加するのみでは日本の臨床現場に提供する際に適した情報が十分に得られにくくなってしまい、時期として遅いと思われるので、できるだけ開発の早期の段階から日本人における検討を開始することが重要です。第Ⅲ相の国際共同治験の開始時期や用量等が既に決まっている状況で、日本人における有効性や安全性に関する情報が不十分な段階で無理して第Ⅲ相に参加するような例が残念ながらみられますので、今後はできるだけ十分な日本人における予備的検討を行ってから第Ⅲ相国際共同治験に参加できるような状況になっていくことが望まれます。PMDAは積極的な国際共同治験、アジア共同治験への参加を応援していますので、そのためにも、治験相談等をタイムリーに利用していただきたいと考えます。

また国際共同治験を推進する上で特に大切なのは、市販後の安全性対策です。国際共同治験を用いた開発においては、承認前に得られる日本人のデータが少なくなるため、市販後の安全性対策は非常に重要になると考えられます。特に高齢者、腎機能障害患者や肝機能障害患者等の特殊患者で、

開発段階では明らかにならなかった問題点が明らかになる可能性があると思われれます。国際共同治験を利用して新薬の開発を進め、日本の臨床現場により適切な形で新薬を提供するためには、製薬企業、厚生労働省やPMDA等の規制当局が協力して、開発段階から市販後の情報収集等も視野に入れた開発計画を作成して実行すべきと考えます。

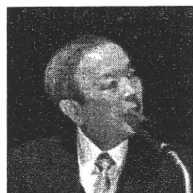
<質疑応答>

渡邊 民族差の検討について、アジアと一緒に行うべきというのは大賛成です。ただ、国際共同治験の「問題点」として挙げられたことは、むしろ「限界」ではないかと思えます。例として挙げられたワーファリン、クロピドグレルについても、実際にそのことがわかってきたのは市販後の状況からです。国際共同治験になるほど日本人のケースが少なくなるわけで、その限られたデータから推測するのはやはり問題点ではなく限界です。市販後の体制をより強化して、国際共同治験の時にはある程度フレキシブルに、アジア人で同じプロトコルでいいのですが用量設定をもう少し幅広くする、そのぐらいで臨んではどう思うのですが。

品川 基本的には先生の意見に大賛成です。民族差の問題は、国際共同治験で同じプロトコルなり同じような状況で行って初めて、あるいは市販後に明らかになることが多いと思えます。国際共同治験を実施する際のポイントは、国際共同治験として全体の成績をみることも大切ですが、承認申請を想定しているそれぞれの地域において、十分なニーズのある患者が組み入れられるように、また基礎疾患等の背景への配慮を行うなどの工夫をして、例えば日本の部分集団の中で統計学的な有意差などを求めるのは難しくても、対照群と比較して考察可能な程度の有効性・安全性、日本の臨床現場に提供する際に必要な情報が得られるようにすることであり、国際共同治験の中でもある程度それぞれの国の状況に合わせた柔軟な対応ができれば良いのではないかと考えます。

パーキンソン病について

Clinical trials in Asian countries: Present and future



水野 美邦

Yoshikuni Mizuno

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院

Juntendo University School of Medicine Koshigaya Hospital

1. パーキンソン病とは — 症状と治療

まず、パーキンソン病がどのような病気か紹介します (Table 1)。1817年に記載された疾患で、頻度は人口10万につき150人から200人。AAO (発症年齢) は20歳から80歳ですが、大部分は55歳から69歳の間に発症します。臨床症状は、震え、固縮、動作緩慢、姿勢反射障害があります。どこが悪いかという脳黒質であり、その神経細胞の中にレビー小体というインクルージョンボディ (封入体) が出てくるのが特徴です。その結果として、線条体におけるドーパミンが低下する。そのドーパミンのプリカーサであるL-dopaや、ドーパミンの代わりをするドーパミンアゴニストが現在治療の中心になっています。

症状は、resting tremorですが、左右差があり初発側に強いという特徴があります。bradykine-

siaは動作がゆっくりになり、指タップなどが思うようにできなくなります。postural instabilityは歩いていても少し押されただけで倒れそうになるという特徴があります。もう1つはrigidityで、これは診察してみるとわかりますが、関節を受動的に屈伸すると抵抗が感じられます。この4つが主な兆候で、それぞれから発生して色々な日常生活での不自由が出てきます。

黒質は中脳の腹側にあり (Fig. 1)、他の病気で亡くなった患者の中脳「Control」は黒色が保たれていますが、「PD」は薄くなっています。その薄くなっている理由は、神経細胞の数が減って、正常では神経細胞は黒い色素を持っていますが、その色素が薄れてきて退色してみえます。もう1つは、神経細胞の中にレビー小体と呼ばれる封入体が出てくるという特徴を持った病気です。

色々な治療薬が開発されていますが、1960年にオーストリアのOleh Hornykiewiczが線条体で

Table 1 Parkinson's disease

• History	reported by James Parkinson in 1817
• Frequency	150 - 200/100,000
• AAO	20 - 80, usually 55 - 69
• Clinical	tremor, rigidity, bradykinesia, pulsion
• Pathology	substantia nigra, Lewy bodies
• Chemistry	loss of dopamine in the striatum
• Treatment	L-dopa, dopamine agonist