

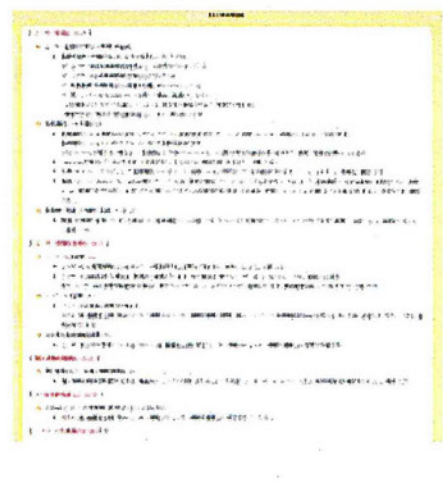
用語集

	
旧サイトの課題	新サイトでの対応
解説文章の適度な行間や用語ごとに罫線が入るとよい。	行間が適度にとられており、用語毎に区切り線が入って読みやすくなった。
詳細ページへの無用なリンクははすす。	クリックする必要のない、無用なリンクはなくなった。
直前に見ていたページ戻るナビゲーション設置したい。	未対応。

【新サイト考察】

説明文の行間や、用語毎に区切り線が入り、見やすくなった。用語を確認した後に、直前に見ていたページに戻るためのナビゲーションがほしい。
用語がなかった場合のメッセージ「このセクションにはエントリがありません。」は再考の余地あり。
また、検索ボタンが小さく入力欄も狭いため、こちらはあまり使い勝手がよくない。

よくあるご質問

	
旧サイトの課題	新サイトでの対応
強調文字や色文字を使用し、メリハリをつけた。	アイコンを使用することで質問と回答の区別が付きやすくなった。質問を強調文字にして、もう少しメリハリをつけてもよい。
ページ最上部にページ内リンクがあるとよい。	質問の種類ごとにページ内リンクが設定され、下まで確認しながらのスクロールする手間がなくなり、使い勝手が向上した。

【新サイト考察】

回答には、画面のキャプチャ画像やページへのリンクがあり、丁寧でわかりやすい。
タイトルの太文字の色は、背景がグレーのため、もう少しコントラストがほしい。
アイコンはついているが、質問の文字を太くする等、回答部分との違いをはっきりさせると、更に読みやすくなる。また、項目と項目の間にもう少し余白がほしい。

お知らせ

	
旧サイトの課題	新サイトでの対応
記事タイトルがグレーの背景で白文字のため、目立たない。	一覧では、記事タイトルにリンクをつけているため、目立たないということはなくなった。
日付が右側にあり目立たないため、更新されているのかわかりづらい。	日付を左にし、記事タイトルと1行で表記されているため、判りやすくなった。
記事数が増えてきたので、時系列の一覧だけでなく、年別や内容別の一覧ページがあると使いやすい。	未対応。

【新サイト考察】

一覧では日付が左になったため、時系列を把握しやすくなった。またリンク先の記事ページも行間が適度にとれていて読みやすい。
RSSフィードによる情報配信があると良い。1月から更新がないのは残念。

ユーザー登録

	
旧サイトの課題	新サイトでの対応
入力後送信ボタンをクリックすると、確認ページなしに送信されてしまう。	確認ページが設定され、入力内容の確認がしやすくなった。
個人情報が送信されるので、可能であればSSL(暗号化通信)を利用することが望ましい。	未対応。

【新サイト考察】

フォームについては、ボタンを大きくしたり、<label>タグによる項目名のフォーム部品との関連付けや、入力欄内の余白をもう少しとると、使い勝手が向上する。
また、※がついている注意事項の文字色が、フォームによってまちまちなので、統一したい。

■アンケート

ICR臨床研究入門

2. 治療開発のための研究1: 臨床試験【アンケート】

【アンケートについて】

- このアンケートは、アンケート結果をデータベース化していただく必要があります。
- アンケートにはお答えいただいた際、その情報が登録されます。臨床試験を受けることができます。
- 1層でも良い場合があります。または、複数のアンケートがある場合、各自のアンケートに回答してください。
- ご記入いただいたコメントは、本調査結果のコメントとして、匿名で掲載される場合があります。

※ 回答を希望する方へ

アンケート

※ アンケート

1. 所属機関

☐ 大学病院

☐ 大学

☐ 研究機関

☐ 企業

☐ その他

2. 研究内容

☐ がん

☐ 感染症

☐ その他

【新サイト考察】

全体的に文字が小さい。アンケートの選択肢がインデントされていてわかりやすいが、項目タイトル部分の文字の大きさを、選択肢よりも若干大きくすると、さらに見やすくなる。

1カラムのページのため仕方がないが、コメントの入力欄が横に長く縦に短くなっているため、入力時の確認がしづらい。また送信ボタンはもう少し大きくし、クリックしやすくしたい。

■規制ガイドライン・国内外の動向

ICR臨床研究入門

規制ガイドライン・国内外の動向

ユーザーログイン

臨床研究の基礎知識講座

規制ガイドライン・国内外の動向

ヒトゲノム・遺伝子解析研究

【新サイト考察】

タブでの表示切替はページ遷移するストレスがなく使い勝手がよい。

タイトルリンクのみでなく、リンク先の簡単な説明やサイトのキャプチャ画像があると、見やすくなる。

■お問い合わせ

[illegible]

【新サイト考察】

フォームを入力させる前に、「サイトご利用方法」ページや「よくあるご質問」の案内があるのは親切。フォーム上の注意事項が多いので、箇条書きにすると見やすくなる。

フォームについては、<label>タグによる項目名のフォーム部品との関連付けや、入力欄内の余白をもう少しとることで、使い勝手が向上する。また、確認なしに送信されてしまうため、確認ページを設けたい。更に、個人情報取得するためSSLも利用したい。

■受講履歴確認

受講履歴確認

※終了証の発行について
受講生の終了証は「履修一覧」ページの「終了証発行」ボタンより印刷することができます。
※終了証の発行について

講座一覧	学習状況 総数 終了数	臨床研究の 基礎知識講座	全講座履 修コース	臨床研究 者コース	CRC・DM コース	倫理審査委 員会コース	臨床研 究者コース
臨床研究の基礎知識講座（1） 臨床研究入門総論	5 / 5	5	5				
臨床研究入門講座（2） 臨床試験の基礎	5 / 5		5	5			
全講座修了・修了待ち講座	4 / 0		4	4			4
プロトコル・倫理	2 / 0		2	2	2	2	
臨床研究の発展講座（1） 倫理に関する入門講座	3 / 0		3	3			
倫理化・倫理審査委員会の研究 デザイン講座	5 / 0		5	5			
研究倫理の基礎	2 / 0		2	2			
臨床研究の発展講座（2） 倫理・倫理	5 / 0		5		5		
臨床研究の発展講座（3） 倫理・倫理	5 / 0		5		5		

