

2013 年度薬物治療 D コース 前期第 4 回勉強会主旨

開催日時:2014 年 2 月 23 日 13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象医薬品:レゴラフェニブ(商品名:スチバーガ錠 40mg)

参考資料:レゴラフェニブ承認審査報告書(平成 25 年 3 月 15 日)

インタビューフォーム(2014 年 2 月 改訂第 5 版)

論文:Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer(CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

PK 特徴づけ

医薬品名:スチバーガ錠[®]40 mg(レゴラフェニブ)

審査報告書結果報告書(平成 25 年 3 月 15 日)

スチバーガ医薬品インタビューフォーム(2014 年 2 月 改訂第 5 版)

正確に予測されるデータ(経口データは参考とせず)

F	Ae(%)	fuB	CL(mL/min)	Vd(L)	B/P
—	—	0.005	—	—	—

【各パラメータの引用ページと解説】

<正確に予測が行えると考えられるデータ>

F:データなし

Ae:データなし

fuB:0.005

本薬の血漿タンパク非結合率は 0.39~0.58%.

主にアルブミンに結合(97%以上)(審査報告 P18)

CL_{tot}: 静脈投与データなし。

Vd: 静脈投与データなし。

B/P:0.67

本薬の ¹⁴C-標識体(1.21~46.0ng/mL)の血漿/血液中濃度比は 1.5(審査報告 P18)

<経口データを参考として推測されるデータ>

海外第 I 相試験(5.3.3.1.1:12436 試験)マスバランス試験(審査結果報告書 P36、IF P43)

	糞中(%)	尿中(%)
レゴラフェニブ(未変化体)	47.1	—
M-3	1.8	—

M-4	2.2	—
M-6	14.7	—
M-7 (未変化体のグルクロン酸抱合体)	5.1	13.0
M-8 (M2 のグルクロン酸抱合体)	—	4.7
累積排泄率	71.2	19.3

C¹⁴レゴラフェニブ 120 mgを単回経口投与した際の主薬及び代謝物の排泄率(投与後 12 日間)

F: >52.9% レゴラフェニブ(未変化体)の糞中排泄率より

Ae: 不明 上記結果から未変化体の排泄がほとんど認められないことから<30%の可能性は高いと思われる

CL/F: 3.08L/hr=51.33ml/min (IF p39) 120 mgを単回経口投与したデータ

Vd/F: 93.1L (IF p39) 160 mgを単回経口投与したデータ

〈代謝物の活性の有無及び比率〉

レゴラフェニブのヒトにおける主代謝物として、M-2 及びM-5 が同定されており、in vitro 及びin vivo における検討の結果、これらの代謝物はレゴラフェニブと同様の薬理活性を有すると考えられる。(IF P43)

健康成人男性に[¹⁴C]レゴラフェニブ120 mg を単回投与した試験での代謝物プロファイルは、レゴラフェニブ(未変化体)が総放射能の57.4%, 代謝物M-2 が28.7%, M-5 及びM-7 はそれぞれ6.3%及び3.1%を示した。(IF P42)

(考察)

主代謝物は本薬と同様の薬理活性を有することから、臨床上その影響が考えられるが、主代謝物の薬物動態パラメータが与えられていないため詳細な検討ができない。

【特徴づけ】

Ae: 不明 →肝代謝型 or 腎排泄型 or 肝・腎混合型

fuB=0.005<0.2 →binding sensitive

Vd: 不明 → Vd≤20L or 20L<Vd<50L or Vd≥50L

EH: 不明

* CL_{tot}/F=51.3ml/min、B/P=0.67 から、F の値に係わらず EH&ER<30%が推定される

CL_H=fuB・CL_{intH}

CL_R=fuB・CL_{intR}

CL_{po}=(CL_H+CL_R)/F = fuB(CL_{intH} + CL_{intR})/F_a

【各パラメータの決定因子】

	Vd	C _{p0}	CL _{tot} (*)	CL _{po} (*)
総濃度	—	—	fuB・CL _{intH} + fuB・CL _{intR}	fuB・CL _{intH} /F _a + fuB・CL _{intR} /F _a
遊離形濃度	—	—	CL _{intH} + CL _{intR}	CL _{intH} /F _a + CL _{intR} /F _a

	AUC _{po}	C _{psave} (po)	kel(**)
総濃度	F _a ・D / fuB(CL _{intH} +CL _{intR})	(F _a ・D / τ) / fuB(CL _{intH} +CL _{intR})	(fuB・CL _{intH} + fuB・CL _{intR}) / Vd
遊離形	F _a ・D / (CL _{intH} +CL _{intR})	(F _a ・D / τ) / (CL _{intH} +CL _{intR})	

濃度			
----	--	--	--

* Ae が不明なため、肝・腎混合型として記載

** Vd、Vdf についての決定因子は不明

【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{hr}$ (1日1回 120mg 投与時 IF P39)

$kel = (CL_{tot}/F)/(Vd/F) = 3.08/99 = 0.03\text{h}^{-1}$

$T_{1/2} = 23\text{h}$ * 実測のデータと近似している

$T_{1/2} = 23$ とした場合、 $\tau = n \cdot T_{1/2}$ より $n \approx 1$ 蓄積係数 $= 1/[1 - (1/2)^1] = 2$

日本人進行性固形癌患者 12 例に本剤 160 mg を 1 日 1 回、21 日間反復投与した際、定常状態におけるレゴラフェニブの AUC(0-24) の蓄積比 (AUC(0-24md)/AUC(0-24sd)) は 2.1 であった。(IF p35)

・上記の通り、実データの反復投与時の蓄積率と計算上求めた蓄積率は一致する

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times T_{1/2} = (4 \sim 5) \times 23 =$ 約 100h (約 4 日)

