

表 1 わが国が参加した国際共同治験一覧(胃がん)

国際共同治験名	検証される分子標的治療薬	1st or 2nd line	相	予定患者数	現状
ToGA	trastuzumab	1st	Ⅲ	584	positive
AVAGAST	bevacizumab	1st	Ⅲ	760	On-going(集積終了)
EXPAND	cetuximab	1st	Ⅲ	870	On-going
LOGIC	lapatinib	2nd	Ⅲ	260	On-going

($p=0.0046$)。以上の結果から、HER2 陽性胃がんに対する trastuzumab の有用性が示されたことにより、胃がんも個別化の治療戦略が組み込まれる時代に突入していくと思われる。

現在その他にも bevacizumab (AVAGAST trial), cetuximab (EXPAND trial), lapatinib (LOGIC trial) などが国際共同治験として検証されている(表 1)。これら試験のなかで、AVAGAST trial は症例集積も終了し、解析結果を待っている状況である。これらの分子標的治療薬の有用性が確認されれば、さらなる胃がん治療の発展に大きく寄与することは間違いない。またこれら試験における登録患者の半数近くは、わが国および韓国からの症例である。今後分子標的治療薬の開発において、胃がん患者数の多い東アジア諸国の役割は、ますます重要性を増していくものと思われる。

文献

- 1) Boku N, Yamamoto S, Shirao K, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). Proc Am Soci Clin Oncol. 2007; 25: #4513.
- 2) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 + cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial) SPIRITS: S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer. Lancet Oncol. 2008; 9: 215-21.
- 3) Imamura H, Iishi H, Tsuburaya A, et al. Randomized phase III study of irinotecan plus S-1 (IRIS) versus S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (GC0301/TOP-002). 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium.

- 4) Shirao K, Boku N, Yamada Y, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion (5-FUci) versus methotrexate and 5-FU sequential (MF) in gastric cancer with peritoneal metastasis: JCOG0106. Proc Am Soci Clin Oncol. 2009; 27: #4545.
- 5) Wils JA, Klein HO, Wagener DJT, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin—a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. J Clin Oncol. 1991; 9: 827-31.
- 6) Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose Methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. J Clin Oncol. 2000; 18: 2648-57.
- 7) Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol. 1997; 15: 261-7.
- 8) Cutsem EV, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel with cisplatin and 5-fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group. J Clin Oncol. 2006; 24: 4991-7.
- 9) Cutsem EV, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive advanced gastric cancer (GC). Proc Am Soci Clin Oncol. 2009; 27: #4509.

〈瀧内比呂也〉

26 胃がん

A. 疫学

a) 記述統計

粗死亡率，粗罹患率ともに男性は女性の約2倍であり，40歳未満では男女差は小さいが，40歳からは加齢とともに急激に増加し，男女差が大きくなる．日本の胃がん死亡率は1960年代から男女とも大幅な減少傾向にあるが(124頁図1)，2007年全がん死亡数の中では，男性で第2位，女性で第3位を占める(付録表1 896頁参照)．年齢調整罹患率も減少傾向にあるが，死亡率に比べて減少が緩やかである．

胃がんの罹患率は東アジアで高く，米国白人で低い．東アジアの中で日本は高率地域である．米国の日系，韓国系，中国系移民より本国在住者のほうが高い傾向にある．国内では東北地方の日本海側で高く，南九州，沖縄で低い．

b) 病因・危険因子

1994年に国際がん研究機関(IARC)が *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)菌感染が，胃がんの原因(class I)と判定して以後も数多くの研究が報告され，複数の疫学研究のメタアナリシスでも胃がんとの正の関連が示されている．この関連は非噴門部がんでより強い一方，組織型によっては差異がみられないことは多くの研究で一致している．しかしながら，感染者の中で胃がんを罹患する人は一部にすぎないことから，宿主要因，細菌自体の要因，他の生活要因の関与などが，そのリスクを修飾していると思われる．

喫煙が胃がんのリスクを高めることは多くのコホート研究でも一致して示されており，危険因子

として確実とされている．一方，飲酒については噴門部がんを除いて関連があるとする根拠に乏しい．食塩および高塩分食品については胃がんのリスクを高めるとする疫学研究，またそれを支持する動物実験研究も多い．予防因子として野菜・アリウム属の野菜(ネギ，ニラ，ニンニクなど)，果物の摂取が可能性が高いとされているが，その根拠となっているのは主に症例・対照研究である．

B. 病理分類ならびに肉眼分類

わが国での胃がん肉眼的分類や組織学的分類は日本胃がん学会で作成された「胃癌取扱い規約」を用いることが多い．国際的にはWHO分類が用いられることが多いが基本的には同じといってよい．主な相違点は，胃がんは進行するにつれ多様な組織型の混在となることが知られているが，わが国では胃がん全体に占める割合の優勢なものをもって基本形となすとしている．これは，欧米での基準で最も分化度の低いものを採択するのと異なっている．また，多様な組織型の胃がんを臨床病理的に解析，体系づけるために大きく2つのカテゴリーに分けることがなされているが，国際的にはLaurenの分類をもとに，intestinal typeとdiffuse typeに分類しており，わが国ではNakamuraの分類をもとに分化型と未分化型に分類している．表1に「胃癌取扱い規約」の組織型分類を呈示する．

肉眼分類については図1に呈示する．進行胃がんにおいては「胃癌取扱い規約」もBorrmann分類に準じて分類されている．

作成中の第14版では，「胃癌取扱い規約」は，

表1 「胃癌取扱い規約」の組織型分類

3. 組織型分類	
1) 一般型	common type(略号)
乳頭腺癌	papillary adenocarcinoma(pap)
管状腺癌	tubular adenocarcinoma(tub)
高分化型	well differentiated type(tub 1)
中分化型	moderately differentiated type(tub 2)
低分化腺癌	poorly differentiated adenocarcinoma(por)
充実型	solid type(por 1)
非充実型	non-solid type(por 2)
印環細胞癌	signet-ring cell carcinoma(sig)
粘液癌	mucinous adenocarcinoma(muc)
2) 特殊型	special type
腺扁平上皮癌	adenosquamous carcinoma
扁平上皮癌	squamous cell carcinoma
カルチノイド腫瘍	carcinoid tumor
その他の癌	miscellaneous carcinomas

(日本胃癌学会(編):胃癌取扱い規約 第13版, 金原出版, 東京, 1999)

腫瘍の状態と治療の評価を記録するための基本ルールを示すにとどめ、臨床における具体的な指針は「胃癌治療ガイドライン」に記載し、新しいエビデンスに基づいて随時更新する方向に改訂された。

C. 臨床像 (病態生理, 症状・症候, 浸潤・転移形式)

胃癌の病因はいまだ解明されていない。その中で、従来からリスクを高めるものとして多くの研究から示唆されるものは食塩の過剰摂取である。

H. pylori は、1994年WHOの下部組織のIARCが疫学調査の検討から明らかに発がんに関連がある definite carcinogen に指定したために強い関心を浴びるようになった。その後の疫学的検討や動物モデルの確立により、*H. pylori* の持続感染が胃癌の発症と関連が深いということが示唆されるようになった。今後、*H. pylori* の除菌による胃癌予防の是非が問われることになろう。

また、わが国の胃癌の約10%で、胃癌組織にEBウイルスが感染している。しかし、EBウイルス単独では発がん作用がないという報告もあり、発がん機構にはまだ不明な点が多い。

(1) 症状・症候

胃癌に特有な症状はなく、自覚症状は病期や原発巣の部位によって異なる。またその進行に従

い増強し、転移巣に伴う症状が修飾される。

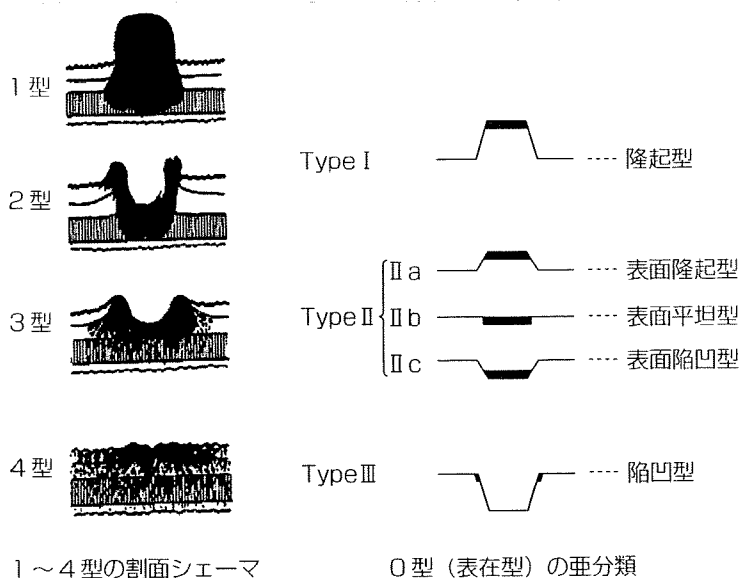
早期胃癌は一般的に無症状のことが多く、集団検診やスクリーニング時に発見されることが多い。潰瘍を伴う陥凹型の胃癌において心窩部痛の頻度が高い。進行胃癌においては、心窩部痛をはじめ様々な腹部の不定愁訴を伴う。また、吐・下血、体重減少、貧血の頻度が高い。

