

Table 4 Subgroup analysis of effects of granisetron or palonosetron on nausea induced by mFOLFOX6 and FOLFIRI

	Granisetron (n=49) +/-	Palonosetron (n=39) +/-	Odds ratio	(95% CI)	p value
Gender					
Male	9/15	5/19	0.439	0.121-1.587	0.209
Female	18/7	8/7	0.444	0.117-1.695	0.235
Age					
<63	17/8	8/11	0.342	0.099-1.182	0.090
≥63	10/14	5/15	0.467	0.128-1.708	0.250
Chemotherapy regimen					
mFOLFOX6	15/14	8/15	0.498	0.162-1.534	0.224
FOLFIRI	12/8	5/11	0.303	0.076-1.210	0.091
Prescription of dexamethasone					
+	8/5	8/16	0.313	0.077-1.271	0.104
-	19/17	5/10	0.447	0.127-1.573	0.210

10.2% (5/49), Grade 3が4.1% (2/49)であり, Paloが前投薬された患者群ではGrade 1が25.6% (10/39), Grade 2が7.7% (3/39), Grade 3は発現しなかった。Palo群はGra群と比較して悪心の発現頻度が有意に低かった ( $p=0.0422$ )。嘔吐および食欲不振の発現頻度についてはPalo群で低い傾向にあり, Grade 3の発現はみられなかったが有意差は認められなかった ( $p=0.2419$ ,  $p=0.2648$ )。便秘の発現頻度については, Palo群で高い傾向にあったが有意差は認められなかった ( $p=0.2834$ )。

### 3. 制吐療法別悪心の発現に関連する因子の単変量解析

悪心の発現頻度とその他の因子の関連性を検討した結果をTable 4に示す。全体における女性の悪心発現率は65.0% (26/40)であり, 男性の29.2% (14/48)と比較して有意に高かった ( $p=0.0008$ )。また, 63歳未満の悪心発現率は56.8% (25/44)であり, 63歳以上の34.1% (15/44)と比較して有意に高かった ( $p=0.0323$ )。制吐療法別悪心の発現に関連する因子の単変量解析を行った結果, 性別, 年齢, レジメン, 抗がん剤投与後のDexa処方の有無のいずれにおいても有意な差は認められなかった。年齢については, 63歳未満群のオッズ比は0.342, 63歳以上群のオッズ比は0.467であり, 63歳未満ではGra群と比較してPalo群の悪心発現頻度が低い傾向にあった。またレジメンについては, mFOLFOX6群のオッズ比は0.498, FOLFIRI群のオッズ比は0.303であり, FOLFIRI療法を施行された患者でGra群と比較してPalo群の悪心発現頻度が低い傾向にあった。

## III. 考 察

HECに対するPaloの制吐効果は多数報告されている<sup>13,10)</sup>。一方, MECについては, NCCN GLでHECに分

類されているanthracyclineとcyclophosphamide併用のレジメン (AC) が含まれた報告が多く<sup>15,16)</sup>, AC以外の中等度催吐性レジメンに限定してPaloの有効性を検証した報告は数少ないのが現状である。今回, MECであるmFOLFOX6療法およびFOLFIRI療法におけるPaloの制吐効果について, 小規模ながら知見を得ることができ, 実臨床における有用性を実証するものと考ええる。

5-HT<sub>3</sub>RAと併用する制吐剤については, NCCNのGLではDexa 12 mgの1日目投与, 8 mgの2~3日目投与が, JSCOのGLではDexa 9.9 mgの1日目投与, 8 mgの2~3日目投与が推奨されている。今回の調査期間において, 愛知県がんセンター中央病院ではJSCO GLの出版を機に「制吐剤院内GL」を作成し, MECの制吐療法としてPalo 0.75 mgとDexa 9.9 mgの1日目投与およびDexa 8 mgの2~3日目投与を推奨としている。その結果, Gra投与群と比較してPalo投与群では, 1日目のDexaは6.6 mgのまま変化はなかったが, 有意に抗がん剤投与後のDexa錠処方が多くなった。その約半数が4 mgを2~4日間の処方であった。Gra投与群と比較してPalo投与群において悪心発現頻度が有意に低下した原因として, Dexa錠処方の増加の影響が考えられるが, 悪心の発現に関連する因子の解析においてDexa処方の有無に対して有意差は認められなかった。また, 頓用指示の処方も混在しており, 後ろ向き調査では処方された薬剤をどれだけ服用したかは不明であるため, 今回Dexa錠処方の有用性を検証することはできなかった。

CINVは女性あるいは若年者で発現リスクが高いと報告されている<sup>17,18)</sup>。本研究においても全体における女性の悪心発現率は男性と比較して有意に高く, また63歳未満の悪心発現率は63歳以上と比較して有意に高かった。今回のサブグループ解析においては, 63歳未満で

Gra 群と比較して Palo 群の悪心発現頻度が低い傾向にあり、若年者に対して Palo の制吐効果がより高い可能性が示唆された。また、化学療法レジメンでは、FOLFIRI 療法を施行された患者で Gra 群と比較して Palo 群の悪心発現頻度が低い傾向にあった。われわれのこれまでの調査<sup>19)</sup>より、FOLFIRI 療法による悪心は女性あるいは若年者で発現頻度が有意に高く、これらの患者群に対してはより強化した制吐療法が必要であると考えられた。このような患者群に対して Palo がより高い制吐効果を発揮することにより、同じ MEC のレジメンでも効果が異なる可能性も示唆される。しかしながら、今回の調査では症例数が少なく有意差もみられなかったため、今後さらなる検討が必要である。

今回の調査で MEC における CIN V に対する Palo の有効性が示された。今後さらに症例を集積し、詳細な検討をしていきたい。

## 文 献

- 1) Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, *et al*: American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 24(18):2932-2947, 2006.
- 2) National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology: Guidelines for Supportive Care Antiemesis, V1. 2012.
- 3) Roila F, Herrstedt J, Aapro M, *et al*: Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 21 (Suppl 5): v232-v243, 2010.
- 4) Grunberg SM and Koeller JM: Palonosetron: a unique 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced emesis. *Expert Opin Pharmacother* 4 (12): 2297-2303, 2003.
- 5) 日本癌治療学会/編: 制吐剤適正使用ガイドライン 2010年5月, 第1版, 金原出版, 東京, 2010, pp25-31.
- 6) Tournigand C, André T, Achille E, *et al*: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22(4): 229-237, 2004.
- 7) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, *et al*: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22(1): 23-30, 2004.
- 8) 横川貴志, 松坂 諭, 庄司大悟・他: FOLFOX4 療法における遅発性悪心・嘔吐に対する予防療法の有効性の検討. 薬学雑誌 129(8): 949-955, 2009.
- 9) Fuse N, Doi T, Ohtsu A, *et al*: Safety of irinotecan and infusional fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) in Japan: a retrospective review of 48 patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 13(2): 144-149, 2008.
- 10) 山崎健太郎, 吉野孝之, 朴 成和: 分子標的治療薬の最近の話題 Bevacizumab (Avastin). 癌と化学療法 34(8): 1183-1191, 2007.
- 11) Sobrero A, Ackland S, Clarke S, *et al*: Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology* 77(2): 113-119, 2009.
- 12) 中外製薬株式会社: アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL インタビューフォーム, 改訂第9版, 2011年9月.
- 13) Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, *et al*: A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 17(9): 1441-1449, 2006.
- 14) Saito M, Aogi K, Sekine I, *et al*: Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 10(2): 115-124, 2009.
- 15) Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, *et al*: Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Cancer* 98(11): 2473-2482, 2003.
- 16) Gralla R, Lichinitser M, Van der Veegt S, *et al*: Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 14(10): 1570-1577, 2003.
- 17) Hesketh PJ: Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 358(23): 2482-2494, 2008.
- 18) Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, *et al*: Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 18(9): 1171-1177, 2010.
- 19) 佐藤由美子, 立松三千子, 石川和宏・他: 進行・再発大腸癌患者の mFOLFOX6 及び FOLFIRI 療法における悪心・嘔吐発現状況に関する後ろ向き調査. 薬学雑誌 131(11): 1661-1666, 2011.

# First-line sunitinib plus FOLFIRI in Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer: A phase II study

Yasushi Tsuji,<sup>1,13</sup> Taroh Satoh,<sup>2</sup> Akihito Tsuji,<sup>3</sup> Kei Muro,<sup>4</sup> Motoki Yoshida,<sup>5</sup> Tomohiro Nishina,<sup>6</sup> Michitaka Nagase,<sup>7</sup> Yoshito Komatsu,<sup>8</sup> Takeshi Kato,<sup>9</sup> Yoshinori Miyata,<sup>10</sup> Naoko Mizutani,<sup>11</sup> Satoshi Hashigaki,<sup>11</sup> Maria Jose Lechuga<sup>12</sup> and Tadamichi Denda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, KKR Sapporo Medical Center Tonan Hospital, Hokkaido; <sup>2</sup>Department of Medical Oncology, Kinki University School of Medicine, Osaka; <sup>3</sup>Department of Medical Oncology, Kochi Health Sciences Center, Kochi; <sup>4</sup>Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Aichi; <sup>5</sup>Cancer Chemotherapy Center, Osaka Medical College Hospital, Osaka; <sup>6</sup>Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Ehime; <sup>7</sup>Department of Clinical Oncology, Jichi Medical University Hospital, Tochigi; <sup>8</sup>Cancer Center, Hokkaido University Hospital, Hokkaido; <sup>9</sup>Department of Surgery, Minoh City Hospital, Osaka; <sup>10</sup>Department of Oncology, Saku Central Hospital, Nagano; <sup>11</sup>Pfizer Japan, Tokyo, Japan; <sup>12</sup>Pfizer Italia Srl, Milan, Italy

(Received January 4, 2012/Revised April 12, 2012/Accepted April 18, 2012/Accepted manuscript online April 27, 2012/Article first published online June 14, 2012)

