中外オンコロジーメディアセミナー　2008年9月2日

進行・再発大腸がん治療の進歩

～「アバスチン®」導入後１年を経過して～

山田　康秀
国立がんセンター中央病院
消化器内科

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、
それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

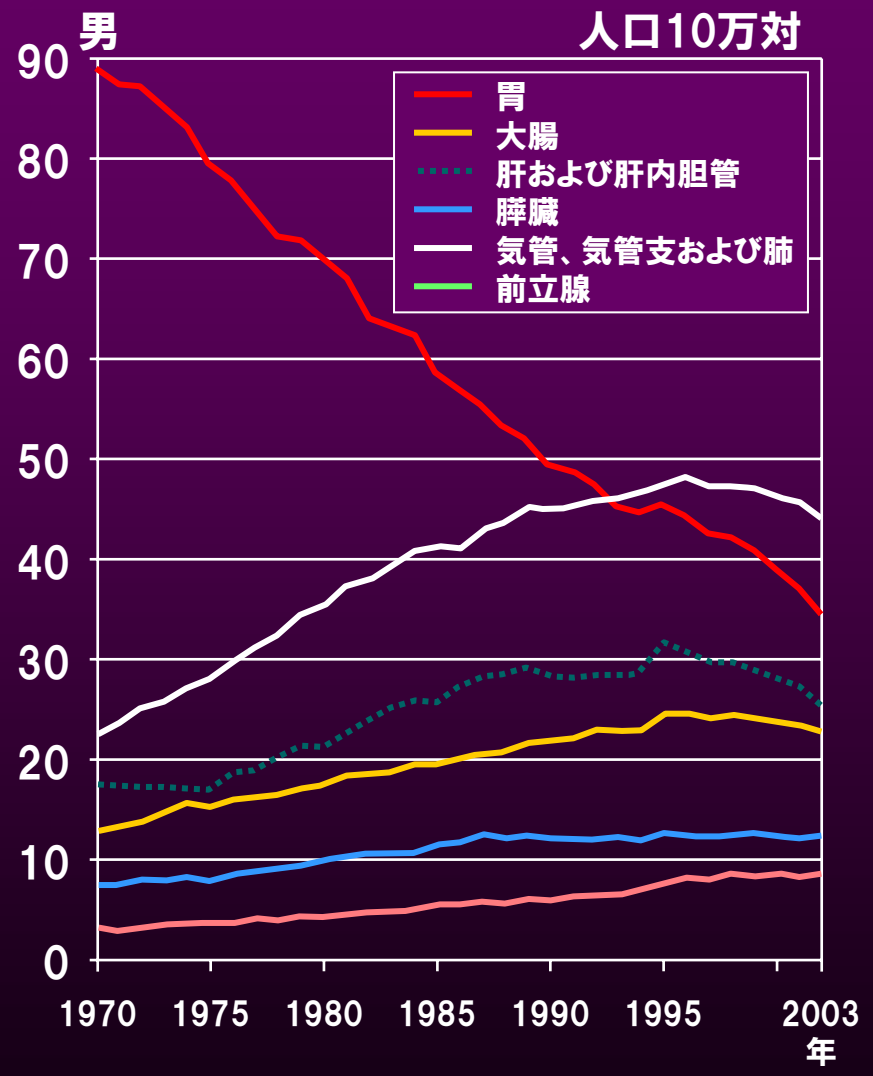
本日の内容

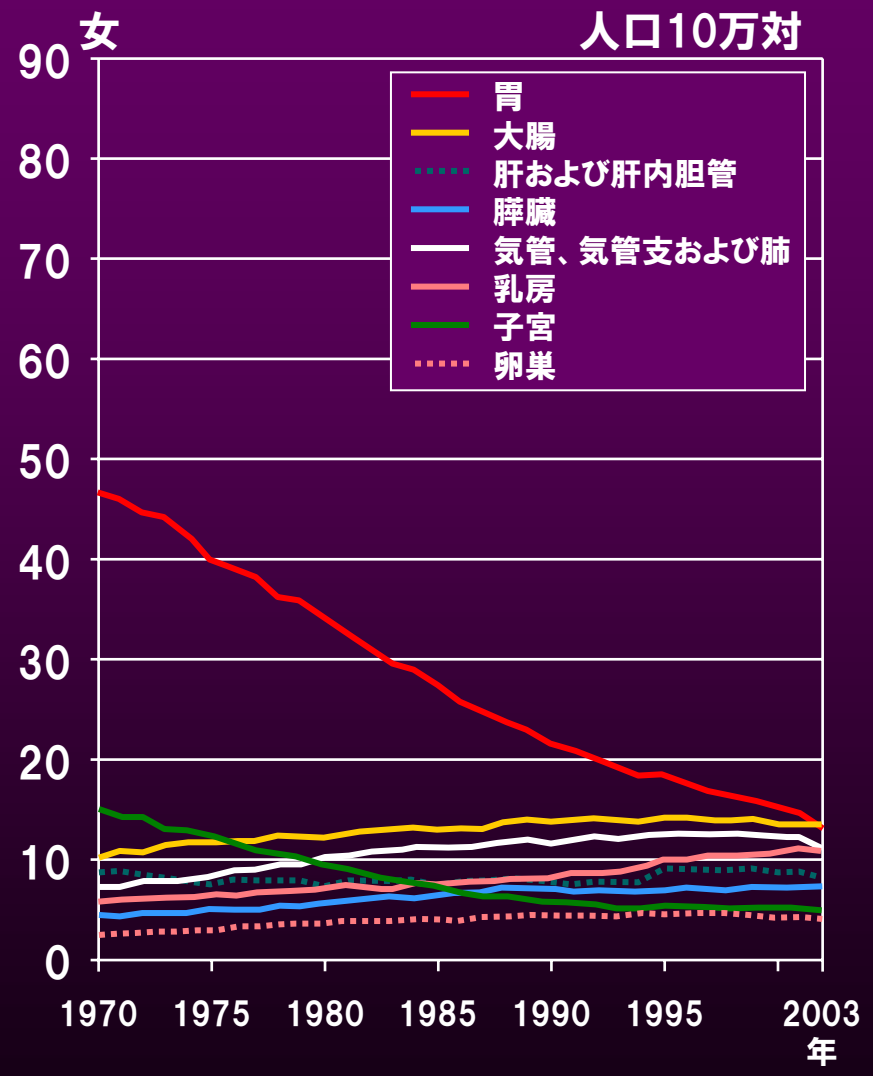
- 進行・再発大腸がんの治療とアバスチン
- アバスチンの国内データ～有効性と安全性～
- アバスチンとバイオマーカー