(2) 浸潤・転移形式

胃癌が進行すると水平方向の進展とともに、垂直方向の浸潤が起る。浸潤が進むと胃周囲臓器への浸潤や、漿膜を破って露出したがん巣が腹膜へ散布され腹膜転移を生ずる。一般的に、分化型腺がんは血行性に転移しやすく、未分化型腺がんは浸潤性に進展し腹膜転移をきたしやすいといわれている。血行性転移の転移臓器は肝、肺、骨などであるが、特殊な転移形式として Krukenberg 腫瘍(卵巣に血行性ないしは播種性に転移したもの)や Schnitzler 転移(播種性に Douglas 窩に限局性に転移したもの 直腸狭窄を伴うことが多い)、Virchow リンパ節転移(左鎖骨上転移)がある。

D. 検査と診断法

わが国では、胃癌死亡率が高かったために胃癌検診が広く行われている。胃間接X線検査が主流で、次いで採用されているものがペプシノゲン法である。間接X線検査は主として進行胃癌



肉眼型分類

(1) 基本分類

- 0型 表在型：病変の肉眼形態が、軽度な隆起や陥凹を示すにすぎないもの
- 1型 腫瘤型：明らかに隆起した形態を示し、周囲粘膜との境界が明確なもの
- 2型 潰瘍限局型：潰瘍を形成し、潰瘍をとりまく胃壁が肥厚し周堤を形成する。周堤と周囲粘膜との境界が比較的明瞭なもの
- 3型 潰瘍浸潤型：潰瘍を形成し、潰瘍をとりまく胃壁が肥厚し周堤を形成するが、周堤と周囲粘膜との境界線が不明瞭なもの
- 4型 びまん浸潤型：著名な潰瘍形成も周堤もなく、胃壁の肥厚・硬化を特徴とし、病巣と周囲粘膜との境界が不明瞭なもの
- 5型 分類不能：上記0～4型のいずれにも分類し難いもの

(2) 0型(表在型)の亜分類

- I型 隆起型：明らかな腫瘤状の隆起が認められるもの
- II型 表面型：明らかな隆起も陥凹も認められないもの
 - IIa 表面隆起型：表面型であるが、低い隆起が認められるもの
 - IIb 表面平坦型：正常粘膜にみられる凹凸を超えるほどの隆起・陥凹が認められないもの
 - IIc 表面陥凹型：わずかなびらん、または粘膜の浅い陥凹が認められるもの
- III型 陥凹型：明らかに深い陥凹が認められるもの

注1) I型とIIa型の区別は、隆起の高さが正常粘膜の2倍以内のものをIIa型とし、それを超えるものをI型とする。

注2) 複合型の表在型は、より広い病変から順に「+」記号でつないで記載する(例：IIc+III)。

図1 胃がんの肉眼型分類図

(日本胃癌学会(編)：胃癌取扱い規約 第13版，金原出版，東京，1999)

の拾い上げを行うもので、大小弯陰影欠損、胃壁の著しい進展不良、前後壁の明らかな不整形の陥凹、襞集中像や隆起を示す異常所見をもとに異常を拾い上げる。ペプシノゲン法は、胃がんの発生母地となり得る慢性萎縮性胃炎の進展を反映したペプシノゲンIおよびペプシノゲンI/IIを用いて行うスクリーニング法である。同法は採血のみの一次スクリーニングであり、受診者の負担は少なく費用効果が高いので、住民検診や企業検診など

に利用されている。

診療の場では、上部消化管内視鏡検査および胃X線検査が診断の主流である。内視鏡検査では組織採取ができること、直視による出血のリスクなどが検討できることなどが利点で、X線はがんの広がりや診断するのに強いことが利点であり、粘膜面に病変が露出することが少ないスキルス胃がんの診断や、切除範囲を定めるためには必須の検査である。深達度の診断には超音波内視鏡が有用

であり、またステージ診断においてCT, MRI, PET(保険適応外)が有用である。しかし、胃がんの高頻度の転移部位である腹膜転移(播種)においてはこれらの検査では診断能が低く、注腸検査や小腸造影による腸管の変形や腹腔鏡による観察や生検、術中洗浄細胞診によらなければならないことがある。

また、通常術前に行われている内視鏡検査、胃X線検査、CTで見落とされるのが骨転移である。骨転移の診断は骨シンチおよび脊椎のMRIなどで診断がつけられるが、凝固系のフィブリノゲン値、FDP値、アルカリホスファターゼの高値によりその存在が疑われて検査されることが多い。

E. TNM 分類・病期・予後因子

わが国では「胃癌治療ガイドライン」による進行度分類を用いることが多い(表2)。TNM分類との大きな相違点は、遠隔転移を肝転移(H)、腹膜転移(P)、腹腔洗浄液陽性(CY)、その他の遠隔転移(M)と分別している点である。

TNM分類は世界で広く用いられているstage分類法であり、general rule という基本ルールをもとに臓器の特性に適合させた、予後予測を重視した分類である。一方、「胃癌取扱い規約」は患者情報、胃がんの原発巣と転移、手術療法、病理組織

表2 胃がんの進行度分類

	N0	N1 (1-2 個)	N2 (3-6 個)	N3 (7 個以上)	Any N, M1
T1a-M	I A EMR (一括切除) (分化型, 2cm以下, UJ (-)) 胃切除D1 (上記以外)	I B 胃切除 D1+No.8a, 9 (2.0cm以下) 胃切除D2 (2.1cm以上)	II A 胃切除D2	I B 胃切除D2	IV
T1b-SM	I A 胃切除D1 (分化型, 1.5cm以下) 胃切除D1+No.8a, 9 (上記以外)				
T2-MP	I B 胃切除D2	II A 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage I)	II B 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage I)	III A 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage I)	
T3-SS	II A 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage I)	II B 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage I B)	III A 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage III A)	III B 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage III B)	
T4a-SE	II B 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage I B)	III A 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage III A)	III B 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage III B)	III C 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage III C)	
T4b-SI	III B 胃切除D2, 合切 S-1補助治療 (pStage III B)	III B 胃切除D2, 合切 S-1補助治療 (pStage III B)	III C 胃切除 D2, 合切 S-1補助治療 (pStage III B)	III C 胃切除 D2, 合切 S-1補助治療 (pStage III B)	
Any T, M1	IV 化学療法, 緩和(姑息)手術, 放射線治療, 緩和医療				

(日本胃癌学会(編):胃癌治療ガイドライン 第2版, 金原出版, 東京, 2004)

所見，化学放射線療法を共通の基準で正確に記載することを目的に作成され，治療成績も併せて記載することにより胃がん患者の完全な病態を把握できるようになっている。

F. 治療法

a) 内視鏡治療

内視鏡により胃を温存し早期胃がんを治療する試みは，1960年代に行われたスネアポリペクトミーに始まり現在まで適応を拡大し，リンパ節転移のない早期胃がんにおける標準治療と位置づけられている。ガイドライン上の適応は，腫瘍が一括切除できる大きさと部位にあることがうたわれており，具体的には“2cm以下の肉眼的粘膜内癌(cM癌)と診断される病変で，組織型が分化型，肉眼型は問わないが陥凹型ではUL(-)(潰瘍形成がない)に限る”と定義されている。また「消化器内視鏡ガイドライン」ではこの絶対適応に付して適応拡大として，①2cmを超えるUL(-)の分化型，cM癌，②3cm以下のUL(+)(+)の分化型，cM癌，と規定している。しかし，臨床の間ではこの適応が拡大され，リンパ節転移の可能性が低く，局所治療で手術治療と同等の治療効果が得られると思われる病変に対して応用されている。

b) 手術療法

胃がん手術療法は進行度に関わらず第二群までのリンパ節郭清を行うD2手術が基本とされてきた。その後ガイドラインでは早期胃がんと進行胃がんが区別され，早期胃がんにおける縮小手術の位置づけが明確に示された。手術治療，内視鏡治療の適応については「胃癌治療ガイドライン」にてステージとその適応が明確に示されている(表2)。なお，拡大手術については，進行胃がんにおける16番のリンパ節に対する予防郭清の効果がD2郭清を対象としたランダム化比較試験(RCT)(JCOG9501)において検証されたが，予防的な16番リンパ節郭清は生存の向上につながらなかった。また，3cm以内の食道浸潤胃がんにおいて，下縦隔リンパ節郭清のために開腹操作に左開胸を加え

徹底的にリンパ節郭清を加える方法と，開腹のみでリンパ節郭清をする方法がRCT(JCOG902)にて検証されたが，5年生存率で開胸開腹群が37.9%，開腹群が52.3%と開胸開腹アプローチの有用性は証明できなかった。

c) 薬物療法

(1) 一次治療

胃がんは世界のがん死亡で第2位の死亡原因であるにも関わらず，新薬治療の開発も乳癌，大腸，肺がんなどに比べ大きく遅れており，胃がんの罹患率の高いわが国を含めたアジアでの取り組みが重視される領域である。

胃がんの薬物療法は有効性に乏しいものと考えられていたが，1979年MacDonaldらが5-fluorouracil(5-FU)，adriamycin，mitomycin C(MMC)の3剤の組み合わせ治療(FAM療法)の奏効率(response rate:RR)を50%と報告したことから，薬物療法の効果が期待できることが認識され様々な第Ⅲ相試験が行われるに至った。しかし，これらの試験の中で5-FU単剤に対して有意に生存期間(overall survival:OS)を延長したレジメンは確立されなかった。この現状下で，欧米では無増悪生存期間(progression free survival:PFS)が長いことや奏効率が高いこと，様々な試験でPFSがほぼ同じであることなどから，5-FU + cisplatin(CDDP)(FP療法)を標準レジメンとみなしている。それに比して英国はepirubicin + CDDP + 5-FU(ECF療法)を標準とみなしている。したがって胃がん領域には世界共通といえる標準レジメンは確立していない。

[わが国での第Ⅲ相試験]

