

今月のテーマ 進行肝癌治療の現状と今後

進行肝細胞癌に対するソラフェニブの現状と今後の展望

池田 公史 光 永 修 一 清水 怜
大野 泉 高橋 秀明 奥山 浩之
桑原 明子¹⁾ 奥坂 拓志²⁾

要旨：ソラフェニブは、プラセボと比較した2つのランダム化比較試験において明らかな延命効果が示され、進行肝細胞癌に対する標準治療として位置付けられた。これまで局所療法を駆使して患者の延命を図ってきたが、ソラフェニブの登場で生存期間の更なる延長が期待できるようになった。ソラフェニブを上手く活用するために、適応、治療成績や副作用を熟知しておくことが重要である。また、ソラフェニブ登場前から日本でよく行われている肝動注化学療法との棲み分けを明らかにすることも重要である。現在、ソラフェニブは局所療法後の補助療法、肝動脈化学塞栓術との併用療法の開発が行われており、早期の対象にも適応が広がることが期待されている。

索引用語：肝細胞癌, ソラフェニブ, 化学療法

はじめに

ソラフェニブは、癌細胞の増殖に関与するRAFと、癌周囲の血管新生に関与する血管内皮細胞増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor ; VEGFR) や、血小板由来増殖因子受容体 (platelet derived growth factor receptor ; PDGFR) などに対するマルチキナーゼ阻害剤¹⁾²⁾である。このソラフェニブは、欧米を中心に、切除不能肝細胞癌患者を対象としてプラセボと比較したランダム化比較試験 (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol (SHARP) 試験) が行われ、有意に良好な病勢制御割合、増悪までの期間、生存期間が報告された³⁾。また、中国、韓国、台湾のAsia-Pacific 諸

国を中心に、SHARP 試験と同様の対象に対してソラフェニブとプラセボを比較したランダム化比較試験⁴⁾が行われ (Asia-Pacific 試験)、有意に良好な病勢制御割合、増悪までの期間、生存期間が報告された。この2つのランダム化比較試験の結果、ソラフェニブは進行肝細胞癌に対する標準的な化学療法として位置付けられた。日本でも2009年5月に切除不能の肝細胞癌患者に対して保険適応となり、これまでに13000人を超える肝細胞癌の患者がソラフェニブで治療されている。この進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療の現状 (適応、治療成績、副作用マネージメントなど)^{3)~11)}と今後の展望について、国立がん研究センターのデータも交えながら概説する。

1) 独立行政法人国立がん研究センター東病院肝胆膵内科 2) 独立行政法人国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科
Current status and future perspective of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma
Masafumi IKEDA, Shuichi MITSUNAGA, Satoshi SHIMIZU, Izumi OHNO, Hideaki TAKAHASHI,
Hiroyuki OKUYAMA, Akiko KUWAHARA¹⁾ and Takuji OKUSAKA²⁾

1) Division of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital East, 2) Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital
Corresponding author : 池田 公史 (masikeda@east.ncc.go.jp)

1 ソラフェニブ治療の現状

1. ソラフェニブの適応

ソラフェニブは、SHARP 試験³⁾や Asia-Pacific 試験⁴⁾において延命効果が示され、標準治療として位置付けられたため、これらの試験の対象がソラフェニブの適応と考えられる。これらの試験の主な適格規準は、切除やラジオ波焼灼術 (radio-frequency ablation ; RFA)、肝動脈化学塞栓術 (transcatheter arterial chemoembolization ; TACE) などの局所療法の適応がない高度進行例、または TACE などの局所療法に抵抗性を示す進行肝細胞癌例であり、高度進行例として肝外転移や脈管浸潤を有する例が多数登録されていた。

Barcelona Clinic Liver Cancer Study Group (BCLC) の治療方針¹⁾では、Stage C (Advanced stage) の肝外転移を有する例、脈管浸潤を有する例、performance status (PS) 1~2 の症例、Stage B (Intermediate stage) の TACE に不応の多発例がソラフェニブ治療の適応と記載されている。また、肝癌診療マニュアル第2版によるコンセンサスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズム 2010 年改訂版¹²⁾では、肝外転移を有する例、高度脈管浸潤を有する例、TACE 不応例がソラフェニブ治療の対象となるとアルゴリズム上に記載されている。したがって、ソラフェニブの主な適応としては、TACE 不応例、脈管浸潤を有する例、肝外転移を有する例が挙げられる。

1) TACE 不応例

ソラフェニブ登場前、TACE 不応例には日本では肝動注化学療法が中心に行われてきた。国立がん研究センター東病院と中央病院で検討した TACE 不応例 (n=84) に対するシスプラチンの肝動注化学療法では、奏効割合 3.6%、無増悪生存期間 (中央値) 1.7 カ月、生存期間 (中央値) 7.1 カ月であった¹³⁾。切除不能肝細胞癌に対するシスプラチンの肝動注化学療法の第 II 相試験 (n=80) の結果は、奏効割合 33.8%、1 年生存割合 67.5% と良好な治療効果であったが¹⁴⁾、TACE 不応例に限定するとあまり良好な治療効果は期待できないようである。

TACE 不応例は、SHARP 試験³⁾や Asia-Pacific 試験⁴⁾の適格規準に含まれているため、ソラフェニブの適応と記載されている。しかし、SHARP 試験や Asia-Pacific 試験のサブグループ解析での結果も示されておらず、これまでに TACE 不応に限定した前向き試験の結果も報告されていない。今後、TACE 不応例に対する治療成績を確認することが必要である。

2) 脈管浸潤を有する例

SHARP 試験³⁾や Asia-Pacific 試験⁴⁾において、脈管浸潤の有無でサブグループ解析を実施した成績が報告されており [ハザード比 (95% 信頼区間 (confidence interval ; CI) : SHARP 試験 : 脈管浸潤あり 0.68 (0.49~0.93), 脈管浸潤なし 0.74 (0.54~1.00), Asia-Pacific 試験 : 脈管浸潤あり 0.63 (0.39~1.03), 脈管浸潤なし 0.64 (0.42~0.96)], 脈管浸潤の有無にかかわらず、ソラフェニブは有効であることが示唆されている。

脈管浸潤を有する例に対しては、従来より日本では肝動注化学療法が行われ、良好な抗腫瘍効果が報告されている。これまでにシスプラチン^{13)~16)}、フルオロウラシル (5-fluorouracil ; 5-FU) + シスプラチン^{17)~20)} や 5-FU + インターフェロン^{21)~24)} などで高い奏効割合や良好な遠隔成績が報告されている (Table 1) が、大規模な前向き研究やランダム化比較試験などは行われておらず、延命効果が明らかにされていないため、標準治療としてのコンセンサスは得られていない¹²⁾。しかし、肝動注化学療法の腫瘍縮小効果が良好なことや奏効例での長期生存が得られていることから、ソラフェニブが承認された現在でも、日本では肝動注化学療法はしばしば行われている。現在、ソラフェニブ + シスプラチン動注併用療法とソラフェニブ単独とのランダム化比較試験、シスプラチン動注療法先行ソラフェニブ療法とソラフェニブ単独とのランダム化比較試験、ソラフェニブ + 5-FU + シスプラチン動注療法とソラフェニブ単独とのランダム化比較試験、5-FU 動注療法 + インターフェロン療法とソラフェニブ単独とのランダム化比較試験など、ソラフェニブと肝動注化学療法の比較試験がいくつか行われており

Table 1. 進行肝細胞癌に対するソラフェニブと肝動注化学療法の治療成績 (抜粋)

