

第13回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

Revisiting JPN - 全例調査

3. 全例調査の実態

TKI(ソラフェニブ・スニチニブ)の全例調査

- 日本人の進行腎がんに対するエビデンスの創出 -

大園誠一郎¹⁾, 赤座英之²⁾

樋之津史郎³⁾, 内藤誠二⁴⁾

¹⁾浜松医科大学泌尿器科, ²⁾東京大学先端科学技術研究センター

³⁾京都大学薬剤疫学分野, ⁴⁾九州大学泌尿器科

東京都

06/16/12

P-I/II of IFN- α and low dose IL-2 for mRCC

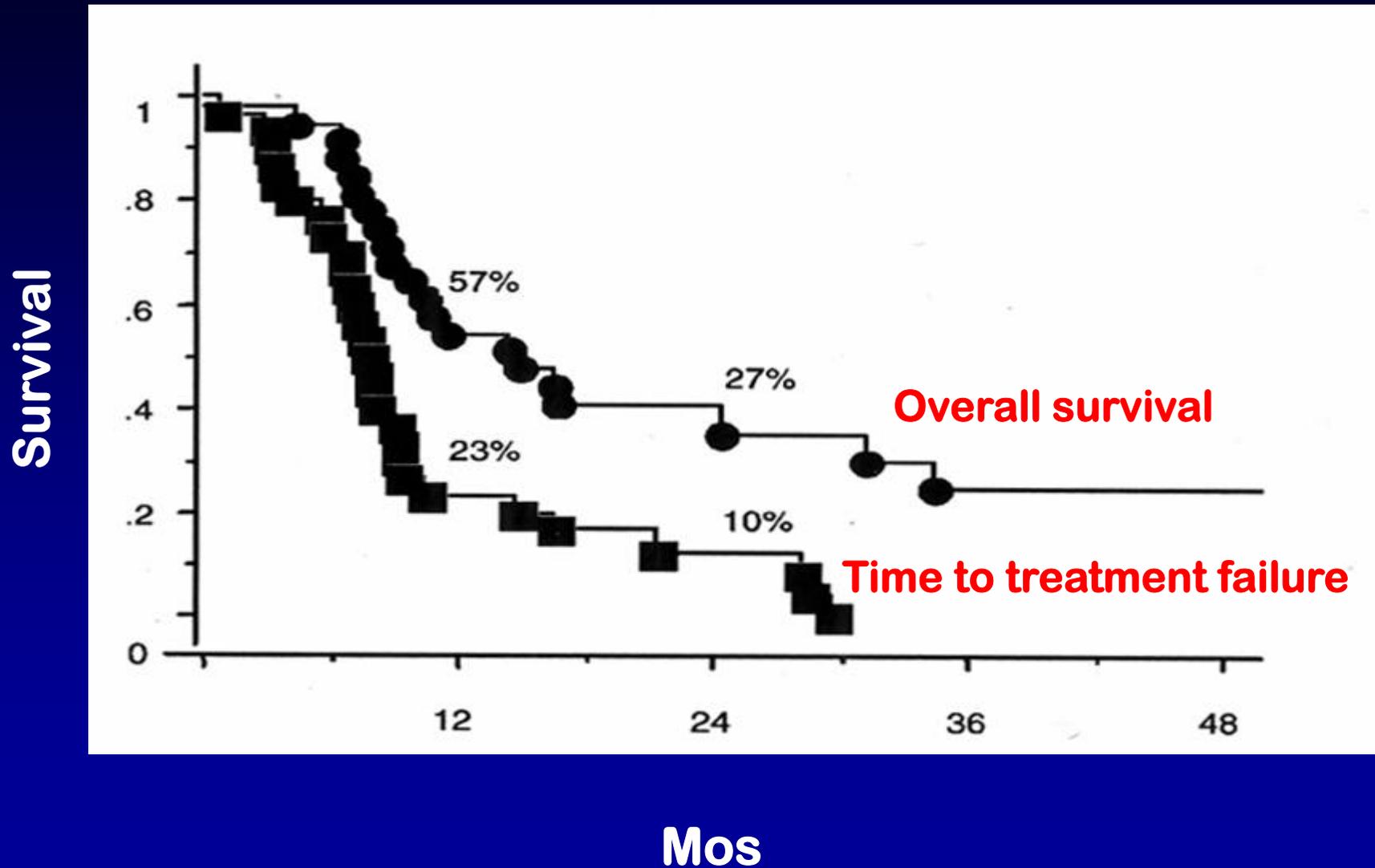
- Overall responses -

	n	CR	PR	MR	NC	PD	Response rate (%)	95CI%
P-I	9	-	4	1	4	-	44.4	
P-II	37	-	8	2	14	13	21.6	9.8~38.2

IL-2 : 0.7×10^6 Japan reference unit (JRU)/person for 5 days a week

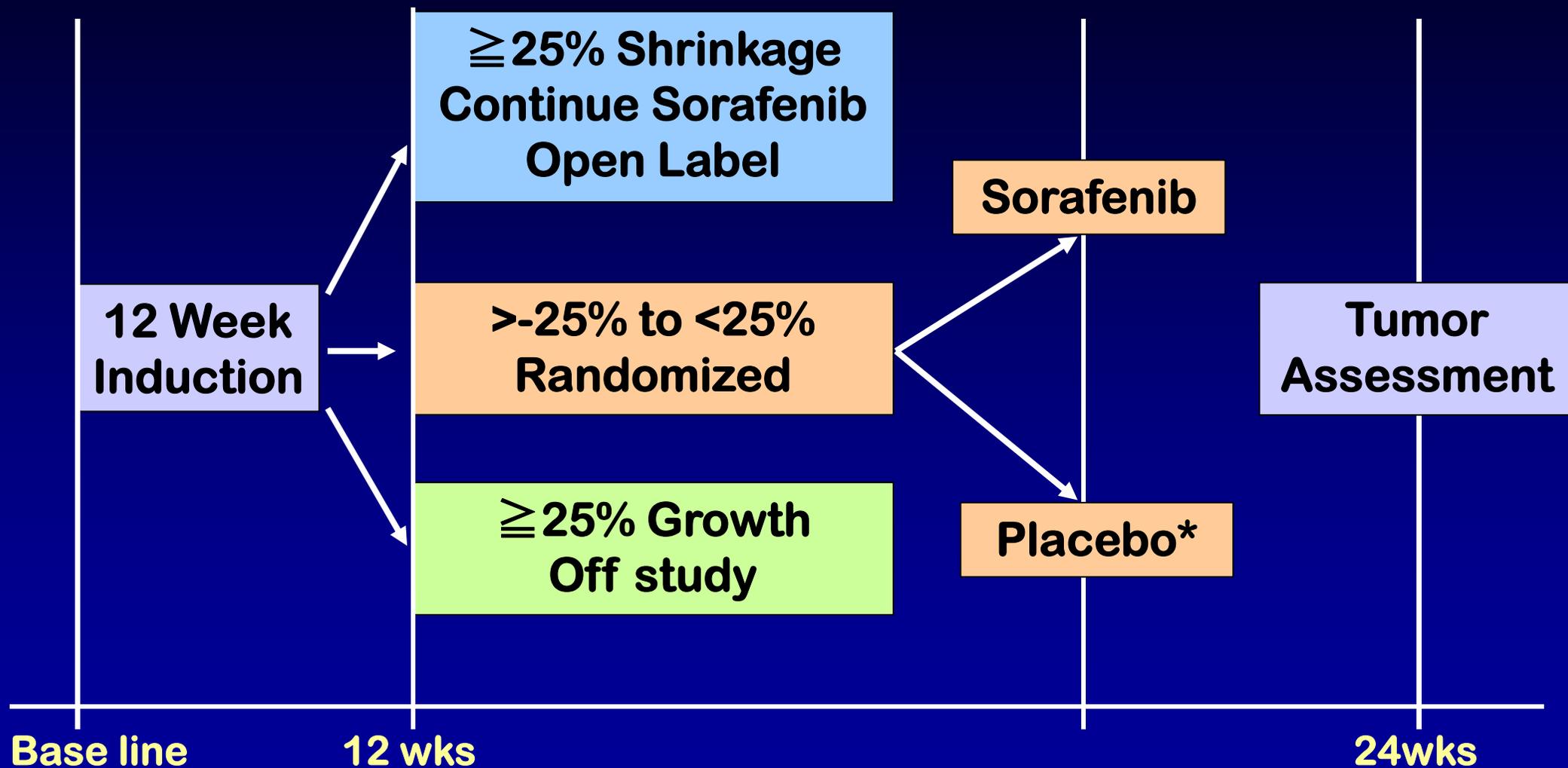
(Akaza H. Int. J. Clin. Oncol. 11 :434, 2006)

IFN α 2b and Thalidomide in the treatment of mRCC



(Hernberg M et al. J Clin Oncol 21:3770,2003)

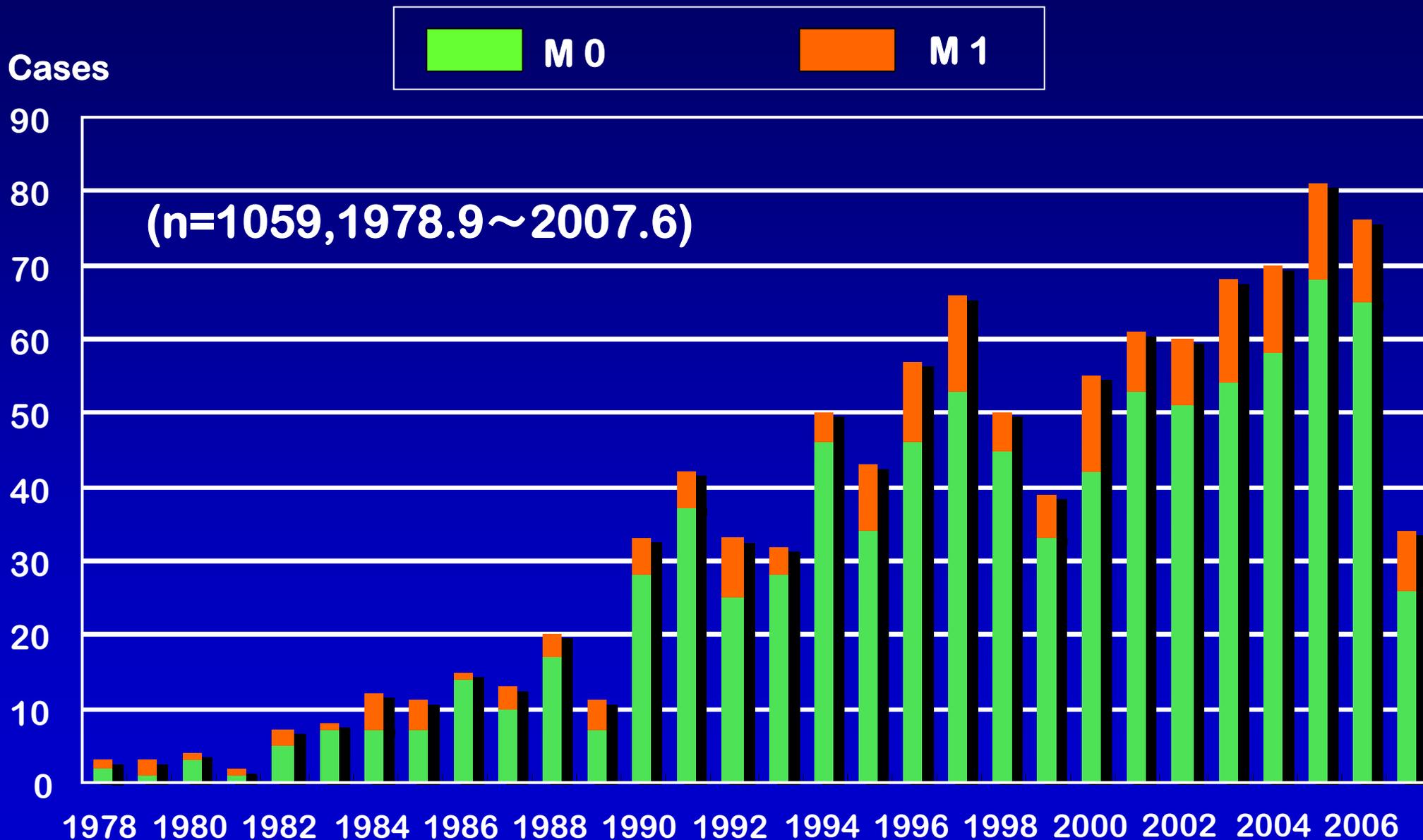
Sorafenib Study 100391 Trial Schema



* May cross over to Sorafenib

(Ratin MJ et al. ASCO, 2004)

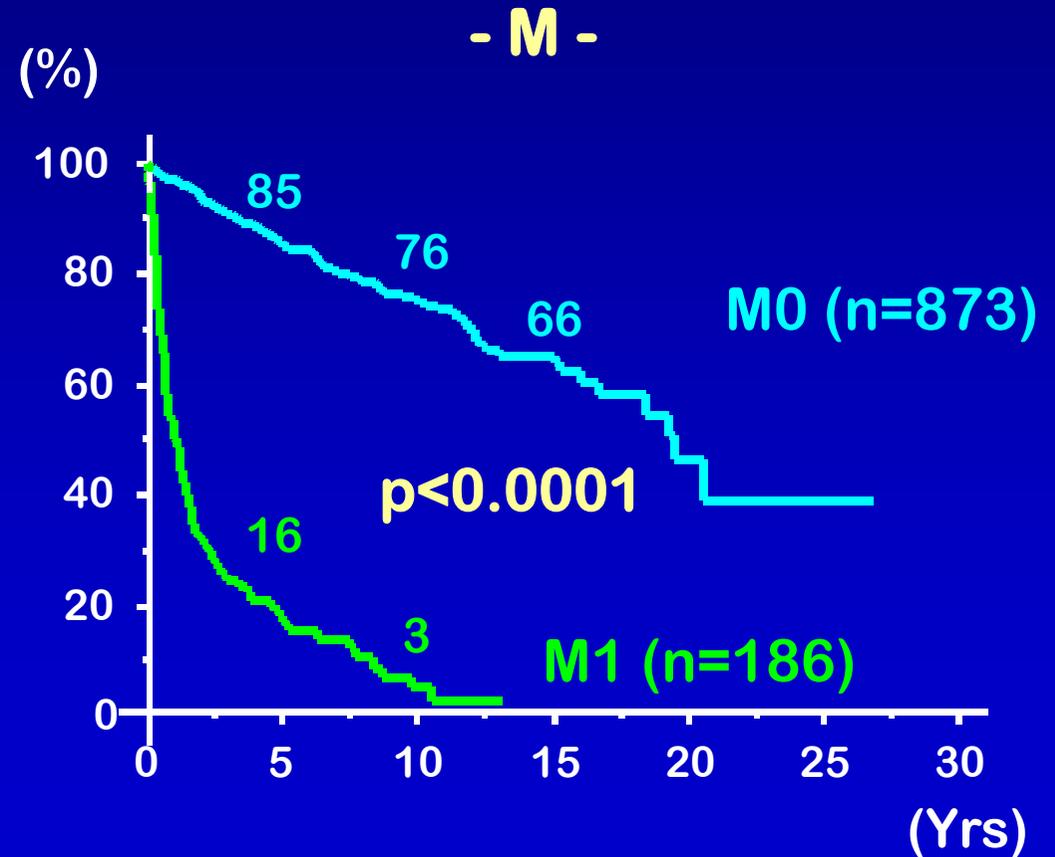
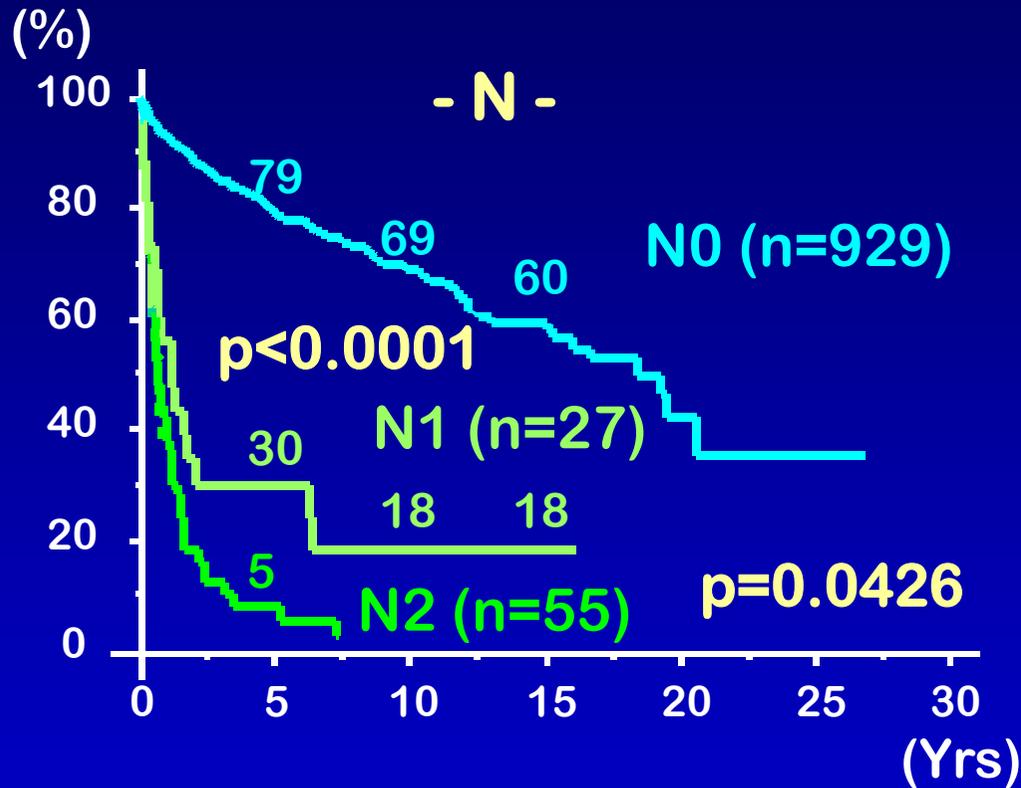
RCC in Hamamatsu Univ. Sch. of Med.



RCC in Hamamatsu Univ. Sch. of Med.



- OS according to N,M classification -



本日の話題提供

1. 腎癌の分子標的薬の開発状況
2. Sorafenibの全例調査
3. Sunitinibの全例調査
4. 全例調査から明らかになったこと

(聖路加国際病院・鳶巢賢一先生 撮影)

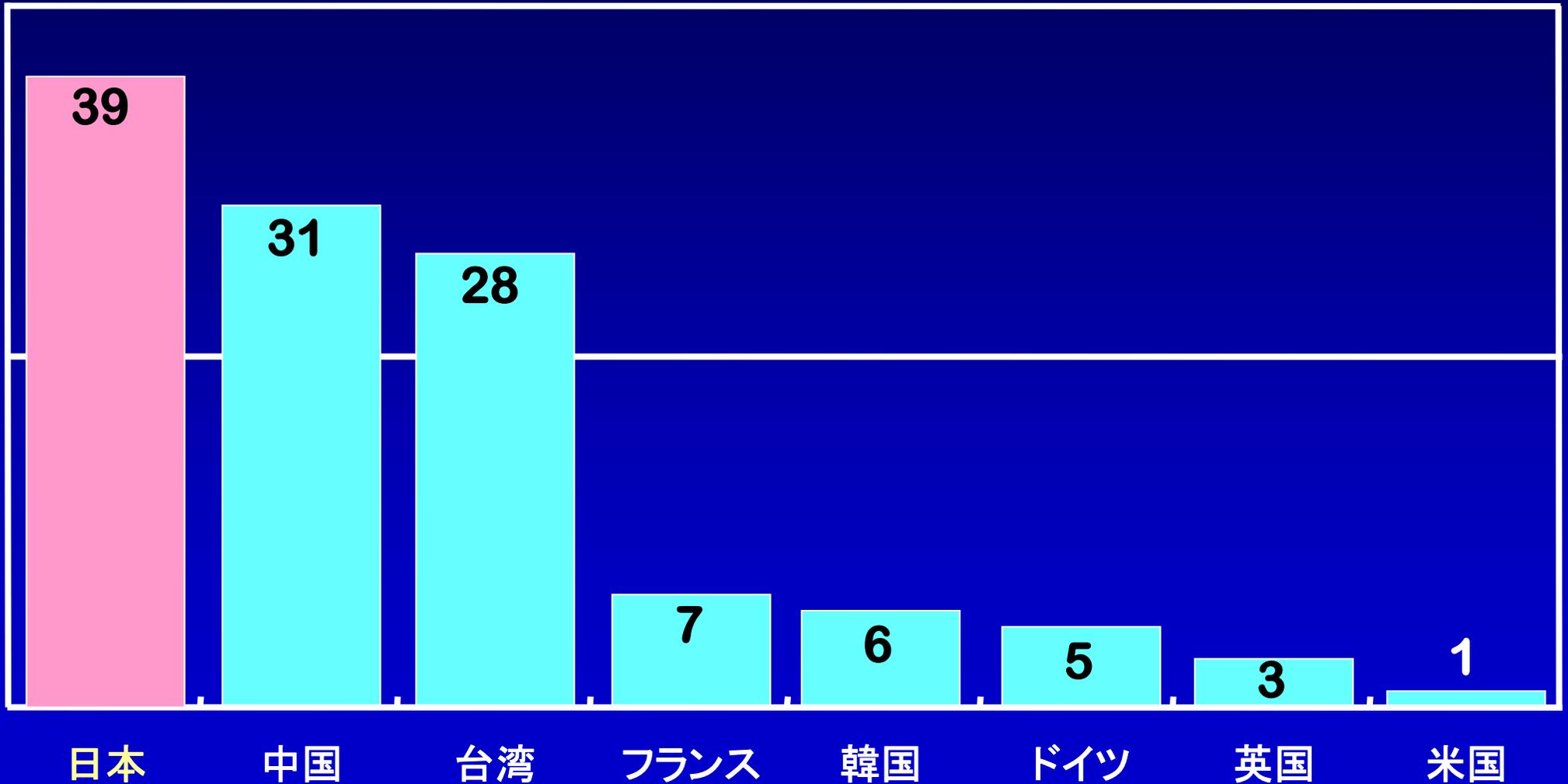
1. 腎癌の分子標的薬の開発状況



(国立岡山医療センター・津島知靖先生 撮影)

日本の薬剤開発治験の現状：国際比較

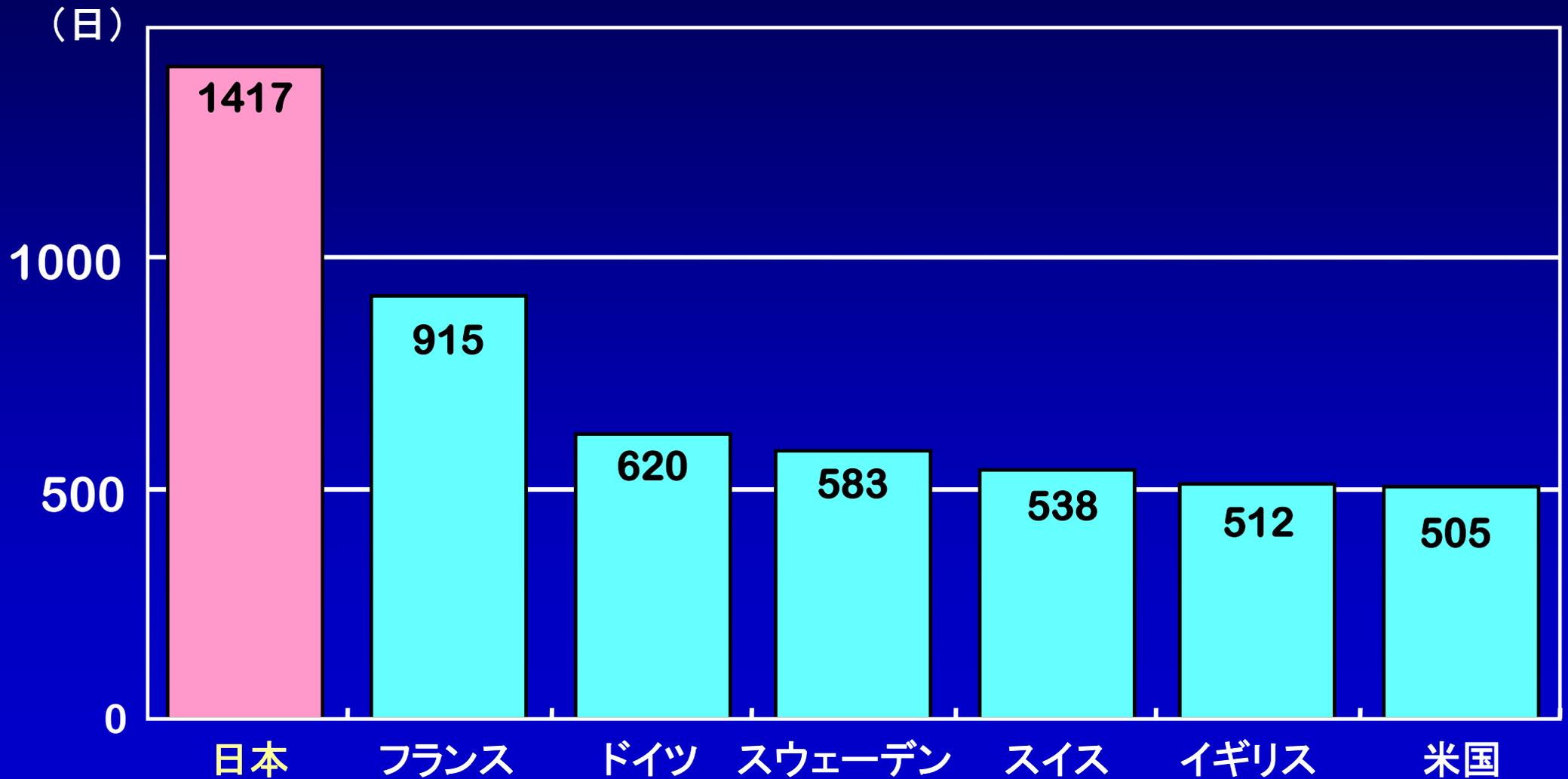
- 世界売上高ランキング上位99品目中の未承認薬数(2004年9月) -



(ニュートンF・クレンショー:患者中心の医療制度を目指して. 米国研究製薬工業協会, 2005改変)

日本の薬剤開発治験の現状：国際比較

- 世界初上市から各国上市までの平均期間(医薬品創出国)88製品2004年 -

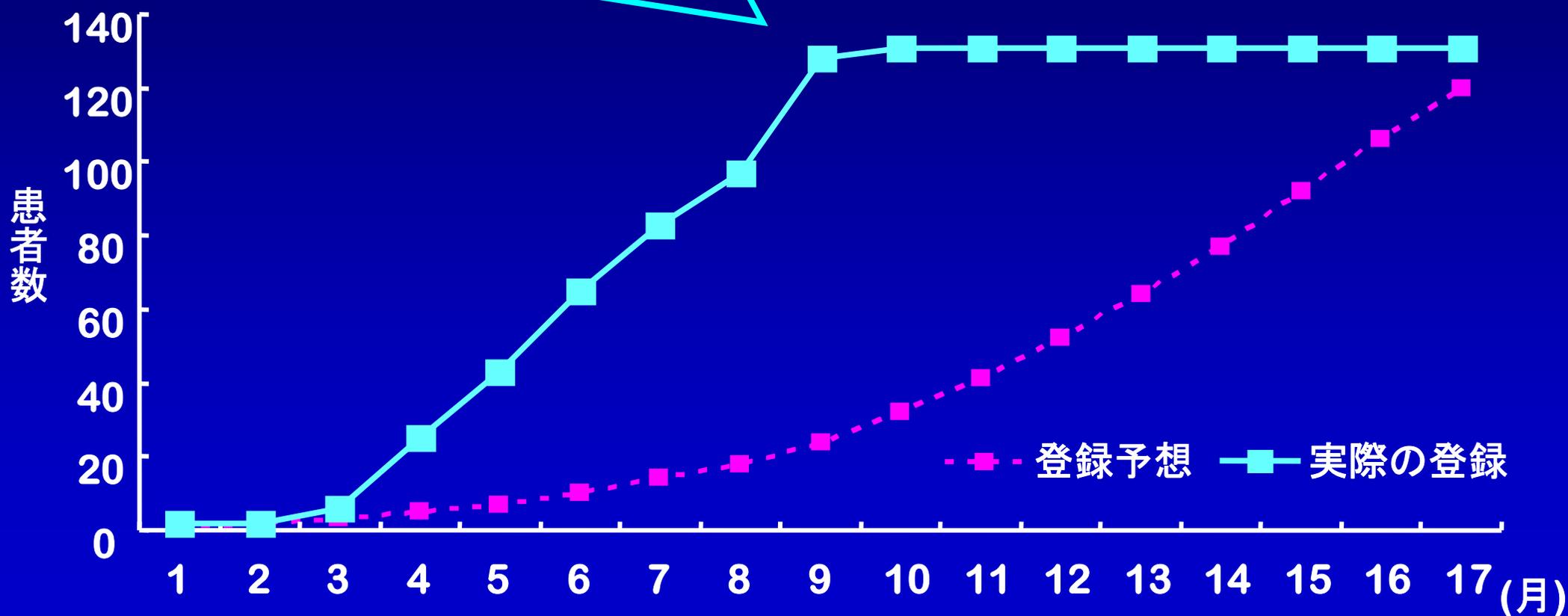


(日本製薬工業協会 医薬品産業政策研究所:リサーチペーパーNo.31(2006年5月) IMS Lifecycleより)

腎細胞癌を対象としたBAY43-9006第II相臨床試験

- 症例登録状況 -

予定より、8カ月早く登録完了!