わが国で最初の大規模RCTが，日本臨床腫瘍グループ(JCOG)によりとり行われた(JCOG9205試験)。5-FU単独療法をreference armとし，FP療法とUFT + MMCを比較検討するものであった。UFT + MMCは中間解析の段階で毒性が強いことと生存が5-FUを下回っていることから登録中止となり，最終的には5-FU単独療法対FP療法の比較試験となった。FP療法はRRやPFSでは5-FUに勝っていたもののOSでは有意差が認められず，5-FUがreference armとして引き続き残ることと

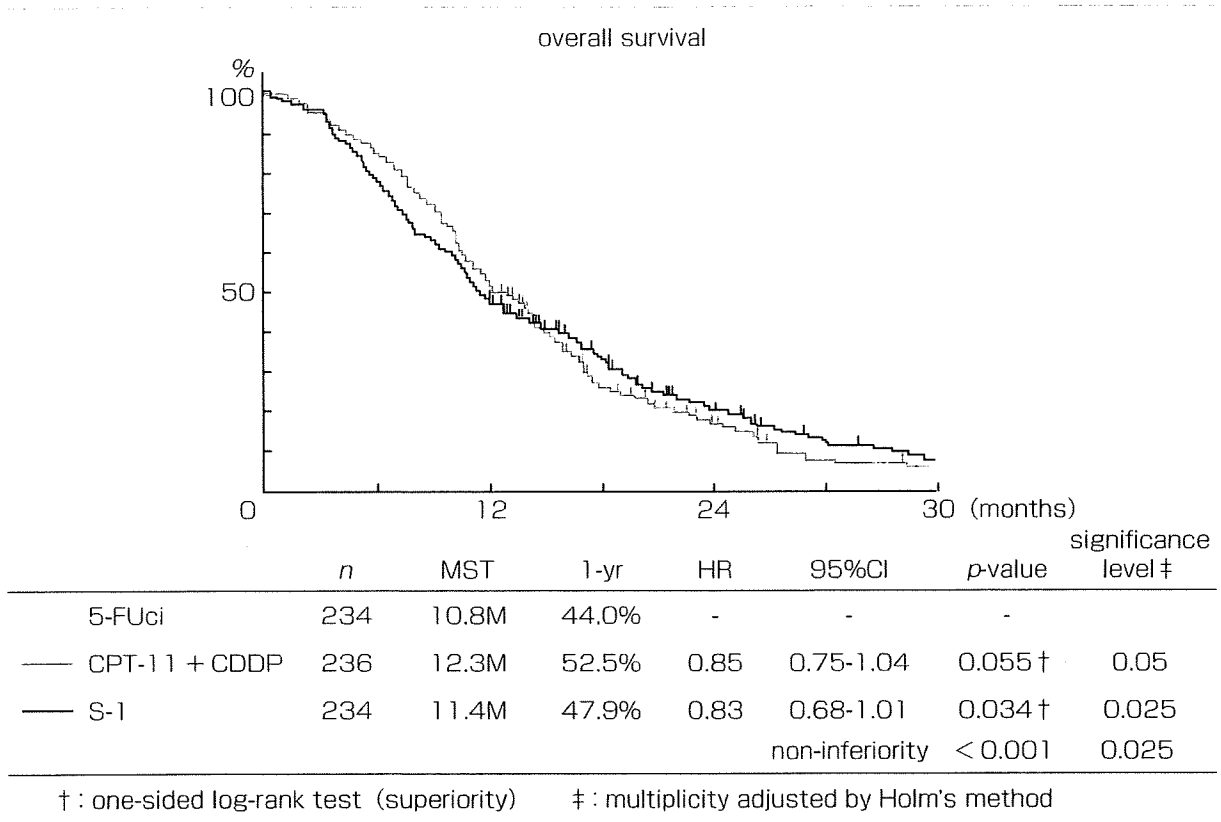


図2 JCOG9912 第Ⅲ相試験

5-FU 単独療法と CPT-11 + CDDP 療法, S-1 単独療法の比較. 全生存期間.

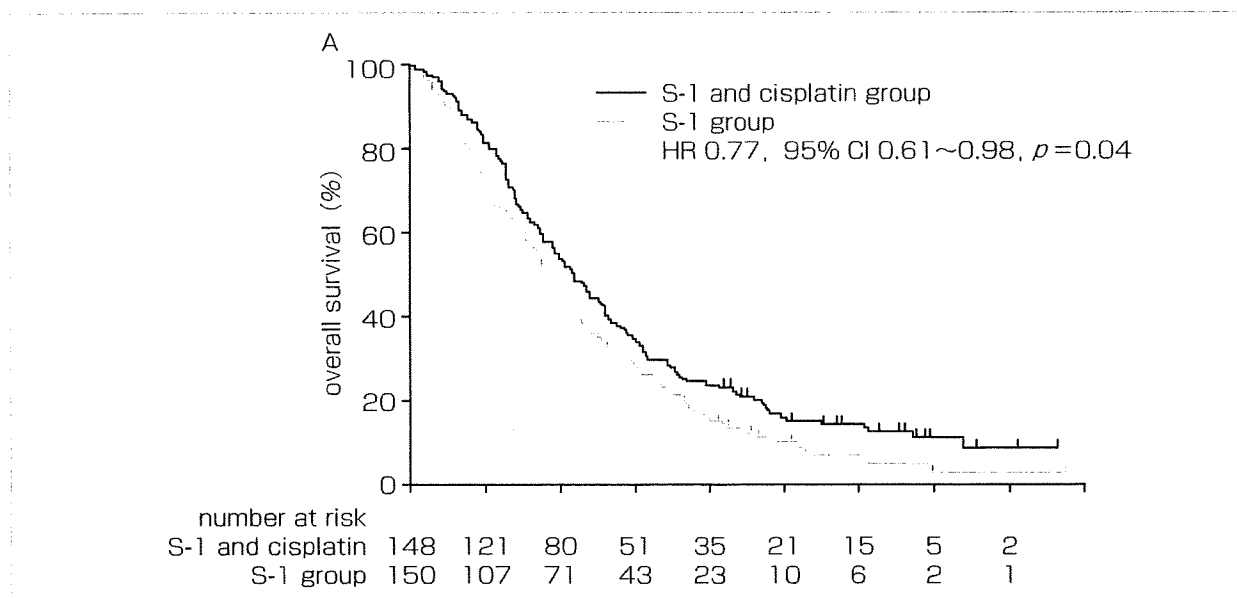


図3 SPIRITS 試験: S-1 単独療法と S-1 + CDDP 療法の比較. 全生存期間

なった。

この試験に引き続き行われた試験が 5-FU 単独療法と irinotecan + CDDP 療法, S-1 単独療法を

比較した JCOG9912 第Ⅲ相試験である。S-1 は経口薬の利便性を考慮し 5-FU 療法に対する非劣性試験, irinotecan + CDDP は毒性を考慮し 5-FU

療法に対する優越性試験として評価された。その結果、S-1 単独療法の5-FU 単独療法に対する非劣性が証明されたが、irinotecan + CDDP 療法の優越性は証明されなかった(図2)。

ほぼ同時期に、一般臨床で広く使用されていたS-1 単独療法を reference arm とし、S-1 + CDDP の併用療法の優越性を検証する試験 (SPIRITS 試験) が行われた。本試験ではS-1 単独療法で生存期間中央値(MST)が11 ヶ月であったのに対して、S-1 + CDDP 併用療法で13 ヶ月と生存期間の延長が証明できた(図3)。

これら2つの試験は、世界ではじめて5-FU 単独療法に勝る臨床試験結果に基づいた新たな治療法が呈示できたこと、併用療法が単剤治療に生存で有意を示したことから、画期的な進歩をもたらした臨床試験といえる。また、この結果をもとに、わが国で推奨される標準治療はS-1 + CDDP 併用療法と定められた(表3~5)。

しかし、日常臨床で遭遇する経口摂取のできない、CDDP 投与に適さない腎機能・PS 等の低下した患者に対しては、これらのエビデンスの適応は困難で、S-1 単独療法(表6)や5-FU 持続療法などが推奨される。

腹膜転移例では、経口摂取が阻害されることや、腹水の貯留、腸管の狭小化に伴う便秘や腸閉塞が生じやすくなることから、異なる治療戦略が求められている。また、欧米の試験では eligibility criteria として計測可能病変を有することを求められるために、この対象についての治療開発は置き去られてきた。JCOG0106 試験では腹膜転移症例に5-FU 持続療法と MTX + 5-FU 療法が比較されている。OSでは5-FU 持続療法で9.4 ヶ月と MTX + 5-FU 療法で10.6 ヶ月、1年生存率では37.0%と40.7%であり、有意な差は認められなかった。この成績より、中等以上の腹膜転移を有する胃がん患者には5-FU 持続療法が推奨される結果となった。また、特記すべき結果は経口摂取不能であった5-FU 持続療法群の17例のうち7例(41%; 95% CI 18.444~67.075)、MTX + 5-FU 療法群の14例のうち8例(57%; 95% CI 28.861~82.239)で経口摂取の改善が得られたことである。

また、この対象にタキサンなどが使用され有効

例の報告がある。現在比較試験が実施されており、その結果が待たれる。

(2) 二次治療以後

二次治療以後が患者の生存を延長させるかについて明確な回答はない。2009年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)においてドイツからirinotecan 単独対 best supportive care(BSC)との比較試験が報告された。irinotecan の投与量は第1サイクル250mg/m²(3週ごとに投与)から開始し、毒性をみながら350mg/m²まで増量可能とされている。各群60例の120例の患者集積予定であったが、3年半の登録期間で患者集積不良のために登録中止となり解析された。irinotecan 群21名、BSC 群19名での解析であるが、irinotecan 群のMSTは123日、BSC 群のMSTは73日、log rank 検定のp値が0.023という結果であった。投与量においては、毒性のために37%の患者でしか350mg/m²まで投与量を上げられなかった。この試験は登録数が予定から大きく下回るために、結果の解釈、また二次治療の標準レジメンとしてirinotecan 単独を採択することには慎重にならざるを得ない。しかし、二次治療における生存の意義を有意差をもって証明した意義は大きい。

