

第4回大腸がん市民公開講座

2013年4月21日(日)午後1時～5時 アクトシティ浜松 コンgressセンター4階

“ここまで進んだ！大腸がんの薬物療法”

◆基調講演◆

大腸がんの最新抗がん剤治療

～分子標的、個別化、医療費の視点から～



国立がん研究センター中央病院
消化管内科 島田安博

1

今日の話題

- 大腸がんは増えているのか？
- 大腸がん治療ガイドライン: 標準治療とは
- 分子標的薬のインパクト
- 個別化医療の可能性
- OS(生存時間)とClinical value(患者の価値観)
- 高騰する医療費

2

癌の疫学 がんの統計2012年版

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 罹患数(2007) <ul style="list-style-type: none"> 全癌 704,090(100%) ① 胃 117,320(16.7%) ↓ ② 大腸 109,140(15.5%) <ul style="list-style-type: none"> 結腸 71,194(10.1%) 直腸 37,946(5.4%) ③ 肺 93,402(13.3%) <p>男性:胃>肺>大腸
女性:乳>大腸>胃</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 死亡数(2011) <ul style="list-style-type: none"> 全癌 357,305(100%) ① 肺 70,293(19.7%) ② 胃 49,830(13.9%) ↓ ③ 大腸 45,744(12.8%) <ul style="list-style-type: none"> 結腸 31,050(8.7%) 直腸 14,694(4.1%) <p>男性:肺>胃>大腸
女性:大腸>肺>胃</p> |
|---|--|

3

(6)

対がん協会報

2013年4月1日

「がん検診 いつ受けるの? 今でしょ!!」 2013年度のがん征圧スローガン決定

今年度のがん征圧スローガンが「がん検診 いつ受けるの? 今でしょ!!」に決まった。

日本対がん協会が審査委員会を開催し、全国の支部から寄せられた158作品について議論を重ねた。その結果、鹿児島県民総合保健センター(鹿児島県支部)の

徳重美保子さんの作品が最優秀作に選ばれた。

現在大流行している、東進ハイスクール講師・林修先生の「いつやるか? 今でしょ!!」というフレーズとの類似性について、審査委員会でも議論になり、賛否が分かれた。しかしながら低

上を訴求する力が強いと判断された。

がん征圧月間の9月に札幌市で開かれる「がん征圧全国大会」で表彰されるほか、対がん協会の年間スローガンとして協会のポスターや出版物などで活用される。

◇

優秀作には、次の2作品が選ばれた。

「2人に1人って私かも 早期発見がん検診」(群馬県支部 山口泰子さん)

「健康は 自分で勝ち取る 金メダル」(石川県支部 三浦真寿美さん)

がん検診を受けない理由

「受ける時間がない」2人に1人

「がんだと分かるのがこわい」3人に1人

内閣府「がん対策に関する世論調査」

4

今日の話題

- 大腸がんは増えているのか？
- 大腸がん治療ガイドライン: 標準治療とは
- 分子標的薬のインパクト
- 個別化医療の可能性
- OS(生存時間)とClinical value(患者の価値観)
- 高騰する医療費

5



6

「標準治療」とは

- 大腸がんに対して一定の条件を満たす患者であれば、誰がどこの病院で行っても均一で最も優れた治療成績（生存期間の延長など）を再現性をもって示すことができる治療法。
- 現時点で、最もお勧めできる治療法である。
- 参考資料として、「治療ガイドライン」

7

大腸がんの薬物療法

- 術後補助化学療法
 - 術後に行う再発抑制を目指した薬物療法
 - “治癒させる”ことが目標
- 切除不能・進行再発がんに対する薬物療法
 - 肝、肺などの転移巣の増大をコントロールするための薬物療法
 - “症状コントロール”が目標

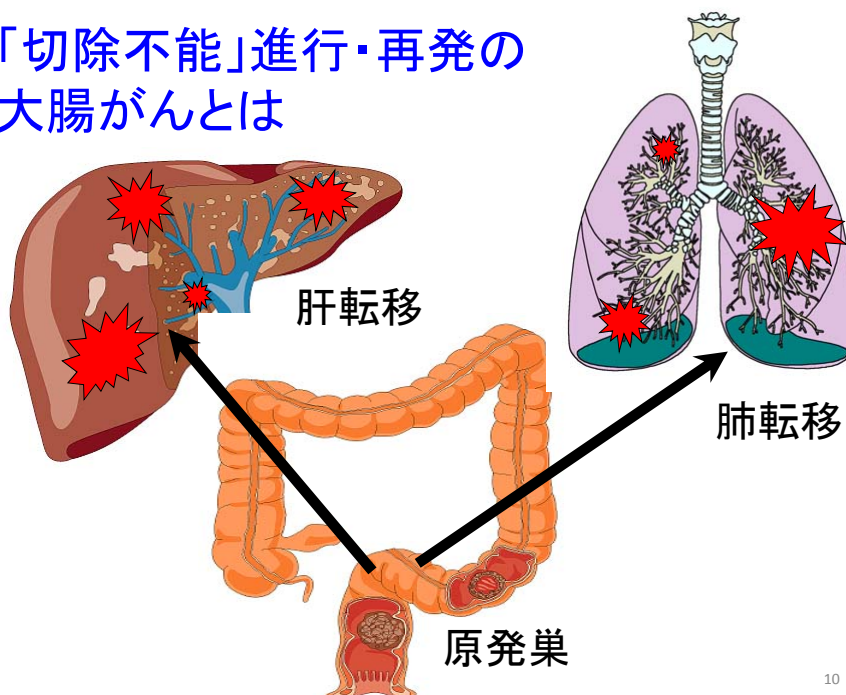
8

「切除不能」進行・再発大腸がん

- 大腸がん原発巣
- 肝転移
- 肺転移
- 「切除不能」とは
 - － 癌組織を残さずに取りきることができない。
 - 多発している。両側に病変がある。
 - － 切除した臓器の機能を残すことができない。
 - 転移病巣が巨大である。
 - － 原発巣切除後、早期に出現した転移を認める。
 - 見えない転移が存在している可能性がある。