【薬物動態のグラフ】

パラメータの決定因子の変化が与える薬物濃度推移を総薬物濃度と遊離形薬物濃度に分けて作成

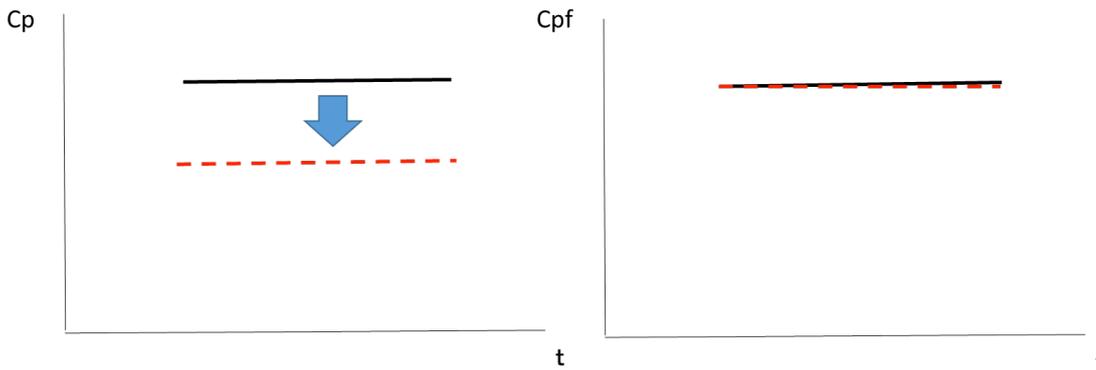
① fuB の上昇

	Vd	Cp0	CLtot	CLpo	AUCpo	Cpssave(po)	kel
総濃度	—	—	↑	↑	↓	↓	*
遊離形濃度	—	—	↔	↔	↔	↔	*

* fuB に対する Vd および Vdf の変化が決定できないため、kel は予測不可とした

< 経口投与繰り返し投与時 >

kel が予測不可なため、Cpssave、Cpssavef の状態のみ図示



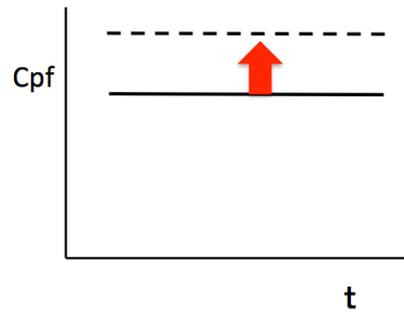
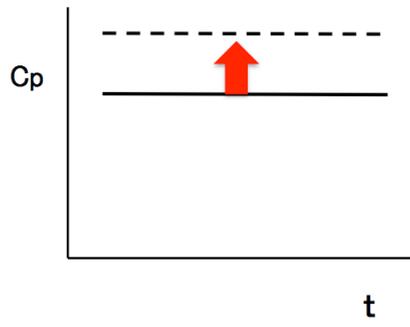
CLinH の低下

	Vd	Cp0	CLtot	CLpo	AUCpo	Cpssave(po)	kel
総濃度	—	—	↓	↓	↑	↑	*
遊離形濃度	—	—	↓	↓	↑	↑	*

* fuB に対する Vd および Vdf の変化が決定できないため、kel は予測不可とした

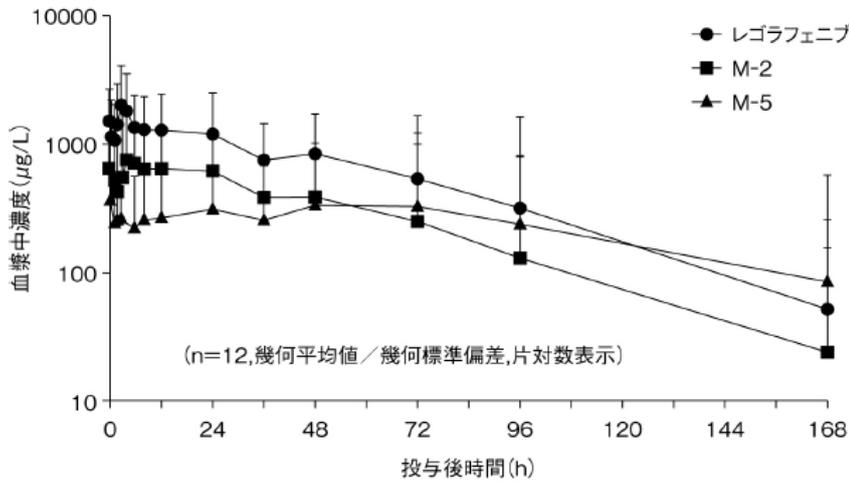
< 経口投与繰り返し投与時 >

kelが予測不可なため、Cpssave、Cpssavefの状態のみ図示



【承認審査結果報告書の実データと計算値との比較】

レゴラフェニブ160 mgを1日1回、21日間反復経口投与した際の
レゴラフェニブ及び代謝物の血漿中濃度推移



レゴラフェニブの薬物動態パラメータ（反復経口投与時/用量別）

	レゴラフェニブ 用量	AUC _{(0-24) ss} (mg · h/L)	C _{max, ss} (mg/L)	t _{max, ss} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
液剤	10 mg (n=3)	5.7 (52.2)	0.5 (53.8)	2.9 (2.9-3.2)	27.3 (6.7)
	30 mg (n=3)	18.6 (11.6)	1.6 (38.1)	6.0 (2.0-6.0)	20.1 (23.7)
	60 mg (n=6)	48.3 (45.7)	4.1 (28.4)	2.0 (0.6-4.0)	32.9 (69.1) ^{b)}
錠剤	120 mg (n=7)	50.9 (81.2)	4.4 (74.1)	2.2 (1.9-3.5)	30.5 (55.1) ^{c)}
	160 mg (n=10)	58.3 (43.3)	3.9 (43.8)	5.0 (0.6-8.8)	22.2 (45.4)
	220 mg (n=10)	63.7 (40.6)	4.5 (41.9)	3.1 (0.4-8.0)	35.4 (30.4) ^{c)}

幾何平均値（幾何CV%）， a) 中央値（範囲）， b) n=3, c) n=5

血中のレゴラフェニブ濃度は投与約4時間後に明確なピークを示し、つづいて48時間にわたって二峰性のピークを示すことから本剤の吸収過程において腸肝循環が示唆された。定常状態におけるレゴラフェニブ並びに代謝物M2、M5の血漿中濃度のAUC(0-24)の蓄積比((AUC0-24)md/AUC(0-24)sd)はそれぞれ2.1、5.2、37であった。(IF p35)

<考察>

レゴラフェニブの代謝物であるM2はレゴラフェニブの血中濃度変化とほぼ等しい推移をしていることから、M2自体の半減期はレゴラフェニブより短くレゴラフェニブの代謝が律速過程として血中濃度の変化を決定していると予想される。また、M6においては、半減期がレゴラフェニブより長いためM6自体の半減期に応じた血中濃度変化をとることが考えられる。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態（審査結果報告書 p40）>