This phase II, open-label, single-arm study investigated sunitinib + FOLFIRI in Japanese patients with treatment-naïve unresectable/metastatic colorectal cancer. Patients received i.v. FOLFIRI (levo-leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> + irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>, followed by 5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> bolus then 2400 mg/m<sup>2</sup> 46-h infusion) every 2 weeks, and oral sunitinib 37.5 mg/day on Schedule 4/2 (4 weeks on, 2 weeks off), until disease progression or treatment withdrawal. Progression-free survival (PFS) was the primary end-point, with a target median of 10.8 months (35% improvement over FOLFIRI alone). Seventy-one patients started a median of 3 (range 1–11) sunitinib cycles (median relative dose intensity, <60%). The median PFS was 6.7 months (95% confidence interval, 4.7–9.2) by independent review, 7.2 months (95% confidence interval, 5.4–9.5) by investigator assessment. Objective response rate (complete responses + partial responses) was 36.6% (independent review) and 42.3% (investigator assessment). Clinical benefit rate (complete responses + partial responses + stable disease) was 83.1% (independent review) and 88.7% (investigator assessment). Common all-causality, any-grade, adverse events were: neutropenia and leukopenia (both 97.2%); thrombocytopenia (84.5%); diarrhea and nausea (both 78.9%); decreased appetite (74.6%); and fatigue (66.2%). Neutropenia (96%) was the most frequent grade 3/4 adverse event. This study was closed early due to findings from a concurrent phase III study of sunitinib + FOLFIRI in non-Japanese patients with metastatic colorectal cancer. In conclusion, the median PFS for sunitinib + FOLFIRI in Japanese patients was shorter than the 10.8 month target, indicating that sunitinib did not add to the antitumor activity of FOLFIRI. This study was registered with ClinicalTrials.gov (NCT00668863). (*Cancer Sci* 2012; 103: 1502–1507)

The median survival of patients with metastatic CRC has improved over the past decade, from approximately 1 year with 5-FU-based monotherapy to approximately 2 years with combination systemic therapy.<sup>(1)</sup> FOLFIRI is now a standard first-line treatment for metastatic CRC.<sup>(1)</sup> The addition of other agents (typically the anti-VEGF mAb, bevacizumab) to FOLFIRI has improved patient outcomes.

Sunitinib malate (SUTENT; Pfizer, New York, NY, USA) is an oral, multitargeted tyrosine kinase inhibitor of VEGFR-1, -2, and -3, platelet-derived growth factor receptors ( $\alpha$  and  $\beta$ ), stem cell factor receptor, FMS-like tyrosine kinase 3, colony-stimulating factor 1 receptor, and glial cell line-derived neurotrophic receptor.<sup>(2–7)</sup> Sunitinib is currently approved

multinationally for the treatment of advanced renal cell carcinoma and imatinib-resistant/intolerant gastrointestinal stromal tumor.<sup>(8)</sup> It is also now approved for the treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors.<sup>(9)</sup>

Sunitinib has shown antitumor activity in non-clinical CRC models, both as a single agent<sup>(4)</sup> and in combination with chemotherapy (Pfizer, unpublished data, 2002). In a phase II study of patients with previously treated metastatic CRC, single-agent sunitinib showed some evidence of efficacy (median OS, 10.2 months in patients with bevacizumab-naïve tumors; 7.1 months in patients with bevacizumab-pretreated tumors) and the study investigators concluded that sunitinib warranted further evaluation in combination with standard regimens used to treat metastatic CRC.<sup>(10)</sup>

Subsequently, a phase I study investigated sunitinib combined with FOLFIRI in patients with chemotherapy-naïve metastatic CRC, and identified the maximum tolerated dose of sunitinib as 37.5 mg/day given on Schedule 4/2.<sup>(11)</sup> This regimen was evaluated further in two concurrent first-line metastatic CRC studies: a phase II, open-label, single-arm study in Japanese patients (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00668863); and a phase III, double-blind, randomized study in non-Japanese patients (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00457691).<sup>(12)</sup> Results of the single-arm phase II study are presented here.

## Materials and Methods

**Patients.** Patients aged  $\geq 20$  years with histologically- or cytologically-confirmed adenocarcinoma of the colon or rectum, Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1, and adequate organ function were included in the study. All patients had unresectable or metastatic disease by diagnostic imaging and were candidates for FOLFIRI therapy. No prior systemic chemotherapy for unresectable or metastatic CRC was permitted (prior adjuvant therapy was allowed providing there was longer than 6 months between the end of therapy and documentation of recurrent disease). Patients had measurable disease based on RECIST version 1.0.<sup>(13)</sup>

Patients were excluded if they had had full-field radiotherapy  $\leq 4$  weeks prior to study treatment or limited-field radiotherapy  $\leq 2$  weeks prior to study treatment, or previous radiation treatment to  $>30\%$  of bone marrow. Additional exclusion

<sup>13</sup>To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: ytsuji@tonan.gr.jp

criteria comprised: recent surgery or major bleeding; history of abdominal fistula, gastrointestinal perforation or intra-abdominal abscess  $\leq 6$  months prior to study treatment (unless the affected tissue had been removed surgically); unresolved bowel obstruction or chronic diarrhea; arrhythmia grade 2 or higher (CTCAE version 3.0); clinically significant cardiovascular disease, cardiac dysrhythmias, or prolonged QTc interval; or central nervous system involvement.

**Study design and treatment plan.** This open-label, single-arm, phase II study was carried out in multiple centers and investigated the efficacy and safety/tolerability of sunitinib combined with FOLFIRI in a Japanese population. The study protocol was approved by the institutional review board or independent ethics committee of each participating center, and conformed to the provisions of the Declaration of Helsinki (1996). All patients provided written informed consent.

Patients received sunitinib plus FOLFIRI as first-line therapy for unresectable or metastatic CRC. Oral sunitinib 37.5 mg/day was given on Schedule 4/2. Intravenous FOLFIRI was given using standard procedures every 2 weeks: leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>; irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>; immediately followed by 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus then 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> as a 46-h infusion. Treatment cycles were 6 weeks in duration (each 6-week sunitinib cycle included three cycles of FOLFIRI).

Treatment was continued until disease progression or withdrawal of treatment for another reason. Dose delays or reductions were permitted to manage treatment-related AEs. For sunitinib and FOLFIRI, dose delays  $>4$  weeks were generally not permitted. Sunitinib doses could be reduced to 12.5 mg/day; FOLFIRI doses could be reduced according to institutional practices or guidelines provided in the study protocol. The use of hematopoietic growth factors was permitted.

**Study assessments.** The primary study endpoint was PFS, defined as time from the date of enrolment to first documentation of objective tumor progression or death due to any cause, whichever occurred first. Secondary endpoints included OS, RECIST-defined ORR and CBR,<sup>(13)</sup> and safety.

Tumors were imaged at baseline, every 6 weeks, when disease progression was suspected, to confirm an objective response (partial response or complete response)  $\geq 4$  weeks after initial documentation of response, and at the end of treatment/study withdrawal (if not carried out in the previous 6 weeks). Tumor assessments were subjected to review by study investigators and members of an Independent Radiological Committee.

Safety was evaluated based on AEs, laboratory results, physical examinations, vital signs, performance status, and electrocardiograms. Severity of AEs was graded using the National Cancer Institute CTCAE (version 3.0).

A Steering Committee reviewed efficacy and safety data periodically throughout the study and made recommendations regarding study amendment, continuation, and discontinuation.

**Statistical methods.** As this was a single-arm, exploratory, phase II study, there were no formal hypotheses for statistical testing. The planned sample size of 70 patients was determined based on assumptions that median PFS would be 8.0 months for patients receiving FOLFIRI alone (historical data)<sup>(14)</sup> and 10.8 months for patients receiving sunitinib plus FOLFIRI (a 35% improvement). Seventy patients would permit construction of a two-sided 95% CI with a width of approximately 7.2 months, if patient accrual was accomplished in 2 years and follow-up continued for 2 years.

The efficacy and safety analysis population included all enrolled patients with adenocarcinoma of the colon or rectum and unresectable or metastatic disease who had received

**Table 1. Baseline characteristics of Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer treated with sunitinib and FOLFIRI (n = 71)**

	Sunitinib 37.5 mg/day (Schedule 4/2) plus FOLFIRI
Gender, n (%)	
Male	42 (59.2)
Female	29 (40.8)
Median age, years (range)	60 (26–78)
ECOG performance status, n (%)	
0	55 (77.5)
1	16 (22.5)
No. of organ sites with disease, n (%)	
1	47 (66.2)
$>1$	24 (33.8)
Primary tumor site, n (%)	
Colon	37 (52.1)
Rectum	34 (47.9)
Prior adjuvant treatment, n (%)	8 (11.3)
Prior surgery, n (%)	53 (74.6)
Prior radiation therapy, n (%)	3 (4.2)
Prior systemic therapy, n (%)†	
1 regimen‡	6 (8.5)
2 regimens‡	2 (2.8)
None	60 (84.5)

†n = 3 unknown. ‡Patients received prior adjuvant therapy which was allowed providing there was  $>6$  months between the end of therapy and documentation of recurrent disease. ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFIRI, leucovorin, 5-fluorouracil, and irinotecan; Schedule 4/2, 4 weeks on treatment followed by 2 weeks off.

