

2012 年度薬物治療塾 D コース 第 4 回勉強会の要旨

開催日時：2013 年 2 月 24 日 13:10～16:20

場所：タワーホール船堀

対象医薬品：エリブリンメシル酸塩

参考資料：Lancet 2011; 377:914-23、エリブリンメシル酸塩審議結果報告書(H.23.2.1)

目的：参考資料をもとにエリブリンメシル酸塩の問題点を抽出し、本薬剤の採用の有無について議論を行う

I. エリブリンメシル酸塩の有効性の評価

参加者からの有効性に関する疑義点：

<評価者とその結果について>

TPC 群と比較して本薬群の全生存期間 (Overall Survival: OS 治療を受けた患者が生きている期間) の延長が示されたものの、第三者判定では無増悪生存期間 (Progression-Free Survival: PFS がんが進行せず安定した状態である期間) の有意な延長は示されなかった理由について (審議結果報告書(P48)より一部改変)。

これらについて、審査結果報告書 (厚労省) に製造元の見解、PMDA の見解が記載されており、それを以下示す。

製造販売元の回答

<評価者とその結果について>

本試験は、OS が主要評価項目であることから、画像による評価可能な標的病変を有しない被験者も当該臨床試験に参加可能であった (本薬群 40/508 例 (7.9%)、TPC 群 40/254 例 (15.7%))。当該症例については、主治医判定では、画像による病勢進行のみではなく、臨床症状や検査所見によっても病勢進行と判定されることがある。この場合、その後の撮像が行われないこと及び新たな治療が開始されることがあることから、第三者判定では、評価可能な最後の画像又は新たな治療が開始される直前の撮影日を以て、打ち切り日と扱われるため、バイアスを生じる可能性が考えられる。

実際に、本試験での ITT 集団を対象とした PFS の打ち切り例数は、主治医判定 (本薬群 79/508 例 (15.6%)、TPC 群 48/254 例 (18.9%)) と比較して第三者判定 (本薬群 151/508 例 (29.7%)、TPC 群 90/254 例 (35.4%)) で多いことから、当該差異が、第三者判定の PFS で有意な延長が認められなかった原因と考えられる。

(審議結果報告書(P48)より一部抜粋)

機構 (PMDA) の見解：

<評価者とその結果について>

TPC 群と比較して、本薬群で有意な OS の延長が示されたものの、PFS (第三者判定) の有意な延長は示されなかった理由について、申請者の回答を了承した。

(審議結果報告書(P48)より一部抜粋)

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

今回の勉強会での意見と採用の有無：参加者の医薬品として採用の可否の考え方とその理由

< 評価者とその結果について >

- ・主治医判定と第三者判定にしているのはなぜか？
→ あいまいな評価が入り込む可能性があるので、客観性をもたせるためか？
- ・画像診断は、個人による判定差が大きいのではないか？
- ・主治医判定は、もっと治療を延長したい心理が働く可能性があるのではないか？
- ・審議結果報告書だけでは、読み取れない。

< 試験における人数設定について >

- ・n数をどのように決めたのか不明。
- ・本薬治療群と主治医選択治療群(TPC 群)で、2 : 1による人数設定されているのはなぜか？
→ 有意差は出ているが・・・
論文中では、2/3 が本薬群で 1/3 は TPC 群である。被験者や医師が積極的に本薬を使うようにするためとのニュアンスの一文があるが、具体的にはわからない。
→ 1 : 1 が理想ではあるが、臨床試験や治験で、このようなケースも見受けられる。

< 安全性について >

- ・一般的な化学療法の副作用と、あまり変わらないと思う。
- ・全 Grade の副作用頻度は高いが、副作用としては認容範囲である。
- ・Grade 3/4 の副作用頻度は低いので、副作用が起こっても軽度ではないかと思う。
- ・臨床試験において論文には減量の記載がなく、重要な点だと思うがこれだけではどのように行われたのかがわからない。
- ・血液毒性が強いので、薬剤師としてはフォローしていかななくてはならない。
- ・肝機能障害に対する減量基準が示されていないので、用量設定をどうしたら良いのか？
- ・海外の用量に対して、日本人用の用量を考えた方が良いのでは？
- ・安全面を重要視した方が良い。
- ・日本人と外国人では日本人の方が骨髄抑制出現頻度は高い傾向にあり注意が必要である。