9

「切除不能」進行・再発の大腸がんとは



10

健康な肝臓CT像



11

大腸がん肝転移のCT像



肝臓のなかに黒く見える多発性転移病変。
両葉の大半を占める。肝臓全体が大きく腫大。

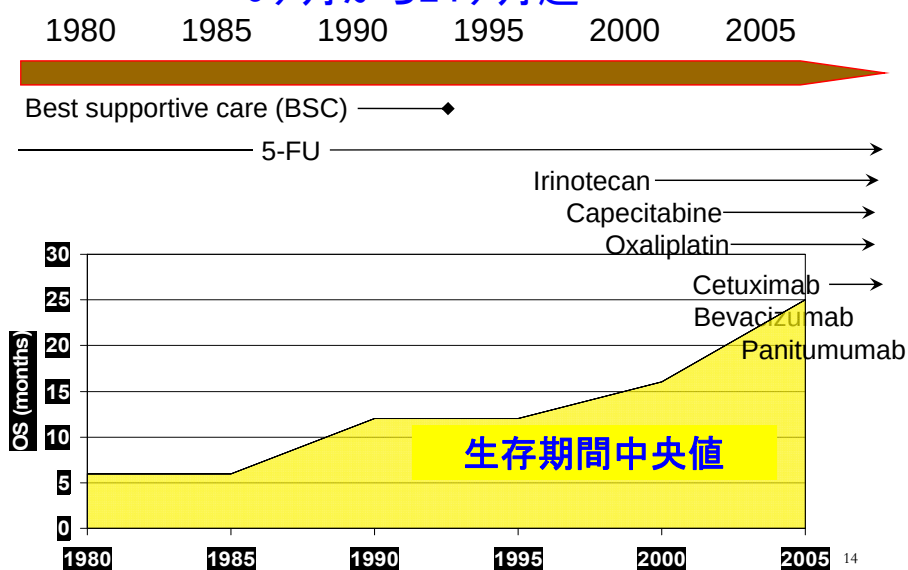
12

「切除不能」進行・再発大腸がん 治療の目指すところは、

- 大腸原発巣や肝転移、肺転移などの転移巣の腫瘍増大をコントロールする。
- 完全に消失させて治癒させることは現時点ではできない。
- 最近では多くの患者さんで一定期間の症状コントロールが実現できるようになりました。
- 従来よりも、明らかに長期間生存するようになりました。

13

切除不能・進行再発大腸がんの治療成績 ～ 6ヶ月から24ヶ月超へ ～



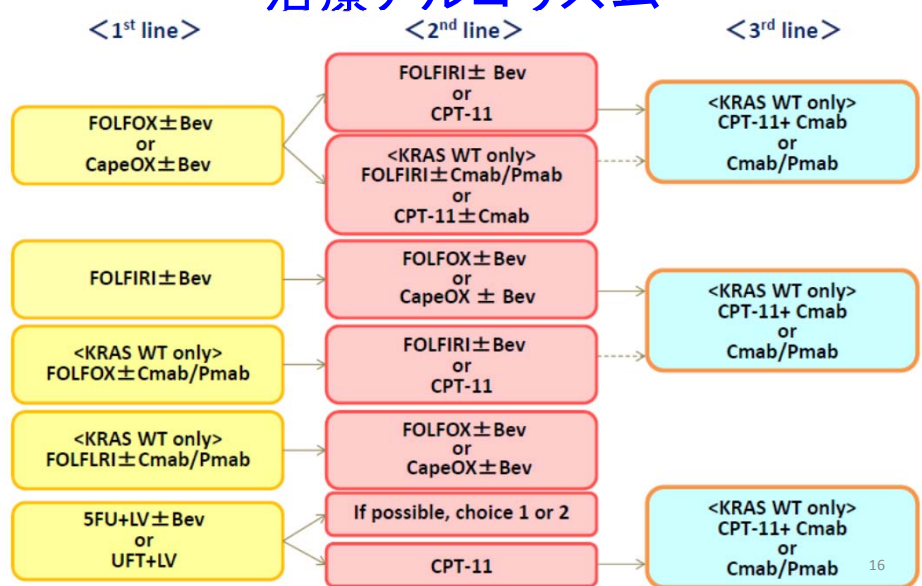
14

切除不能・進行再発大腸がん に対する薬物療法

- 2005年版: FOLFOX, FOLFIRI, IFL, FL, UFT/LV
- 2009年版:
 - FOLFOX±Bmab, FOLFIRI±Bmab, FL±Bmab, UFT/LV
 - 2次治療でIRI+Cmab, Cmab
- 2010年版:
 - ① FOLFOX/CapeOX±Bmab, FOLFIRI±Bmab;
 - ② KRAS-WT: FOLFOX±Cmab/Pmab, FOLFIRI±Cmab/Pmab;
 - ③ FL±Bmab, UFT/LV

大腸癌治療ガイドライン2010年版

切除不能・進行再発大腸がんの 治療アルゴリズム



ドラッグ・ラグは解消されたか？

- 5-FU/ロイコホリン、オキサリプラチン、カペシタビンなどの国内承認が海外よりも大幅に遅れた事実。
- 患者団体を中心に早期承認の強い要望
- 分子標的薬は海外先行開発、国内安全性試験、承認、市販後全数調査で、国内臨床への浸透が遅れた。
- 国際共同治験への早期参加により、承認時期の遅れは解消されつつある。

17

今日の話題

- 大腸がんは増えているのか？
- 大腸がん治療ガイドライン: 標準治療とは
- 分子標的薬のインパクト
- 個別化医療の可能性
- OS(生存時間)とClinical value(患者の価値観)
- 高騰する医療費

18

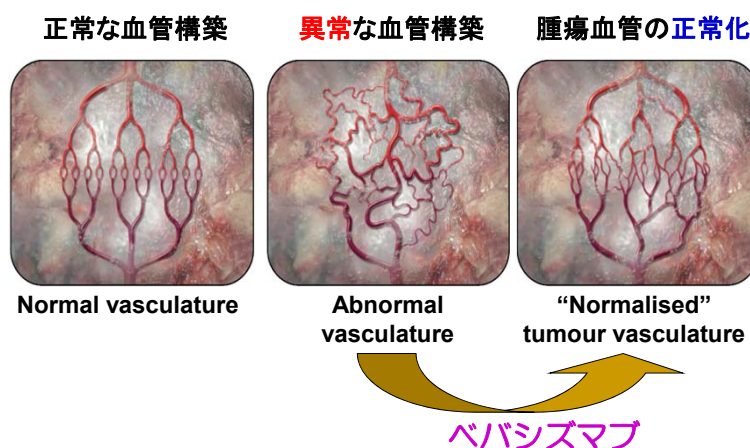
大腸がんにも有効な分子標的薬



- 抗VEGF抗体
ベバシズマブ(アバスチン®)
– 血管新生阻害作用
- 抗EGFR抗体
セツキシマブ(アービタックス®)
パニツムマブ(ベクティビックス®)
– K-RAS遺伝子野生型に有効

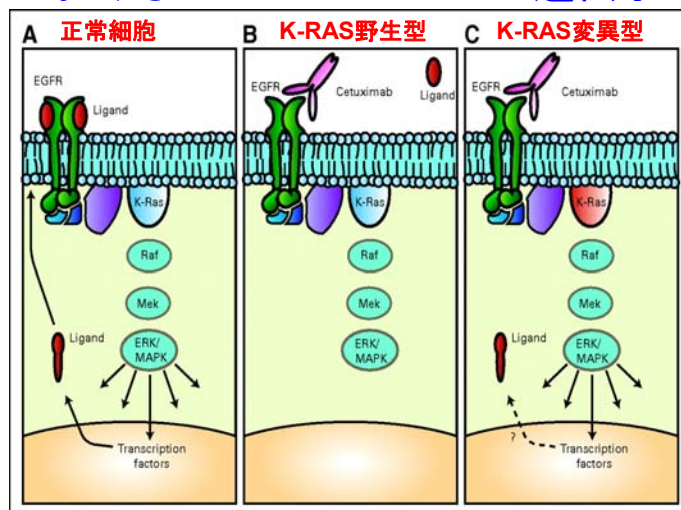
19

Bevacizumabの作用機序



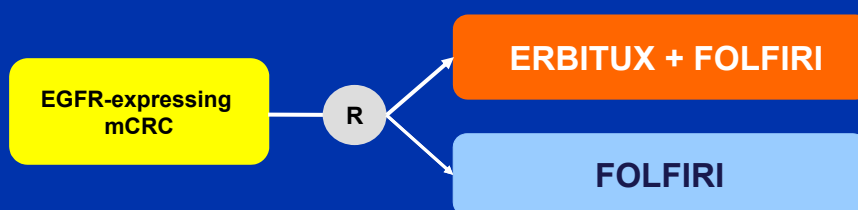
Adapted from Jain 2001.

epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway における Cetuximab と K-ras遺伝子



Khambata-Ford, S. et al. J Clin Oncol; 25:3230-3237 2007

CRYSTAL : Randomized Phase III 1st line study



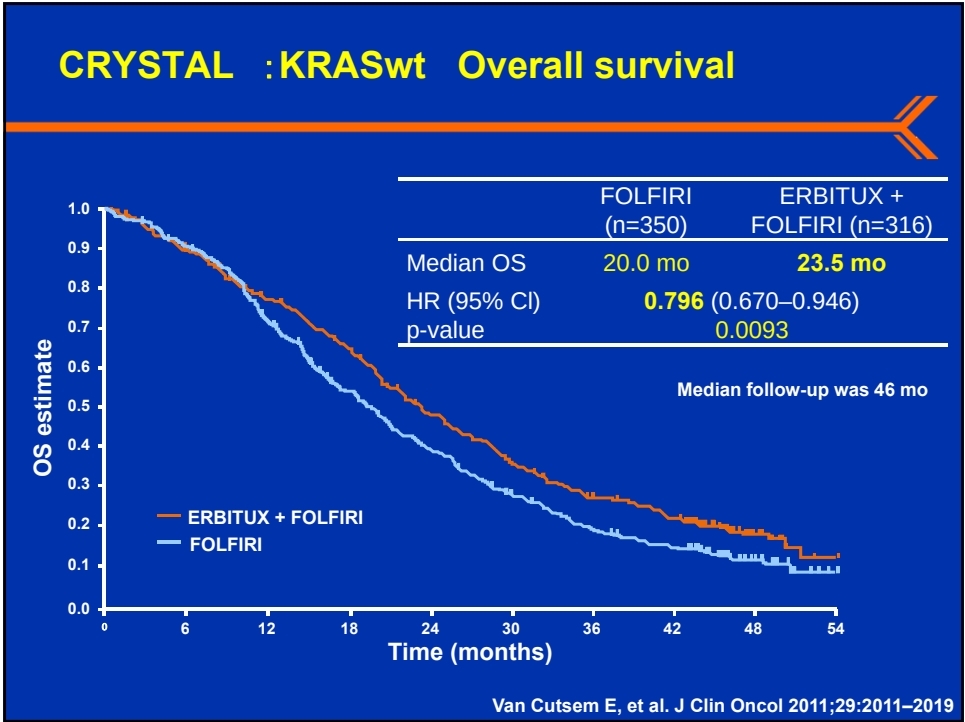
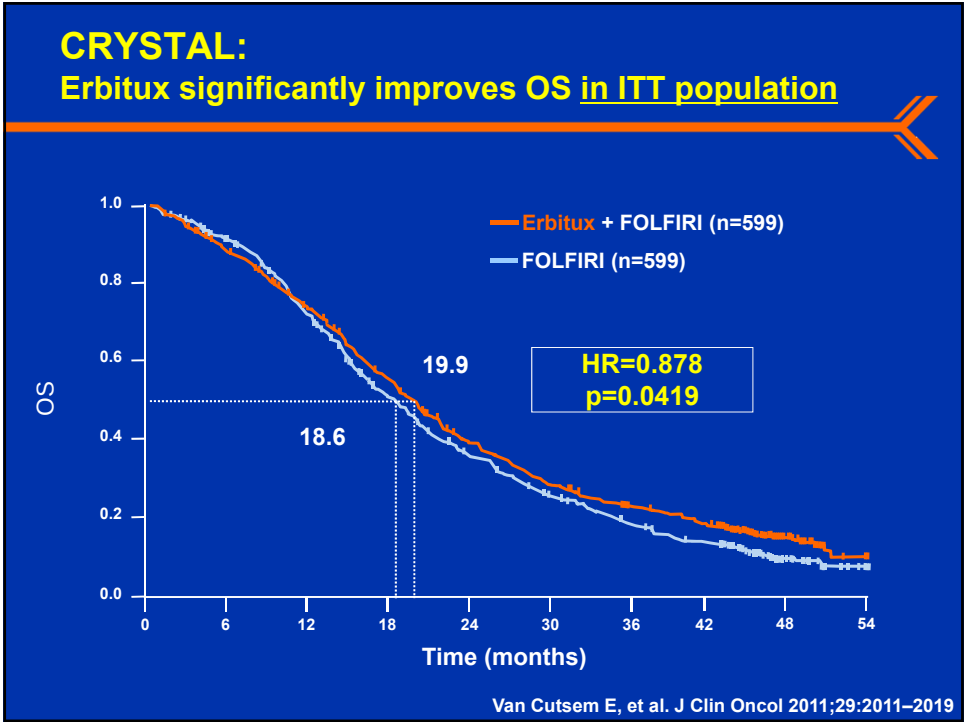
対象患者:

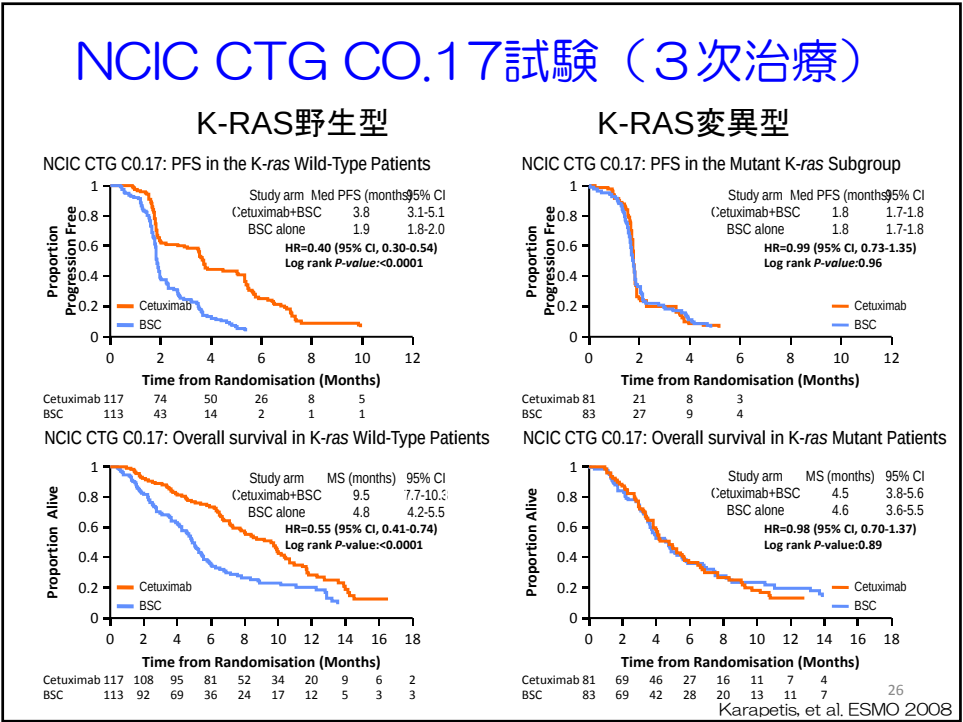
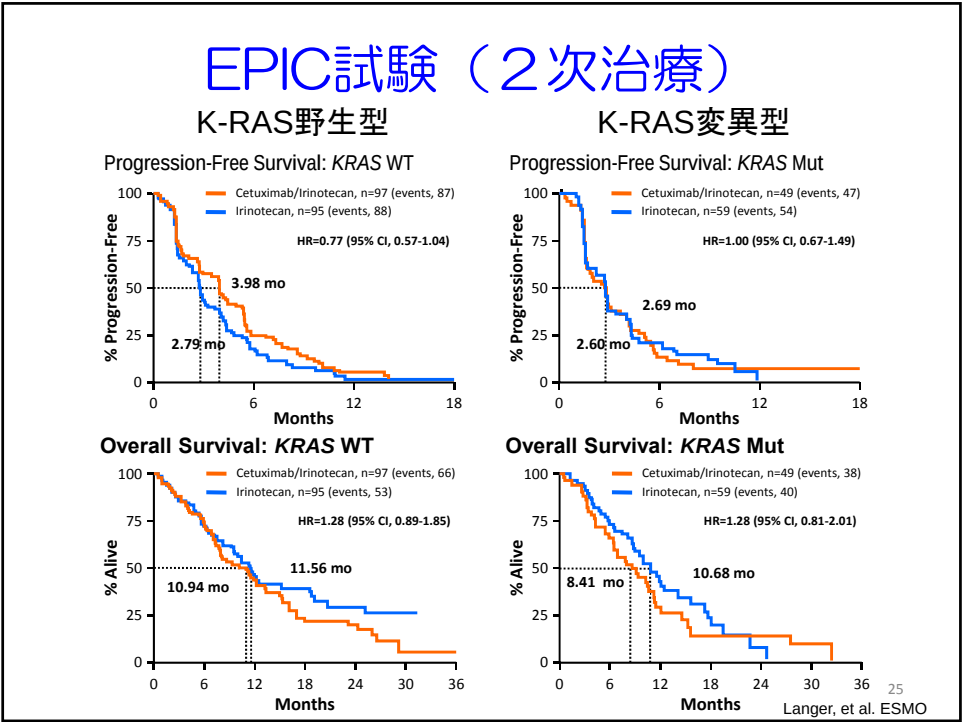
- ITT population (n=1198)
- KRAS wt population (n=666)

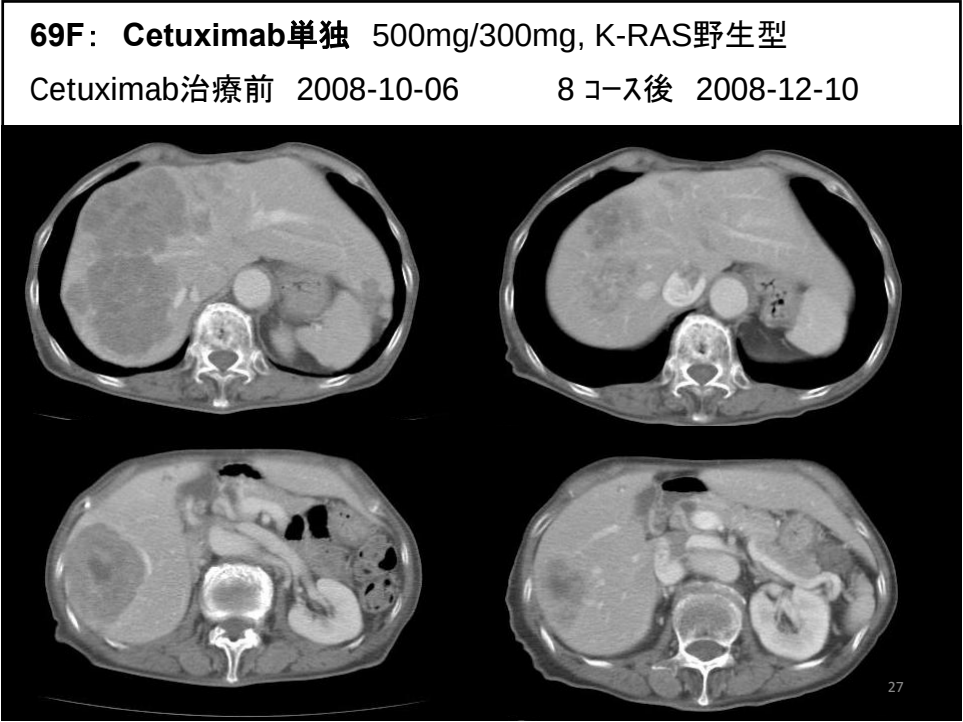
Primary endpoint:

- Progression free survival

Van Cutsem E, et al. New Engl J Med 2009;360:1408-1417;
Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2010;28(Suppl. 15):Abstract No. 3570







大腸がん一次治療における 分子標的薬の延命効果						
	Trial	Base regimen	mOS(month)	Hazard ratio	After therapy	P-value
B-mab	AVF2107g	IFL	20.3 vs 15.6	0.66	Bevacizumab 0%	<0.001
	NO16966	FOLFOX XELOX	21.3 vs 19.9	0.89	Bevacizumab 5%	0.0769
C-mab	CRYSTAL (KRAS wt)	FOLFIRI	23.5 vs 20.0	0.796	EGFR 30.9%	0.0093
	OPUS (KRAS wt)	FOLFOX	22.8 vs 18.5	0.855	EGFR 18%	0.3854
	COIN (KRAS wt)	FOLFOX XELOX	17.0 vs 17.9	1.038	EGFR 7%	0.68
P-mab	PRIME (KRAS wt)	FOLFOX	23.9 vs 19.7	0.88	EGFR 25%	0.17

ベバシズマブによる主な副作用

ベバシズマブをほかの抗がん剤と併用すると、抗がん剤だけの治療を受け場合に比べ、次の副作用が多くみられます。

- 高血圧
- たん白尿
- 粘膜出血
- 白血球数・好中球数の減少 等

頻度は高くありませんが、以下のような重篤な副作用が報告されています。

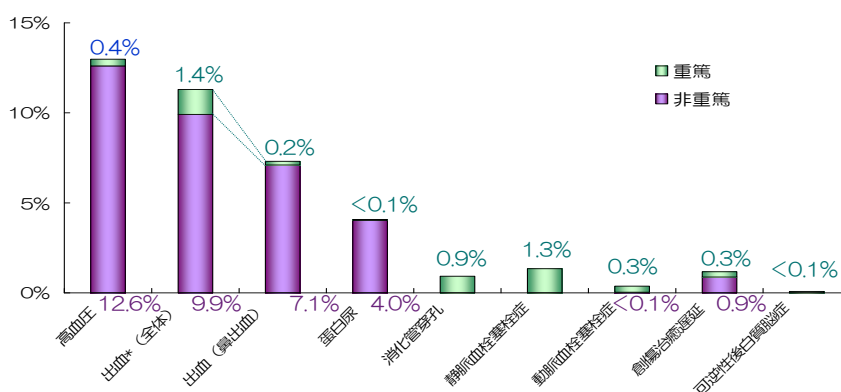
- 消化管穿孔
- 創傷治癒遅延
- 腫瘍出血
- 血栓塞栓症
- 可逆性後白質脳症症候群

29

ベバシズマブに特徴的な副作用の発現率

集計対象：2698例

全副作用：1589例（58.9%）、重篤381例（14.1%）



*出血（全体）には鼻出血を含む

※重篤の定義：死亡症例、障害症例、死亡／障害につながるおそれのある症例、治療のため入院又は入院期間の延長が必要とされる症例、上記に準じて重篤である症例、後世代における先天性の疾病又は異常

国内特定使用成績調査

副作用セルフチェックのための項目

下記の症状について、患者さん自身でチェックしていただくよう、指導してください。

- ☐ 腹痛（吐き気、嘔吐、便秘を伴う場合もある）

☐ 意識がなくなる、まひが出る、めまいがする

☐ 血圧が高くなった

安静時の繰り返しの測定によっても、最大（収縮期）血圧が180mmHgまたは最小（拡張期）血圧が120mmHgを超えたときは、すぐに連絡すること

☐ がまんできない頭痛、気分が悪い、吐き気がする、けいれんがある

☐ 胸が痛い（締めつけられるような感じがする）

☐ 足がむくんだり、痛みがある、突然息切れがする

☐ 口から血を吐く

☐ 血便が出る

☐ 鼻血や歯肉、膣などからの出血

- 少しでも気になった症状について、患者さん自身が「治療日記」に記入し治療時には毎回持参してもらうようにしてください。

• 突然の状況変化に備え、「ペバシズマブ®緊急時連絡カード」を常に携帯し、緊急時に他の医療機関にかかる場合はカードを提示してもらうよう説明してください。

アバスタチン®緊急時連絡カード

『アバスタチン®緊急時連絡カード』

氏名

(姓・名・姓・名)

生 年 月 日 生 時 分

診療科

担当医師

※このカードを携帯する「アバスタチン®」投与による副作用は、医療機関にこのカードを提示していただく。

患者さんは抗がん剤アバスタチンによる副作用を予防しています。緊急時には副作用として、まれに次のような症状が現れることがあります。症状がみられた場合には適切な医療機関での処置と主治医への連絡をお願いします。

緊急対応を要する副作用と初期症状

・消化管障害 突然起こる強い腹痛

・腫瘍出血 下血

・出血 鼻出血 咳血 尿血 突然性の腰痛、神経痛、頭痛

・急性腎機能障害 突然性の腰痛、神経痛、頭痛

・心臓障害、肺心症 胸痛（胸骨圧迫感）

・肺障害 呼吸困難、胸痛、呼吸音異常

・全身性アレルギー反応 下唇の腫脹、皮膚、色調変化

・高血圧に伴う緊急症 頭痛、悪心、嘔吐、視力低下

中外製薬株式会社 <http://www.chugai-pharm.co.jp/> ver. 2

31

EGFR阻害薬による皮膚症状

頭: 脱毛、縮毛

目: 長睫毛症
角膜びらん、潰瘍

顔面, 体幹
: 丘疹膿疱性の発疹
皮膚乾燥, 掻痒症

爪周囲炎

NATURE REVIEWS volume 6 october 2006
32

16

CPT-11+Cetuximab
 Day 15
 K-RAS Wild, EGFR+

背部全体、頭皮、
 頸部から顎にかけて
 Acne様皮疹が出現。
 出現後数日で掻痒は
 自然消失。
 皮膚科にてステロイド軟膏、
 ビタミン剤処方。

爪囲炎 (paronychia)

今日の話題

- 大腸がんは増えているのか？
- 大腸がん治療ガイドライン: 標準治療とは
- 分子標的薬のインパクト
- 個別化医療の可能性
- OS(生存時間)とClinical value(患者の価値観)
- 高騰する医療費

35

大腸がん二次治療における 分子標的薬の延命効果(+1.4ヶ月)

Drug	Line	n	OS(M)	HR	P-value	PFS	HR	P-value	Ref
FOLFIRI +/- Aflibercept (VELOUR)	2 nd	612 614	12.06 13.50 +1.4	0.817 (0.713- 0.937)	0.0032	4.67 6.90	0.758 (0.661- 0.869)	<0.0001	JCO 2012; 30(28): 3499- 3506
BSC +/- Regorafenib (CORRECT)	3 rd , 4 th	255(500) 505(253)	5.0 6.4 +1.4	0.77 (0.64- 0.94)	0.0052	1.7 1.9	0.49 (0.42- 0.58)	<0.0001	Lancet 2012; Nov 22
Bevacizumab beyond PD (ML18147)	2 nd	411 409	9.8 11.2 +1.4	0.81 (0.69- 0.94)	0.0062	4.1 5.7	0.68 (0.59- 0.78)	<0.0001	Lancet Oncol 2013; 14:29- 37
BSC +/- TAS-102	3 rd , 4 th	57 112	6.6 9.0	0.56 (0.44- 0.71)	0.0011	1.0 2.0	0.41 (0.28- 0.59)	<0.0001	Lancet Oncol 2012; 13:993- 1001

36

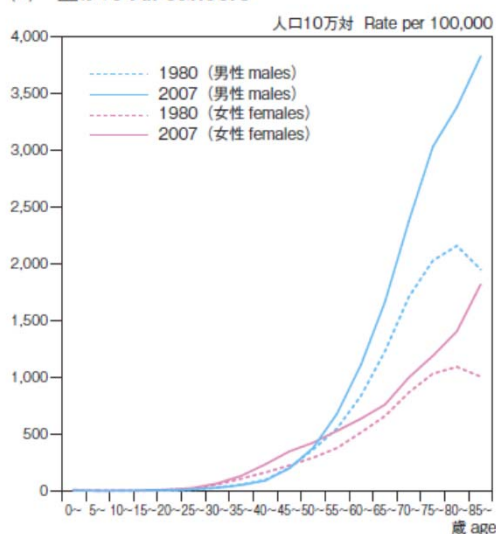
Clinical Value(患者の価値観)

- 生存期間の延長
- 副作用(身体的、精神的)
- 入院、外来通院
- 高齢がん患者
- 医療費

37

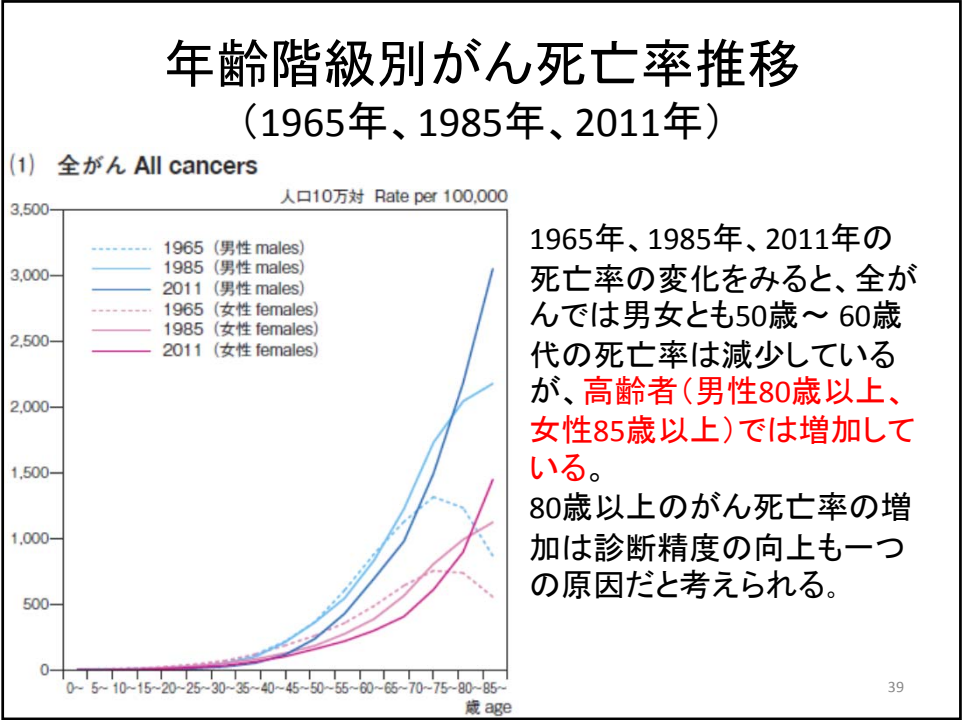
年齢階級別がん罹患率推移 (1980年、2007年)

(1) 全がん All cancers



1980年と約25年後の2007年の全がん罹患率の変化をみると、**男性では60歳以上での罹患率増加、女性では80歳以上で増加しているのを除いて罹患率の大きな変化はない。80歳以上のがん罹患率の増加は診断精度の向上も一つの原因だと考えられる。**

38



高齢がん患者の特徴

- 暦年齢
 - 65歳、70歳、75歳、80歳、、、

* * * * *
- PS不良
- 臓器機能低下
- QOL
- 認知症
- 家庭環境
- 経済状況

40

抗がん剤治療の適応

- 元気な高齢者 ≡ 若年者と同じ標準治療
- 普通の高齢者 ≡ 減弱した治療法を考慮
- 元気でない高齢者 = BSC(対症療法)

41

Beyond Evidence



42

EBM: evidence-based medicine

- 根拠に基づく医療
- 「臨床家の勘や経験ではなく科学的な根拠（エビデンス）を重視して行う医療」…？
- “EBM is the integration
 - of **best research evidence**
 - with **clinical expertise**
 - and **patient values**”
- (“Evidence-based Medicine: How to practice and teach EBM”, Sackett et al. BMJ 1996)

人間集団から疫学的
手法で得られた
質の高い一般論

貴重な個々の経験
の積み重ね
(…から得られる
直観的判断力)

4

4

43

今日の話題

- 大腸がんは増えているのか？
- 大腸がん治療ガイドライン: 標準治療とは
- 分子標的薬のインパクト
- 個別化医療の可能性
- OS(生存時間)とClinical value(患者の価値観)
- 高騰する医療費

44

あの“ASCO 2011”でも

- **Moving the Bar** in Upper Gastrointestinal Malignancies: A Review of Recent Upper Gastrointestinal Phase III Studies-Clinically Meaningful or Just Statistically Positive? (Educational Session in ASCO 2011)
 - 臨床的に意味のあることと、統計学的に有意であることは異なる。
- “**Clinically relevant**” decision making
 - 臨床的に意味のある治療選択が必要

45

“Clinical Benefit”=上乗せ幅

	PFS				OS				Clinical Benefit
	Cont	Exp	HR	P	Cont	Exp	HR	P	
Pancreatic, Gem± Erlotinib	3.6	3.8	0.77	0.004	5.9	6.2	0.82	0.038	Very Low
Hepatoma, BSC± Sorafenib	2.8	5.5	0.58	<0.001	7.9	10.7	0.69	<0.001	Modest
Gastric, FP/CP± Trastuzumab	5.5	6.7	0.71	0.0002	11.1	13.8	0.74	0.0046	Modest
Biliary, Gem± Cisplatin	5.0	8.0	0.63	<0.001	8.1	11.7	0.64	<0.001	Modest
NET, BSC± Sunitinib	5.5	11.4	0.42	<0.001	early		0.41	0.02	Higher
NET, BSC± Everolimus	4.6	11.0	0.35	<0.001	early		1.05	0.59	Higher

Moore, JCO 2007; Llovet, NEJM 2008; Bang, Lancet 2010; Valle NEJM 2010; Raymond, NEJM 2011;

Yao, NEJM 2011

Meropol, ASCO 2011

“Value”=費用/上乗せ幅

	Clinical Benefit	New Drug	Cost/Year of New Drug	Value?
Pancreatic, Gem± Erlotinib	Very Low	Erlotinib	\$53,954	Very Low
Hepatom,a, BSC± Sorafenib	Modest	Sorafenib	\$115,866	Low
Gastric, FP/CP± Trastuzumab	Modest	Trastuzumab	\$51,225 (Exclude Loading dose)	Modest
Biliary, Gem± Cisplatin	Modest	Cisplatin	\$364	Higher
NET, BSC± Sunitinib	Higher	Sunitinib	\$108,569	Higher
NET, BSC± Everolimus	Higher	Everolimus	\$201,516	Modest

47
Meropol, ASCO 2011

平成21年度(2009)国民医療費

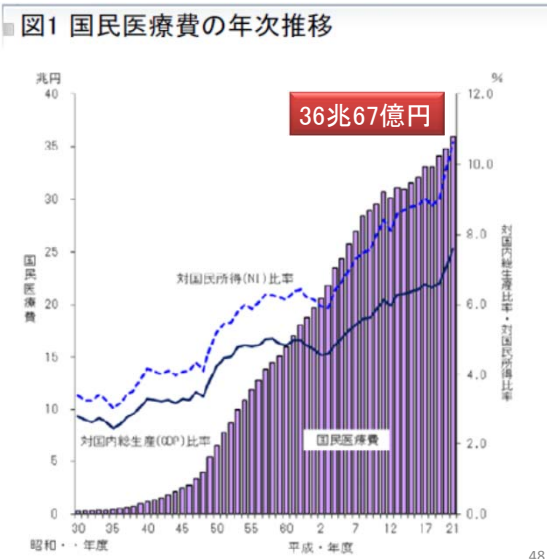
厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

国民医療費の状況

平成21年度の国民医療費は36兆67億円、前年度の34兆8084億円に比べ1兆1983億円、3.4%の増加となっている。

人口一人当たりの国民医療費は28万2400円、前年度の27万2600円に比べ3.6%増加している。

国民医療費の国内総生産(GDP)に対する比率は7.60%(前年度7.07%)、国民所得(NI)に対する比率は10.61%(前年度9.89%)となっている。



レジメン毎の薬剤費

165Cm/55Kg/1.6m²

	5-FU Bolus+ci	L-LV	OX/IRI	Bevacizumab	Cetuximab	1回投与 抗がん剤 / + MTD	1月当たり 抗がん剤 / + MTD
mFOLFOX6 +BV(5mg/Kg)	7,560	33,308	108,744	149,877		149,612 299,489	299,224 598,978
FOLFIRI +BV(5mg/Kg)	7,560	33,308	44,546	149,877		85,414 235,291	170,828 470,582
sLV5FU2 +BV(5mg/Kg)	7,560	33,308		149,877		40,868 190,745	81,736 381,490
Cetuximab: 450+250mg/m ²					251,258 ~ 143,576	251,258 ~ 143,576	681,986
FOLFIRI+Cetuximab IRI+Cetuximab	7,560	33,308	44,546 44,546		681,986		852,817 771,078

経済学的評価

(/人)	BV群 N=28	mF6群 N=42	ΔCost
コース数中央値(範囲)	24 (2-42)	13 (4-35)	
抗がん剤薬剤費	4,789,453 円	1,434,432円	3,355,021円
入院費	158,690円	314,710円*	-156,020円
外来費用	943,200円	491,250円	451,950円
検査費用	621,000円	415,550円	205,450円
輸血費	0円	8,618円	-8,618円
制吐剤など	74,640円	38,875円	35,765円
合計(円)	6,586,983円	2,703,435円	3,883,548円