**Table 2. Study treatment exposure in Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer treated with sunitinib and FOLFIRI (n = 71)**

	Sunitinib 37.5 mg/day (Schedule 4/2) plus FOLFIRI				
	Sunitinib	Irinotecan	Leucovorin	5-FU bolus	5-FU infusion
Median no. of cycles started (range)	3 (1–11)	3 (1–11)	3 (1–11)	3 (1–11)	3 (1–11)
Patients with $\geq 1$ dose delay, n (%)	47 (66.2)	61 (85.9)	61 (85.9)	58 (81.7)	61 (85.9)
Patients with $\geq 1$ dose interruption, n (%)	70 (98.6)	6 (8.5)	4 (5.6)	–	4 (5.6)
Patients with dose reductions, n (%)					
1 reduction	36 (50.7)	40 (56.3)	14 (19.7)	38 (53.5)	35 (49.3)
$\geq 2$ reductions	6 (8.5)	10 (14.1)	2 (2.8)	4 (5.6)	6 (8.5)
Median relative dose intensity, % (range)	53 (11–92)	49 (27–80)†	58 (27–80)†	–	52 (27–77)†

†n = 70. –, not available; FOLFIRI, leucovorin, 5-fluorouracil (5-FU), and irinotecan; Schedule 4/2, 4 weeks on treatment followed by 2 weeks off.

at least one dose of study medication. Time-to-event end-points were analyzed using Kaplan–Meier methods. Other efficacy and safety data were summarized using descriptive statistics.

Results

**Study conduct, patients, and treatments.** Enrolment began in April 2008, with 71 patients enrolled by May 2009. In June 2009, the study was closed early when the concurrent phase III study of the same treatment regimen in non-Japanese patients with metastatic CRC (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00457691) was halted due to futility.<sup>(12)</sup> Sunitinib discontinuation was recommended, or left to investigator discretion

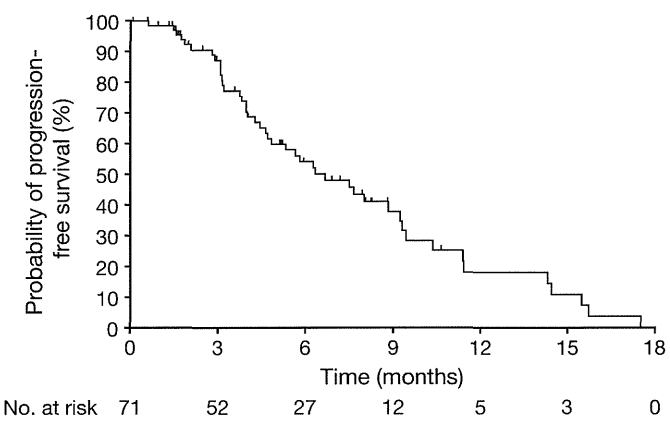


Fig. 1. Kaplan–Meier curve of progression-free survival (independent assessment) in Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer who were treated with sunitinib and FOLFIRI.

Table 3. Post-hoc analysis of progression-free survival according to baseline variables in Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer were treated with sunitinib and FOLFIRI (n = 71)

Variable	n	Median PFS (months)	HR (95% CI)
Age			
<65	50	6.7	1.2 (0.6–2.3)
≥ 65	21	6.3	
Gender			
Male	42	7.6	1.4 (0.8–2.5)
Female	29	5.3	
Primary disease site			
Colon	37	6.3	1.2 (0.7–2.2)
Rectum	34	7.5	
Time since diagnosis			
<7 weeks	47	5.6	1.0 (1.0–1.0)
≥ 7 weeks	24	7.5	
ECOG PS			
0	54	7.5	0.5 (0.3–1.1)
1	17	4.7	
Disease stage			
<IV	18	15.5	0.5 (0.2–1.2)
IV	53	6.7	
No. of disease sites			
1	47	7.5	0.61 (0.3–1.1)
>1	24	4.7	

CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival.

in patients with clinical benefit. The efficacy and safety analysis population comprised all 71 patients.

Patient baseline characteristics are summarized in Table 1. Patients started a median of three treatment cycles (range, 1–11; Table 2). Overall, the sunitinib dose was delayed in 66% of patients, was interrupted in 99% of patients, and was reduced in 59% of patients (Table 2). The resulting median sunitinib RDI was <53%. The median RDI for irinotecan, leucovorin, and 5-FU was <58% (Table 2). Most patients withdrew from study treatment/the study due to disease progression (59%, n = 42) or AEs (18%, n = 13).

**Efficacy.** At the time of data analysis, 44 patients (62.0%) had progressed (by independent review); median PFS was 6.7 months (95% CI, 4.7–9.2; Fig. 1). By investigator assessment, 45 patients (63.4%) had progressed; median PFS was 7.2 months (95% CI, 5.4–9.5). Post-hoc analyses of PFS by baseline characteristics are shown in Table 3.

At the time of data analysis, eight patients (11.3%) had died (7 [9.9%] due to the disease under study and 1 [1.4%] due to other causes) and median OS had not yet been reached (due to early study closure).

The ORR by independent assessment was 36.6% (one complete and 25 partial responses; Fig. 2, Table 4), and the CBR was 83.1% (Table 4). The investigator-assessed ORR was

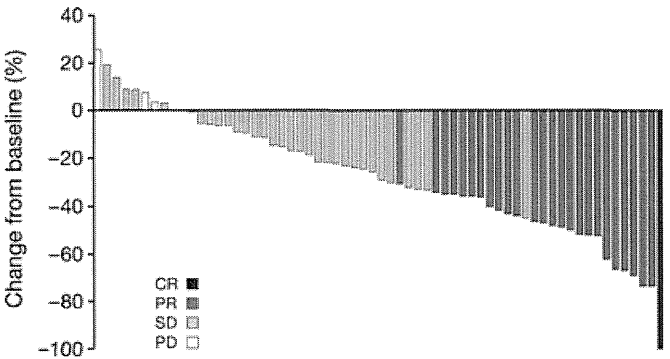


Fig. 2. Change from baseline in target lesion size per evaluable patient (independent assessment). Seventy-one Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer were treated with sunitinib and FOLFIRI. CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

Table 4. Best overall objective response (independent assessment) in Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer treated with sunitinib and FOLFIRI (n = 71)

	Sunitinib 37.5 mg/day (Schedule 4/2) plus FOLFIRI
Best overall objective response, n (%)	
Complete response	1 (1.4)
Partial response	25 (35.2)
Stable disease/no response	33 (46.5)
Objective progression	6 (8.5)
Early death†	1 (1.4)
Indeterminate	5 (7.0)
Objective response rate, % (95% exact confidence interval‡)	36.6 (25.5–48.9)

†Patient died prior to having sufficient evaluations for overall response. ‡Calculated using exact method based on binomial distribution. FOLFIRI, leucovorin, 5-fluorouracil, and irinotecan; Schedule 4/2, 4 weeks on treatment followed by 2 weeks off.

**Table 5. Adverse events, regardless of causality, reported in ≥20% of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer treated with sunitinib and FOLFIRI (n = 71)**

Adverse event, n (%)	Sunitinib 37.5 mg/day (Schedule 4/2) plus FOLFIRI				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	All grades
Neutropenia†	0 (0.0)	1 (1.4)	29 (40.8)	39 (54.9)	69 (97.2)
Leukopenia†	0 (0.0)	21 (29.6)	41 (57.7)	7 (9.9)	69 (97.2)
Thrombocytopenia†	23 (32.4)	16 (22.5)	16 (22.5)	5 (7.0)	60 (84.5)
Diarrhea	31 (43.7)	18 (25.4)	7 (9.9)	0 (0.0)	56 (78.9)
Nausea	37 (52.1)	13 (18.3)	6 (8.5)	0 (0.0)	56 (78.9)
Decreased appetite	30 (42.3)	11 (15.5)	12 (16.9)	0 (0.0)	53 (74.6)
Fatigue	30 (42.3)	11 (15.5)	6 (8.5)	0 (0.0)	47 (66.2)
Alopecia	40 (56.3)	4 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (62.0)
Vomiting	21 (29.6)	11 (15.5)	8 (11.3)	0 (0.0)	40 (56.3)
Stomatitis	25 (35.2)	9 (12.7)	2 (2.8)	0 (0.0)	36 (50.7)
Dysgeusia	33 (46.5)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (49.3)
Hand-foot syndrome	23 (32.4)	5 (7.0)	5 (7.0)	0 (0.0)	33 (46.5)
Anemia†	11 (15.5)	14 (19.7)	5 (7.0)	2 (2.8)	32 (45.1)
Constipation	24 (33.8)	5 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (40.8)
Pyrexia	20 (28.2)	7 (9.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (38.0)
Hypertension	9 (12.7)	9 (12.7)	7 (9.9)	0 (0.0)	25 (35.2)
Lymphocyte count decreased†	0 (0.0)	11 (15.5)	12 (16.9)	1 (1.4)	24 (33.8)
Blood albumin decreased†	13 (18.3)	6 (8.5)	3 (4.2)	0 (0.0)	22 (31.0)
Skin discoloration	22 (31.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (31.0)
ALT increased†	11 (15.5)	4 (5.6)	3 (4.2)	0 (0.0)	18 (25.4)
Febrile neutropenia†	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (23.9)	0 (0.0)	17 (23.9)
AST increased†	12 (16.9)	2 (2.8)	2 (2.8)	0 (0.0)	16 (22.5)
Blood phosphorous decreased†	3 (4.2)	4 (5.6)	8 (11.3)	0 (0.0)	15 (21.1)

†Based on adverse event reports. There was one grade 5 adverse event of myocardial infarction. ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; FOLFIRI, leucovorin, 5-fluorouracil, and irinotecan; Schedule 4/2, 4 weeks on treatment followed by 2 weeks off.

42.3% (30 partial responses), and the CBR was 88.7%. Median duration of response was 28.3 weeks (95% CI, 25.1–44.3 weeks; independent review).

**Safety.** Non-hematological, all-causality, any-grade, AEs are summarized in Table 5. Decreased appetite (16.9%), vomiting (11.3%), and hypertension (9.9%) were the most common grade 3 or 4 AEs judged related to treatment. One patient, a 65-year-old woman who had smoked for 45 years, died due to a grade 5 AE, myocardial infarction, which was considered to be related to all study medications.

Thirty-two patients (45.1%) experienced serious AEs, considered by the investigator to be related to study treatment in 29 patients (40.8%). The most common treatment-related serious AEs were febrile neutropenia and decreased appetite (8.5% each; Table 6).