以上の内容を踏まえ、参加者で総合的な議論を行った。

採用の可否について

- ・患者さんの希望がある場合、患者さんの希望する理由がどこにあるのかを知り考慮すること、他方医学的、薬学的見地からメリットとデメリットを勘案する必要があること。 → **採用**
- ・3rd line 以降の治療の選択肢としては、有効ではないかと思う。 → **採用**
- ・アントラサイクリン系及びタキサン系に耐性ができた患者さんに対し、この薬を使う意義をどう考えるか。今後トライアルし、位置づけができれば良いのではないか。 →

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

II. ハラヴェンの PK 特徴づけ

PK パラメータ (審議結果報告書(H.23.2.1) p.36 より引用)

F	Ae(%)	fuB	CLtot(L/hr)	Vd(L/m ²)	B/P
1	10	0.5	2	80	0.7

Ae(%)=10% (審査概要 p.36 尿中排泄率 5.01%~12.88%より)

fuB=0.5 (審査概要 p.24 タンパク結合率 48.9%~65.1%より)

CLtot=2L/h/m² (審査概要 p.36 CL=1.32~2.37より)Vdss=80L/m² (審査概要 p.36 Vss=73.7~94.4より)

B/P=0.7 (審査概要 p.33 本薬 0.33~1.29、放射能 0.46~1.1より)

CLtot、t_{1/2} には用量依存性の傾向が認められる。但し、1.4 mg/m² まではおおよそ線形で取り扱えることができるように見える。胆汁排泄が主要な消失経路と推定出来るので、その排泄に高用量で飽和性が出てくるのかもしれない。以下、線形性の範囲で検討。

【特徴づけ】 (BW70kg、BSA1.73 m²に基づいて算出)

fub=0.5 > 0.2 → binding insensitive

Vdss'=80L/m² × 1.73/m²/0.7=197L > 50L → Vdss'=(fuB/fuT)V_T Vdf'=V_T/fuTCLtot'=2L/h/m² × 1.73/m²/0.7=4.9 L/h=81.7ml/min

Ae(%)=10% < 30% → 肝排泄型 (未変化体での胆汁排泄が主なのであえて排泄型と記載)

CL_H'=81.7ml/min × 0.9=73.5 ml/minE_H'=73.5ml/min/1600ml/min=0.05 < 0.3 capacity limited→ CL_H'=fuB · CL_{intH} CL_{Hf}'=CL_{intH}CL_R'=81.7ml/min × 0.1=8.2 ml/minE_R'=8.2ml/min /1600ml/min=5.1 × 10⁻³ < 0.3 capacity limited→ CL_R'=fuB × CL_{intR} CL_{Rf}'=CL_{intR}kel=2L/h/m² ÷ 80L/m²=0.025T_{1/2}=0.693/0.025=27.72hr

binding insensitive なので、総濃度測定値の変化をそのまま遊離形濃度の変化と見て良い。

決定因子 (総薬物濃度、遊離形薬物濃度ともに同じ)

Vdss, Vdssf: V_T/fuTCL_H, CL_{Hf}: CL_{intH}kel: V_T/fuT, CL_{intH}

蓄積率:

薬物治療塾 D コース

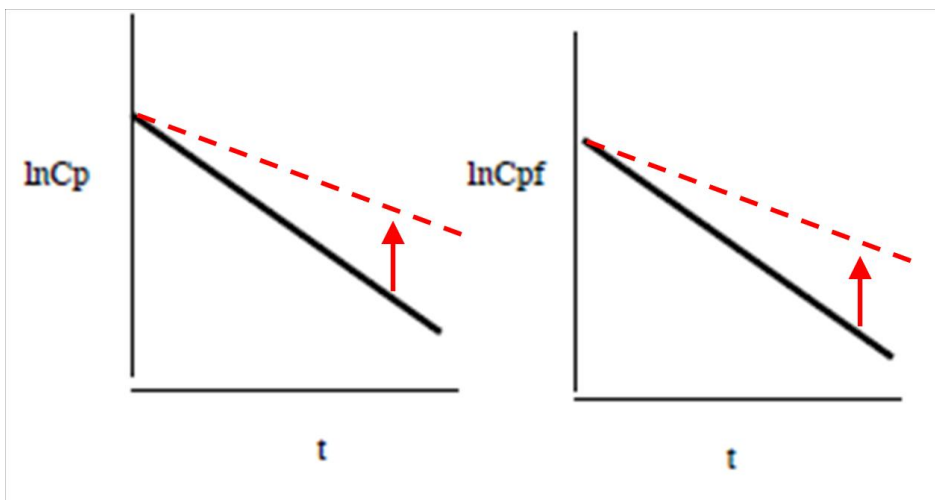
$\tau = n \times t_{1/2}$ より、 $n = 6.06$ ($\tau = 168\text{hr}$ (1 週間)、 $t_{1/2} = 27.7\text{hr}$)

蓄積率 = $1 / \{1 - (1/2)^{6.06}\} = 1.02$

繰り返し投与時の血中濃度は単回投与時とほぼ同じ

① CL_H が低下した場合

	Vd'	CLtot'	AUC'	kel
Cp	↔	↓	↑	↓
Cpf	↔	↓	↑	↓



② 肝機能が低下した場合 (実データ 審査結果報告書 P33)

・海外第 I 相試験 (E7389-E044-108 試験)

対象：肝機能障害患者 (正常、軽度 (Child-Pugh A)、中等度 (Child-Pugh B))

薬物動態パラメータ

CL 正常：2.33L/h/m²、軽度・中等度：0.96-1.55L/h/m²

t_{1/2} 正常：36.1h、軽度・中等度：41.1-65.4h

C_{max} 軽度/正常：114.7% (82.7-159.2%)、中等度/正常：148.1% (101.3-216.6%)

AUC 軽度/正常：174.8% (115.5-264.5%)、中等度/正常：278.6% (172.3-450.6%)

	Vd'	CLtot'	AUC'	kel
Cp	↓	↓	↑	↓
Cpf	↓	↓	↑	↓

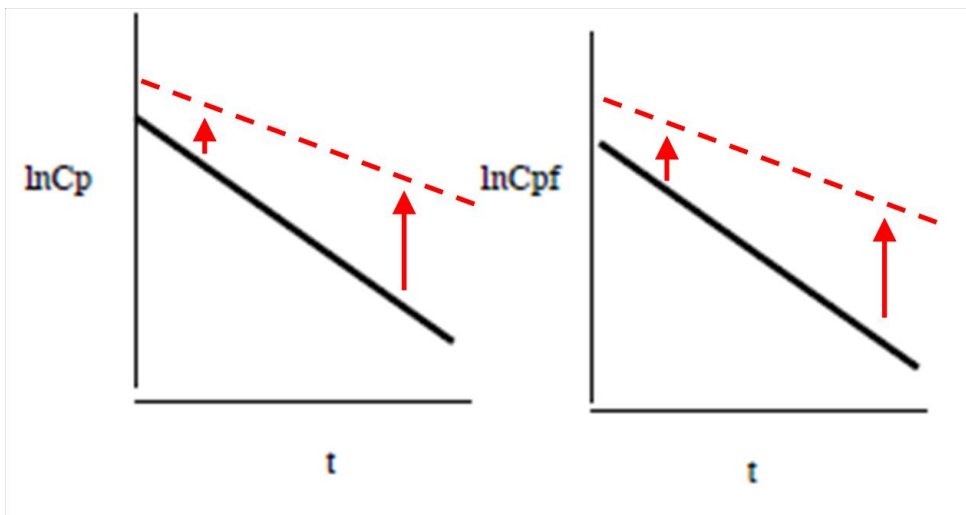
* 肝機能低下時 (Child-Pugh B)

C_{max} が 1.5 倍に上昇 → V_T/f_uT 低下の関与が考えられる

AUC の 2.8 倍の増加 → CL_{intH} 低下の関与が考えられる

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 2013/2/24 <http://plaza.umin.ac.jp/~juku-PT/index.html>



腎機能障害患者

動態に変化が認められない。

CL_{intH}、V_T/f_{uT} には影響を与えていないことが推定される。

Ⅲ. 臨床研究論文の批判的吟味

対象論文：Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study
Lancet 2011; 377:914-23

基本的な臨床研究評価チェック項目

(N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である)