肝機能別の本薬及び代謝物(M2及びM5)のPKパラメータ

肝機能別の本薬及び代謝物 (M-2及びM-5) のPKパラメータ

	肝機能	n	AUC _{last} (mg·h/L)	AUC (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{1/2} (h)
本薬	肝機能正常	10	32.7 (38)	43.7 (35) ^{*2}	1.25 (31)	5 (2, 48)	31.6 (32) ^{*2}
	肝細胞癌 Child-Pugh A	14	26.8 (68)	45.2 (84) ^{*3}	1.38 (98)	3 (2, 24)	25.2 (52) ^{*3}
	肝細胞癌 Child-Pugh B	4	33.0 (112)	57.7 (31) ^{*4}	1.42 (76)	3 (2, 10)	45.3 (80) ^{*4}
M-2	肝機能正常	10	11.3 (47)	12.8 (37) ^{*2}	0.40 (51)	10 (2, 24)	24.8 (29) ^{*2}
	肝細胞癌 Child-Pugh A	14	8.8 (122)	15.3 (70) ^{*5}	0.42 (154)	3 (2, 24)	24.0 (56) ^{*5}
	肝細胞癌 Child-Pugh B	4	13.4 (194)	27.2 (74.6) ^{*6}	0.54 (129)	10 (8, 24)	19.2 (16) ^{*6}
M-5	肝機能正常	10	0.98 (111)	—	0.030 (118)	48 (24, 48)	—
	肝細胞癌 Child-Pugh A	13	1.02 (122)	1.58 ^{*7}	0.036 (110)	47 (4, 49)	68.7 ^{*7}
	肝細胞癌 Child-Pugh B	4	0.82 (587)	—	0.035 (352)	35 (24, 47)	—

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=5、*3: n=9、*4: n=3、*5: n=10、*6: n=2、

用量漸増コホートの正常肝機能患者及び、拡大コホートの肝機能障害(肝細胞癌)患者に対する本薬 100 mg単回経口投与時(Day1)における本薬及び代謝物(M2、M5)のPKパラメータは上表のとおりであり、両患者間のAUC_{last}及びC_{max}に顕著な差異は認められなかった。なお、肝機能障害患者では定常状態におけるPK検討可能例は1例のみであり、肝機能正常患者との比較はできなかった。

<考察>

肝機能低下の状態ではCL_{intH}の低下、fu_Bの上昇の変化が考えられる。上記表の結果、レゴラフェニブのAUCは肝機能に応じてChild-Pugh Aでは大きな変化をせず、Child-Pugh Bで上昇傾向を認めている。t_{1/2}においてはChild-Pugh Aで短縮、Child-Pugh Bで延長する結果となっている。

t_{1/2}は変動因子が決定されていないため推測が困難と考えられるが、AUCで検討した場合、Child-Pugh AでAUCに大きな変化が認められないのはCL_{intH}、fu_Bに大きな変化が生じていない、もしくはCL_{intH}の低下とfu_Bの上昇が同時に起こることで、変化が相殺されている可能性がある。Child-Pugh BにおいてはAUCの上昇が認められていることから、fu_B上昇の変化よりCL_{intH}低下の変化が大きく生じていることが予測される。遊離形のAUC変化を考察した場合、fu_Bの変化には依存せず、CL_{intH}のみが決定因子となるため、総濃度のAUC変化より遊離型のAUCはChild-Pugh A、Bいずれにおいて大きく上昇している可能性があり、注意が必要と考えられる。

<腎機能低下患者における薬物動態(審査結果報告書 p39)>

腎機能別の本薬及び代謝物 (M-2及びM-5) のPKパラメータ

eGFR算出法		CG式			MDRD式		
腎機能障害の程度		正常	軽度	中等度	正常	軽度	中等度
n		18	10	1	18	10	1
本薬	AUC _{0-24,ss} (mg·h/L)	59.4 (69.4)	39.2 (62.2)	129.4	53.0 (72.2)	48.1 (69.6)	129.4
	C _{max,ss} (mg/L)	4.04 (50.3)	2.72 (54.4)	7.21	3.74 (52.6)	3.14 (60.6)	7.21
M-2	AUC _{0-24,ss} (mg·h/L)	59.8 (69.8)	36.7 (94.2)	42.6	49.4 (99.3)	51.8 (54.2)	42.6
	C _{max,ss} (mg/L)	3.84 (62.2)	2.42 (85.2)	2.53	3.23 (87.1)	3.30 (53.3)	2.53
M-5	AUC _{0-24,ss} (mg·h/L)	69.1 (129)	49.5 (175)	16.3	55.9 (196)	72.5 (59.2)	16.3
	C _{max,ss} (mg/L)	4.11 (138)	3.21 (149)	0.957	3.44 (185)	4.41 (68.0)	0.957

幾何平均値 (変動係数%)

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 式を用いた場合、正常腎機能患者と軽度腎機能障害患者との間では本薬

及び代謝物 (M2、M5) の暴露量 (AUC(0-24,ss) 及び C_{max,ss}) に顕著な差は認められなかった。

<考察>

腎機能低下では CL_{intR} の低下、fuB の上昇が起こることが予測される。

腎機能正常患者と軽度低下患者間ではやや AUC の低下傾向が認められる。腎機能の評価方法による違いとも考えられるが、fuB 上昇に伴う AUC の低下が起こっていることも考えられる。この場合も、遊離形濃度は fuB による影響を受けないため、AUC の低下は起こっていないと考えられ、解釈に注意が必要である。

腎機能中等度低下患者は 1 例での報告であり、AUC 上昇の要因を推測するのが難しいと考えられる。レゴラフェニブは経口投与のデータしかないため、腎排泄率を正確に見積もることは難しいが、海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1:12436 試験) マスバランス試験の結果から主に肝臓で代謝される薬剤であることが推測される。このことから、腎機能低下において AUC の上昇が生じていたと考察した場合、この患者は肝機能低下も同時に生じており、CL_{intH} の低下が AUC 上昇に影響した可能性がある。いずれにしても 1 例のみの報告であるため、正確な予測をすることが難しいが、腎機能中等度以上低下している患者に対しては注意して薬剤を投与する必要があると考えられる。

<その他報告されている動態変化>

食事の影響 (審査結果報告書 p 36)

本薬が難溶性であることから食事摂取により分泌された胆汁中の胆汁酸の界面活性作用により本薬の溶解性が向上したため、消化管内での本薬の吸収が増加したこと、食事摂取により消化管の蠕動運動が刺激されたことが考えられている。代謝物 (M2、M5) の暴露量が高脂肪食後投与においてのみ低下した要因として M2 の代謝物である M5 の低下については M2 の低下と直接関連すると考えられるが、M2 の低下については明確な理由は不明とされている。