(バイエル薬品臨床開発より供与, 改変)

Phase II study of Sorafenib in Japan

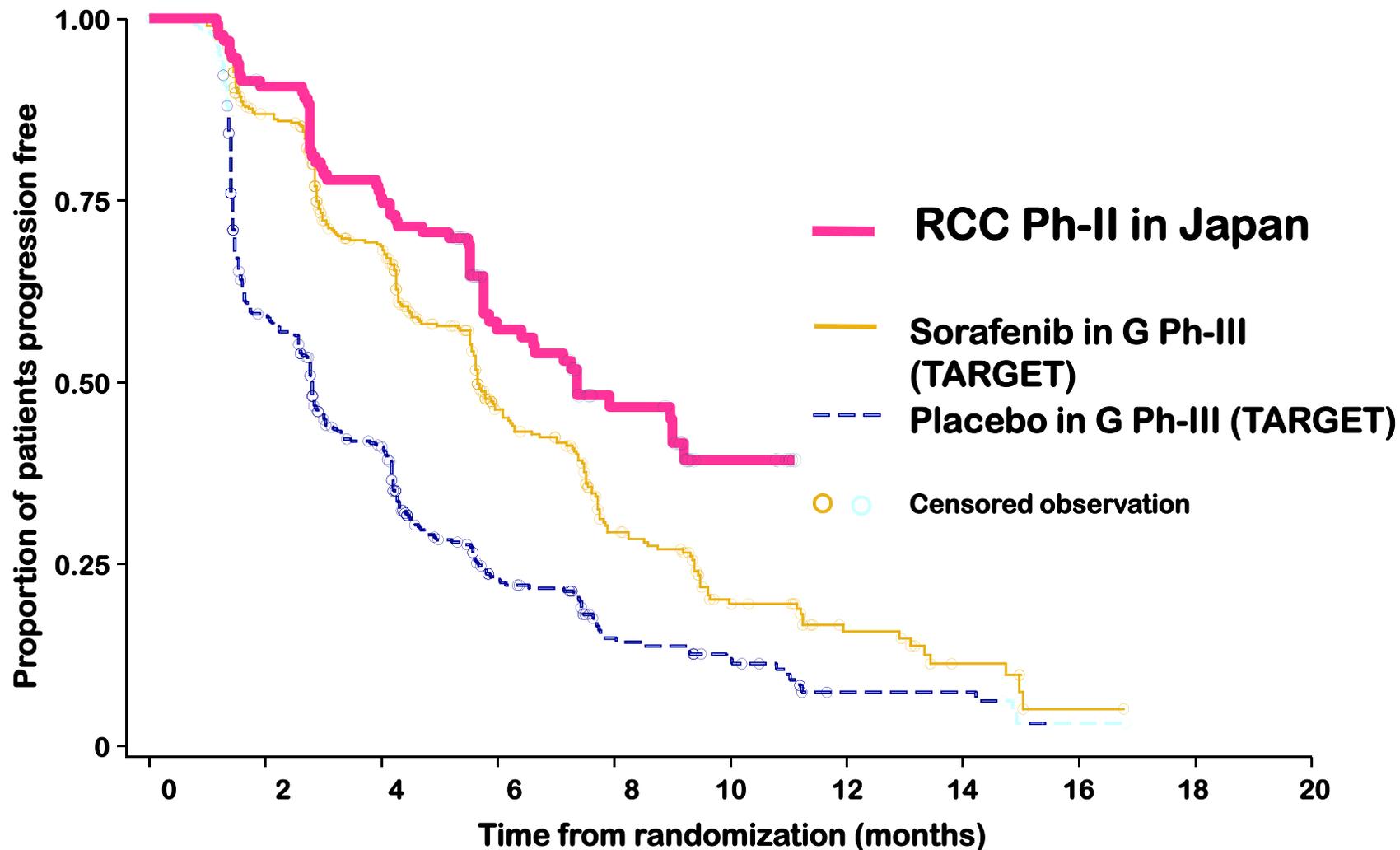
- Best overall response -

	 JAPAN P-II	TARGET
	n=129	n=451
	%	%
Complete response	0	1
Partial response	19	43
Stable disease	93	333
Disease progression	13	56
Not evaluated	4	18
Response rate	14.7%	9.8%

(Akaza H et al. : Jpn J Clin Oncol 37:753,2007)(Escudier B, et al. N Eng J Med 356:125,2007)

Phase II study of Sorafenib in Japan

- PFS at 32 wks (95% CI: 25 - 40 wks) -



*Based on investigator assessment

(Naito S et al. : 95th JUA annual meeting, 2007)

Phase II study of Sorafenib in Japan

- Adverse events -

Adverse Event (%)		JAPAN P-II (n=131)		TARGET (n=451)	
		Any Grade	G3/4	Any Grade	G3/4
Cardiac-hypertension		36 (28)	16 (12)	76 (17)	16 (4)
Hematologic-decreased Hb		90 (69)	7 (5)	34 (8)	12 (3)
Constitutional					
Fatigue		21 (16)	1 (1)	165 (37)	22 (5)
Gastrointestinal					
Diarrhea		45 (34)	1 (1)	195 (43)	11 (2)
Anorexia		18 (14)	4 (3)	73 (16)	3 (<1)
Dermatologic					
Rash or desquamation		49 (37)	5 (4)	180 (40)	4 (1)
Hand-foot skin reaction		72 (55)	12 (9)	134 (30)	25 (6)
Alopecia		14 (11)	0	122 (27)	1 (<1)
Pruritus		29 (6)	0	85 (19)	1 (<1)

(Akaza H et al. : Jpn J Clin Oncol 37:753,2007)(Escudier B, et al. N Eng J Med 356:125,2007)

Phase II study of Sunitinib in Japan

- Response rate -



JAPAN P-II

Motzer P-III

Best response (%)	1st line (n=25)	2nd line (n=26)	Total (n=51)	Total (n=335)
-------------------	--------------------	--------------------	-----------------	------------------

Independent Central Review :

CR	0	0	0	0 (0)
PR	13 (52)	14 (54)	27 (53)	103 (31)

RR	13 (52)	14(54)	27 (53)	103 (31)
----	---------	--------	---------	----------

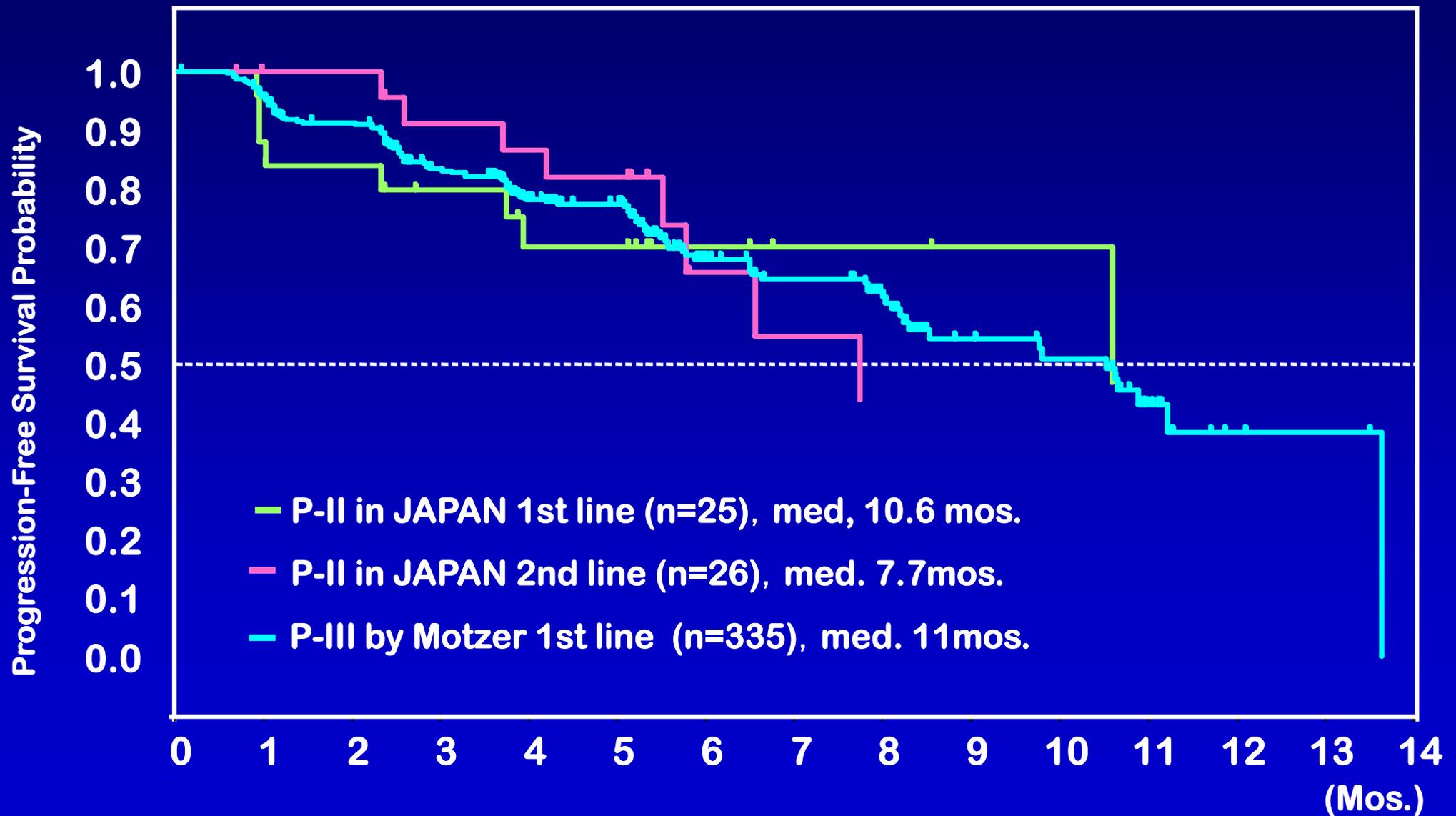
[95%CI] [31.3-72.2] [33.4-73.4] [38.5-67.1]

(Uemura H et al. : JJCO 40:194,2010)

(Motzer RJ, et al. N Eng J Med 356:115,2007)

Phase II study of Sunitinib in Japan

- PFS -



Phase II study of Sunitinib in Japan

- Laboratory abnormality(%) -



JAPAN P-II (n=51)

Motzer P-III (n=375)

Grade 3/4 (%)

Grade 3/4 (%)

Hematologic

Thrombocytopenia	55	8
Leukopenia	20	5
Neutropenia	53	12
Lymphopenia	33	12
Anemia	8	4

Biochemical

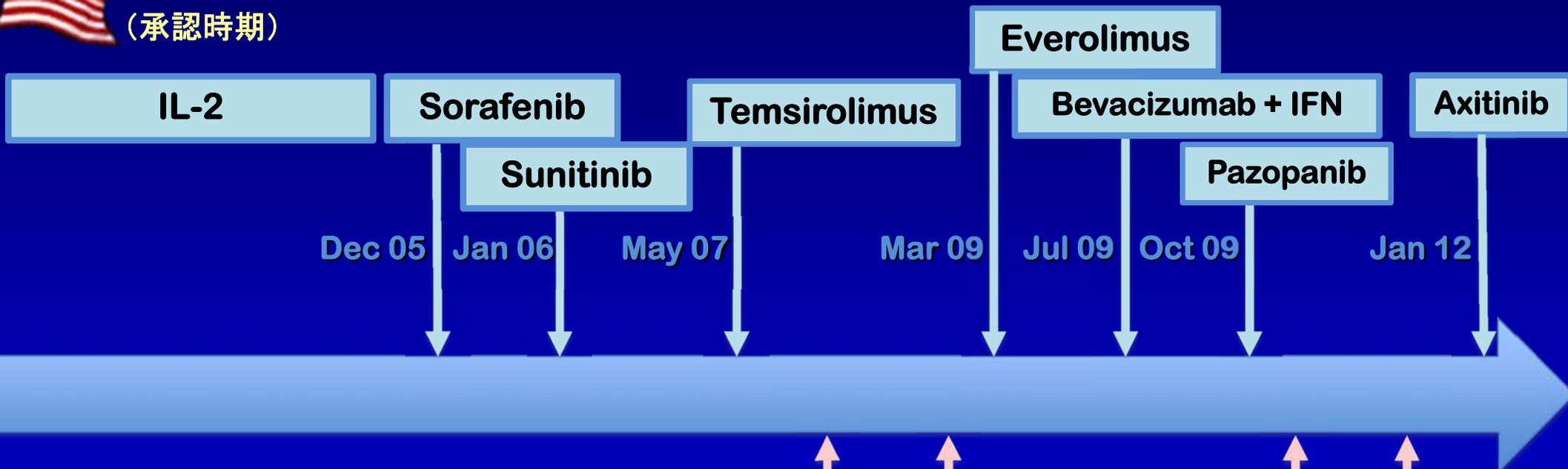
Increased lipase	49	16
Increased AST	10	2
Increased ALP	2	3
Increased amylase	12	5

日米における分子標的薬の開発状況

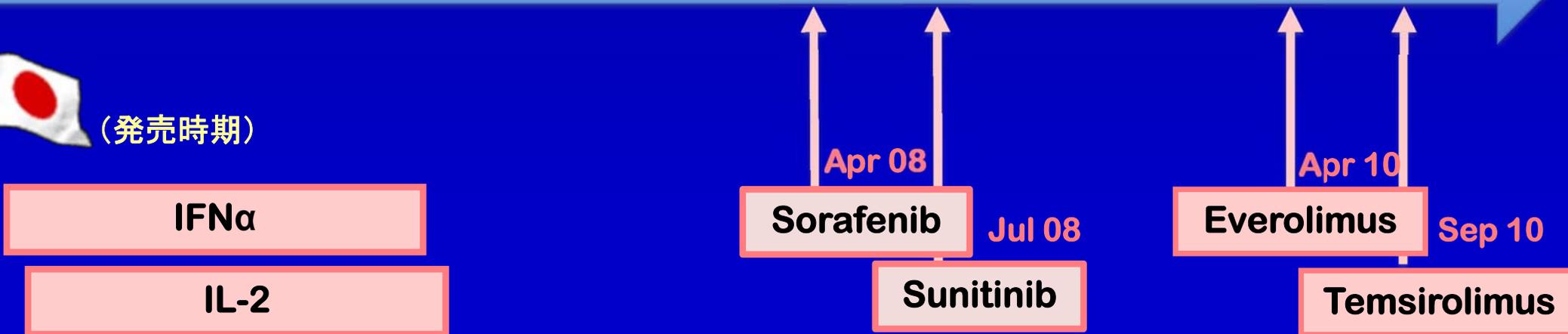
- 各分子標的薬の承認・発売時期 -



(承認時期)



(発売時期)



本邦における進行性腎癌の薬物療法アルゴリズム

setting	MSKCC risk criteria / Pre-treatment	recommended therapy
1st line	favorable or intermediate	IFN α (+ low dose IL-2)(Lung) IL-2 Sunitinib Sorafenib
	poor	Temsirolimus Sunitinib
2nd line	cytokine refractory	Sorafenib Sunitinib
	TKI refractory	Everolimus
	mTOR inhibitor refractory	clinical trial

(2010年12月現在 本邦における保健適応承認薬に基づく)



Approved molecular agents for RCC



Sorafenib	2006	(2008)
Sunitinib	2006	(2008)
Bevacizumab	2007	-
Temsirolimus	2008	(2010)
Everolimus	2009	(2010)
Pazopanib	2010	no yet
Axitinib	no yet	soon ?



平成23年度厚生労働省研究助成:

医療技術実用化総合研究事業(臨床研究推進研究事業)

「癌治療薬の市販後全例調査資料の有効利用

によるエビデンス創出に関する研究」(H23-臨研推-指定-012)

主任研究者 : 赤座 英之

(東京大学先端科学技術研究センター)

分担研究者 : 樋之津 史郎

(京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野)

分担研究者 : 内藤 誠二

(九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野)

分担研究者 : 大園 誠一郎

(浜松医科大学泌尿器科学講座)

分担研究者 : 河原 ノリエ

(東京大学先端科学技術研究センター)

2. Sorafenibの全例調査



(佐賀県立病院好生館・徳田倫章先生 撮影)

ネクサバール錠 特定使用成績調査 - 根治切除不能または転移性腎細胞癌 -

ネクサバール錠特定使用成績調査 (根治切除不能又は転移性腎細胞癌)

実施要綱

バイエル薬品株式会社

2008年3月12日作成(初版)
2010年11月24日改訂(第4版)

調査票記入上の注意

- (1) 必ずペン又はボールペンでご記入下さい。
- (2) 記入事項を訂正された場合は、修正液を使わず訂正個所に一重線又は二重線を引き、捺印をお願いします。

ネクサバール錠 特定使用成績調査 調査票 (根治切除不能又は転移性腎細胞癌)

施設名			
科名		所在地	
医師名	④		
記載年月日	西暦 20	年	月 日

有害事象の情報開示に関するご承諾のお願い

先生方よりご報告いただきました有害事象のうち、重篤な症例及び「使用上の注意」から予測できない有害事象は、薬事法に基づき弊社より厚生労働省所管の独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告いたします。その症例は医薬品医療機器総合機構のホームページに報告症例一覧として、概要(性別、年齢、原疾患、被疑薬、疑われる副作用、転帰等)が掲載されます。また先生方からのお問い合わせの際、あるいは「使用上の注意」改訂時のお知らせ文書等に、医薬品の適正使用を目的として医薬品医療機器総合機構への報告対象以外の症例についても患者背景・臨床経過等の概略を紹介させていただくことがあります。その際には、情報の出所(先生のお名前、ご施設名)、患者の身元を明らかにする事項は非公開と致します。つきましては、有害事象の情報開示について予めご承諾頂きますようお願い申し上げます。

弊社記入欄(有害事象: Adverse Event)

医薬情報担当者	AE有りの場合、受領後直ちにファーマコビジランス部門への報告 (FAX: 06-6344-2349)		
AEの有無 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 本調査票	<input type="checkbox"/> SRF	
所属 _____	氏名 _____	氏名 _____	氏名 _____
受領日 20 年 月 日	FAX送付日 20 年 月 日	FAX送付日 20 年 月 日	
PMS担当者確認印			
登録番号 <input type="text"/>			
AEの有無 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	確認日 20 年 月 日		

バイエル薬品株式会社

2008年3月11日作成(初版)
2008年11月11日改訂(第2版)

ネクサバール特定使用成績調査概要

- 観察期間

- 12ヵ月

- 投与中止

- 12ヵ月以内に投与を中止した場合、
中止後 30日までの有害事象を確認

- 調査項目

- ネクサバール投与開始時の状況

- 患者背景, 原疾患, 治療歴, 臨床検査値, 併用薬剤

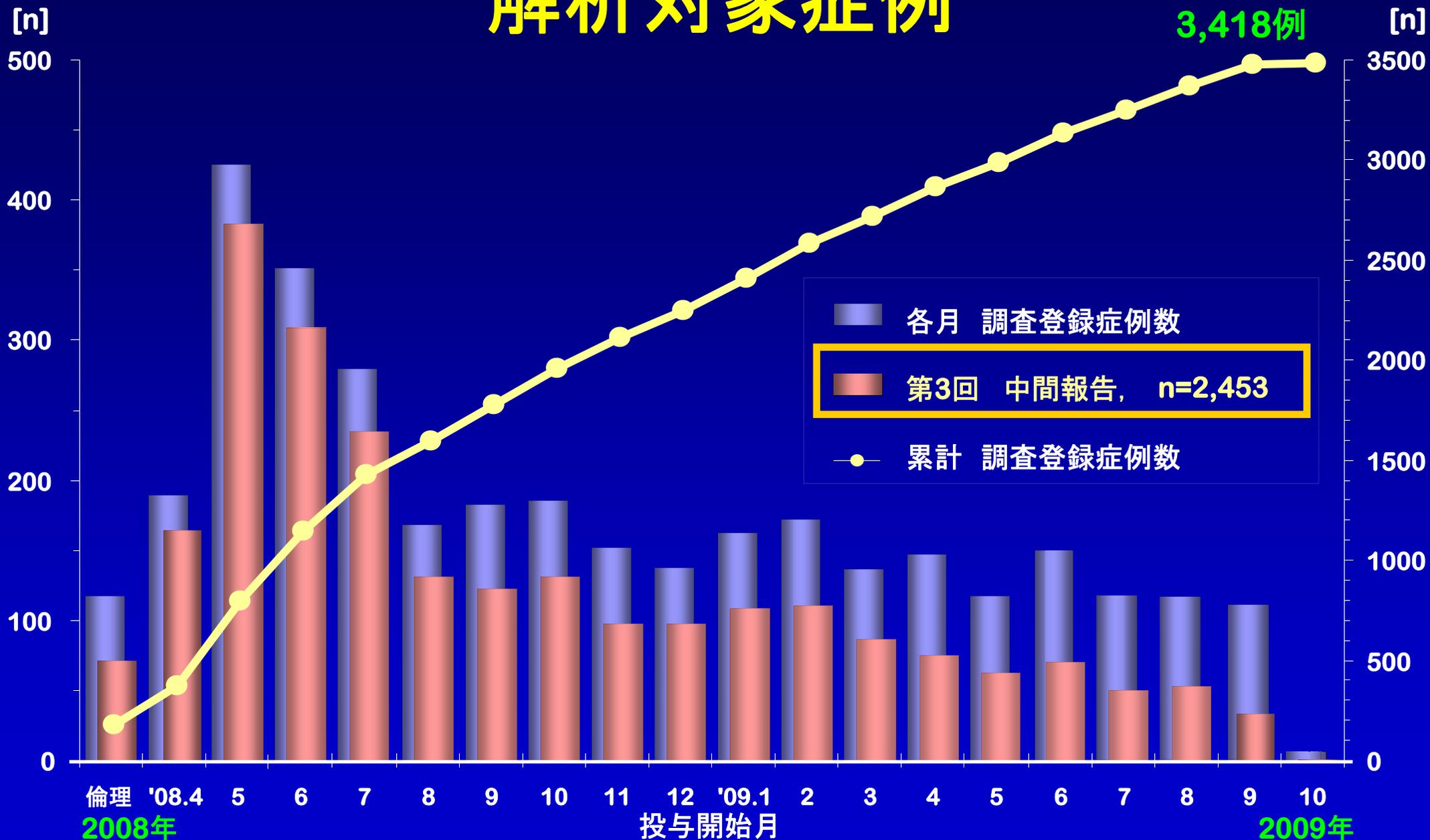
- 経過観察: 1, 3, 6, 9, 12ヵ月後

- 投与状況, 転移の有無, 腫瘍評価, 重点調査項目, 臨床検査値

- 併用薬

- 有害事象

解析対象症例



調査に登録された 3,418例のうち、2011年7月31日までにデータ固定が完了した 2,453例について解析(倫理供給期間を含む)

解析対象症例

- 調査に登録された 3,418例のうち、
2011年7月31日までにデータ固定*が
完了した 2,453例について解析

* データ固定とは:

投与開始から中止までの調査完了
投与開始から12ヵ月の調査完了

固定症例 : 2,453例

初回以降来院せず	: 2例
重複登録症例	: 2例
転院症例	: 33例
未投与	: 9例

安全性解析対象症例 : 2,407例

適応外疾患	: 24例
直前までネクサバール使用	: 23例
同種同効薬併用	: 14例

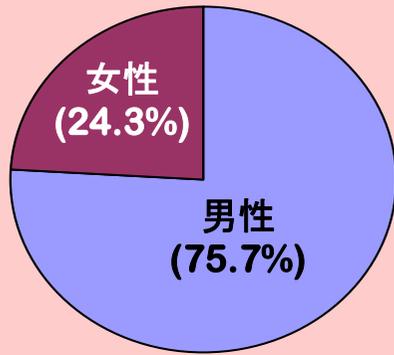
有効性解析対象症例 : 2,346例

患者背景

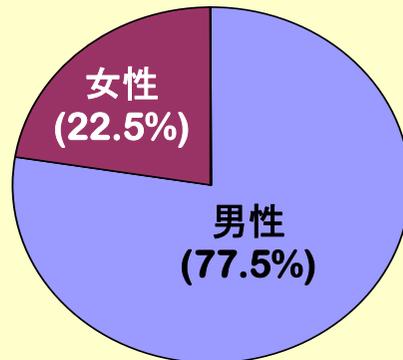
<参考：国内第Ⅱ相臨床試験>
(国内Ph.Ⅱ)

性別

特定使用成績調査
(2,407例)

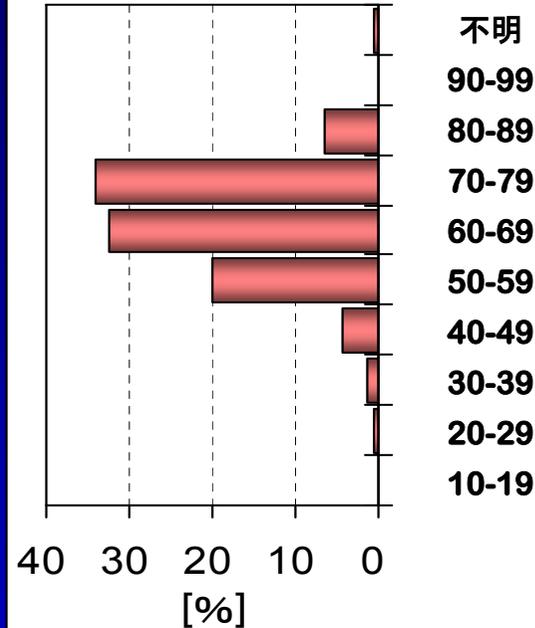


国内Ph.Ⅱ
(129例*)

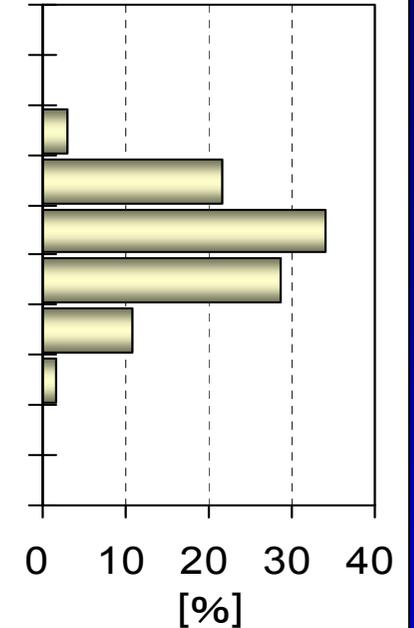


年齢

特定使用成績調査
(2,407例)

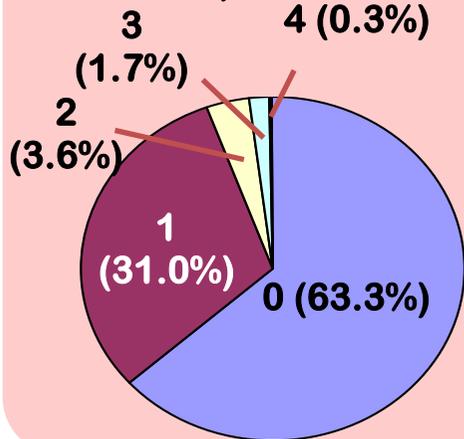


国内Ph.Ⅱ
(129例*)

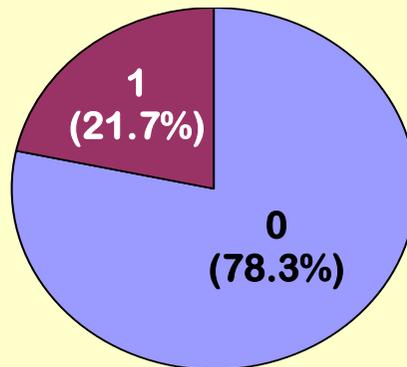


ECOG-PS

特定使用成績調査
(2,407例)

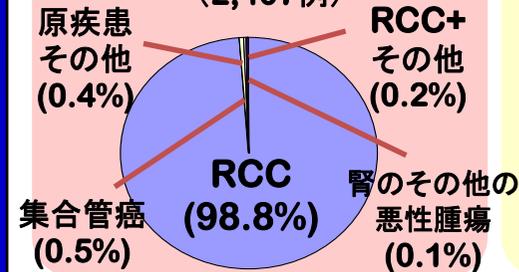


国内Ph.Ⅱ
(129例*)

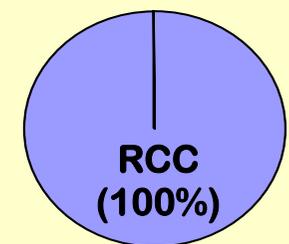


原疾患

特定使用成績調査
(2,407例)



国内Ph.Ⅱ
(129例*)

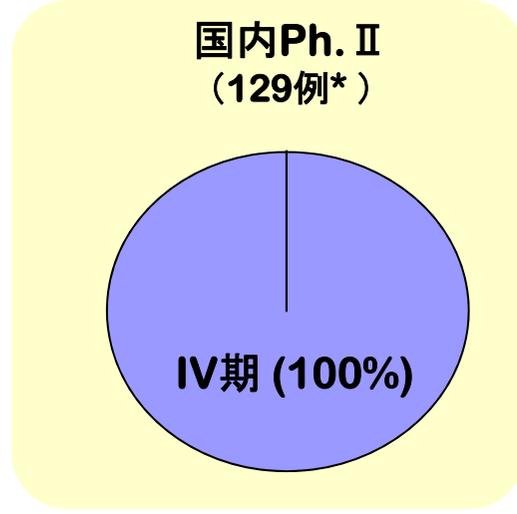
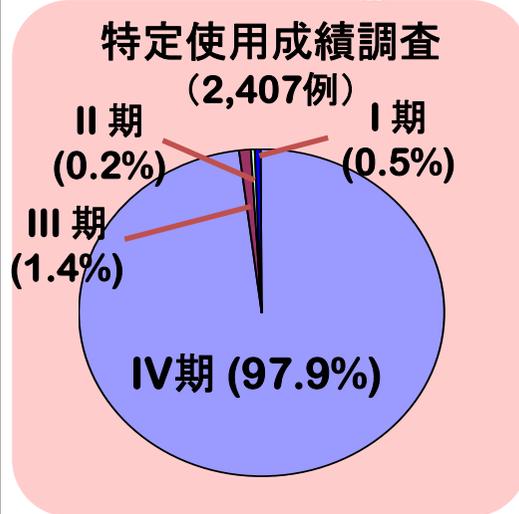