Sixty-seven patients (94.4%) required sunitinib dose interruptions and 69 patients (97.2%) required FOLFIRI dose interruption due to AEs. Seven patients (9.9%) required sunitinib dose reduction and 10 patients (14.1%) required FOLFIRI dose reduction due to AEs. Study treatment (sunitinib and FOLFIRI) was discontinued permanently due to AEs in 13 patients (18.3%).

Discussion

This phase II study investigated sunitinib combined with FOLFIRI for the first-line treatment of Japanese patients with unresectable or metastatic CRC. The study was closed early when the concurrent phase III study of first-line sunitinib plus FOLFIRI in non-Japanese patients with metastatic CRC was stopped due to futility; median PFS was 7.8 months in the sunitinib plus FOLFIRI arm, and 8.4 months in the placebo plus FOLFIRI arm.<sup>(12)</sup> In the present study, median PFS

(6.7 months by independent review; 7.2 months by investigator assessment), as well as ORR (36.6% by independent review; 42.3% by investigator assessment) and CBR (83.1% by independent review; 88.7% by investigator assessment), were similar to previous studies of 5-FU and irinotecan-containing chemotherapy regimens in Japanese patients.<sup>(15–21)</sup> Median PFS in our trial was less than the target of 10.8 months (35% improvement compared with FOLFIRI alone), indicating that the addition of sunitinib did not result in enhanced efficacy. The survival data were not mature at the time of analysis, due to early study termination.

In a retrospective analysis of 48 Japanese patients with unresectable, metastatic CRC who received FOLFIRI (n = 38 first-line), median PFS was 8.4 months and the ORR was 37%.<sup>(15)</sup> In 42 Japanese patients with advanced CRC (*UGT1A1*\*1/\*1, and \*1/\*6 or \*1/\*28 genotypes) who received first-line FOLFIRI, median PFS was 8.5–8.6 months (approximately 36.9–37.4 weeks) and ORR was 48–56%.<sup>(17)</sup> In other studies of Japanese patients with advanced or recurrent CRC, ORR ranged between 38% and 50%.<sup>(16,18,19)</sup>

Regrettably, the design of the present study did not include molecular profiling or biomarker investigations, therefore precluding the identification of specific patient populations who may benefit from the sunitinib plus FOLFIRI regimen. It is possible that the low RDIs of 53% for sunitinib and <58% for FOLFIRI in the present study might have led to suboptimal treatment benefit. It is known, for example, that increased exposure to sunitinib is associated with improved clinical outcome.<sup>(22)</sup> The low RDIs in the present study likely resulted from the increased toxicity (e.g. the high incidence of severe hematologic AEs) associated with combination treatment that resulted in dose interruption and/or dose reduction. The RDI on Schedule 4/2 was lower than on Schedule

**Table 6. Treatment-related serious adverse events in Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer treated with sunitinib and FOLFIRI (n = 71)**

System organ class	Sunitinib 37.5 mg/day (Schedule 4/2) plus FOLFIRI	
	Preferred term	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia	6 (8.5)
	Leukopenia	2 (2.8)
	Thrombocytopenia	2 (2.8)
	Lymphadenitis	1 (1.4)
	Neutropenia	1 (1.4)
Cardiac disorders	Myocardial infarction	1 (1.4)
Gastrointestinal disorders	Vomiting	5 (7.0)
	Nausea	4 (5.6)
	Intestinal obstruction	2 (2.8)
	Diarrhea	1 (1.4)
	Gastric dilation	1 (1.4)
	Gastrointestinal perforation	1 (1.4)
	Hemorrhoids	1 (1.4)
	Ileus	1 (1.4)
	Pneumonitis intestinalis	1 (1.4)
	Fatigue	2 (2.8)
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	1 (1.4)
Infections and infestations	Abdominal abscess	1 (1.4)
	Infection	1 (1.4)
	Influenza	1 (1.4)
	Localized infection	1 (1.4)
	Pneumonia	1 (1.4)
	Septic shock	1 (1.4)
Injury, poisoning, and procedural complications	Wound complication	1 (1.4)
	Wound dehiscence	1 (1.4)
Investigations	Neutrophil count decreased	3 (4.2)
	White blood cell count decreased	1 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	6 (8.5)
	Dehydration	1 (1.4)
Nervous system disorders	Cerebral infarction	1 (1.4)
Renal and urinary disorders	Hydronephrosis	1 (1.4)
Vascular disorders	Hypertension	1 (1.4)
	Thrombosis	1 (1.4)

FOLFIRI, leucovorin, 5-fluorouracil, and irinotecan; Schedule 4/2, 4 weeks on treatment followed by 2 weeks off.

2/2 in a study of sunitinib combined with mFOLFOX6 in Japanese patients, although the small patient population limited the availability of dose-intensity data.<sup>(23)</sup> Maintaining the dose of sunitinib, particularly when combined with intensive chemotherapy, may be important in order to prolong median PFS. Therefore, Schedule 2/2 may be the optimal schedule to use when combining sunitinib with FOLFIRI or FOLFOX. Early study termination might also have contributed to the observed efficacy outcomes, and/or metastatic CRC cells may not be particularly dependent upon the signaling pathways inhibited by sunitinib. Further analyses would be necessary to confirm these hypotheses.

As mentioned above, there was a high incidence of severe (CTCAE grade 3/4) hematologic AEs when these Japanese patients with treatment-naïve unresectable or metastatic CRC received combination sunitinib plus FOLFIRI (neutropenia, 95.8%; leukopenia, 67.6%; thrombocytopenia, 29.6%; and febrile neutropenia, 23.9%). Additionally, almost 20% of patients discontinued study treatment permanently due to AEs, and

over 90% required temporary interruptions of study treatment in order to manage treatment-related toxicities. The combination of sunitinib and FOLFIRI was associated with a higher incidence of grade  $\geq 3$  hematologic laboratory abnormalities compared with placebo plus FOLFIRI in the concurrent phase III study in non-Japanese patients (neutropenia, 68% vs 30%, respectively; thrombocytopenia, 11% vs <1%; and febrile neutropenia, 7% vs 3%).<sup>(12)</sup> Moreover, recent studies in Japanese metastatic CRC patients have reported that patients with certain *UGT1A1*\*28 or *UGT1A1*\*6 polymorphisms are more susceptible to irinotecan-related neutropenia when treated with FOLFIRI.<sup>(16,24)</sup> *UGT1A1* genotype was not evaluated in the present study and all patients received the full irinotecan starting dose (180 mg/m<sup>2</sup>). This might, in part, have contributed to the high incidence of severe hematologic AEs reported here. Further, findings from the present study suggest that prophylactic use of oral antibacterial agents may be useful in patients receiving this regimen.

In conclusion, sunitinib 37.5 mg/day on Schedule 4/2 combined with FOLFIRI in Japanese patients with unresectable or metastatic CRC showed similar clinical activity (median PFS, ORR) compared with historical findings for 5-FU and irinotecan-containing regimens. The median PFS achieved in this trial did not meet the target of a 35% improvement compared with FOLFIRI alone, indicating that sunitinib did not add to the antitumor activity of FOLFIRI. Additionally, combination treatment was associated with a high incidence of grade 3/4 hematologic AEs that may have impacted the RDIs. We anticipate that further investigation of sunitinib in combination with chemotherapy on Schedule 2/2, together with the identification of biomarkers of response, may be required.

**Acknowledgments**

This study was funded by Pfizer. Medical writing support was provided by Nicola Crofts at ACUMED (Tytherington, UK) and was funded by Pfizer. The authors would like to thank all of the participating patients and their families, as well as the investigators, research nurses, study coordinators, and operations staff.

**Disclosure Statement**

Naoko Mizutani and Maria Jose Lechuga are Pfizer employees and hold Pfizer stock. Satoshi Hashigaki is a Pfizer employee. Yasushi Tsuji, Taroh Satoh, Akihito Tsuji, Kei Muro, Motoki Yoshida, Tomohiro Nishina, Michitaka Nagase, Yoshito Komatsu, Takeshi Kato, Yoshinori Miyata, and Tadamichi Denda have no conflicts of interest to disclose.

**Abbreviations**

5-FU	5-fluorouracil
AE	adverse event
CBR	clinical benefit rate
CI	confidence interval
CRC	colorectal cancer
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FOLFIRI	leucovorin, 5-fluorouracil, and irinotecan
FOLFOX	5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin
mFOLFOX	modified FOLFOX regimen
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PFS	progression-free survival
RDI	relative dose intensity
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
Schedule 2/2	2 weeks on treatment followed by 2 weeks off
Schedule 4/2	4 weeks on treatment followed by 2 weeks off
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor

References

1 Goodwin RA, Asmis TR. Overview of systemic therapy for colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; **22**: 251–6.

2 Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; **2**: 471–8.

3 Kim DW, Jo YS, Jung HS *et al*. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 4070–6.

4 Mendel DB, Laird AD, Xin X *et al*. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 327–37.

5 Murray LJ, Abrams TJ, Long KR *et al*. SU11248 inhibits tumor growth and CSF-1R-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model. *Clin Exp Metastasis* 2003; **20**: 757–66.

6 O’Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA *et al*. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003; **101**: 3597–605.

7 Kodaera Y, Katanasaka Y, Kitamura Y *et al*. Sunitinib inhibits lymphatic endothelial cell functions and lymph node metastasis in a breast cancer model through inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 3. *Breast Cancer Res* 2011; **13**: R66.

8 Pfizer Inc. SUTENT® (sunitinib) prescribing information. [Cited 4 Feb 2011.] Available from URL: [http://www.pfizer.com/files/products/usp\\_i\\_sutent.pdf](http://www.pfizer.com/files/products/usp_i_sutent.pdf).

9 Raymond E, Dahan L, Raoul JL *et al*. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; **364**: 501–13.

10 Saltz LB, Rosen LS, Marshall JL *et al*. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic colorectal cancer after failure of standard therapy. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 4793–9.