抗癌剤	症例数	奏効割合 (%)	病勢制御割合 (%)	増悪までの期間/無増悪生存期間 (中央値:月)	生存期間 (中央値:月)	備考	報告者 (文献)	報告年
Sorafenib	137	2.2	36	4.2	9.2	Phase II	Abou-Alfa GK (5)	2006
Sorafenib	51	8.0	26	3.0	5	Phase II	Yau T (6)	2009
Sorafenib	296	8.1	81	9.2	10.5	Phase II	Iavarone M (7)	2011
Sorafenib	299	2.0	43	5.5	10.7	Phase III	Llovet JM (3)	2008
Sorafenib	150	3.0	35	2.8	6.5	Phase III	Cheng AL (4)	2009
Sorafenib	27	4.0	82	4.9	15.6	Phase I	Furuse J (8)	2008
Sorafenib	201	2.5	NA	2.5	5.3	Retrospective	Baek KK (9)	2011
Sorafenib	267	1.5	47	2.6	7.9	Retrospective	Kim JE (10)	2011
Sorafenib	108	3.7	21	3.2	6.1	Retrospective	Chiu J (11)	2012
CDDP	84	4	49	1.7	7.1	Retrospective	Iwasa S (13)	2011
CDDP	80	34	80	NA	67.5% (1年)	Phase II	Yoshikawa M(14)	2008
CDDP	67	37	NA	NA	10.7	Retrospective	Court WS (15)	2002
CDDP*	25	28	72	3.6	7.1	Phase II	Furuse J (16)	2008
5-FU/CDDP	41	22	56	7.0	12.0	Phase II	Park JY (17)	2007
5-FU/CDDP*	52	39	65	4.1	15.9	Phase II	Ueshima K (18)	2010
5-FU/CDDP	97	28	62	7.0	12.0	Retrospective	Kim BK (19)	2011
5-FU/CDDP	114	36	75	NA	10.2	Retrospective	Yamasaki T (20)	2012
5-FU/IFN α *	55	44	51	5.2	11.8	Retrospective	Ota H (21)	2005
5-FU/IFN α *	116	52	54	NA	34% (1年)	Retrospective	Obi S (22)	2006
5-FU/IFN α *	55	29	58	7.5	9.0	Retrospective	Uka K (23)	2007
5-FU/IFN α *	102	39	47	2.0	9.0	Retrospective	Nagano H (24)	2011

*対象：門脈腫瘍栓を有する肝細胞癌，5-FU：5-fluorouracil，CDDP：cisplatin，IFN：interferon，NA：not available.

(Table 4)，今後，肝細胞癌に対する肝動注化学療法の延命効果が検証され，さらには，ソラフェニブとの棲み分けについても検討されることが期待されている。

3) 肝外転移を有する例

肝外転移を有する例に対しては，全身化学療法が最も良い適応と思われるが，SHARP 試験⁹⁾や Asia-Pacific 試験¹⁾のサブグループ解析においてはあまり良好な結果は得られておらず [ハザード比 (95%CI)：肝外転移あり；SHARP 試験：0.85 (0.64~1.14)，Asia-Pacific 試験：0.82 (0.57~1.18)]，むしろ肝外転移のない症例の方が良好な傾向である [ハザード比 (95%CI)：肝外転移なし；SHARP 試験：0.55 (0.39~0.44)，Asia-Pacific 試験：0.45 (0.25~0.84)]。この理由は明らかにされていないが，肝外転移を有するほど進行した症例に対しては，投与期間が短くなり，有意な差

を見出せなかったのではないかと考えている。肝外転移を有する例に対しては，他に有効な全身化学療法もないことから，今後もソラフェニブによる治療が行われると思われるが，さらに有効性の高い新たな治療法を開発することも必要と考えられる。

このように腫瘍側因子からみたソラフェニブの適応は，TACE 不応例，脈管浸潤を有する例，肝外転移を有する例が挙げられているが，肝予備能からみたソラフェニブの適応はどうだろうか？ SHARP 試験や Asia-Pacific 試験では，Child Pugh A の症例のみを対象として有効性と安全性が確認されているため，Child Pugh A がソラフェニブの良い適応とされている。海外で行われたソラフェニブの第 II 相試験⁹⁾では，Child Pugh B において，ビリルビンの上昇，腹水や脳症など有害事象が出現しやすく，増悪までの期間 [Child Pugh

Table 2. ソラフェニブの有害事象の発現頻度

著者 (文献)	発表年	試験 実施国	n	手足症候群		高血圧		AST		ALT		備考
				All Grade	Grade 3	All Grade	Grade 3	All Grade	Grade 3	All Grade	Grade 3	
Abou-Alfa GK (5)	2006	海外 (欧米)	137	30.7%	5.1%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Phase II
Iavarone M (7)	2011	海外 (欧米)	296	28.0%	9.0%	18.0%	7.0%	NA	NA	NA	NA	Prospective study
Llovet JM (3)	2008	海外 (欧米)	297	21%	8%	5%	2%	1.7%	1.7%	0.7%	0.7%	Phase III (SHARP 試験)
Cheng AL (4)	2009	海外 (アジア)	149	45.0%	10.7%	18.8%	2.0%	NA	NA	NA	NA	Phase III (Asia-Pacific 試験)
Chiu J (11)	2012	韓国	172	40.4%	13.5%	24.4%	3.5%	NA	NA	67.7%	12.4%	Retrospective
Furuse J (8)	2008	日本	27	44.4%	7.4%	18.5%	18.5%	3.7%	3.7%	7.4%	7.4%	Phase I
Kudo M (27)	2011	日本 と韓国	229	82.0%	35.0%	31.0%	15.0%	25.0%	12.0%	21.0%	8.0%	Phase III (TACE 補助療法)
東病院	2012	日本	127	69.0%	7.0%	35.0%	12.0%	57.0%	48.0%	49.0%	24.0%	Retrospective

NA, not available.

AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; TACE, transcatheter arterial chemoembolization.

A (中央値) : 21 週, B : 13 週] や生存期間 [Child Pugh A (中央値) : 41 週, B : 14 週] も Child Pugh A と比べて不良であるとの報告もある。また, 切除不能な肝細胞癌患者におけるソラフェニブの治療成績を検討する多国間非介入調査試験 (Global Investigation of therapeutic DEcisions in unresectable HCC and Of its treatment with sorafeNib ; GIDEON) の中間解析²⁵⁾では, Child Pugh B は個々の有害事象では Child Pugh A と有意な差を認めなかったが, 重篤な有害事象が高率であり, 生存期間 [Child Pugh A (中央値) : 10.3 カ月, B : 4.8 カ月] も不良であったと報告されている。このように, Child Pugh A に分類される肝予備能が良好な症例がソラフェニブの適応と考えられている。

2. ソラフェニブの抗腫瘍効果と遠隔成績

ソラフェニブの奏効割合 [完全奏効 (complete response ; CR) と部分奏効 (partial response ; PR) の割合] はこれまでの治療成績をみると, 5% 前後であり (Table 1), 国立がん研究センター東病院 (n = 127) での検討でも同様で [奏効割合 5% (95% CI : 2~10%)], 腫瘍縮小効果は期待できない。ただし, 安定 (stable disease ; SD) まで含めた病勢制御割合では 50% 近い報告が多く,

東病院の成績も 57% (95% CI : 48~65%) であった。このことから, ソラフェニブは, 腫瘍の縮小は期待できないが, 癌の進行を抑制することで延命効果が得られると考えられている。また, ソラフェニブによって, 腫瘍径は縮小しなくても腫瘍濃染が消失する例が認められており, この腫瘍濃染の消失を壊死と考え, 治療効果の指標として評価することも重要である。Lencioni らはこの腫瘍濃染の消失を考慮した modified response evaluation criteria in solid tumor (modified RECIST) の概念を発表した²⁶⁾。この modified RECIST では腫瘍濃染が消失した部分を壊死とみなし, 壊死の部分を測定しないように最長径を測定し, 腫瘍縮小効果を判定する。この概念を導入することで, ソラフェニブによって効果が得られている症例をより多く見出すことが可能となった。