* 129例: ITT解析症例

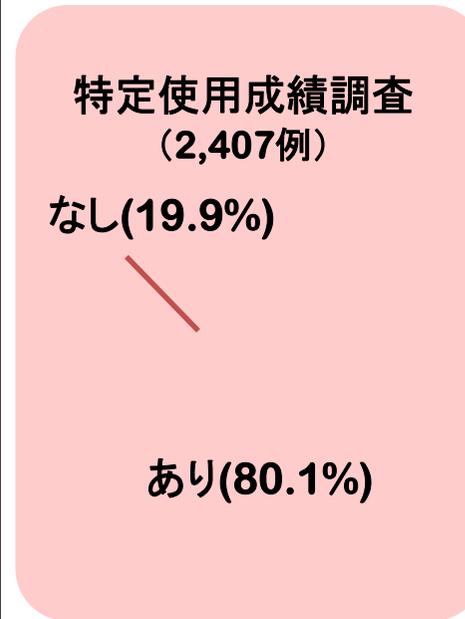
患者背景

<参考：国内第Ⅱ相臨床試験>
(国内Ph.Ⅱ)

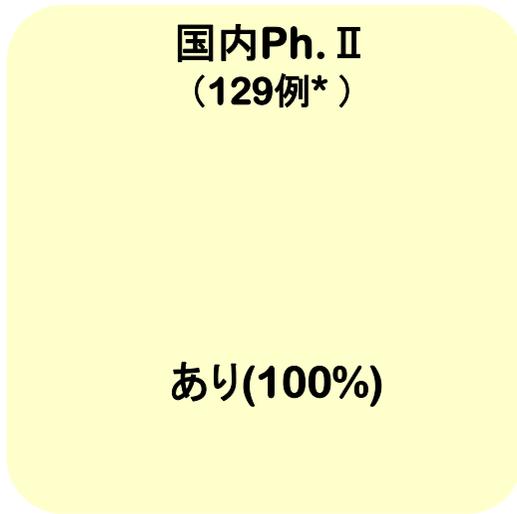
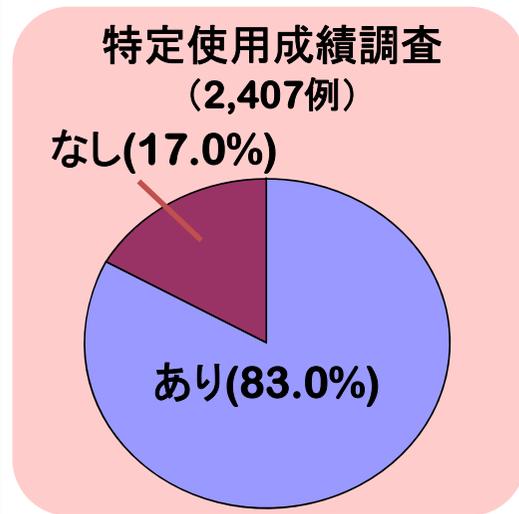
Stage (TNM分類)



全身抗癌治療歴



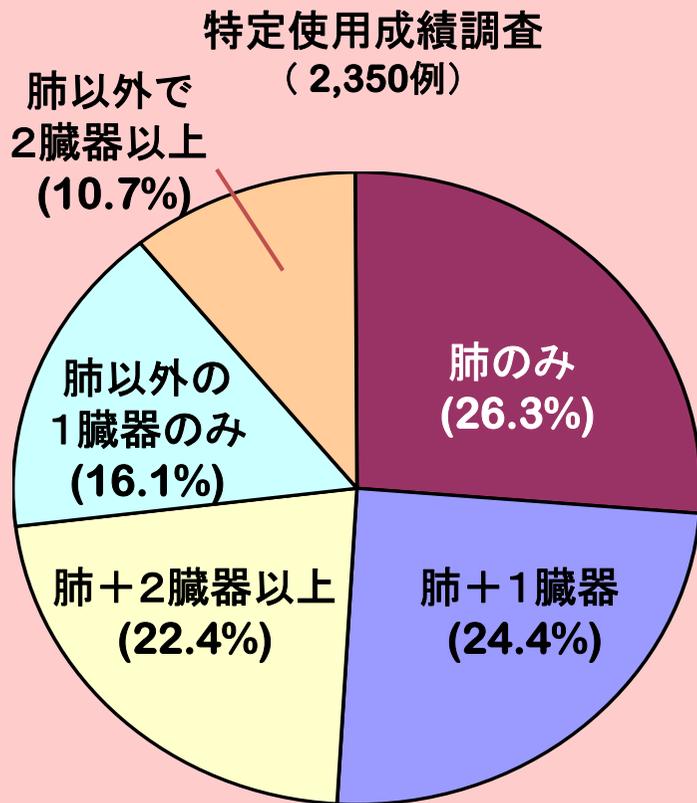
外科治療歴



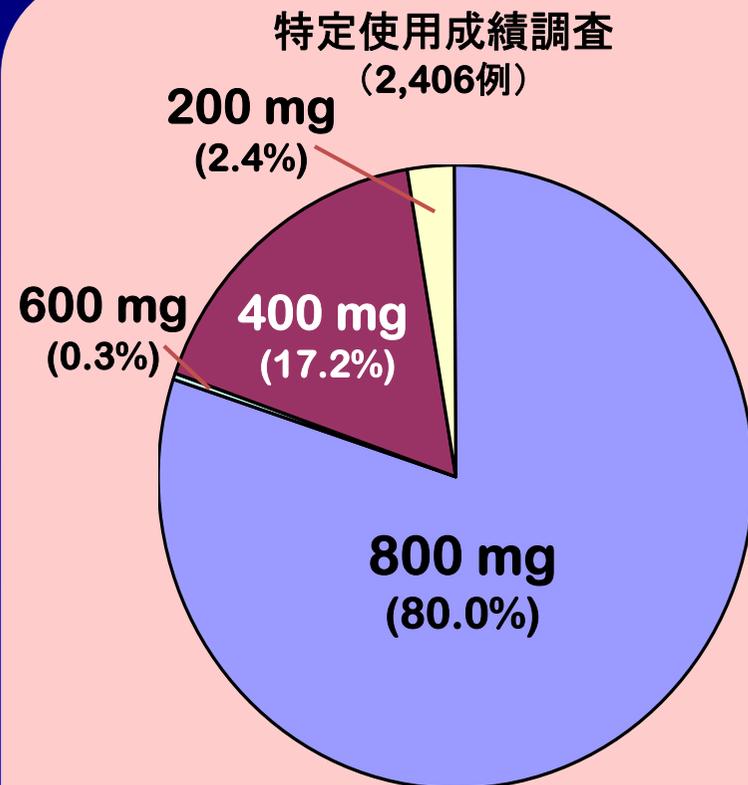
* 129例: ITT解析症例

患者背景

転移臓器の状況



開始時1日投与量



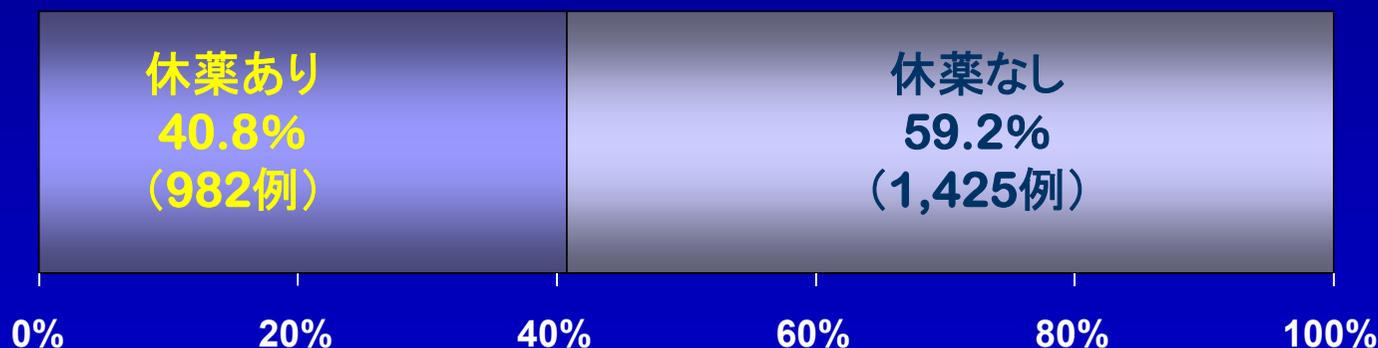
投与開始後の減量および休薬の状況

- 安全性解析対象 2,407例

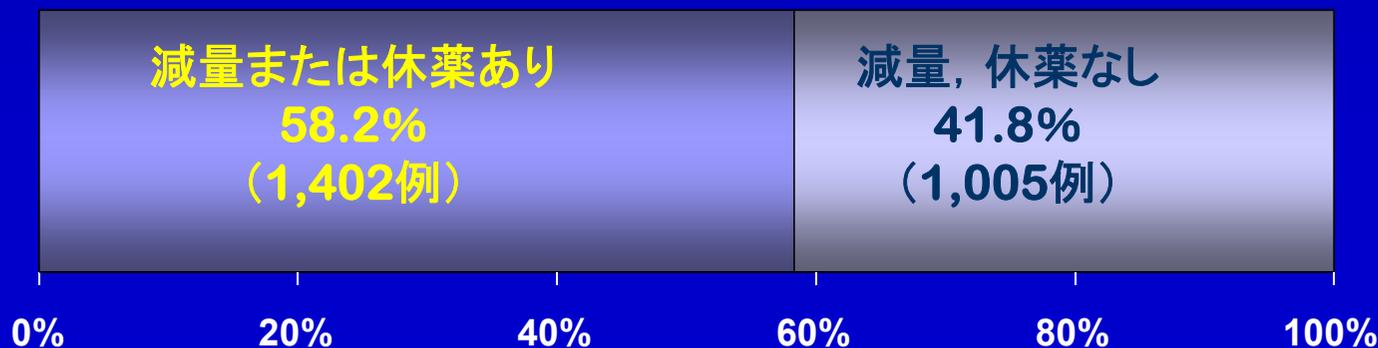
<減量>



<休薬>



<減量, 休薬>



投与継続・中止状況

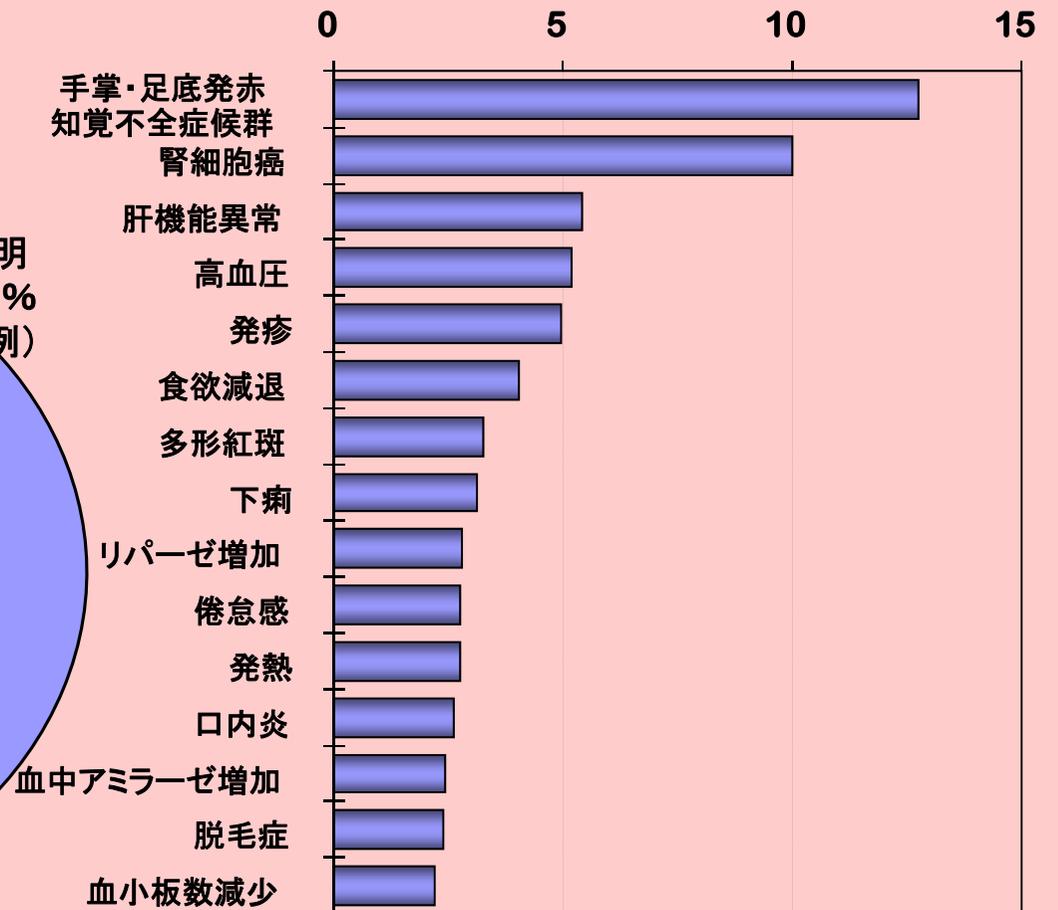
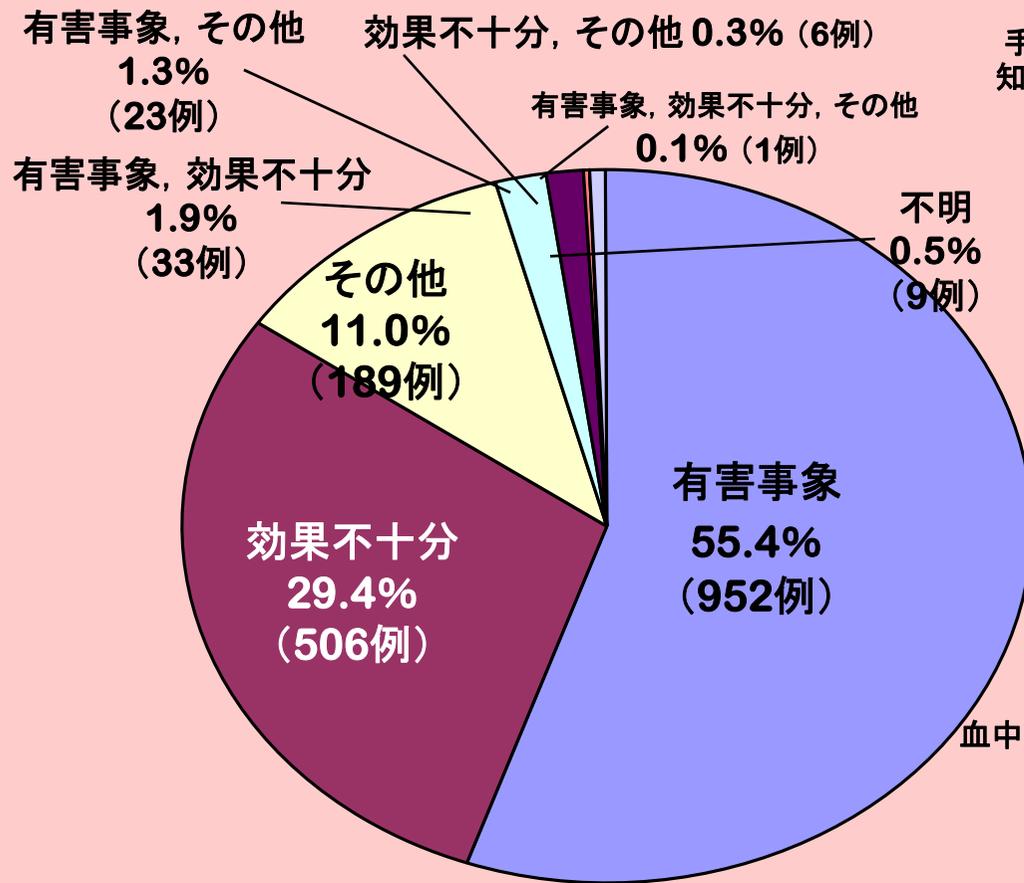
- 安全性解析対象 2,407例における、
観察期間満了時点の状況
(治療開始から12ヵ月)

【全体】



投与中止理由

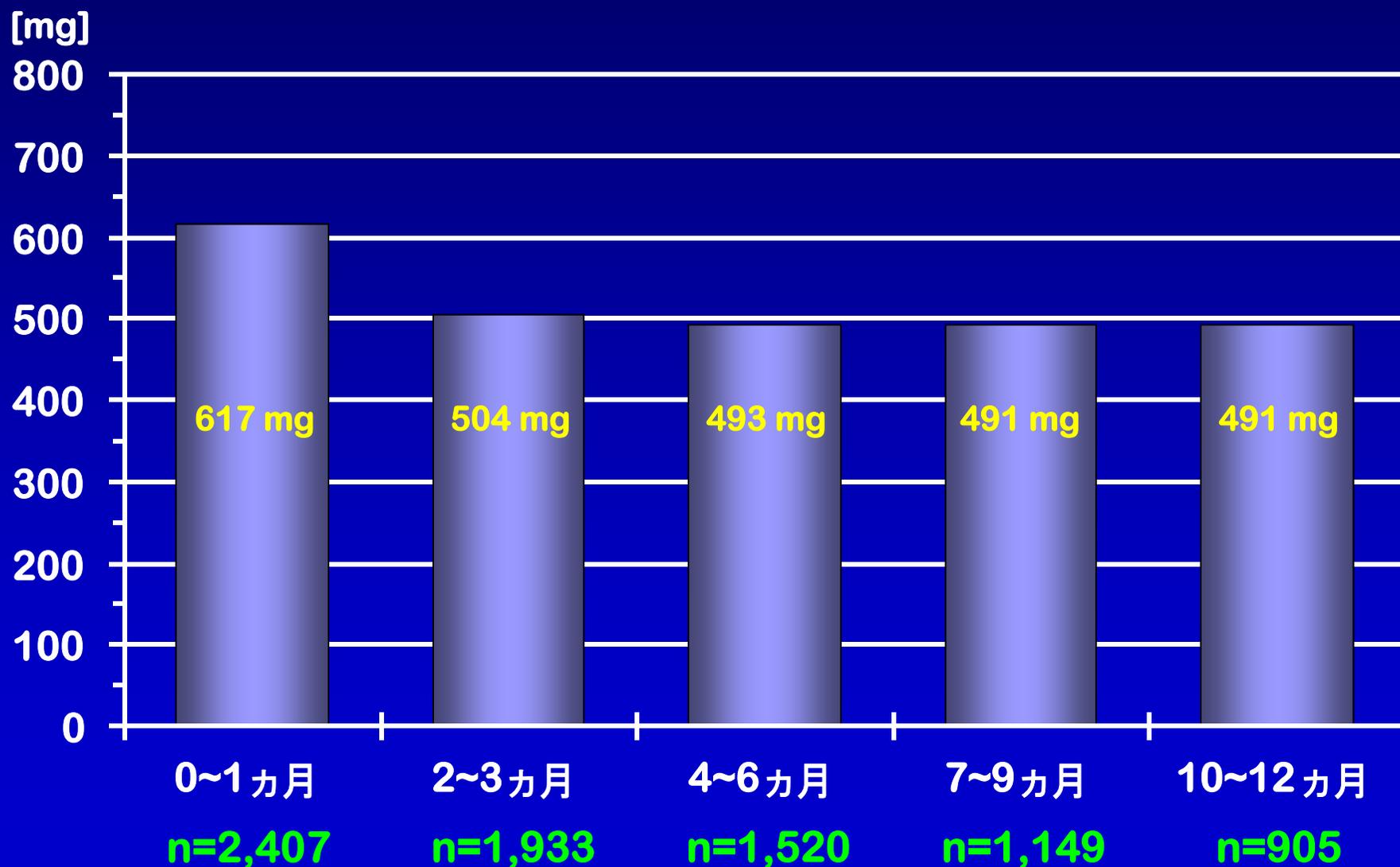
・ 12ヵ月以内に投与を中止した 1,719例



中止症例 1,719例における発現症例率 [%]
(2%以上)

治療期間(時期)別 平均1日投与量

- 安全性解析対象 2,407例



Dose Intensity (平均値)

$$\text{Dose Intensity [\%]} = \frac{\text{実投与量の総計 [mg]}}{\text{投与期間*[\日]} \times 800 \text{ [mg/\日]}} \times 100$$

*投与開始から投与中止まで, 休薬期間を含む

特定使用成績調査
(2,407例)

68.7%

国内第Ⅱ相臨床試験
(131例)

86.4%

0% 20% 40% 60% 80% 100%

副作用発現状況について

<参考：国内第Ⅱ相臨床試験(国内Ph.Ⅱ)>

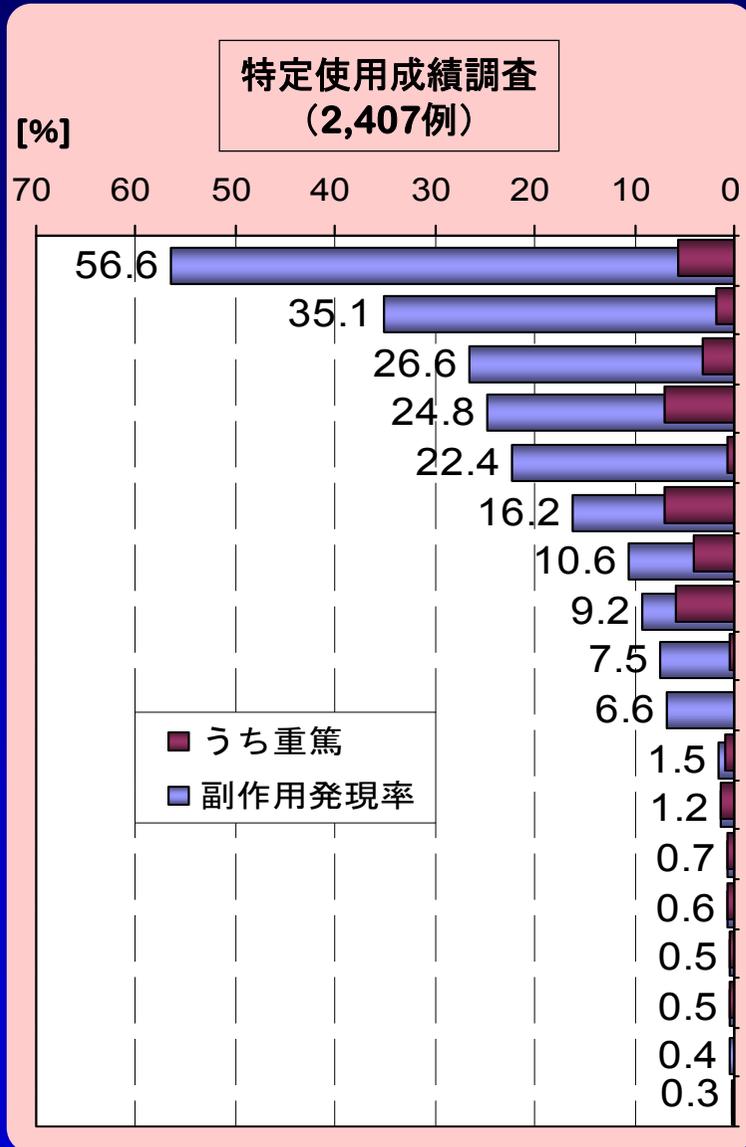
項目	特定使用成績調査	国内Ph.Ⅱ
調査施設数	646 [*]	47
安全性解析対象症例数	2,407	131
副作用等の発現症例数	2,228	127
副作用等の発現症例率	92.56%	96.95%

* 安全性解析対象症例 2,407例に対応する施設数

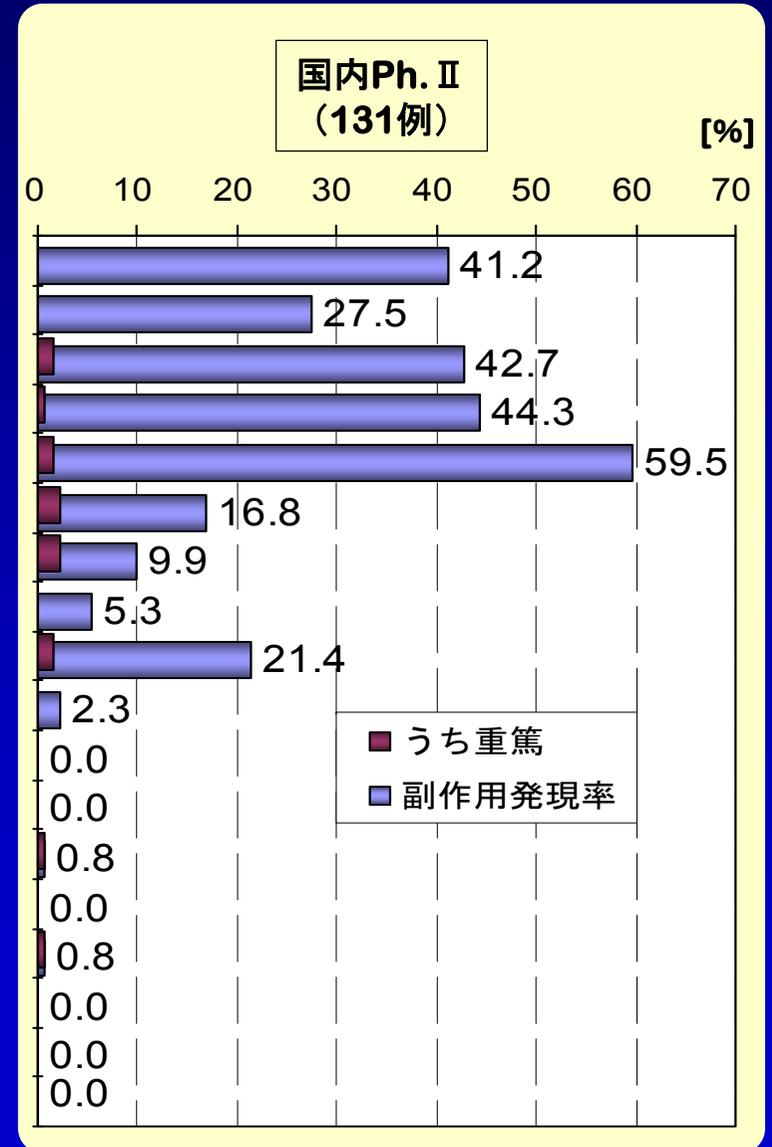
副作用の重篤度，本剤との因果関係については，
調査票記載と社内評価のうち，より重い評価に基づき集計しております。

副作用の発現頻度

特に注意が必要と考えられる主な副作用

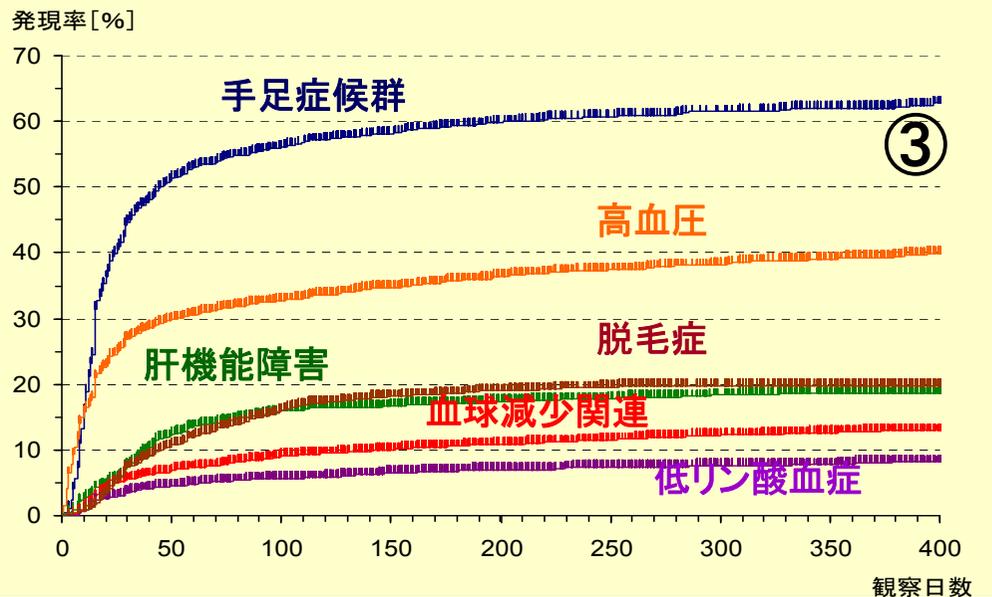
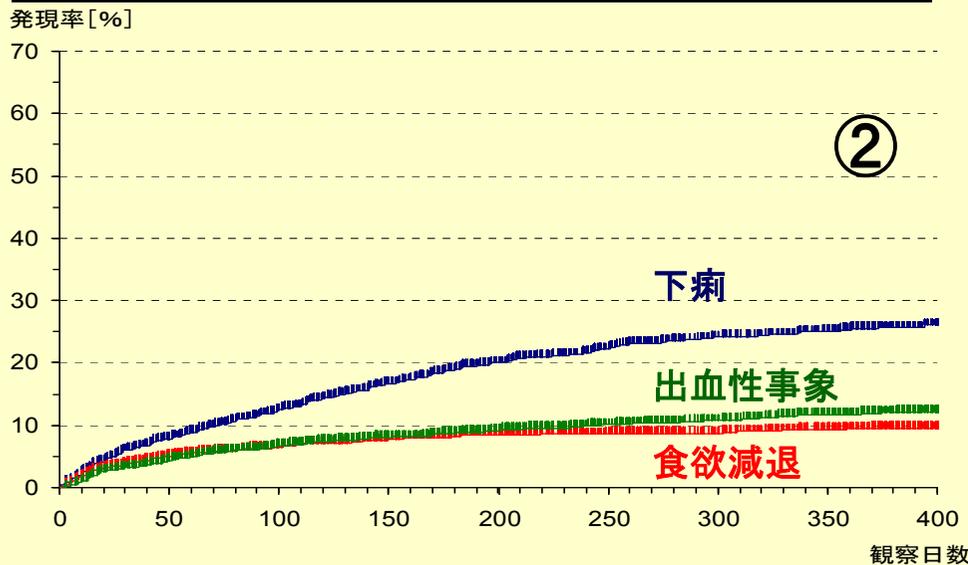
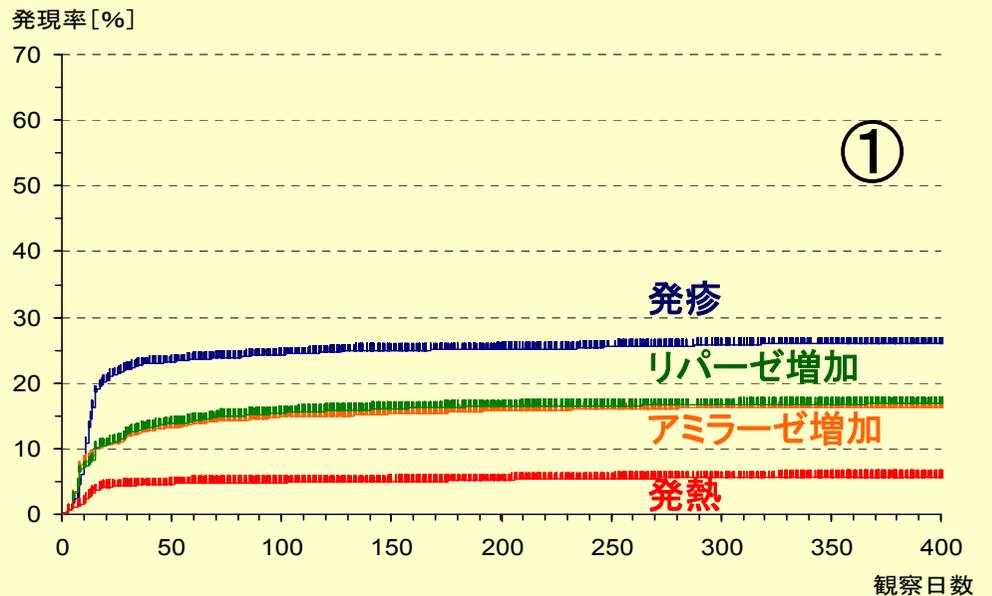