*DPCによる計算

Incremental Cost Effectiveness Ratio

	BV群 N=28	mF6群 N=42	ΔCost
合計(円)	6,586,983円	2,703,435円	3,883,548円
無増悪生存期間中央値	16.9ヶ月	8.3ヶ月	8.6ヶ月

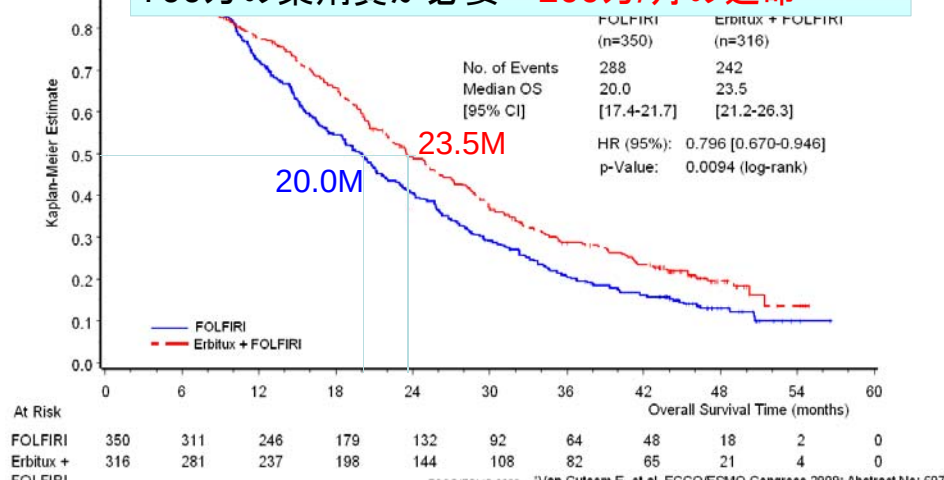
PFSを1年間延ばすのに必要な医療費 **5,418,904円**
=540万円

Limitation

- この数字がそのまま生存期間の延長に当てはまるかどうか？
- 生活の質により調整していない生存期間であり、どれだけ意味があるか？
- 人数が少ない検討であり、病院毎に若干加算など異なる。

CRYSTAL試験: OS in KRAS wt population FOLFIRI vs. FOLFIRI+Cetuximab

+3.5Mの延命効果のために10Mの治療が必要。
 700万の薬剤費が必要=200万/月の延命



The New York Times

The Opinion Pages

Oct 14, 2012

Value=Benefit/Cost

OP-ED CONTRIBUTOR

In Cancer Care, Cost Matters

By PETER B. BACH, LEONARD B. SALTZ and ROBERT E. WITTES
Published: October 14, 2012

AT [Memorial Sloan-Kettering Cancer Center](#), we recently made a decision that should have been a no-brainer: we are not going to give a phenomenally expensive new [cancer](#) drug to our patients.

Related in Opinion
Times Topic: Health Care

Connect With Us on Twitter
For Op-Ed, follow @nytopinion and to hear from the

The reasons are simple: The drug, Zaltrap, has proved to be no better than a similar medicine we already have for advanced [colorectal cancer](#), while its price — at \$11,063 on average for a month of treatment — is more than twice as high.

Opinion

治療選択に治療費を無視することは、もはやあり得ない。

“Ignoring the cost of care is no longer tenable,” they wrote. “Soaring spending has presented the medical community with a new obligation. When choosing treatments for patients, we have to consider the financial strains they may cause alongside the benefits they may deliver.”

The New York Times

Business Day

Nov 8, 2012

WORLD U.S. N.Y. / REGION BUSINESS TECHNOLOGY SCIENCE HEALTH SPORTS OPINION

Search Global DealBook Markets Economy Energy Media Per

Sanofi Halves Price of Cancer Drug Zaltrap After Sloan-Kettering Rejection

By ANDREW POLLACK
Published: November 8, 2012

In an unusual move, a big drug company said on Thursday that it would effectively cut in half the price of a new cancer drug after a leading cancer center said it would not use the drug because it was too expensive.

Add to Portfolio
+ Sanofi SA
Go to your Portfolio »

The move — announced by [Sanofi](#) for the colon cancer drug Zaltrap — could be a sign of resistance to the unfettered increase in the prices of cancer drugs, some of which cost more than \$100,000 a year and increase survival by a few months at best.

FACEBOOK
TWITTER
GOOGLE+
SAVE
E-MAIL
SHARE
PRINT
REPRINTS

11:55 PM

The Rising Cost of Cancer Care:

Physicians Take Charge

ASCO daily news 2012

がん医療費の急増に対して臨床医は責任を持った対応をとれ

Advancing Medical Professionalism to Improve Health Care



An initiative of the ABIM Foundation

American Society of Clinical Oncology



American Society of Clinical Oncology

Five Things Physicians and Patients Should Question

1. Brody H. Medicine's ethical responsibility for health care reform: The top five list. *N Engl J Med.* 2010;362:283- 285.
2. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: The top five list for oncology. *J Clin Oncol.* 2012;30: 1715-1724.

55



An initiative of the ABIM Foundation

American Society of Clinical Oncology



American Society of Clinical Oncology

Five Things Physicians and Patients Should Question

1. PS 3,4、十分なエビデンスのない、臨床試験に適格性のない、治療継続に十分な根拠のない、固形癌患者には抗がん剤治療を行わない。
2. 転移のリスクの低い早期前立腺癌患者にPET, CT, 骨シンチを行わない。
3. 転移のリスクの低い早期乳癌患者にPET, CT, 骨シンチを行わない。
4. 治癒切除後の無症状乳癌の経過観察に腫瘍マーカーや画像診断を行わない。
5. 好中球減少性発熱のリスクが20%以下の患者への予防的GCSFは行わない。

56

結 語

- グローバル化による効率化で忘れられたこと。
 - － 治療の全体像(手術や放射線など) の俯瞰
 - － 患者の死生観
 - － 国家の医療費閾値
- 医療消費者の患者/家族の意見を聞くべき。
- 情報公開の時代であり、治療選択のための十分な情報開示が必須である。
- 患者の価値観（感性）を理解した治療選択が必要である。