ソラフェニブの増悪までの期間は, おおよそ 3~5 カ月程度とまだ限られている (Table 1)。東病院の治療成績でも 3.6 カ月と厳しい現状である。また, ソラフェニブ治療開始後の生存期間はおおよそ 7~10 カ月程度であり (Table 1), 東病院の生存期間中央値も 10.6 カ月と, 依然, 厳しい状況である。今後, 他剤との併用療法や新規抗癌剤の開発などによりさらなる治療成績の向上を

Table 3. ソラフェニブ診療における日本と海外の違い (GIDEON の中間解析の結果)

	総計 (n=1571)	USA (n=313)	EU (n=588)	Latin America (n=59)	Asia (n=450)	日本 (n=161)
患者背景因子						
年齢 (中央値)	62	60	67	65	53	69
Performance status 0	40	28	46	25	30	73
1	43	42	39	63	51	26
BCLC stage A	7	12	9	20	2	3
B	19	12	24	36	10	30
C	54	39	53	31	68	57
Child Pugh A	61	38	66	34	65	84
B	23	32	22	47	20	12
前切除歴	19	11	14	7	24	40
前局所療法歴	55	49	44	29	69	84
肝動脈化学塞栓術	46	37	32	15	64	76
ラジオ波焼灼術	15	10	15	15	12	38
初回治療からの時間 (月)	4	3	3	1	3	30
ソラフェニブ治療						
治療期間 (中央値)	12	12	14	25	9	13
1日投与量 (中央値)	693	575	746	800	763	489
初回投与量: 800mg	74	57	81	98	78	62
: 400mg	22	34	15	2	20	36
有害事象での治療中止割合	19	22	20	3	15	32
全 Grade の有害反応	64	71	66	44	51	89
Grade 3~4 の有害反応	25	26	28	8	14	44
重篤な有害反応	9	9	10	8	4	17
生存期間 (中央値: 月)	-	8.4	9.4	12.5	7.9	9.3

GIDEON, Global Investigation of therapeutic DEcisions in unresectable HCC and Of its treatment with sorafenib ; USA, United States of America ; EU, European Union ; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Kudo et al, Poster presented at AASLD2011, November 4-8, 2011, San Francisco, CA, USA.

期待したい。

3. ソラフェニブの有害事象

ソラフェニブには、手足症候群、高血圧、下痢、肝機能障害、膵酵素の上昇などの特有の有害事象がある。これらの有害事象の発現割合は、特に日本などのアジアでは、欧米と比較して高率である⁴⁾⁸⁾¹¹⁾²⁷⁾ (Table 2)。その原因は不明だが、アジア諸国では特定の有害事象に対するより一層の注意が必要である。また、これらの有害事象はしばしば治療の休止や中止の一因となるため、副作用をきちんとマネジメントして治療を長期に継続できるように心がけることも重要である。

東病院では、「チームネクサバール」を立ち上げ、チーム医療でソラフェニブの副作用マネージ

メントに取り組んでいる²⁸⁾。このチームネクサバールの中で、薬剤師や看護師は、ソラフェニブの服薬指導だけでなく、手足症候群の予防や対処方法、血圧測定的重要性、高血圧、下痢、皮疹などさまざまな副作用の対応方法について患者に説明する。外来診察日にはソラフェニブのアドヒアランスを確認し、副作用のモニタリングを行い、担当医へフィードバックする。また、次回外来診察までの間に、電話にて患者の状態を確認し (テレフォンフォローアップ)、在宅でのソラフェニブのアドヒアランス確認や副作用モニタリングを行う。このように、薬剤師や看護師は、医師の診療に関わり、副作用マネージメントを施し、治療の継続性を高め、最大限の治療効果を引き出すこ

Table 4. 現在進行中のソラフェニブ関連のランダム化比較試験

BCLC stage		治療法	レジメン	相	試験/グループ名	登録番号
Stage A	Early stage	切除/RFA 後 補助療法	ソラフェニブ vs. プラセボ	第 III 相試験	STORM	NCT00692770
Stage B	Intermediate stage	TACE との 併用療法	ソラフェニブ vs. 経過観察	第 II 相試験	TACTICS	NCT01217034
			ソラフェニブ vs. プラセボ	第 III 相試験	ECOG	NCT01004978
			ソラフェニブ vs. プラセボ	第 III 相試験	TACE-2	NCT01324076
Stage C	Advanced stage	ソラフェニブと の併用療法	ソラフェニブ+ ドキシソルピシシ vs. ソラフェニブ	第 III 相試験	CALGB	NCT01015833
			ソラフェニブ+ プラバスタチン vs. ソラフェニブ	第 III 相試験	FFCD	NCT01075555
			ソラフェニブ+ エルロチニブ vs. ソラフェニブ	第 III 相試験	SEARCH	NCT00901901
			ソラフェニブ+ エベロリムス vs. ソラフェニブ	第 II 相試験	SGCCR	NCT01005199
			ソラフェニブ+ ベバシズマブ vs. ソラフェニブ	第 I/II 相試験	NCCTG	NCT00867321
			ソラフェニブ+ シスプラチン動注 vs. ソラフェニブ	第 II 相試験	奥坂班	UMIN000005703
			シスプラチン動注+ 先行ソラフェニブ vs. ソラフェニブ	第 II 相試験	SCOOP-II trial	UMIN000006147
			ソラフェニブ+ 5-FU/シスプラチ ン動注 vs. ソラ フェニブ	第 III 相試験	SILIUS	NCT01214343
5-FU 動注+イン ターフェロン vs. ソラフェニブ	第 III 相試験	杏雲堂	UMIN00000240			

RFA, radiofrequency ablation ; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group ; CALGB, Cancer and Leukemia Group B ; FFD, Federation Francophone de Cancerologie Digestive ; SGCCR, Swiss Group for Clinical Cancer Research ; NCCTG, North Central Cancer Treatment Group.

とを目標として、日々の診療に取り組んでいる。実際、東病院でのソラフェニブの有害事象はこれまでの報告と同様に、欧米と比べて高頻度に認められたが (Table 2), 有害事象によるソラフェニブの中止割合は 10% と少なかった。また、その有害事象の内訳は、肝障害 5%, 皮疹 3% などで、手足症候群で中止になった症例は 1 例も認めておらず、より良いソラフェニブ治療を施すことが可能となった。

4. ソラフェニブ診療における日本と海外の比較

日本を含めた世界 35 カ国以上、350 施設以上が参加した国際共同前向き非介入試験である GIDEON では、日常診療でのソラフェニブの安全性や有効性などの情報を収集して解析されており、日本と海外を比較した中間解析の結果も報告されている²⁹⁾ (Table 3)。この中間解析の患者背景から判断される日本人のソラフェニブ治療例の特徴は、高齢者、PS 0 の症例が海外と比べて多

く認められたが、ソラフェニブ開始前の Stage は C (Advanced stage) が 57% で、海外と同様に進行した症例が治療対象であった。前治療としては、切除や RFA, TACE などが行われている症例が海外と比べて高率であり、肝細胞癌の診断からソラフェニブ治療開始までの期間が 30 カ月と最も長いことが特徴的で、日本では肝細胞癌を早期に診断し、切除や RFA, TACE などの局所療法が施された上で、ソラフェニブの治療が行われていることが示唆された。ソラフェニブの投与期間 (中央値) は 13 週と海外と同様であったが、重篤な有害事象の発現割合は海外と比べて高率であり、有害事象で中止された症例も 32% と高率であった。生存期間の中央値は 9.3 カ月と海外と比べてほぼ同等であった。したがって、日本でのソラフェニブ治療の現状は、前治療歴が多く、有害事象にも注意が必要であるが、治療成績に関しては海外と遜色ない結果であり、同等の効果が期待できると考えられた。

II ソラフェニブ治療の今後の展望

切除、局所療法の適応のない、または効果が期待できない進行肝細胞癌で、肝予備能は Child Pugh A の症例に対して、ソラフェニブは標準治療として位置付けられた。さらなる治療効果を期待して、進行癌に対しては、エルロチニブやドキシソルビシン³⁰⁾など他の抗癌剤との併用療法や、前述の肝動注化学療法との併用療法の開発が進行中である (Table 4)。また、切除や RFA 後の補助療法、TACE との併用療法²⁷⁾³¹⁾も試みられており (Table 4)、ソラフェニブの適応は進行癌のみならず、より早期の Stage にまで適応が広がる可能性がある。

おわりに

肝細胞癌の全身化学療法は、ソラフェニブの登場により、大きく様変わりしている。ソラフェニブの腫瘍縮小効果はあまり期待できないが、病勢制御割合は高く、増悪までの期間と生存期間を有意に延長させることが明らかになり、肝細胞癌に対する標準治療として位置付けられた。このソラフェニブを上手く活用するために、ソラフェニブの適応、治療成績や副作用マネージメントを熟知

しておくことが重要である。また、ソラフェニブ登場前から日本でよく行われている肝動注化学療法との棲み分けも明らかにする必要がある。現在、ソラフェニブは肝切除や RFA 後の補助療法、TACE との併用療法の開発が行われており、より早期の対象にも適応が広がることが期待されている。

本論文内容に関連する著者の利益相反

：池田公史 (バイエル薬品株式会社), 光永修一 (中外製薬株式会社), 奥坂拓志 (日本イーライリリー株式会社, 中外製薬株式会社, 大鵬薬品工業株式会社)

文 献

- 1) Llovet JM, Bruix J: Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 48; 1312-1327: 2008
- 2) Zhu AX: Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 112; 250-259: 2008
- 3) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359; 378-390: 2008
- 4) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 10; 25-34: 2009
- 5) Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al: Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 24; 4293-4300: 2006
- 6) Yau T, Chan P, Ng KK, et al: Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response. *Cancer* 115; 428-436: 2009
- 7) Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, et al: Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 54; 2055-2063: 2011
- 8) Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al: Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 99; 159-165: 2008
- 9) Baek KK, Kim JH, Uhm JE, et al: Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular car-

- cinoma treated with sorafenib: a retrospective comparison with previously known prognostic models. *Oncology* 80; 167-174: 2011
- 10) Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, et al: Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 68; 1285-1290: 2011
 - 11) Chiu J, Tang YF, Yao TJ, et al: The use of single-agent sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with underlying Child-Pugh B liver cirrhosis: A retrospective analysis of efficacy, safety, and survival benefits. *Cancer* 2012[Epub ahead of print]
 - 12) 日本肝臓学会: 肝臓診療マニュアル, 第2版, 医学書院, 東京, 2010
 - 13) Iwasa S, Ikeda M, Okusaka T, et al: Transcatheter arterial infusion chemotherapy with a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn J Clin Oncol* 41; 770-775: 2011
 - 14) Yoshikawa M, Ono N, Yodono H, et al: Phase II study of hepatic arterial infusion of a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 38; 474-483: 2008
 - 15) Court WS, Order SE, Siegel JA, et al: Remission and survival following monthly intraarterial cisplatin in nonresectable hepatoma. *Cancer Invest* 20; 613-625: 2002
 - 16) Furuse J, Ikeda M, Okusaka T, et al: A phase II trial of hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. 33th ESMO Congress, abstract: 2008
 - 17) Park JY, Ahn SH, Yoon YJ, et al: Repetitive short-course hepatic arterial infusion chemotherapy with high-dose 5-fluorouracil and cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 110; 129-137: 2007
 - 18) Ueshima K, Kudo M, Takita M, et al: Hepatic arterial infusion chemotherapy using low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 78 (suppl 1); 148-153: 2010
 - 19) Kim BK, Park JY, Choi HJ, et al: Long-term clinical outcomes of hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin with or without 5-fluorouracil in locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 137; 659-667: 2011
 - 20) Yamasaki T, Sakaida I: Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma and future treatments for the poor responders. *Hepatol Res* 42; 340-348: 2012
 - 21) Ota H, Nagano H, Sakon M, et al: Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil; role of type I interferon receptor expression. *Br J Cancer* 93; 557-564: 2005
 - 22) Obi S, Yoshida H, Toune R, et al: Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 106; 1990-1997: 2006
 - 23) Uka K, Aikata H, Takaki S, et al: Pretreatment predictor of response, time to progression, and survival to intraarterial 5-fluorouracil/interferon combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 42; 845-853: 2007
 - 24) Nagano H, Wada H, Kobayashi S, et al: Long-term outcome of combined interferon- α and 5-fluorouracil treatment for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis. *Oncology* 80; 63-69: 2011
 - 25) Marrero JA, Lencioni R, Kudo M, et al: Global Investigation of Therapeutic Decisions in Hepatocellular Carcinoma and of its Treatment with Sorafenib (GIDEON) second interim analysis in more than 1,500 patients: Clinical findings in patients with liver dysfunction. *J Clin Oncol* 29 (suppl): abstr 4001: 2011
 - 26) Lencioni R, Llovet JM: Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 30; 52-60: 2010
 - 27) Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al: Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 47; 2117-2127: 2011
 - 28) チームネクサバール: 肝細胞癌に対するソラフェニブ—国立がん研究センター東病院のチーム医療—, 第2版, メディカルレビュー, 大阪, 2012
 - 29) Kudo M, Ye SL, Venook A, et al: Second Interim Analysis of GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in unresectable HCC and Of its treatment with sorafeNib): Multiregional variation in patient characteristics, previous treatment history, and sorafenib use. The 62nd Annual Meeting of AASLD, Abstract 2183: 2011
 - 30) Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al: Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in pa-

tients with advanced hepatocellular carcinoma : a randomized trial. JAMA 304 ; 2154-2160 : 2010

- 31) Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al : Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC) : Phase II, ran-

domized, double-blind SPACE trial. J Clin Oncol 30 (suppl 4) ; abstr LBA154 : 2012

{ 論文受領, 2012年6月2日
受理, 2012年6月11日

KAN・TAN・SUI
(Japan)

肝胆脾 2012 ②

特集●膵癌治療の新展開; タルセバ・ジェムザール・TS-1

【巻頭言】 膵癌治療の新展開；タルセバ（分子標的治療），
ジェムザール・TS-1

膵癌初承認 分子標的治療薬；タルセバ

タルセバの分子標的機構

ジェムザール併用によりタルセバが効くメカニズム

遺伝子改変膵癌動物モデル実験から

タルセバ®の膵癌適応追加に伴う製造販売後安全対策

タルセバ臨床成績，特徴，副作用および処方の実際

ジェムザール，TS-1併用療法

ジェムザール，TS-1の特徴

第Ⅲ相臨床試験の統計的側面

ーGemcitabine/TS-1膵癌第Ⅲ相試験を事例としてー

進行膵癌に対するgemcitabine vs. gemcitabine・S-1併用療法の

多施設共同無作為化比較試験：GEMSAP study

切除不能膵癌患者に対する Gemcitabine (GEM) 単独療法と

Gemcitabine (GEM) /TS-1 併用療法の無作為化比較

第Ⅱ相臨床試験（JACCRO PC-01）

ジェムザール，TS-1併用療法第Ⅲ相臨床試験：試験終了後の

TS-1膵癌治療への位置づけ

術前・後のgemcitabine，S-1併用療法の意義

大いに期待される新たな膵癌化学療法

FOLFIRINOXー初めて第Ⅲ相臨床試験で効果が認められた

ジェムザールを含まない膵癌治療レジメンー

SOXープラチナ製剤の膵癌における有用性

進行膵癌に対するgemcitabine・candesartan併用療法：

非抗癌剤併用による治療成績向上の試み

【座談会】 膵癌治療の新展開；タルセバ・ジェムザール・TS-1

（司会）多田稔／奥坂拓志／吉瀬純司／森田智視

肝胆脾

❖特集 “膵癌治療の新展開； タルセバ・ジェムザール・TS-1”

〔巻頭言〕膵癌治療の新展開；タルセバ（分子標的治療）、
ジェムザール・TS-1……………山梨県立病院機構 小俣 政 男…163

膵癌初承認 分子標的治療薬；タルセバ
タルセバの分子標的機構……………金沢医科大学 佐藤 到, 他…165

ジェムザール併用によりタルセバが効くメカニズム
遺伝子改変膵癌動物モデル実験から……………東京大学 宮林 弘至, 他…169

タルセバ[®]の膵癌適応追加に伴う製造販売後安全対策
……………中外製薬株式会社 寺 田 充 宏…179

タルセバ臨床成績, 特徴, 副作用および処方の実際
……………北海道大学 小松 嘉人, 他…187

ジェムザール, TS-1 併用療法
ジェムザール, TS-1 の特徴……………千葉県がんセンター 須藤研太郎, 他…195

第Ⅲ相臨床試験の統計的側面— Gemcitabine/TS-1
膵癌第Ⅲ相試験を事例として……………東京大学 大橋 靖雄, 他…203

進行膵癌に対する gemcitabine vs. gemcitabine・S-1 併用療法の
多施設共同無作為化比較試験：GEMSAP study……………東京大学 中井 陽介, 他…209

切除不能膵癌患者に対する Gemcitabine (GEM) 単独療法と
Gemcitabine (GEM) /TS-1 併用療法の無作為化比較第Ⅱ相臨床試験
(JACCRO PC-01)……………がん研究会有明病院 尾阪 将人, 他…217

ジェムザール, TS-1 併用療法第Ⅲ相臨床試験：試験終了後の
TS-1 膵癌治療への位置づけ……………大阪府立成人病センター 井 岡 達 也…227

術前・後の gemcitabine, S-1 併用療法の意義……………広島大学 村上 義昭, 他…235

大いに期待される新たな膵癌化学療法
FOLFIRINOX —初めて第Ⅲ相臨床試験で効果が認められた
ジェムザールを含まない膵癌治療レジメン—
……………国立がん研究センター中央病院 笹木 有佑, 他…247

SOX—プラチナ製剤の膵癌における有用性
……………神奈川県立がんセンター 大 川 伸 一…255

進行膵癌に対する gemcitabine・candesartan 併用療法：
非抗癌剤併用による治療成績向上の試み……………東京大学 中井 陽介, 他…263

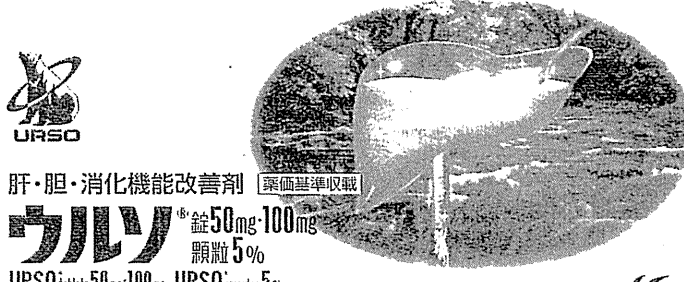
❖座談会 “膵癌治療の新展開；タルセバ・ジェムザール・TS-1”

(司会) 多田 稔 奥 坂 拓 志
(東京大学) (国立がん研究センター)
消化器内科

古瀬 純 司 森 田 智 視……………269
(杏林大学) (横浜国立大学)
腫瘍内科 (臨床統計学・疫学) (発言順)

バックナンバー案内・広告掲載一覧……………288 投稿規定……………289

次号予告・編集後記(多田 稔)……………290



肝・胆・消化機能改善剤 薬価基準収載

ウルソ 錠50mg・100mg 顆粒5%

URSO tablets 50mg・100mg URSO granules 5%

(日本薬局方 ウルソデオキシコール酸 錠・顆粒)

※効能・効果、用法・用量、
禁忌を含む使用上の注意
等については、添付文書を
ご参照ください。

(預り請求先)
田辺三菱製薬株式会社
大阪府中央区北浜2-6-18

UR-2010年3月発行

アークメディア
ホームページ開設! <http://www.arcmedium.co.jp>



▽What's New
新刊書籍のご案内や新企画などをお知らせするコーナーです。

▽出版物紹介
弊社発行の月刊誌「肝胆脾」「臨床精神医学」、叢書「Bone Joint Nerve」の特集一覧を掲載しています。また今後の特集予定、最新号の編集後記を紹介し、わかりやすく表示しています。

▽ご注文
▽関連LINK
▽雑誌投稿規定
月刊誌「肝胆脾」「臨床精神医学」、叢書「Bone Joint Nerve」の投稿規定です。ふるってご投稿ください。

▽事業紹介



膵癌治療の新展開 ; タルセバ・ ジェムザール・TS-1

(司会) 多田 稔 奥坂 拓志
 (東京大学) (国立がん研究センター)
 (消化器内科)

古瀬 純司 森田 智視
 (杏林大学) (横浜市立大学)
 (腫瘍内科) (臨床統計学・疫学)

(発言順)



(2011年12月7日 都内にて)

多田 最近タルセバが保険収載され、膵癌の治療が新たな局面を迎えましたので、まずはタルセバをテーマとして取りあげたいと思います。また、GEMとTS-1は個別にはすでに認可されていましたが、併用療法について、phase IIのみならずphase IIIの成績が今年のASCOで発表されましたのでそれについても触れていきたいと思っています。これらのphase II, phase III RCT (randomized controlled trial) の統計について、臨床家には少しわかりにくいところがあ

りますので、今日は統計の専門家の森田先生においでいただきましたのでわかりやすくご説明いただきたいと思います。まず、タルセバです。phase IIIの海外の成績、それを受けて国内でphase IIが行われて、最近限定使用ながら保険適応となりました。その成績と意義について、奥坂先生からお願いします。

● タルセバ-Phase II, IIIの成績および意義

奥坂 これまで進行膵癌に対して多くの



(多田 稔 先生)

phase III studyが実施されましたが、延命効果を示すレジメンが報告されてきませんでした。その中でタルセバとジェムザールの併用療法は生存期間においてジェムザール単独療法と比較して統計学的に初めて有意差が示され、世界中が注目した試験といえると思います。日本で行われた第Ⅱ相試験も比較的良好な成績でした。ただこの延命効果があまり大きくなく臨床的にどの程度の意味があるかということについて、現在でも議論が続いているという状況ではないかと思っています。

多田 海外のphase IIIはどのような成績でしたか。

古瀬 確か600人近い患者さんをゲムシタビン+タルセバ群とプラセボ群に分けたランダム試験で、全生存期間をprimary endpointにして評価しています。いわゆる生存期間の中央値はプラセボ群が5.9カ月に対してエルロチニブ群が6.2カ月、medianで約0.3カ月の差しかないといわれていますが、ハザード比をみると0.8前後で20%ぐらいの死亡リスクを下げるといことで統計的な有意差がついて、

エルロチニブの有用性が証明されました。それまで膀胱癌でゲムシタビンに上乘せする効果のある薬がなかった状況でしたので、その有用性が大きく期待されて承認になったということです。ただ、懸念されているのは有害事象で、エルロチニブ群で6人くらいに治療関連死亡がでています。ひとつの大きな要因が間質性肺炎疾患です。日本人ではEGFRのチロシンキナーゼ阻害薬の間質性肺炎というのは非常に大きな問題になっていますので、日本人でどれくらい発症するかというリスクが大きく懸念されて日本でも第Ⅱ相試験を行いました。行ってみたら海外の第Ⅲ相試験よりさらに3~4倍の発症を認めたということで、リスク・ベネフィットバランスが問題になっているという状況ではないでしょうか。



タルセバの臨床的特徴

多田 承認された新しい薬の問題点として間質性肺炎があり、特に日本人では多そうだと、それが最も懸念される場所でしょうか。実際にタルセバを使われて、患者さんの自覚症状、例えばだるさなどがでるのか、それとも意外と何ともないのか。実際に使った感触はいかがでしょうか。

奥坂 そうですね。GEM単剤に比べると若干副作用が強めになるだろうと思います。特に下痢、だるさ、ニキビ様の湿疹が結構ひどくでる方もいます。そういう点がGEM単剤に比べると大きな違いになるかと思えます。また最も懸念されるのは間質性肺炎についてです。特に日本人では発現頻度が多いかもしれないといわれており、今後十分な注意が必要ではないかと思えます。

多田 「分子標的薬」という分類ではタルセバは膀胱癌で初めて承認された薬です。消化器癌で使われている分子標的薬は、EGFRのシグ

ナル阻害剤、アバスチンに代表されるような血管の新生阻害剤、そして癌に多いチロシンキナーゼ阻害薬、こんなところでしょうか。その中でタルセバはEGFR阻害薬で、この種の薬の副作用である湿疹は共通した特徴ですね。

古瀬 EGFRの阻害薬という意味ではタルセバは細胞の中のチロシンキナーゼの部分に阻害する小分子化合物ですね。細胞の外のレセプターにくっつく抗体薬がセツキシマブとか、パニツムマブというのが第1世代のEGFRをターゲットとする薬。アバスチンだとかは血管新生阻害薬なので作用がまた少し違うので湿疹はあまりでてこないです。EGFRを阻害するような抗体薬にしても、チロシンキナーゼ阻害薬にしても湿疹は結構でやすいです。むしろでたほうが効果があるというようなこともいわれていますね。

多田 間質性肺炎に関しては、EGFR阻害剤の一般的な特徴ではないのですね。

奥坂 そうですね。間質性肺炎そのものは多くの薬剤にみられる有害事象です。

古瀬 でも注意は必要です。イレッサもそうですね。抗体薬はチロシンキナーゼ阻害薬ほどではないけれど、やはり懸念されます。多くの薬が間質性肺炎懸念材料というか注意しなくてははいけません。特にエルロチニブはイレッサと並んで注意しなくてははいけませんね。

多田 承認はされましたけど、使用はかなり限定的で、施設がまず限定されたということと、限定された施設でもE-learningをやらなはいけません。このE-learningに関しては新しい薬に対して最近はすべて適用になっているのですか。

奥坂 いいえ。私の経験ではこれが初めてです。イレッサ問題がかなり影響しているの

ではないかとも思われます。

多田 ちょうどイレッサ訴訟があったため、その轍を踏まないようにということで、特に間質性肺炎に注意というE-learningですね。

奥坂 それだけではないと思いますが、間質性肺炎の項目は重点的に入っていたと思います。

多田 その他にはどういう項目が入っていますか。

古瀬 効果の話もでていますが、基本的にそれほど大きな効果ではない。過大な期待をする薬ではないというのがあったと思います。

奥坂 そういうのもありましたね。

古瀬 間質性肺炎のところを重点的に取りあげて、最初はもう少し幅広くするような問題だったのですが、削られてしまったようです。ちょっと確認してみないとわかりませんが。

多田 私もE-learningをやりましたが、間質性肺炎に関する設問が8割ぐらいを占めていたと思います。生存期間が今までの薬と比べてそれほど延長しないという項目もあったと思います。ただ、膵癌の治療というのは限定されていますし、消化器では一番の難治癌という意味では、今までのジェムザール、TS-1で延長してきた予後をさらに延ばす新たな薬が保険適用になったことは大きな意味があると思います。実際に海外での使用状況はどうでしょうか。

海外での使用状況

奥坂 アメリカにおいて進行膵癌に対して一番用いられているレジメンはGEM+エルロチニブ併用療法と聞いています。

多田 アメリカではジェムザール単剤ではなくて、ジェムザール+タルセバが標準療法になっているということですか。



(奥坂 拓志 先生)

奥坂 そうですね。今年のNCCNのガイドラインでも最も強く推奨する(カテゴリー1)レジメンのひとつとされています。実際に多くの先生方が使っているとお聞きしています。

多田 ヨーロッパの状況はいかがですか。

古瀬 ヨーロッパは承認に転移を有する膵癌という縛りがあるので、アメリカよりちょっと使い勝手が悪いといえますか限定されていますね。サブグループ解析で転移性の膵癌というのがでて、確かヨーロッパはそれに限定して使われる感じになっていると聞きました。では、どれくらい使われているかということ、アメリカほどちゃんとしたデータはなかったと思います。ヨーロッパは国によって状況が違いますし、好みが複雑みたいで、GEMOXとかいろいろな併用療法を使っているのでしょうか。アメリカほど重きを置いているという感じでは聞いていません。

奥坂 そうですね。古瀬先生おっしゃるとおりではないかと思えます。

多田 タルセバ以外にGEMOXが重視されているということですか。

古瀬 フランスなどはそうですし、FOLFIRINOXもでてきています。

多田 いろいろあるのですね。でもタルセバがアメリカで標準になっていると、日本でも限定といえども承認されたわけですので、今後は日本でも標準治療になる可能性は十分あるわけですね。

奥坂 そうですね。先ほどから話題になっている間質性肺炎が日本人でどれくらいであるかということが使用頻度にも大きな影響を与える可能性があります。当初いわれているより安全に使えるということになればアメリカに近い状態になるかもしれませんが、実際に使ったたくさんの人に間質性肺炎がでるといえることになればアメリカほど使われないという状況は十分起こりうるのではないかと思います。



日本での使用状況

多田 現在の使用状況はどうでしょうか。

奥坂 全例登録ですとか、施設が限定されているなどといった制約がありますから、使用頻度はかなり少ないのではないかと思います。

多田 がんセンターでは治験が主体なので、先生方が標準的に使われるということは現在ではあまりないということですか。

奥坂 患者さんによく説明をしなければいけない治療だと思います。患者さんのご希望があれば使っています。

多田 治験の話もありますが、その前に現在の治療にジェムザール+タルセバがあると必ず説明しておくという流れですか。

奥坂 そうですね。ジェムザール単独治療も標準治療のひとつとして説明しています。

古瀬 以前よりも説明をしなくてはいけない内容が増えましたね。治験というのは最後

ですから、やはり標準治療としてジェムザールの話をして、TS-1単独の話や、タルセバの併用という話もしなければいけません。その他にこういう治験がありますよという話をして「どれがいいでしょうか」と。患者さんの考え方もあるし、われわれからみてどれがいいかということもあります。

多田 それだけ医者側は大変になったということですが、患者さんにとっては選択肢が少し増えたということですね。TS-1の話ができました。日本が中心となって行われたジェムザールとTS-1併用療法の治験のphase II、およびphase IIIの結果が今年のASCOで成績が発表されましたので、この概要に関してご説明いただきたいと思います。

ジェムザール+TS-1 併用療法 -Phase II, IIIの成績および意義

奥坂 GEM+TS-1についてはGEM単独治療との比較がGESTの中で行われていまして、優越性の検討がされています。ハザード比は0.88でよい傾向があったのですが残念ながら統計学的には有意差がありませんでした。negative studyになったというのが今回の結果でした。

多田 Phase IIとphase IIIでは意味づけが全然違うということで、phase IIでよくても、phase IIIで証明されないと標準治療薬にはならないということですね。タルセバに関してはphase IIIが海外で行われていたもので、日本ではphase IIで似た成績が得られれば承認する。GEM+TS-1に関しては日本発の新規治療であり、phase IIIが通らないと承認に至らないということでしょうか。

古瀬 そうですね。タルセバに関して日本のphase IIというのは海外のエビデンスがでた後で、一番の目的は安全性です。日本人で

どれくらい安全に使えるかということを見る第II相試験ですね。ですから目的が違います。GEM+TS-1併用の第II相試験というのはまず、新しい治療がどれくらいいいかどうか、安全かどうか、第III相に持っていく意義があるかどうかをみる試験ですので、ポジショニングが違います。

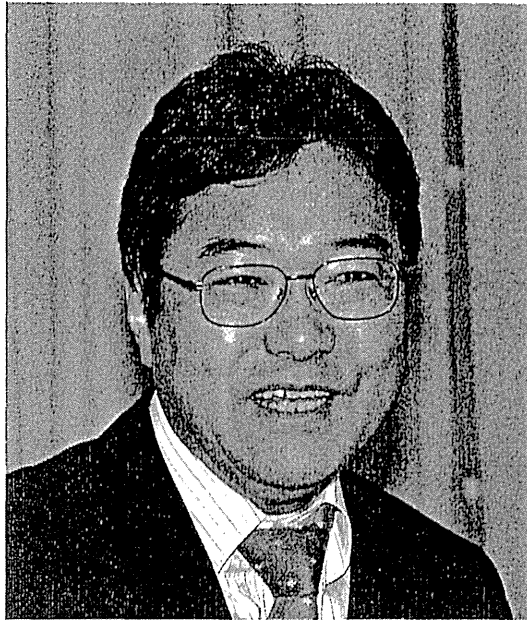
Randomized phase IIとは？

多田 Phase IIの中でrandomized phase IIがあります。Phase Iというのが薬の安全な用量設定ですね。Phase IIが探索試験で成績がどれくらいいいかということですね。

古瀬 あたりをつけるというか、第III相に進んで標準治療と比べる価値があるかどうかをみる試験です。

多田 Phase Iで決めた用量を使ってみてどれくらい予後が伸びているとか、どれくらい腫瘍の抑制効果があるかをみるのがphase IIです。Phase IIの中にrandomized phase IIというのがありますが、どういうものですか。

森田 Phase IIの中にはrandomizedしないで、single armすなわちひとつだけの群で先生がおっしゃるようにphase Iで決めた用量で有効性があるのかどうか、それをresponse rateで評価したり、progression free survivalのようなtime to eventの長さで評価したりされる場合もあるわけですけど、比較する対象はhistoricalに、つまり今までの標準的治療法のデータということになります。そうしますと得られたデータの基になった施設が違ったり、患者さんの背景や、予後が違ってきいたりしますので単純な比較ができないということになります。それは選択バイアスと呼ばれたりしています。患者さんの選び方が違ったり、施設が違ったりします。そこで比較すると薬の効果の違いなのか、患者背景の違いなのか



(古瀬 純司 先生)

混在してわからないというところがあります。そういう問題があったわけですが、最近ではそれをphase IIの段階でランダム化して同じ土俵の上で比較して、phase IIIに行くに値するかどうかをひとつの試験の中で比較しながらみていく。いいものをスクリーニングしてこうという目的で行われるのがrandomized phase IIになります。ただ、ランダム割りつけはしていますが、目的はあくまで候補治療のスクリーニングですので、症例数を比較的少なく設定しています。phase IIIと比べて小規模であたりをつけていくということになります。randomized phase IIでいい成績がでたということはあくまでphase IIIへの候補を選んだということになるので、標準治療が確立されたというわけではありません。同じくランダム割りつけを行うphase IIIとは違うということになっています。

多田 タルセバのときにはphase III後の日本人での確認のためのphase IIなので、randomized phase IIは必要ないということですね。新たな治療の場合はphase IIIに行く前に

は普通はどちらを選択したほうがよろしいでしょうか。randomized phase IIのほうが単なるphase IIよりさらに質がいい試験といえるのですか。

森田 試験のクオリティとしては確かに上になることは間違いありませんが、やはりランダム化するという点で、実施上難しい点もでてきます。同意が取りにくいとかいろいろな難しい面があります。ランダム化したほうがクオリティは高いですが実施が難しいです。Single armのほうがやりやすいですけど、historical dataとの比較になりますので、より慎重な吟味が必要になってくる。それを天秤にかけてどちらを選択するかというところだと思います。2005年のpublicationですけどJCOにもrandomized phase IIの数が増えているというデータが示されていますので最近はそのような傾向にあると思われま。

多田 先生方の治療ではいかがですか。

古瀬 Randomized phase IIは結構行います。結局第Ⅲ相試験になって400～500例という大規模な試験を行わないと最終的な標準治療にならないわけですけど、第Ⅱ相試験だけで本当にいいのかというのは難しいですし、簡単に変えられないです。候補が2～3つあるのだったら、よりどちらが有望なのかというのを100例前後ぐらいでまず予備選みたいなことをして、よりいいものをピックアップして標準治療に持っていくとしたほうが一度にふたつの薬の検証ができるわけですね。そういう意味でrandomized phase IIというのはいろいろな選択肢がでてくるほど上手く使うとよい方法です。森田先生のおっしゃるように、ワンアームで行ってしまうと本当かどうかというdecisionが難しいですね。標準治療と、比較したい試験と100例ぐらいである程度みて、そこでさらに大規模に行くかどうかとい

う randomized phase II もあります。イギリスで行った胆道癌の GEM/CDDP なんかはそうだったですね。

森田 なぜ randomized phase II でいい成績がでていのに phase III に持っていくと効果があまりでないのかということがよくディスカッションされますが、いくつか要因があると思います。randomized phase II が行われる施設はハイクオリティのより専門の先生方がされますのでクオリティがしっかりしているというところだと思います。一方、phase III になりますと多くの症例を集めなくてはならないというところがありますので、いろいろな施設、ドクターでご経験も違うと思いますし、化学療法をどれだけ熟知されているかということも当然差があると思います。そういったところがバラツキになってくる可能性がありますので、どうしても phase III になるとカーブの群間差が縮まってしまうということがあると思います。phase II の成績がそのまま phase III に反映されるかどうかという点と難しいということになると思います。限定された施設だけで薬剤が使われるわけではありませんので、裾野を拡げたところでどれくらいの効果を実際にだせるのかという phase III の結果が最終的に重要視されると思います。

多田 今回の GEM+TS-1 の phase III は残念ながら有意差はなかったと報告されました。それ以外に、TS-1 が GEM とほぼ同等だということが証明されました。そのあたりの背景はどうでしょうか。

奥坂 はい。TS-1 に関してはこの試験の中では非劣性を検証するという点で、少なくとも大きく負けていないということを統計学的に証明しようとした試験でした。幸いそちらに関しては統計学的にも有意な成績が報告されています。副作用に関しても薬のプロファ

イルがそれぞれ少し違いましたが、総じて大きな差はないだろうという評価になったかと思っています。そういう意味で TS-1 は標準治療のひとつのオプションだといってもいいだろうといわれています。

多田 それが付随的に証明された試験であるということですか。

奥坂 付随的というか、今回の試験のもうひとつの大きな柱になっていると思います。



優越性試験と非劣勢試験の違いについて

多田 GEM+TS-1 は、GEM に対して優越性があるかどうかというのをひとつの柱としてみたわけですね。もうひとつは TS-1 が GEM に対して非劣性かどうかという試験を行いました。それが一緒になっていることですね。優越性の試験と非劣性の試験というのがいろいろ混じっていてわかりにくいですが、どのような違いがありますか。

森田 簡単に申しあげますと、優越性のほうは差をもって新しいほうが「優れている」。非劣性のほうは「劣ることは非ず」という否定的な表現での試験デザインになっていますので難しいですが、ほとんど survival curve で重なるか、あるいは新治療のほう少し上にくるときに目的が達成されたと判断できるようにデザインされています。今回の GEST 試験はふたつの目的がひとつの試験に入っていますので、非常に難しいです。優越性のほうは GEM に対して、GEM+TS-1 が優れるかどうかをみにいっています。もうひとつの目的であります非劣性のほうは GEM に対して TS-1 は大体同じ程度かというのをみにいっています。非劣性についてももう少し詳しくいいますと、もし、TS-1 のほうが生存カーブが下にきて劣っているような場合では、非劣性が証明できないような仕掛けにデザインになっています。



(森田 智視 先生)

同じか、少し上回るときに、同じである可能性が高い、すなわち非劣性であるという結論をするということになります。

多田 優越性の試験というのは、新薬もしくは新しい組み合わせが、標準薬に比べてこれだけ良いと自信を持っている場合に計画する試験ですね。非劣性の場合、ほぼ同じくらいの効果があるから、前の薬と同じように使っていていいだろうということですか。

森田 優越性試験において新治療の有意性が示されますと標準治療が変わっていくと思います。標準治療に対して有意に優れるということですので、基本的には第一選択の治療法を変えていくことになるのではないかと思います。非劣性のほうは単純にいうとあくまでも治療オプションとして追加していくかどうかを評価することになると思います。

多田 先生方がPhase IIIを行う場合は優越性を選択しますか。

古瀬 基本的に膵癌というのは予後の悪い疾患ですから、それを超えるいい治療をだししていくというのが基本ですね。優越性を示す

ような治療を開発していくのが大原則だと思います。ただ、そういう有用性の高い薬というのは概してtoxicで毒性が強いわけですから、毒性の強い新しい治療はその毒性を加味しても有効性がないといけません。試験治療の生存曲線が多少上にきていても間違った選択をしてしまうリスクがあります。つまり、 α エラーを0.05とか、0.025とか間違って試験治療を有用と拾ってしまう率を極めて小さくしないと優越性が証明できないという検証の仕方ですね。非劣性というのは新しい薬でもいいですが、要は毒性がマイルドである。今ある治療よりも明らかに利便性があるとか毒性が低くて、多少効果が劣っていても置き換える価値があるというときに検証するわけです。では、どれくらい劣っていいかというのが臨床的な判断で、30%ぐらい劣っていても「こんなに楽な薬ならいい」とか、いや20%ぐらいの劣り方でないとまずいとか。それは試験デザインの設定によるわけです。本当に多少劣っていても毒性が軽ければ入れ替わってしまうこともあります。今回のGEMとTS-1は毒性の違いはそれほどありません。有効性もそれほど違わないのでオプションがひとつ増えたという解釈をわれわれ臨床家はしたということだと思います。

多田 簡単にいうと、かなり効く感触だと優越性の試験ですが、そうではなくて、ある程度いいけれども副作用が少なくはじめての薬よりややお勧めというときに非劣性の試験を組むということですか。

古瀬 そうですね。難しいけど。

奥坂 そうですね。非劣性をやるときはおそらくふたつのオプションがあると思います。同じ効果であっても新しい治療のほうが毒性が明らかに軽いのであれば古い治療を新しい治療に置き換えてしまうというのがひとつめ

のオプションです。もうひとつは、効果も同じ、毒性も同じだったら標準治療をひとつ増やそうというオプションです。今回のGESTのTS-1がまさにそうです。

多田 抗癌剤以外では、例えば循環器系や糖尿病の新薬がでていますが、その分野ではphase IIIの優越性と非劣性の試験ではどちらが多いのですか。

森田 有効性をprimary endpointとして設定する場合は優越性試験でデザインが組まれることが多いのではないかと思います。その一方で有効性は変わらないけれど安全性が非常に優れるという場合には、有効性をプライマリーエンドポイントとして非劣性で組んでおいて、安全性ではきっちり有意に安全であるというデータを示していくような試験も行われていると思います。安全性をprimary endpointにして、より安全に使えますよというところを主目的にしていくトライアルもありますので、抗癌剤、あるいは癌に対する臨床試験とはまたちょっと違うかたちで組まれるところがあると思います。

Gem+TS-1, Gem+タルセバから 学ぶRCTに必要な統計設定の理解 -症例数決定に必要なパラメータ

多田 抗癌剤以外の新薬に関しては優越性の試験のほうが多いということですね。では、phase III RCTの統計設定のことをお聞きしていきたいと思います。Phase IIIの症例数の設定に必要なパラメータ。まず、RCTで各群の症例数を決めないといけないですね。これにはどのような項目の設定が必要ですか。

森田 症例数を決める際に検討しなくてはいけないポイントですが、ひとつめは標準治療でどれくらいの成績を持っているかになると思います。それを基に、新しい試験治療群

の効果がどれくらいか、群間差がどれくらい見込めるのかということを設定していきます。さらにどれくらいの期間で症例を集積できるか、どれくらい追跡する必要があるかということなのです。そのあとは統計的なものですが、 α エラーというものと、検出力というものを設定します。 α エラーのほうは仮に全く差がないとしても誤って効果があるといってしまうというエラーですので、通常5%の確率に抑えます。検出力のほうは例えば80%の可能性できっちりpositiveだと証明できます。それだけの例数を確保するかたちで症例数を設定していくことになると思います。

多田 教科書的には、 α エラーというのは5%に設定される。 β エラー(1- β が検出力)に関しては20%ですか。通常はそれによろしいわけですか。それは先ほどいいました優越性と非劣性でも変わらないのですか。

森田 優越性試験ですとより優れるかどうかということ判断することになりますし、非劣性のほうでは非劣性かどうかを判断することによります。いずれにしても間違った判断を5%以下にするということですので、非劣性でも優越性でも同じです。

多田 α と β エラーの設定に関しては変わりなしですか。そのときにどれくらい優越性かという話がありましたが、実際それはどうやって決められるのですか。

古瀬 例えば今回膵癌のGEST試験でいうと、GEMは一般的に6カ月くらいというデータがありますね。日本でGEMのあとにTS-1という薬がでて、多分GEMのあとにTS-1を使われるだろうという、仮説は7.5カ月くらいを見込めます。では、GEM+TS-1併用はどれくらいかという、第II相試験で転移だけで10.1カ月くらいでしたが、今度は局所進行も遠隔転移も入れるのももう少し延びるだろ