- 手足皮膚反応
- 高血圧及び可逆性白質脳症症候群
- 消化器症状(下痢, 食欲減退など)
- 発疹
- リパーゼ増加・アミラーゼ増加
- 肝機能障害
- 血球減少関連事象
- 出血性事象
- 呼吸器障害(発声障害など)
- 低リン酸血症
- 腎不全・腎機能障害
- うっ血性心不全
- 心筋梗塞
- 消化管穿孔
- 脳虚血
- 膵炎
- 創傷治癒不良
- 間質性肺炎



副作用発現時期(カプランマイヤー法による)

投与初期に発現	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 発疹 ◆ アミラーゼ増加 ◆ リパーゼ増加 ◆ 発熱 	①
観察期間を問わず発現	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 下痢 ◆ 出血性事象 ◆ 食欲減退 	②
主として投与初期 + その後も発現	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 手足症候群 ◆ 高血圧 ◆ 肝機能障害 ◆ 血球減少関連 ◆ 低リン酸血症 ◆ 脱毛症 	③



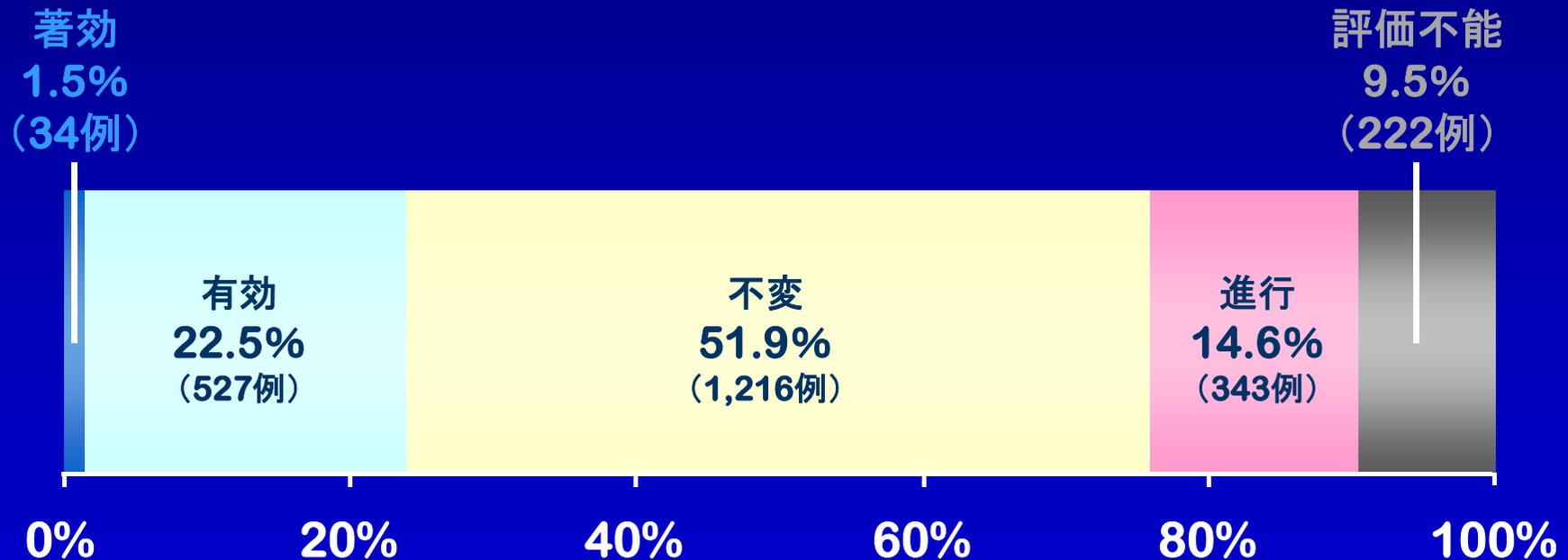
カプランマイヤー法では打ち切りを考慮し、初回発現のみをイベントとした。

腫瘍評価

- 情報が得られた 2,342例における検討※

- 奏効率(著効+有効) : 24.0%

- 著効+有効+不変 : 75.9%



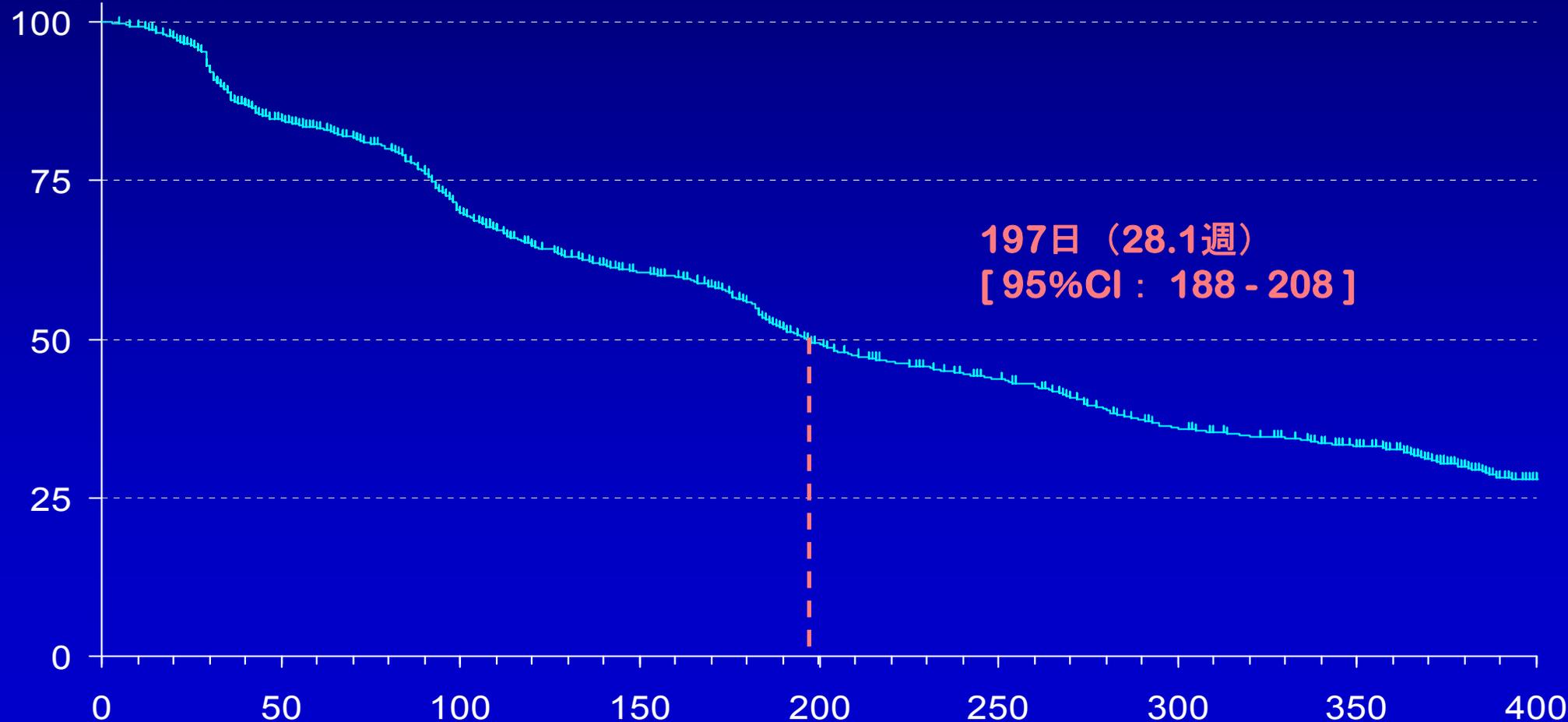
※ 腎癌取扱い規約, 非観血的治療効果判定基準

進行までの期間／無増悪生存期間 (Progression Free Survival)

- 腫瘍評価が行われた2,342例の検討

— 無増悪生存期間 中央値: 28.1週

無増悪生存率

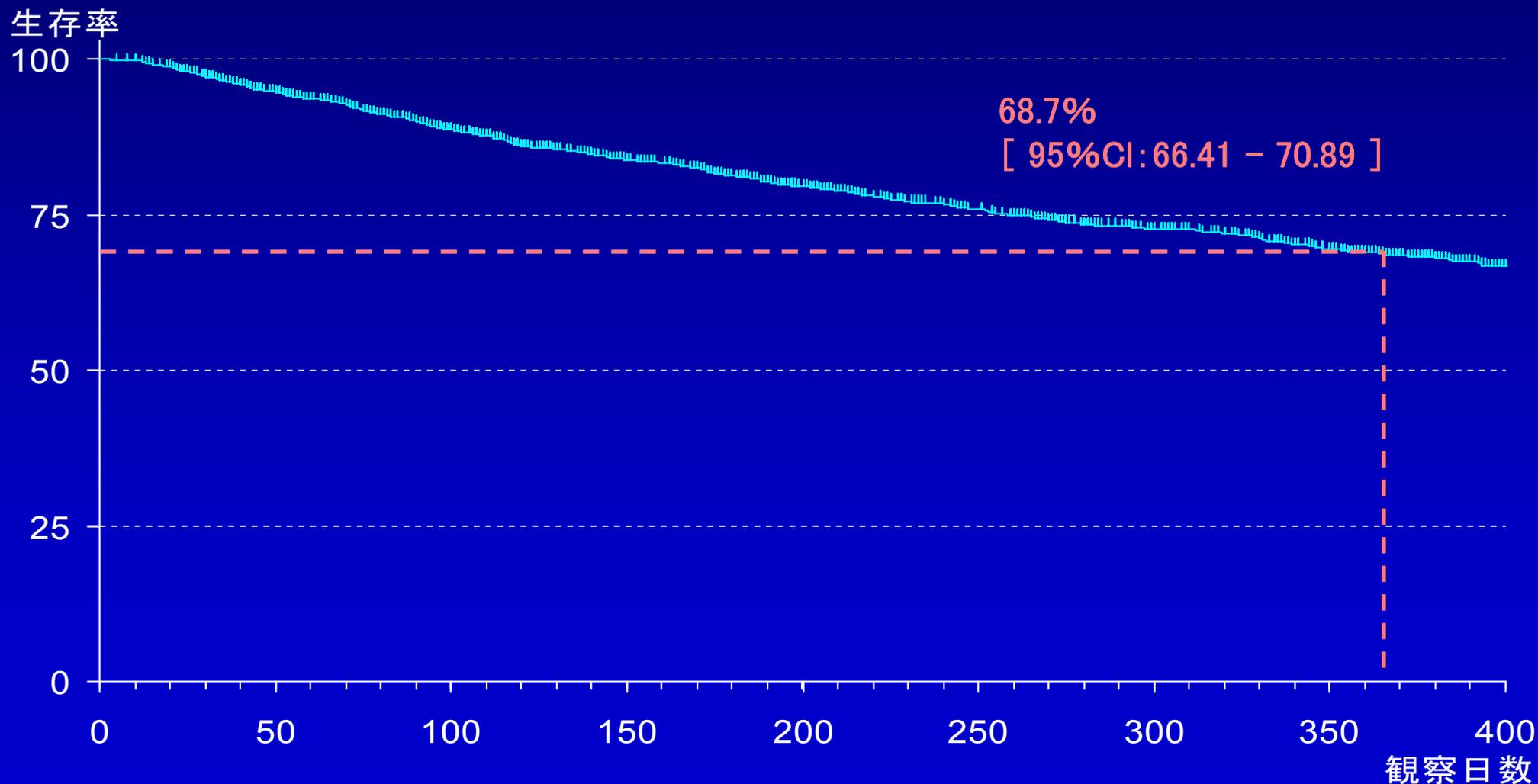


※ 腎癌取扱い規約, 非観血的治療効果判定基準

全生存期間 (Overall Survival)

- 有効性解析対象 2,346例の検討

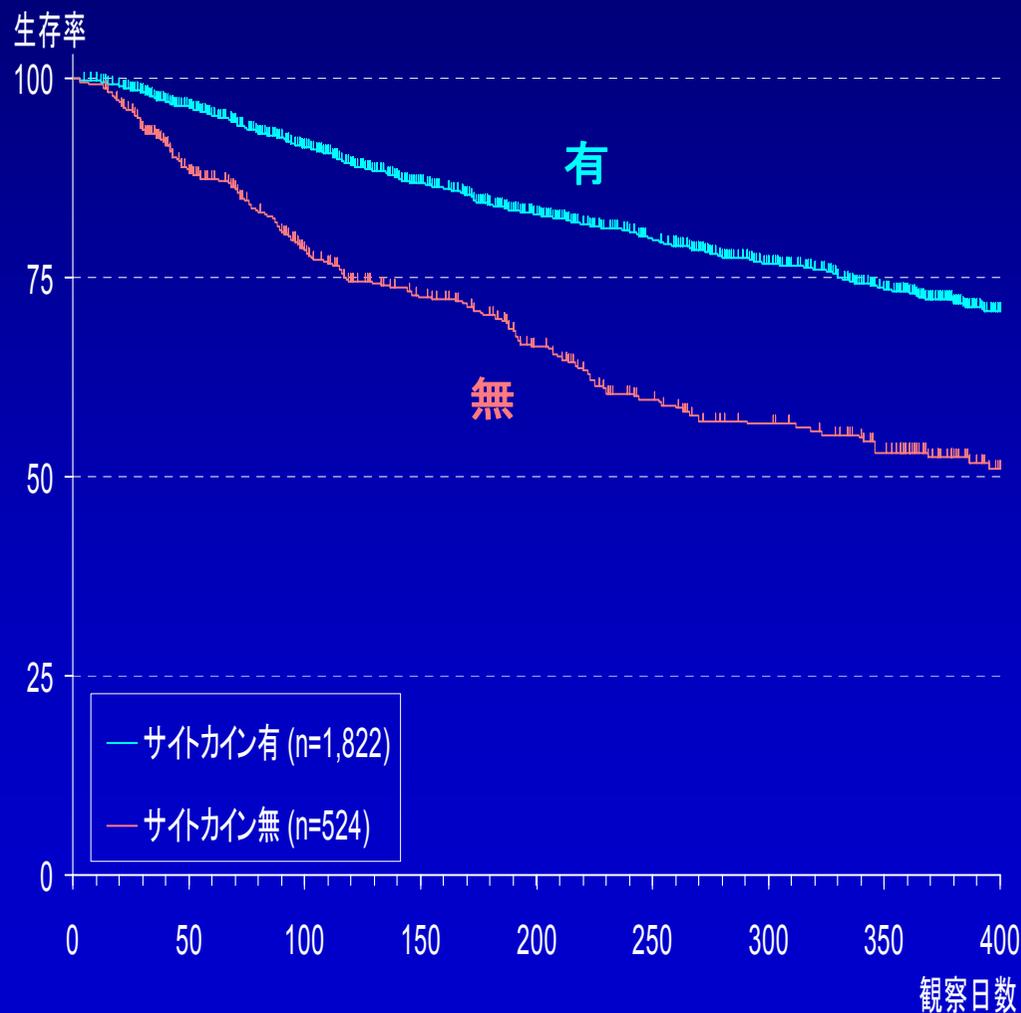
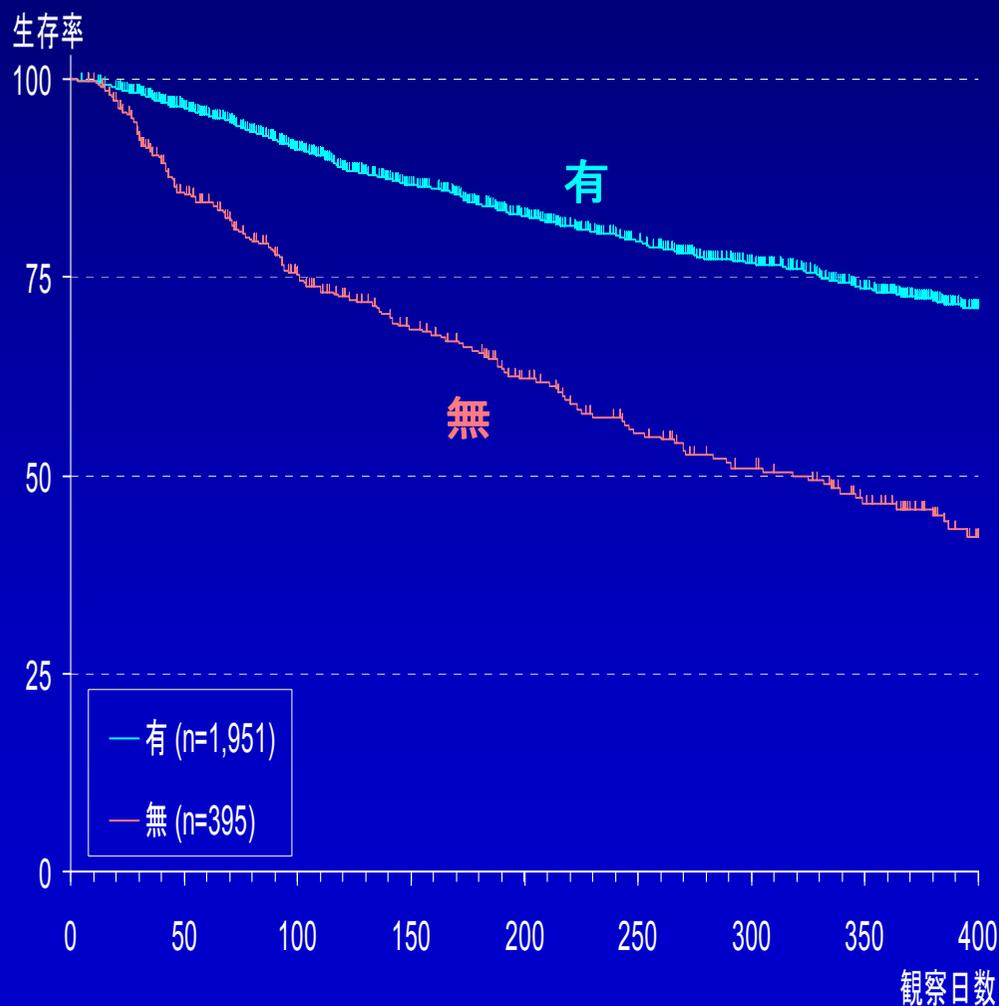
– 1年生存率: 68.7%



全生存期間 (Overall Survival)

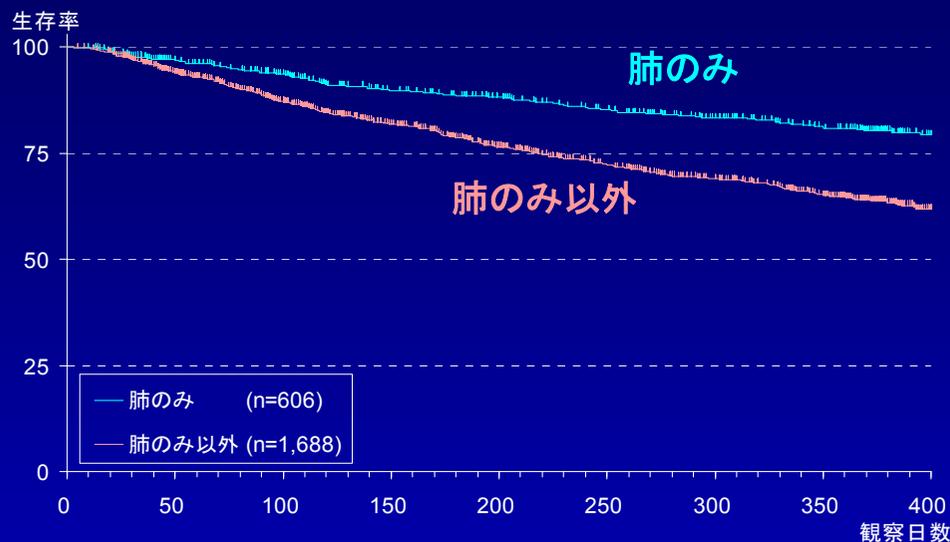
- 癌に対する外科治療歴 (n=2,346) -

- サイトカイン治療歴 (n=2,346) -

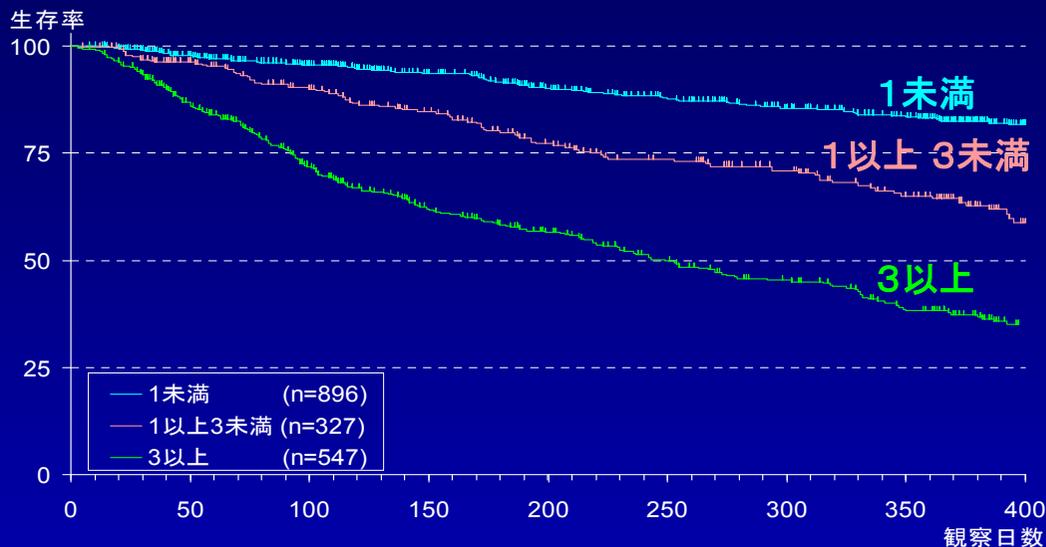


全生存期間 (Overall Survival)

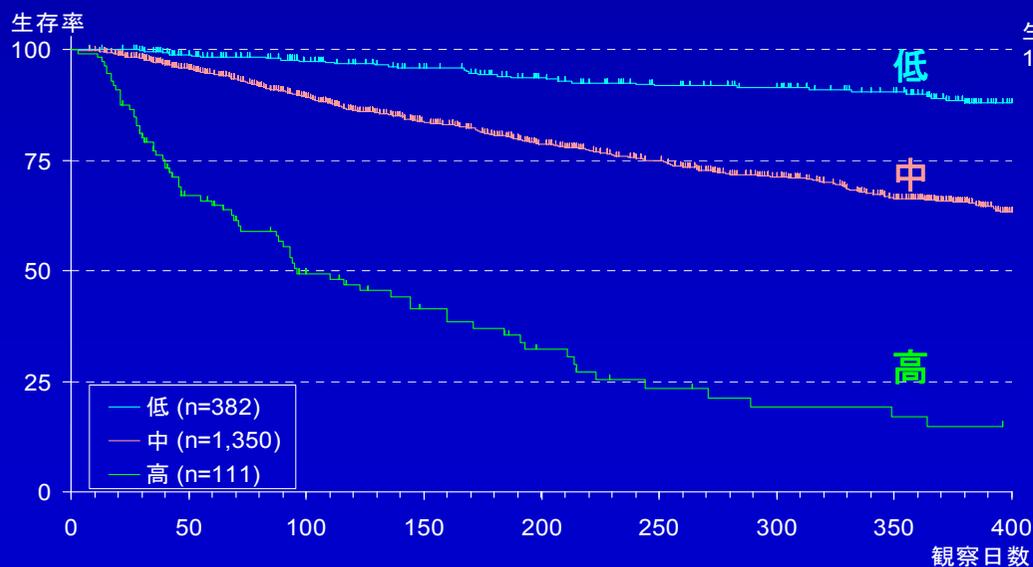
- 転移 (n=2,294) - 肺のみ, 肺のみ以外



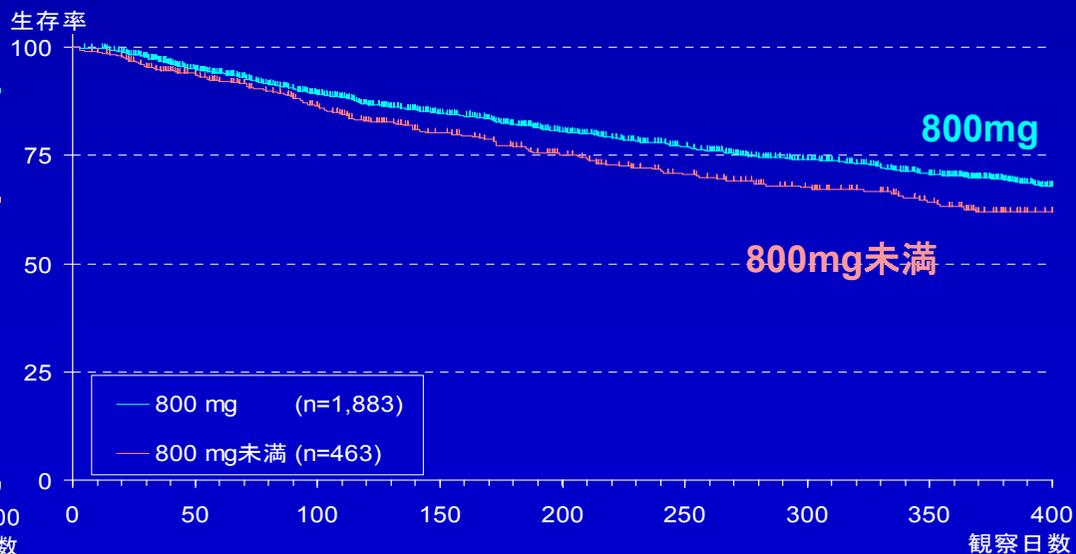
- 開始前CRP値 [mg/L] (n=1,743)



- MSKCC 1999 (n=1,843)



- 開始時1日投与量 (n=2,346)



まとめ

• 投与状況

- 投与期間の中央値 : 5.6ヵ月
- 平均1日投与量の中央値 : 525.3 mg
- 投与中止理由は、
有害事象: 58.7%, 効果不十分: 31.8%
- 投与中止となった主な有害事象(5%以上)は
以下のとおり
手掌・足底発赤知覚不全症候群, 腎細胞癌,
肝機能異常, 高血圧, 発疹

まとめ

- **安全性: 安全性解析対象 2,407例**
 - 92.6%の症例で副作用が発現
 - 主な副作用は以下のとおり(発現症例率10%以上)
 - 手掌・足底発赤知覚不全症候群, 高血圧,
下痢, 脱毛症, 血中アミラーゼ増加, 発疹,
リパーゼ増加, 肝機能異常
 - 副作用の多くは投与早期に発現する傾向
下痢, 出血性事象, 食欲減退は時期を問わず
発現する傾向
 - 90例が副作用により死亡
うち21例で原疾患の悪化が報告

まとめ

- 有効性: 有効性解析対象 2,346例

- 奏効率※(著効※+有効※) : 24.0%
- 著効+有効+不変※ : 75.9%

- 進行までの期間※の中央値 : 28.1週(197日)
(95%CI: 188-208日)

- 1年生存率 : 68.7%
(95%CI: 66.4-70.9%)

※ 腎癌取扱い規約, 非観血的治療効果判定基準

3. Sunitinibの全例調査



(東京女子医大・附属青山病院・前田佳子先生 撮影)

スーテント®カプセル12.5mg

特定使用成績調査

- 腎細胞癌に対する調査 -

再審査申請用

スーテント®カプセル 12.5 mg
特定使用成績調査
- 腎細胞癌に対する調査 -

実施要綱

本調査は承認条件に基づき、製造販売後、一定数の症例に係るデータが
集積されるまでの間、本剤が使用される全症例を対象として実施します。

ファイザー株式会社



Protocol ID: A6181176
Product Name: Sutent

(Pfizer Use Only)

患者登録番号:

再審査申請用

スーテントカプセル 12.5mg 特定使用成績調査
- 腎細胞癌に対する調査 -
調査票

分冊 01

投与開始時(投与1日目)～6週目(42日目)

印

【作成上の留意事項】

- 表紙には、登録時の情報を印字しています。内容をご確認の上、割印をお願いします。
- 訂正の場合、二重線(=)と訂正内容を記入し、捺印をお願いします。
- 安全性評価日までの情報をご記入の上、医師名欄に、記名・捺印又は署名(自署)をお願いします。

医師名

印

【再調査履歴】

別添の再調査事項一覧をご確認の上、本調査票にご回答いただき、
下記に再調査記入日の記入及び記名・捺印又は署名(自署)をお願いします。

【ファイザー株式会社記載欄】		【医師記載欄】	
再調査回数	再調査事項一覧 作成年月日	再調査 記入日	記入医師名
1	20 年 月 日	20 年 月 日	印
2	20 年 月 日	20 年 月 日	印
3	20 年 月 日	20 年 月 日	印
4	20 年 月 日	20 年 月 日	印
5	20 年 月 日	20 年 月 日	印

ファイザー株式会社

作成日: 2006年4月28日 第1版
改訂日: 2009年3月27日 第2版

シリアルNo. R1

特定使用成績調査

-腎細胞癌に対する調査- の概要

- 目的

腎細胞癌(以降、RCC)に対する調査は、スーテント®カプセル12.5mg(以下、本剤)の製造販売後におけるRCCに対する以下の点を把握することを目的として実施した。

- 1) 「使用上の注意」から予測できない副作用(未知の副作用)の発生状況
- 2) 使用実態下における副作用の発生状況
- 3) 安全性・有効性などに影響を与えると考えられる要因に関する情報

- 調査方法

平成20年6月13日(本剤発売日)から開始し、患者登録は中央登録方式を採用したが、承認条件に基づき、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に実施した。

- 観察期間

本剤投与開始日から24週間とした。本剤の投与が24週以上継続される場合、最長2年間までの経過を追跡調査として観察した。

- 解析対象症例数

調査票を固定した1,673例のうち、安全性解析対象症例は1,671例、有効性解析対象症例は1,435例であった。

特定使用成績調査

-腎細胞癌に対する調査- の概要

最終報告対象症例 1,673例

安全性解析対象除外症例 2例
除外理由：
契約違反 1例
安全性評価「判定不能」 1例

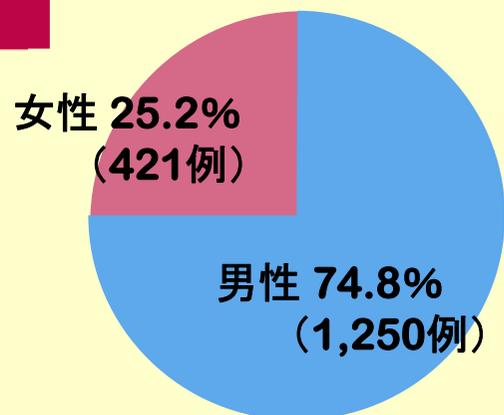
安全性解析対象症例 1,671例

有効性解析対象除外症例 236例
除外理由：
対象条件外 6例
有効性評価「判定不能」 230例

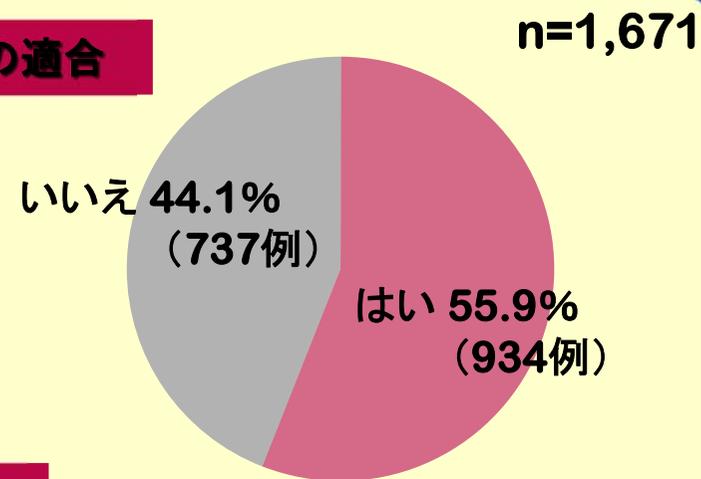
有効性解析対象症例 1,435例

患者背景(安全性解析対象)①

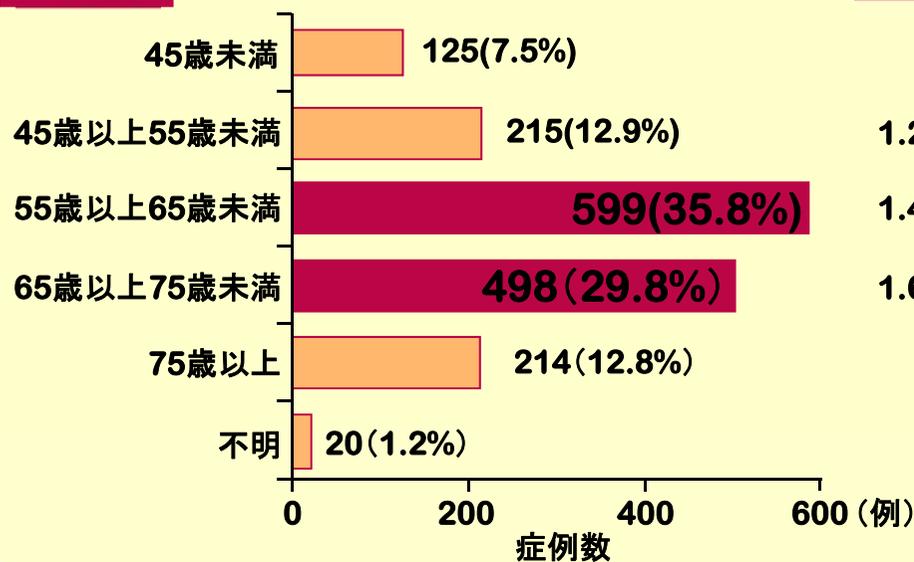
性別



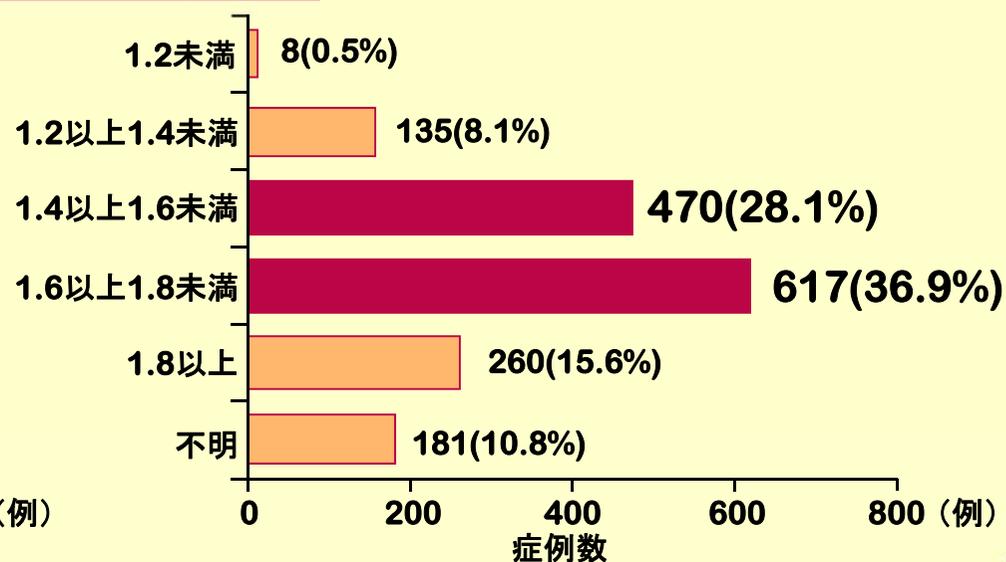
適正使用基準の適合



年齢



体表面積(m²)

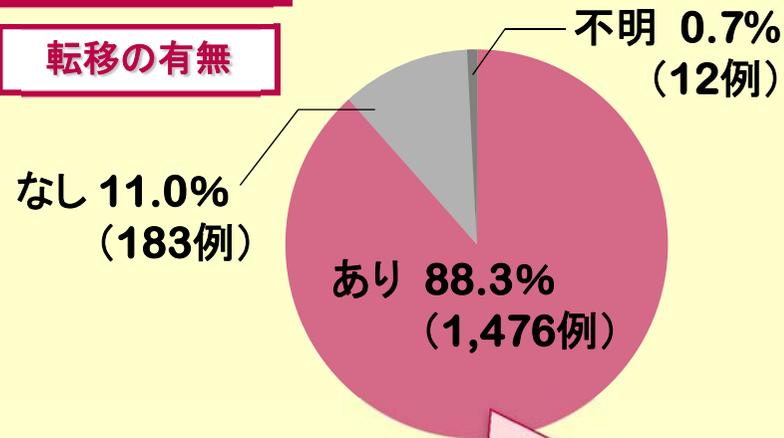


患者背景(安全性解析対象)②

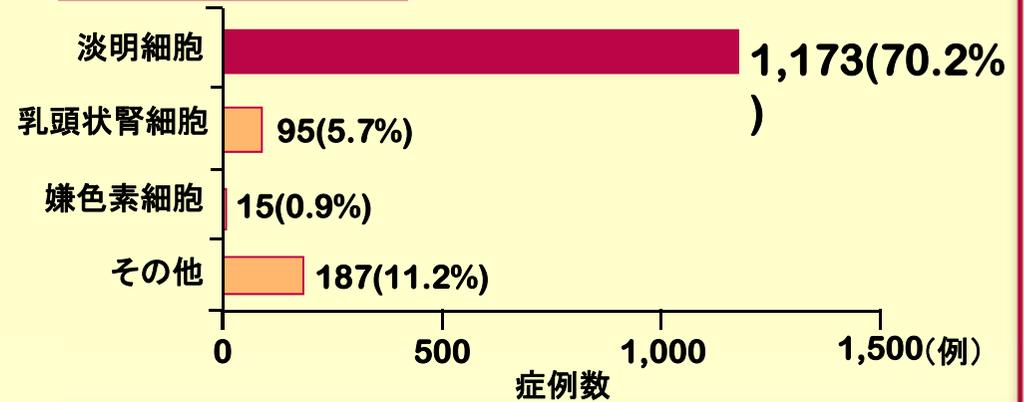
n=1,671

腫瘍の状況

転移の有無

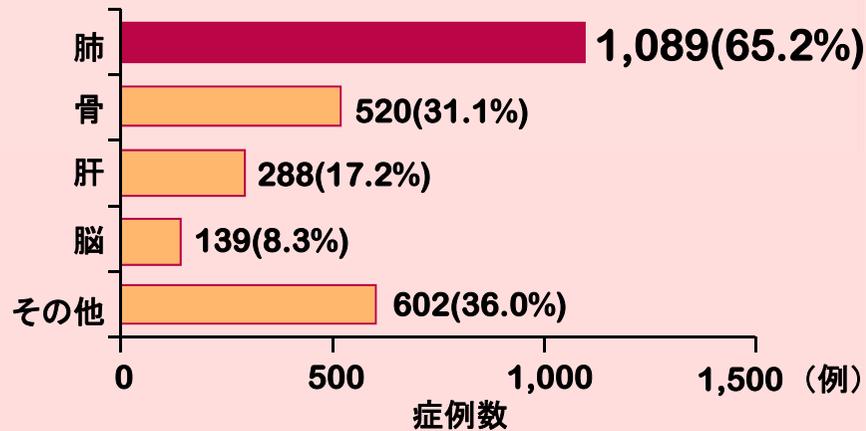


組織病理学的診断

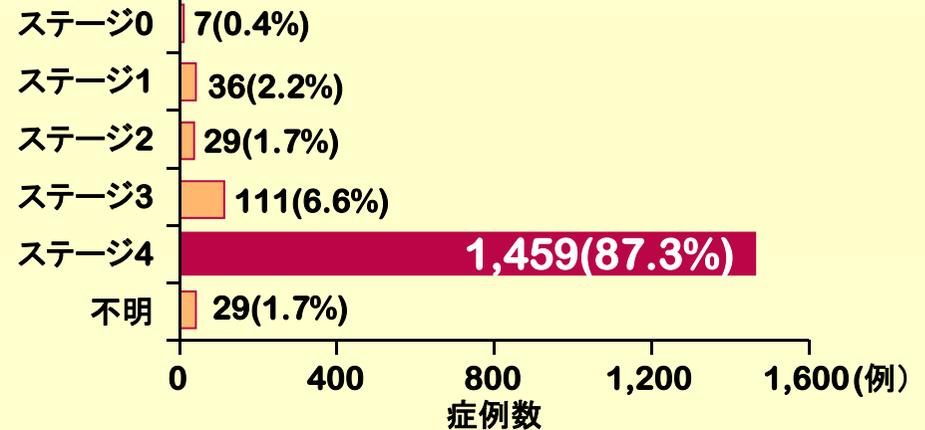


転移部位

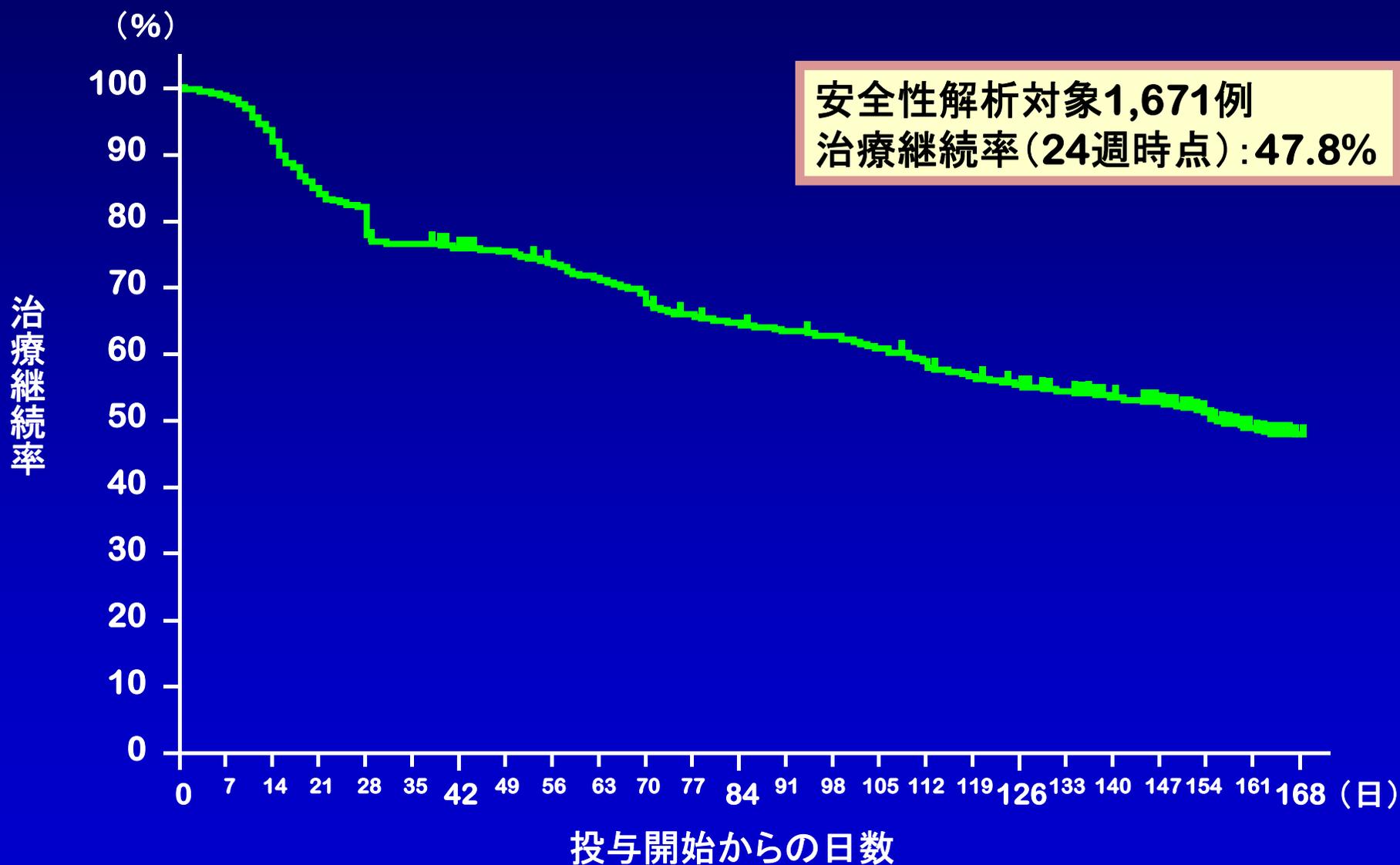
※重複を含む



病期



投与状況① — 観察期間24週の治療継続率 —



投与状況② —減量状況—

- 安全性解析対象1,671 例のうち、スーテントを減量した症例は972例であった。
- 開始時投与量50mgでは64.4%、37.5mgでは51.4%が減量した。

開始時 投与量	症例数	減量時 症例数	減量時投与量*				例数(%)
			37.5mg	25mg	12.5mg	その他	
50mg	1,308	843 (64.4)	395 (46.9)	405 (48.0)	42 (5.0)	1 (0.1)	
37.5mg	218	112 (51.4)	—	100 (89.3)	12 (10.7)	0 (0.0)	
25mg	130	18 (13.8)	—	—	18 (100.0)	0 (0.0)	
その他	15	0 (0.0)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	

* 減量時投与量は、観察期間中最も低い投与量を採用した。

投与状況③ –中止状況–

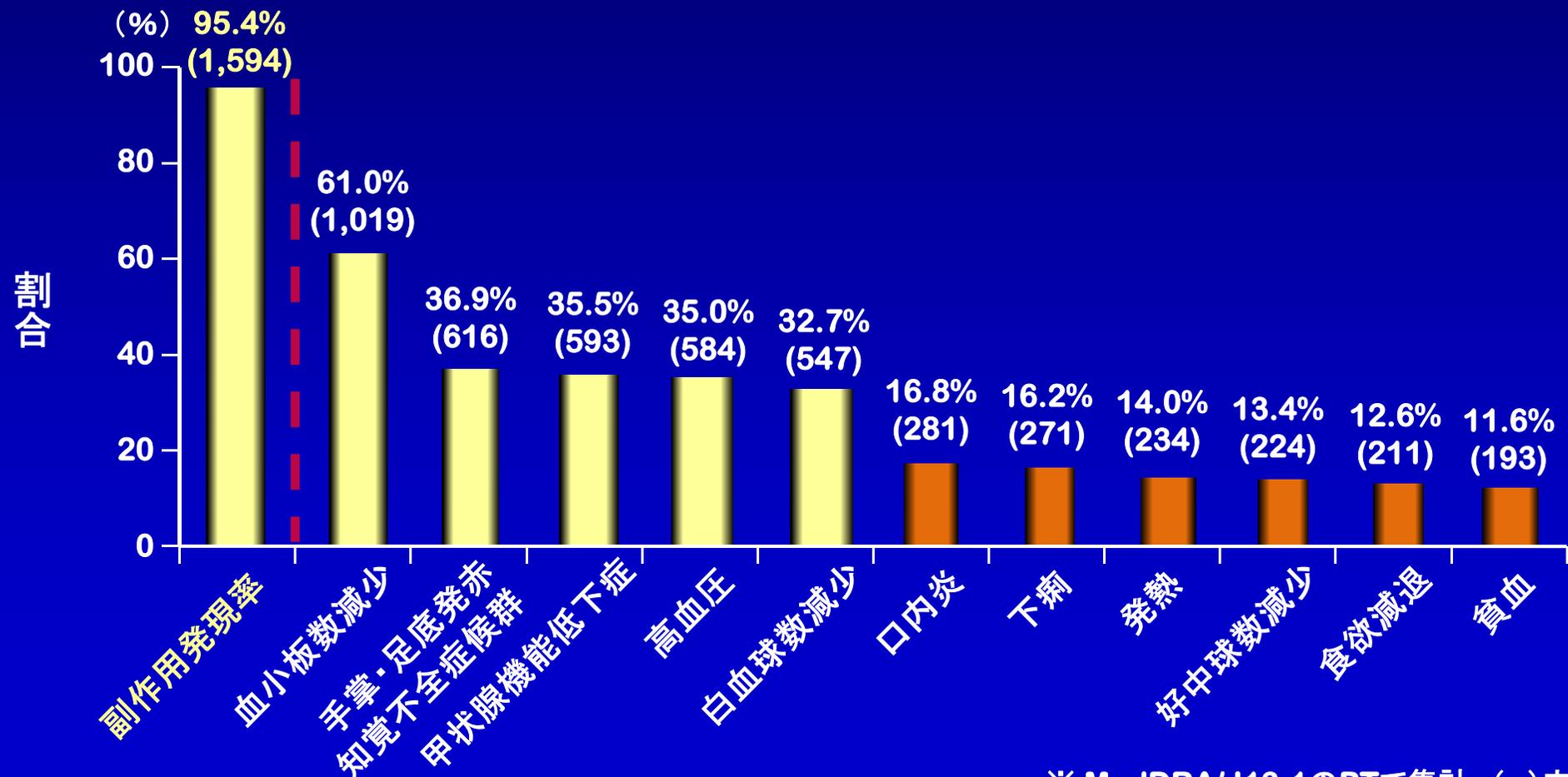
- 主な中止理由は、臨床効果不十分、有害事象発現及び臨床検査値異常であった。
- 有害事象発現/臨床検査値異常による投与中止例の約40%は1サイクル目でみられた。

例数(%)

観察期間	累積症例数	中止症例数	累積症例に対する割合(%)	中止理由				
				臨床効果不十分	有害事象発現/臨床検査値異常	患者死亡	追跡調査不能	その他
6週以内	1,670	268	16.0	41 (15.3)	179 (66.8)	49 (18.3)	13 (4.9)	26 (9.7)
6週超12週以内	1,391	222	16.0	77 (34.7)	97 (43.7)	44 (19.8)	15 (6.8)	31 (14.0)
12週超18週以内	1,157	153	13.2	69 (45.1)	54 (35.3)	25 (16.3)	7 (4.6)	15 (9.8)
18週超24週以内	995	134	13.5	57 (42.5)	45 (33.6)	34 (25.4)	8 (6.0)	19 (14.2)
24週超48週以内	617	164	26.6	85 (51.8)	54 (32.9)	25 (15.2)	13 (7.9)	18 (11.0)
48週超72週以内	162	38	23.5	25 (65.8)	13 (34.2)	7 (18.4)	1 (2.6)	0 (0.0)
72週超96週以内	52	17	32.7	13 (76.5)	1 (5.9)	0 (0)	2 (11.8)	3 (17.6)
96週超	8	1	12.5	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	1,671	997	59.7	368 (36.9)	443 (44.4)	184 (18.5)	59 (5.9)	112 (11.2)

主な副作用発現状況 -RCC調査解析-

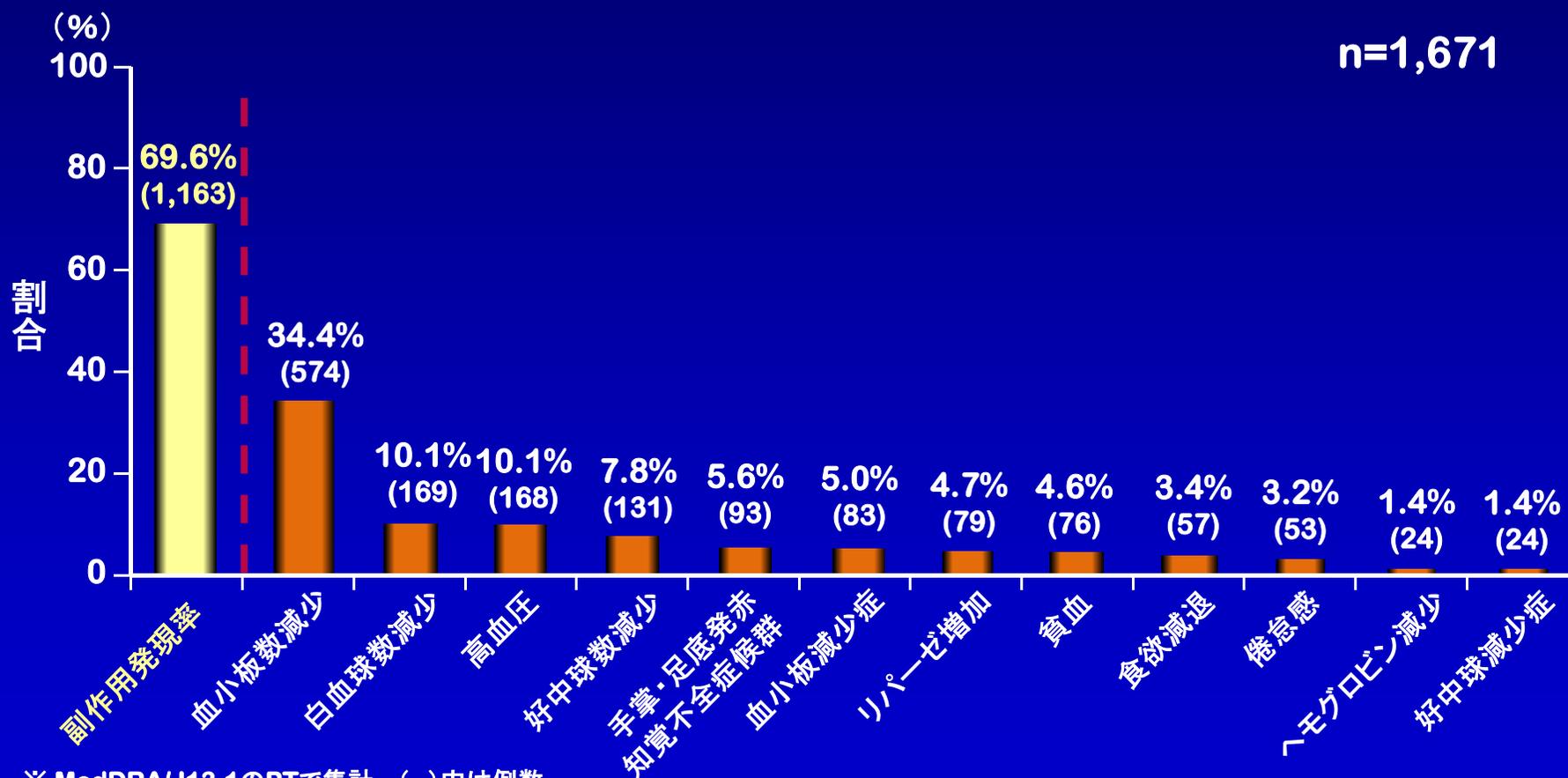
- 副作用は、安全性解析対象例中95.4%に認められ、主な副作用は、血小板数減少、手掌・足底発赤知覚不全症候群、甲状腺機能低下症、高血圧、白血球数減少であった。



※ MedDRA/J13.1のPTで集計、()内は例数

主なCTCAE グレード3以上の副作用の発現状況 -RCC調査解析-

- 本調査における副作用発現率は69.6%で、国内臨床試験におけるCTCAEグレード3以上の副作用発現率98.0%(50/51例)^{注)}に比べて低率であった。

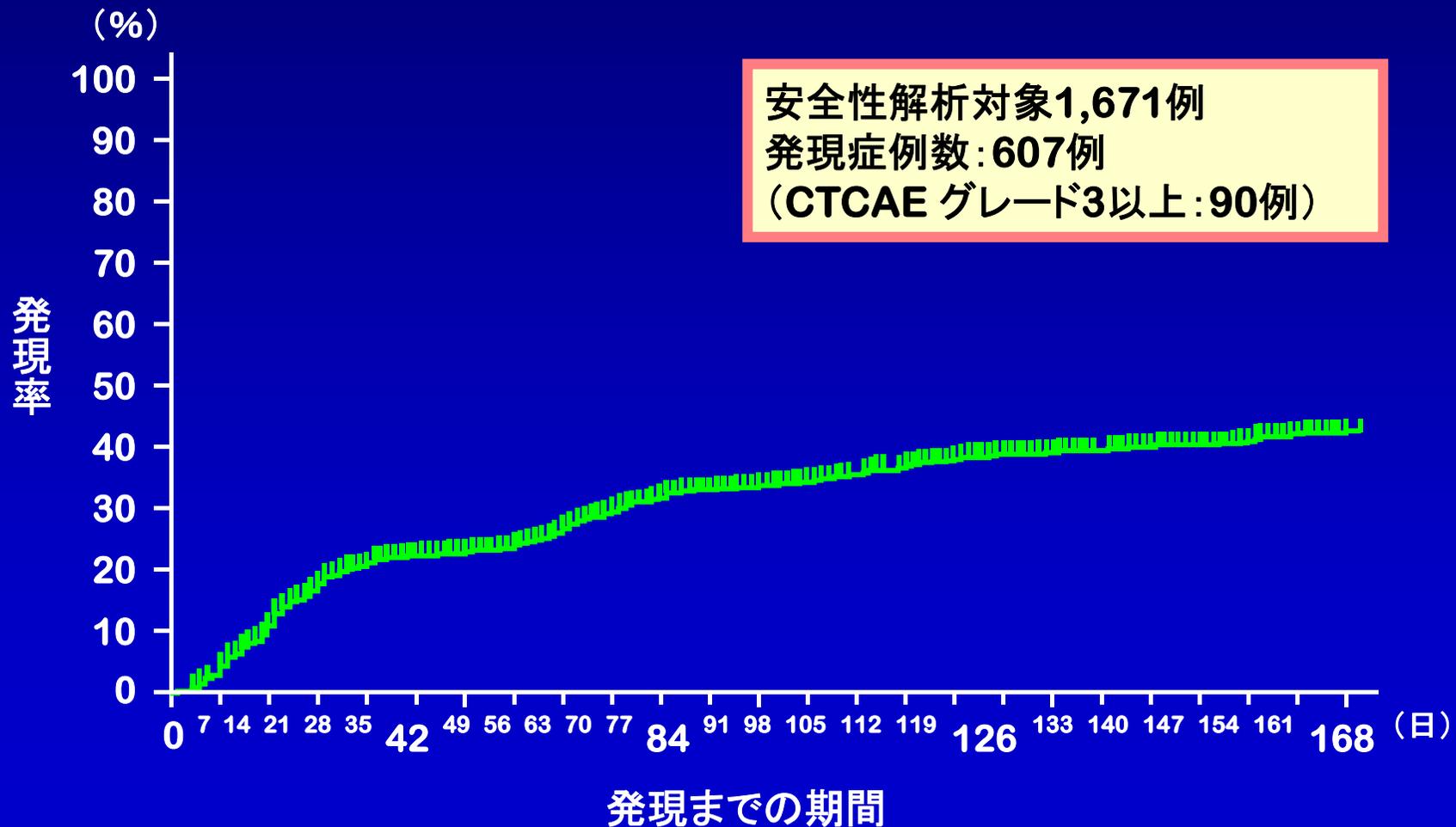


※ MedDRA/J13.1のPTで集計、()内は例数

注) 国内臨床試験で多く認められたCTCAE グレード3以上の副作用は、血小板減少54.9%(28/51例)、好中球減少51.0%(26/51例)、リパーゼ増加39.2%(20/51例)、リンパ球数減少33.3%(17/51例)、低リン血症23.5%(12/51例)であった。