研究者（論文著者）は以下のことをしているか：

評価項目	評価	評価理由と疑義点
1. 研究目的を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	転移性乳癌の女性患者におけるエリブリン投与時とその他の治療選択時の OS を比較。
2. 主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）及びその測定法について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要評価項目：全生存期間 →測定法：死亡又は生存確認ができる時まで。副次的評価項目：無増悪生存期間、奏効率、奏効期間 →測定法：PFS、奏効率、奏効期間は腫瘍評価をもとにした。その評価法は独立したマスクされた腫瘍評価のレビューと担当医によるレビューを基に実施した。
3. 研究対象集団、及び、その結果がどのような人たちに一般化できるかについて述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	進行又は再発乳癌患者。アントラサイクリン系、タキサン系の治療歴のある患者。
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（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）	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
5. 治療やプロトコールについて十分説明している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	期間：病状の進行がみられるまで、許容できない副作用が発生した場合、治療継続困難と判断されるまで、コンプライアンス不良と判断されるまで 施設：多施設、デザイン：ランダム化比較試験、盲験：非盲検

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

		割付等：二群試験（エリブリン投与群 vs その他の治療） 目的：全生存期間の比較。
6. 組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	組み入れ基準は、18 歳以上、組織学的に乳癌と認められるもの、アスラサイクリン系、タキサン系を含む 2～5 個抗がん剤治療歴あり、再発・転移性乳癌に対する 2 個以上の治療歴あり、最近実施した抗がん剤で 6 ヶ月以内に進行を認められ、骨髄、肝、腎機能は正常、PS0-2、予後が 3 カ月以上。除外基準は、既に実施されたエリブリン trial の対象者、4 週間以内に治験薬を使用していない、3 週間以内に抗がん剤、放射線、T-mab、ホルモン治療の実施、脳転移あり、Grade2 以上の神経障害あり。
7. プラセボの方法等について述べている（そうした説明が必要だと思われる場合）	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
8. 研究基金と、基金提供者との関係について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	データの収集や分析について、エーザイが出資した。
方法		
9. データの収集及び測定方法について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	独立したマスクされた腫瘍評価のレビューと担当医によるレビューを基に実施
10. 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	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	OS：死亡又は生存確認ができる時まで。 PFS：増悪、死亡、又は治療中断まで。 PFS、奏効率、奏効期間は腫瘍評価をもとにした。 奏効：腫瘍評価は RECIST により 8 週おきに又は増悪が疑われた場合に実施。 CR,PR,SD 症例については 3 カ月おきに腫瘍評価を実施。 奏効期間：初めての評価日から増悪時、死亡時、治療打ち切り日まで。
11. α 値を特定している：「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	OS：0.049 PFS:0.05
12. 各比較で用いられる統計を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	OS,PFS: : Cox regression model、ログランク検定 奏効率：Pearson-Clopper two-sided 95% CIs
13. 治療は最後まで終了したがフォローアップされなかった患者について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig. 1
14. 統計的検出率（power）について述べている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
結果		
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	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
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	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig.2
17. 信頼区間の上限値と下限値を報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig2、table2、Fig4
18. 解析で得られる P 値全てを報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig2、table2、Fig4
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	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig.2、Fig.3、Fig.4
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）について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig. 1
21. 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	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table3
ディスカッション/結論		
22. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別し	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	統計学的有意差：エリブリン群が TPC 群と

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

<p>ている</p>		<p>比較して OS を 23%延長したことについて他の比較試験と比較し、その有用性を示している→Yes 意見 臨床的重要性: 本試験が単剤投与で生存期間の延長を示すことができた初の試験であることを述べている→Yes 意見 具体的にどの程度の差が出た場合に有効と判断できるか議論されていない→No 意見</p>
<p>23. 結果の一般化についてディスカッションしている</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>エリブリンは抗がん剤治療歴のある再発・転移性乳癌患者の OS 延長に対して重要な意味をなす。</p>
<p>24. 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</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・PFS が独立した評価者と担当医によるものとに差があるのは、独立した評価者が担当医の 2 倍以上の人数であったため。 ・TPC 群では様々な抗がん剤が選択され、それらは有害事象も各々異なり、その点ではエリブリンとの比較はできない。 ・TPC 群について QOL の変化については述べられない。
<p>25. 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</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

(カリフォルニア大学サンフランシスコ校薬学部医薬品評価授業資料 2008 年版より)

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず