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

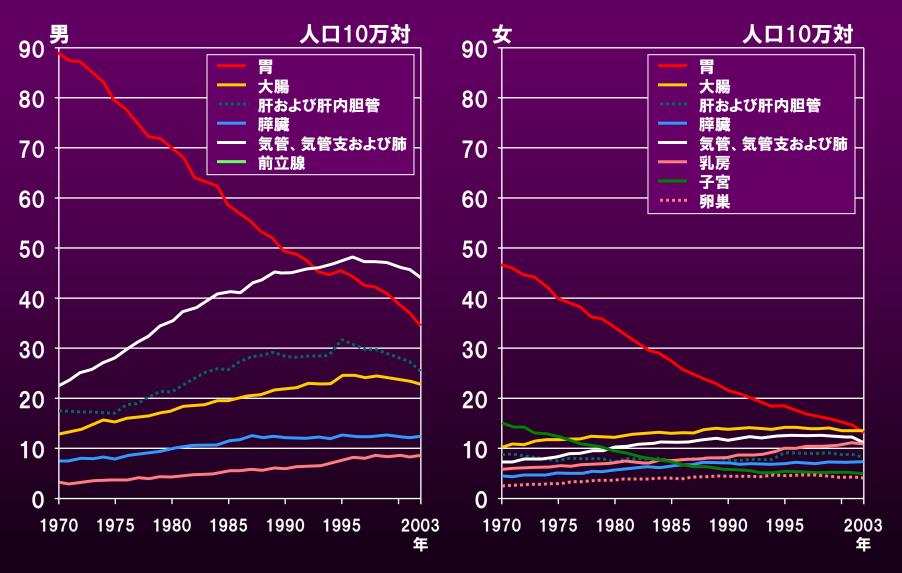
本日の内容

■進行・再発大腸がんの治療とアバスチン

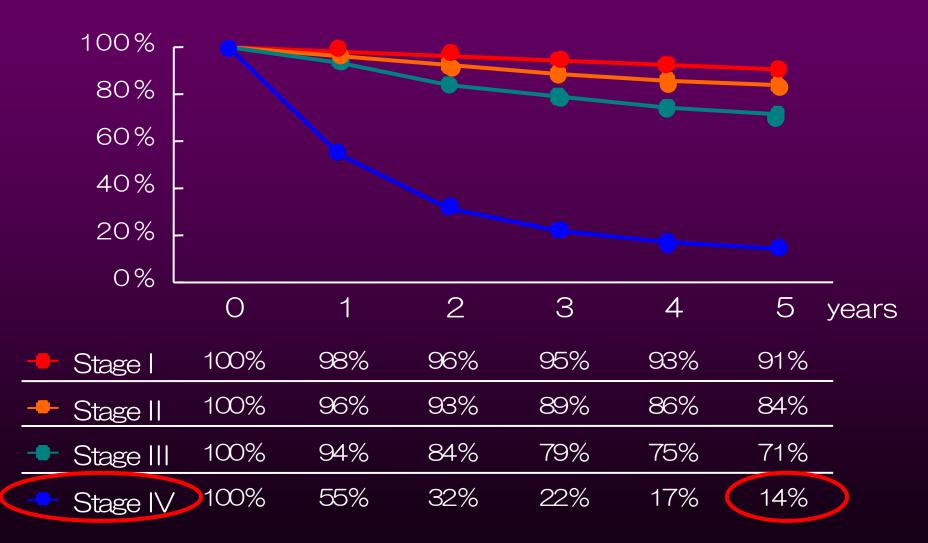
■アバスチンの国内データ~有効性と安全性~

■アバスチンとバイオマーカー

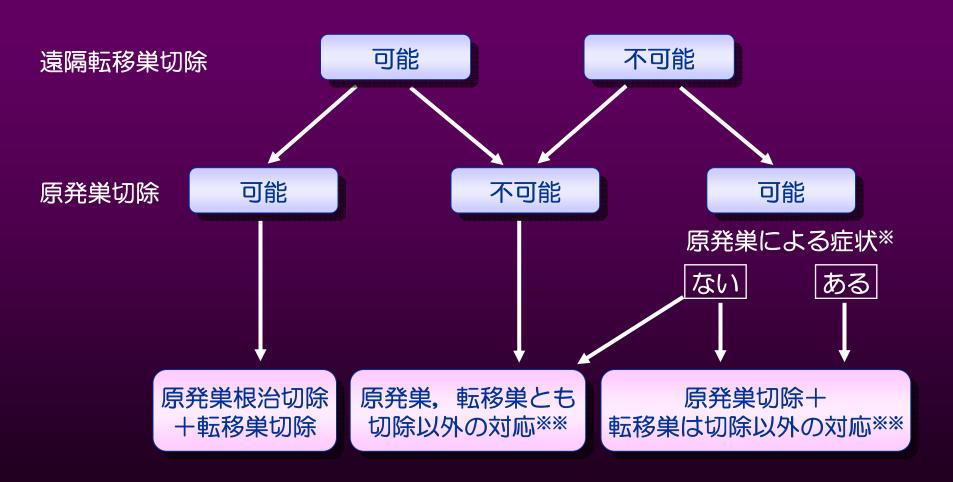
調整死亡率の推移



結腸がんにおける ステージ別生存率 (1991-1994)



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、穹迳・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

1957

1990

2000~

修薬

2004~