国際共同第 III 相試験 (14387 試験) において投与時期は低脂肪食後と規定されていた。

空腹時、低脂肪食後及び高脂肪食後投与における本薬及び代謝物 (M-2及びM-5) のPKパラメータ

化合物		AUC (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本薬	空腹時	45.39 (36.9)	1.25 (36.9)	4.0 (2.0, 24.0)	37.94 (28.7)
	低脂肪食後	61.75 (31.4)	1.93 (28.0)	4.0 (2.0, 16.0)	34.95 (20.9)
	高脂肪食後	67.27 (35.6)	2.16 (31.8)	6.0 (3.0, 6.0)	35.0 (21.7)
M-2	空腹時	27.43 (52.8)	0.89 (45.7)	4.0 (2.0, 24.0)	28.05 (21.6)
	低脂肪食後	38.28 (37.2)	1.17 (34.6)	6.0 (3.0, 16.0)	26.22 (21.5)
	高脂肪食後	21.94 (70.2)	0.65 (66.3)	6.0 (3.0, 12.0)	27.51 (23.0)
M-5	空腹時	12.77 (68.6)	0.12 (64.0)	24.0 (4.0, 48.0)	64.08 (28.0)
	低脂肪食後	15.67 (41.5)	0.14 (41.0)	48.0 (12.0, 96.0)	56.75 (17.3)
	高脂肪食後	6.22 (71.6)	0.05 (78.2)	48.0 (12.0, 96.0)	65.46 (36.6)

幾何平均値 (変動係数%)、n=24、* : 中央値 (範囲)

人種差

本薬160mg反復投与時の試験別の本薬及び代謝物 (M-2及びM-5) のPKパラメータ

		欧米人		日本人	韓国人	中国人
		11650 試験	11726 試験	13172 試験	14596 試験	14996 試験
n		25	14	12	7	2
本薬	AUC _{0-24,ss} (µg·h/L)	53,217 (74.3)	58,286 (34.4)	33,043 (68.5)	25,975 (39.5)	50,102 (54.7)
	C _{max,ss} (µg/L)	3,655 (59.2)	4,486 (33.2)	2,522 (77.0)	2,368 (40.2)	4,042 (56.6)
M-2	AUC _{0-24,ss} (µg·h/L)	44,422 (88.3) *	—	15,623 (213)	8,680 (119)	78,898 (24.4)
	C _{max,ss} (µg/L)	2,968 (72.4) *	—	1,040 (214)	891 (83.0)	4,909 (27.8)
M-5	AUC _{0-24,ss} (µg·h/L)	58,873 (194) *	—	7,118 (459)	3,216 (224)	175,887 (58.5)
	C _{max,ss} (µg/L)	3,606 (181) *	—	515 (414)	367 (164)	9,931 (46.7)

幾何平均値 (変動係数%)、* : n=17

欧米人と比較して、日本人における本薬及び代謝物（M2、M5）の AUC0-24,ss と Cmax,ss の幾何平均値は低値傾向が認められていたものの、AUC0-24ss 及び Cmax,ss の個別値の分布は、概ね欧米人の範囲内であった。また、日本人における AUC0-24ss 及び Cmax,ss の個別値の分布は、他のアジア人（中国人及び、韓国人）の範囲内であった。このことから、日本人を含むアジア人における暴露量は欧米人と大きな差異はないと考えられる。

<考察>
勉強会で日本人と欧米人では体内のアルブミン量に違いがあり、日本人が欧米人と比較して低い可能性が指摘された。

文献評価シート

論文名：Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
1. 研究目的を述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	introduction に記述。 すべての標準的治療後に進行した転移性結腸・直腸癌の患者における regorafenib の効果と安全性をプラセボ対照で評価する。
2. 主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について明瞭に述べているか 定義が明確にされているか（定義） OS：ランダム化から死亡まで PFS：ランダム化から最初の放射線学的、臨床的判断による病態進行または死亡 奏効率： CR+PR 病勢コントロール率：CR+PR+SD SDの評価はランダム化後少なくとも6週間経過後	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Procedure に記述あり。 定義は明確。 Primary endpoint：OS Secondary endpoints：PFS、奏効率、病勢コントロール率、および安全性 tertiary endpoint 奏功期間、不変期間中、QOL等の評価（EORTC QLQ-C30、EQ-5D）
3. 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか 年齢、性別、体重、人種、罹患期間、疾患重症度、危険因子の保有状況、予後に関する情報。特に重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table 1 参照 ・白人が多い、アジア人の参加が限られている。 ⇒これだけの規模の試験を日本人のみで実施することは困難なことからやむを得ないのではないか。 ⇒本薬は人種による影響があまりないと考えられる。試験全体の結果と日本人集団でのサブ解析の双方から評

		<p>価すればよいのではないか？ ⇒レゴラフェニブの投与量は一律同じ投与量が投与されるため、日本人と外国人では体表面積あたりの投与量に差が出ているのではないか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PS 0~1 (PS 2 は対象外) ・ 前治療の回数が 3 回以下が被験者の約半数(2 回以下が約 1/4) ・ KRAS 変異が regoratinib 群に少ない。(R: 273(54%) vs P: 157(62%)) <p>⇒KRAS 変異は前治療で影響するもので本薬には影響はないのでは？との意見あり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BRAF 変異の確認は全員にされているわけではない。 <p>⇒予後因子であるので治療効果に影響は少ないと考えられる。また、両群の BRAF 割合に偏りはないと予想される</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ bevacizumab は全員に使用されている。
4. 臨床的に意味のある（研究結果の）最低限の差異や変化値を具体的に述べているか（最低でもどの位の違いや変化が生じうる必要があるか特定しているか）	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Statistical analysis に記述 OS の中央値を 33.3% 上昇（プラセボ群の OS 中央値=4.5 ヶ月と想定）⇒ HR=0.75</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ QOL 評価については臨床的に意味のあるスコア値を設定している (p.307, 310 Results に記載あり) ・ 余命 3 か月以上の患者を対象ということを考えて約 1.5 ヶ月の延長は臨床的に意味のある差と捉えてよいのか？ ・ 抗がん剤の試験で HR を 0.75 と設定しているのをよく見るが、何か推奨されているのでしょうか？ ・ QOL についての評価は確立されていないので参考としてしか評価できないのではないか？ ・ 患者の評価という意味で QOL は重要な位置付けではないか？
5. 目標症例数とその根拠が記載されているか $\alpha=0.025$ 、 $\beta=0.1$ 、効果：median OS の 33.3% 改善 割付：レゴラフェニブ：プラセボ=2:1 中間解析：OS において 2 回実施 (O'Brien-Fleming-type error spending function)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Statistical analysis に記載 最終分析に 582 人の死亡を必要とすることから目標症例数を約 690 人と計画（実際は 760 人）</p>
6. 治療やプロトコールについて十分説明しているか 用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か <u>用法用量：</u> regorafenib 160 mg またはプラセボを 1 日 1 回、3 週投与、1 週休薬 PD、死亡、副作用、患者の同意が得られなくなった、担当医の中止の決定まで投与 クロスオーバー：許容せず <u>減量基準：</u> 副作用で用量を減少させても、副作用がベースラインへ回復すれば主治医の判断で 160mg に戻すことを許容 <u>中止基準：</u> ・ 2 段階の減量しても副作用の回復なし ・ 4 週間中断しても副作用の回復なし	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Procedure に記載 内容は詳しくはない。</p> <p>減量基準は appendix に記載 治療群間で治療薬がクロスオーバーすることは許されていない</p>
7. 組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) について述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Study design and participant に記述</p>