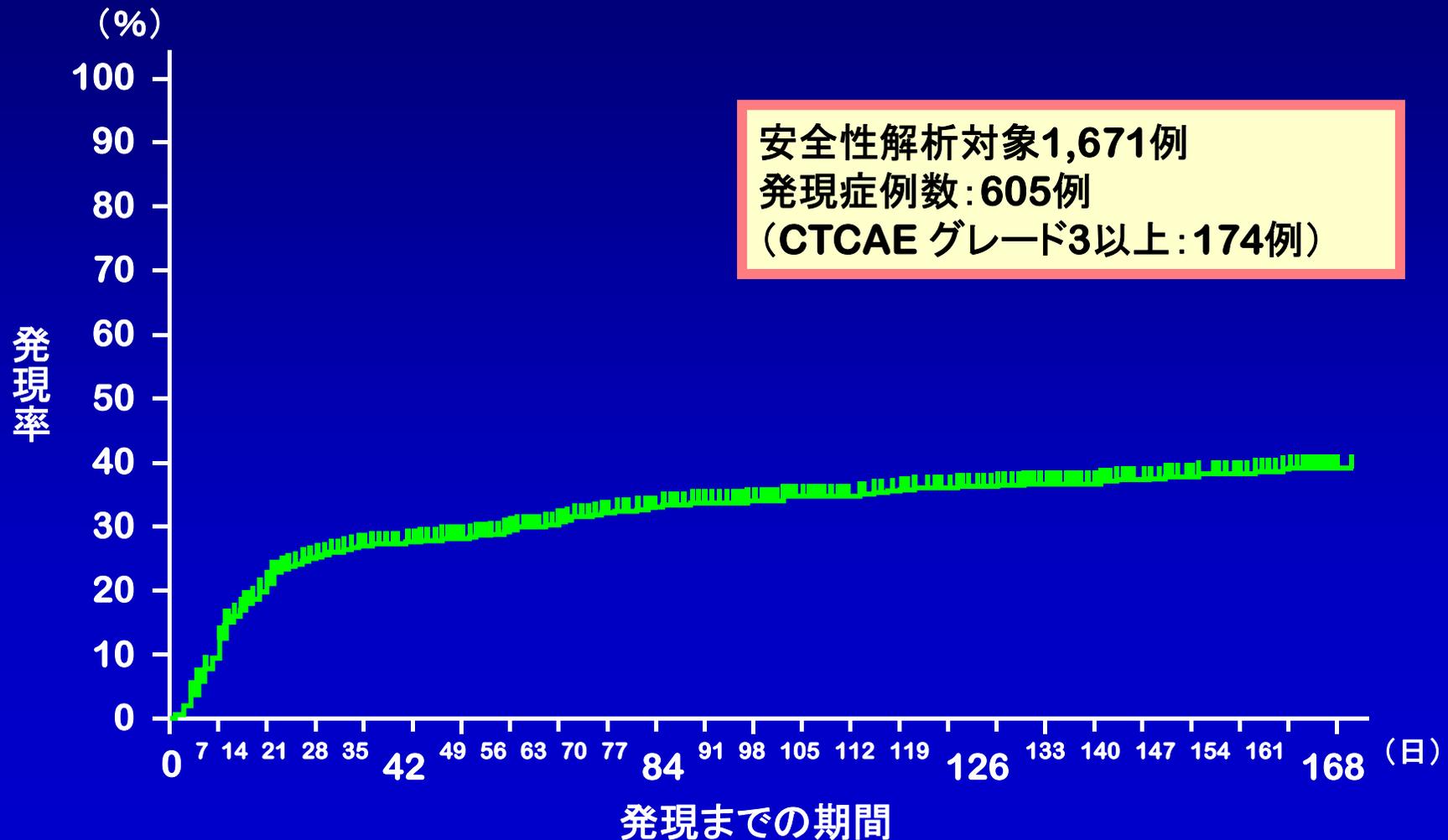
手足症候群の副作用発現時期

- 投与開始から4週までの発現が多かった。
- 休薬期間と考えられる5から6週の発現は少なかったが、その後は投与開始から4週までと同程度の割合で増加した。



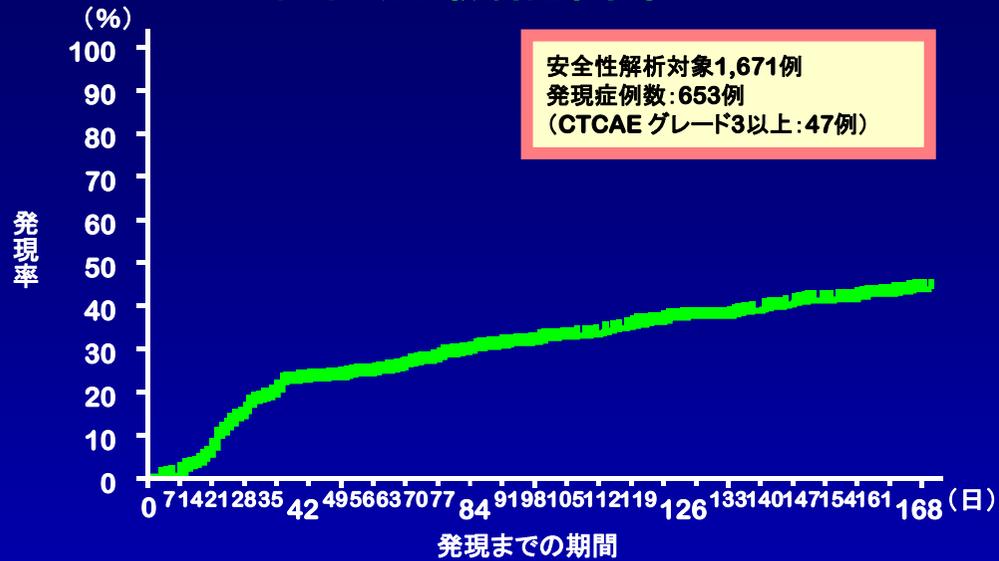
高血圧の副作用発現時期

- 投与開始から4週までの発現が多かった。
- 長期投与に伴い発現が高くなる傾向は認められなかった。



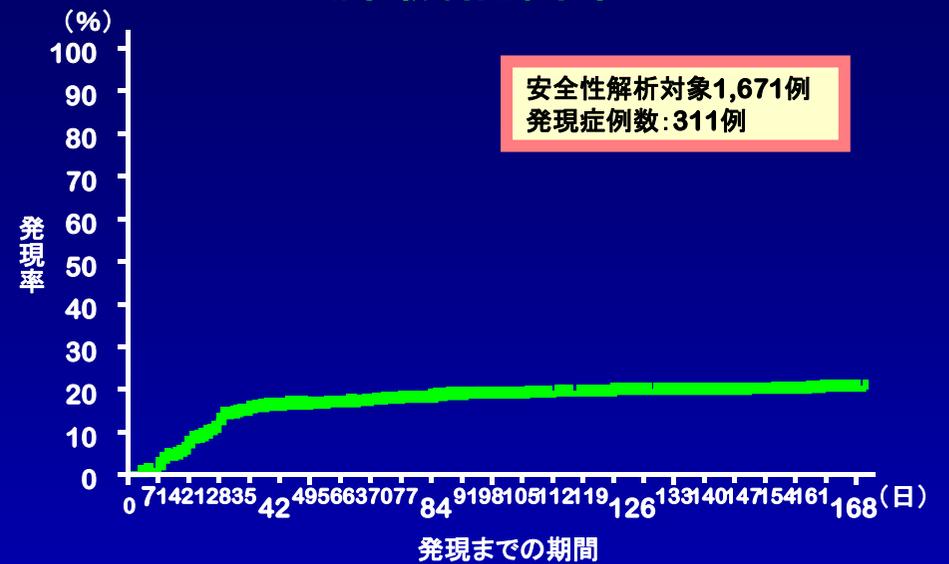
副作用発現時期

甲状腺機能障害



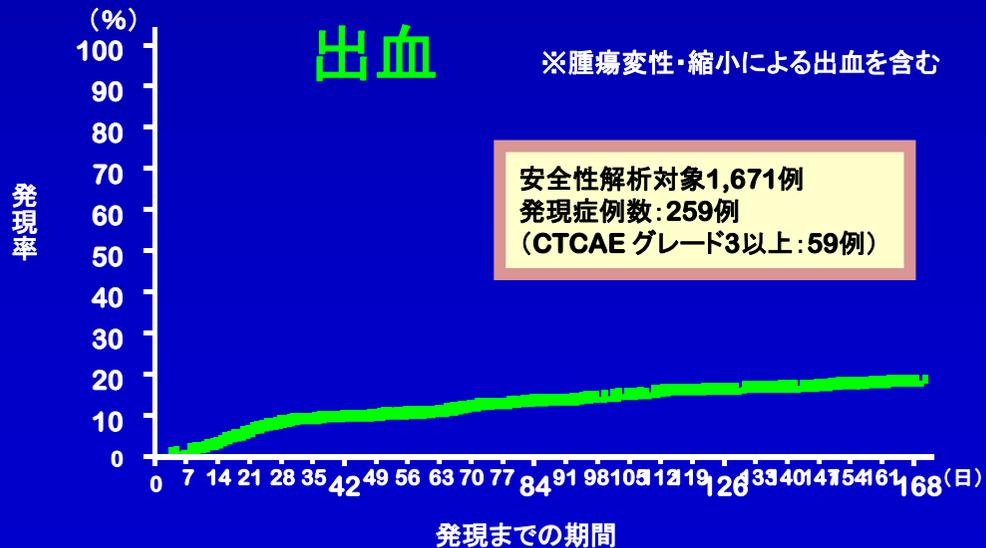
膵機能障害

※リパーゼ増加など



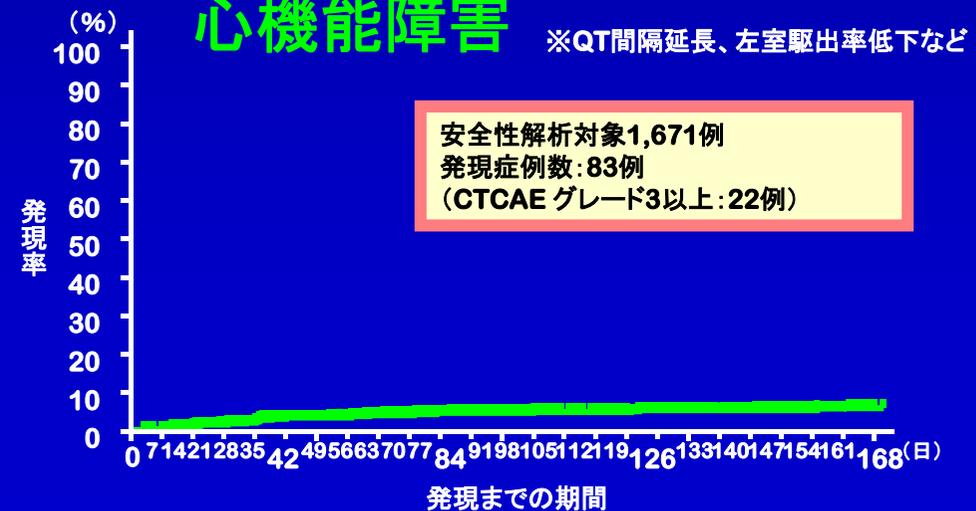
出血

※腫瘍変性・縮小による出血を含む



心機能障害

※QT間隔延長、左室駆出率低下など



奏効率(ORR)及び 背景因子別の有効性(単変量解析)①

ORR: Objective Response Rate

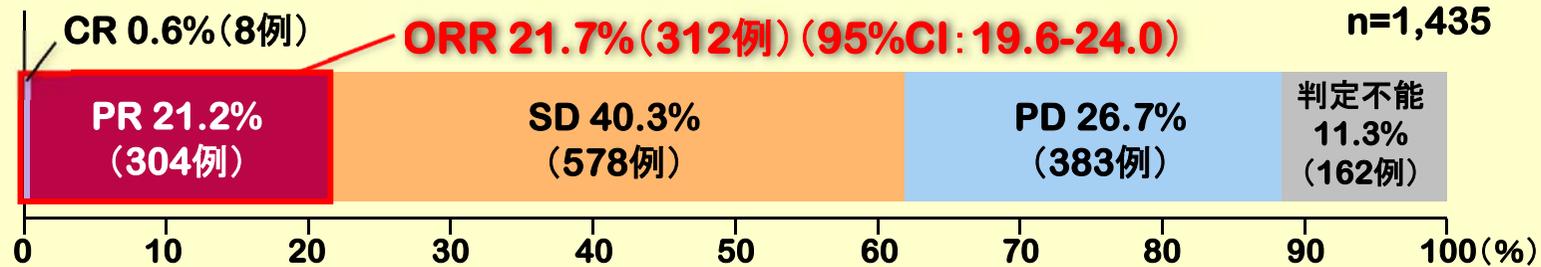
- 有効性に有意差の認められた主な患者背景因子は、適正使用基準の適合、体表面積、肝機能障害、PS(開始前)であった。
- 適正使用基準の適合あり、体表面積1.8m²以上、肝機能障害なし、PS 0のRCC患者などで、高いORRが示された。

奏効率(ORR)

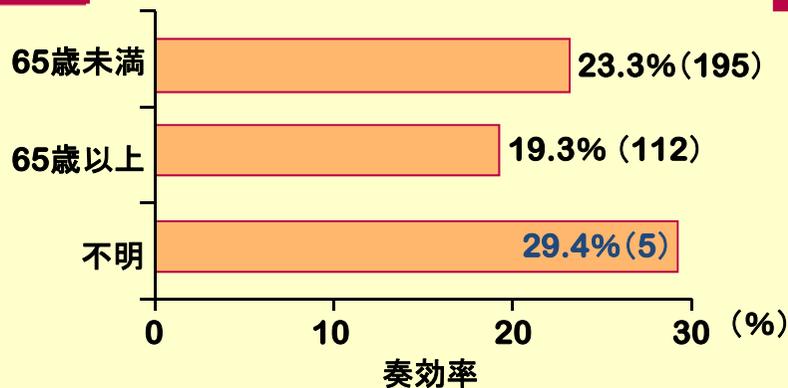
CR: Complete Response(完全奏効)
PD: Progressive Disease(進行・増悪)

PR: Partial Response(部分奏効)
CI: Confidence Interval(信頼区間)

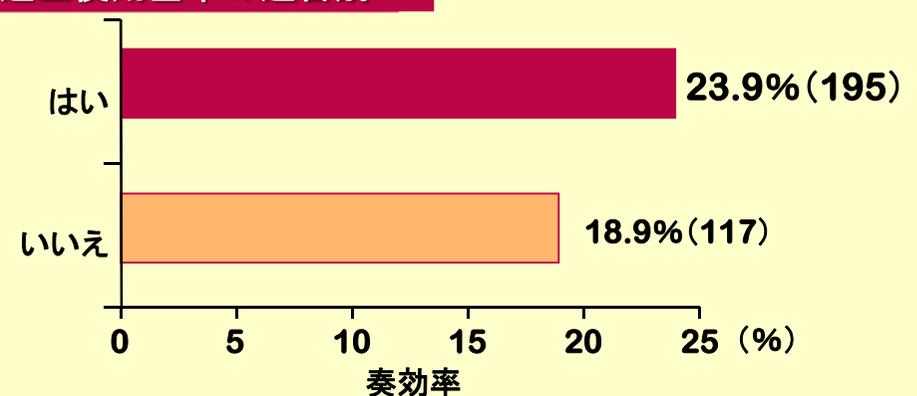
SD: Stable Disease(安定)



年齢別



適正使用基準の適合別



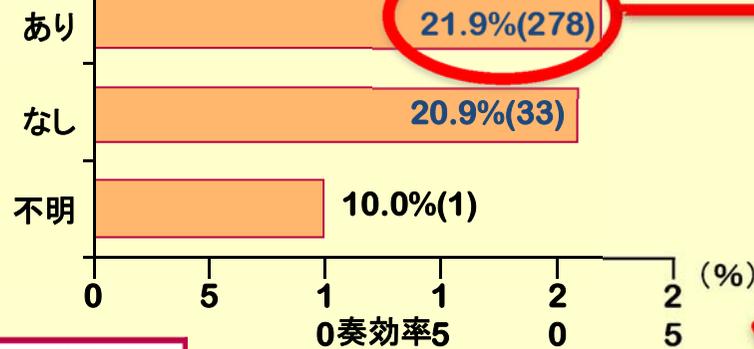
※()内は奏効例数

奏効率 (ORR) 及び 背景因子別の有効性 (単変量解析) ②

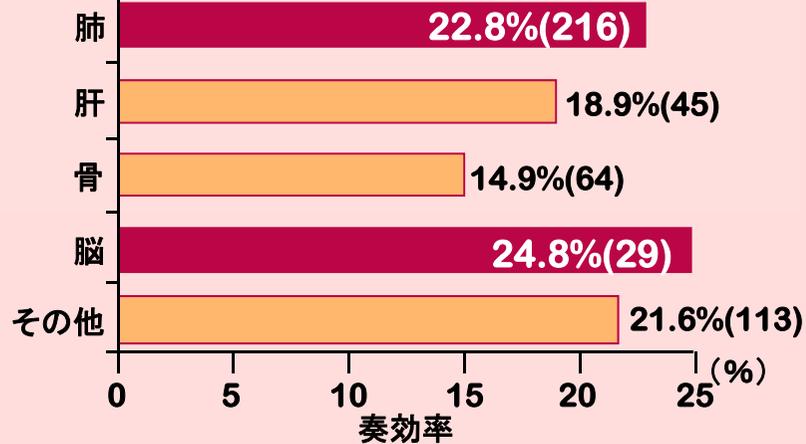
n=1,435

腫瘍の状況

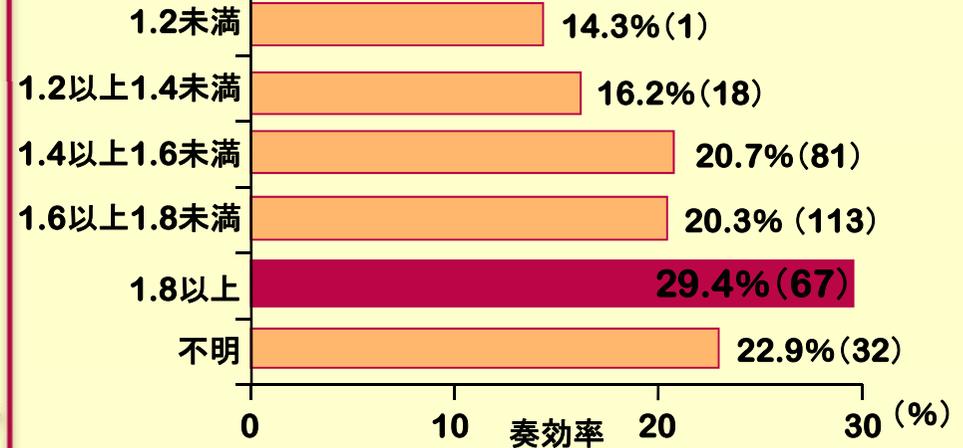
転移の有無



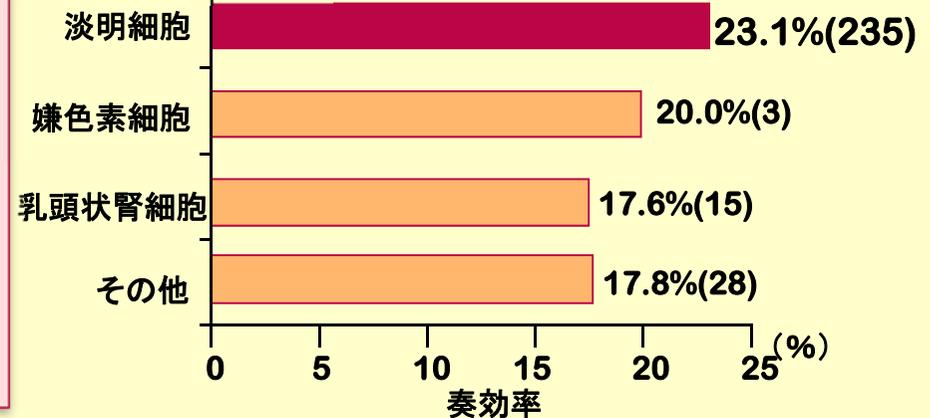
転移部位



体表面積 (m²) 別



組織病理学診断



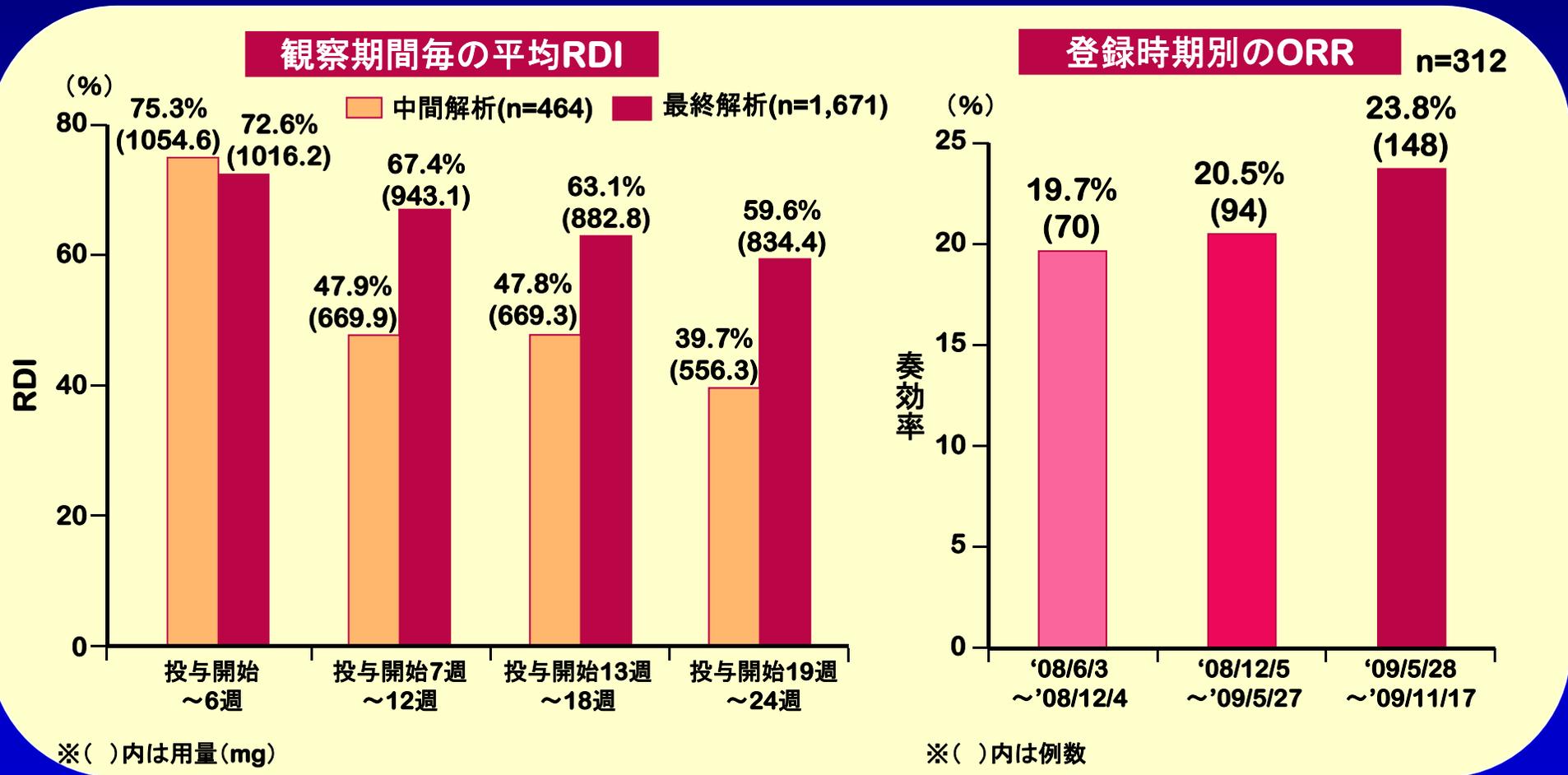
※ ()内は奏効例数

Relative Dose Intensity (RDI)※と 登録時期別の奏効率 (ORR)

※標準治療の投与量に対する
実際の投与量の割合

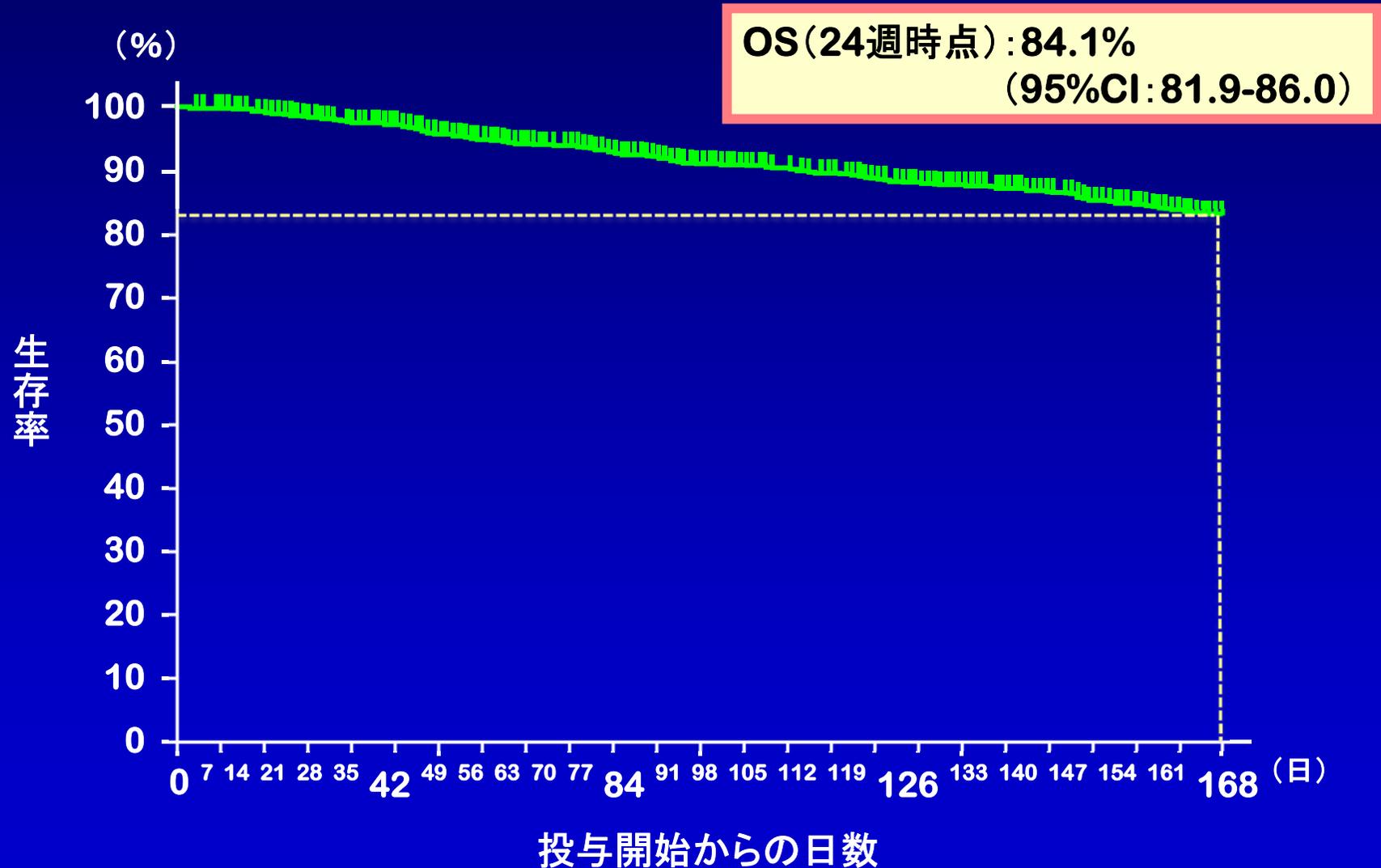
ORR: Objective Response Rate

- Relative Dose Intensity (RDI)は、最終解析で中間解析に比べて向上がみられた。
- スーテント発売から2009年11月までの症例を、約半年ごとに3群に分類し、ORRを検討した結果、ORRは高くなっていった。



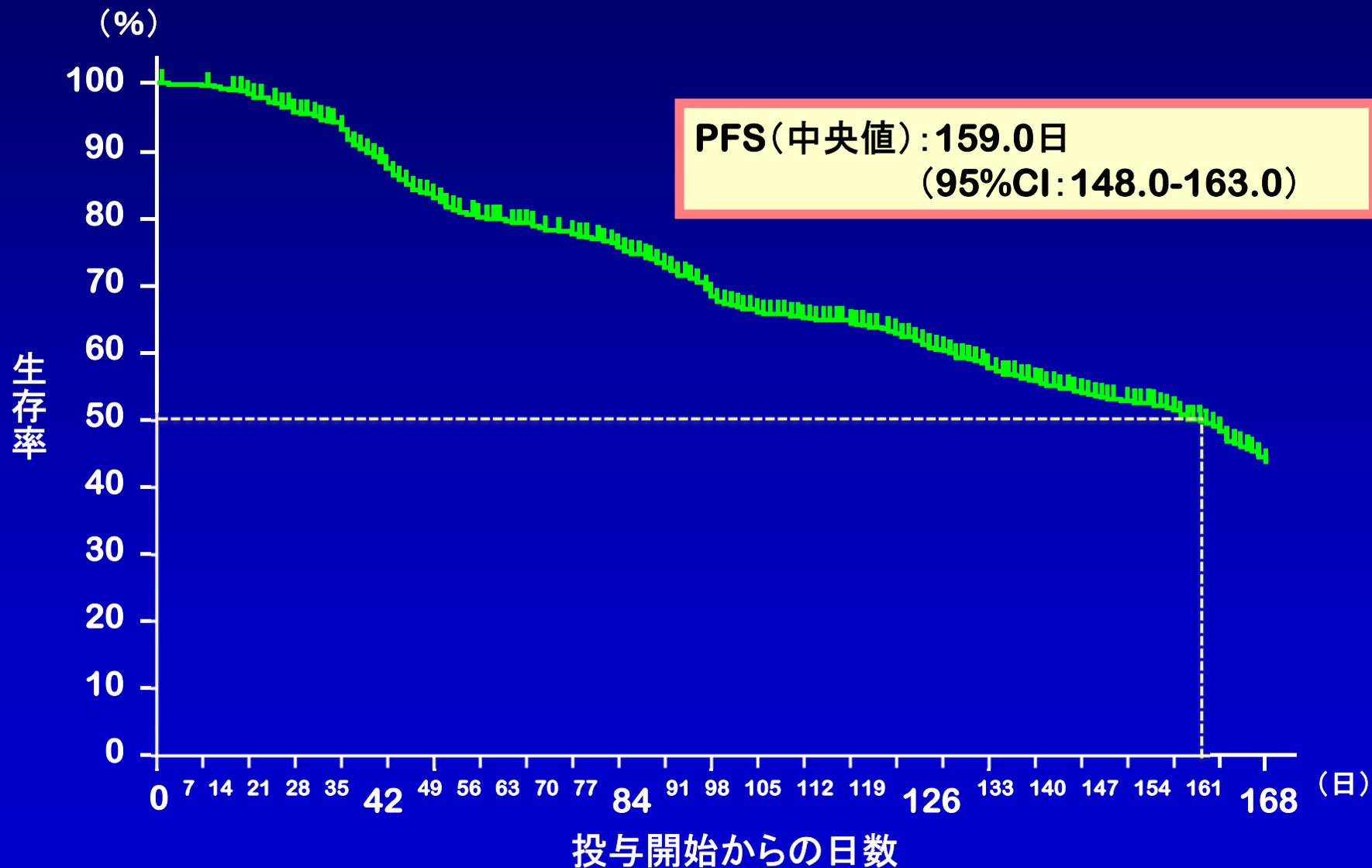
観察期間24週の生存率(OS)

OS: Overall Survival CI: Confidence Interval(信頼区間)



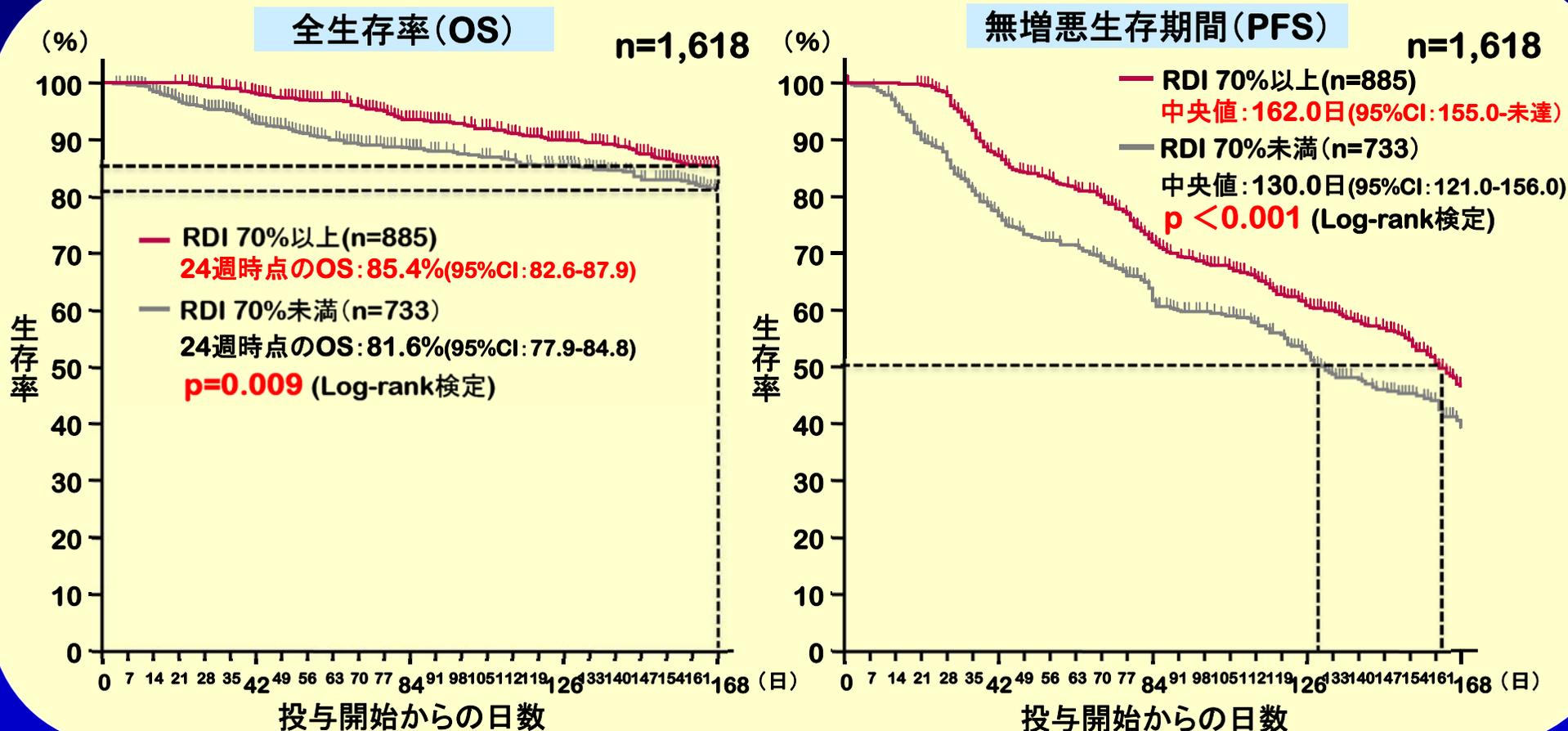
観察期間24週の無増悪生存期間(PFS)

PFS: Progression Free Survival CI: Confidence Interval(信頼区間)



投与6週までのRDIと 全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS)

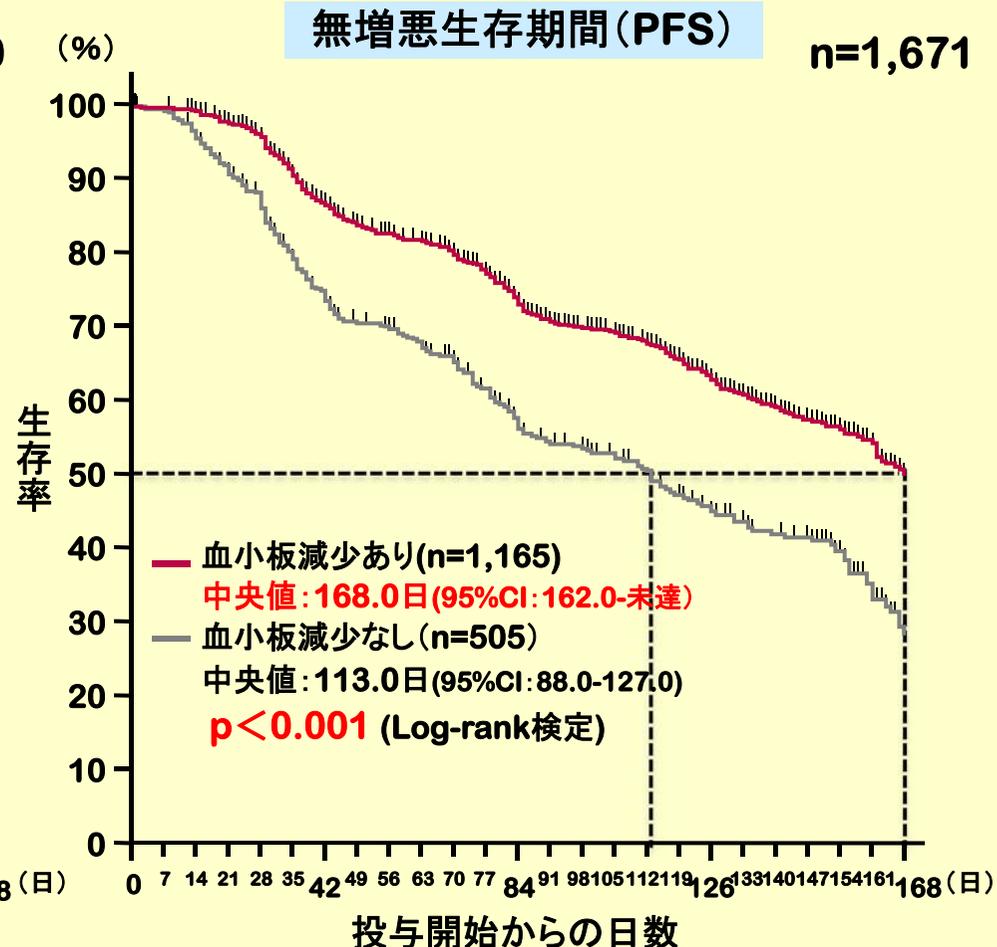
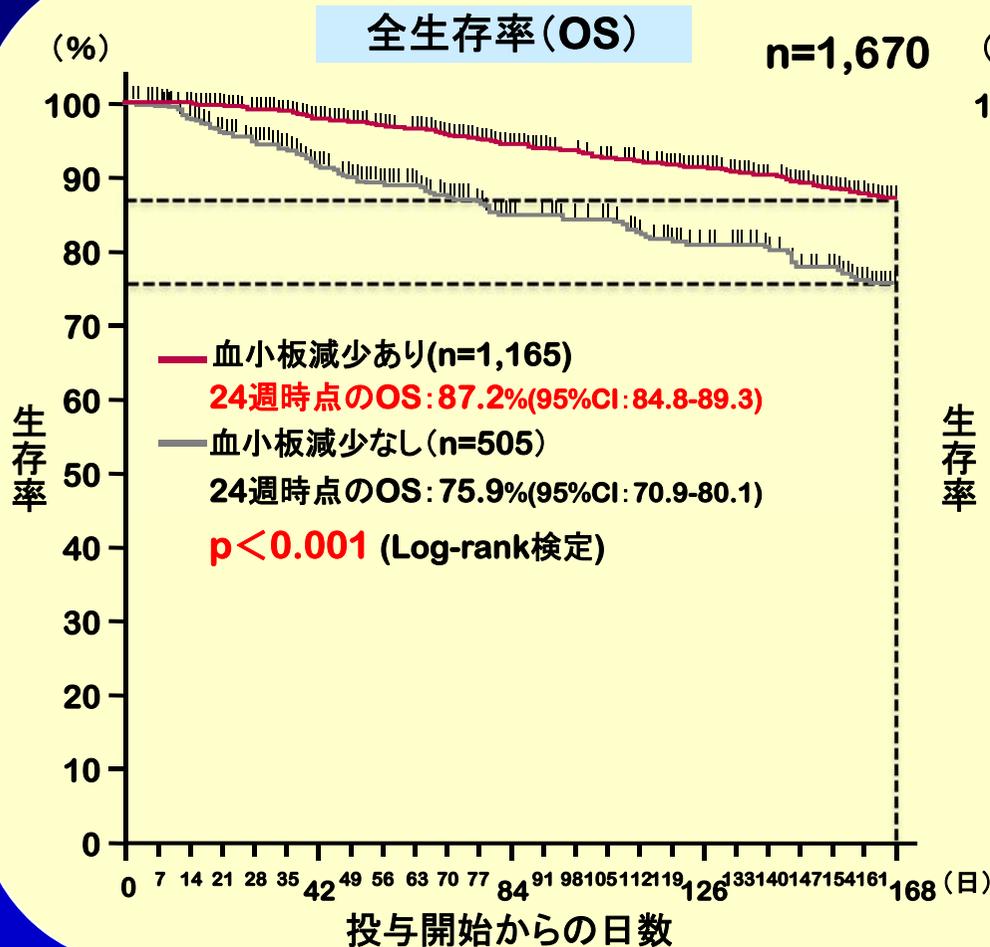
- 観察期間24週時点でのOSは、RDI 70%以上の患者で有意に高かった。
- PFS中央値は、RDI 70%以上の患者で有意に長かった。



方法: 安全性解析対象症例のうち、投与量・投与期間が不明な症例を除いた1,618例につき、第1サイクルのRDI70%で層別解析した

血小板減少有無別の 全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS)

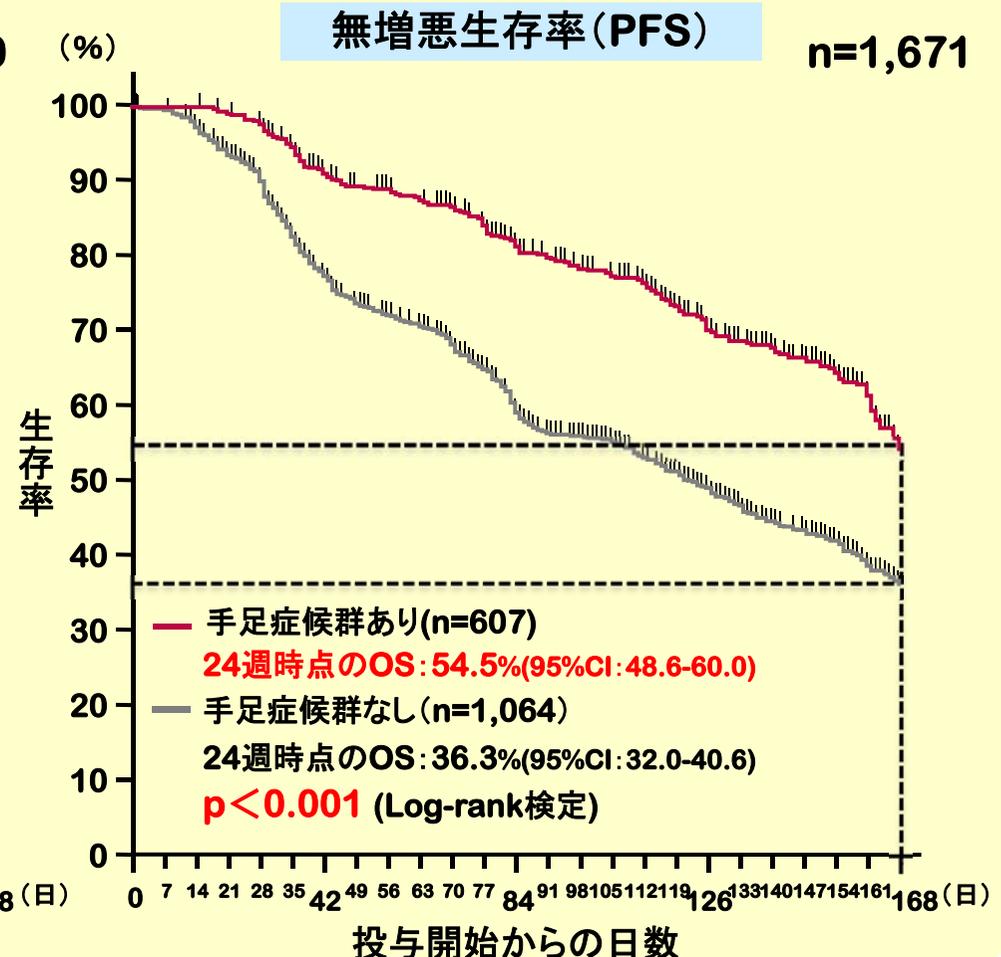
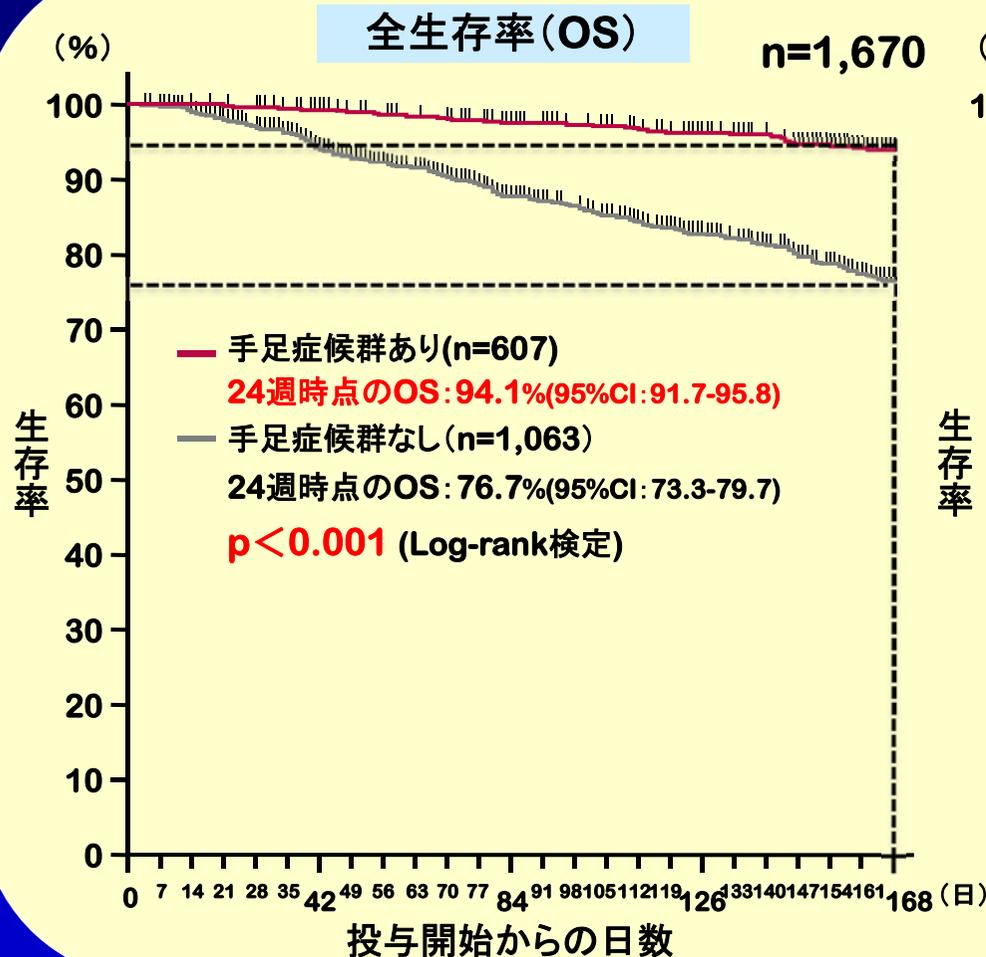
- 観察期間24週時点でのOSは、血小板減少ありの患者で有意に高かった。
- PFS中央値は、血小板減少ありの患者で有意に長かった。



方法: 安全性解析対象症例の解析可能例のうち、副作用の有無別に層別解析した

皮膚症状(手足症候群)有無別の 全生存率(OS)および無増悪生存率(PFS)

- 観察期間24週時点でのOSおよびPFSは、皮膚症状(手足症候群)ありの患者で有意に高かった。



方法: 安全性解析対象症例の解析可能例のうち、副作用の有無別に層別解析した

特定使用成績調査のまとめ①

(RCC調査)

本調査は、安全性解析対象1,671例、有効性解析対象:1,435例で実施した。

【安全性】

- 副作用、重篤な副作用、CTCAE Grade3以上の副作用の発現は、国内臨床試験及び中間報告時と同様であった。
- CTCAE グレード3以上の副作用発現率で有意差が認められた背景因子は、性別、年齢(65歳以上、65歳未満)、腎機能障害であった。
- 重点調査事項に関連した副作用は、ほとんどの事象で投与開始から4週または6週までに発現し、6週以降、発現が高くなる傾向は認められなかった。

特定使用成績調査のまとめ②

(RCC調査)

本調査は、安全性解析対象1,671例、有効性解析対象:1,435例で実施した。

【有効性】

- 奏効率 (ORR) は21.7%、PFS (中央値) は159.0日 (95%CI: 148.0-163.0)、観察期間24週時点のOSは84.1% (95%CI: 81.9-86.0) であった (有効性解析対象: 1,435例)。
- 有効性に影響を与える要因について、多変量解析した結果、肝機能障害の有無、PS (開始前) において有意差が認められた。

特定使用成績調査のまとめ③

(RCC調査)

本調査は、安全性解析対象1,671例、有効性解析対象:1,435例で実施した。

【有効性】

- **Relative Dose Intensity (RDI)**は、本最終解析で中間解析に比べて向上した。また、RDI 70%以上の患者で、RDI 70%未満に比べて、全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS)中央値が有意に高いことが示された。
- 副作用有無別の有効性については、血小板減少、白血球減少、甲状腺機能低下、皮膚症状(手足症候群)、高血圧のある患者で、全生存率(OS)および無増悪生存期間/無増悪生存率(PFS)、貧血のある患者で無増悪生存期間(PFS)の有意な延長が示された。

第13回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

Revisiting JPN - 全例調査

4. 総合討論

全例調査

- 臨床の立場から -

浜松医科大学泌尿器科学講座

大園 誠一郎

東京都
06/16/12

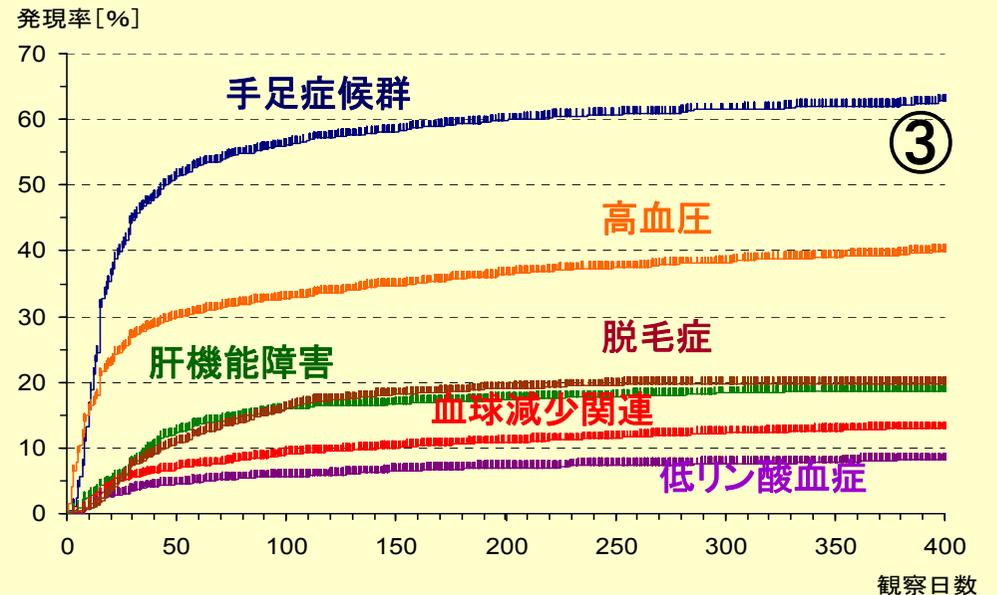
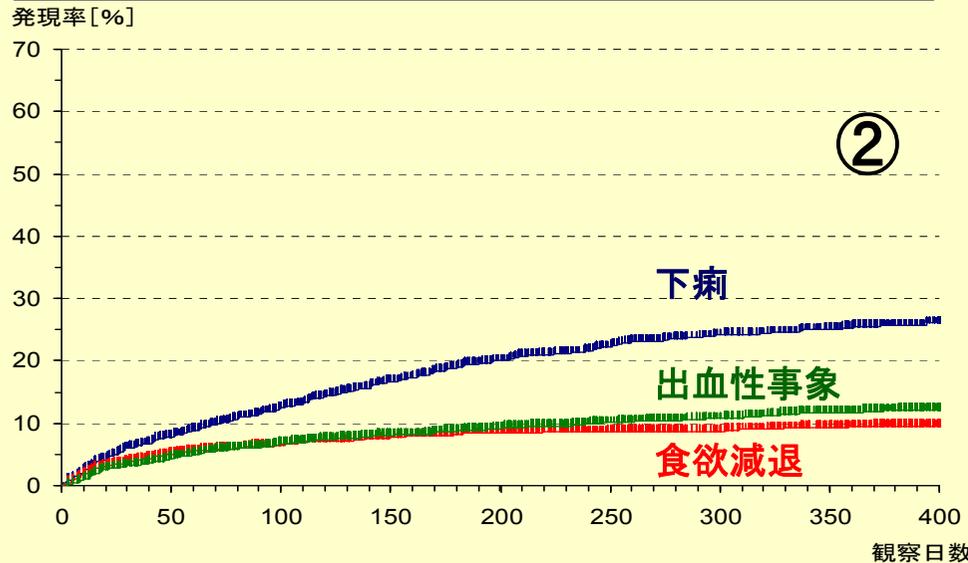
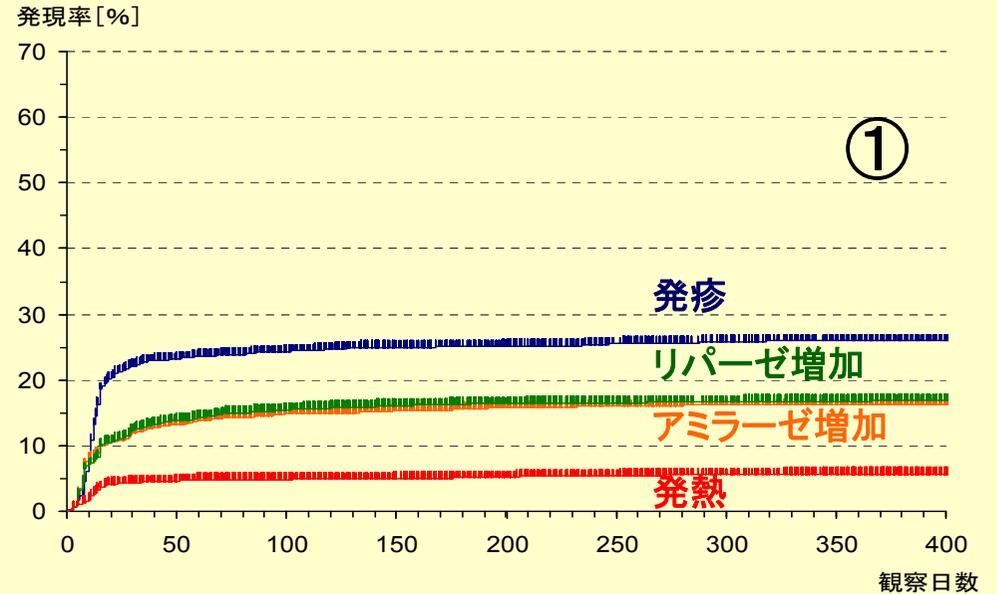
4. 全例調査から明らかになったこと



(京都大・樋之津史郎先生 撮影)

ネクサバールの副作用発現時期

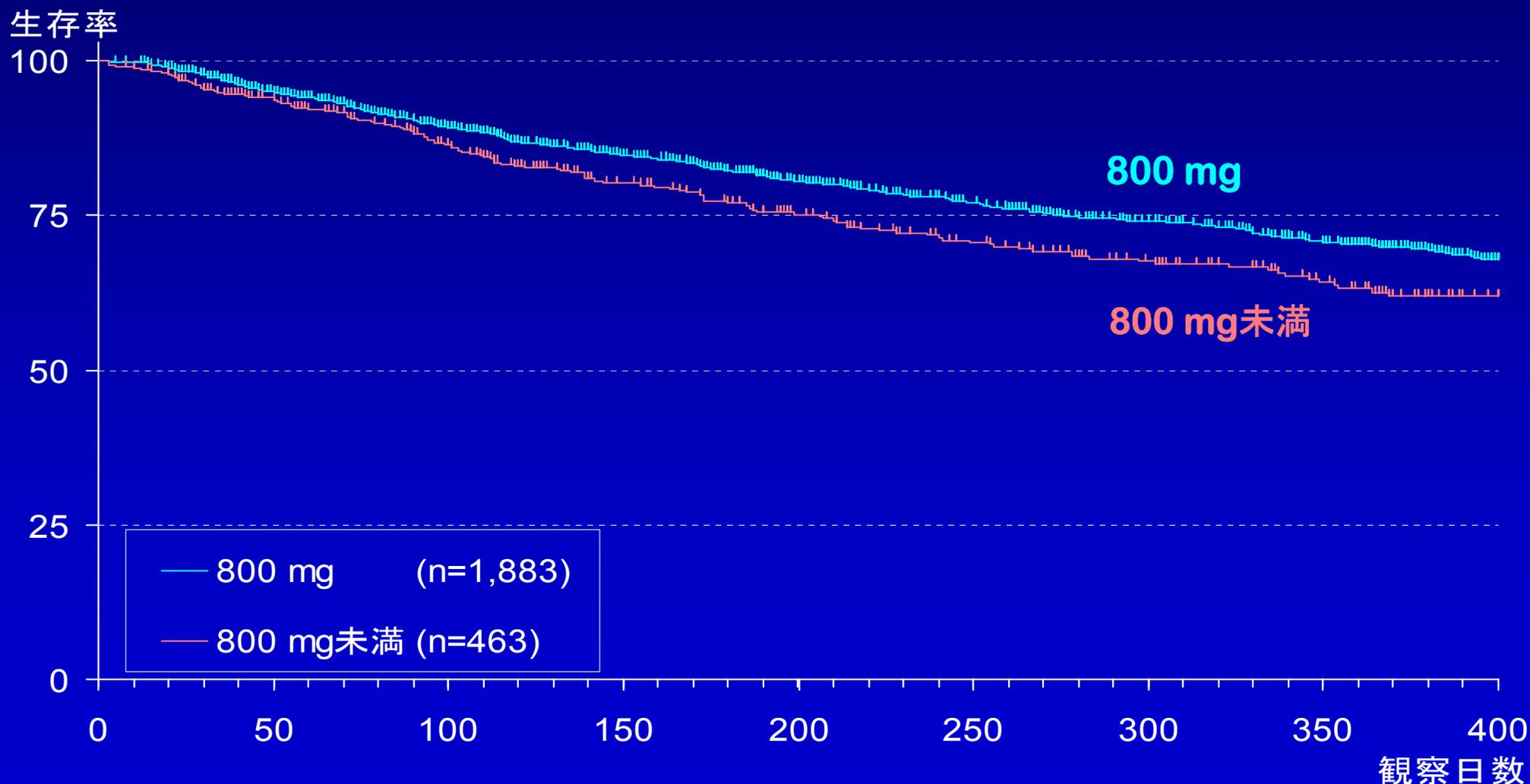
投与初期に発現	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 発疹 ◆ アミラーゼ増加 ◆ リパーゼ増加 ◆ 発熱 	①
観察期間を問わず発現	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 下痢 ◆ 出血性事象 ◆ 食欲減退 	②
主として投与初期 + その後も発現	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 手足症候群 ◆ 高血圧 ◆ 肝機能障害 ◆ 血球減少関連 ◆ 低リン酸血症 ◆ 脱毛症 	③



Kaplan-Meier法では打ち切りを考慮し、初回発現のみをイベントとした。

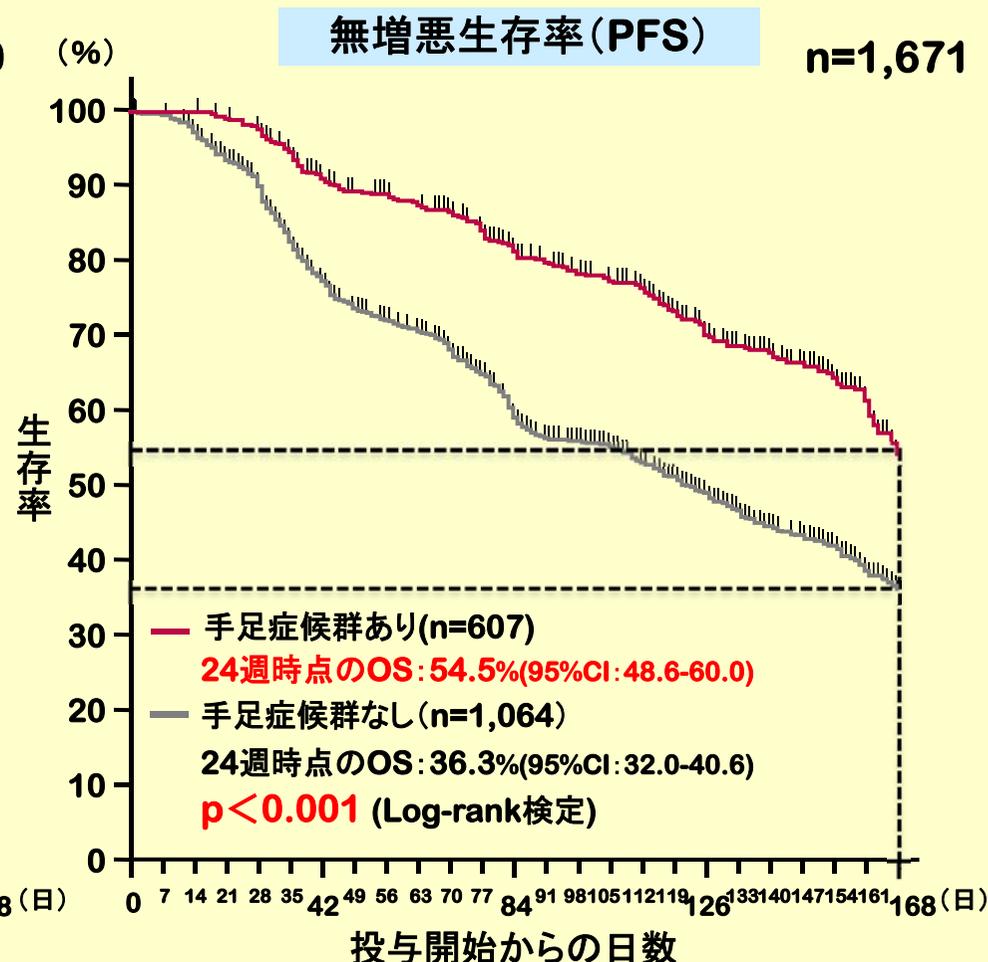
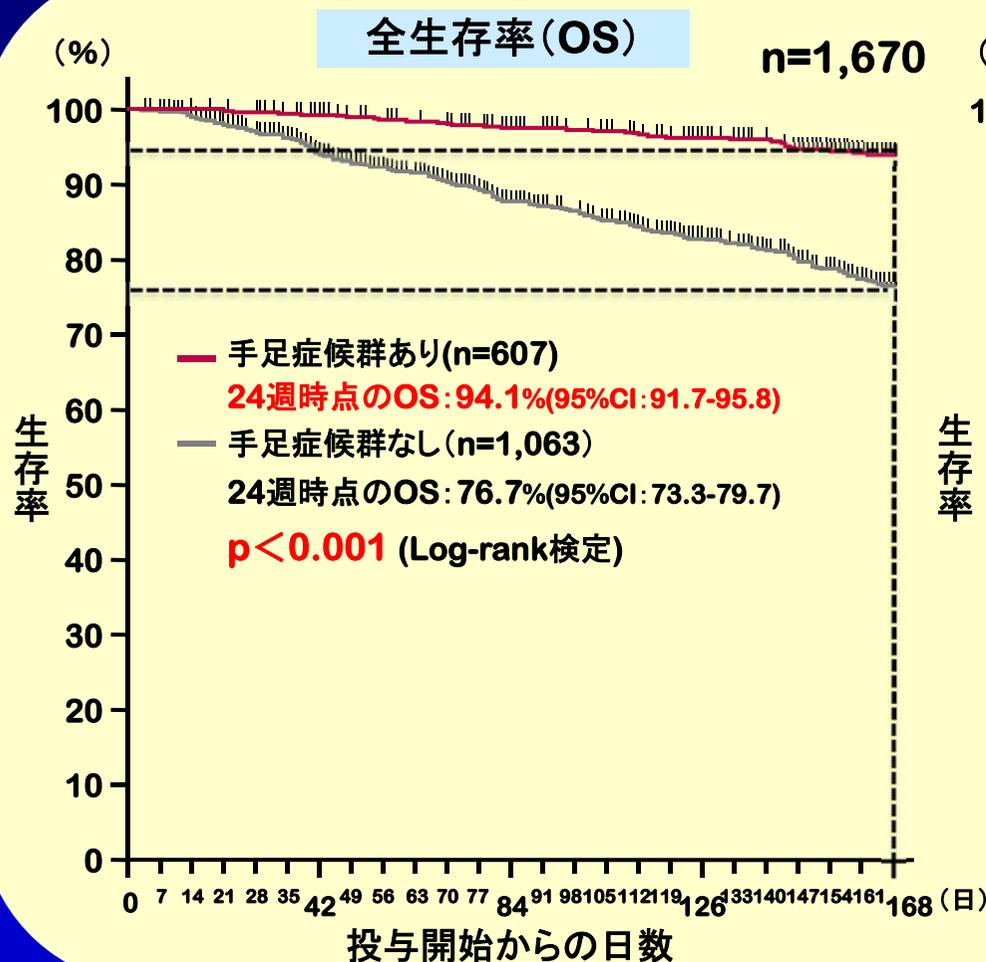
ネクサバル全生存期間 (Overall Survival)

- 開始時1日投与量 (n=2,346)



スーテントによる皮膚症状(手足症候群)有無別の 全生存率(OS)および無増悪生存率(PFS)

- 観察期間24週時点でのOSおよびPFSは、皮膚症状(手足症候群)ありの患者で有意に高かった。

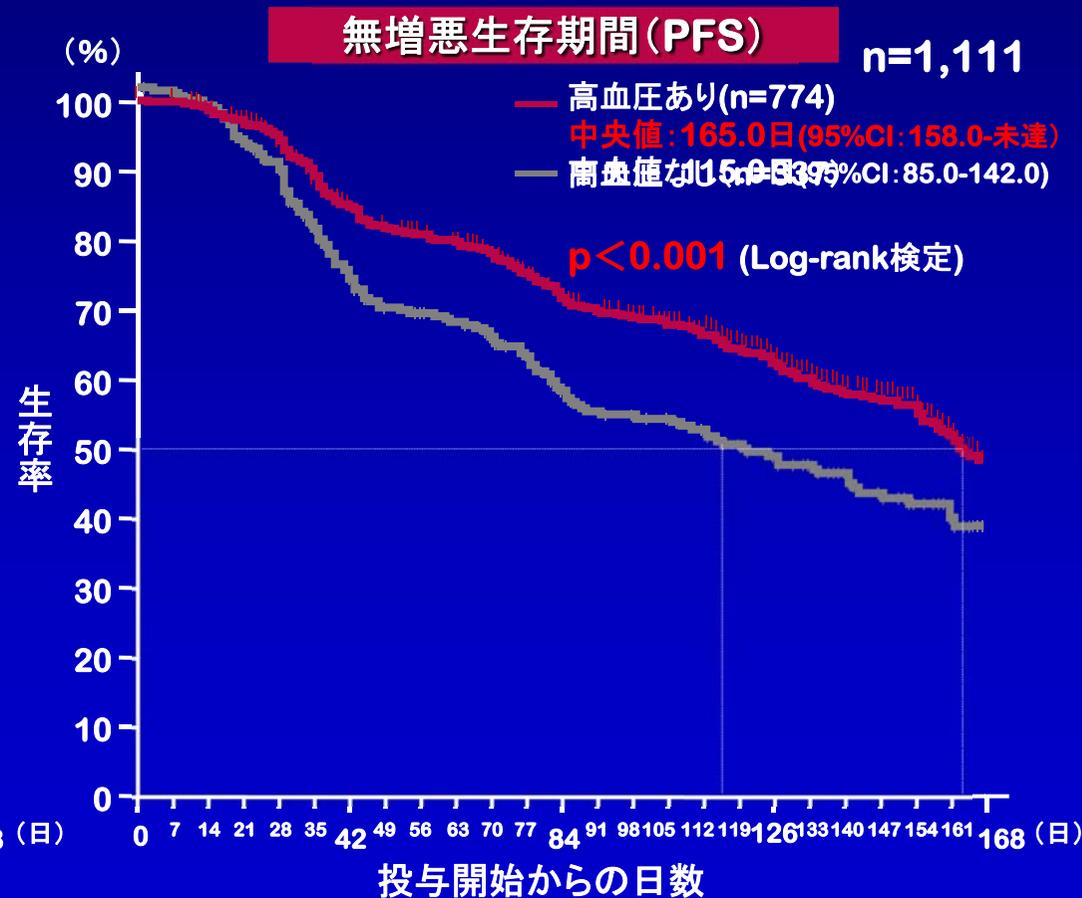
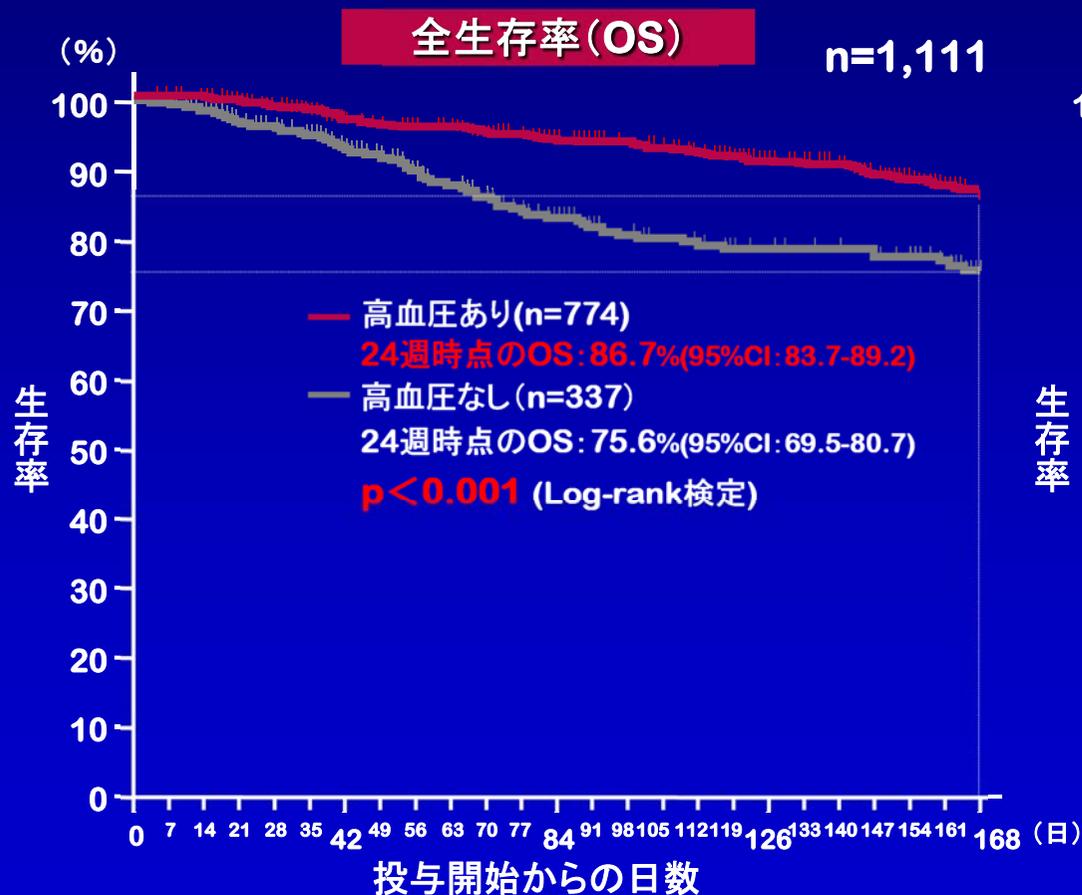


方法: 安全性解析対象症例の解析可能例のうち、副作用の有無別に層別解析した

RCCに対するスーテント 特定使用成績調査

- 高血圧有無別のOSおよびPFS -

- 観察期間24週時点でのOSは、高血圧ありの患者で有意に高かった。
- PFS中央値は、高血圧ありの患者で有意に長かった。

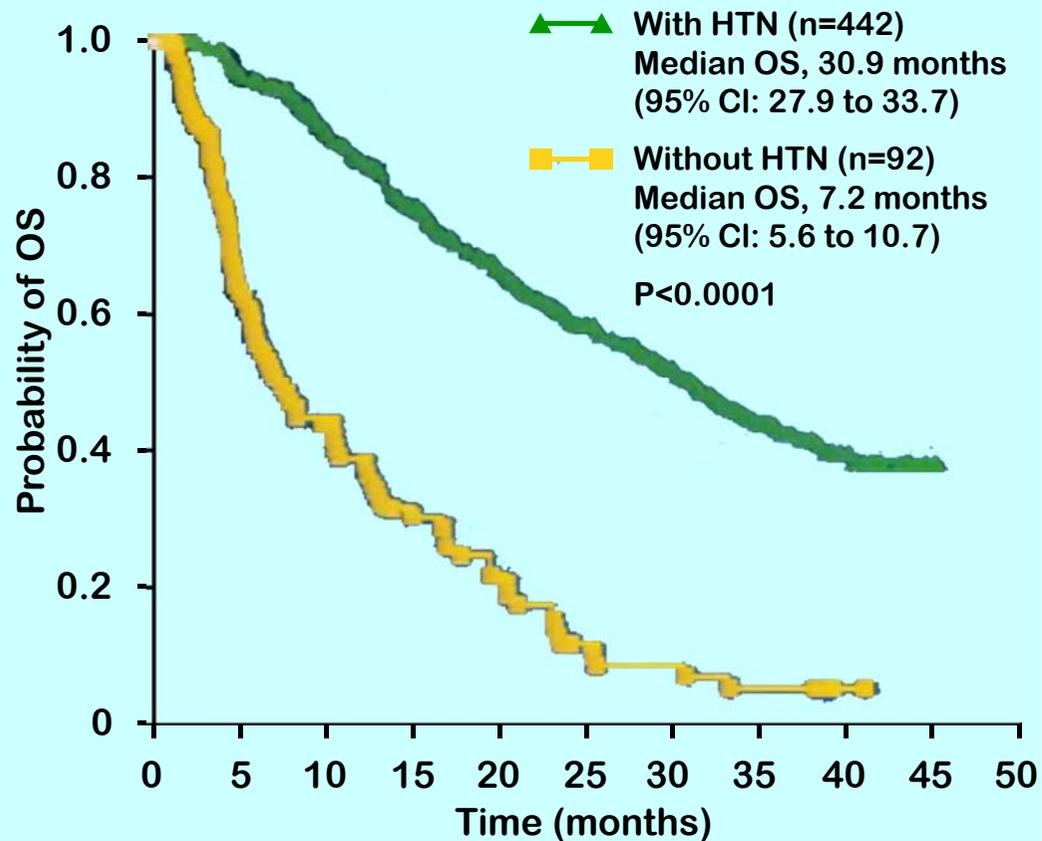


方法: 投与前血圧値が正常(SBP<140かつDBP<90mmHg)の1,111例につき、投与後血圧値を基準値により層別解析した

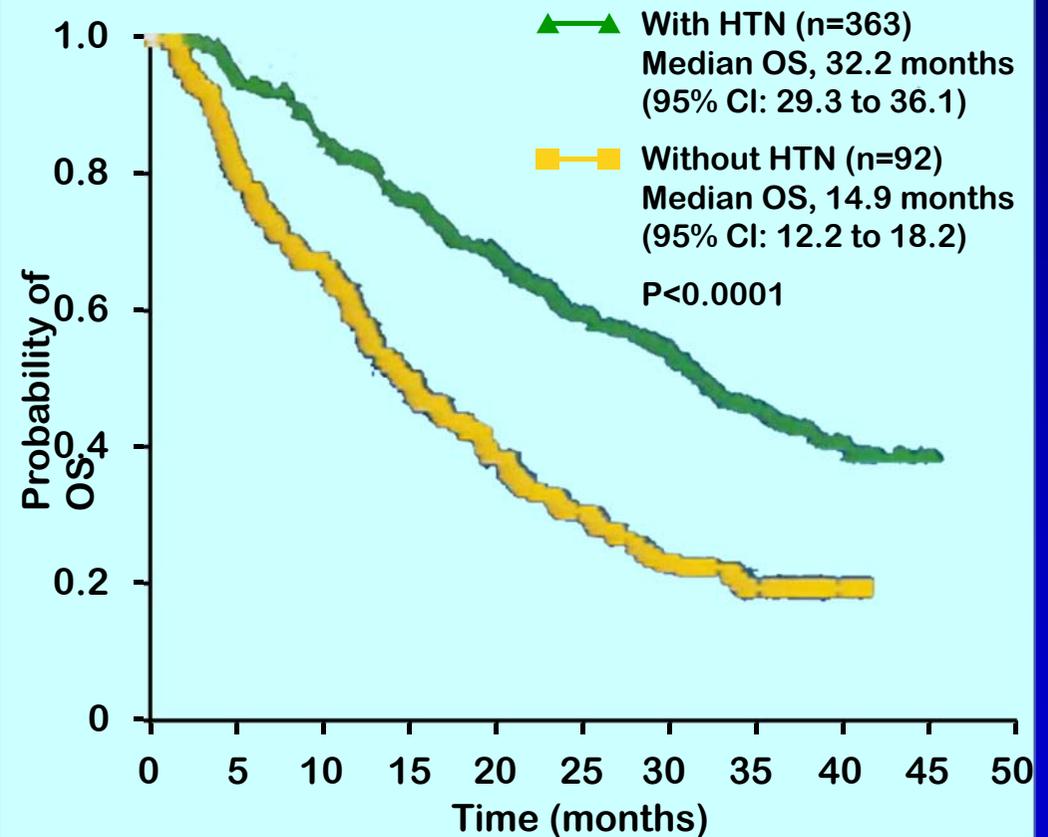
Hypertension as a biomarker of improved efficacy during sunitinib treatment

■ Hypertension associated with improved response, PFS and survival

Hypertension defined by maximum
SBP ≥ 140 mmHg

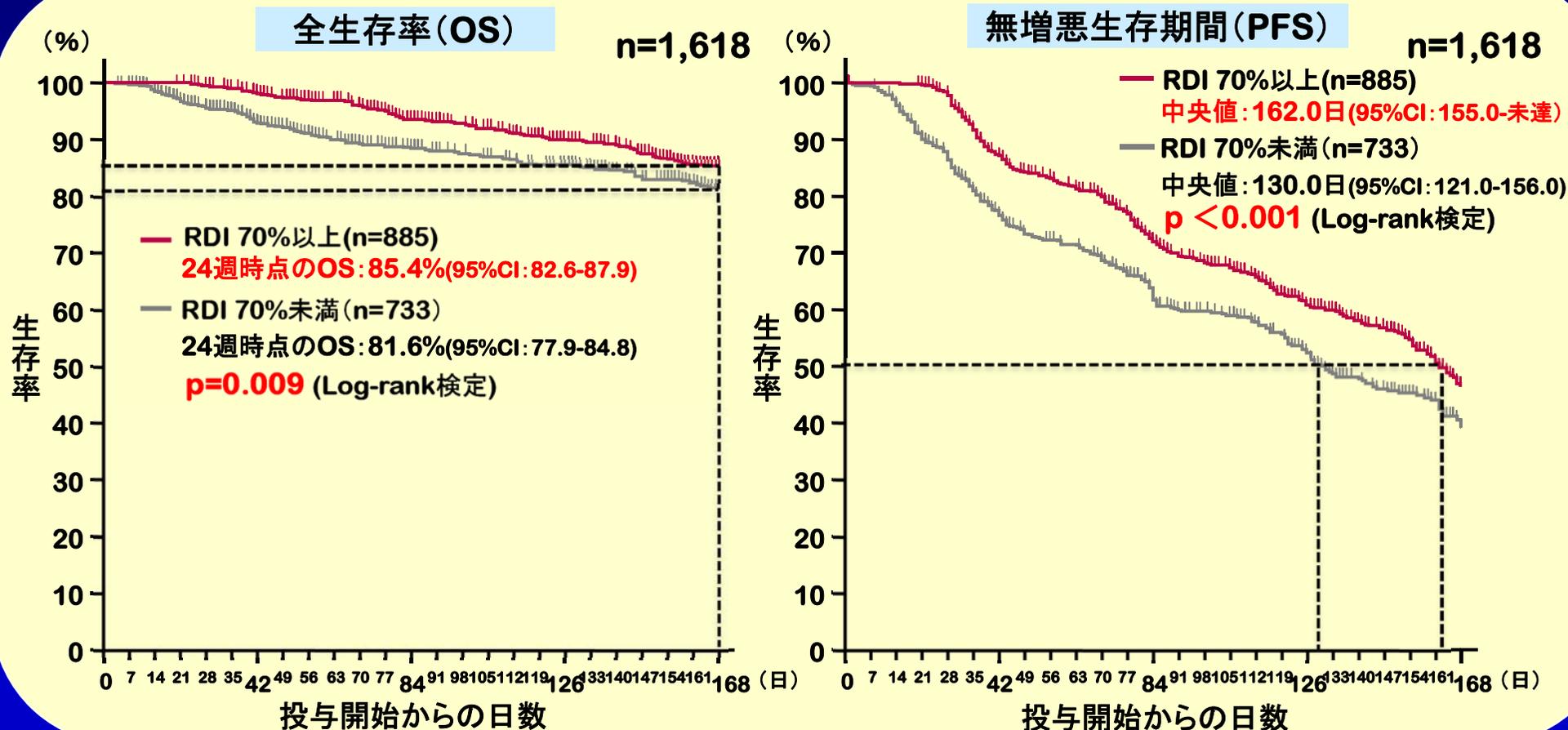


Hypertension defined by maximum
DBP ≥ 90 mmHg



スーテント投与6週までのRDIと 全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS)

- 観察期間24週時点でのOSは、RDI 70%以上の患者で有意に高かった。
- PFS中央値は、RDI 70%以上の患者で有意に長かった。

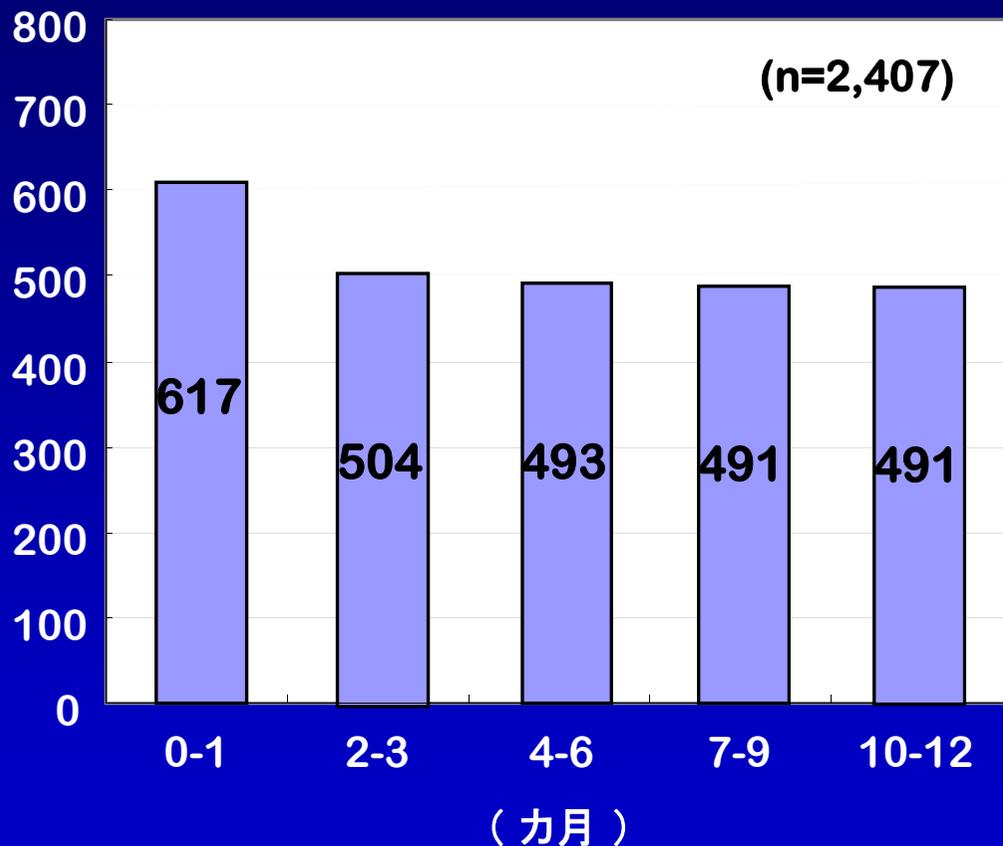


方法: 安全性解析対象症例のうち、投与量・投与期間が不明な症例を除いた1,618例につき、第1サイクルのRDI70%で層別解析した

ネクサバル特定使用成績調査

- 1日平均投与量 -

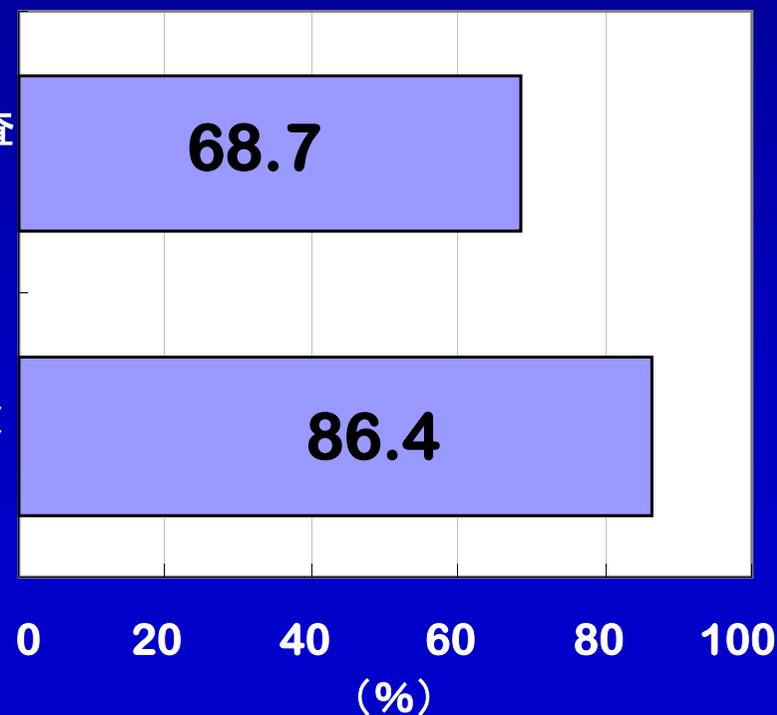
mg



- Relative dose intensity -

特定使用成績調査
(n=2,407)

国内第Ⅱ相試験
(n=131)



Relative Dose Intensity of Sunitinib

Japanese SDUI data (n=1671)

RCC	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4
# of cases	1618	1340	1110	951
Average dose (mg)	1016	943	883	834
Relative Dose Intensity(%)	72.6	67.4	63.1	59.6

Expanded- Access Trial

Median number of treatment: 5 cycles (range 1-25)

Mean relative dose intensity: 95.2% (SD 25.3)

平成23年度厚生労働省研究助成:

医療技術実用化総合研究事業(臨床研究推進研究事業)

「癌治療薬の市販後全例調査資料の有効利用

によるエビデンス創出に関する研究」(H23-臨研推-指定-012)

主任研究者 : 赤座 英之

(東京大学先端科学技術研究センター)

分担研究者 : 樋之津 史郎

(京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野)

分担研究者 : 内藤 誠二

(九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野)

分担研究者 : 大園 誠一郎

(浜松医科大学泌尿器科学講座)

分担研究者 : 河原 ノリエ

(東京大学先端科学技術研究センター)

臨床から見た全例調査結果

- RMP策定のための有用性 -

- 1) 副作用の患者背景因子ごとの特徴
- 2) 各副作用の程度と発現時期に関する一定のpattern
- 3) 日本人患者特有の副作用・効果の発現のpattern
- 4) 薬剤投与量・投与期間と副作用、および効果の関係
- 5) 患者の背景因子とPFS, OSの関係
- 6) 副作用とPFS, OSの関係
- 7) 実臨床でのRDI値から治療実態の把握

臨床から見た全例調査結果

- RMP策定のための問題点 -

- 1) 調査票の義務は、多忙を極める臨床家にも負担
- 2) 調査項目でCTC評価基準やRECIST判定基準が義務づけられておらず、データの質に問題
→ 国内外の治験データとの比較検討に難
- 3) データモニタリング等、試験の管理が治験ほど厳格でなく、得られた結果の保証に問題
- 4) 正確なデータを得るためには、臨床現場との協調が不可欠であり、その体制の確立が必要

ご清聴ありがとうございました



(浜松医大新病棟)