進行・再発大腸がんの化学療法



2007年6月

アバスチン

5-FU / *I*-LV

5-FU/*F*LV/ アバスチン療法 アバスチン

イリノテカン (CPT-11)

5-FU / *I*-LV

IFL/アバスチン療法 FOLFIRI/ アバスチン療法 アバスチン

オキサリプラチン (L-OHP)

5-FU / *I*-LV

FOLFOX/ アバスチン療法

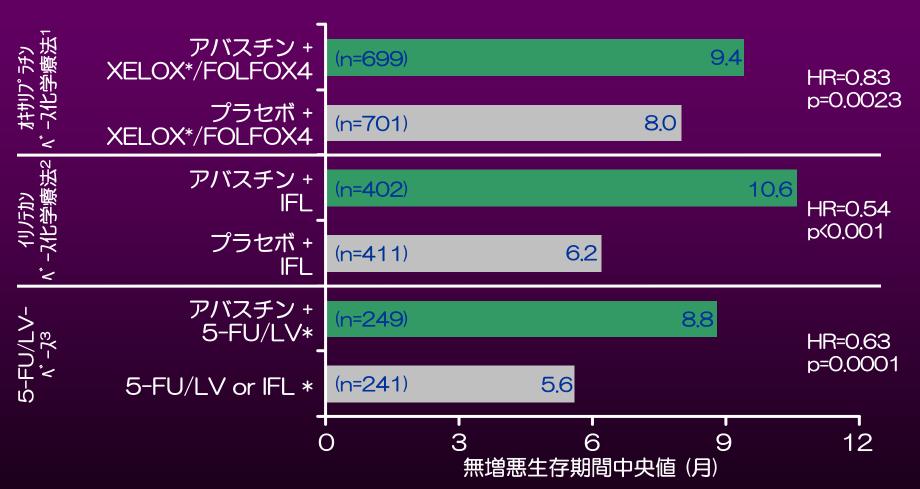
抗VEGF療法の作用

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

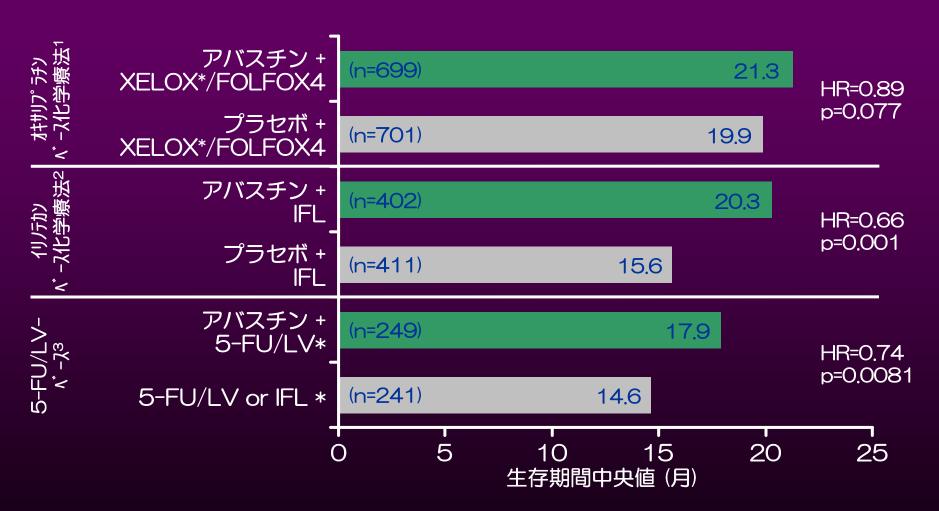


*Combined analyses: included two phase II trials and one phase III study HR = ハザード比

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

* 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

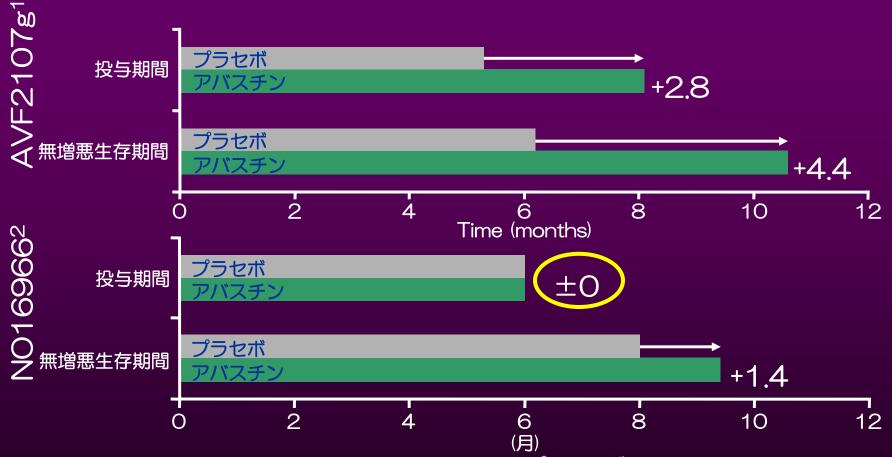
アバスチンの上乗せ効果; OS



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

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

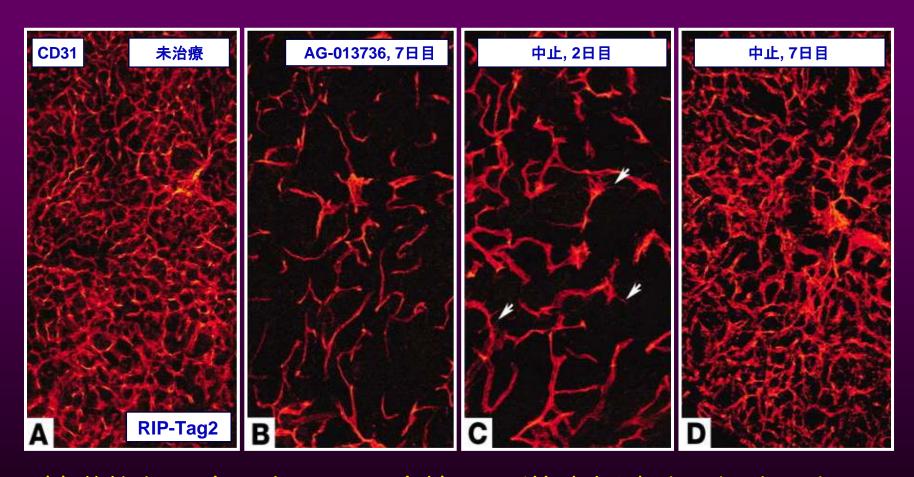


PDまで治療を継続していたのは、プラセボ群の47%に対し、 アバスチン群では29%だった。

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

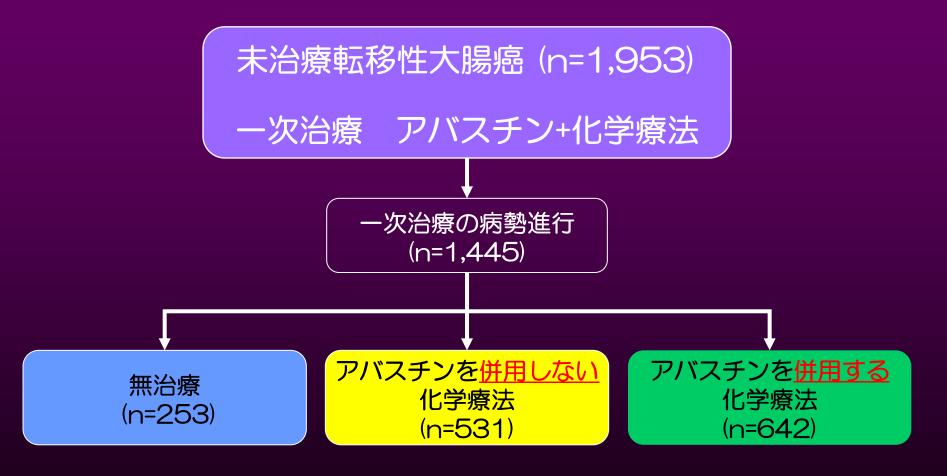
¹Hurwitz, NEJM 2004; ²Saltz, ASCO GI 2007

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

アバスチンの投与期間; いつまで? BRiTE試験

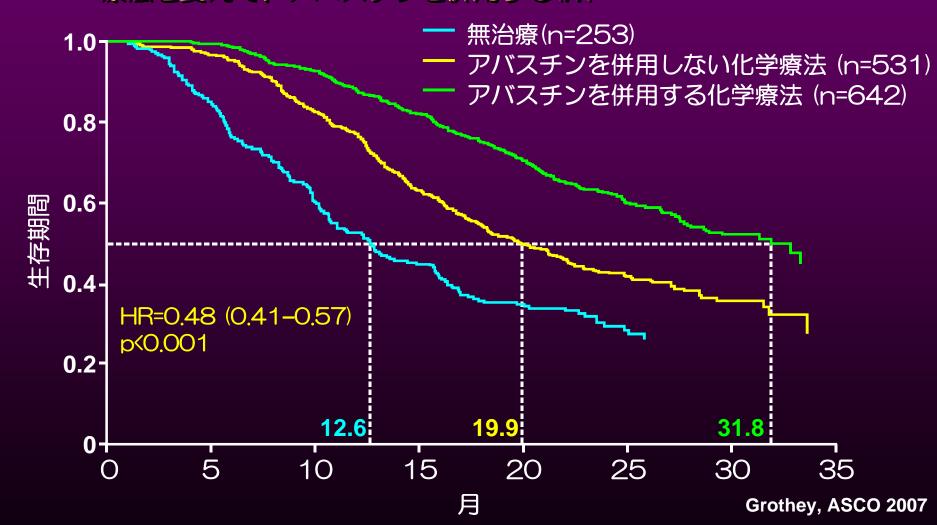


死亡: 932

観察期間中央値: 19.6ヶ月

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(!?)



進行再発大腸癌化学療法の進歩

生存期間中央値(Overall survival)

	対処療法(BSC)
Saltz <i>NEJM 2000</i>	5-FU急速静注 12.6
Douillard <i>Lancet 2000</i>	5-FU持続静注 14.1
Saltz <i>NEJM 2000</i>	CPT-11/5-FU急速静注 14.8
Douillard <i>Lancet 2000</i>	CPT-11/5-FU持続静注 17.4
Goldberg JCO 2004	L-OHP/5-FU持続静注 19.5
Hurwitz <i>NEJM 2004</i>	CPT-11/5-FU急速静注/アバスチン 20.3
Tournigand <i>JCO 2004</i>	CPT-11/5-FU持続静注→L-OHP/5-FU持続静注 21.5
Hurwitz <i>NEJM 2004</i>	CPT-11/5-FU急速静注/アバスチン→L-OHPレジメン 25.1
Kozloff <i>ASCO GI 2007</i>	Any化学療法/アバスチン 27.1
Grothey ASCO 2007	Any化学療法/アバスチン→増悪後のアバスチン継続療法

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)

K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	アバスチン 10 mg/kg群						
	(N = 34) *	(N = 23) *						
	(一次治療例)	(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⊟	216 ⊟						
観察期間中央値	252.5⊟	170.0⊟						
ルロCOIOTに甘べく無的点亦た左オフが除来のユ								

^{*}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。

特定使用成績調查概要

- __ 調査対象:アバスチンを投与した癌患者(全例)
- - 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

- <mark>→</mark>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。
- 一中間集計結果
 - ▶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

特定使用成績調查 中間集計① 一患者背景一

性別	男/女	608/410					
年齢	平均值 59.9±10.9、中央值 60						
一一团	18歳-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					
	有/無	1009/4					
転移巣	H/ 灬 →局所/肺/肝/腹膜/リンパ節/骨/そ の他	121/398/582/167/257* /59/60 *骨盤内除<					

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)

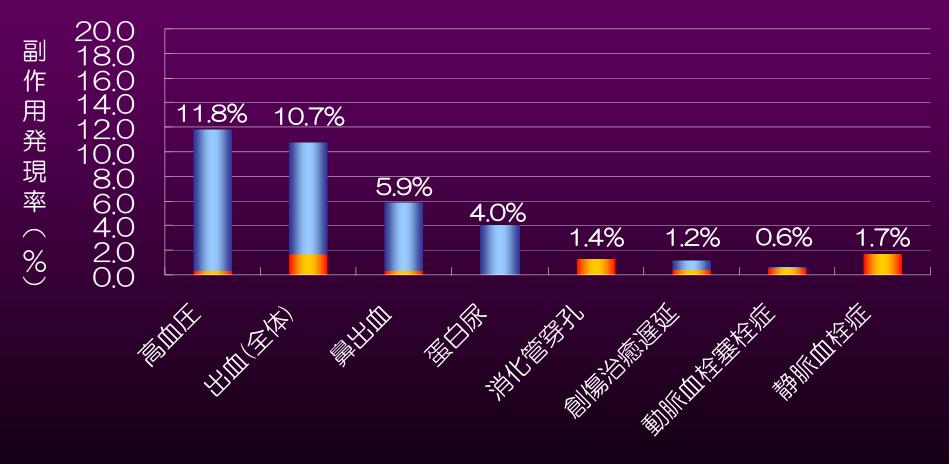
特定使用成績調査 中間集計② ー副作用発現症例の患者背景ー

			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%	
工力リ	女性	410	259	(73/232)	63.17%	
	20歳未満	1	1	(1/0)	100.00%	
年龄	20歳以上65歳未満	649	393	(113/355)	60.55%	
	65歳以上	368	232	(65/204)	63.04%	
	1次治療	419	249	(76/221)	59.43%	
治療 ステージ	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	5mg/kg	910	556	(151/501)	61.10%	
(初回投与時)	10mg/kg	87	60	(24/50)	68.97%	

特定使用成績調査 中間集計③ -主な副作用発現状況-

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%)



■中間集計一重篤 ■中間集計一非重篤

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
	全レジメン	全レジメン	コル゛コイン	アバスチン	NO16966	AVF2107g	AVF2192g	E3200		全レジメン	全レジメン
	全用量 n=1018	全用量 n=2712	アハ゛スチソ 5mg/kg n=38	10mg/kg n=26	FOLFOX +アバスチン n=341	IFL +アバスチン n=392	5FU/LV +アバ スチン n=100	FOLFOX +アバスチン n=287	アバスチン 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	8.0	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)

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."

the America, Society

vival chance

cer patients, Abbruzzese says.
Gemzar's side effects are usual
relatively mild, causing fatigue for
day or two after therapy, Abbruzzese says. It also can increase the
risk of infection and bleeding and

cause nausea, vomiting, hair thinning, rash, sy legs, and nu the fingers a

maker, Eli Lil In this stu taking Gemz life about th

feel much b their sympt loss or pain, an extra six feel well cor bruzzese say zar's mild ef fects if the there's no co 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?

patients with genetic marker

A new study shows which colrectal cancer patients may benefit om a drug — and which would be ter off without it. e drug Erbitux doesn't work in

Arsenal of drugs
There were no new drugs for advanced colorectal cancer from

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

preast c

lowed the patients long enough to know whether Zometa helpwomen live longer and that man doctors may wait to see whethe other studies confirm the results.

marker.

In this study, women had an average age of 44 and had a low over all risk of relapse. All had under gone surgery and had cancers tha respond to bormones, Gnart says, About 98% of patients like thest survive five years or more.

Gnant says women taking Zometa, which is commonly used when cancer has spread to the bone, had no serious side effects. Although hisphosphonates are taken to build bone mass, large intravenous does – bigger than those used in the study – also increase the risk of rot Memorial Sloan Center, who was at involved in the

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."

costs about \$5,000, which doesn't include related expenses. A similar drug, Vecribix, costs \$4,000, Saltz says. Like Erbitux, studies suggest that Vectibix also works only in patients without the KRAS mutation has record

Testing for the mutation cost: much less — \$500 to \$1,000, Salts says. ents without the mutation me benefit from Erbitus, About 60% of patients on d their tumors shrink by sort cording to the study, comsire with 43% of those who took

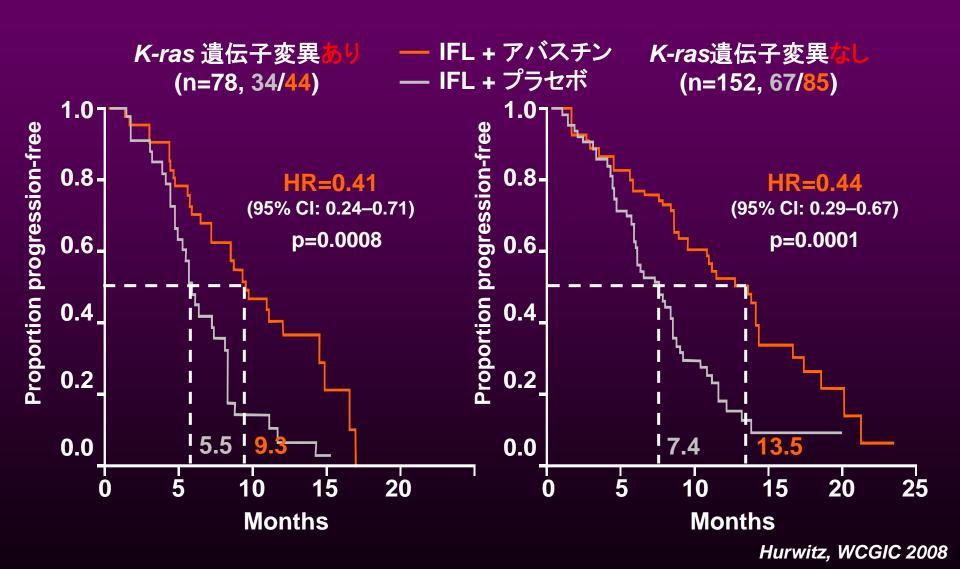
nly F FIRI.

Dock of two learned a lot about rbitux sins of was approved four ears ago, San cays.

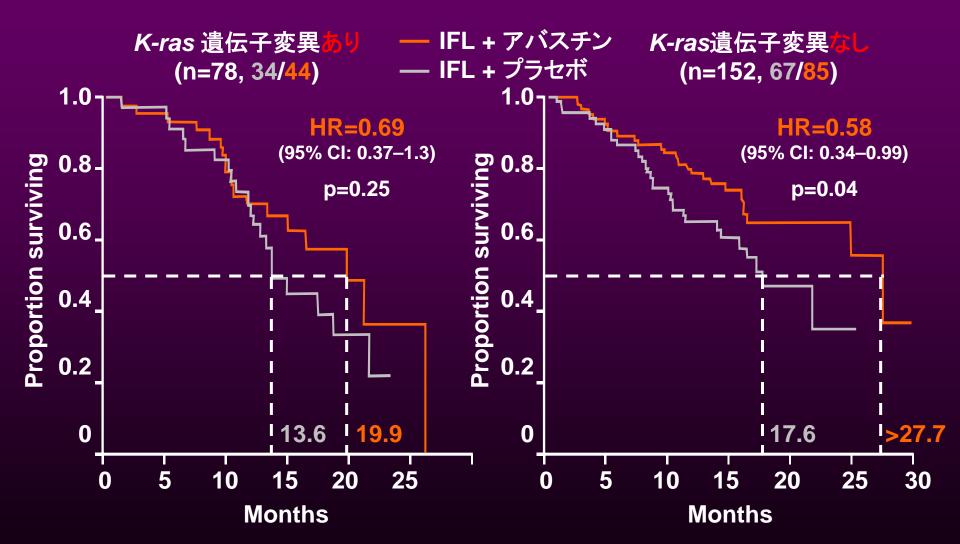
The Food a Drug Administraion approved bitus in patients whose tumors we lots of a protein called EG Doctors hoped that the protein ould serve as a "marker," show which patients

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

K-ras遺伝子変異の有無別アバスチンの上乗せ効果; PFS

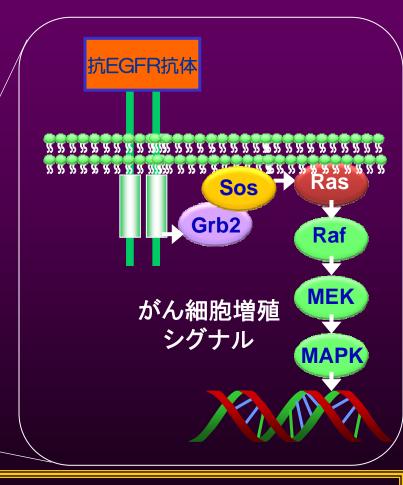


K-ras遺伝子変異の有無別アバスチンの上乗せ効果; OS



アバスチンと抗EGFR抗体 <u>がん細胞の外</u>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!

5-FU / *H*LV

アバスチン

イリノテカン (CPT-11)

5-FU / *I*-LV

アバスチン

オキサリプラチン (L-OHP)

5-FU / *I*-LV

アバスチン

アバスチン/ 5-FU/*H*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。