サイトの状況

登録ユーザー 22094名

新規アクセス数 265

累計アクセス数 464

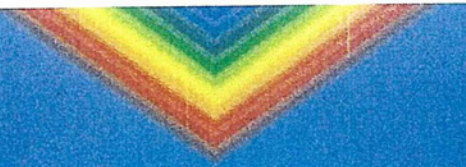
アクセス数 535175

【新サイト考察】

講座一覧で表示される履修状況や修了証の発行、テストやアンケートについては、このページで見られるとよい。

講義受講詳細やテスト受講状況が見られるのは便利。PDFダウンロードについては一目でわかるよう、アイコンをつけたい。

V. 研究成果の刊行物・別刷



カラー版

内科学

総編集

門脇 孝 永井良三

編集委員

赤林 朗

大内尉義

黒川峰夫

小池和彦

辻 省次

長瀬隆英

藤田敏郎

森屋恭爾

山本一彦

西村書店

カラー版 内科学

2012年7月24日 初版第1刷発行

総編集	かどわき たかし 門脇 孝	ながい りょうぞう 永井良三	
編集委員	あかばやし あさひ 赤林 朗	おのうち やすよし 大内尉義	くろかわ みねお 黒川峰夫
	こいけ かずひこ 小池和彦	なれ しょうじ 辻 省次	なかせ たかひで 長瀬隆英
	ふじた としろう 藤田敏郎	もりや きょうじ 森屋恭爾	やまもと かずひこ 山本一彦

発行人 西村正徳

発行所 西村書店

東京出版編集部

〒102-0071 東京都千代田区富士見 2-4-6

Tel.03-3239-7671 Fax.03-3239-7622

www.nishimurashoten.co.jp

印刷 三報社印刷株式会社

製本 株式会社難波製本

©2012 西村書店

本書の内容を無断で複写・複製・転載すると、著作権および出版権の侵害となることがありますので、ご注意ください。

ISBN978-4-89013-423-6

【対象】4 都道府県の無作為抽出した一般人口 2,548 人, 12 緩和ケア病棟の週族 513 人

共通性が高い QOL の要素			
身体的、心理的 苦痛がないこと	望んだ場所で 過ごすこと	医療スタッフとの 良好な関係	希望をもって 生きること
他者の負担に ならないこと	家族との 良好な関係	自立していること	落ち着いた環境で 過ごすこと
人として尊重 されること	人生を全うした と感じられること		
自然なかたちで 亡くなること	他人に感謝し、心の 準備ができること	役割を果たせること	死を意識しないで 過ごすこと
共通性が低い QOL の要素			
納得するまで 癌と闘うこと	自尊心を保つこと	残された時間を知り、 準備をすること	信仰を持つこと

図 23-2 わが国における終末期の QOL⁴⁾

- 2) 小川朝生ほか編：緩和ケアチームのための精神腫瘍学入門。医薬ジャーナル社、2009
- 3) 大西秀樹編：サイコオンコロジー 専門医のための精神科臨床リユミエール。中山書店、2009
- 4) Miyashita M et al : Good death in cancer care: a nationwide quantitative study. Ann Oncol 18:1090-1097, 2007

24 腫瘍を対象とした臨床試験

臨床研究・臨床試験とは

臨床研究とは、「医療における疾病の予防方法、診断方法および治療方法の改善、疾病原因および病態の理解ならびに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究(医学のみならず、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、予防医学、健康科学に関する研究も含まれる)であって、人を対象とするもの」をいう。医療の進歩は臨床研究に依存している。一方、臨床研究の実施に際しては、被験者の人間としての尊厳および人権を守ることを忘れてはならない。この倫理規範は世界医師会によるヘルシンキ宣言を基本として、わが国では「臨床研究に関する倫理指針」あるいは「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(省令 GCP)に規定されている。

臨床研究のうち、介入を伴うものを臨床試験と呼ぶ。わが国においては、厚生労働省による製造販売承認審査における資料とするために、省令 GCP を含む薬事法令に従って実施される臨床試験を特に「治験」と呼んでいる。また、承認後に薬事法に基づく再審査制度のなかで実施される臨床試験を特に「製造販売後臨床試験」と呼び、この試験も省令 GCP に従って実施される。治験、製造販売後臨床試験以外の臨床試験については、臨床研究に関する倫理指針に従うことが研究者や医療機関(臨床研究機関)には求められている(図 24-1)。

この倫理指針では、研究者が臨床研究の倫理や方法論に関する教育の受講を義務づけるとともに、臨床試験の実施にあたっては臨床研究機関の長の許可をあらかじめ得ること、また決められたデータベース上であらかじめ臨床試験登録を行ってから試験を開始すること、試験実施中に生じ

た重篤な有害事象(「有害事象」は研究における介入(医薬品投与、医療機器使用、手術、放射線照射など)との因果関係を問わない、あらゆる好ましくないまた意図しない症状、疾病、障害またはその徴候と定義される。介入との因果関係が否定できない有害事象を「副作用」と呼ぶが、臨床試験では有害事象としての把握が重要である)や機器の不具合を臨床研究機関の長にリアルタイムに報告すること、年 1 回は研究の進捗などを臨床研究機関の長に報告すること、さらには体外診断を目的とした研究を除いて、被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておくことなどが規定されている。

臨床試験の実施にあたっては、利益相反(conflict of interest: COI) (「シーオーアイ」と呼び、具体的には、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、または損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態をいう)への配慮も重要である。

臨床試験の流れと種類

臨床試験は、まず解決したい臨床的課題を目的として明確にしたうえで、研究計画書(プロトコル)や同意説明文書、収集するデータと収集方法、まとめ方を生物統計家、データマネージャー(DM)、臨床研究コーディネーター(CRC)と相談しながらデザイン・作成することからはじまる。さらに、準備段階では、実施体制(研究協力者、検査手順や外部委員会(効果・安全性評価委員会、病理中央判定委員会など))の整備も必要となる。準備の最終段階で、臨床試験登録と倫理審査委員会での審査・承認を経て、実施の段階に移る。実施段階では、インフォームドコンセント、被験者登録、診療のみならず、発生する有害事象への対応、得られる各種データ(画像診断、臨床検査値)の品質チェック(症例報告書やデータベースに正確にカルテの内容が集積されているかを確認する作業(モニタリングと呼ばれる))を DM, CRC の協力のもとでリアルタイムに行うことが必要である。そして、臨床試験の最終段階は、解析と結果の公表である。つまり収集したデータのクリーニングを行ったうえで解析を行い、結果の総括をしたうえで学会や学術論文として公表することで一連の流れは終了する。