11 Starling N, Vázquez F, Cunningham D *et al*. A phase I study of sunitinib in combination with FOLFIRI in patients with untreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2011; **23**: 119–27.

12 Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska M *et al*. Final results from a randomized double-blind phase III study of sunitinib plus FOLFIRI vs. placebo plus FOLFIRI in first-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) (abstract). *Ann Oncol* 2010; **21**: O-0026.

13 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA *et al*. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 205–16.

14 Tournigand C, Andre T, Achille E *et al*. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GER-COR study. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 229–37.

15 Fuse N, Doi T, Ohtsu A *et al*. Safety of irinotecan and infusional fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) in Japan: a retrospective review of 48 patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; **13**: 144–9.

16 Okuyama Y, Hazama S, Nozawa H *et al*. Prospective phase II study of FOLFIRI for mCRC in Japan, including the analysis of UGT1A1\*28/\*6 polymorphisms. *Jpn J Clin Oncol* 2011; **41**: 477–82.

17 Sunakawa Y, Ichikawa W, Fujita KI *et al*. UGT1A1\*1/\*28 and \*1/\*6 genotypes have no effects on the efficacy and toxicity of FOLFIRI in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; **68**: 279–84.

18 Takahari D, Tsuji Y, Tanaka S *et al*. [Feasibility of modified FOLFIRI regimen for patients with refractory advanced or recurrent colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007; **34**: 207–11.

19 Yukawa N, Yamamoto Y, Akaike M *et al*. [Modified FOLFIRI (I-LV, 5-fluorouracil and irinotecan) therapy for Japanese patients with metastatic colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; **37**: 1291–5.

20 Sobrero A, Ackland S, Clarke S *et al*. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLF-IRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2009; **77**: 113–9.

21 Matsumoto R, Kuroda T, Yamada H, Hasegawa K, Mamiya Y, Kon A. [Chemotherapy with bevacizumab (BV) + modified FOLFOX6 for unresectable colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; **36**: 2207–9.

22 Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; **66**: 357–71.

23 Hamaguchi T, Yoshino T, Ohtsu A *et al*. Phase I study of first-line sunitinib plus modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. ECCO 15–34th ESMO Multidisciplinary Congress, September 20–24, 2009 (Abstract 6063).

24 Ishida H, Fujita KI, Akiyama Y *et al*. Regimen selection for first-line FOLF-IRI and FOLFOX based on UGT1A1 genotype and physical background is feasible in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011; **41**: 617–23.



## ● 各臓器別の最新治療と新薬の動向

## 胃 が ん

\* 愛知県がんセンター 中央病院 薬物療法部 \*\* 同 部長

谷 口 浩 也\* 室 圭\*\*

## 要 旨

切除不能胃がんに対する標準治療は、1次治療がフッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ製剤の併用療法、2次治療は WJOG4007 試験の結果から、パクリタキセル（PTX）療法と考えられる。分子標的薬剤は、HER2 陽性胃がんに対するトラスツズマブの有効性が検証されたが、ベバシズマブ、エベロリムス、パニツムマブは有効性を検証できなかった。治療の個別化と成績改善のため、基礎研究および早期臨床開発から、本邦がリードしていく必要がある。

## は じ め に

日本では、年間約 11 万 7 千人が新たに胃がん罹患し、約 5 万人が死亡している。胃がんの死亡率は低下傾向であるが、依然男性では 2 位、女性では 3 位の悪性腫瘍である。胃がんに対する化学療法は、諸外国と本邦で別々に進歩してきた。しかし、近年は国際共同治験（グローバル試験）が行われることも多い。本邦は、胃がん罹患率が欧米先進国の約 10 倍と高く、世界の中で重要な立場にある。本稿では、胃がんに対する臨床試験のエビデンスと分子標的薬剤の開発状況について、概説する。

キーワード：胃がん，化学療法，標準治療，分子標的薬剤

表1 本邦における1次治療に関する第Ⅲ相試験の治療成績

試験名	治療レジメン	例数	RR(%)	PFS(月)	TTF(月)	MST(月)
JCOG9912	5-FU	234	9	2.9	2.3	10.8
	CPT11 + CDDP	236	38	4.8	3.7	12.3
	S-1	234	28	4.2	4.0	11.4
SPIRITS	S-1	148	31	4.0	—	11.0
	S-1 + CDDP	150	54	6.0	—	13.0
GC0301 / TOP002	S-1	160	27	—	3.6	10.5
	S-1 + CPT-11	155	42	—	4.5	12.8
START	S-1	313	18	4.2	—	11.1
	S-1 + DTX	310	30	5.4	—	13.0

RR：奏効割合，PFS：無増悪生存期間，TTF：治療成功期間，MST：全生存期間

## 切除不能進行・再発胃がんに対する化学療法

### 1. 1次治療（表1）

切除不能進行・再発胃がんを対象とした緩和医療（BSC）群と化学療法群を比較した複数の試験が海外で行われ，BSC 群の全生存期間（OS）の中央値が3～5ヵ月であるのに対し，5-フルオロウラシル（5-FU）併用化学療法群では10～12ヵ月であったと報告され，化学療法による生存期間の延長が証明された．その後欧米では，数々の臨床試験の結果をもとに，FMTAX [5-FU+ドキソルビシン+メトトレキサート]，FP [5-FU+シスプラチン（CDDP）]，ECF [エピルビシン+CDDP+5-FU]，EOX [エピルビシン+オキサリプラチン（L-OHP）+カペシタビン]などが，各国の事情により，現在の標準治療となっている．

本邦では，2007～2008年にかけて無作為化比較試験の結果が相次いで報告され，現在の標準治療が確立した．2007年には，当時の標準治療であった5-FU持続静注療法とイリノテカン（CPT-11）+CDDP併用療法，経口フッ化ピリミジン製剤であるS-1単独療法を比較する第Ⅲ相試験（JCOG9912試験）の結果が発表された<sup>1)</sup>．5-FU群のOS中央値10.8ヵ月に対し，CPT-11+CDDP群が12.3ヵ月（ $p=0.055$ ），S-1群が11.4ヵ月（非劣性  $p<0.001$ ）とCPT-11+CDDP群の5-FUに対する優越性は示されず，S-1療法の非劣性が証明さ

れた。さらに、S-1 単独療法と S-1+CDDP 併用療法（S-1：80 mg / m<sup>2</sup> day 1～21, CDDP 60 mg / m<sup>2</sup> day 8, 5 週ごと）を比較する第Ⅲ相試験（SPIRITS 試験）の結果も報告され、OS の中央値は S-1 群 11.0 ヶ月に対し、S-1+CDDP 群 13.0 ヶ月（ $p=0.0366$ ）と有意な延長を示した<sup>23</sup>。一方で、S-1 療法に CPT-11 やドセタキセル（DTX）の併用を行うことは、いずれも S-1 単独療法に対する優越性を示せなかった<sup>31,4)</sup>。以上から、S-1 のベストパートナーは、現時点では CDDP であると考えられ、現在の標準治療は S-1+CDDP 療法である。また、韓国で行われた FP 療法と XP [カペシタビン+CDDP] 療法（カペシタビン：1,000 mg / m<sup>2</sup>, day 1～14, CDDP 80 mg / m<sup>2</sup> 3 週ごと）の比較試験では、XP 療法の非劣性が示されている<sup>5)</sup>。本邦でも 2011 年に公知申請により、XP 療法が保険承認されており、1 次治療として施行されている。

高用量の CDDP 併用療法は、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器毒性や腎毒性が問題となることが多い。本邦では CDDP 併用療法は、入院のうえ大量補液を行い、腎保護に努めることが多い。同じプラチナ系薬剤である L-OHP は腎毒性、消化器毒性が CDDP より軽度であり、外来投与できる。S-1+CDDP 療法と SOX [S-1+L-OHP] 療法の比較第Ⅲ相試験が進行中であり、SOX 療法の非劣性が証明されれば、SOX 療法が本邦でも標準治療の 1 つとなるだろう。

## 2. 2 次治療以降

切除不能進行・再発胃がんの 1 次治療に不応になった後の 2 次治療は、欧米では施行率が低く、逆に本邦では有効性が証明されないまま高率に施行されていた。近年、2 次治療に関する無作為化比較試験の結果が報告され、2 次治療の有効性が明らかとなってきた。

2010 年に、2 次治療として CPT-11 療法（250 mg / m<sup>2</sup>～350 mg / m<sup>2</sup>, 3 週間ごと）と BSC との比較試験の結果がドイツから発表された<sup>6)</sup>。集積不良のため試験は途中で中止されたが、OS の中央値は CPT-11 群（21 例）123 日、BSC 群（19 例）73 日と CPT-11 群で有意に延長していた [ハザード比（HR）：0.48,  $p=0.023$ ]。2011 年には韓国から 2～3 次治療として化学療法（CPT-11 もしくは DTX の担当医選択）と BSC との比較試験の結果が報告され<sup>7)</sup>、OS