実地臨床では、一次治療のPFSとOSに6ヵ月以上の乖離がみられること、他のがん腫(大腸がん、乳がん、肺がんなど)で二次治療の生存の意義が証明されていることから、二次治療以降の投与が行われている。したがって原則として初回治療で使用されていない薬剤の併用あるいは単独使用となる。また、二次治療以降のレジメンとして用いられているものは、irinotecan 単独療法、irinotecan + CDDP 療法、weekly paclitaxel 療法などである(表7~9)。

現在、二次治療に対する臨床試験や開発試験が行われていることから、近いうちに明確な臨床的意義が確定するものと期待される。

(3) 最近の海外からの試験(またはわが国も参加している global 第Ⅲ相試験)

① TAX 325

FP 療法(本試験ではCF 療法としている)に docetaxel を加えた併用療法(DCF)が、進行胃がん患者の無増悪生存期間(TTP)、OS、RR を改善しう

Ⅲ章 Practice of Oncology

表3 わが国で行われた胃がんに対する第Ⅲ相比較試験

試験名	レジメン	症例数	奏効率 (%)	無増悪期間 (月)	全生存期間 (月) p value
SPIRITS	S-1	150	31	4.0	11.0
	S-1+CDDP	148	54	6.0	13.0 0.0366
JCOG9912	5-FU	234	9	2.9	10.8
	CPT-11+CDDP	236	38	4.8	12.3 0.055
	S-1	234	28	4.2	11.4 0.034
GC0302/ TOP-002	S-1	160	27	3.6	10.5
	S-1+CPT-11	155	42	4.5	12.8 NS
JCOG0106	5-FU	119	NR	NR	9.4
	MTX+5-FU	118	NR	NR	10.6 NS

表4 海外の主な第Ⅲ相試験^{a)}, およびわが国も参加した国際共同試験^{b)}

試験名	レジメン	症例数	奏効率 (%)	無増悪期間 (月) p value	全生存期間 (月) p value
TAX325 ^{c)}	5-FU+CDDP	221	25	<u>3.7</u>	9.2
	5-FU+CDDP+TXT	224	37	<u>5.6 <0.001</u>	8.6 0.02
ML17032	5-FU+CDDP	156	32	<u>5.0</u>	9.3
	XP	160	46	<u>5.6 <0.001*</u>	10.5 0.008*
ToGA ^{d)}	5-FU+CDDP or XP	290	34.5	5.5	<u>11.1</u>
	5-FU+CDDP or XP	294	47.3	6.7 0.0002	<u>13.8 0.0046</u>
	+trastuzumab				

*非劣性試験におけるp値

●下線は主要評価項

表5 S-1 + CDDP療法 (SPIRITS)

薬剤	用量	用法	スケジュール
S-1	80mg/m ²	1日2回内服	第1～21日
CDDP	60mg/m ²	1日1回点滴静注	第8日

これを1コースとし5週間ごとに繰り返す。

S-1単独療法に比較し、S-1+CDDP療法は生存期間、無増悪生存期間、奏効率ともに有意に向上した。また、本試験において治療関連死は認められず、認容性も高いレジメンといえる。

表6 S-1療法

薬剤	用量	用法	スケジュール
S-1	80mg/m ²	1日2回内服	第1～28日

これを1コースとして6週ごとに繰り返す。

術後補助薬物療法としては1年間の内服が標準である。

切除不能、再発例ではCDDPが投与できない状態の患者に推奨される。

表7 irinotecan 療法

薬 剤	用 量	用 法	スケジュール
irinotecan	150mg/m ²	90 分点滴静注	14 日ごと

表8 irinotecan + CDDP 療法

薬 剤	用 量	用 法	スケジュール
irinotecan	60mg/m ²	90 分点滴静注	14 日ごと
CDDP	30mg/m ²	60 分点滴静注	14 日ごと

表9 weekly paclitaxel 療法

薬 剤	用 量	用 法	スケジュール
paclitaxel	80mg/m ²	60 分点静注	1, 8, 15 日

これを、4週ごとに繰り返す。

表7, 8, 9にあげたレジメンは、国内での一次治療の臨床試験において二次治療として汎用されたもので、かつ国内で行われている二次治療の臨床試験におけるレジメンから主立ったものを取り上げた。しかしこれらのレジメンは第Ⅱ相試験結果がないために、二次治療の標準治療としては確立していない。

るかが検討された。TTP 中央値は CF 群(3.7 ヶ月)と比較して DCF 群(5.6 ヶ月)で有意に延長した(リスク低下 32%, log-rank 検定 $p < 0.001$)。OS 中央値も CF 群(8.6 ヶ月)と比較して DCF 群(9.2 ヶ月)で有意に延長した(リスク低下 23%, log-rank 検定 $p = 0.02$)。しかし、grade 3~4 の治療関連有害事象は DCF 群では 69%に、CF 群では 59%に発現した。主要な grade 3~4 の有害事象は以下のとおりであった(DCF 群 vs CF 群)。好中球減少: 82% vs 57%, 口内炎: 21% vs 27%, 下痢: 19% vs 8%, 傾眠: 19% vs 14%。感染や発熱を伴う好中球減少は CF 群に比較して DCF 群で発現率が高かった(DCF vs CF: 29% vs 12%)。

本治療は世界で初めて FP 療法に対して TTP や OS の改善を示したレジメンである。しかし、毒性が強く FP 療法に対する生存の改善が 1 ヶ月であることが問題とされ、世界的に臨床の場に導入されておらず、また以後の分子標的薬のテンプレートとしても用いられていない。わが国の臨床に導入すべきかについては慎重な議論が求められる。

② ML17032

FP 療法に対して、5-FU を経口フッ化ピリミジン製剤の capecitabine(X)に置き換えた XP 療法でも、PFS で同等の効果が得られるか検証する非劣

性試験である。本試験により、XP 療法は FP 療法と同等の効果が認められることが確認され、以後の試験において FP 療法と XP 療法の investigator choice の理論背景になっている。

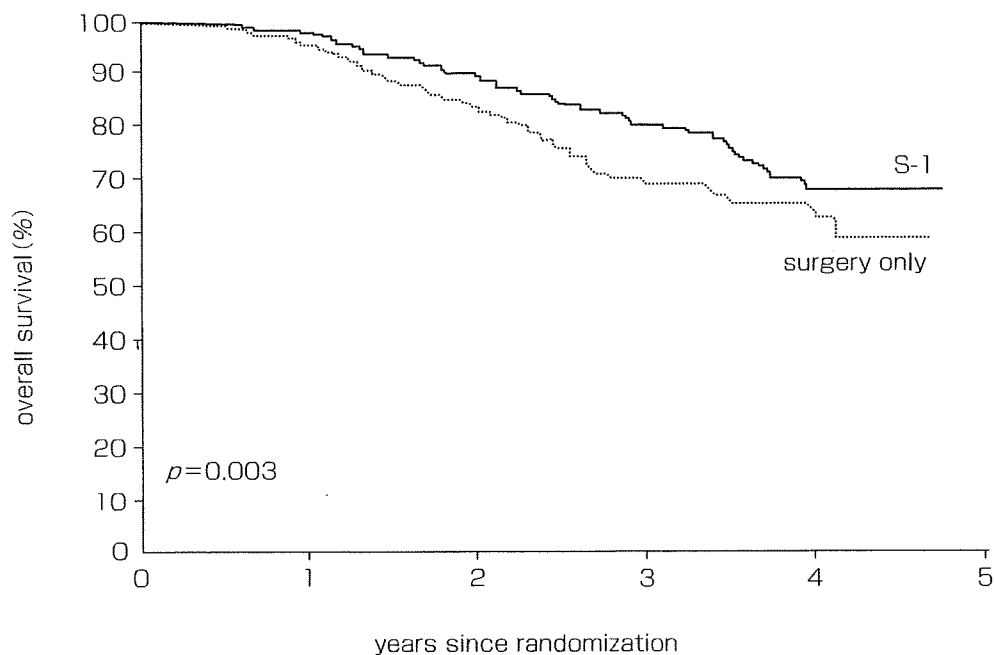
(4) 分子標的薬の導入の流れ

大腸がんでは、標準治療として血管内皮増殖因子(VEGF)や表皮増殖因子(EGF)をターゲットとした分子標的薬が治療戦略に組み込まれている。

胃がんにおいてもこの流れは同じで、2009 年の ASCO で trastuzumab の胃がん治療における効果が証明され報告された。

① ToGA 試験

胃がんにおいても HER2 が過剰発現していることが報告されており、予後との関連も報告されている。乳がんでは HER2 陽性に対しては trastuzumab を用いた薬物療法を行うことが標準とされており、胃がんでも trastuzumab の併用効果があるか検証された試験である。investigator choice として FP 療法ないしは XP 療法をテンプレートとして、trastuzumab を上乗せする群(C + T 群)、しない群(C 群)の比較が行われた。結果は OS において C 群 11.1 ヶ月、C + T 群が 13.8 ヶ月、ハザード比が 0.75、 p 値が 0.0046 で C + T 群が勝っていた。この結果から、胃がんでも HER2



No. at risk					
S-1	529	515	270	196	46
surgery only	530	504	352	163	40

図 4a ACTS-GC 試験：胃がん術後補助薬物療法。全生存期間

陽性では trastuzumab の併用療法が推奨されることになり、わが国においても胃がん治療に近い将来導入されることが予想される。今後の検討課題としては FISH と免疫組織染色結果の乖離や染色性の heterogeneity が胃がんでは目立つことなどから、どこまでの HER2 status の患者を治療適応とするかがあげられる。

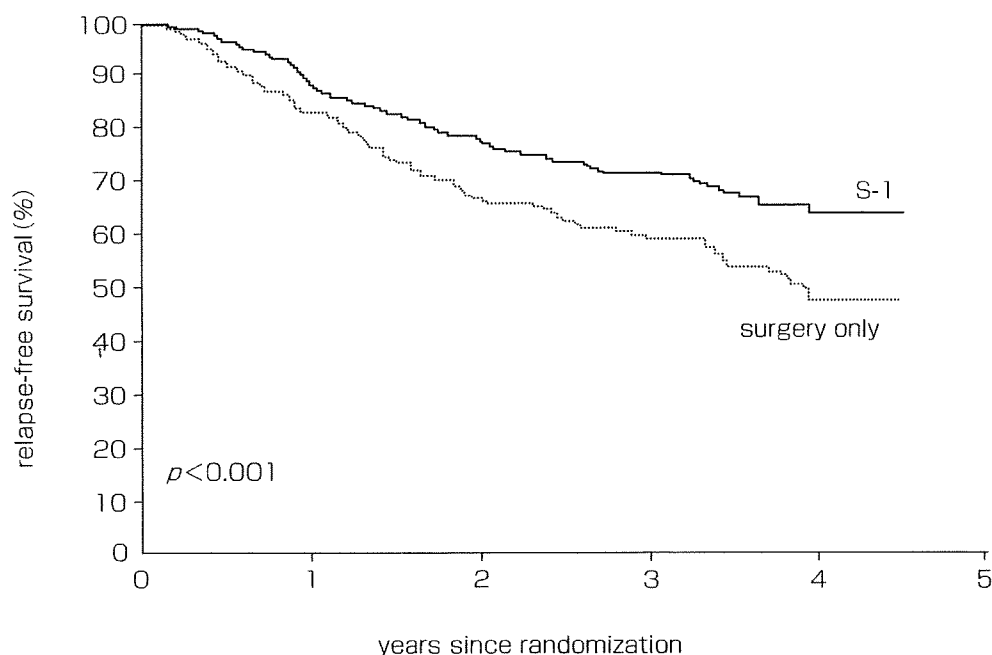
② AVAGAST 試験, EXPAND 試験

これらの試験は XP 療法を標準として抗 VEGF 抗体の bevacizumab (AVAGAST 試験), 抗 EGFR 抗体の cetuximab (EXPAND 試験) が国内の複数施設を含めた形で global 試験としてとり行われている。AVAGAST 試験は症例登録が終了しており、近いうちに bevacizumab の併用効果の意義が明らかになるであろう。

(5) 術前および術後補助薬物療法

わが国の胃がん手術治療成績は欧米に比べ格段によい。また、日本を含む東アジア(韓国, 台湾)では D2 郭清が標準であるのに対して、欧米では

D1 以下の郭清のために局所のコントロールが不十分である。米国では intergroup 0116 試験によって術後の化学放射線療法(5-FU + LV + 放射線 45Gy)の有用性が証明され、また英国では MAGIC 試験によって術前術後に ECF 療法(epirubicine + CDDP + 5-FU)を 3 サイクルずつ行う治療方針の有効性が証明された。しかし、これらの成績は基礎となる手術治療が異なることでわが国には外挿できず、長くわが国の標準治療は手術単独療法であった。2001 年から開始された ACTS-GC 試験では stage II, IIIA, IIIB の D2 郭清以上が行われた胃がん患者に対して、フッ化ピリミジン系経口抗がん薬の S-1 を 1 年内服する群と、手術単独群の RCT が行われた(図 4a, b)。S-1 群のコンプライアンスは、3 ヶ月で 87.4%、6 ヶ月で 77.9%、12 ヶ月で 65.8%と良好で、NCI-CTC (Ver 2.0) による grade 3 以上の有害事象は低率であった。結果は、median follow-up が 3 年の時点で全生存期間は S-1 群 80.5%、手術単独群 70.1% (p = 0.0024),



No. at risk	0	1	2	3	4	5
S-1	529	463	290	145	25	
surgery only	530	437	252	111	21	

図 4b ACTS-GC 試験：胃がん術後補助薬物療法。無再発生存期間

無再発生存期間はS-1群 72.2%、手術単独群 60.1% ($p < 0.0001$)であり、この試験結果から胃がん stage II, IIIの術後補助薬物療法はS-1の1年内服が標準治療と位置付けられた。

術前薬物療法の問題点は、薬物療法中に病勢が進行する可能性があること、術後合併症が増加する可能性があること、施行前により正確な診断(腹腔鏡など)を行って適応を決める必要があることなど、まだまだ解決しなければならない点が多い。英国主体で行われた術前・術後にECF療法を3サイクルずつ補助薬物療法として投与されたMAGIC試験では、手術単独療法に対して有意に無増悪生存の改善が証明された。本試験では術前治療の効果が生存に大きく寄与したと考えられていることなどから、術前薬物療法は期待されている治療方針である。しかし、手術単独の治療成績がわが国とは大きく異なっており、本治療はまだ研究段階の治療であり、日常診療への応用は推奨されない。

G. 経過・合併症

胃がんは進行するにつれ、リンパ行性にリンパ節、血行性に肝、肺、直接漿膜に浸潤することで腹膜に転移していく。分化型胃がんは血行性転移をきたしやすく、未分化型胃がんはリンパ行性や腹膜転移をきたしやすいとされているが、進行に伴い組織型が混在することが知られており、いちがいに分別するのは困難である。

胃がんの特徴的な転移が腹膜転移で、進行に伴い消化管、尿管の閉塞をきたす。腹膜転移に伴う消化管閉塞は、大腸より小腸に多いとされており、時に消化管穿孔を起こす。腹水の貯留をきたすこともしばしばであり、その対応は臨床家の課題である。

未分化型胃がんでは骨髄がん腫症を併発し、播種性血管内凝固症候群(DIC)を起こすことがあり、診断・治療に注意を要する。DIC併発の胃がんの

予後はきわめて厳しい。

H. 予 後

stage 別の予後は、5年生存率では stage IA は95%以上, IB は90%以上, stage II で70~75%, stage IIIA で50%程度, IIIB で30~35%, stage IV で5%程度である。切除不能, 再発の胃がんで抗がん薬治療歴のない患者では, 薬物療法を受けることによってMSTが11~13ヵ月程度と考えられている。

※参考文献

- 1) Lauren P : The two histological main types of gastric carcinoma : diffuse and so-called intestinal-type caecinoma. an attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* **64** : 31-49, 1965
- 2) Nakamura K, Sugano H, Takagi K : Carcinoma of the stomach in incipient phase : its histogenesis and histological appearances. *Gann* **59** : 251-258, 1968
- 3) Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K et al : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205) . Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* **21** : 54-59, 2003
- 4) Boku N, Yamamoto S, Shirao K, et al : Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gas-

- tric cancer (JCOG9912) Proc ASCO, Abs No LBA4513 2007 J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007 : LBA4513
- 5) Koizumi W, Narahara H, Hara et al : S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* **9** : 215-221, 2008
- 6) Shirao K, Boku N, Yamada Y, et al : Randomized phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion (5FUci) versus methotrexate and 5-FU sequential therapy (MF) in gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106) *Clin Oncol* **27** : 15s, 2009 (suppl ; abstr 4545)
- 7) Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Deist T et al : Irinotecan versus best supportive care(BSC) as second-line therapy in gastric cancer : a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* **27** : 15s, 2009 (suppl ; abstr 4540)
- 8) Kang YK, Kang WK, Shin DB et al : Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol Apr* ; **20** : 666-673, 2009 Epub 2009 Jan 19
- 9) Cutsem E Van, Kang Y, Chung H et al : Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) -positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* **27** : 18s, 2009 (suppl ; abstr LBA4509)
- 10) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al : ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* **357** (18) : 1810-1820, 2007 Erratum in: *N Engl J Med* **358** : 1977, 2008

A phase I escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab pharmacokinetics in Japanese patients with solid tumors

Kuniaki Shirao · Takayuki Yoshino · Narikazu Boku · Ken Kato · Tetsuya Hamaguchi · Hisateru Yasui · Nobuyuki Yamamoto · Yusuke Tanigawara · Arno Nolting · Shinichiro Yoshino

Received: 4 August 2008 / Accepted: 12 December 2008 / Published online: 24 January 2009
© Springer-Verlag 2009

Abstract

Purpose Cetuximab is a therapeutic immunoglobulin G1 monoclonal antibody that recognizes the epidermal growth factor receptor (EGFR). This phase I dose-escalation study was designed to assess the safety and pharmacokinetics (PK) of cetuximab in Japanese patients with EGFR-expressing, advanced, solid tumors and also to look for evidence of antitumor efficacy.

Patients and methods Thirty patients were enrolled in the study; 29 with colorectal adenocarcinomas and one with an adenocarcinoma of the lung. Patients received an initial/weekly infusion of cetuximab at dose levels of 100/100 (dose level 1), 250/250 (dose level 2), 400/250 (dose level 3), 500/250 (dose level 4) or 400/250 (dose level 5) mg/m², for 7 or more weeks, with an interval between the initial and second infusion of 1 (dose level 5 representing the standard regimen) or 2 weeks (dose levels 1–4 of the non-standard regimens).

Results No dose-limiting toxicities (DLTs) were observed during the evaluation period. All patients had at least one adverse event (AE). The most common cetuximab-related AEs were skin toxicity (93% of patients), including acneiform dermatitis (83% of patients). Two patients experienced cetuximab-related grade 3 AEs of skin toxicity and diarrhea after DLT evaluation. C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ after the initial infusion showed dose-proportional increases. Mean total body clearance (CL) values decreased with dose at the lower dose levels. At doses of ≥ 400 mg/m², CL values appeared to level off. Mean trough concentrations for dose level 5 were constant from week 4 (day 29) onward. Two patients (8%) achieved partial response (at 100/100 mg/m²). The overall disease control rate (partial response + stable disease) was 58%.

Conclusion The current study demonstrated that cetuximab PK and safety profiles are similar between Japanese and non-Japanese patient populations. It would appear that

K. Shirao · K. Kato · T. Hamaguchi · H. Yasui
Division of Gastrointestinal Oncology,
National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

T. Yoshino · N. Boku
Division of Gastrointestinal Oncology, Shizuoka Cancer Center,
Shizuoka, Japan

N. Yamamoto
Thoracic Oncology Division, Shizuoka Cancer Center,
Shizuoka, Japan

Y. Tanigawara
Department of Hospital Pharmacy, School of Medicine,
Keio University, Tokyo, Japan

A. Nolting
Exploratory Medicine Global Human Pharmacology,
Merck KGaA, Darmstadt, Germany

S. Yoshino
Medical Department, Merck Serono Co., Ltd, Tokyo, Japan

Present Address:
K. Shirao (✉)
Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine,
Oita University, 1-1, Idaigaoka, Hasama-machi, Yufu,
Oita 879-5593, Japan
e-mail: kshirao@med.oita-u.ac.jp

Present Address:
T. Yoshino
National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan

Present Address:
H. Yasui
Medical Oncology Division,
National Hospital Organization Kyoto Medical Center,
Kyoto, Japan

the standard dose of an initial 2-h infusion of 400 mg/m² followed thereafter by weekly 1-h infusions of 250 mg/m² for non-Japanese patients is feasible for future clinical studies in Japanese patients.

Keywords Cetuximab · Japanese · EGFR · Safety · Pharmacokinetics · Colorectal

Introduction

Over recent years, the development of rationally selected targeted agents such as monoclonal antibodies and small molecule tyrosine kinase inhibitors has offered new possibilities in relation to improving the efficacy of the standard cytotoxic regimens used in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). The epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeted immunoglobulin G1 monoclonal antibody cetuximab (Erbix[®]) is one such targeted agent.

Cetuximab competitively inhibits the binding of endogenous EGFR ligands and thus prevents receptor dimerization and downstream signaling [1, 2]. Antibody-binding to the tumor cell may also result in a clinically-important antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity reaction (ADCC) [3, 4]. Randomized mCRC studies in mainly Caucasian populations have shown that cetuximab, administered in accordance with the standard dosing regimen of an initial 2-h infusion of 400 mg/m² of body surface area (BSA) followed thereafter by weekly 1-h infusions of 250 mg/m², is effective as monotherapy [5, 6] or in combination with irinotecan [5, 7], following the failure of previous chemotherapy regimens. Furthermore, in the first-line setting, the phase III CRYSTAL study has shown that the addition of cetuximab to infusional 5-fluorouracil/folinic acid/irinotecan (FOLFIRI) significantly improves the response rate, progression-free survival (PFS) time and R0 resection rate in mCRC patients, compared with FOLFIRI alone [8]. Similarly, randomized studies have demonstrated the efficacy of cetuximab in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) [9] and in combination with platinum-based therapy in the first-line treatment of recurrent and/or metastatic SCCHN [10].

Two recent studies in the US have explored the pharmacokinetics (PK) of single-dose administration of cetuximab in patients with solid tumors, with particular attention paid to the elimination phase [11, 12]. Both studies supported the saturation of EGFR binding at a clinically achievable dose level. A significant association was also noted between cetuximab clearance and both BSA and weight, supporting the use of these parameters in calculating individual cetuximab doses [12]. The primary objective of the current phase I study was to investigate the safety and

tolerability of cetuximab in a population of Japanese patients with EGFR-expressing solid tumors. Secondary objectives were to evaluate the PK of cetuximab in Japanese patients (mirroring the recent US PK analyses with an escalating single dose); expression of human anti-chimeric antibodies (HACA); the incidence of dose-limiting toxicity (DLT); and the antitumor efficacy of cetuximab.

Patients and methods

Patient eligibility

Only Japanese patients, aged between 20 and 74 years, with a histologically or cytologically confirmed advanced solid EGFR-expressing tumor, refractory to a standard therapy or for which no standard therapy existed, were eligible. They required an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0–2; a life expectancy of at least 3 months after the start of study; adequate hematological (leukocyte count: $\geq 3,000$ and $< 12,000$ mm⁻³; neutrophil count: $\geq 1,500$ mm⁻³; platelet count: $\geq 100,000$ mm⁻³; hemoglobin: ≥ 9 g/dL), hepatic (aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase: ≤ 2.5 times the upper limit of the reference range; serum total bilirubin: ≤ 1.5 times the upper limit of the reference range), and renal (serum creatinine: ≤ 1.5 times the upper limit of the reference range) function. Patients were required to be available for hospitalization until day 22 of the study, to have no carry-over effect from prior therapy and to not have received treatment with blood transfusions, blood products or blood cell factors such as granulocyte colony stimulating factor during 2 weeks prior to enrollment. All patients gave their written informed consent prior to study entry.

Patients were excluded if they had: symptomatic brain metastasis, a previous history of cancerous meningitis, poorly controlled epileptic seizures or clinically significant mental or central nervous system disorders or if they had previously received monoclonal antibody therapy (including cetuximab). They were also ineligible if they had serious cardiac or cardiovascular disease, diabetes mellitus, hypertension, active infection or symptomatic blood coagulation disorder, acute pulmonary disorder, interstitial pneumonia, or pulmonary fibrosis; active, double cancers; a previous history of malignant tumors (other than non-melanoma skin cancer, uterine cervical carcinoma or gastrointestinal intramucosal carcinoma) with a sign of recurrence within the last 5 years; a large volume of pleural effusion or ascites or were positive for hepatitis B virus, hepatitis C virus or human immunodeficiency virus. Patients were also excluded if they required chronic treatment with systemic steroids; were pregnant or lactating; if they wished to have a child; or if they had an alcohol or drug

addiction or a previous history of drug allergy or anaphylactic symptoms.

Study design

This study was a two-center, phase I dose-escalation study of cetuximab in patients with advanced solid cancer. As this was the first such investigation in Japanese patients, a low dose level of 100 mg/m² as an initial dose and 100 mg/m² as a repeated weekly dose was selected to begin the study. All patients received 50 mg oral diphenhydramine hydrochloride (H1-antagonist) 30–60 min before each cetuximab infusion as a preventive measure in relation to infusion-related reactions. At first infusion, patients received 100 (dose level 1), 250 (dose level 2), 400 (dose level 3 or 5) or 500 (dose level 4) mg/m² of cetuximab as a 2-h intravenous infusion. Subsequent weekly 1-h infusions of 100 (dose level 1) or 250 (dose level 2–5) mg/m² of cetuximab began according to the schedule in Fig. 1 and continued to day 50, which was considered to be sufficient to assess cetuximab PK. For dose levels 1–4, patients had a 2-week interval between first and second infusion for the purposes of evaluation of single-dose PK. Patients in dose level 5 received cetuximab according to the standard 400/250 mg/m² schedule, with a 1-week interval between first and second infusions, curtailing the collection of single-dose PK at 7 days in this group.

Six patients were assigned to each dose level 1–4, with the first cohort receiving cetuximab at the lowest dose level. If DLT was observed in ≥2 patients during the DLT evaluation period of 6 weeks from the first administration until 1 week after the fifth administration, no further patients were to be enrolled and this dose level was defined as the MTD. Otherwise, the dose was escalated to the next dose level (1–2, 2–3 or 3–4). If the MTD was not established at dose level 4, six patients received the standard 400/250 mg/m² regimen at dose level 5. DLT was defined as either: grade 4 or three incidences of grade 3 skin toxicity events, or the omission of three consecutive infusions due to grade 3 skin toxicity; adverse drug reactions ≥grade 3 (except for

skin toxicity, electrolyte abnormality, anorexia, nausea, and alkaline phosphatase) or the development of acute pulmonary disease, interstitial pneumonia and other pulmonary symptoms. Infusion-related reactions were not regarded as DLTs as they were considered to be largely dose-independent. If progressive disease (PD) was not observed between the initial dose and fifth administration (or sixth administration for dose level 5), the study medication was to be continued as long as the patient gave consent, again after an observation period of 1 week. During the study period, the following drugs and therapies were not permitted; therapeutic modalities for malignant tumor, other antibody therapy, chemotherapy, hormonal therapy, immunological therapy, radiotherapy, hyperthermia and surgical therapy, and systemic steroids. The drugs and therapies used for symptomatic relief of concurrent diseases or complications were permitted before and during the study with minimal modification of dosage and mode of administration.

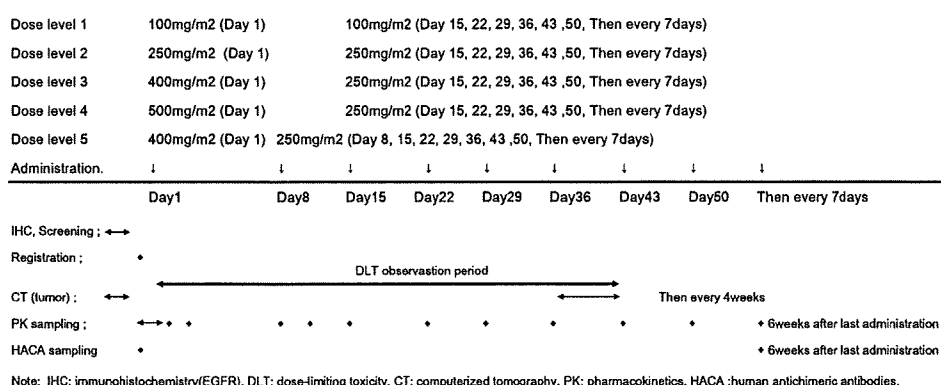
Study evaluations

Response was assessed in evaluable patients by the investigators according to RECIST guidelines [13] and had to be confirmed by a repeated consecutive assessment conducted a minimum of 28 days after the first assessment. Adverse events (AEs) were graded according to the National Cancer Institute—Common Toxicity Criteria version 2 (Japan Clinical Oncology Group—translation version). Safety variables assessed included; AEs, abnormal laboratory values and vital signs (blood pressure, heart rate, respiratory rate, body temperature, 12-lead electrocardiogram, chest X-ray).

Pharmacokinetic analysis

Blood samples (5 mL) were drawn prior to the first cetuximab infusion and at 1, 1:58, 2:30, 3, 4, 6, 8, 24, 48, 96, 168, 264 and 336 h (not 264 and 336 h for dose level 5) after the initiation of infusion. Subsequent samples were taken before cetuximab infusions on days 15 (dose level 5

Fig. 1 Dosage and schedule of on-study cetuximab administration



only), 22, 29, 36, 43 and 50 and during the post-treatment observation period or at the time of withdrawal from the study. Cetuximab serum concentration data were generated using a validated sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) carried out by MDS PS Pharma Services Switzerland AG (Fehraltorf, Switzerland) essentially as described [14].

Results

Patients and demographics

EGFR expression was detected immunohistochemically in the tumor tissue of 43 of 47 screened patients (91%). Of these 43 patients, 30 fulfilled all the inclusion criteria and were enrolled in the study; all received at least one dose of the study drug. Summarized for all patients in Table 1, the demographic characteristics of the individual treatment groups were generally similar. There were no major differences between the dose levels with regard to medical history other than cancer. Twenty-nine patients were suffering from adenocarcinoma of the colon or rectum and the remaining patient had adenocarcinoma of the lung. The majority of patients had metastatic disease at study entry, and 8 (27%), 10 (33%) and 9 (30%) patients had 1, 2 and 3

organs involved, respectively. Most commonly involved organs were the lung in 22, liver in 20 and the lymph nodes in 15 patients. All patients had received previous chemotherapy or hormonal therapy; 29 had undergone surgery, 6 had received radiotherapy, and three had received other treatments. Similar percentages of patients received concomitant medication across dose levels, except for a higher incidence of the use of antihypertensive medications at dose levels 4 and 5.

Dose-limiting toxicity assessment

The safety population comprised all 30 patients, each of whom had received at least one dose of the study medication. Four patients did not complete the DLT evaluation period after withdrawing from treatment as a consequence of PD after one (one patient) or three infusions (three patients). DLT analyses were therefore performed on 26 evaluable patients (5 patients each at dose levels 2–5 and 6 patients at dose level 1). The median duration of treatment was 14.0 weeks and the median cumulative cetuximab dose was 2,450 mg/m². No DLT was reported during the evaluation period and consequently, the MTD was not reached even at the highest dose level. Eighteen patients continued treatment with cetuximab after completion of the preset weekly repeated treatment schedule (on day 50).

Adverse events

AEs and cetuximab-related AEs were reported in 30 (100%) and 29 (97%) patients, respectively. The most common AEs according to system organ class (SOC) distribution were skin and subcutaneous tissue disorders and investigations (both reported for 28/30, 93% of patients) followed by gastrointestinal disorders and general disorders and administration site conditions (both 26/28 patients, 87%).

The most common cetuximab-related AEs observed (summarized in Table 2) were acneiform dermatitis (83%), rash and skin reaction (both 47%), dry skin (40%), pruritus (33%), paronychia (37%), pyrexia (57%), diarrhea (33%) and fatigue and stomatitis (both 30%). Hypersensitivity reaction (HSR) was reported in only one patient at dose level 1. This patient experienced HSR twice: a grade 1 HSR on the day of the first cetuximab infusion and a grade 2 HSR on the second day after administration at week 6. Both reactions resolved. Pyrexia and headache appeared to more common at the higher dose levels and were mainly reported in a close temporal relationship with cetuximab infusion, suggesting that they may have been infusion-related events. Grade 3 or 4 AEs were reported in nine patients after DLT evaluation and in two cases, were considered to be

Table 1 Patients characteristics

Characteristic	N = 30
Gender, N (%)	
Male	15 (50.0)
Female	15 (50.0)
Age (years)	
Median (min–max)	54 (36–73)
ECOG PS, N (%)	
0	20 (67.7)
1	9 (30.0)
2	1 (3.3)
Diagnosis, N (%)	
Colorectal cancer	29 (96.7)
NSCLC	1 (3.3)
Prior therapy, N (%)	
Chemotherapy	30 (100)
5-Fluorouracil	27
S-1	7
UFT	7
Irinotecan	28
Oxaliplatin	1
Radiotherapy	6 (20)

ECOG PS Eastern Cooperative Oncology Group performance status, NSCLC non-small cell lung cancer

Table 2 Relevant common any grade and grade 3/4 cetuximab-related adverse events

Adverse event	Number of patients with any grade (grade 3/4)					Any grade total (%)	Grade 3/4 total (%)
	Dose level						
	1	2	3	4	5		
	Dose ^a (mg/m ²)						
	100/100 N = 6	250/250 N = 6	400/250 N = 6	500/250 N = 6	400/250 N = 6	N = 30	
Any adverse event	5 (1)	6	6	6 (1)	6	96.7	6.7
Acneiform dermatitis	5	6	4	5 (1)	5	83.3	3.3
Rash	3	2	5	2 (1)	2	46.7	3.3
Skin reaction	3	3	3	2	3	46.7	
Dry skin	1	2	1	4	4	40.0	
Pruritus	2	1	3	3 (1)	1	33.3	3.3
Paronychia	3			4	4	36.7	
Pyrexia		2	4	5	6	56.7	
Diarrhea	2 (1)	1	2	2	3	33.3	3.3
Fatigue	1	1	4	2	1	30.0	
Stomatitis	3	1	1	4		30.0	
Anorexia			2	4	2	26.7	
Nausea	1		2	3	1	23.3	
Vomiting		1	3	2	1	23.3	

^a Dose; initial dose/weekly dose

cetuximab-related (grade 3 diarrhea, one patient at dose level 1; grade 3 acneiform dermatitis, pruritus and rash, one patient at dose level 4).

Although cetuximab-related AEs did not lead to discontinuation of cetuximab in any patient, the primary reason for discontinuation in two patients was an aggravation of disease symptoms. The weekly dose for one patient (dose level 4) was reduced from 250 to 200 mg/m² at the 38th week of administration due to grade 3 skin toxicity in accordance with the study protocol. There were no other dose reductions. One patient died within 30 days of the end of study treatment from an unrelated respiratory failure due to progressive lung metastases.

Pharmacokinetics

A full PK profile suitable for PK analysis following initial cetuximab infusion was available from all patients. Individual PK parameters after non-compartmental and compartmental analysis were in good agreement. In general, inter-patient variability in the cetuximab concentration values was not large. Cetuximab serum concentration time profiles are displayed in Fig. 2. Mean trough concentrations for dose level 5 were constant from week 4 (day 22) onwards (Fig. 3).

PK parameters, based on non-compartment analysis and data obtained at 2 weeks later (day 15) in dose level 1–4

and at a week later (day 8) in dose level 5, are shown in Table 3. Dose-proportional increases in mean C_{\max} (range 49.0–396.7 µg/mL) were observed across the dose range of 100–500 mg/m². Moderate deviations from dose proportional increases were observed for $AUC_{0-\infty}$ (range 3,469–3,4817 µg/mL h), especially at the low doses. However, in general, maximum serum concentrations following infusion and the exposure to cetuximab as measured by $AUC_{0-\infty}$ are predictable for each dose used. Mean CL values decreased with dose at the lower dose levels. At doses of ≥ 400 mg/m², CL values appeared to level off. Mean terminal half-life ($t_{1/2}$) values increased from 54 to 111 h over the 100–500 mg/m² dose range. At the dose of 400 mg/m² (equivalent to the standard regimen), the mean $t_{1/2}$ values were 101 (dose level 3) and 106 h (dose level 5). Values for the volume of distribution at steady state (V_{ss}) were independent of dose and consistent with distribution of cetuximab in the theoretical vascular space.

Pre- and post-dose samples for the determination of HACA levels were available for 21 patients. The analytical results suggested that there had been no induction of such antibodies in these patients.

Efficacy

Six patients were excluded from the efficacy analysis, three because follow-up evaluation was not available (all

Fig. 2 Cetuximab serum concentration time profile

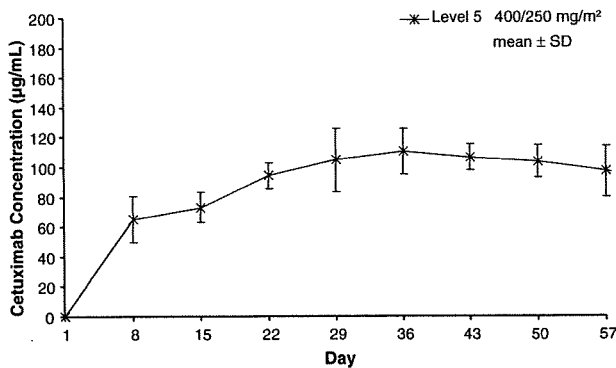
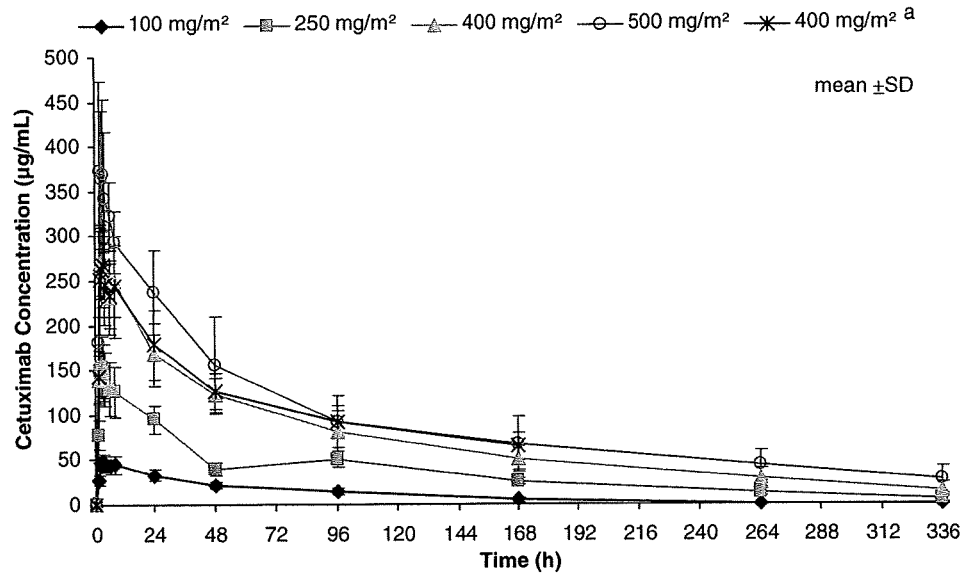


Fig. 3 Trough serum cetuximab concentrations (linear scale) after the 400 mg/m² initial dose and following weekly administrations of 250 mg/m² (dose level 5)

colorectal cancer), and three because the disease at baseline was not measurable (two colorectal cancer and one lung adenocarcinoma). Twenty-four patients were therefore

evaluable for efficacy. Two patients treated at dose level 1 showed partial response, giving an overall response rate of 8.3% in the efficacy-evaluable population [95% confidence interval (CI): 1.0, 27.0]. Furthermore, 12 patients achieved stable disease (3, 3, 1, 3 and 2 patients at dose levels 1–5, respectively) to give an overall disease control rate of 58.3% (95% CI: 36.6, 77.9).

Discussion

Cetuximab has been shown to be effective and generally well tolerated in mixed but mainly Caucasian patient groups and the PK profile of this agent administered as a single dose of 20–500 mg/m² has been extensively characterized in a variety of separate studies in such populations [15]. Two recent studies have examined cetuximab single-dose PK in US patients with solid tumors using a similar

Table 3 Mean (standard deviation) pharmacokinetic parameters at day 15 (non-compartment analysis)

	Dose level (dose mg/m ²)				
	1 (100) N = 6	2 (250) N = 6	3 (400) N = 6	4 (500) N = 6	5 (400) ^a N = 6
C _{max} (µg/mL)	49.0 (8.5)	157.0 (31.9)	287.2 (37.9)	396.7 (83.6)	297.8 (30.5)
% CV	17	20	13	21	10
AUC _{0-∞} (µg/mL × h)	3,469 (583)	12,132 (2,300)	25,823 (6,525)	34,817 (11,498)	29,213 (6,431)
% CV	17	19	25	33	22
t _{1/2} (h)	54 (17)	74 (12)	101 (31)	111 (19)	106 (24)
CL (L/h)	0.046 (0.007)	0.035 (0.009)	0.026 (0.009)	0.026 (0.013)	0.022 (0.005)
V _{ss} (L)	3.46 (0.59)	3.98 (0.78)	3.34 (0.48)	3.51 (0.56)	3.1 (0.5)

CV coefficient of variation, C_{max} maximum concentration, AUC_{0-∞} area under the concentration-time curve, t_{1/2} terminal half-life, CL total body clearance, V_{ss} volume of distribution at steady state

^a Dose level 5: pharmacokinetic parameters are based on concentration data measured up to timepoint 168 h (day 8) following the initial 400 mg/m² dose

dose-escalation protocol to that employed in the current study [11, 12]. Patients in both of these studies received either: 50, 100, 250, 400 or 500 mg/m² initial infusions, followed after a 3-week interval by weekly infusions of 250 mg/m². The similarity in schedules and type of patient included in these analyses allows a comparative evaluation of cetuximab PK and safety in the non-Japanese and Japanese patient groups. Mean C_{\max} values were comparable for initial cetuximab dose levels of 100 and 250 mg/m² in the two populations. However, at the higher doses of 400 and 500 mg/m², C_{\max} values were higher in the Japanese (287 and 397 µg/mL) compared with the non-Japanese populations 205/229 and 243/246 µg/mL, respectively). Likewise, mean $AUC_{0-\infty}$ values were comparable at the lower doses but higher in the Japanese compared with the non-Japanese patient groups at the 500 mg/m² dose level (34,817 vs. 30,870 and 24,740 µg/mL h).

However, the results of the current study confirm that the PK profile in Japanese patients is broadly similar to that obtained for non-Japanese patient groups. In particular, linear relationships for both mean C_{\max} and $AUC_{0-\infty}$ with dose that were previously noted in the non-Japanese populations were also observed in the Japanese population, indicating that the exposure to cetuximab is predictable across the dose-range. Dose-dependent relationships were observed in the current study for $t_{1/2}$ and CL at lower doses, with the apparent leveling of CL seen at the higher doses mirroring the earlier studies in non-Japanese patients and supportive of receptor saturation at these doses. In addition, V_{ss} was independent of dose and consistent with a distribution of cetuximab in the theoretical vascular space, which is similarly consistent with the data from non-Japanese populations. The cetuximab mean trough concentrations following repeated weekly doses of 250 mg/m² (dose level 5) in the Japanese population were constant from fourth week (day 29) onwards and were in good agreement with previously reported pharmacologically active trough concentration values following the standard dosing regimen (equal to dose level 5) of cetuximab [16].

In relation to safety, cetuximab was generally well tolerated at all dose levels in Japanese patients and the MTD was not reached at the highest dose-level tested (500 mg/m² initial infusion followed by 250 mg/m² weekly). No specific toxicities were identified in Japanese patients compared with mainly Caucasian groups, and the incidence of cetuximab-related grade 3/4 AEs was low (2/30 patients) and as expected. The most common AEs at any grade according to SOC distribution were skin and subcutaneous tissue disorders, which were reported for 93% of patients. Acneiform dermatitis, which was noted in 83% of patients, was the most commonly occurring cetuximab-related AE. Although skin reactions are a class effect of EGFR-targeted agents, the level of incidence of this mainly mild adverse

drug reaction in this study is in the upper range of what has been commonly reported for mixed but mainly Caucasian populations. A considerable number of studies in a range of cancer types including mCRC have noted a correlation between the incidence and severity of acne-like rash or skin reactions and efficacy [5, 8, 16–19]. The high level of skin toxicity noted in Japanese patients may therefore be a promising indicator for cetuximab efficacy in this population, a hypothesis that should be addressed in future clinical studies. The disease control rate of 58% achieved for cetuximab monotherapy in Japanese patients is encouraging in this context. On balance, the safety profile for all dose regimens in the current study was essentially consistent with the safety profile of cetuximab as described in the previous comparable studies in non-Japanese patient populations [11, 12].

In conclusion, the current study has demonstrated that cetuximab PK and safety profiles are similar between Japanese and non-Japanese patient populations. Given this assessment, it would appear that the standard dose of an initial 2-h infusion of 400 mg/m² followed thereafter by weekly 1-h infusions of 250 mg/m² is feasible for future clinical studies in Japanese patients.

References

- Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K, Rockwell P, Mendelsohn J (1995) Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res* 1:1311–1318
- Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, Wiltzius JJ, Kussie P, Ferguson KM (2005) Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell* 7:301–311
- Kang X, Patel D, Ng S, Melchior M, Ludwig D, Hicklin D (2007) High affinity Fc receptor binding and potent induction of antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in vitro by anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab. *J Clin Oncol* 25:(Abstr 3041)
- Kurai J, Chikumi H, Hashimoto K, Yamaguchi K, Yamasaki A, Sako T, Touge H, Makino H, Takata M, Miyata M, Nakamoto M, Burioka N, Shimizu E (2007) Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 13:1552–1561
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E (2004) Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:337–345
- Jonker DJ, Karapetis CS, Moore M, Zalberg JR, Tu D, Berry S, Koski S, Krahn M, Simes J, Tebbutt N, Van Hazel G, O'Callaghan CJ (2007) Randomized phase III trial of cetuximab monotherapy plus best supportive care [BSC] versus BSC alone in patients with pretreated metastatic epidermal growth factor receptor [EGFR]-positive colorectal carcinoma. A trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG). 98th AACR Annual Meeting, 14–18 April 2007, Los Angeles, USA (Abstr LB-1). Updated information presented at meeting