本日の内容

- 進行・再発大腸がんの治療とアバスチン
- アバスチンの国内データ～有効性と安全性～
- アバスチンとバイオマーカー

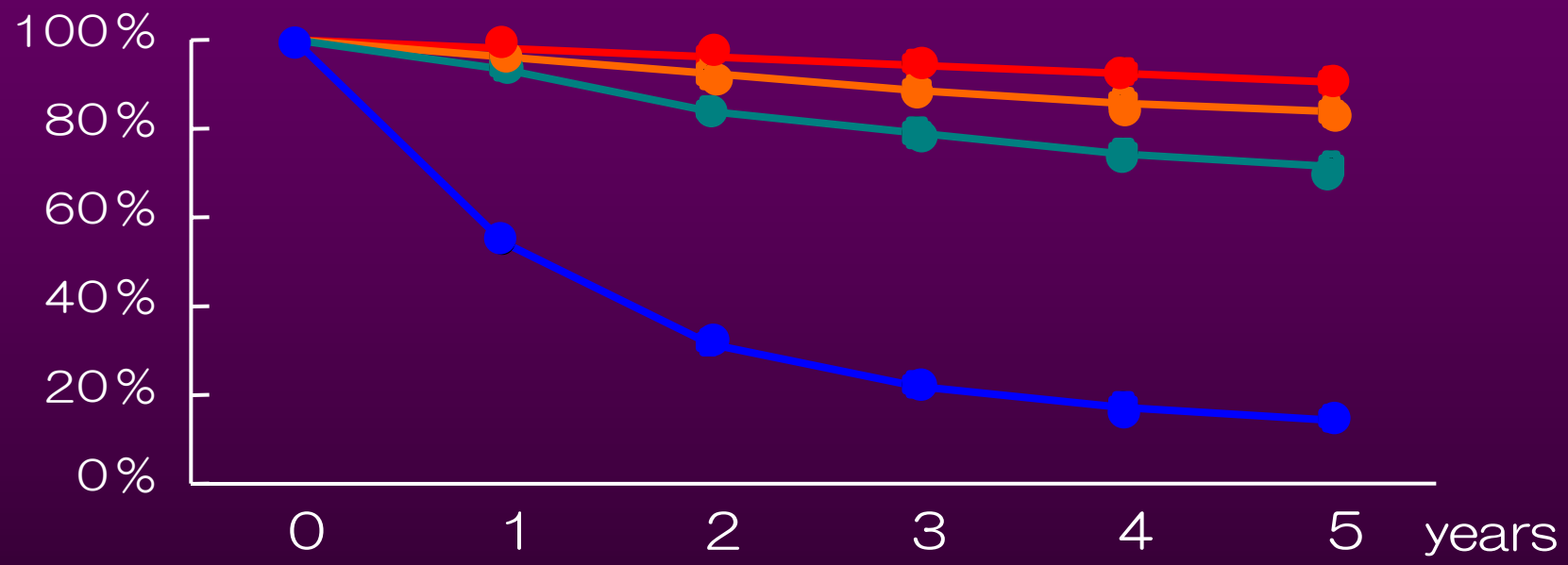
調整死亡率の推移





がんの統計2005

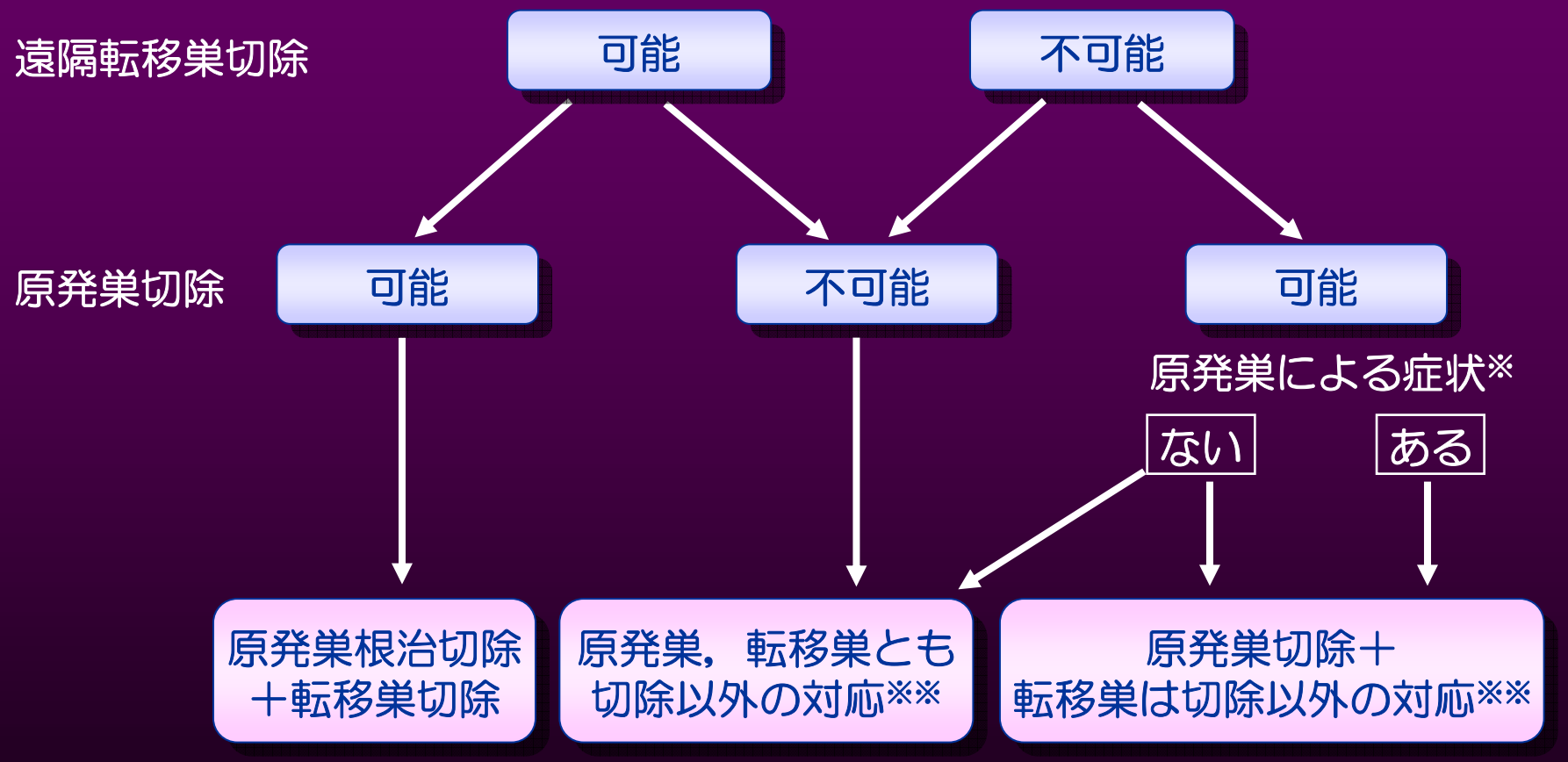
結腸がんにおける ステージ別生存率 (1991-1994)



	0	1	2	3	4	5
Stage I	100%	98%	96%	95%	93%	91%
Stage II	100%	96%	93%	89%	86%	84%
Stage III	100%	94%	84%	79%	75%	71%
Stage IV	100%	55%	32%	22%	17%	14%

大腸癌治療ガイドライン 2005年版

StageⅣ大腸がんの治療方針



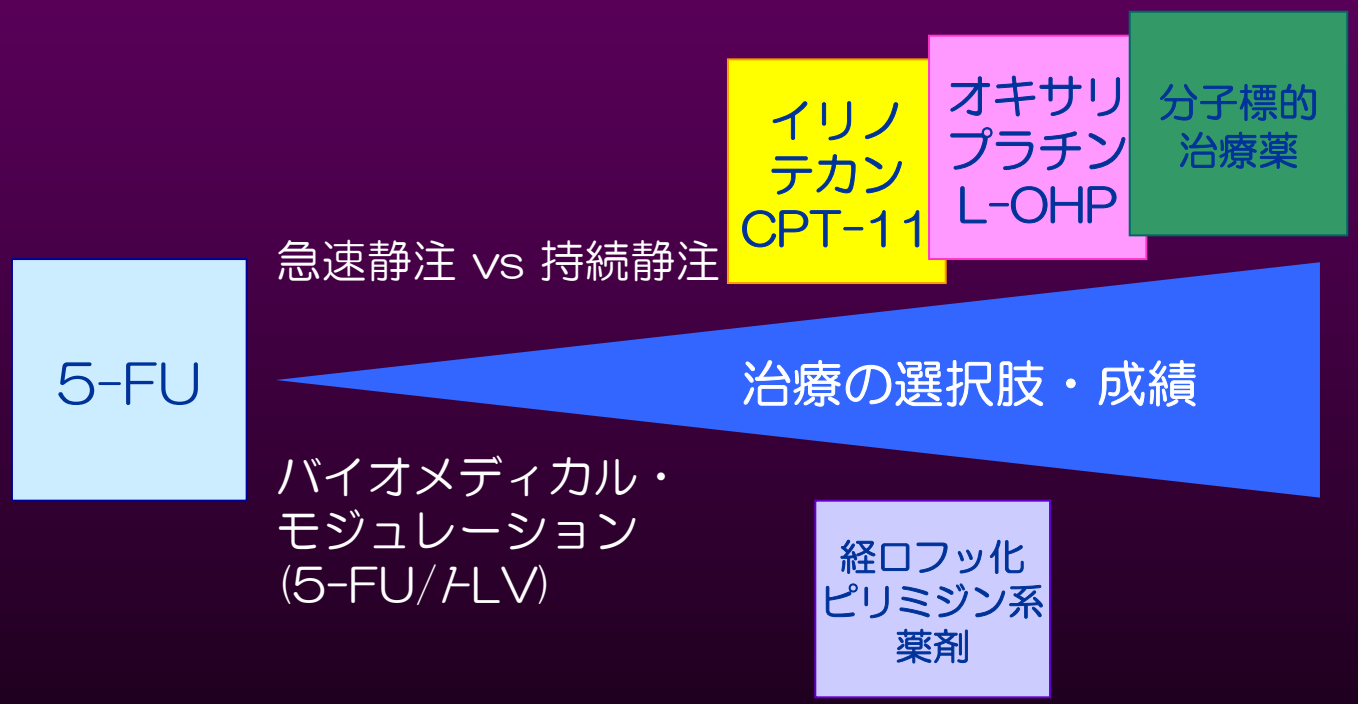
※原発巣による症状：大出血、高度貧血、穿通・穿孔、狭窄、等による症状

※※切除以外の対応：原発巣緩和手術、化学療法、放射線療法ならびに血行性転移に対する治療方針等を参照

大腸癌治療ガイドライン 2005年版

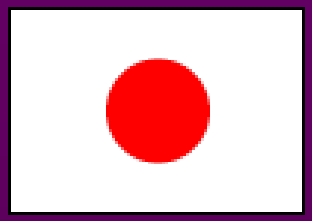
進行・再発大腸がんの標準療法

進行・再発大腸がん化学療法の変遷

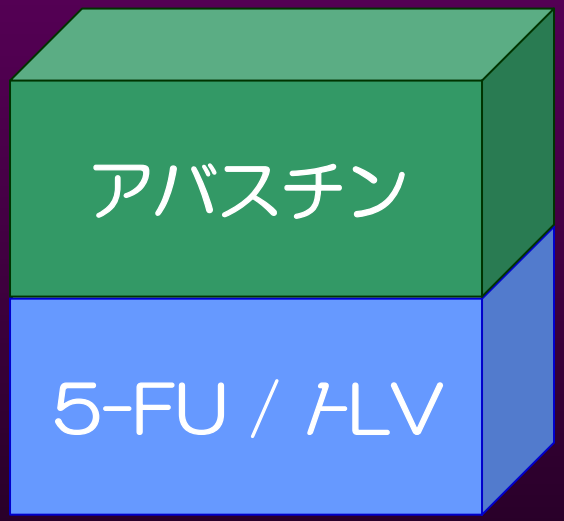


斎藤　聡:臨床腫瘍プラクティス 1(2), 172, 2005より改変

進行・再発大腸がんの化学療法



2007年6月



5-FU/l-LV/
アバスチン療法

IFL/アバスチン療法
FOLFIRI/
アバスチン療法

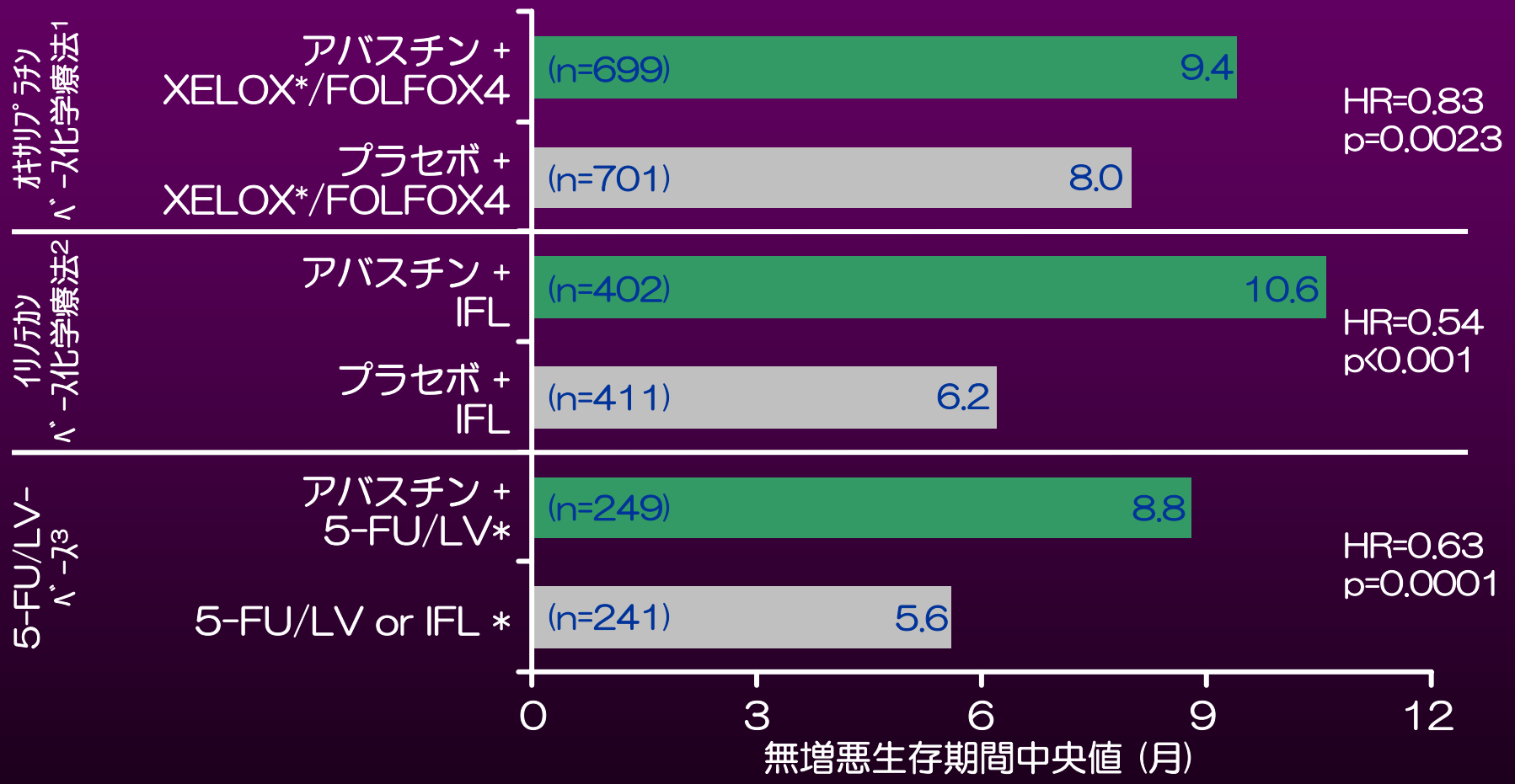
FOLFOX/
アバスチン療法

抗VEGF療法の作用

初期効果	期待される治療効果
1.　既存微小血管の減少	腫瘍縮小効果増強およびその効果の維持
2.　腫瘍血管の正常化	腫瘍組織への抗がん剤デリバリーの改善 間質圧を低下させる 抗がん剤との併用が有効であることの根拠