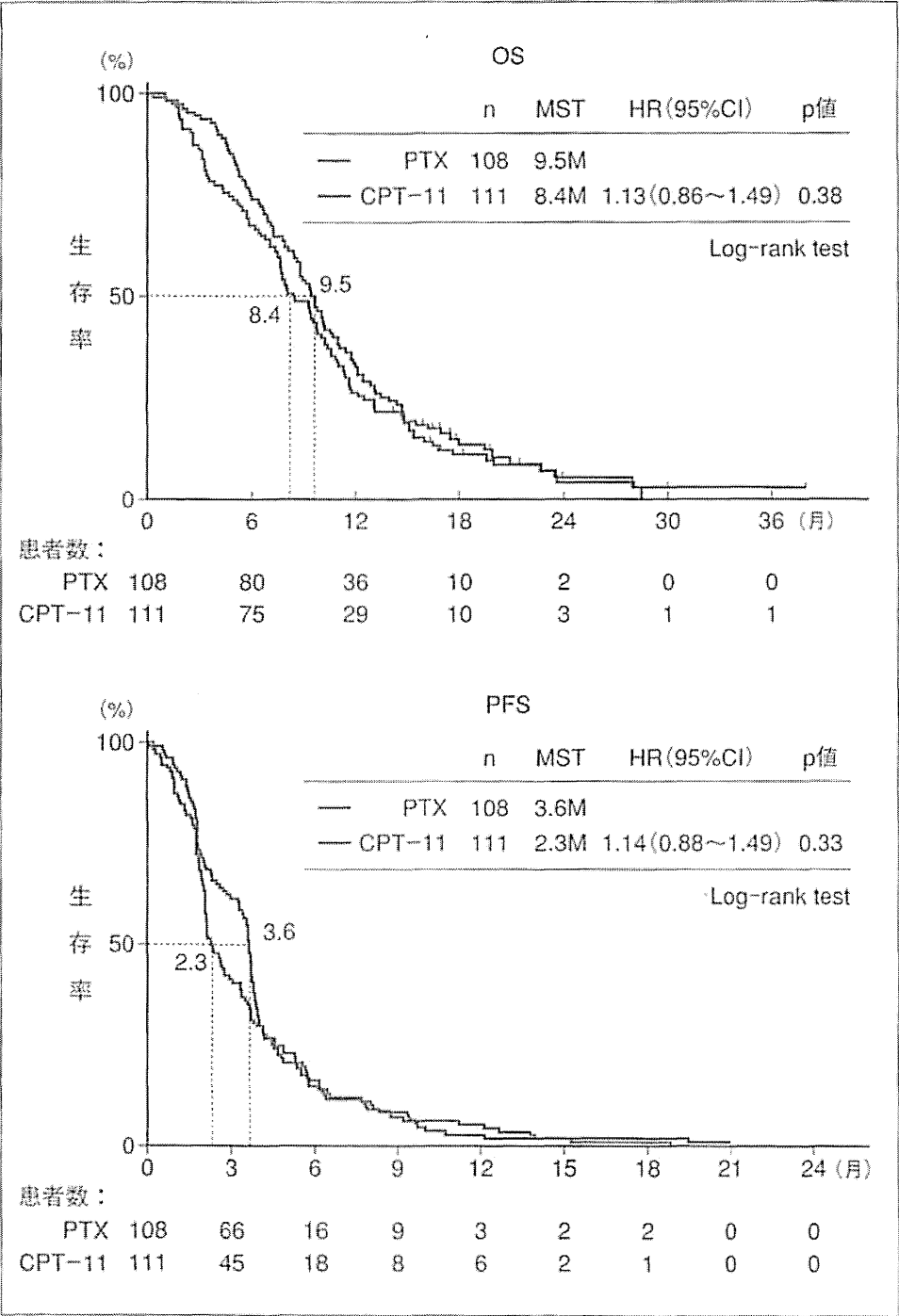
中央値は化学療法群 5.1 ヶ月、BSC 群 3.8 ヶ月であり、化学療法施行群で有意に良好であった ( $p=0.009$ )。

本邦でも 2 次治療に関する比較試験が幾つか進行中であるが、2012 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次総会にて、西日本がん研究機構 (WJOG) 消化器グループで行われた WJOG4007G 試験の結果が発表された<sup>9)</sup>。この試験は、フッ化ピリミジン系とプラチナ系薬剤に不応の高度腹膜播種を有しない胃癌患者を対象に、パクリタキセル (PTX) 療法 ( $80 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1, 8, 15, 4 週ごと}$ ) と CPT-11 療法 ( $150 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1, 15, 4 週ごと}$ ) の比較第Ⅲ相試験である。主要評価項目である OS は、PTX 群で中央値 9.5 ヶ月に対し、CPT-11 群 8.4 ヶ月 (HR: 1.13,  $p=0.38$ ) であり、CPT-11 群の優越性は検証されなかった (図 1)。無増悪生存期間 (PFS) 中央値も PTX 群 3.6 ヶ月、CPT-11 群 2.3 ヶ月 (HR: 1.14,  $p=0.33$ )、奏効割合は PTX 群 21%, CPT-11 群 14% ( $p=0.24$ ) であり、PTX 群で良好な傾向であるものの、有意差はなかった。また、Grade 3 以上の有害事象は、血液毒性は両群で差はないものの、低ナトリウム血症、食欲不振は CPT-11 群で有意に高く、末梢神経障害は PTX 群で有意に高かった。以上の結果から、2 次治療としては、PTX 療法が有力な治療選択肢であると考えられた。しかし、この試験では両群の OS に差はなく、クロスオーバー割合が高いことから、CPT-11 療法を否定するものではなく、2 次治療以降で、キードラッグである PTX と CPT-11 を使い切る戦略が重要であると考えられる。

### 切除可能胃癌に対する術前術後補助療法

切除可能胃癌に対する補助療法は、手術による治癒の確率を高めることが目的である。米国では治癒切除が行われた胃癌を対象に手術単独と比較して術後補助化学放射線療法 [5-FU+ロイコボリン+放射線照射 45 Gy] の優越性を検証する第Ⅲ相試験 (INT 0116 試験) の結果<sup>9)</sup> から術後化学放射線療法が標準であり、欧州では切除可能胃・食道がんを対象に手術単独と術前術後化学療法 [エピルビシン+CDDP+5-FU] とを比較する第Ⅲ相試験 (MAGIC 試験) の結果<sup>10)</sup> から、術前術後化学療法が標準治療となっている。しかし、いずれの

図1 WJOG4007 試験の 全生存期間 / 無増悪生存期間 (OS / PFS)



略語：巻末の「今号の略語」参照

治療も日本の治療成績と比較して不良であり，D1 リンパ節郭清が中心である欧米の結果を，D2 リンパ節郭清が標準である本邦に外挿することはできない。

本邦では，D2 リンパ節郭清による治癒切除後の Stage II / III 胃が

表 2 分子標的薬剤を用いた第Ⅲ相試験

	試験名	ベースの治療	薬剤	結果 / 状態
1 次治療	ToGA	XP / FP	トラスツズマブ	Positive
	LOGiC	XELOX	ラパチニブ	On-going
	AVAGAST	XP	ヘバシズマブ	Negative
	EXPAND	XP	セツキシマブ	On-going
	REAL-3	EOC	パニツムマブ	Negative
2 次治療以降	TYTAN	PTX	ラパチニブ	On-going
	GRANITE-2	PTX	エベロリムス	On-going
	RAINBOW	PTX	ラムシルマブ	On-going
	GRANITE-1	BSC	エベロリムス	Negative
		BSC	ラムシルマブ	On-going

略語：巻末の「今号の略語」参照

ん患者 1,059 例を対象に、手術単独群と S-1 の 1 年間投与群との比較第Ⅲ相試験（ACTS-GC 試験）が行われた<sup>11)</sup>。結果、5 年生存割合は手術単独群 61.1 % に対し、S-1 群 71.7 % (HR: 0.669, 95 %CI: 0.540 ~ 0.828)、3 年無再発生存割合も手術単独群 59.6 % と比較して S-1 群 72.2 % と、有意に良好であった。よって本邦では、根治切除された stageⅡ/Ⅲの胃がんに対する現在の標準治療は、S-1 による 1 年間の術後補助化学療法である。2011 年に韓国から手術単独と XELOX [カペシタビン + L-OHP] 療法による術後補助化学療法を比較した CLASSIC 試験の結果が発表され<sup>12)</sup>、3 年無再発生存割合が、手術単独群 59 %、化学療法群 74 % (HR: 0.56) と有意に XELOX 療法群で良好であった。本邦では、さらなる成績向上のために S-1 と他剤の併用 (CDDP, DTX, L-OHP) による術後化学療法や、術前化学療法に関する臨床試験が進行中である。

### 分子標的薬剤による化学療法（表 2）

1. ヒト上皮成長因子受容体 2 型 (HER2) を標的とした分子標的薬剤  
胃がんでは約 15 % に、HER2 の過剰発現が認められる。HER2 陽性の切除不能進行・再発胃がんを対象に、抗 HER2 抗体であるトラスツズマブのフッ化ピリミジン抗がん剤 + プラチナ製剤への上乗せを検証するための国際共同第Ⅲ相試験（ToGA 試験）が行われた<sup>13)</sup>。

3,807 例がスクリーニングされ、HER2 陽性 810 例を FP 療法 / XP 療法単独群とトラスツズマブ併用群（初回 8 mg / kg, 以後 6 mg / kg 3 週ごと）に無作為割付けされた。主要評価項目の OS において、化学療法単独群で中央値 11.1 ヶ月に対しトラスツズマブ併用群 13.8 ヶ月と、有意な延長を認めた (HR : 0.74,  $p=0.0046$ )。有害事象は心毒性を含め、両群間に有意差がなかった。この試験での HER2 陽性の判定基準は、免疫組織化学法 (IHC) 3+ もしくは蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法陽性であったが、試験後の探索的解析にて、IHC 2+ かつ FISH 陽性もしくは IHC 3+ の群で、トラスツズマブの上乗せ効果が大きかった (図 2)。