除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか		詳細は Appendix、clinicaltrials.gov を参照する必要がある。
8、ブラインド（患者、介入者、評価者、データ解析者）の方法等について述べているか 患者、評価者、スポンサーは患者割付についてブラインド化	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Randomization and masking に記載 ・本薬の副作用が特徴的であり、ブラインドが保たれているか疑問。
9、研究基金と、基金提供者との関係について述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Role of the funding source に記述
方法		
10、データの収集及び測定方法について述べているか 測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一化など適切か、又標準化されたものか データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で 均一か 後ろ向き試験・・・データの収集源（電子カルテ、各種データベース）は適切か 【data 収集】 ・内服期間中は2週間ごと ・中止後は、死亡、またはデータの cut off 日まで毎月 ・PFSは8W毎	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Procedures に述べられている。 CT 画像検査は実臨床でも 2,3 ヶ月に1回なので PFS の評価が8週毎なのは、ほぼ妥当
11、比較の指標と、その指標を導くための統計的手段を述べているか 指標例)死亡率：粗死亡率 or 年齢調整死亡率、平均値 or 中央値。 腎機能：体重補正後の腎機能か？ 利用される指標は広く一般的に使用される指標導出方法(統計的手段)か？	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	OS 癌領域の臨床試験では一般に primary endpoint は OS だが比較の指標として本当に妥当か？ ・OS を Primary とする事は PFS を Primary にするより評価にバイアスが少なく、適切なのではないか。 ・試験でクロスオーバーが許容されていないため、PFS より OS を Primary とする事は適切なのではないか。 ・33.3% の median OS の増加は HR0.75 と一致しないのではないか？ ⇒HR = 1/1.333 ≈ 0.75 と一致していると考えられる
12、α値を特定しているか：「統計的有意差」の基準となる確率閾値	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	α = 0.025 片側 片側検定の理由： ・治療効果として治療薬がプラセボ（無治療）より優れていることを検証する事が目的と考えられるからでないか。
13、統計的検出率（power）について述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	β = 10% , power = 90% 不均等割付 1:1 で 90%power は、2:1 で 86.35% になる
14、各比較で用いられる統計を述べている。また、Primary endpoint に用いられている統計は適切に選択されているか。 統計解析が行われる比較項目の尺度、正規性、データの関連（間隔、順序、分類尺度） それぞれのデータに使用される検定が適切に選択されているか、説明されているか（マンホイットニー検定、ウィルコクソン符号付順位和検定）。多変量検定も同様(重回帰分析、ロジスティック回帰分析、cox 比例ハザード分析) 中間解析 推定：登録 690 人中 582 人死亡（84.3%） 1回目：30%死亡した時：無益性のみ評価	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Statistical analysis に記載 ・regorafenib vs placebo 2:1 に振り分け ⇒不均等割付による問題点が不明 ・不均等割り付けをするとパワーが減少するという資料あり。 ・2:1 の割付は検出力低下が生じるが、β=0.1 と設定する事で検出力を 86.35%と高く保つことができると考えられる。

<p>2 回目：70%死亡した時：有効性・無益性を評価 Lan-Demets に基づく O'Brien and Fleming の α 消費関数法を用いて行われた。 無益性による中止条件：HR>0.9006、 有益性と判断する条件： $p \leq 0.009279$ (HR≤ 0.7864)</p> <p>OS・PFS： 推定方法) Kaplan-Meier survival estimate 検定方法) Stratified log-rank test</p> <p>HR： 推定方法) Cox モデル (層別因子で調整)</p> <p>客観的な効果と病勢コントロール率： 検定方法) Cochran-Mantel-Haenszel test (層別因子で調整)</p> <p>効果：ITT 解析 安全性：試験薬を 1 回以上使用した症例で解析</p>		<p>・中間解析を 2 回実施 ⇒中間解析による多重性の問題、補正法の妥当性、中間解析による早期中止により考えられる問題点などの指摘が挙げた。 中間解析の方法がいくつかあり、どれを使用するのが良いのか？</p>
結果		
<p>15, 研究結果を、最初に主要評価項目、次に副次的評価項目のように紹介しているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Figure2:OS (2B:subgroup analysis) Figure3:PFS (3B:subgroup analysis)</p> <p>2 回目の中間解析で OS について有効性の境界に達したので試験は早期中止となった。 OS 中央値 Regorafenib 群: 6.4 ヶ月 (IQR 3.6–11.8 ヶ月) Placebo 群: 5.0 ヶ月 (IQR 2.8–10.4 ヶ月)</p>
<p>16, 主要評価項目「全て」について、絶対的 (望ましいなら相対的) 変化や差異などとして結果を報告しているか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>OS の解析において全体の死亡数 (432 人) について記述されているが、各群の死亡イベント数について記述がない。絶対的な差の算出が行えない。</p>
<p>17, 信頼区間の上限値と下限値を報告しているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	
<p>18, 解析で得られる P 値全てを報告しているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P 値全てではないが 95%CI の記載があるので問題ない</p>
<p>19, 平均値 (中央値) を報告する際、標準偏差 (レンジ、四分位値) も報告しているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	
<p>20, 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者 (ドロップアウト、脱落者) についてその理由と人数を述べているか</p> <p>転居など治療とは無関係のものと、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲</p> <p>治療期間 (平均値) regorafenib : 2.8±2.3 ヶ月 (IQR 1.4-3.7 ヶ月) Plasebo : 1.8±1.2 ヶ月 (IQR 1.3-1.7 ヶ月)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Figure1 に内訳は示されている。</p> <p>ITT 解析なので全症例が解析に含まれていると考えられる。 試験薬中止例 (Regoratinib 448 例、Placebo 244 例) のうち、 drop out 例、drop out 例の取り扱い、中途打ち切り例がどれに該当するのかが分からない 治療を最後まで終えなかった 7 人についてはどのような扱いなのか意見がわかれた。 ドロップアウトと脱落者の定義について意見が分かれた。</p>
<p>21, 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者 (ドロップアウト、脱落者) の人数は結果に影響を与えていないか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Q20 と同様に本試験での drop out 例の取り扱いが不明。 本試験では OS が主評価項目であることから drop out 例はいない？ ・試験期間内 (治療薬終了後) に regorafenib 群 25.9%, placebo 群 29.8% (appendix p.6) で何らかの化学療法を受けていることから、結果に</p>

		影響を与えないとして良いか不明。 ・本試験に参加するような患者の場合、進行後の次の治療法はない（無治療）ため、OSの結果に影響は与えていないとの意見あり。
22, 治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告しているか 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table.2 と Appendix 安全性は有害事象と検査値異常、バイタル、心電図 有害事象の重症度：CTCAEver.3.0
ディスカッション/結論		
23, 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的に有意差あり（なし）が、実臨床的な差としても有用（無用）であるか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	OS が 1.4 ヶ月延長、HR=0.77（23% の risk reduction） ・OS 33.3%の差になっていない。 ⇒2 回目の中間解析において事前に設定された有効性の境界を超えた（HR ≤0.7864）ことからと考えられる。 ・統計的有意差の記載はなく、臨床的重要性のみ強調している。 ・治療の選択肢そのものが増えることは患者にとって有益ではある。
24, 結果の一般化についてディスカッションしているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	regorafenib は最終段階の大腸癌に対する新しい標準治療であると述べている
25, 研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・副作用発現が特徴的なため、Blind が保ててないのではないかと？ ・Blind が保たれていない場合には、Placebo と思われる患者に早期に PFS 判定を行ってしまう可能性が考えられる。 ・RECIST と investigators の 臨床的判断になっており客観性に欠ける ⇒臨床的症状が見られたら基本的には画像評価をすると考えられるとの意見あり。 ・PFS の HR=0.49 だから blind 化されていなくても、されていても結果には影響ないはずであると筆者は述べている。 ・QOL の評価：プラセボとスコアに差がなかったから QOL は問題ないと結論づけているが、一方で皮膚症状などの副作用の項目について拾えていないと述べている。 減量基準について 実際は 1～2クールくらいしか投与されていないところから、減量しても継続できていないのではないかと？
26 結論は目的と合致しているか。また、研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	最後の治療の選択肢になる可能性はある。 単剤で OS を延長したと、この試験のみで述べる事が出来ない。

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

問題点：

・OS に関して：asian(japanese N=100) HRは0.79であるが、95%CIが1.0を跨いでおり、placeboと差がないことになる。⇒日本人に適応するのは正しいのか？

N数が少なくなってしまうことが原因ではあるが注意すべき。

⇒本論文には記載がないため、次回の審査結果報告書の評価で検討することとする。

・全ての患者に bevacizumab の使用歴がある。治療ガイドランでは bevacizumab の使用は土になっていて使用されない場合も考えられるかもしれない。したがって、新たな知見が得られるまでは bevacizumab 使用後の患者に限定する慎重さが必要ではないだろうか？

・比較的全身状態が良好な (PS 0-1)、しかし病気が進行し他の標準治療の選択肢がない患者において、本薬は選択肢の1つとして考慮することは妥当と考える。しかし、副作用等により投与可能な期間が短いこと、OSの1.4ヶ月延長に対して耐えうる副作用(手足・皮膚反応、下痢、高血圧等)なのか、また複数のQOL評価ではプラセボと変わらないことなどを考慮すると、筆者の言う「last-stageの新しい標準治療」とまで言い切ってよいかについては疑問が残る。

2013 年度薬物治療 D コース 前期第 5 回勉強会主旨

開催日時：2014 年 3 月 23 日 13:10～16:20

場所：タワーホール船堀

対象医薬品：レゴラフェニブ（商品名：スチバーガ錠 40mg）

参考資料：

レゴラフェニブ承認審査報告書（平成 25 年 3 月 15 日）

インタビューフォーム（2014 年 2 月 改訂第 5 版）

論文：Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

スチバーガ総合製品情報概要（2014 年 2 月改訂版）

スチバーガ JSM02012 学会報告集

審議結果報告書評価シート

医薬品名：〔販売名〕スチバーガ錠 40mg 〔一般名〕レゴラフェニブ水和物
審議報告書：平成 25 年 3 月 15 日版（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

<承認審査の評価>

審議結果報告書から、以下の項目を中心に検討する。

審議結果報告書の内容を検討する際には、「申請者と機構の見解が食い違う点」、「機構が申請者の説明を不適切としている点」、「現時点の情報では結論付けられないとし、今後の情報収集を必要としている点」、「医療現場に情報提供するよう強調している点」、「申請者の見解に対して機構は言及していないが疑問が残る点」などに着目し、それらの中から重要だと思われる点をピックアップする。

内容は要点だけを簡潔に記載する。

1. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

（「従来の治療の代替療法」、「今ある治療法の欠点を補うもの」、「治療の選択肢を増やすため」など、承認するメリットをどこにおいた医薬品なのか。審議結果報告書に引用されている試験の種類は十分か等に着目）

ページ	項目	申請者	機構	意見
73	臨床的位置づけについて	既存の化学療法施行後に病状が進行した転移性結腸直腸癌患者に対して、有効性安全性の面から新しい治療選択肢として位	腫瘍学の教科書に記載がないこと、NCCN ガイドラインに記載があることを確認。有効性・安全性の面から申請者の説明を了承。	・海外のガイドラインを日本人にそのまま適用できるのか検討が必要ではないか？ ・優先審査である、

		置けられる		海外ガイドラインで推奨されているという点のみで評価され、PMDAの見解が見受けられない。
審査報告書2	臨床的位置づけについて		適切な患者選択がされるよう、1次2次治療の有効性・安全性は確立していない事、臨床試験内容を熟知し適応患者の選択を適切に行う事の記載が必要。	パンフレットなどの資材に左記の内容が適切に情報提供されているか確認が必要。
73	効能・効果について	臨床試験の対象とほぼ同じ効能・効果の対象であり、化学療法の対象として国内のガイドラインにも同様の記載がある。1次2時治療については探索段階	申請通り設定することは可能。	現段階では、術後や1次2次治療で使用するべきでない。
75	他の抗悪性腫瘍薬との併用	有効性安全性は確立していないと注意喚起する必要がある	同左	申請者が述べていることは評価できる。
75	添付文書(案)での用量調節	手足症候群は臨床試験における基準と同じ 肝機能異常については肝機能障害の有無に関わらず、Grade3の肝機能障害が発現するまでは継続可とした。	臨床試験での肝機能異常時の用量調節の規定、検査のモニタリング間隔については情報提供する必要があると考える。	61-62頁に重篤な肝機能障害の副作用が発現頻度は低いものの日本人において比較的多く発現しているように読み取れる。 肝機能障害についてはもう少し慎重な対応にしても良かったのではないかと

2. 有効性

ページ	項目	申請者	機構	意見
55	対照群の設定	標準的な化学療法施行後に増悪した患者に対する標準化学療法は確立しておらず通常BSCが行われているので、プラセボを設定した。	了承した。	妥当である
56	有効性		主要効果項目をOSに設定したことは妥当。臨床試験において、対象患者に対する有効性はある。サブ解析でも全体集団のOSと大きく異なるらない。	機構が申請者の説明を補足している。
56	日本人患者に対する有効性	全体集団とのOSの同様の傾向を示したので有効性が期待できる	全体集団と同様の傾向が認められることを、機構側も確認。	日本人症例は100例で解析するには検出力が足りず、評価のしようがない。しかし、申請者も機構も全体集団と同じ傾向のみで有効性を期待するとしてしまっているのか？
94	審査報告(2) 有効性		臨床試験において主要評価項目の全生存期間の有意な延長が認められた。当該患者に対して本薬の有効性は期待できると判断した。	機構は有意差のみで有効性を評価しているのではないかと？臨床的に意味のある差としてHR33%の減少を設定していながら、結果はHR約23%減少であったこと(52頁)については述べられていない。

3. 安全性

ページ	項目	申請者	機構	意見
-----	----	-----	----	----

58	安全性について	臨床試験での各副作用発現率を提示	重篤な副作用についてはプラセボと差がなかった。頻度が高い副作用については注意が必要 休薬、減量等の対応により管理可能	
59	国内外の差異	臨床試験での副作用発現率を提示	日本人に頻度の高い副作用について検討	日本人での頻度が高い事項については細かいマネジメントが必要 実臨床では患者背景も違うことを考慮すると頻度が低いから安全とは言えないので十分なモニタリングが必要
審査報告2			外国人と日本人における発現率の差異、発現状況の詳細について、資材を用いて情報提供することが適切と考える。	パンフレットなどの資材に左記の内容が適切に情報提供されているか確認が必要
62	肝機能障害	忍容可能と考える。しかし死亡例も報告されていることから添付文書等を用いて注意喚起する予定である。	重篤な肝機能障害の多くは投与開始 2 ヶ月以内に発現している。しかしながら、2 ヶ月以後に発現した患者も認められる。 適切な処置が講じられるように臨床試験で規定された休薬・減量・中止等の目安の情報提供が必要。	パンフレットなどの資材に左記の内容が適切に情報提供されているか確認が必要
94	安全性について		経験のある医師によって使用されるべき。 添付文書や資材で適切に情報提供するよう申請者に指示。	

ページ	項目	申請者	機構	意見
96	食事の影響について	14387 試験で規定されていた食事内容と本薬、代謝物の PK に対する影響は情報提供する予定でいる。	専門委員より適切に情報提供すべきとの意見もあり。	実際のところ、日本人の食生活でそこまで脂肪食を気にする必要はあるのか？ 実際の現場では比較的、1日での食事・脂肪の量が少ないであろう朝食後に服用して貰うことで大きな影響は現れないのではないかと意見あり
	QOL の評価について			副次評価項目であるからか、全く議論されていない。海外のガイドラインでは推奨する基準として OS だけでの評価であれば QOL 評価も参考として見る傾向にあるので議論があってもよかったのではないかと。 このような対象疾患であるからこそ患者さんの QOL の改善の有無は重要ではないかと。

2. 機構が申請者の説明を不適切としている内容や今後の情報収集を必要としている点、医療現場に情報提供するよう注意喚起している点などについて、企業パンフレット、添付文書等の記載内容の確認が必要な点があれば挙げておく。

情報提供を必要としている点は安全性の点である。副作用対策について、企業が作成したツールを用いることは必要かもしれない。また、患者自身が副作用発現時に対応できる対策を考える。

<評価のまとめ>

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。不適切とする場合はその理由。

申請者と機構の意見の食い違いは認められなかった。しかし、申請者の説明を機構が補足している印象は残るので、機構が客観的に評価できていたかは疑問に残る。

本薬は標準治療薬のない既治療の治癒切除不能な結腸直腸癌患者に対する新規治療薬であり、海外のガイドラインで既に推奨されていることから、承認する方向で審議した姿勢が伺われた。

標準治療を全て行った後での病状進行がある（予後がそう長くないと見られる）がPSの安定している患者への選択肢のひとつとしているが、副作用により投与できる期間が短い、手足症候群などの発現率が高いなどがある。せっかくPSが安定している状態なので、副作用の発現率が高く、使用できる期間も少ない薬を使う有用性については患者個々での対応が重要なのではないか（OSの確実な延長の見通しと、それに引き換えとなる副作用とをてんびんにかけた上で、患者個々の価値観によつての使用を検討）

総合製品情報概要についての検討

スチバーガ総合製品情報概要（2014年2月改訂版）について、不足すると思われる情報がないか、表現は適切かなどの検討を行ったところ以下の疑義点が出た。

- P4の警告にも、P7の重要な基本的注意にも肝機能障害による死亡例があることが記載されているが、使用する側にとってはこの件についてのもう少し詳細な情報が必要なのではないか。またベースラインでの肝機能の状態との関係性、経過などの情報がほしいと思う。

（参考）

原著論文のP307にはどのような患者での死亡かについての記載がある。

審査報告書P62にも死亡があったことの記載はあるが、詳細は不明

- P37のグラフについて

反復投与時の定常状態についての記載があるが、グラフをみるとどこが定常状態なのかわからないのではないか？

私達が行ったPKの検討からの定常状態（約5日）でグラフをみると下降しているがどのように解釈するのかに疑問点が残る。

$t_{1/2}=23h \times 5=115h$ （約5日）

スチバーガ JSM02012 学会報告集の発表パンフレットの検討

上記パンフレットを用いて表現が適切か、原著論文や審議結果報告書からの情報と比べ、異なる点はないかなどの検討を行った。以下の疑義点が上がった。

一人目の発表 (PLS-4) について

➤ P3 の副作用の記載について

Grade3 以上の副作用が記載(手足症候群 全体で 16.6% 日本人 27.7%)