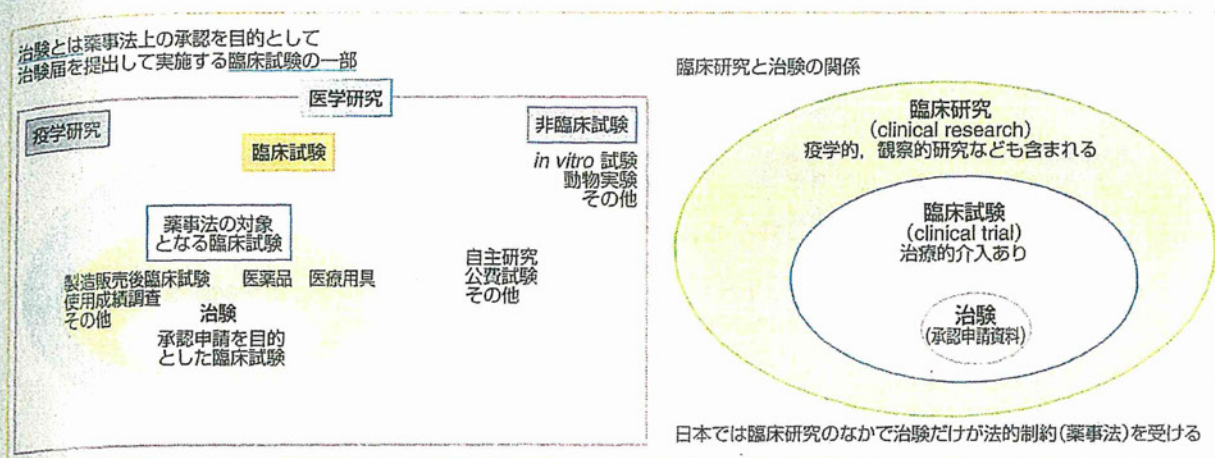


図 24-1 臨床研究と臨床試験と治験の関係
(薬事法 第2条の7「治験」、第80条の2「GCPの適用範囲」)

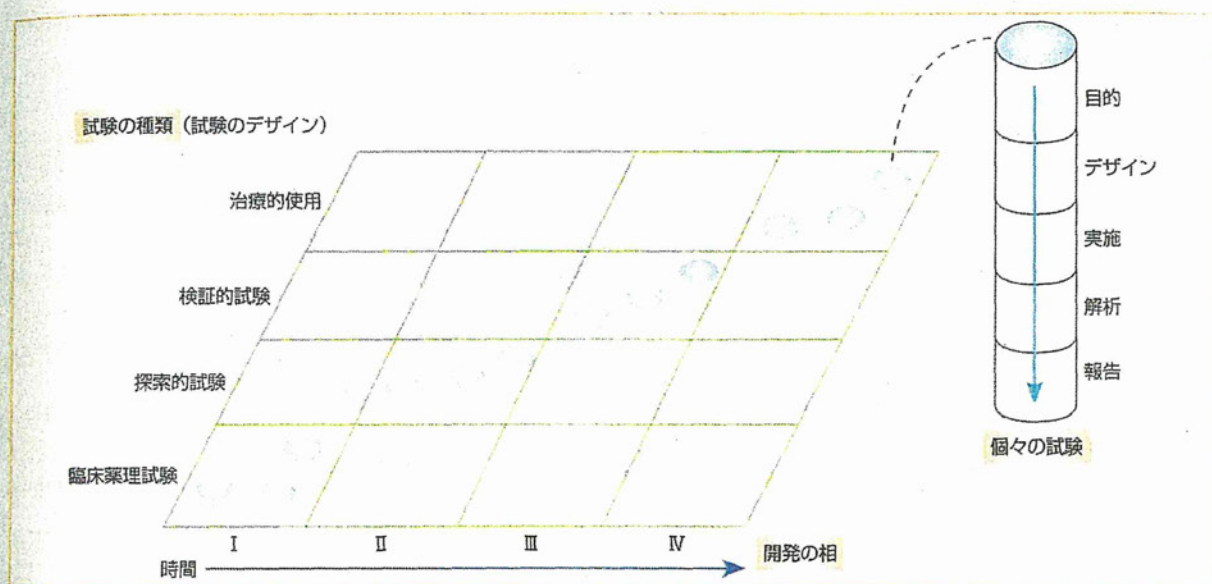


図 24-2 開発の相(phase)と臨床試験の種類(type)²⁾

臨床試験は目的・実施時期により臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験、治療的使用と大きく区分される。一方、医薬品の臨床開発は4つの逐次的な相(第I相からはじまり第IV相まで)を経て進んでいくと考えたと理解しやすい。第I相試験、第II相試験、第III相試験などと大別されることが多い。しかし、相という概念は一種の記述表現であり、この開発の相と臨床試験の種類との関係は図24-2のような関係にあると理解すべきである。

腫瘍を対象とする臨床試験は、抗腫瘍薬の製造販売承認取得のために実施される治験のみならず、前述した「治療的使用」に分類される種類の研究者主導の臨床試験(医薬品、医療機器を各々単独で用いるのみならず、手術や放射線照射、免疫療法とのさまざまな組み合わせがある)が広範に実施され、エビデンスが積み重なり、診療内容が進化していく。日々の診療は、過去幾多の治験と臨床試験の積み重ねによって成り立っていることを強く認識しておくべきである。

抗腫瘍薬の臨床試験

表 24-1 は一般的な臨床試験の種類を示したものである

が、抗腫瘍薬を用いた臨床試験は、ローマ数字の大文字で I, II, III (IVは製造販売承認後の企業主導の臨床試験を意味すること)の3段階で開発の相(「フェーズ(phase)」と呼ばれる)が進んでいくと考えたと理解しやすい。

第I相試験では主として安全性を、第II相試験では安全性に加えて腫瘍縮小効果などの有効性を、第III相試験では延命効果などを中心とした臨床的有用性が検討される。

安全性と腫瘍縮小効果については世界共通の評価指標が用いられている。安全性に関しては、米国国立がん研究所(NCI)が作成したCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)に従い、被験薬との因果関係を問わず発生した好ましくないイベントや臨床検査値異常(「有害事象」と呼ばれる)の内容および重症度が評価される。有害事象のうち、被験薬との因果関係がある、または否定できないものを副作用(薬物有害反応)と呼ぶ。固形癌の腫瘍縮小効果判定にはRECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)の使用が一般的である。一方、白血病などの血液腫瘍においてはRECIST以外の判定規準も用いられ、CR(complete remission)のみを有効とすることがある。

表 24-1 一般的な臨床試験

	phase I	phase II	phase III	phase IV
患者数	15~30 人	100 人未満	一般的に 100 人~数千人	数百人~数千人
目的	- 安全な用量を見つける - 薬剤の投与方法を決める - 薬剤が人体にどのような作用するかを観察する	- 薬剤や治療法が特定の癌に有効性を持つかどうかを判定する - 薬剤や治療法が人体にどのような作用するかをみる	新しい薬剤や治療法(新しい使い方)を現在の標準治療と比較する	新しい治療法の長期の安全性と有効性を評価する

phase の段階ごとに患者数および目的が異なる
(文献 6 を引用)

臨床試験では年齢や臓器機能、全身状態(ECOG(「イーコグ」と呼ぶ))のPS(performance status)について症例選択基準や除外基準で制限を設けて実施されるため、試験結果を日常診療に応用するに際しては、一般化可能性に注意をはらう必要がある。すなわち全身状態の悪い患者(PS 3, 4)、高齢者や合併症のある患者、併用薬の多い患者などへの試験結果の応用は慎重になる必要がある。

第 I 相試験

製剤の安定性や品質が担保され、非臨床試験成績(薬効薬理試験、毒性試験、動物での薬物動態試験など)が終了してはじめてヒトに試験薬が投与される段階となる。非臨床試験で観察された事象に基づき、用量に依存した試験薬の安全性を検討するのが第 I 相試験の主な目的である。

高血圧や糖尿病などの薬剤の第 I 相試験では健常ボランティアが被験者になるが、抗腫瘍薬の第 I 相試験では標準的治療が無効となった、あるいは標準的治療の存在しない癌患者が対象となる。初回投与量は、マウスに対する 10% 致死量(LD₁₀値)の 1/10 量が一般的に使用される。第 I 相試験では薬物動態学的検討(試験薬の体内での吸収、分布、代謝、排泄に関する諸性質)ならびに薬力学的検討(薬物動態パラメータと毒性出現との関係)を行い、適切な投与量および投与間隔を決めるための参考とする。

第 II 相試験

主たる目的は特定の癌腫に対する抗腫瘍効果の有無の評

価である。第 I 相試験により決定された用法・用量に従って、対象とする癌腫における臨床的意義のある治療効果(腫瘍縮小効果(RECIST 規準に基づく奏効割合または奏効率)や生存率の上昇、臨床的意義が公知である腫瘍マーカーの変化、QOL(生活の質)の改善など)と安全性について、比較対照群を置かずに(シングルアームで)評価する。例外的に対照群を置くランダム化第 II 相試験というものもある。治療効果を評価するために科学的に十分な精度で評価を行うことが可能な症例数となるよう、生物統計学的手法に基づいて症例数を設定することが肝要である。

第 III 相試験

その時点で標準と考えられる治療法と新治療法とを比較することで、よりすぐれた治療法を確立するために行われる臨床試験である。通常は 2 群比較で行われ、各群に被験者はランダムに割り付けられる。主な評価指標(エンドポイント)は、OS(全生存期間<overall survival>), PFS(無増悪生存期間<progression free survival>)などである。QOL も評価使用として用いられる場合もあるが、解釈や解析が難しくなることが多く、主要な評価指標とされることは少ない。第 II 相試験同様、症例数や試験期間の設定には生物統計家の参画が必須であり、試験データの品質管理・品質保証を担うデータセンターを設けるとともに、試験の安全かつ倫理的な進捗に試験実施に直接関与しない第三者の専門家によって構成される効果安全性評価委員会(独立データモニタリング委員会とも呼ばれる)による監視も重要である。

【藤原 康弘】

参考文献

- 1) 臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省): <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html#4>
- 2) 臨床試験の一般指針(ICH E8), 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第 380 号, 平成 10 年 4 月 21 日: http://www.pmda.go.jp/ich/e/e8_98_4_21.pdf
- 3) Eisenhauer EA et al: Phase I cancer clinical trials: A Practical Guide, Oxford University Press, 2006
- 4) 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて, 厚生労働省医薬品食品局審査管理課長通知 0604 第 1 号, 平成 22 年 6 月 4 日: http://www.pmda.go.jp/ich/s/S9_10_6_4.pdf
- 5) 福田治彦ほか訳: 米国 SWOG に学ぶ がん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調をめざして 第 2 版, 医学書院, 2004
- 6) Cancer Clinical Trials: The Basic Workbook(National Cancer Institute): <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/resources/basicworkbook>

Special Articles

臨床試験の潮流

② バイオマーカーを用いた がん第Ⅱ相試験のデザイン

国立がん研究センター東病院臨床開発センター室長
山中 竹春

国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報提供研究部室長
山本精一郎

従来の殺細胞薬に対する臨床試験では比較的大きな集団が試験対象とされてきたが、分子標的薬の臨床導入が一般化するなか、適切な投与対象を意識しながら臨床試験を計画することの重要性が高まっている。本稿では、バイオマーカーの利用を前提としたがん第Ⅱ相試験のデザインについて概説する。

はじめに

本稿ではバイオマーカーを組み込んだ臨床試験のうち、特に第Ⅱ相試験のデザインについて概説する。第Ⅲ相試験のデザインについては本稿では触れないが、米国国立がん研究所の生物統計家による総説¹⁾²⁾、邦文では著者らによる解説³⁾⁴⁾があるのでそちらを参照していただきたい。

Ⅰ エンリッチメントデザイン

本稿におけるバイオマーカー(以下、単にマーカーと呼ぶ)とは、治療介入の前に計測されたベースライン時のマーカーを意味するものとする。一般に臨床試験でマーカーの利用を考える際には、予後(prognostic)マーカーと予測(predictive)マーカーの区別が重要である⁵⁾。予後マーカーとは治療の有無あるいは治療の種類に関係な

Key words ▶▶

■分子標的薬

■バイオマーカー

■予測マーカー

■第Ⅱ相試験

■臨床試験デザイン

②バイオマーカーを用いたがん第Ⅱ相試験のデザイン

く、疾患予後に関する情報を与える指標である。一方、予測マーカーとは特定の治療法の効果予測に関する情報を与える指標であり、簡単に言えば、その治療法に反応する患者集団を同定する。適切な予測マーカーを用いて臨床試験へ登録する患者を限定(エンリッチメント(enrichment)と呼ばれる)すれば、治療開発の成功確率は格段に上昇することが期待される。たとえば、転移性乳癌におけるトラスツズマブの第Ⅱ相試験は前臨床試験の結果に基づいてHER2過剰発現の症例のみを対象にシングルアームで実施され、高い治療効果が確認された⁶⁷⁾。転移性乳癌でのHER2陽性の割合は20～30%程度なので、エンリッチメントせずに転移性乳癌全体を対象としていた場合、トラスツズマブの効果を見過ごしてしまった可能性がある。エンリッチメントデザインにおける必要症例数(予測マーカーによるスクリーニングが行われる症例数)がエンリッチメントなしの通常のデザインに比べてどれだけ大きくなるかは、陽性“(+)”症例の全体に占める割合、その(+)群における治療効果の大きさ、といった要素に依存して決まる⁶⁸⁾。

エンリッチメントデザインの実施にあたっては薬剤活性と標的分子の関連に対する一定の理解が必要不可欠となる。誤った生物学的パスウェイの理解に基づいたマーカーを利用してエンリッチメントを行うと、成功確率が高まらないばかりか、対象を限定することによる集積期間の延長ならびにそれに伴う甚大なコスト増を招く羽目になってし

まう。また、予測マーカーが陰性“(−)”と診断した集団はそもそも試験に組み入れられないので、(−)群に治療効果があってもそれを見出すことは不可能である。

しばしば見過ごされている点であるが、シングルアームのエンリッチメント試験の閾値の設定には注意が必要である⁶⁹⁾。シングルアーム第Ⅱ相試験の症例数を算出する際は閾値が設定される。最低限その値を超えることが示されなければ治療開発を続ける意義に乏しいと判断できる値が閾値であり、通常は標準治療の成績を参考に設定されることが多い。ここでは全体の(つまり、unselectedな)患者集団における標準治療の奏効率を10%とし、この値を閾値に設定する。一般にエンリッチメント試験はマーカーが予測マーカーであることを期待して実施されるが、閾値を決定する際はそのマーカーが予後マーカーであるかどうかの区別も重要になる。たとえば、エンリッチされた(+)群はもともと予後良好で、あらゆる治療に反応しやすいかもしれない。そこで(+)群は標準治療でも奏効率20%が得られると仮定しよう。この場合、新薬と標準治療の間に差がないときに(すなわち、(+)群での新薬の奏効率も同じ20%であるときに)誤って新薬が有望であると結論してしまう偽陽性の確率*は格段に上昇する。本来、(+)群における標準治療の成績20%がクリアすべき基準であるのに、下駄を履かせた10%を基準としているのだから当然である。逆に治療に反応しにくい集団へエンリッチするケースでは、全体の患者集団におけ

る標準治療の奏効率を閾値として採用すると必要以上に厳しい基準となる。この例からわかるように、利用するマーカーが予後マーカーであるか否か、予後マーカーであるとすれば閾値の調整が求められる。ただし、(+)群における奏効率のヒストリカルデータが得られていることはあまり多くはない。そのようなケースでは標準治療を施行された患者の保存検体に当該マーカーに関するアッセイを実施し、(+)群における標準治療の奏効率を見積もるなどのステップが必要になる。

Ⅳ バイオマーカーを組み込んだ第Ⅱ相試験

エンリッチメントデザインを採用できる程度まで薬剤作用機序に関する理解が進んでいけばよいが、そういったケースはあまり一般的でないかもしれない。その場合、分子標的薬の第Ⅱ相試験にマーカーを組み込むことの主な目的は、特定の対象に絞って治療開発を実施するというよりは、今後、a)広い患者集団を対象に薬剤開発を継続する、あるいはb)マーカーによる患者選別を実施したうえで薬剤開発を行う、いずれの方策で進めるかを決定することにあるといえる。以下ではそのような目的に沿った試験デザインについて述べる。誌面の都合により2つに絞って説明するが、いずれのデザインもマーカーに多少なりとも目処がついて、奏効率などの短期指標をエンドポイントとする場合を想定している。

*：正確には、(+)群における新薬の真の奏効率が20%のとき、データから推定される信頼区間の下限が閾値10%を上回り、新薬のほうが有望であると結論してしまう偽陽性の確率。

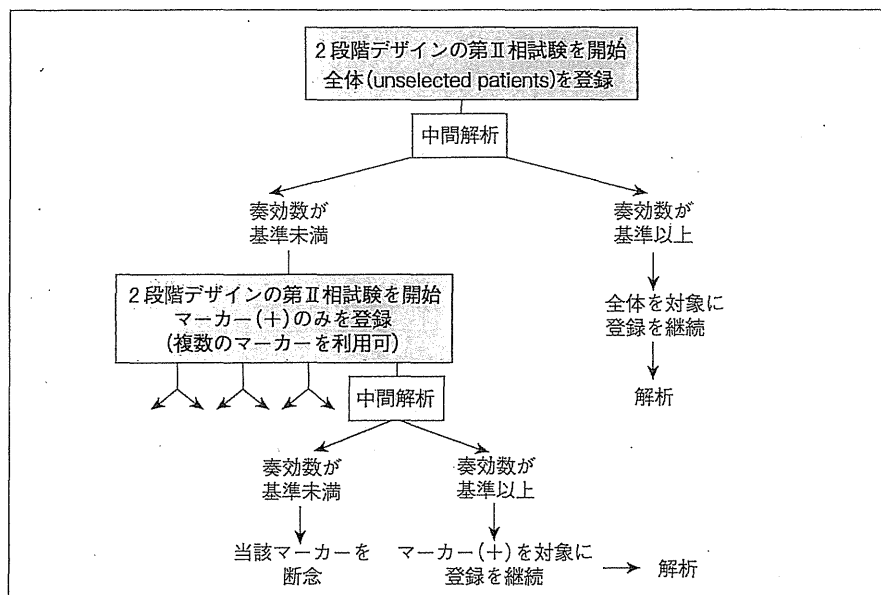


図1. タンデム・デザイン

文献10)より引用・改変

1. タンデム・デザイン

全体(unselectedな集団；たとえば、進行期〇〇癌といった広い対象)に対するシングルアーム試験を実施し、見込みがないと判断した時点でマーカーを利用したエンリッチメント試験へと移行する¹⁰⁾。2つの対象(全体、(+))に対する試験を“タンデム”に実施するデザインといえる。手順の概略は次の通りである(図1)。

- 最初はマーカーによる選択を実施せずに全体(unselected)を対象とした登録を行う。
- 途中、中間解析を実施して基準以上の奏効数が確認できれば、全体を対象とした登録を継続する。奏効数が基準に満たなければ、(+群)に制限した登録へと移行し、(-群)の登録を中止する。
- (+群)のみの登録へ移行した後も、2段階デザインに従って試

験の無効中止を決定する。すなわち、(+群)に一定数の症例が登録された時点で中間解析を実施して基準以上の奏効数が確認できれば、(+群)を対象とした登録を継続する。奏効数が基準に満たなければ、(+群)でも効果はないと結論する。

全体を対象に中間解析を実施する時点(シングルアーム第Ⅱ相試験では20例未満ないし30例未満であることが一般的)では、(+群)に対する結論を引き出せるほど、(+群)の登録数が多くないことを想定したデザインである。症例数ならびに中間解析(全体、(+群)に対する)の無効中止基準については統計的に決定される。手順はやや複雑になるが、2つ以上のマーカーを同時に組み込むことも可能である。

2. アダプティブ・ランダム化ベイズ流デザイン

近年、ベイズ流アプローチを採用した臨床試験デザインへの関心が高まっている。通常の統計的アプローチは「データに語らせる」という立場であり、臨床的興味指標(たとえば、奏効率)は試験で実際に観測されたデータから推定される。事前情報は利用しない。一方、ヒストリカルデータなどによって奏効率に関する事前情報(不確実性の程度はともかくとして)が外部から得られている場合、この事前情報+観測データを組み合わせ奏効率を推測するというベイズ流の立場がある。日常的にもわれわれは、事前情報(経験に基づく予想、個人の信条など)に観測データ(現実に関わったこと)を組み合わせ推測を頻繁に行っているが、ベイズ流アプローチはまさにそのような思考過程を具現

②バイオマーカーを用いたがん第Ⅱ相試験のデザイン

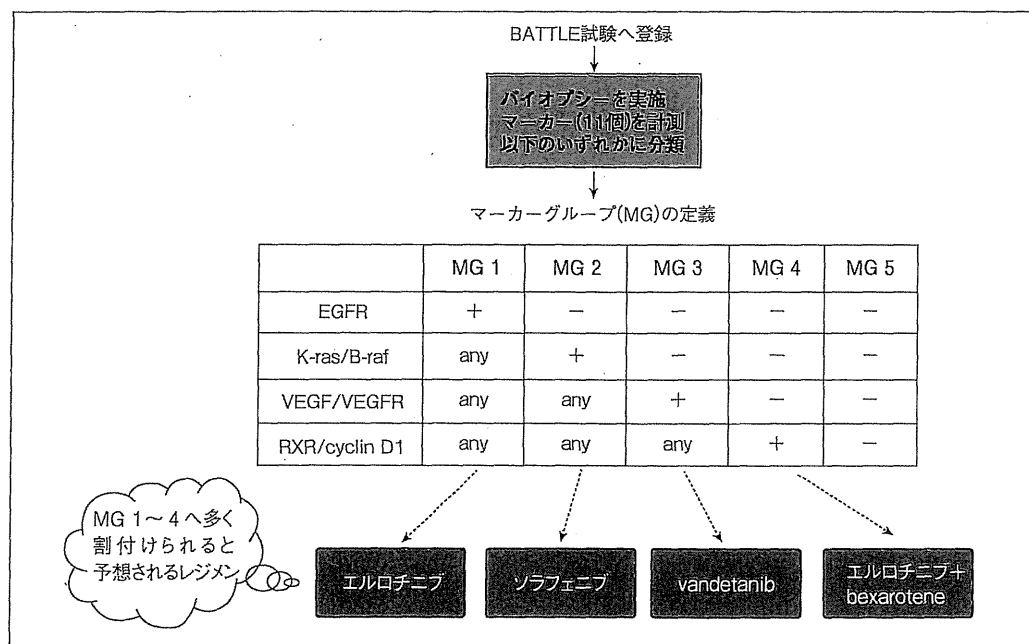


図 2. アダプティブ・ランダム化(BATTLE試験)

文献14)より引用・改変

している(ベイズ流アプローチについてはBerry¹¹⁾の文献に平易な解説がある)。

「外部から得られる事前情報を試験デザインへ反映させる」という考え方を推し進めて、「試験前半に得られた情報を試験後半部分のデザインへ反映させる」ことも可能である。試験前半に得られた情報を「事前」情報として扱えばよい。たとえば、 k 個($k \geq 2$)の治療アームからなるランダム化試験において、すでに得られているデータから k 個の各群の奏効率を推定する。この推定値をもとに新規登録例の割付比率を変化させることが可能である(アダプティブ・ランダム化¹²⁾)。

BATTLE試験

第Ⅱ相試験へアダプティブ・ランダム化を応用したBATTLE試験(Biomarker-integrated

Approaches of Targeted Therapy for Lung cancer Elimination)の結果が2010年に報告され、注目を浴びた¹³⁾¹⁴⁾。非小細胞肺癌の2次治療例をエルロチニブ、ソラフェニブ、vandetanib、エルロチニブ+bexaroteneの4レジメンのいずれかにランダム化し、8週時点での疾患制御率を主要評価項目とした試験である。4薬剤の作用機序に関連した11個のマーカーとして、EGFR / KRAS / BRAFの変異、EGFR / cyclin D1のコピー数増幅、VEGF / VEGFR-2 / RXR受容体(α , β , γ) / cyclin D1の過剰発現が計測され、これらに関して次のようにアダプティブ・ランダム化が実施された。まず、11個のマーカーステータスをもとに、①EGFR変異 or 増幅、②K-ras and/or B-raf変異、③VEGF and/or VEGFR過剰発現、④RXR and/

or cyclin D1過剰発現の順に優先順位をつけて登録例を分類する(図2)。すなわち、EGFR変異 or 増幅のときは他のマーカーステータスにかかわらず、マーカーグループ(MG) 1へ分類する。MG 1に該当せず、かつK-ras and/or B-raf変異のときはMG 2へ分類する。MG 1, 2に該当せず、かつVEGF and/or VEGFR過剰発現のときはMG 3へ分類する。MG 1, 2, 3に該当せず、かつRXR and/or cyclin D1過剰発現のときはMG 4に分類する。以上のいずれにも該当しなければ、MG 5に分類する。5つのマーカープロファイル×4つの治療法=20通りの組み合わせが得られるが、これらに対して疾患制御率が推定される(本来は $2^{11} \times 4$ 通りの膨大な組み合わせだが、可能な組み合わせを20通りに減らす措置である)。予定登録数は約250例

で、約100例の時点までは1:1:1:1の均等なランダム化を実施、それ以降はたとえば、EGFR変異or増幅例(MG1)はエルロチニブによく反応しやすいという傾向が観測された場合、以後のMG1の症例にエルロチニブ群を高い確率で割付ける、といった割付比率の変更が行われた。仮に n 例目に登録予定の症例がMG1に属し、かつ、すでに得られたデータからMG1における4治療の疾患制御率がそれぞれ60%, 30%, 20%, 10%と推定されたとする。この場合、 n 例目の割付比率を0.5:0.25:0.17:0.08と設定する。割付比率のdata-orientedな変更によって、特定のマーカープロファイルをもつ症例を、プロファイル上反応しやすいと予測される治療法に高い確率で割付けることが可能になる。

アダプティブ・ランダム化は「効き目の高いと思われる治療法により多くの症例を割付けることが倫理的」という考えのもとに成立するが、一方でランダム化という操作が許容されるための前提条件である治療アーム間のclinical equipoiseが欠落しているという議論もある¹⁵⁾。また、アダプティブ・ランダム化の実施にあたってはさまざまなシナリオのもとでどのぐらいの効率性を達成できるかの統計的シミュレーションや実務レベルでの割付実施手順の確認が重要である。

おわりに

第一世代の分子標的薬(イマチニブ、トラスツズマブ、リツキシ

マブ、ゲフィニチブなど)が登場した直後は分子標的薬評価のための新しい試験デザインの必要性が盛んに議論されたが¹⁶⁾、これらの薬剤が比較的大きな成功を収めたことで、そのような議論は一旦下火になった感がある。しかし、のちに開発された分子標的薬の多くの第Ⅲ相試験がネガティブな結果に至っている事情から、第Ⅲ相試験、そして本稿で述べた第Ⅱ相試験のデザインに関する議論が再び活発化してきている。全体(unselected)の患者集団に対する分子標的薬 vs. 標準治療の第Ⅲ相試験がネガティブな結果に終わった場合、可能性としては①2治療間に本当に差がない、②分子標的薬は全体に対して有効だが、 β エラーが生じた、③分子標的薬はサブグループに対して有効だが、サブグループを意識した試験デザインでなかった、などが考えられる。ネガティブな結果に終わっている理由は必ずしも明らかでないが、ゲフィニチブ¹⁷⁾、セツキシマブ¹⁸⁾、パニツムマブ¹⁹⁾などの事例からは、多くの試験で③が生じている可能性を意識させられる。

第Ⅲ相試験を成功に導くために第Ⅱ相段階からマーカーを積極的に組み込もうとするさまざまな取り組みがなされており、本稿では第Ⅱ相試験に予測マーカーをどう組み込むか、という観点から説明を行った。なお、殺細胞薬に対する奏効率をエンドポイントとした第Ⅱ相試験はこれまでシングルアームとして実施されることが多かったが、分子標的薬を評価する