持続効果	期待される治療効果
3.　血管新生・再生の抑制	腫瘍縮小効果の維持 無増悪生存期間および生存期間の延長 術後補助化学療法として有効である可能性

アバスチンの上乗せ効果; PFS

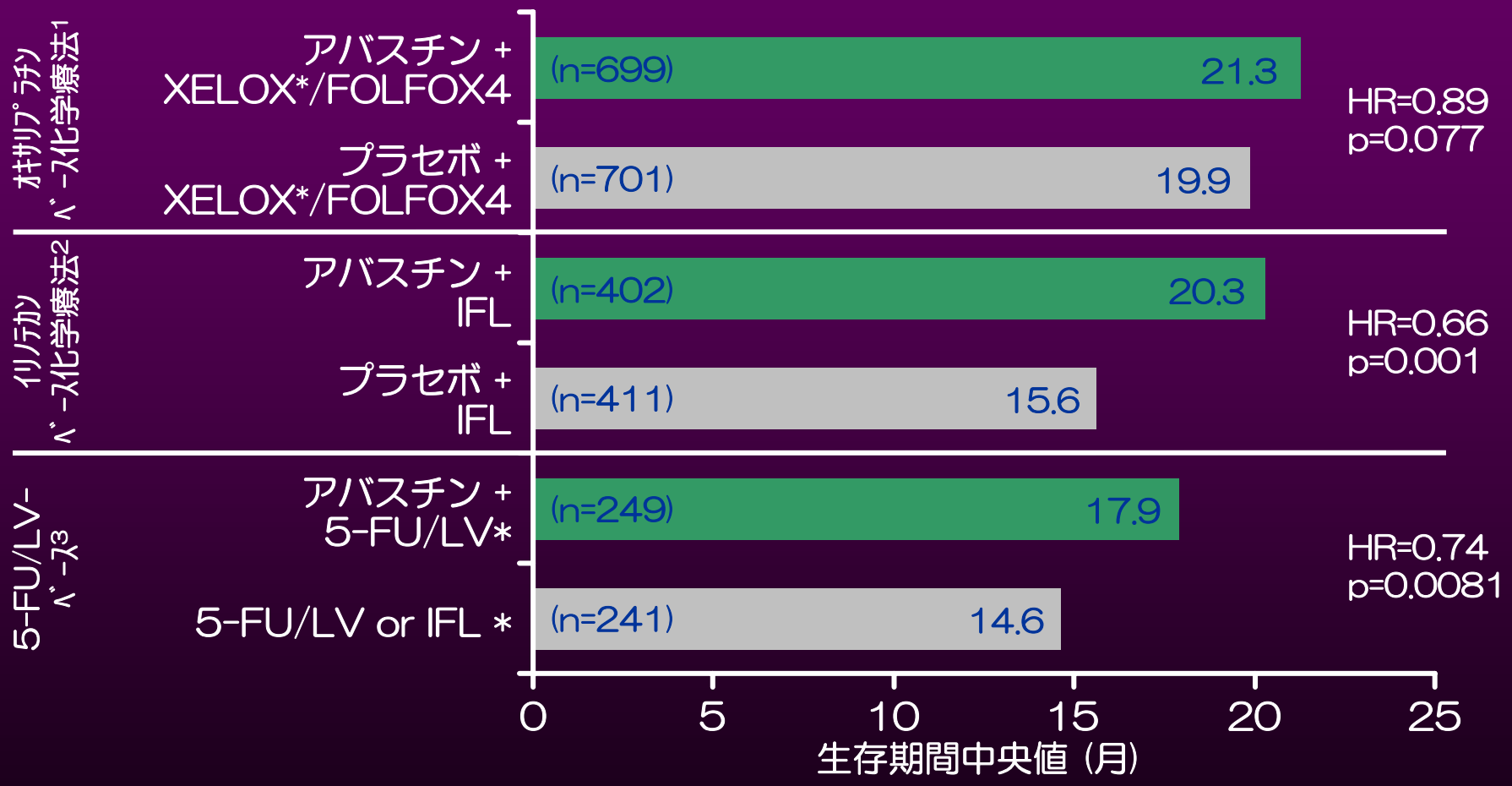


***Combined analyses: included two phase II trials and one phase III study**
HR = ハザード比

＊ XELOX療法およびアバスチン7.5mg/kg21日間隔投与は日本において未承認

1. Saltz, et al. JCO 2008
2. Hurwitz, et al. NEJM 2004
3. Kabbinavar, et al. JCO 2005

アバスチンの上乗せ効果; OS

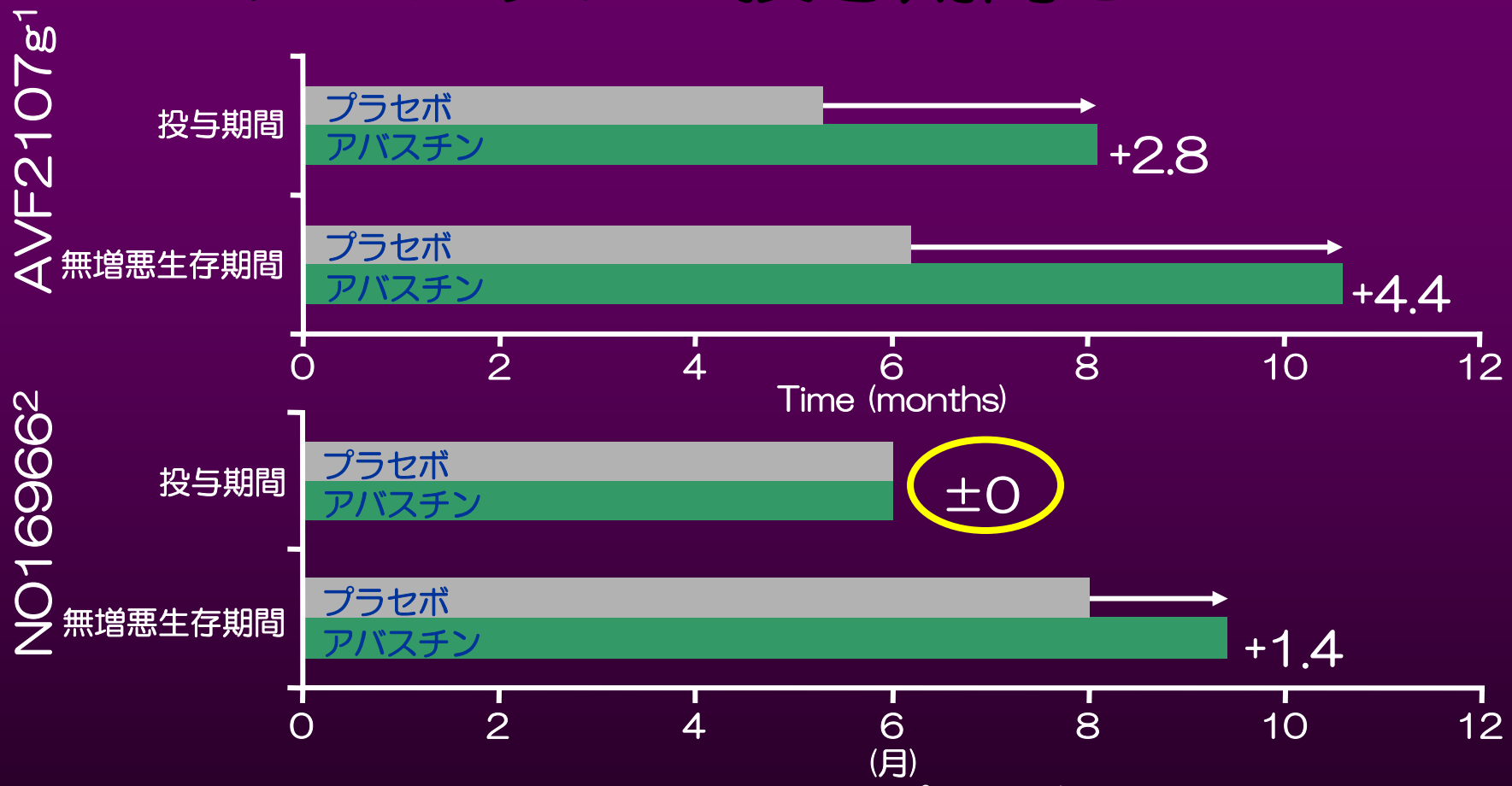


***Combined analyses: included two phase II trials and one phase III study**

* XELOX療法およびアバスチン7.5mg/kg21日間隔投与は日本において未承認

1. Saltz, et al. JCO 2008
2. Hurwitz, et al. NEJM 2004
3. Kabbinavar, et al. JCO 2005

アバスチンの投与期間とPFS

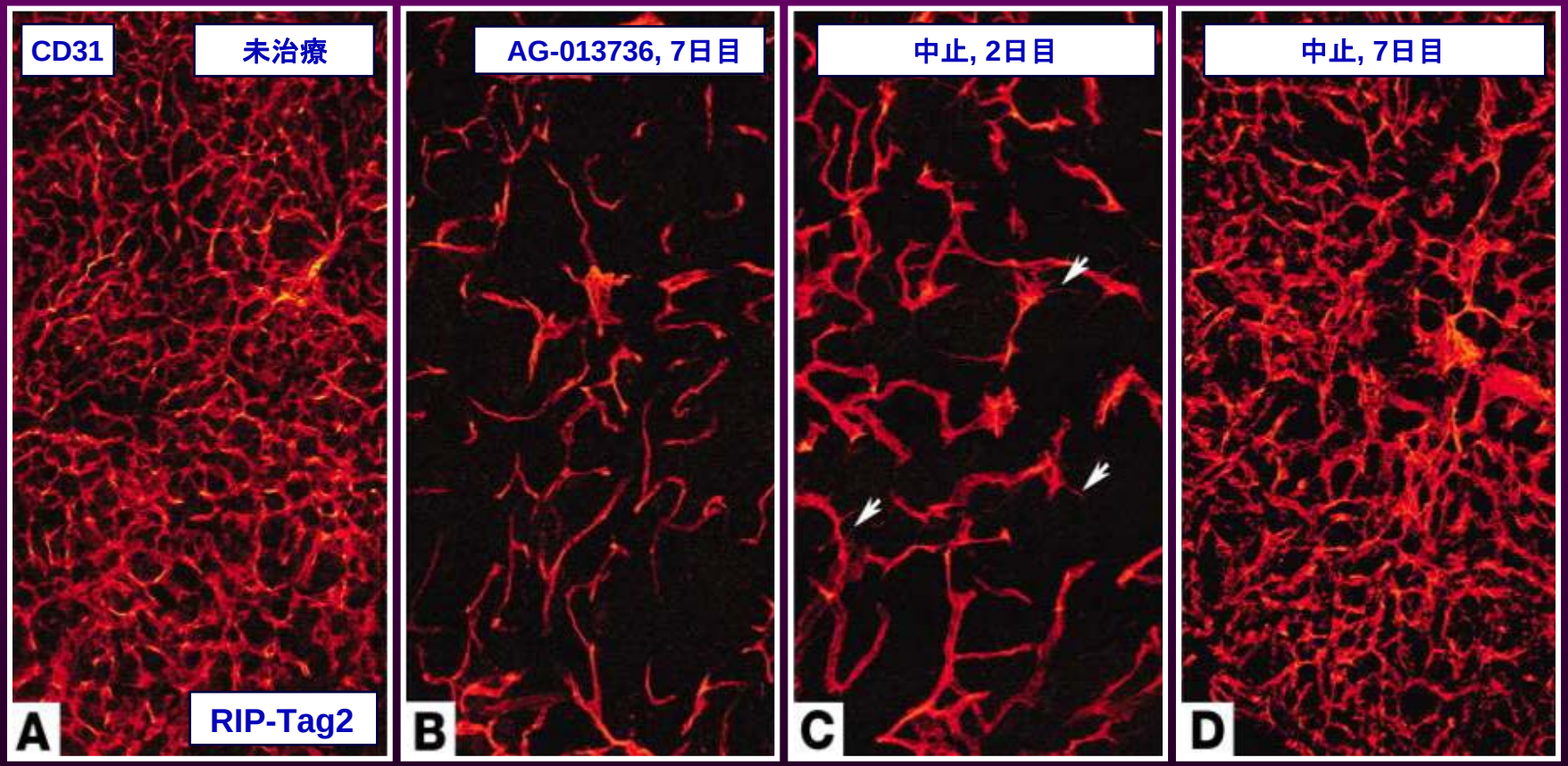


PDまで治療を継続していたのは、プラセボ群の47%に対し、アバスチン群では29%だった。

オキサリプラチンを神経障害やアレルギー反応などで中止した場合、5-FU/アバスチン併用療法でPDまで治療を継続する

[1]Hurwitz, *NEJM* 2004; [2]Saltz, *ASCO GI* 2007

抗血管新生療法の中止と血管再増殖



基礎的な研究において、血管の再増殖を避けるためにも、
抗血管新生療法の継続が重要である

Mancuso, et al. J Clin Invest 2006

アバスチンの投与期間; いつまで? BRiTE試験

未治療転移性大腸癌（n=1,953）

一次治療　アバスチン+化学療法

↓

一次治療の病勢進行
（n=1,445）

↓

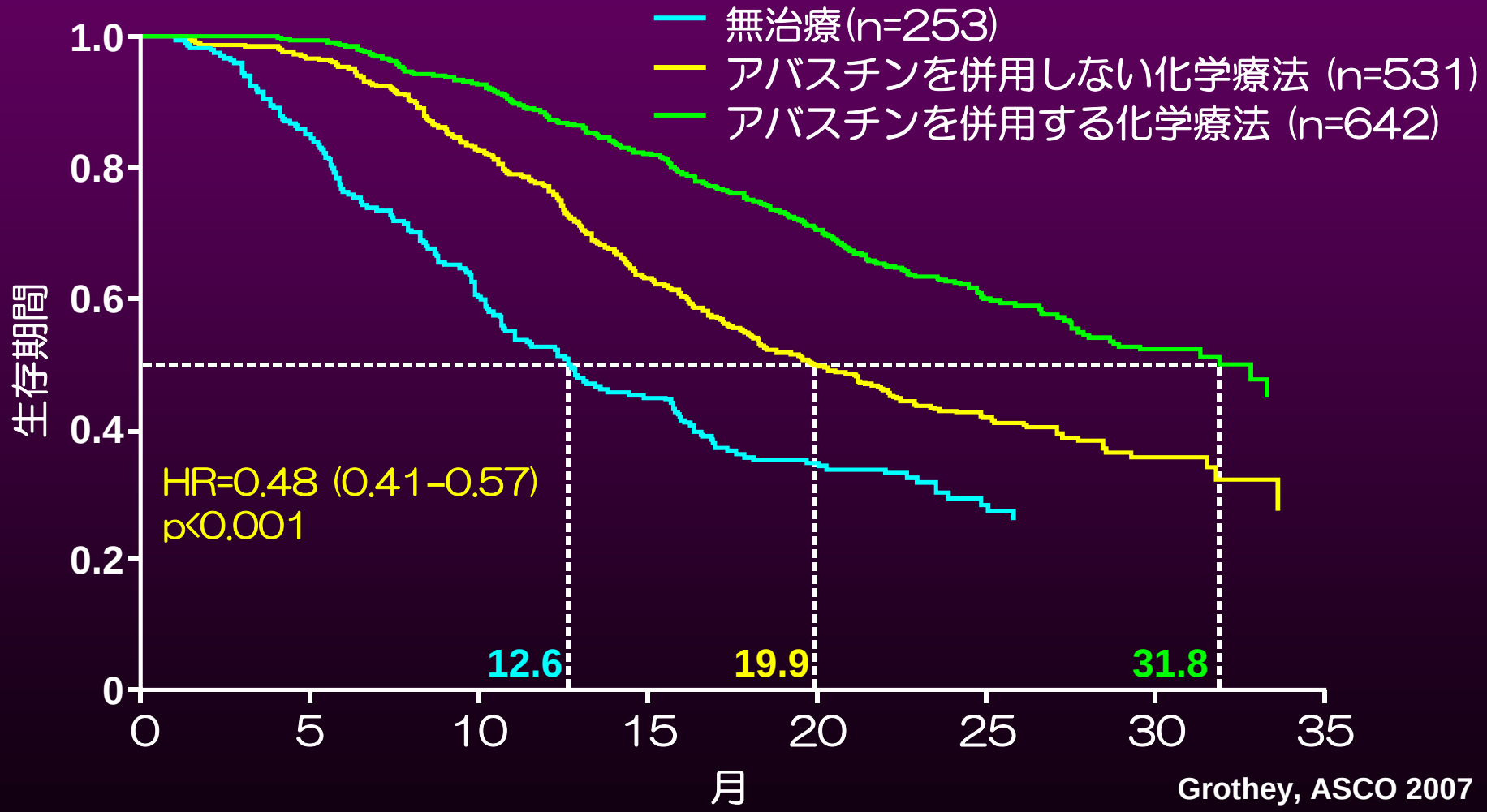
無治療 （n=253）	アバスチンを<u>併用しない</u> 化学療法 （n=531）	アバスチンを<u>併用する</u> 化学療法 （n=642）

死亡： 932
観察期間中央値： 19.6ヶ月

Grothey, ASCO 2007

BRiTE試験; アバスチン

アバスチンを含む一次治療により、病勢が進行した後も、化学療法を変えて、アバスチンを併用する(!?)



Grothey, ASCO 2007

進行再発大腸癌化学療法の進歩

生存期間中央値(Overall survival)

本日の内容

- 進行・再発大腸がんの治療とアバスチン
- アバスチンの国内データ～有効性と安全性～
- アバスチンとバイオマーカー

国内安全性確認試験(JO18158試験)

<目的>進行・再発結腸・直腸癌に対するBV + FOLFOX4併用療法の安全性の検討

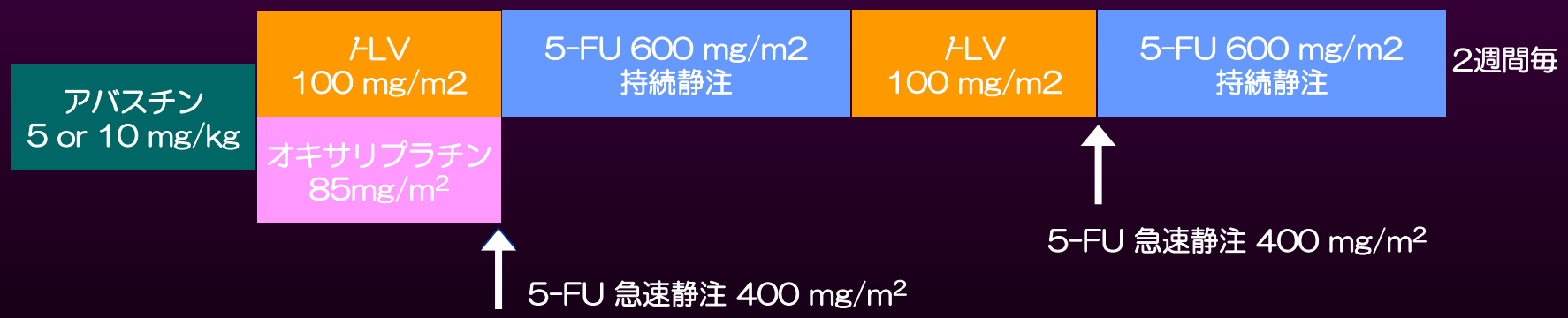
<選択基準>PS=0～1, 20-74歳,

<除外基準>癌性体腔液，脳転移, 手術後28日以内，出血傾向，凝固異常（INR≧1.5），
ポート設置7日以内，コントロール不能高血圧，G2以上の心疾患,
G1以上の末梢神経障害等

<BV投与量> 初回治療例　5 mg/kg/2W, 二次治療以降例 10 mg/kg/2W

<主要評価項目>安全性

<副次的評価項目>血清中BV濃度及びバイオマーカー濃度（VEGF, 抗BV抗体）
有効性（腫瘍縮小効果）



国内安全性確認試験(JO18158試験)

	アバスチン 5 mg/kg群 （N = 34）＊ （一次治療例）	アバスチン 10 mg/kg群 （N = 23）＊ （二次治療以降例）
CR	-	-
PR	27 （79.4%）	11 （47.8%）
SD	7 （20.6%）	12 （52.2%）
PD	-	-
奏効率（%）	79.4	47.8
95%CI	62.1 – 91.3	26.8 – 69.4

	N = 38	N = 25
PFS	13.6ヶ月（414日）	9.7ヶ月（294日）
95%CI	252 - 458日	216 - . 日
観察期間中央値	252.5日	170.0日

＊RECISTに基づく標的病変を有する被験者のみ

JO18158試験：アバスチンに特徴的な有害事象（グレード3以上）

	5 mg/kg群	10 mg/kg群
高血圧	2/38*1)	6/26*1)
出血	0/38	0/26
蛋白尿	0/38	1/26
消化管穿孔	3/38*2,3)	0/26
動脈血栓症	1/38*3)	0/26
静脈血栓症	1/38*3)	0/26

*1）治療薬にてコントロール可能であり，中止を要するものではなかった。
*2）虫垂穿孔1例を含む
*3）消化管穿孔の3例中2例，動脈・静脈血栓症の各1例は治験終了後に発現したものであり，グレードの判定 はなされていないが，重篤と判断されているため集計に含めた。

日本臨床腫瘍学会　2008

特定使用成績調査概要

- 調査対象：アバスチンを投与した癌患者（全例）
- 調査目的：
  ① 消化管穿孔、腫瘍関連出血が海外臨床試験等と同様の発現であるかを確認
  ② 5mg/kg/2w、10mg/kg/2w投与症例の用量反応性について分析、検討
  ③ 使用実態下における副作用の発現状況を把握
  ④ 有効性の確認（生存期間、奏効率）
- 目標症例数：2500例
- 登録期間：2007年6月11日-2007年11月9日
- 観察期間：投与開始～6ヶ月
- 国内使用経験が少ないため、早期に国内副作用情報の把握、情報提供を実施する
- 発売1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後に一斉回収を行う

中間集計の概要

- 集計対象：1,018例
  - 2008年3月7日までに経過観察期間を経過し、回収された調査票データ
    ※再調査未完了症例を含みます。

- 中間集計結果
  - 患者背景
  - 前治療
  - 投与前臨床検査値
  - 投与状況（アバスチンおよび併用化学療法）
  - 効果・転帰
  - 適正使用状況
  - 副作用発現状況

特定使用成績調査　中間集計①
ー患者背景ー

性別	男／女	608／410
年齢	平均値 59.9±10.9、中央値 60 18歳ー86歳、65歳以上 368	
癌腫	結腸癌／直腸癌／結腸・直腸癌	598／413／7
治療ステージ	1次／2次／3次	419／577／22
P.S	0／1／2／3≦	800／202／16／0
原発巣	有／無	169／837
転移巣	有／無 →局所／肺／肝／腹膜／リンパ節／骨／その他	1009／4 121／398／582／167／257*／59 ／60 ＊骨盤内除く

集計対象：1018例（2008年3月7日までに経過観察期間を終了し調査票が回収された症例）

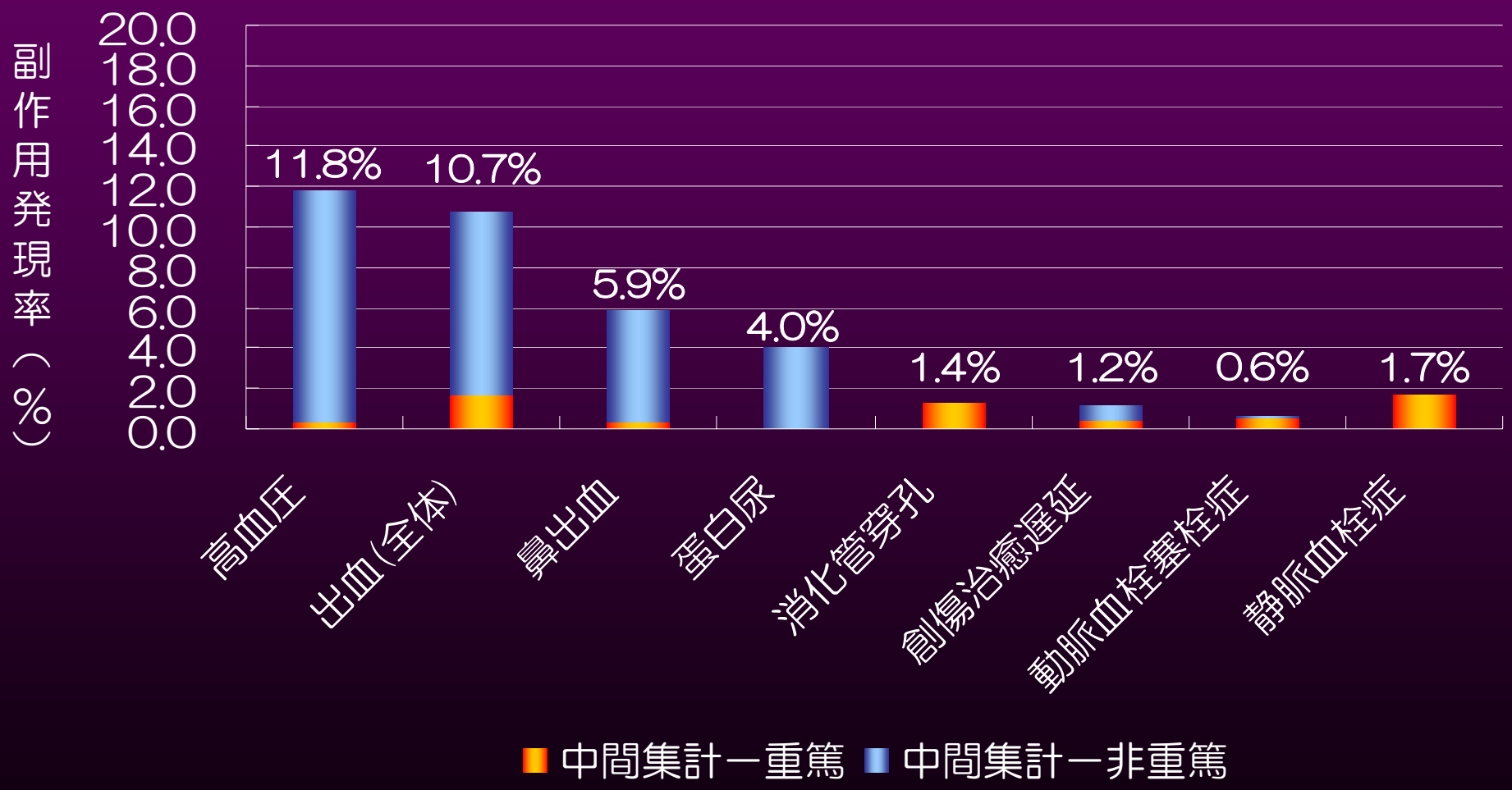
特定使用成績調査　中間集計②
ー副作用発現症例の患者背景ー

		登録例数	副作用発現例数 合計（重篤/非重篤）		副作用発現率注）
性別	男性	608	367	（105/327）	60.36%
	女性	410	259	（73/232）	63.17%
年齢	20歳未満	1	1	（1/0）	100.00%
	20歳以上65歳未満	649	393	（113/355）	60.55%
	65歳以上	368	232	（65/204）	63.04%
治療ステージ	1次治療	419	249	（76/221）	59.43%
	2次治療	577	362	（99/324）	62.74%
	3次治療以上	22	15	（3/14）	68.18%
本剤投与量（初回投与時）	5mg/kg	910	556	（151/501）	61.10%
	10mg/kg	87	60	（24/50）	68.97%

注）各背景における副作用発現率

特定使用成績調査　中間集計③
ー主な副作用発現状況ー

中間集計対象：1018例
全副作用：626例2271件（61．5%）、重篤178例303件（17．5%）



国内外での重篤な有害事象の比較

	特定使用成績調査		安全性確認試験		海外臨床試験※1					海外市販後試験※1	
	中間集計	全例	FOLFOX4		5mg/kg			10mg/kg		First-BEAT	BRiTE
	全ﾚｼﾞﾒﾝ	全ﾚｼﾞﾒﾝ	ｱﾊﾞｽﾁﾝ 5mg/kg n=38	ｱﾊﾞｽﾁﾝ 10mg/kg n=26	NO16966	AVF2107g	AVF2192g	E3200		全ﾚｼﾞﾒﾝ	全ﾚｼﾞﾒﾝ
	全用量 n=1018	全用量 n=2712			FOLFOX +ｱﾊﾞｽﾁﾝ n=341	IFL +ｱﾊﾞｽﾁﾝ n=392	5FU/LV ＋ｱﾊﾞｽﾁﾝ n=100	FOLFOX +ｱﾊﾞｽﾁﾝ n=287	ｱﾊﾞｽﾁﾝ 単独※3 n=234	全用量 n=1295	全用量 n=1968
高血圧	0.29	0.26	5.3	23.1	3.2	12.5	15.0	6.2	7.3	0.5	16.4※2
出血 (全体)	1.67	1.22	0.0	0.0	2.1	3.4	5.0	3.7	3.0	0.8	1.9
蛋白尿	0.00	0.07	0.0	3.8	0.9	0.8	1.0	0.7	0.0		
消化管穿孔	1.38	0.77	2.6	0.0	0.3	2.0	2.0	1.7	1.7	0.7	1.7
創傷治癒遅延	0.39	0.29	0.0	0.0	0.0	8.3	33.3	0.0	0.0	0.3	1.2
動脈血栓塞栓症	0.49	0.29	0.0	0.0	0.9	3.4	9.0	1.0	0.8	0.6	2.1
静脈血栓症	1.67	1.07	2.6	0.0	9.4	15.3	8.0	3.4	0.4	1.0	

※1 海外臨床試験・海外市販後試験結果は重篤な有害事象の発現率
※2 治療を要する高血圧（Grade2を含む）」＜参考＞すべての重篤な副作用：12.0%
※3 アバスチン単剤使用は国内未承認

本日の内容

- 進行・再発大腸がんの治療とアバスチン
- アバスチンの国内データ～有効性と安全性～
- アバスチンとバイオマーカー

USA TODAY, June 2, 2008
(2008年米国腫瘍学会期間中)

*K-ras*遺伝子は、分子標的薬の効果予測因子?
それとも、抗EGFR抗体の無効予測因子?