されているが、特に気をつけなければならない皮膚毒性についてこの記載内容で適切な情報提供と言えるのか

比較 (審議結果報告書 P63 より)

手足症候群・・・本薬群：226/500(45.2%) プラセボ群：18/253(7.1%)

重症皮膚副作用 SMQ・・・105/500(21%) プラセボ群：10/253(4.0%)

(IF P48 に重大な副作用として手足症候群 45%と記載)

皮膚毒性については Grade3 というのは一番高い (悪化) 状態だが、この Grade だけにして比率の小さい数値を記載するのは適切か

発現率 5%以上とカッコ書きされているが Grade3 のもの = 発現率 5%と誤解される可能性はないか。

以上のことからかなり高率に起こる有害作用であることの情報が適切に届きにくいのではないか

➤ P3 まとめの記載内容について

・“サブグループ解析では患者背景に関わらず良好な OS および PFS が得られ～”としている が、原著論文 OS と PFS のサブ解析結果をみると、OS については患者背景に関わらず良好とは必ずしも言えないのではないか。

(原著論文より)

OS のサブ解析・・・原発巣が結腸と直腸癌の場合はプラセボ群の方が良い。また信頼区間を見た場合 1 を超えているものも多い

・忍容性は全体的に良好であり、副作用の多くがマネジメント可能としているが、平均投与期間が短く、またその間投与量の見直し (減量、休薬) が 76%と高率であることをみると、忍容性が良好と言えるのか。

➤ P1 背景患者の記載について

“日本人の患者背景は R 群で男性がやや多かったものの、両群間に大きな差はなかった”としているが、ECOG の PS で 0 が全体と比較すると高いのでは。

また、日本人の結腸、直腸を原発巣とする患者数が少ない。(原発巣が結腸、直腸の場合プラセボ群の方が OS が良かったが、日本人の結腸、直腸を原発巣とする患者数の割合を全体と同じにすると結果に影響が出ないのか。)

二人目の発表 (EL-16) について

- ・P6 の図 1 の表示で、信頼区間を示すスペースが小さすぎるため、信頼区間がよくわからない。
OS のサブグループ解析で原発巣の部位によってはプラセボ群の方の結果が良いものや、信頼区間が 0.63-1.44 と 1 を超えているものがあるが、それらは記載されていない。

医薬品採用検討シート

医薬品名：スチバーガ®（レゴラフェニブ）

参考資料：審査結果報告書：平成 25 年 3 月 15 日版（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）、
第三相臨床試験（Lancet. 2013;381(9863):303-12）、スチバーガ医薬品 IF（2014 年 2 月 改訂第 5 版）

<実臨床・自施設における治療薬の適応>

採用論文や審議結果報告書に記載されているものについて

1. 実臨床・自施設の患者に対して臨床試験の結果を適応することは可能か

参考：患者背景（人種、年齢、性別、体格、病期、リスクファクター、生活習慣など）、治療背景（マ
ンパワー、技術、設備）、疾患的背景など

- 人種ではアジア人が少なく白人が大半を占める、年齢は大差ない、性別は臨床試験に入った日本人は男性が多いが、臨床試験全体の背景と日本人集団に大きな差はない。よって、自施設では臨床試験の適格基準に合致すれば、使用可能であると考ええる。
- 毒性の面では認容可能と記載があるが、がん化学療法における十分な知識と経験を有する医師によって適切な対応がなされていれば認容可能という機構の意見があり、そのような条件を満たす施設では適応は可能と考える。
- 臨床試験において日本人の副作用の発現状況が外国人と比較して皮膚症状、高血圧、タンパク尿、AST 増加、血小板減少などにおいて出現頻度が高い結果となっていることに注意が必要と考えられるが、対応可能な範囲であると考えられる。

2. 実臨床・自施設において副作用はコントロール可能なものか（予測の可能性、対処法など）、また機構が特に問題視していなかった副作用で注意しなければならないものはなにか。

- 有害事象の管理や休薬等の適切な対応がなされるのであれば本薬は認容可能である。申請者と機構の意見は安全性の面でも一致しており、特に注意が必要な副作用として挙げられているものはなかったことから自施設でも副作用コントロールは可能と考える
- 臨床試験では問題とならなかった劇症肝炎や間質性肺炎が市販後に報告され、死亡事故につながったと報告されている。定期的な検査と問診を行い、重篤化する前に対応する必要があると考えられる。

3. 既存治療薬との治療費の比較（薬剤費、治療上追加となる検査、副作用出現に対する追加でかかる項目などを総合的に検討、難しいようなら薬剤費だけで検討）

- 従来、既存の治療薬は存在しなかった。治療費の面では 1 錠 5000 円程度であり、1 コースでは約 40

万円の薬剤費がかかる。よって、従来の治療薬とは比較できないが、高額医療費制度等を利用すれば患者負担自体は少ない。加えて、甲状腺機能や尿たんぱく等の検査やHFS等の副作用に対して使用する薬剤の費用も掛かる。

4. 新しい治療薬を導入することによる自施設と患者の risk と benefit は何か。

- 患者の利益は結腸直腸癌に対する治療選択肢が広がる点がある。
- 自施設の利益としてがん専門病院以外からの紹介が増えることが考えられる。
- 患者のリスクは副作用対策のために頻回の来院や検査の追加や支持療法薬の追加内服等の負担が強いられることやそれに伴う負担額増加が考えられる。予後や患者の価値観など総合的に踏まえ使用する判断を行うのが望ましい。
- 施設のリスクは不良在庫を抱える可能性があることが挙げられる。
- 劇症肝炎や間質性肺炎という重篤な副作用の出現に対して対応を迫られる可能性がある

5. 承認された際の医薬品の臨床的位置づけを考慮に入れて、新しい治療薬を自施設で採用するか。その理由について。

- 治療の面では本薬対象患者では既存の薬剤が存在しないため、患者の選択肢を広げるため必要であると考えられる。また、がん専門病院として他院で治療が受けられない患者を受け入れるためにも必要。 →採用
- 薬剤の使用にあたりがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで投与が必要なことから、これに該当しない施設は採用を見送り、患者を専門の病院へ紹介する方法で対応が可能である。 →非採用