

消化器癌 (Non-colorectal)

Plenary Session LBA1

Sorafenib は進行肝細胞癌における生存期間を延長する： プラセボ対照ランダム化第Ⅲ相試験 (SHARP 試験) の結果

Sorafenib improves survival in hepatocellular carcinoma: Results of a phase III Randomized, Placebo-controlled trial



Josep M. Llovet (Hospital Clinic Barcelona, Spain: on behalf of the SHARP Investigators Study Group)

進行肝細胞癌に対するマルチキナーゼ阻害薬の 効果を評価した第Ⅲ相試験

Sorafenib は、RAF および VEGFR などを標的とする経口マルチキナーゼ阻害薬であり、進行腎細胞癌を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験で生存期間の延長が確認され、米国 FDA の承認を受けた。さらに、肝細胞癌では Raf キナーゼの過剰発現がみられることから、Child-Pugh 分類 A および B の進行肝細胞癌を対象とした sorafenib の第Ⅱ相試験が行われ、腫瘍縮小効果はわずかながら、9.2 ヶ月という良好な生存期間中央値 (MST) が示されたことから、第Ⅲ相試験 (SHARP 試験) が実施され、Plenary Session 最初の演題としてその結果が発表された。

SHARP 試験は、化学療法歴がなく、測定可能病変を有し、Child-Pugh 分類 A の進行期肝細胞癌を有する、ECOG Performance Status (PS) 0-2 の患者が対象となった。2005 年 3 月から 2006 年 4 月の間に、欧州と北南米、豪州などの世界 22 ヶ国で登録が行われ、sorafenib 群とプラセボ群にランダム化割り付けされた。Sorafenib 400mg (1 日 2 回投与) は臨床症状または画像上の増悪が認められるか、副作用のため治療継続不能になるまで投与された (図 1)。

主要評価項目は生存期間と症状増悪までの期間であり、副次評価項目は Time to Progression (TTP) とされた。MST で 7 → 9.7 ヶ月、40% の生存期間延長を、 $\alpha = 0.02$ (片側)、検出力 90% で検証するために 560 例の登録と 424 イベント (死亡) が必要とされた。

Sorafenib 群の生存期間中央値は 10.7 ヶ月

Sorafenib 群およびプラセボ群の患者背景は、それぞれ年齢 65 歳および 66 歳、男性の割合はともに 87%、

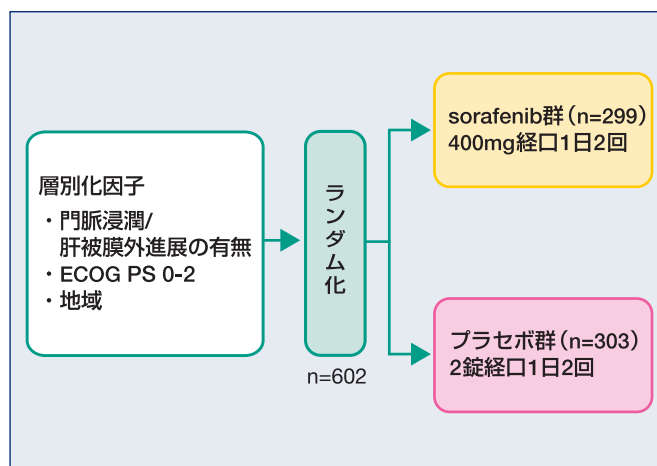
欧州からの登録割合 88% および 87%、ウイルス性肝炎の割合 48% および 45%、術後再発 19% および 21%、局所治療歴のある症例 39% および 41%、PS 2 の症例 8% および 7%、門脈浸潤・肝被膜外進展がある症例はともに 70% と、両群間で均等に割り付けられていた。

生存期間はプラセボ群の MST 7.9 ヶ月に比較して、sorafenib 群 10.7 ヶ月と 2.8 ヶ月の延長が示され、ハザード比 0.69 (95%CI : 0.55-0.88, $p=0.00058$) で sorafenib 群における有意な生存期間の延長が検証された (図 2、3)。

Sorafenib 群とプラセボ群の PR はそれぞれ 2.3% および 0.7%、SD が 71% および 67% と、両群の腫瘍縮小効果の差はわずかであったが、4 ヶ月時点での Progression-Free 率は sorafenib 群 62% であり、プラセボ群 42% と比較して著明な差が認められた (表 1)。