Health

There's good news from the c

That finding — along with similar results in three other recent studies — will change the way Erbitux is used, says Leonard Saltz, an expert in colorectal cancer at New York's Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, who was not involved in the new study.

Saltz says the studies will save patients from the unnecessary expense and side effects.

"It isn't necessarily the news we would like," Saltz says. "But it's good news that we can protect a substantial portion of patients from this drug."

Today, however, it's clear that EGFR has no effect on whether Erbitux works or doesn't, Saltz says. The KRAS gene is a much better marker.

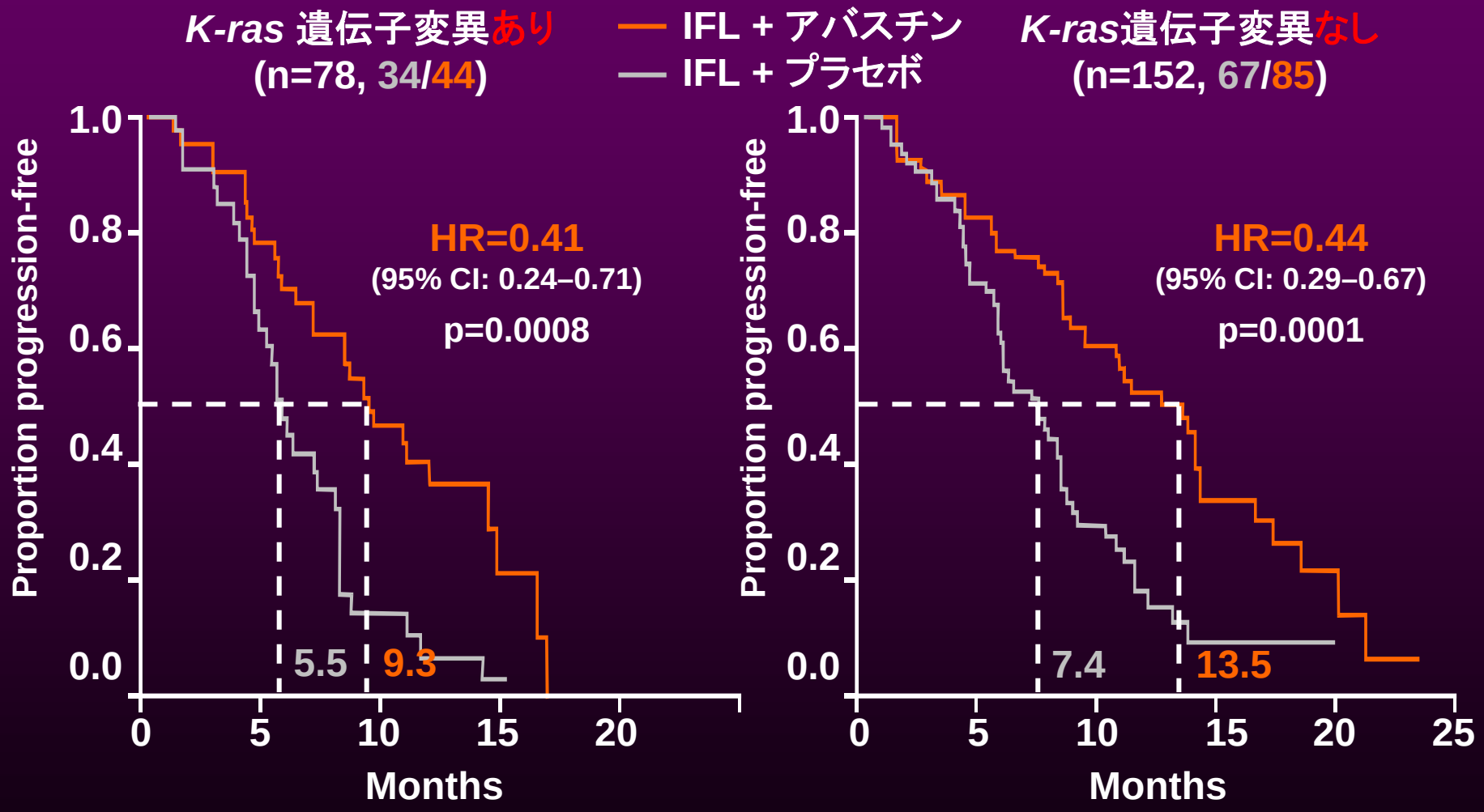
patients with genetic marker

A new study shows which colorectal cancer patients may benefit from a drug — and which would be better off without it.

Arsenal of drugs

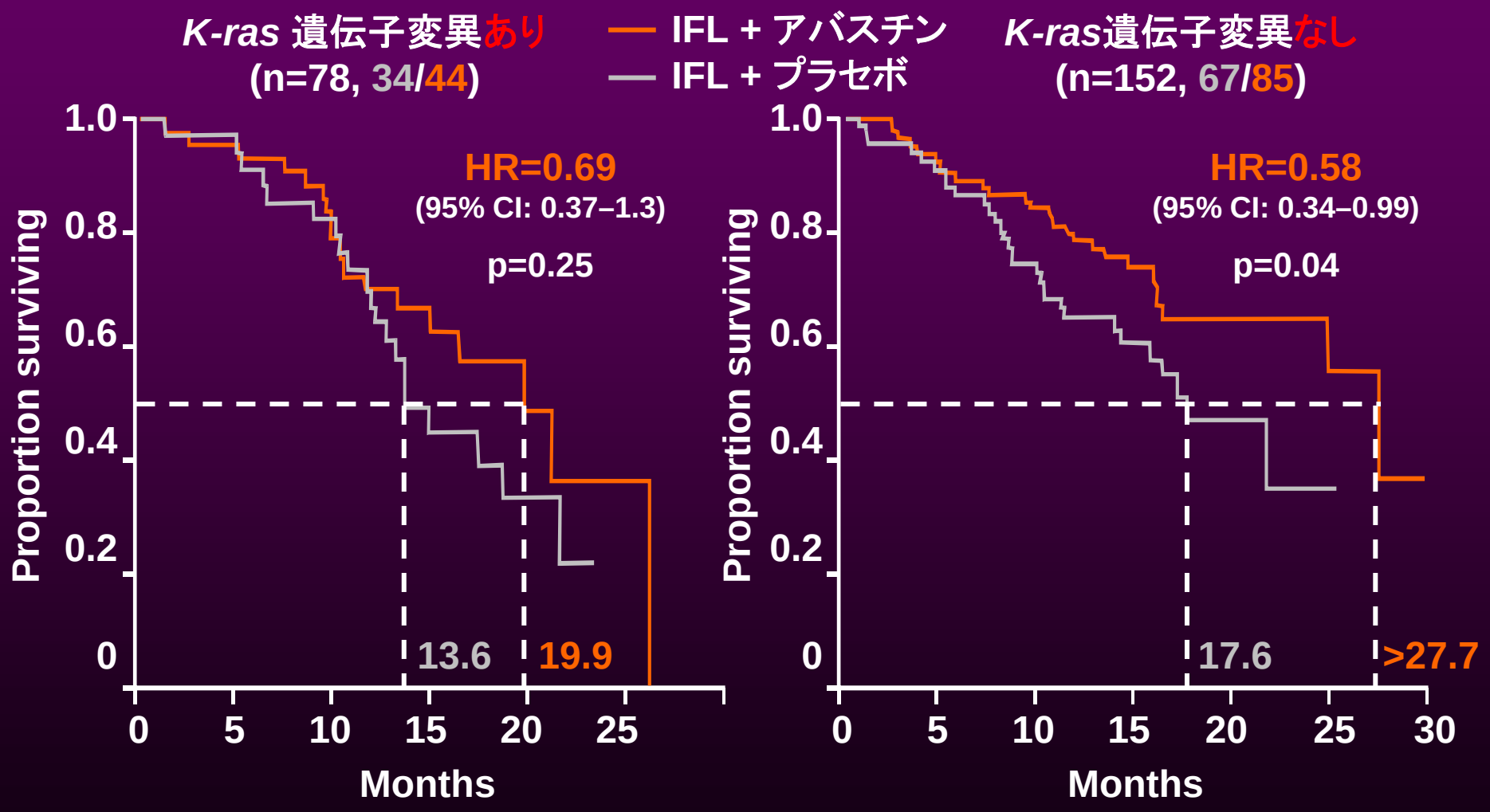
There were no new drugs for advanced colorectal cancer from

K-ras遺伝子変異の有無別 アバスチンの上乗せ効果; PFS



Hurwitz, WCGIC 2008

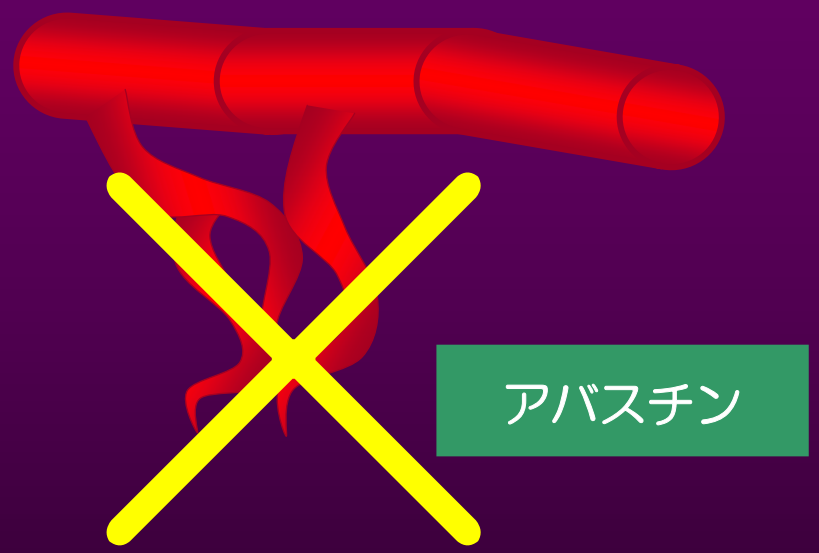
K-ras遺伝子変異の有無別 アバスチンの上乗せ効果; OS

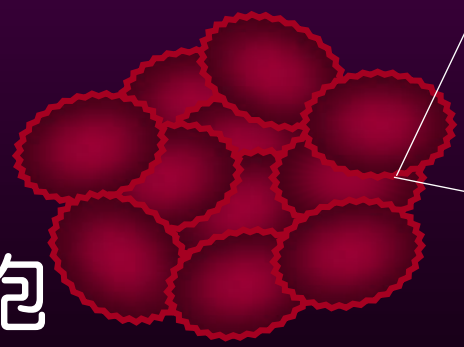


Hurwitz, WCGIC 2008

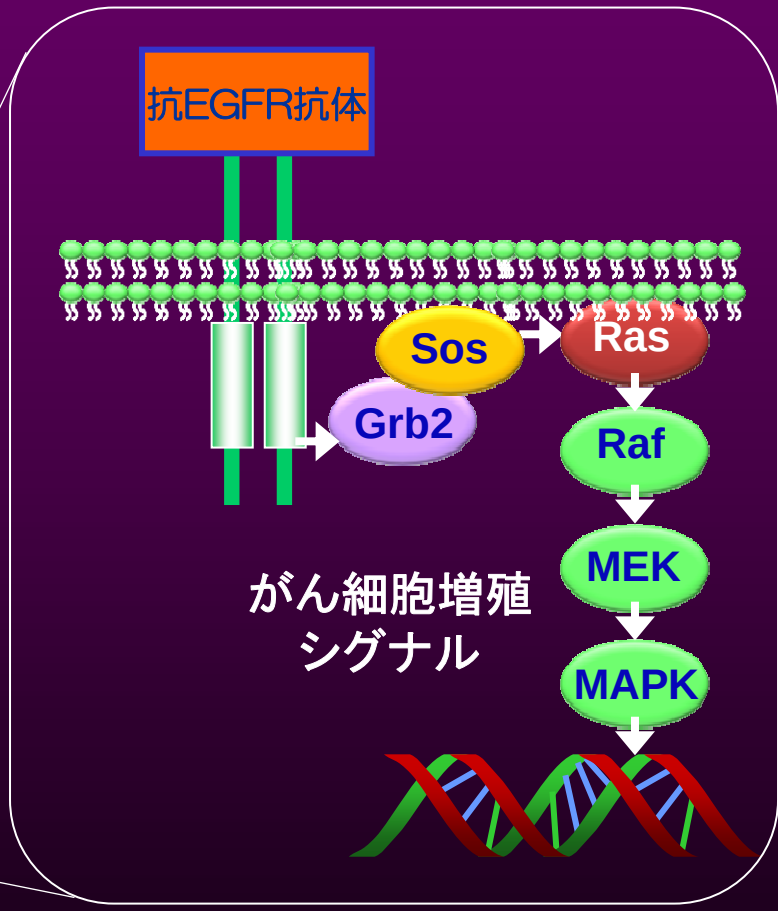
アバスチンと抗EGFR抗体

がん細胞の外　　がん細胞の内





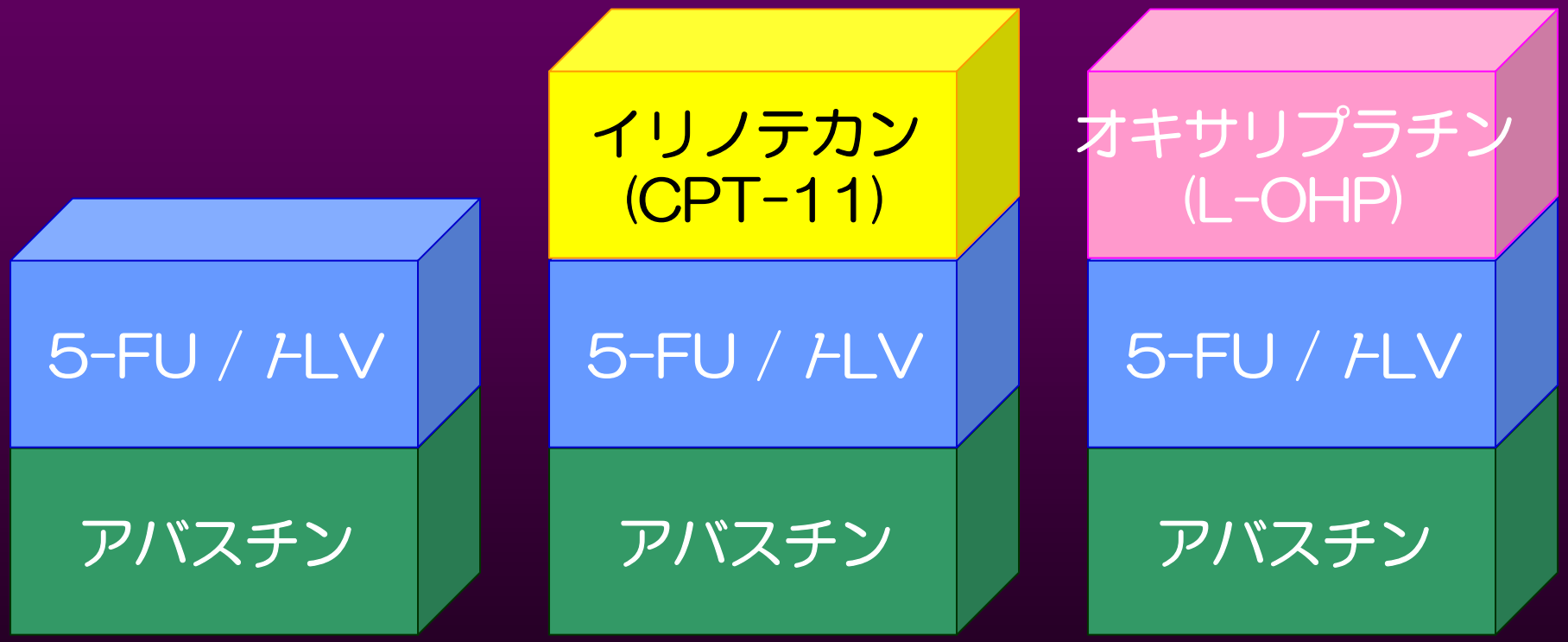
がん細胞



アバスチンと抗EGFR抗体は、
作用機序が全く異なります！

進行・再発大腸がんの標準療法

アバスチンは、進行・再発大腸がんのベース薬！



アバスチン/
5-FU/l-LV療法

アバスチン/ IFL療法
アバスチン/ FOLFIRI
療法

アバスチン/
FOLFOX療法

まとめ

- 抗VEGF抗体アバスチンは大腸がんに有効なベース薬である。

- アバスチンは、一次治療および二次治療として有効な化学療法と併用することにより延命効果が得られ、進行・再発大腸がんのベース薬を担っている。

- 日本人における大規模調査(中間集計)において、アバスチンの忍容性が確認された。

- *K-ras*遺伝子変異ありの大腸がん患者に、抗EGFR抗体は効き難いが、アバスチンは*K-ras*遺伝子変異ありにも、変異なしにも同様に有効である。