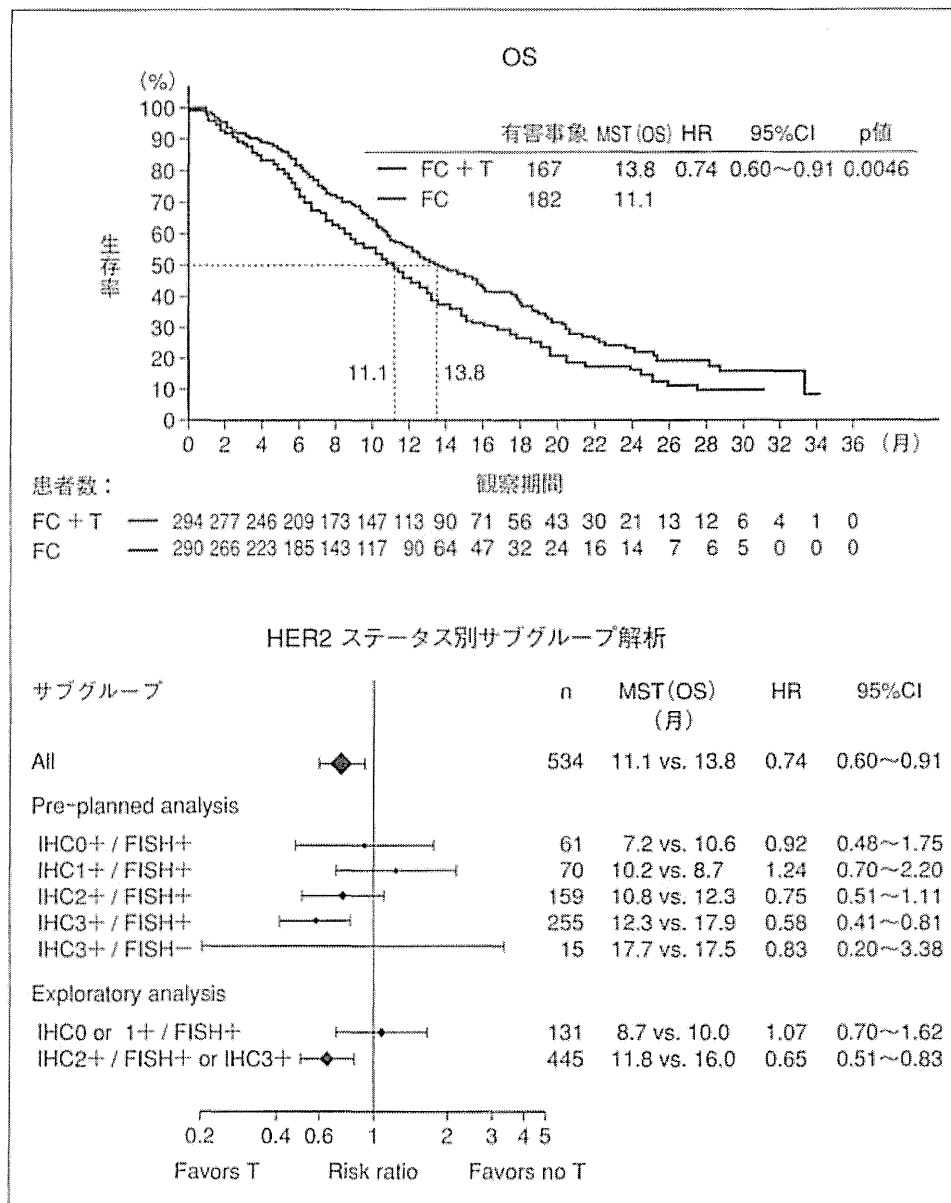
以上の結果から、切除不能胃がんは、化学療法選択前に HER2 検査を実施し、HER2 陽性かどうかを確認しておくことが推奨されている。HER2 陽性は、食道胃接合部や分化型がんにも頻度が高いものの、未分化型がんでも認められる。原則、全例に HER2 の評価を行うべきである。評価はまず IHC により行い、IHC 2+ の場合のみ、FISH 法を行うことが推奨される。注意すべきトラスツズマブの有害事象として、心機能低下があり、治療開始前、中、後に心機能への留意が必要である。ToGA 試験では XP / FP 療法とトラスツズマブの併用であったことから、現時点ではこれらのレジメンとの併用が推奨される。S-1+CDDP 療法へのトラスツズマブ併用の有効性と安全性については現在進行中の臨床試験によって評価されるであろう。

HER2 を標的とした薬剤には、ほかにもラパチニブ、ペルツズマブ、trastuzumab emtansine (T-DM1) が HER2 陽性乳がんを対象に開発中・使用可能である。追従するように HER2 陽性胃がんに対しても開発が進んでおり、2 次治療として、PTX 療法に対するラパチニブの上乗せを検証する第Ⅲ相試験 (TYTAN 試験) の結果が間もなく公表される。また、トラスツズマブの術前・術後療法への応用や、2 次治療での継続使用の有効性についても、臨床試験が計画・進行中である。

## 2. 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) / VEGF 受容体 (VEGFR) を標的とした分子標的薬剤

VEGF は、腫瘍血管新生や透過性に関与する因子であり、胃がん

図2 ToGA 試験

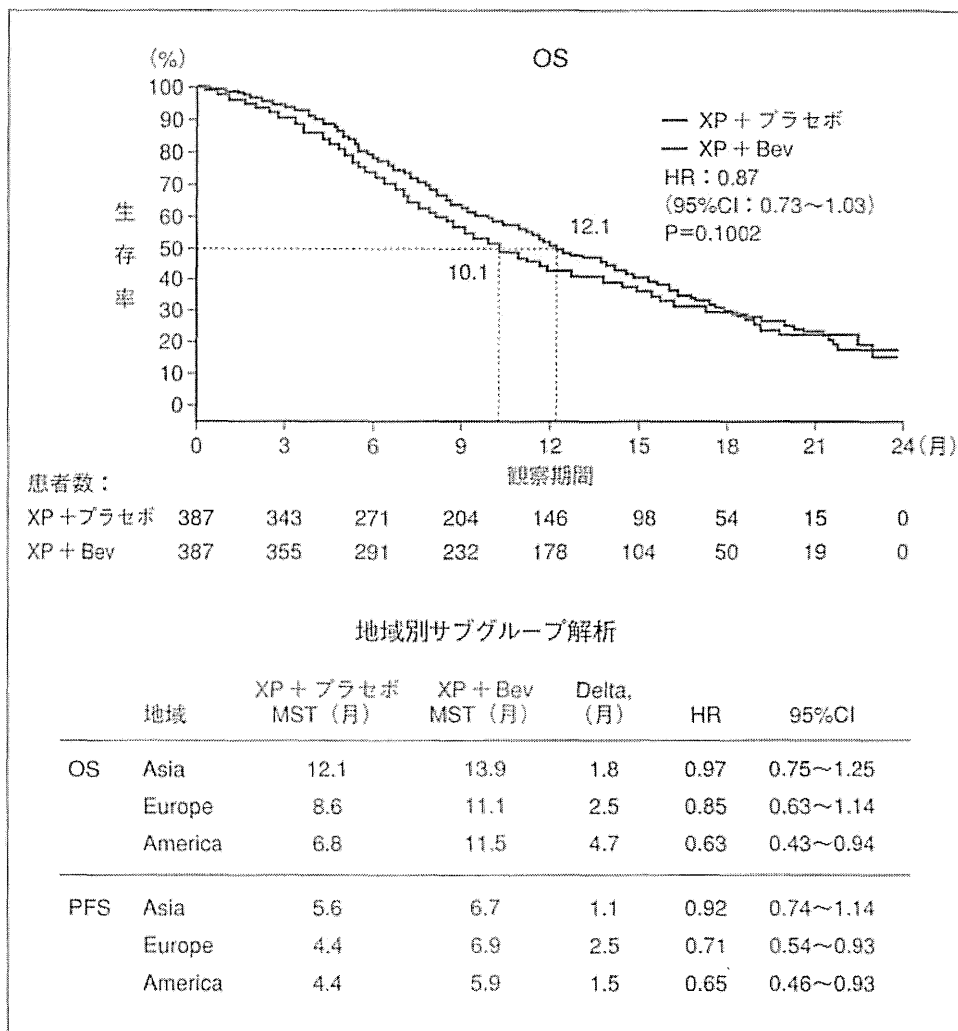


T: トラスツマブ, その他の略語: 巻末の略語集参照

においても VEGF の高発現は、予後不良因子であることが知られている。ベバシズマブは VEGF に対する IgG1 ヒト型モノクローナル抗体である。2009 年、胃がんに対する 1 次治療におけるベバシズマブの上乗せ効果を検証する、国際共同第Ⅲ相試験 (AVAGAST 試験) の結果が発表された<sup>14)</sup>。この試験は、FP / XP 療法 (94 % が XP 療法) を併用レジメンとして、ベバシズマブまたはプラセボの併用群に割り付けられた。主要評価項目の OS は、FP / XP + プラセボ群 10.1 ヶ月に対し、FP / XP + ベバシズマブ群 12.1 ヶ月 (HR: 0.87,  $p=0.1002$ )



図3 AVAGAST 試験



Bev：ベバシズマブ、その他の略語：巻末の略語集参照

であり、統計学的に有意な延長を認めなかった。本試験ではサブグループ解析にて日本、韓国などアジアでは OS、PFS、奏効割合（RR）へのベバシズマブの上乗せがなかった一方、非アジア地域では上乗せが認められた。地域差の原因として、胃がんの生物学的差異、腫瘍量の違い、2次治療以降の導入割合など医療環境の違い、などが指摘されている（図3）。

ラムシルマブは、VEGFR-2 に対する完全ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体である。VEGFR のうち VEGFR-2 が最も腫瘍血管新生に関与していると考えられている。現在、2次治療の PTX 療法へのラムシルマブの上乗せを検証する第Ⅲ相試験（RAINBOW 試験）や、BSC とラムシルマブ単独投与を比較する第Ⅲ相試験（日本は不参加）

が行われている。

### 3. 上皮増殖因子受容体 (EGFR) を標的とした分子標的薬剤

EGFR は、がんの増殖・転移に関与しており、胃がんにおいては報告によりばらつきが大きいものの、10～90% で過剰発現が認められ、予後不良因子であることが報告されている。EGFR を標的とした抗体製剤として、セツキシマブ、パニツムマブ、ニモツズマブが、胃がんに対して検討されている。