うえでランダム化第Ⅱ相試験の重要性が高まっている²⁰⁾。ランダム化第Ⅱ相試験のデザインについてはRubinsteinら²¹⁾が参考になる。

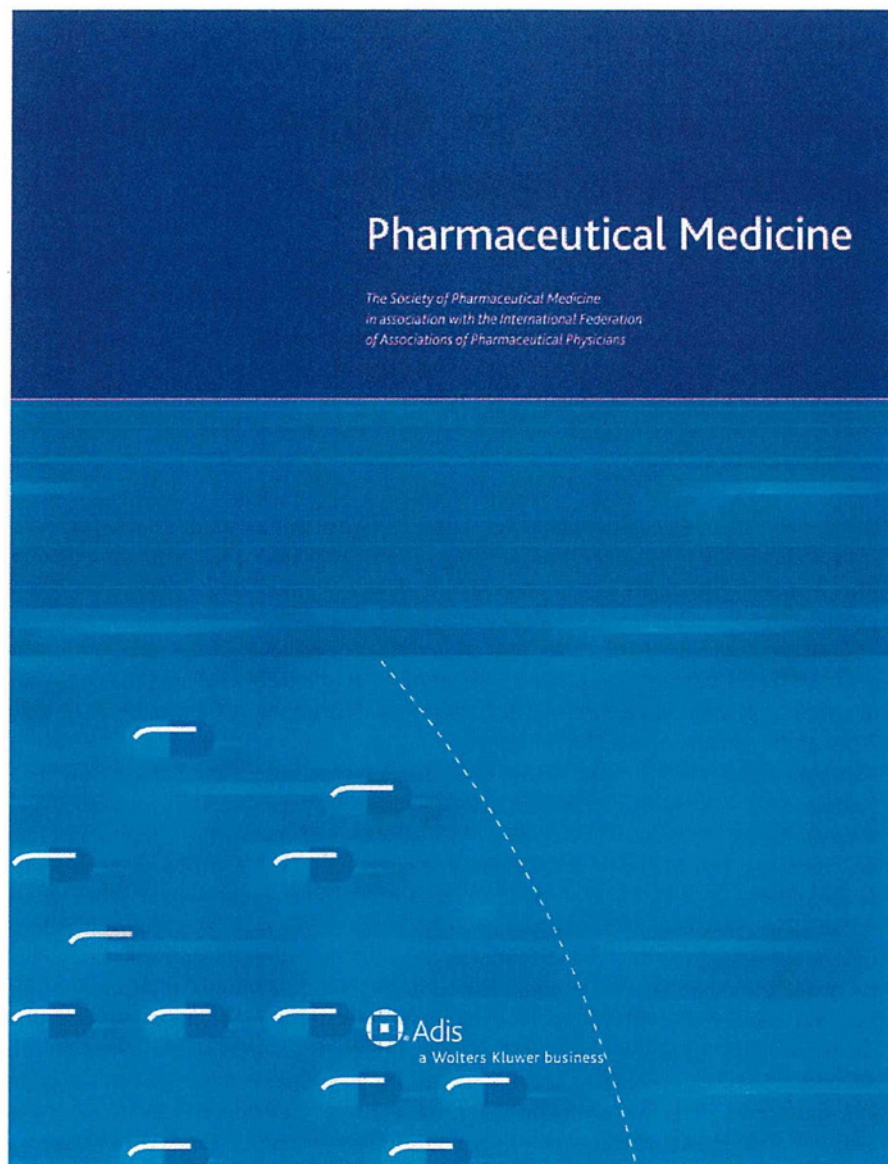
References

- 1) Simon R: The use of genomics in clinical trial design. Clin Cancer Res 14: 5984-5993, 2008
- 2) Freidlin B, McShane LM, Korn EL: Randomized clinical trials with biomarkers: design issues. J Natl Cancer Inst 102: 152-160, 2010
- 3) 山中竹春, 山本精一郎: バイオマーカーを用いた臨床試験デザイン. がん化学療法・分子標的治療 update, 西條長宏, 西尾和人 編. 東京, 中外医学社, 359-363, 2009
- 4) 山本精一郎: 分子標的治療薬の評価. 日本臨床(増刊号) がん薬物療法学. 東京, 日本臨床社, 430-437, 2009
- 5) 柴田大朗: 選択的治療を可能にする方法論 生物統計学の側面から. Med Biol Oncol 5: 4-9, 2008
- 6) Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al: Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 14: 737-744, 1996
- 7) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al: Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 17: 2639-2648, 1999

②バイオマーカーを用いたがん第Ⅱ相試験のデザイン

- 8) Simon R, Maitournam A : Evaluating the efficiency of targeted designs for randomized clinical trials. Clin Cancer Res **10** : 6759-6763, 2004
- 9) McShane LM, Hunsberger S, Adjei AA : Effective incorporation of biomarkers into phase II trials. Clin Cancer Res **15** : 1898-1905, 2009
- 10) Puztai L, Anderson K, Hess KR : Pharmacogenomic predictor discovery in phase II clinical trials for breast cancer. Clin Cancer Res **13** : 6080-6086, 2007
- 11) Berry DA : Bayesian clinical trials. Nat Rev Drug Discov **5** : 27-36, 2006
- 12) Thall PF, Wathen JK : Practical Bayesian adaptive randomisation in clinical trials. Eur J Cancer **43** : 859-866, 2007
- 13) Kim ES, Herbst RS, Lee JJ, et al : The BATTLE trial (Biomarker-integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination) personalizing therapy for lung cancer. AACR 101st Annual Meeting 2010 (abstr LB-1).
- 14) Zhou X, Liu S, Kim ES, et al : Bayesian adaptive design for targeted therapy development in lung cancer—a step toward personalized medicine. Clin Trials **5** : 181-193, 2008
- 15) Palmer CR, Rosenberger WF : Ethics and practice : alternative designs for phase II randomized clinical trials. Control Clin Trials **20** : 172-186, 1999
- 16) Korn EL, Arbuck SG, Pluda JM, et al : Clinical trial designs for cytostatic agents : are new approaches needed? J Clin Oncol **19** : 265-272, 2001
- 17) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al : Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med **361** : 947-957, 2009
- 18) Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al : K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med **359** : 1757-1765, 2008
- 19) Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al : Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol **26** : 1626-1634, 2008
- 20) Ratain MJ, Sargent DJ : Optimising the design of phase II oncology trials : the importance of randomisation. Eur J Cancer **45** : 275-280, 2009
- 21) Rubinstein L, Crowley J, Ivy P, et al : Randomized phase II designs. Clin Cancer Res **15** : 1883-1890, 2009

**This material is the copyright of the original publisher.
Unauthorised copying and distribution is prohibited.**



Terms and Conditions for Use of PDF

The provision of PDFs for authors' personal use is subject to the following Terms & Conditions:

The PDF provided is protected by copyright. All rights not specifically granted in these Terms & Conditions are expressly reserved. Printing and storage is for scholarly research and educational and personal use. Any copyright or other notices or disclaimers must not be removed, obscured or modified. The PDF may not be posted on an open-access website (including personal and university sites).

The PDF may be used as follows:

- to make copies of the article for your own personal use, including for your own classroom teaching use (this includes posting on a closed website for exclusive use by course students);
- to make copies and distribute copies (including through e-mail) of the article to research colleagues, for the personal use by such colleagues (but not commercially or systematically, e.g. via an e-mail list or list serve);
- to present the article at a meeting or conference and to distribute copies of such paper or article to the delegates attending the meeting;
- to include the article in full or in part in a thesis or dissertation (provided that this is not to be published commercially).

An Analysis of Guidance for Proper Usage Documents for Oncology Drugs in Japan

Kan Yonemori,¹ Akihiro Hirakawa,² Yasuaki Ryushima,³ Mari Saito,³ Harukaze Yamamoto,¹ Taizo Hirata,¹ Masashi Ando,¹ Makoto Kodaira,¹ Mayu Yunokawa,¹ Chikako Shimizu,¹ Kenji Tamura,¹ Hiroshi Yamamoto³ and Yasuhiro Fujiwara¹

¹ Breast and Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

² Department of Management Science, Tokyo University of Science, Tokyo, Japan

³ Division of Pharmacy, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Abstract

Background: Pharmaceutical companies in Japan often provide a unique document called the *Guidance for Proper Usage* (GPU) to medical oncologists, in order to promote the proper use of an approved drug.

Aim: The aim of the study was to examine the content of and current trends in the efficacy and safety data provided in GPU documents, in order to understand what pharmaceutical companies regard as important information for an oncologist to ensure proper usage of oncology drugs in Japan. Furthermore, this study analysed the influence of route of administration (oral or injection), drug class (cytotoxic or other), type of malignancy (haematological or solid malignancy) and the period of GPU publication (before and after April 2004) on the content of the GPU document.

Materials and Methods: For the 103 oncology drugs approved for use in Japan, 59 GPU documents, covering 50 drugs, were distributed to medical oncologists and were compared by multivariate analysis over two consecutive time periods, from October 1994 to March 2004 and April 2004 to December 2010. For each document, we determined the total number of pages and the proportion of pages that provided drug and toxicity information and the results of registration trials, including postmarketing surveillance.

Results: The median number of pages in the GPUs was 48 (range, 11–98). The proportion of pages providing toxicity information, drug information (e.g. warnings, contraindications, instructions, and directions for indications and usage, dosage and administration) and the results of registration trials were 30%, 26% and 11%, respectively. After April 2004, the publication of GPU documents doubled, and the proportion of pages discussing the results of registration trials significantly increased ($p=0.002$). The proportions of pages discussing toxicity information and the results of registration trials in molecular-targeted drugs were significantly greater than those for other types of drugs ($p<0.001$ and $p=0.008$, respectively), while the proportion of pages discussing drug information was significantly lower ($p=0.001$).

Conclusion: The number and length of GPU publications distributed by pharmaceutical companies in Japan has increased since 2004. Significant changes in content have included a reduction in the amount of information about drug administration and an increase in information on the results of pharmaceutical company-sponsored registrational trials. A further study is warranted to evaluate how often oncologists actually access GPU documents and what type of information could be most useful in medical practice in Japan.

Introduction

Oncology is the field of medicine that diagnoses and treats cancer – one of the major causes of death in developed countries. Pharmaceutical products used in oncology include cytotoxic drugs, hormonal drugs, molecular-targeted drugs, radiophar-

maceuticals and vaccines. A constant stream of new products regularly enters the oncology field. As treatments have become increasingly complicated, information on the correct administration, patient monitoring and supportive care required, and interactions with other treatments, has become complex and copious.

There are various sources of new drug information available to physicians. These include package inserts, emergency safety alerts with revision of information in the package insert (e.g. 'Dear Doctor' letters), drug review reports from regulatory agencies, drug safety reports, original articles, systematic reviews, treatment guidelines and advertisements in medical journals, textbooks, electronic clinical resource tools for physicians, senior medical staff, scientific conferences and pharmaceutical sales representatives.^[1] Most sources of standard information are associated with regulatory agencies and pharmaceutical companies. Package inserts and emergency safety alerts are generally authorized regulatory requirements, e.g., as required by the Pharmaceutical Affairs Law (PAL) in Japan, but they provide summarized supplementary information that might be insufficient to properly guide actual medical practice. Because pharmaceutical companies have enormous responsibilities as both manufacturers and distributors, they provide supplementary drug information for medical physicians, as well as pharmacists. The Japanese Society of Hospital Pharmacists developed a universal format for an 'interview form' and, since 1988, have officially requested pharmaceutical companies to provide information to pharmacists in this format.^[2] Alternatively, some pharmaceutical companies voluntarily provide physicians with *Guidance for Proper Usage* (GPU) documents.

The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) is the Japanese regulatory agency, working in conjunction with the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW).^[3] The PMDA was established in April 2004, and its major functions include conducting drug and medical device reviews, evaluating postmarketing safety and providing public compensation for death or severe adverse events caused by appropriately prescribed and used drugs. The PMDA conducts scientific reviews of marketing authorization applications for pharmaceuticals and medical devices, as well as consultations on clinical trials. On the basis of these reviews, the MHLW approves new drug applications (NDAs) and supplemental NDAs (sNDAs) in Japan.

The GPU is a promotional document unique to Japan, and no previous study has investigated its characteristics in detail. In this study, we examine the content of and current trends in the efficacy and safety data provided in GPU documents, in order to understand what pharmaceutical companies regard as important information for an oncologist to ensure proper usage of oncology drugs in Japan. Furthermore, this study analysed the influence of route of administration (oral or injection), drug class (cytotoxic or other), type of malignancy (haematological or solid malignancy) and the period of GPU publication (before and after April 2004) on the content of the GPU document.

Materials and Methods

In this study, all GPU documents for oncology drugs that were distributed by pharmaceutical companies up until December 2010 were collected. Two time periods of publication were compared, from October 1994 to March 2004 and from April 2004 to December 2010; these time frames were selected to reflect the date of publication of the first GPU in 1994 and the establishment of the PMDA in 2004. One of the documents was assessed using the pharmaceutical company's website. An example of a GPU document (in Japanese) can be viewed online.^[4] For each GPU, the following information was collected: drug name, number of pages, drug indication, first approval date of the drug in Japan, approval date for the indication targeted by the GPU, mechanism of action (cytotoxic drug, small molecular-targeted drug, molecular-targeted antibody, hormonal drug, other) and route of administration (oral or intravenous). In addition, the presence/absence of the following items were noted: a flow diagram of the treatment course, dose, schedule, warnings and contraindications, adverse event data (frequency, timing, management strategy, supportive care, case reports), criteria for patient selection, monitoring the schedule during treatment, criteria for dose and schedule modification, cautions about drug interactions, results of registration trials or postmarketing studies, tools for patient education, references, drug pharmacokinetics, an appendix, medical expertise of the editorial supervisor and a summary of the package insert.

The characteristics of drugs with or without a GPU were analysed. A multivariate regression analysis was performed to evaluate the influence of the route of administration, mecha-

Table 1. Characteristics of 103 approved oncology drugs with or without a *Guidance for Proper Usage* document

Variables	Publication of GPU		
	No	Yes	p-Value ^a
Administration route			
Oral	22 (62.9)	13 (37.1)	0.097
Injection	31 (30.1)	37 (35.9)	
Drug type			
Hormone, molecular-targeted, and others	20 (52.6)	18 (47.4)	0.855
Cytotoxic	33 (50.8)	32 (49.2)	
Fiscal year			
Before 2004	48 (64.9)	26 (35.1)	<0.001
After 2004	5 (17.2)	24 (82.8)	

a Chi-square test.

GPU = *Guidance for Proper Usage*.