また、サブグループ解析では、肝被膜外進展なし、門脈浸潤なしの患者群で、sorafenib がより有効である傾向が認められた。

■ 図 1 試験デザイン：SHARP 試験



有害事象の評価において、sorafenib 群で下痢、手足皮膚反応、脱毛などが多く認められたが、いずれも忍容可能なものであった(表2)。

今まで肝細胞癌に有効な全身化学療法はなかった

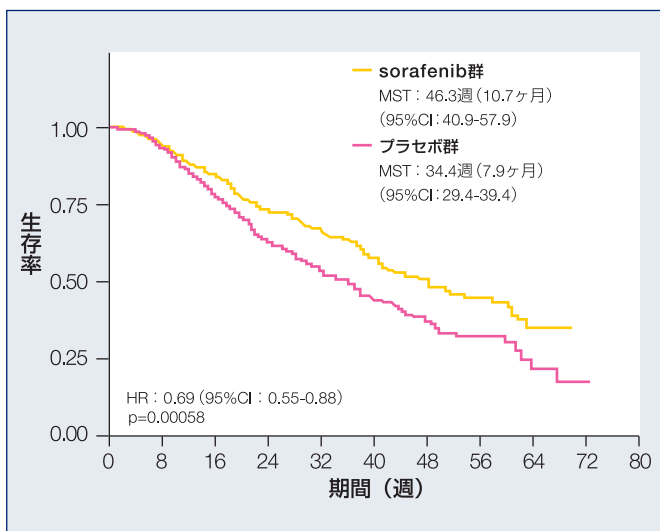
肝細胞癌は世界の癌による死因の5位を占め、毎年、世界中で600,000人(日本では40,000人)が新たに肝細胞癌の診断を受けている。その多くが肝炎ウイルスによる発症であり、患者の6割以上が集中する東アジアでは主にB型肝炎ウイルスが原因とされ、近年米国では近年C型肝炎ウイルスによる発症が増加している。

肝硬変との合併例が多く、治療マネージメントが他の癌腫とは大きく異なる。早期では手術やアルコール注入やラジオ波、動脈塞栓術などの局所療法を行うが、これまで有効な抗癌剤はなく、とくに進行肝細胞癌の治療においては新規薬剤の開発が望まれてきた。分子標的治療の観点から、肝細胞癌に過剰発現がみられるRafキナーゼから始まるRAF/MEK/ERKシグナル経路を標的とした治療薬の開発が進められてきた。

肝細胞癌の治療新時代の到来を実感

講演後のディスカッションで、Dr. Philip J. Johnson (University of Birmingham, UK)は、今後解決すべき問題として、①QOLと症状改善効果の評価、②効果予測マーカーが未知であること、③対象がChild分類A

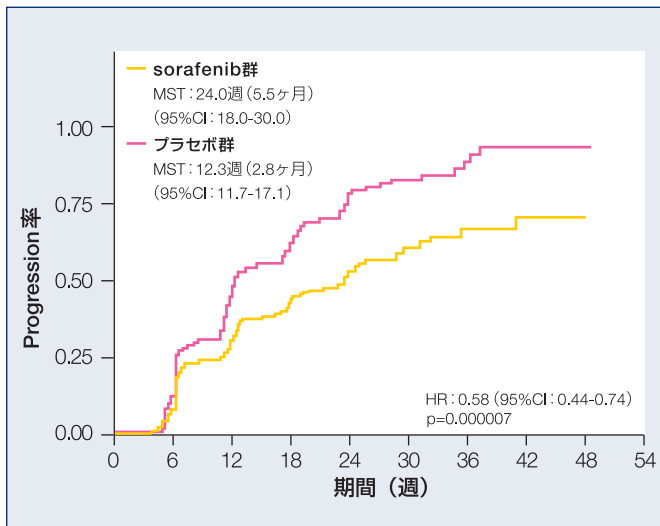
■ 図2 生存期間 (Intent-to-Treat 解析)



■ 表1 奏効率

	sorafenib 群 (n=299)	プラセボ群 (n=303)
全奏効		
CR	0	0
PR	7 (2.3%)	2 (0.7%)
SD	211 (71%)	204 (67%)
PD	54 (18%)	73 (24%)
4ヶ月目の Progression-Free 率	62%	42%
治療期間(中央値、週)	23	19

■ 図3 Time to Progression



■ 表2 有害事象

	sorafenib 群 (n=297)		プラセボ群 (n=302)	
重篤な有害事象(%)	52		54	
治療薬に関連した重篤な有害事象(%)	13		9	
治療薬に関連した有害事象(%)	all grade	Grade 3/4	all grade	Grade 3/4
下痢	39	8/-	11	2/-
疼痛 (腹部)	8	2/-	3	< 1/-
体重減少	9	2/-	< 1	0/-
食欲不振	14	< 1/-	3	< 1/-
悪心	11	< 1/-	8	1/-
手足皮膚反応	21	8/-	3	< 1/-
嘔吐	5	1/-	3	< 1/-
脱毛	14	0/-	2	0/-
肝機能障害	< 1	< 1/-	0	0/-
出血	7	< 1/-	4	< 1/< 1

のみであること、また、④対象患者のほとんどが欧州の施設からの登録であり結果の普遍化に限界があること、⑤肝細胞癌の治療が必要な地域にとって本薬剤が非常に高価であることなどを挙げた。

また、sorafenibによる生存期間の延長は時間になると2.8ヶ月程度であるが、症例の割合でみると44%の改善となり、これは「劇的な効果」とであると述べ、化

学療法史上初めて肝細胞癌に対する有効性を示したエポックメイキングな試験として高い評価を与えた。

夜明け前の暗がりのようにまだ解明すべき課題もあるが、日の出に期待するという意味も込めて、「肝細胞癌治療の新しい時代の夜明け」とであるとディスカッションを締めくくった。

Comment

北海道大学病院第3内科 小松 嘉人

肝細胞癌は、世界で5番目に多く見られる癌であり、毎年600,000人以上の方が肝細胞癌と診断され死亡している。その治療法は他の癌腫と大きく異なり、早期では局所制御が中心であり、肝切除、PEIT、TAE、RFA等さまざまな治療法が存在するが、これらでの制御がかなわない進行肝細胞癌になると、途端にいかなる抗癌剤も効果のない難治の癌となる。今まで、世界中の研究者達がさまざまな抗癌剤を用いて制御しようと努力してきたにもかかわらず、生存期間の延長に関わる治療法は報告されてこなかった。

しかし、今回進行肝細胞癌での生存期間が、プラセボ群ではMSTが7.9ヶ月であったのに対し、sorafenib群では10.7ヶ月と、2.8ヶ月、44% (HR=0.69、p値=0.00058) 延長したという国際共同第Ⅲ相臨床試験SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) の結果がPlenary Session LBA1で報告された。報告者のDr. Llovetから、肝細

胞癌患者の生存期間を有意に延長することが証明された治療法はこれまでになく、今回の結果は肝細胞癌に対する標準治療を変更し、sorafenibが第一選択薬に位置づけられるようになるだろうとの力強い報告であった。

ASCOのOral会場は常に巨大会場であり、通常の発表ですべてが埋まることは無く、後方の席にはロープで未使用とされている部分もあるのだが、この報告時には、その部分のイスも全部解放せねば座りきれないほどの大盛況であった。報告後には沢山の人が席を立ってしまうという、この報告だけを聞きに来た聴衆も多かったことを示し、この発表のインパクトがいかに大きいものであるかを実感するものであった。これまで、治療法が無いとされた進行肝細胞癌の全身薬物療法の世界が、1つの効果的な分子標的薬の登場により一変し、罹患している患者さんや担当医師達への福音となれば喜ばしいことである。

(1) Legal Notice

TTMed-Oncology 日本語版における、第 43 回米国臨床腫瘍学会年次学術集会 (43rd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting) 学会速報 (以下、速報) は、下記の条項のもと運営されています。

1. Prous Science S.A. (以下、Prous Science) によって運営されている教育サービスである本速報へのアクセスおよびその使用は、無償であり、医師・医療関係者として正規登録されている方のみの利用に制限されています。本速報へアクセスしそれを使用する方は、本文書に含まれる条項に従う義務を負います。これらの条項は、明確にここで述べられ、また Prous Science のウェブサイト <http://www.prous.com> にて掲載、更新されるその他のガイドライン、規制、免責をも包括しています。
2. 本速報の内容は、特定の医学・医療問題についてはありますが、ここに記述される製品に対する医学的使用の推薦を暗示しているとはみなされません。さらに、記述の製品、商標名、また製造業者に対する、執筆者、編集者、出版社、および速報の支援者および関係者からの推薦や保証を含意しません。
3. 本速報は、独立した独自のものであり、第 43 回米国臨床腫瘍学会年次学術集会において医療報道取材班によって取材された記事に基づいています。速報は米国臨床腫瘍学会より承認、支援、提供を受けているものではありません。
4. 執筆者、編集者、出版社、また速報の支援者および関係者は、完全かつ正確な情報の提供に最大限努めますが、いかなる誤りおよび脱落に対して一切責任を負いません。ここに掲載されるドキュメントおよびグラフィックスには、技術的な不正確性または誤字・脱字の可能性、あるいは提示された内容が日時を経て現状に合わなくなる可能性があります。さらに、速報に提示されている内容、あるいは、速報内で取り上げた製品やプログラムの修正および変更は、いつでも予告なしに行われることがあります。
5. 本速報は、「原状のまま」で提供されるものであり、商品性、特定の目的に対する適合性、もしくは権利を侵害していないことの暗示的な保証を含めて、またこれに限らず、明示的あるいは暗示的のいずれによっても、いかなる種類の保証をするものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者は、このサイトにおける情報、あるいはこのサイトによって紹介または Prous Science ウェブサイト (<http://www.prous.com>) にリンクされているその他のドキュメントにおける、誤りおよび脱落については、一切の責任を負うものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者のいずれも、いかなる場合においても、速報または速報に提示されている情報の使用または誤用によって生じた金銭的損失、逸失利益、あるいは予想される経済的有利性の逸失を含めて、またこれに限らず、いかなる特定の、偶発的な、あるいは結果としておこる損害に対して、一切の責任を負いません。
6. 速報は、国際法によって著作権が保護されています。Copyright©2007, Prous Science. All rights reserved. 本速報に含まれる第三者に帰属する著作は、帰属者より転載許可を取得しています。
7. 速報に使用されている名称およびロゴマークは、Prous Science、また各所有者の商標または登録商標です。
8. これらの条項は、スペイン国法に従って、準拠し、解釈され、バルセロナ裁判所が独占的に審判します。

43rd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting ("2007 ASCO Annual Meeting") Express Reports in TTMed-Oncology Japanese Edition ("Express Reports") is governed by the following terms and conditions ("Terms and Conditions"):

1. Access and use of the Express Reports, an educational service produced by Prous Science S.A. ("Prous Science"), is made available free of charge and only to registered medical professionals. By accessing or using the Express Reports, you agree to be bound by these terms and conditions. These terms and conditions expressly incorporate by reference and include any other guidelines, rules or disclaimers that may be posted and updated on the Prous Science Site (<http://www.prous.com>).
2. While the content of the Express Reports is about specific medical and healthcare issues, it should not be deemed to imply any recommendation of therapeutic use of the products mentioned. Furthermore, the mention of specific products, proprietary names or manufacturers does not imply any endorsement or recommendation on the part of the authors, editors, publishers or supporters of the Express Reports.
3. The Express Reports is an independent, private initiative based on the medical press coverage of 2007 ASCO Annual Meeting. The Express Reports are not provided, supported or otherwise endorsed by the American Society of Clinical Oncology.
4. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports have made a reasonable effort to supply complete and accurate information, but do not assume liability for errors or omissions. The documents and graphics published herein could include technical inaccuracies or typographical errors or may have become out of date. Moreover, improvements and/or changes in the Express Reports and/or the product(s) and/or the programs(s) referred to in the Express Reports may be made at any time.
5. The Express Reports are provided "as is" without warranty of any kind, either expressed or implied, including, but not limited to, the implied warranties of merchantability, fitness for a particular purpose or noninfringement. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports assume no responsibility for errors or omissions in this Site or other documents which are referenced by or linked to the Prous Science Site (<http://www.prous.com>). The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports shall not be liable for any special, incidental or consequential damages, including, without limitation, lost revenues, lost profits or loss of prospective economic advantage, resulting from the use or misuse of the Express Reports or the information contained in them.
6. The Express Reports are protected by copyright under international law. Copyright©2007, Prous Science. All rights reserved. Any copyrighted third party works included in the Express Reports appear with permission of the corresponding owners.
7. Service names and logos that appear in the Express Reports are trademarks or registered trademarks of Prous Science or of their respective owners.
8. These Terms and Conditions shall be construed and interpreted in accordance with Spanish Law and governed by it, and the courts of Barcelona, Spain, shall have exclusive jurisdiction.