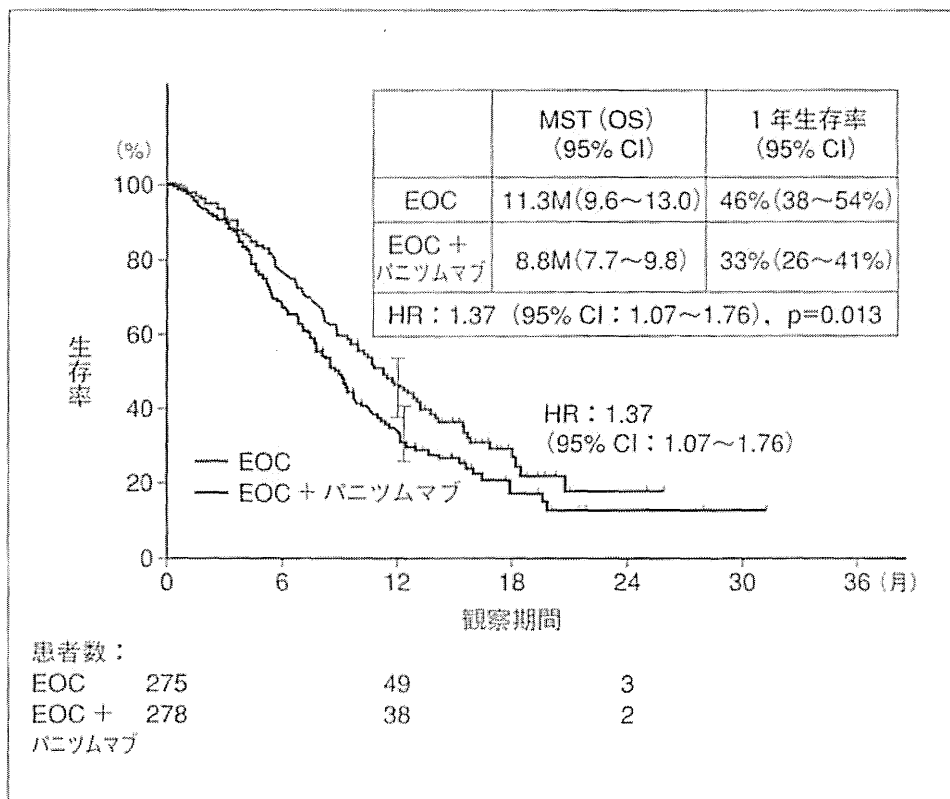
2012 年の ASCO 年次総会にて、切除不能胃がんに対する、1 次治療へのパニツムマブの上乗せ効果を検証する、第Ⅲ相試験 (REAL-3 試験) の結果が発表された<sup>15)</sup>。553 例が登録され、EOC 群 (エピルビシン 50 mg/m<sup>2</sup>, L-OHP 130 mg/m<sup>2</sup>, カペシタビン 1,250 mg/m<sup>2</sup>/day) と modified EOC+パニツムマブ群 (エピルビシン 50 mg/m<sup>2</sup>, L-OHP 100 mg/m<sup>2</sup>, カペシタビン 1,000 mg/m<sup>2</sup>/day, パニツムマブ 9 mg/kg) に割付けされた。結果、主要評価項目である OS の中央値は、EOC 群 11.3 カ月に対しパニツムマブ併用群 8.8 カ月であり、有意に劣る傾向であった (HR: 1.37, p=0.013)。PFS 中央値も、EOC 群 7.4 カ月に対しパニツムマブ併用群は 6.0 カ月 (HR: 1.22, p=0.068) であった。Grade 3～4 の有害事象は、下痢、粘膜炎、皮疹、低マグネシウム血症が、パニツムマブ併用群で高く、好中球減少、発熱性好中球減少、末梢神経障害は EOC 群で高かった。探索的なバイオマーカーの検討では、KRAS 変異 (HR: 2.1, p=0.025) と PIK3CA 変異 (HR: 3.2, p=0.048) が負の効果予測因子であった。以上の結果より、EOC 療法へのパニツムマブ併用による生存期間延長は認めなかった。パニツムマブ併用群でカペシタビン、オキサリプラチンの用量が少ないこと、適切なバイオマーカーが発見できていないことが、問題点として指摘されている (図 4)。

ほかの抗 EGFR 抗体に関しては、XP 療法にセツキシマブの上乗せを検証する第Ⅲ相試験 (EXPAND 試験) や、EGFR 陽性患者を対象とした CPT-11 とニモツズマブの併用療法に関する試験 (計画中) が行われている。

### 4. ほ乳類ラパマイシン標的タンパク (mTOR) を標的とした薬剤

PI3K / Akt 経路の下流に位置する mTOR はセリン/スレオニンキ

図4 REAL-3 試験の全生存期間（OS）

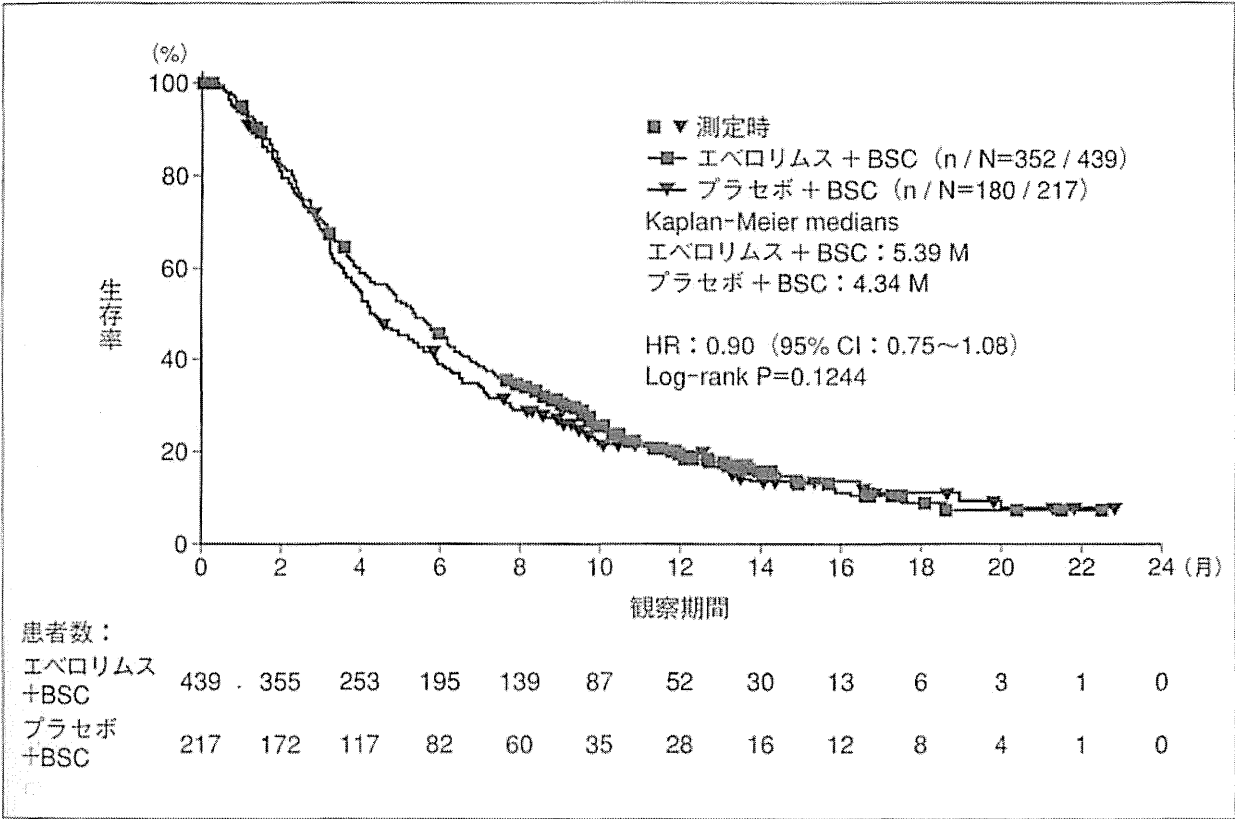


ナーゼであり、その活性化はさまざまながん種において増殖・転移に関与する。約 60 % の胃がんで mTOR の活性化が見られ、予後不良因子であるとの報告が散見される。mTOR 阻害薬であるエベロリムスは、2 次 / 3 次治療を対象に本邦で行われた第 II 相試験で病勢制御割合 56 % と成績良好であったため、国際共同第 III 相試験（GRANITE-1 試験）が行われた<sup>10)</sup>。2 次 / 3 次治療の胃がん患者 656 例を対象に、エベロリムス群とプラセボ群に 2 対 1 で無作為割付けした。主要評価項目である OS の中央値は、エベロリムス群 5.39 ヶ月、プラセボ群 4.34 ヶ月であり、有意な延長は示されなかった（HR : 0.90, 95 %CI : 0.755 ~ 1.08, p = 0.1244）。現在、バイオマーカーの解析が進行中である（図 5）。

### 今後の展望

ToGA 試験により“HER2 陽性胃がん”という新しい疾患概念が確立し、治療の個別化に成功した。しかし、その後は AVAGAST 試験, GRANITE-1 試験, REAL-3 試験と期待されながらも、有効性

図5 GRANITE-1 試験の全生存期間（OS）



BSC：緩和医療，CI：信頼区間

が検証できなかった試験が相次いでいる。その理由の1つとして、第Ⅲ相試験までに、より有効な集団を絞り込むための適切なバイオマーカーが確立できなかったことが考えられる。胃がんは組織学的にも臨床的にも不均質性、個人差が大きいがんであり、治療レジメンや2次治療移行率の地域差も大きい。しかし、その不均質性や地域差の要因や意義については不明な部分も多い。現在は、肝細胞増殖因子（HGF）/ c-met 経路や線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）を標的とした薬剤の開発が進んでいる。これらの薬剤の評価を適切に行うためにも、本邦が世界をリードして基礎研究、早期臨床開発を進めていく必要がある。

文 献

1) Boku N, et al: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. Lancet Oncol 10 (11): 1063-1069, 2009.

2) Koizumi W, et al: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment