

Fig. 2 Median PFS/TTP and OS in 36 trials. The size of the gray markers (*circles*) corresponds to the number of randomized patients in the trial in this analysis. A moderate relationship was seen between median PFS/TTP and OS, with a ρ value of 0.70 (95% CI, 0.59 to 0.82; $P < 0.001$)

true endpoint, and effects on the surrogate must correlate to those on the true endpoint [51, 52]. In our analysis, the HR for PFS/TTP showed a significant correlation with that for OS, indicating that the effect of treatment on PFS likely predicts the effect of treatment on OS. In this regard, the coefficient of 0.80 was compatible with that for advanced colorectal cancer, for which PFS is considered an adequate surrogate endpoint in clinical trials [12, 13, 17].

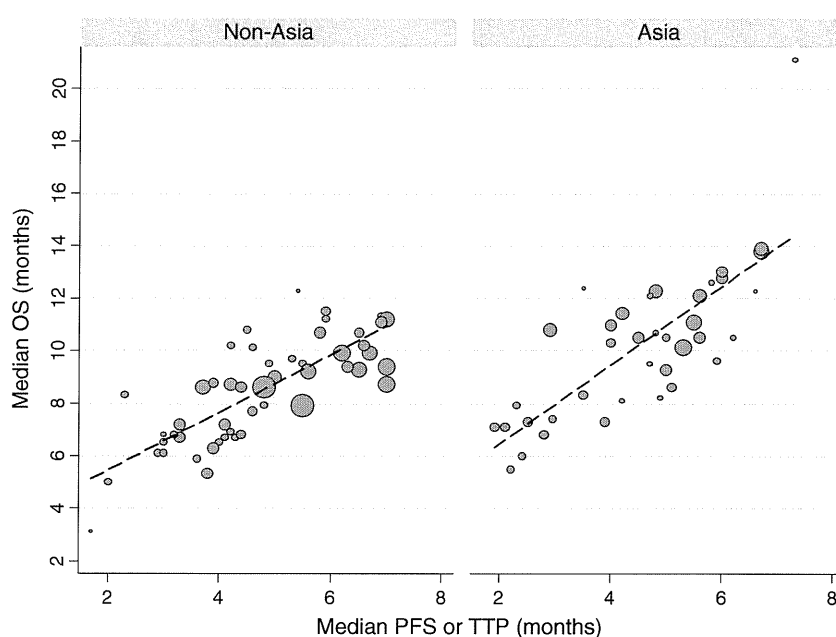
In this analysis we included studies which evaluated either or both PFS or TTP. In their study in patients with advanced colorectal cancer receiving systemic chemotherapy, Tang et al. reported that PFS was more closely correlated with OS than TTP [13]. Although we saw no significant difference

between the ρ value of PFS and TTP in our analysis, it nevertheless tended to be higher for PFS, consistent with Tang et al. PFS differs from TTP in that it incorporates death as a result of any cause, in addition to progression. On this basis, PFS might be the better surrogate for OS, as suggested by our results.

Reflecting the relatively high incidence of gastric cancer worldwide, several studies have been performed or are ongoing in various countries or as global studies. A number of differences in AGC between Western and Eastern countries have been identified in tumor characteristics and practice patterns, including surgery or chemotherapy [53]. In Asian trials, the percentage of patients with measurable disease are usually lower than in non-Asian study, which may cause relatively longer survival due to less tumor burden. In also, the proportion of patients who receive second-line chemotherapy is reported to be higher in Asian than western trials. This difference was clearly revealed in the AVAGAST study, where 66% of Asian patients received second-line chemotherapy compared with 31% in Europe and 21% in America [46]. If this difference in second-line chemotherapy contributed to the differences in survival after progression in the various areas, PFS/TTP might be a more sensitive endpoint for future global studies since it might directly reflect the anti-tumor effect of first-line chemotherapy.

In also, our results suggest that the second-line therapy has the potential to underestimate the efficacy of an experimental agent in patients when compared with control patients who receive multiple subsequent therapies. Influence of second-line treatment as crossover might contribute to the non-significant survival differences especially with non-registered trials with approved agents. Additionally, given our finding

Fig. 3 Median PFS/TTP and OS by trial area. Correlation in non-Asian ($\rho = 0.79$; 0.69–0.89) and Asian studies ($\rho = 0.75$; 0.54–0.95; Fig. 3) was similar



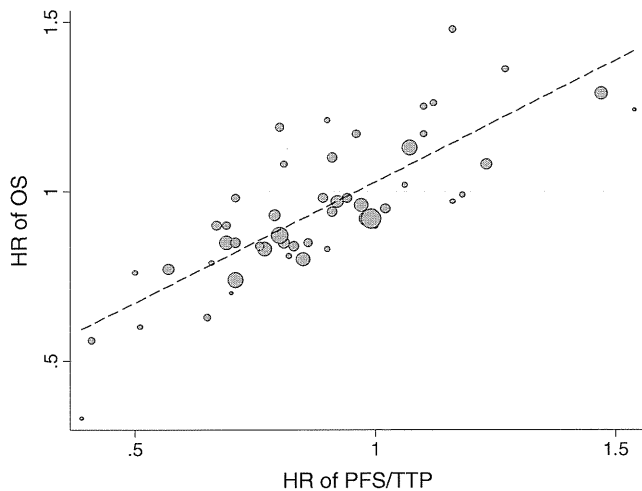


Fig. 4 HR of PFS/TTP and OS in 36 trials. A significant relationship is seen between HRs for PFS/TTP and OS, with the ρ value of 0.80 (95% CI, 0.68 to 0.92; $P<0.0001$)

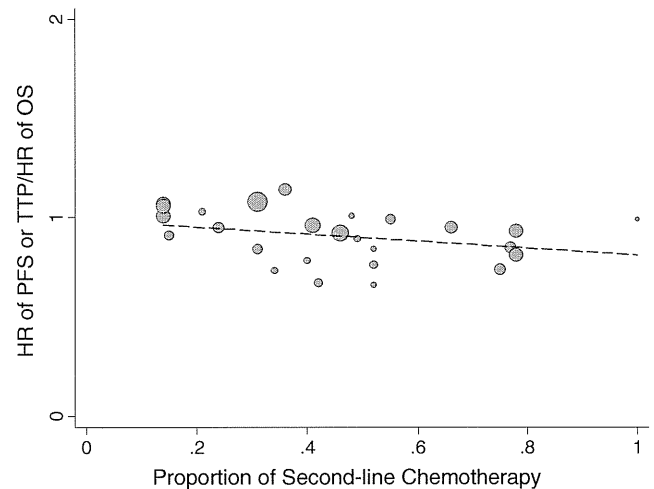


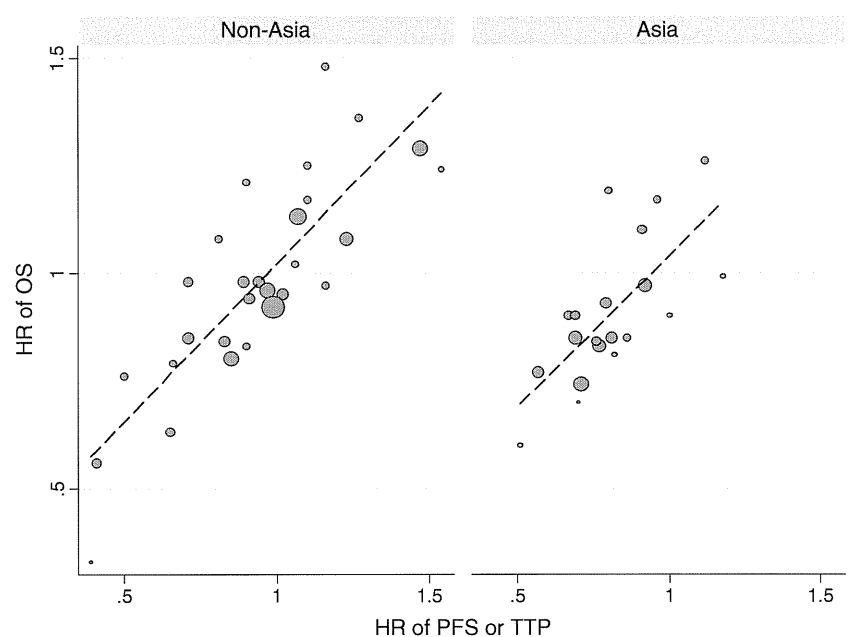
Fig. 6 Discrepancy in HRs for PFS/TTP and second-line chemotherapy. HR of PFS/TTP and HR of OS deviated from 1 in positive proportion to the number of patients who received second-line chemotherapy ($\rho=-0.40$; $P=0.04$)

that studies which included non-measurable lesions tended to have lower ρ values, it might be desirable to restrict entry in studies which use PFS as a primary endpoint to patients with measurable disease, to allow accurate and independent evaluation using standard definitions, such as those by the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group.

This study has several methodological limitations. First, it was not based on analysis of data from individual patients, which is a better means of evaluating individual-level measures of agreement between the two endpoints (PFS/TTP and OS) [54]. Additional individual data analysis might therefore necessary to confirm the correlation between PFS/TTP and OS. Second, as we did not include trials which did not report HRs or survival curves, a degree

of selection bias might be present, albeit that most recent trials did in fact report HR. Third, since not all trials reported information on subset analysis, such as the proportion of measurable lesions or of cases receiving second-line chemotherapy, our results which derive from or refer to these variables were likely insufficient. Accordingly, future trials should ensure that these data are reported. Finally, because most trials provided little information on disease progression, it was impossible to confirm whether the evaluation of this variable had been consistent in each trial arm. Future clinical trials using PFS as a primary endpoint for AGC should ensure that the definition and evaluation of progression be strictly determined.

Fig. 5 HR of PFS/TTP and OS by trial area. No significant difference in correlation was observed between Asian ($\rho=0.67$; 0.39–0.94) and non-Asian studies ($\rho=0.80$; 0.61–0.98)



In conclusion, this study shows that improvements in PFS/TTP in AGC are closely associated with improvements in OS. Further research is needed to clarify the surrogacy of PFS/TTP for OS or the role of PFS as the true end point in future randomized clinical trials of chemotherapy for AGC.

Acknowledgements None.

Conflict of interest statement None of the authors have financial or personal conflicts of interest to disclose.

Financial disclosure None.

References

- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF (2006) Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 24:2137–2150
- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C et al (2006) Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24:4991–4997
- Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F et al (2008) Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 358:36–46
- Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M et al (2008) 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
- Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J et al (2009) Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 20:666–673
- Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V et al (2010) Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 28:1547–1553
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376:687–697
- Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Deist T, Hinke A, Bichev D, Lebedinzew B et al (2009) 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 (suppl; abstr 4540)
- Takiuchi H, Fukuda H, Boku N, Shimada Y, Nasu J, Hamamoto Y et al (2010) Randomized phase II study of best-available 5-fluorouracil (5-FU) versus weekly paclitaxel in gastric cancer (GC) with peritoneal metastasis (PM) refractory to 5-FU-containing regimens (JCOG0407). *J Clin Oncol* 28:15s (suppl; abstr 4052)
- Takashima A, Boku N, Kato K, Mizusawa J, Nakamura K, Fukuda H et al (2010) Survival prolongation after treatment failure in patients with advanced gastric cancer (AGC): results from combined analysis of JCOG9205 and JCOG9912. *J Clin Oncol* 28:15s (suppl; abstr 4061)
- Broglio KR, Berry DA (2009) Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* 101:1642–1649
- Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, Anthony DM, Freemantle N, Irs A et al (2006) Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 7:741–746
- Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL (2007) Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 25:4562–4568
- Hotta K, Fujiwara Y, Matsuo K, Kiura K, Takigawa N, Tabata M et al (2009) Time to progression as a surrogate marker for overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 4:311–317
- Hackshaw A, Knight A, Barrett-Lee P, Leonard R (2005) Surrogate markers and survival in women receiving first-line combination anthracycline chemotherapy for advanced breast cancer. *Br J Cancer* 93:1215–1221
- Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ et al (2008) Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 26:1987–1992
- Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M (2010) Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol* 21:7–12
- Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG (2008) CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts. *Lancet* 371:281–283
- Parmar MB, Torri V, Stewart L (1998) Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 17:2815–2834
- Efron B (1979) Bootstrap methods: another look at the jackknife. *Ann Stat* 7:1–26
- Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, Rubin JR, Krook JE, Everson LK et al (1985) A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma: fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 253:2061–2067
- Kim NK, Park YS, Heo DS, Suh C, Kim SY, Park KC et al (1993) A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 71:3813–3818
- Cullinan SA, Moertel CG, Wieand HS, O'Connell MJ, Poon MA, Krook JE et al (1994) Controlled evaluation of three drug combination regimens versus fluorouracil alone for the therapy of advanced gastric cancer. North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 12:412–416
- Loehrer PJ Sr, Harry D, Chlebowski RT (1994) 5-fluorouracil vs. epirubicin vs. 5-fluorouracil plus epirubicin in advanced gastric carcinoma. *Invest New Drugs* 12:57–63
- Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M (1995) Randomised comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 71:587–591
- Kondo K, Sakamoto J, Nakazato H, Koike A, Kitoh T, Hachisuka K et al (2000) A phase III randomized study comparing doxifluridine and 5-fluorouracil as supportive chemotherapy in advanced and recurrent gastric cancer. *Oncol Rep* 7:485–490
- Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E et al (2000) Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infu-

- sional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 18:2648–2657
28. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H et al (2003) 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
 29. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P et al (2002) Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophago-gastric cancer. *J Clin Oncol* 20:1996–2004
 30. Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D, Iveson T, Seymour M, Hickish T et al (2002) A multicentre, randomised phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin C in patients with inoperable oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 13:1568–1575
 31. Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G et al (2004) Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study—FFCD 980. *J Clin Oncol* 22:4319–4328
 32. Pozzo C, Barone C, Szanto J, Padi E, Peschel C, Bükki J et al (2004) Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 15:1773–1781
 33. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, Moiseyenko VM, Chao Y, Cabral Filho S et al (2005) Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 23:5660–5667
 34. Moehler M, Eimermacher A, Siebler J, Hohler T, Wein A, Menges M et al (2005) Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 92:2122–2128
 35. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M, Kingreen D, Henneser D, Micheel S et al (2005) Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma: a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 23:494–501
 36. Chin K, Iishi H, Imamura H, Kobayashi O, Imamoto H, Esaki T et al (2007) Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus S-1 alone as first line treatment for advanced gastric cancer: preliminary results of a randomized phase III study (GC0301/TOP-002). *J Clin Oncol* 25:15s, suppl; abstr 4525
 37. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R et al (2008) Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 26:1435–1442
 38. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C et al (2008) Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 19:1450–1457
 39. Ikeda R, Yoshida K, Satou Y, Takahashi M, Une Y, Yamamoto W et al (2009) Randomized phase II/III study of docetaxel/S-1 (DS-1) versus CDDP/5FU (FUP) in advanced or recurrent gastric cancer: updated phase II results. *J Clin Oncol* 27:15s (suppl; abstr 4595)
 40. Jeung H, Im C, Rha S, Ahn J, Shin S, Noh S et al (2008) A randomized phase II trial of docetaxel plus S-1 versus docetaxel plus cisplatin in advanced gastric cancer as a first-line treatment. *J Clin Oncol* 26 (suppl; abstr 4534)
 41. Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY et al (2008) A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer* 99:584–590
 42. Park SH, Nam E, Park J, Cho EK, Shin DB, Lee JH et al (2008) Randomized phase II study of irinotecan, leucovorin and 5-fluorouracil (ILF) versus cisplatin plus ILF (PILF) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 19:729–733
 43. Ridwelski K, Fahlke J, Kettner E, Schmidt C, Keilholz U, Quietzsch D et al (2008) Docetaxel-cisplatin (DC) versus 5-fluorouracil-leucovorin-cisplatin (FLC) as first-line treatment for locally advanced or metastatic gastric cancer: Preliminary results of a phase III study. *J Clin Oncol* 26 (suppl; abstr 4512)
 44. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A et al (2009) Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 10:1063–1069
 45. Lee KH, Hyun MS, Kim HK, Jin HM, Yang J, Song HS et al (2009) Randomized, multicenter, phase III trial of heptaplatin 1-hour infusion and 5-fluorouracil combination chemotherapy comparing with cisplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat* 41:12–18
 46. Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park S et al (2010) AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 28:18s (suppl; abstr LBA4007)
 47. Kishimoto T, Imamura H, Uedou F, Fujitani K, Iijima S, Takiuchi H et al (2010) Randomized phase II trial of S-1 plus irinotecan versus S-1 plus paclitaxel as first-line treatment for advanced gastric cancer (OGSG0402): final report. *J Clin Oncol* 28:15s (suppl; abstr 4015)
 48. Sawaki A, Yamaguchi K, Nabeya Y, Sakai Y, Osanai H, Denda T et al (2009) 5-FU/l-LV (RPMI) versus S1 as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III non-inferiority trial. (ISO-5FU10 Study Group trial). *Eur J Cancer (Supplements)* 7:363
 49. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, Raedle J, Ebert MP, Daum S et al (2010) A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 21:71–77
 50. Tebbutt NC, Cummins MM, Sourjina T, Strickland A, Van Hazel G, Ganju V et al (2010) Randomised, non-comparative phase II study of weekly docetaxel with cisplatin and 5-fluorouracil or with capecitabine in oesophagogastric cancer: the AGITG ATTAX trial. *Br J Cancer* 102:475–481
 51. Fleming TR (2005) Surrogate endpoints and FDA's accelerated approval process. *Health Aff (Millwood)* 24:67–68
 52. Baker SG (2006) Surrogate endpoints: wishful thinking or reality? *J Natl Cancer Inst* 98:502–503
 53. Ohtsu A (2007) Diverse eastern and Western approaches to the management of gastric cancer. *Gastrointest Cancer Res* 1(2 Suppl): S10–S15
 54. Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T, Renard D, Geys H (2000) The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics* 1:49–67

発熱性好中球減少症(FN) 診療ガイドライン

構造化抄録
CD-ROM 付

編集 日本臨床腫瘍学会



Febrile Neutropenia

南江堂

特集

血管新生阻害薬—最新情報のすべて

ベバシズマブ

3) 大腸がん治療における
ベバシズマブを含むregimenと
期待される血管新生阻害薬*

室 圭**

Key Words : colorectal cancer, angiogenesis, bevacizumab, bevacizumab beyond first progression (BBP), regorafenib

はじめに

大腸がん化学療法において, 3種類の抗がん剤, すなわち5-FU系薬剤(5-FU+LV), イリノテカン(CPT-11), オキサリプラチン(L-OHP)がkey drugであり, これら3剤を化学療法の経過中にすべて使い切ることが生存期間延長に最も寄与することが明らかになった¹⁾. これらに加えて, ここ数年進歩著しい分子標的治療薬が, 大腸がん治療にも広く用いられるようになり, 標準的治療として組み入れられるようになった. 現在, 大腸がん領域に臨床導入されている分子標的治療

薬は2種類に分けられる. すなわち, angiogenesis系阻害(血管新生阻害)の抗血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)抗体薬であるベバシズマブと, シグナル伝達阻害の抗上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)抗体薬であるセツキシマブ/パニツムマブである. 大腸がん治療経過中に, これらの薬剤をどのようにしてうまく使い切っていくかがきわめて重要なポイントである. 最新のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)のPractice Guideline (Colon Cancer)や, わが国の大腸癌治療ガイドライン²⁾では, その治療アルゴリズムの中で, 上述の抗がん剤や分子標的治療薬は, いずれも一次治療や二次治療といった順番には関係なく, 治療レジメンとして経過中にすべて使い切る形で複数の選択肢が提

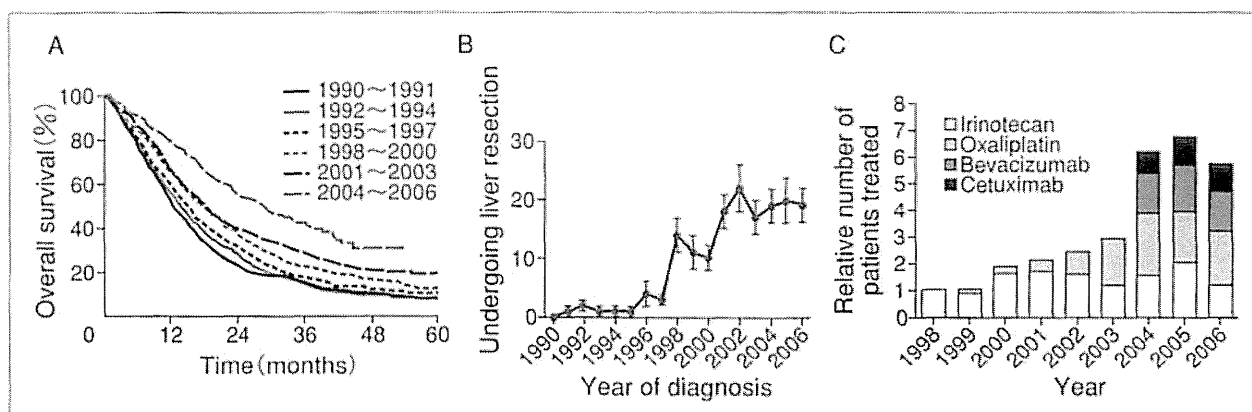


図1 肝切除(conversion)と分子標的薬の導入が進行大腸がんの治療成績向上に大きく寄与(文献³⁾より抜粋)

* Bevacizumab and the other angiogenesis inhibitors for metastatic colorectal cancer.

** Kei MURO, M.D.: 愛知県がんセンター中央病院薬物療法部(〒464-8681 愛知県名古屋市中千種区鹿子殿1-1); Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Aichi 464-8681, JAPAN

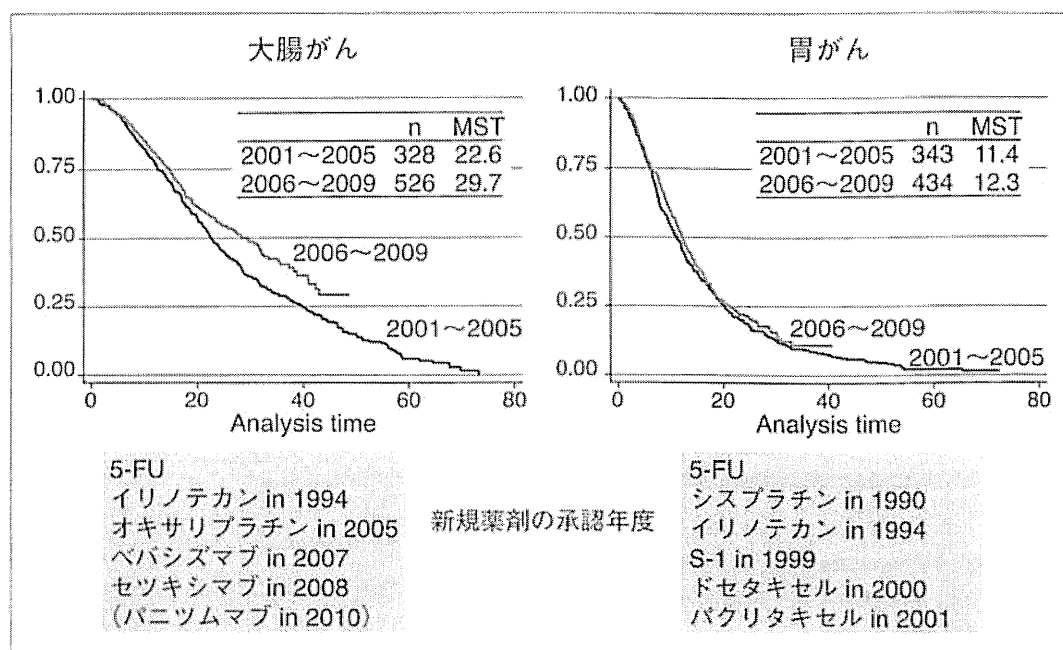


図2 愛知県がんセンター中央病院のデータ(文献⁴⁾⁵⁾より抜粋, 一部改変)

示されている。

図1-A³⁾は、米国の代表的な施設の一つであるMD Anderson Cancer CenterとMayo Clinicにおける大腸がん化学療法症例の治療成績の年次推移を示したものである。1990年以降、年々治療成績の向上が認められおり、特に2004年以降の治療成績が格段によくなっているのがわかる。その理由として、切除不能の状況から切除可能となった、いわゆるconversion(肝切除)例が急速に増加している(図1-B)³⁾ことがあげられる。その背景には、近年の化学療法の進歩と切除への意識が高まったことにあると推察される。実際、図1-C³⁾に示されているように、2004年以降、従来の抗がん剤に加えて、ベバシズマブを代表とする分子標的治療薬が臨床導入され、化学療法における分子標的薬の役割が増していることが注目すべき点であろう。

以上から、肝切除(conversion)とベバシズマブやセツキシマブの分子標的治療薬の導入が近年の進行大腸がんの治療成績向上に大きく寄与しているものと判断される。

わが国(当院)の実態

前項では、米国のMD Anderson Cancer CenterとMayo Clinicにおける近年の分子標的治療薬導入による大腸がん化学療法の治療成績向上の

データを示した。では、わが国ではどのような状況であろうか。図2は、当院の化学療法例における年代別の大腸がん、胃がんの治療成績を比較したものである。大腸がんに関して、当院の2001~2005年と2006年以降の2つの年代で生存成績を比較したところ、2006年以降の年代での明らかな生存成績向上が確認された⁴⁾。これは、2005年以降にオキサリプラチンや分子標的治療薬であるベバシズマブ、セツキシマブの新規薬剤が臨床導入されたことが大きい。一方、胃がんにおいては、2001~2005年と2006年以降でまったく差を認めず、この10年間で進歩がない現状が浮き彫りになった⁵⁾。これは胃がんでは有効な抗がん剤として、5FU系、シスプラチン、イリノテカン、タキサン系とactive drugこそ多く、S-1+CDDP療法という標準的治療も確立されたものの、2001年パクリタキセル承認以降、新規薬剤の導入が進んでいないことが主要因であると思われる。2011年にHER2陽性胃がんに対するトラスツズマブが承認された。胃がん全体の約15%程度と一部の胃がんではあるが、明らかな生存期間の延長が認められたトラスツズマブの臨床導入により、今後胃がん全体の治療成績向上が図られるかもしれない。

以上から、新規薬剤、特に最近ではベバシズマブを含む分子標的治療薬の臨床導入が、切除

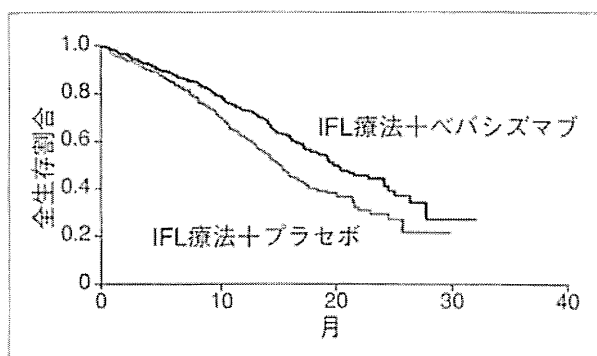


図3 進行・再発大腸がんに対する一次化学療法：AVF 2107g試験 (文献⁶⁾より抜粋，一部改変)

不能進行がんの治療成績向上にとってきわめて重要であるということを強く認識すべきである。

大腸がんにおける ペバシズマブの臨床試験

ペバシズマブの臨床的効果，有用性を示す結果が大腸がんにおいて世界ではじめてHurwitzらによって報告された(AVF2107g試験)⁶⁾。本試験では，進行大腸がんにおける一次治療としてIFL(イリノテカン+5-FU+LV)+ペバシズマブ群(5 mg/kg/2 weeks)とIFL+プラセボ群の無作為化比較試験(RCT)が，全生存期間(OS)をプライマリーエンドポイントとして行われ，ペバシズマブ群の生存期間中央値(MST)が20.3か月，プラセボ群が15.6か月であり，ペバシズマブによる明らかな生存期間延長が確認された(hazard ratio(HR)=0.66, $P=0.00004$) (図3)⁶⁾。その後，5-FU，イリノテカン(IFL)治療後の二次治療として本剤とFOLFOX4(オキサリプラチン+5-FU+LV)併用療法のOSにおける有用性も明らかになった(ECOG 3200試験：FOLFOX4+ペバシズマブ群(10mg/kg/2 weeks)のMST=12.9か月，FOLFOX4単独群のMST=10.8か月，死亡に関するHR=0.75, $P=0.0011$) (図4)⁷⁾。さらに，現在一次治療の化学療法として全世界で最も広く行われているFOLFOX(FOLFOX4)療法またはCapeOX[カペシタビン(capecitabine)+オキサリプラチン(L-OHP)]療法にペバシズマブのon/offを比較するRCT(NO16966試験)が行われ，プライマリーエンドポイントの無増悪生存期間(PFS)において，ペバシズマブ併用群がプラセボ群に比較して有意に延長する(9.4か月 vs. 8.0か月，HR=0.83,

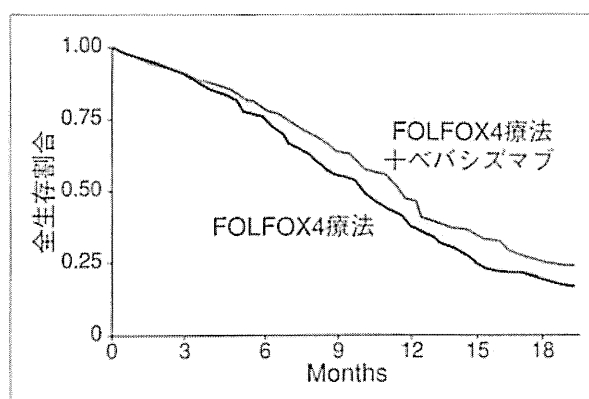


図4 進行・再発大腸がんに対する二次化学療法：ECOG 3200試験 (文献⁷⁾より抜粋，一部改変)

$P=0.0023$)⁸⁾結果が示された。残念ながらセカンダリーエンドポイントであるOSにおけるペバシズマブ併用群の優越性は検証できなかった。上記試験ではいずれもペバシズマブ群の忍容性は十分良好であったが，本剤に特徴的な毒性である血栓塞栓症・出血・高血圧・蛋白尿・消化管穿孔が認められた。時に致死的となるこれらの毒性には，十分な留意と予測に基づいた臨床的配慮が必要となる。

以上のように，ペバシズマブは化学療法剤との併用により，一次治療と二次治療での有用性が報告され，本剤が大腸がん化学療法のkey drugの一つであるという認識を確固たるものにした。

米国で行われた市販後研究(BRITE試験)から，ペバシズマブの維持療法の有用性が認められた。すなわち，ペバシズマブを用いた一次治療の増悪(PD)後，二次治療以降にもペバシズマブを継続していく有用性が示唆されたのである(bevacizumab beyond first progression; BBP)⁹⁾。この結果はあくまでもペバシズマブの維持療法のレトロでの市販後研究結果であり，前向き試験ではない。BBPを検証する前向き臨床試験として，ドイツのドイツ癌学会医学腫瘍学協会(AIO)グループがロシュ社のサポートのもと，第III相比較試験(ML18147試験)を行った¹⁰⁾。図5に本試験の試験デザインを示す。2005年11月からスタートして，最終的に822名が本試験に登録された。これはBBPを検証する二次治療の比較試験であり，二次治療の化学療法レジメンとして，イリノテカンを含むレジメンとしてAIO-IRI, FOLFIRI, CAPIRI or XELIRI, オキサリプラチン併用レジメンとしてFUFOX,

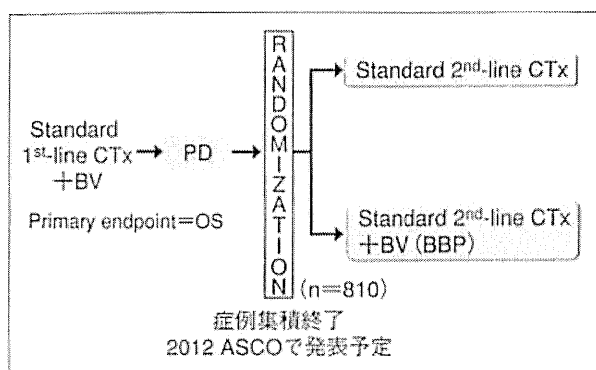


図5 Phase III Trial ML18147 (AIO 0504)

FOLFOX, CAPOX or XELOXが使用された。2012年1月26日、ロシュ社よりプライマリーエンドポイントであるOSにおける優越性が検証されたことがプレスリリースされた。同年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で詳細な結果が報告される予定であり、その内容が注目される。

実際の大腸がん治療レジメン

図6に、わが国の大腸癌治療ガイドライン示されている全身化学療法レジメンの治療アゴリズムを示す²⁾。先述したように、BBPが検された状況で、今後のこのアルゴリズムがどのように変わるのか、注視しておく必要があるこのアルゴリズムでも示されているが、現在広く実地臨床で用いられているペバシズマブ含むレジメンを図7,8に示した。すなわち、準的な大腸がん化学療法である、FOLFOX/XELOX(CapeOX)療法、FOLFIRI療法、sLV5F療法にペバシズマブを加えた併用療法でありこれらは大腸がんの一次、二次化学療法として世界で汎用されているレジメンとなっている

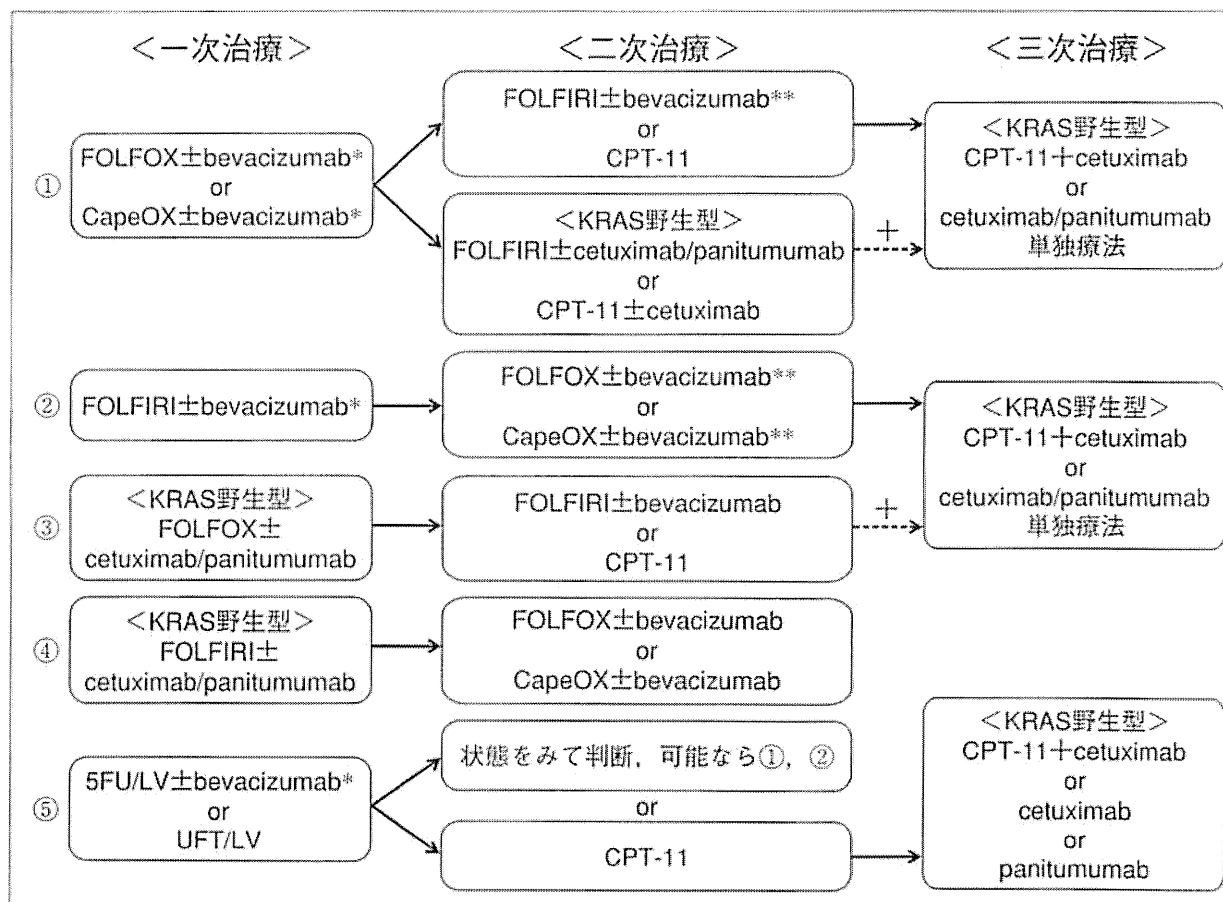


図6 大腸がんにおける全身化学療法のアルゴリズム

* ペバシズマブの投与が推奨されるが、投与の適応でないと判断した場合はその限りではない。 ** 一次治療においてペバシズマブを投与していない場合、および一次治療の効果が持続しているがCPT-11やL-OHPの毒性のために投与を中止した場合は、二次治療でペバシズマブの投与が推奨される。 + : 二次治療までに抗EGFR抗体を未使用の場合。

(大腸癌治療ガイドライン2010年改訂版より)

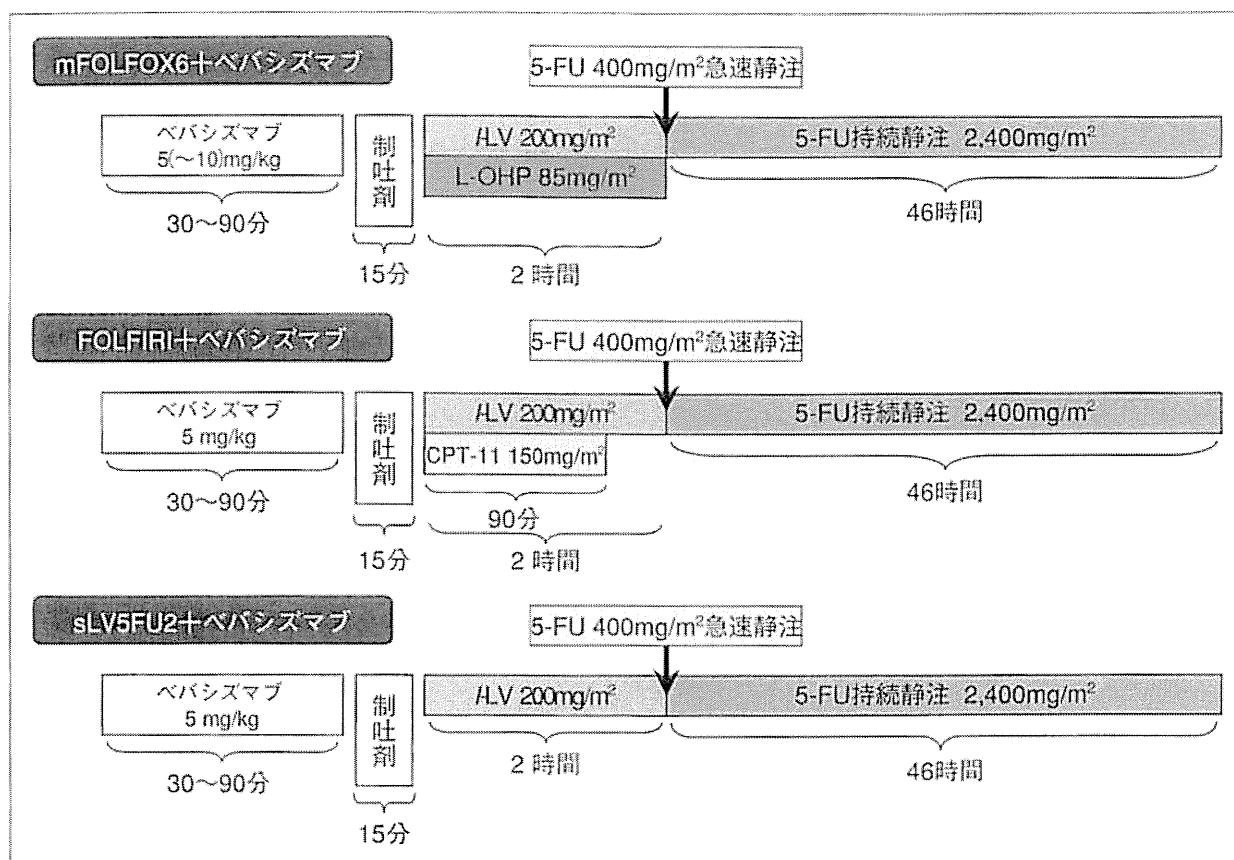


図7 各種抗がん剤(mFOLFOX6, FOLFIRI, sLV5FU2)とペバシズマブの併用療法

注意すべきペバシズマブ特有の副作用

ペバシズマブは特徴的な副作用を有するので、ほとんどが外来治療として行われている大腸がん治療において、注意すべき点も多い。まず、急性輸注反応(インフュージョンリアクション)は、抗体薬特有の副作用であり、蕁麻疹、呼吸困難、咽頭浮腫などに始まり、ショックやアナフィラキシー症状まで至ってしまうことが稀にある。発症時期に特定の傾向はないので、本剤投与時には常に頭の片隅にこの副作用を念頭に置き、発症時には迅速な対応が求められる。

また、動・静脈の血栓塞栓症や消化管穿孔は生命にかかわるものである。外来化学療法患者が本剤を投与している場合における突然の腹痛や四肢の浮腫、疼痛の出現など急変の際には、上記副作用を想定して、迅速な対応を講じる必要がある。同時に、日頃からの注意深い観察の必要と急変時における施設単位での対応マニュアルなどを構築しておくことが望ましい。Grade 1〜2程度の軽度の高血圧や鼻出血などの

軽微な出血は比較的高頻度にかかるが、重篤となる場合は少ない。

今後大腸がん臨床導入が期待される血管新生阻害薬

2012年、American Society of Clinical Oncology-Gastrointestinal Tract Cancer(ASCO-GI)においてCORRECT試験の結果が報告され、レゴラフェニブの有用性が証明された。レゴラフェニブは経口マルチキナーゼ阻害剤であり低分子化合物である。血管新生にかかわる受容体型チロシンキナーゼ(VEGFR 1〜3, TIE2)および間質系にかかわる受容体型チロシンキナーゼ(PDGFR- β , FGFR), 発がんに関与する受容体型チロシンキナーゼ(KIT, PDGFR, RET)に対する阻害作用を有する。CORRECT試験は、プライマリーエンドポイントをOSに置き、標準的化学療法に不応の切除不能進行・再発大腸がん(いわゆるサルベージライン)に対するレゴラフェニブの有用性を評価する多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化比較第III相国際共同試験である。本試験では

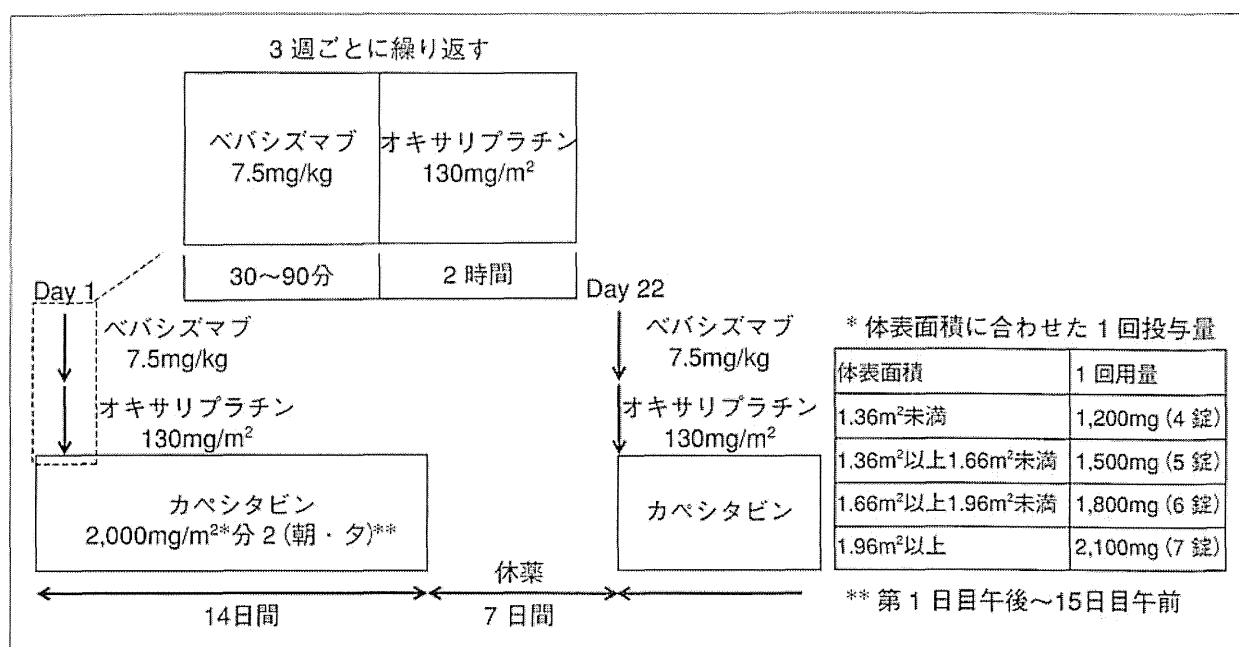


図8 XELOX(CapeOX)＋ベバシズマブ療法

日本からも100例の患者が短期間で登録され、症例集積に大きく貢献した点にも注目を集めた。これまでに、切除不能進行・再発大腸がんに対して、スニチニブ、ソラフェニブ、セジラニブなど多数の低分子化合物の開発がなされてきたが、OSの延長には結びつかなかった。多くの試験が初回(一次)化学療法における化学療法へのの上乗せ効果を検証するものであったが、マルチターゲットの低分子化合物の毒性が比較的強く多岐にわたることから、併用により従来の化学療法剤のdose intensityを下げてしまうことが問題となっていた。本剤は、大腸がんではじめて有効性を示した低分子化合物となったが、単剤でかつサルベージラインでの開発が成功に結びついた主要因であると考えられる。今後の承認、実臨床への応用に期待がかかる。

おわりに

大腸がん化学療法は、5-FU, イリノテカン, オキサリプラチンの抗がん剤とベバシズマブ, セツキシマブ, パニツムマブの分子標的治療薬の導入により明らかな生存期間の延長を獲得し、個別化治療の第一歩を踏み始めた。わが国は長らく欧米で構築されたエビデンスに追従せざるをえない状況であったが、ここにきて少なくとも薬剤環境に関してはようやく欧米並みになっ

た。しかし、まだまだ日本全国のすべての医師が高度に複雑化した大腸がん化学療法を十分に使いこなせているわけではない。大腸がん領域におけるベバシズマブは、最も使用頻度の高い薬剤の一つになってきている。つまり、最も基本的な薬剤であり、今後ますます適正使用に心がけていく必要がある。

また、新たな血管新生阻害薬として、この1, 2年で承認されるであろうレゴラフェニブではgrade 3以上の手足症候群、倦怠感、高血圧、下痢、皮疹が少なからず認められ、これらの毒性を適切にマネジメントする臨床力が求められる。どんな立場の医療者であろうとも、大腸がん化学療法に携わっている限り、up-to dateの知識の整理と最新の情報収集を怠らず行い、多くの臨床経験を積んでいくことが必要となる。適正な大腸がん化学療法を実践していくために、われわれ臨床家がなすべき課題はますます重く、多くなっている。

文 献

- 1) Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. J Clin Oncol 2005; 23: 9441.

- 2) 大腸癌研究会・編. 大腸癌治療ガイドライン医師用2010年版. 東京: 金原出版; 2010. p. 24.
- 3) Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3677.
- 4) Shitara K, Matsuo K, Kondo C, et al. Prolonged survival of patients with metastatic colorectal cancer following first-line oxaliplatin-based chemotherapy with molecular targeting agents and curative surgery. *Oncology* 2011 ; 81 : 237.
- 5) Shitara K, Matsuo K, Miszota A, et al. Association of fluoropyrimidines, platinum agents, taxanes, and irinotecan in any line of chemotherapy with survival in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2011 ; 14 : 155.
- 6) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2335.
- 7) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1539.
- 8) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2013.
- 9) Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer : results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5326.
- 10) AIO 0504 (ClinicalTrials.gov). A Study of avastin (bevacizumab) plus crossover fluoropyrimidine-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer.

* * *

● 原 著 ●

進行・再発大腸癌患者の mFOLFOX6 および FOLFIRI 療法における
パロノセトロン[®]の制吐効果に関する後ろ向き調査佐藤由美子^{*1,5} 早川 裕二^{*2} 立松三千子^{*3,5} 室 圭^{*4} 野間 秀一^{*1}
岡本 浩一^{*5}[*Jpn J Cancer Chemother* 39(8): 1215-1219, August, 2012]

Antiemetic Effect of Palonosetron in Advanced Colorectal Cancer Patients Receiving mFOLFOX6 and FOLFIRI: A Retrospective Survey: Yumiko Sato ^{*1,5}, Yuji Hayakawa ^{*2}, Michiko Tatematsu ^{*3,5}, Kei Muro ^{*4}, Hidekazu Noma ^{*1} and Hirokazu Okamoto ^{*5} (^{*1}Dept. of Pharmacy, Nagoya City West Medical Center, ^{*2}Dept. of Pharmacy, Nagoya Medical Center, ^{*3}Dept. of Pharmacy, and ^{*4}Dept. of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, ^{*5}Graduate School of Pharmacy, Meijo University)

Summary

Controlling chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is very important for the continuation of chemotherapy. CINV can significantly affect a patient's quality of life, leading to poor compliance with further chemotherapy treatment. In this retrospective study, we assessed the efficacy of palonosetron versus granisetron for the incidence of CINV induced by mFOLFOX6 and FOLFIRI in patients with advanced colorectal cancer. Eighty-eight patients were included in the efficacy analyses: 39 patients in the palonosetron group and 49 patients in the granisetron group. The incidence of nausea in the granisetron group (Grade 1: 40.8%, Grade 2: 10.2% and Grade 3: 4.1%) was significantly higher than in the palonosetron group (Grade 1: 25.6% and Grade 2: 7.7%, $p=0.0422$). The incidence of vomiting and appetite loss in the granisetron group was not significantly higher than in the palonosetron group ($p=0.2419$, $p=0.2648$, respectively). This suggests that palonosetron exerts better efficacy against chemotherapy-induced nausea than granisetron in patients receiving mFOLFOX6 and FOLFIRI. Information on such analyses is useful to promote the effectiveness of cancer chemotherapy. **Key words:** Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), FOLFIRI, mFOLFOX6, Palonosetron (Received Sep. 22, 2011/Accepted Dec. 22, 2011)

要旨 がん化学療法誘発性の悪心・嘔吐 (CINV) は、患者の生活の質を大きく損ない治療のコンプライアンス低下を招くため、その予防はがん化学療法の継続において極めて重要である。今回われわれは、mFOLFOX6療法およびFOLFIRI療法が施行された進行・再発大腸癌患者における palonosetron (Palo) と granisetron (Gra) の悪心・嘔吐予防効果を後ろ向きに調査した。対象患者88例中、Palo群は39例、Gra群は49例であった。Gra群の悪心発現頻度 (Grade 1: 40.8%, Grade 2: 10.2%, Grade 3: 4.1%) は、Palo群と比較して有意に高かった (Grade 1: 25.6%, Grade 2: 7.7%, $p=0.0422$)。嘔吐および食欲不振の発現頻度は有意な差がなかった ($p=0.2419$ および $p=0.2648$)。これらの結果より、mFOLFOX6療法およびFOLFIRI療法を施行する患者の悪心予防における Gra に対する Palo の有効性が示唆され、今後のがん化学療法に対して有効性を高める情報が得られた。

^{*1} 名古屋市立西部医療センター・薬剤科^{*2} 国立病院機構名古屋医療センター・薬剤科^{*3} 愛知県がんセンター中央病院・薬剤部^{*4} 同 薬物療法部^{*5} 名城大学大学院・薬学研究科

はじめに

悪心・嘔吐は、がん化学療法の副作用のなかでも高頻度に発現する症状の一つであり、患者の quality of life を大きく損なう。悪心・嘔吐発現のメカニズムの一つは、抗がん剤投与により小腸粘膜に存在するクロム親和性細胞から放出されたセロトニンが、求心性迷走神経に存在する 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT₃) 受容体に結合し、その刺激が嘔吐中枢に伝わることによる。5-HT₃受容体拮抗剤 (5-HT₃RA) は、5-HT₃受容体に結合し、セロトニンの働きをブロックすることで効果を発揮する。がん化学療法誘発性の悪心・嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV) 予防に対して標準的に用いられる薬剤の一つである。

CINV の予防に関して、American Society of Clinical Oncology (ASCO) や National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) などの組織がガイドライン (GL) を作成している。これらの GL では、中等度嘔吐性リスクの薬剤 (moderate emetogenic chemotherapeutic agents: MEC) に対しては 5-HT₃RA と dexamethasone (Dexa), 高度嘔吐性リスクの薬剤 (high emetogenic chemotherapeutic agents: HEC) に対しては 5-HT₃RA, Dexa および aprepitant (Apre) の 3 剤を併用することが推奨され、その発現リスク別の支持療法も示されている¹⁻³⁾。

現在、日本で市販されている 5-HT₃RA には、granisetron (Gra), ondansetron (Onda), tropisetron および palonosetron (Palo) などがあげられる。このうち Palo は半減期が約 40 時間であり、他の 5-HT₃RA よりも著しく長く、5-HT₃受容体への結合親和性は約 100 倍高い⁴⁾。NCCN の最新の GL (V1.2012.) では、HEC と MEC に対して Palo を推奨すると改訂された。また、2010 年出版された日本癌治療学会 (Japanese Society of Clinical Oncology: JSCO) の制吐薬適正使用 GL⁵⁾では、MEC に対する制吐療法としては 5-HT₃RA と Dexa が推奨されているが、患者リスクに応じて Palo または Apre の使用を考慮すると記載されている。このように、5-HT₃RA 間における Palo の位置付けが見直されつつあるが、日本国内において MEC に対する Palo の優位性を明確にした報告は現在までない。

そこで今回、MEC に分類されている薬剤について Palo の悪心・嘔吐予防効果を評価する目的で、進行・再発大腸癌患者において広く実施されている mFOLFOX6 療法および FOLFIRI 療法に着目し調査した。これらのレジメンはともに進行・再発大腸癌の一次治療および二

次治療で用いられ、治療効果および悪心・嘔吐の発現頻度は同等であると報告⁶⁻⁹⁾されている。これらのレジメンを実施した患者を対象に、診療記録を用いた後ろ向き調査にて検討を行ったところ、若干の知見を得たので報告する。

1. 対象・方法

1. 対象患者

愛知県がんセンター中央病院において、2009 年 6 月 1 日～2011 年 5 月 31 日までに mFOLFOX6 療法または FOLFIRI 療法を初回施行された進行・再発大腸癌患者のうち、制吐支持療法として Gra 3 mg と Dexa 6.6 mg または Palo 0.75 mg と Dexa 6.6 mg の前投薬を受けた患者を対象とした。ただし、オビオイド、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗ヒスタミン薬、bevacizumab (BV) 以外の分子標的抗がん剤を併用していた患者は対象より除外した。なお、BV については催吐性リスクは最小であり⁵⁾、副作用として悪心・嘔吐の報告はない¹⁰⁾。また、FOLFIRI 療法や mFOLFOX6 療法類似の化学療法との併用にて悪心・嘔吐の発現頻度を高めるといった報告もない¹¹⁻¹²⁾ため、除外しなかった。本研究の実施に当たり、愛知県がんセンター倫理審査委員会の承認を得た (受付番号 3-26)。

2. 調査方法

全対象症例の診療録 (医師記録、看護記録、薬剤管理指導記録) および処方・注射オーダリング情報より、年齢、性別、performance status (PS)、合併症、化学療法歴、前投薬以外の制吐剤処方の有無、悪心・嘔吐、食欲不振および便秘の発現状況を調査した。悪心・嘔吐、食欲不振および便秘に関しては、前回の化学療法後から今回の来院時までの発現について、医師および看護師により Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v3.0) に基づき Grade 評価された記録を抽出した。

3. 悪心・嘔吐、食欲不振および便秘の発現状況の検討

悪心・嘔吐、食欲不振および便秘の発現状況を、前投薬が Gra 3 mg 群と Palo 0.75 mg 群に分けて比較した。さらに、悪心の発現状況とその他の因子の関連性を検討するため、性別、年齢、レジメン、Dexa 処方の有無についてサブグループ解析を行った。なお、年齢の 2 群比較については、全体の中央値であった 63 歳を基準とし、63 歳未満群および 63 歳以上群の 2 群に分けて比較検討した。

4. 統計学的解析

Grade 評価を含めた悪心・嘔吐の発現頻度の比較には、

Table 1 Characteristics of patients

	All	Granisetron	Palonosetron
Number of patients	88	49	39
Gender			
Male/Female	48/40	24/25	24/15
Age			
Median	63	62	63
Range	28-82	28-78	37-82
Performance status			
0/1/2	42/43/3	22/25/2	20/18/1
Number of prior chemotherapy			
1/2/3/4/5	29/37/18/3/1	18/21/8/1/1	11/16/10/2/0
Chemotherapy regimen			
mFOLFOX6/FOLFIRI	52/36	29/20	23/16
Prescription of antiemetics			
Dexamethasone	37	13	24
Other	62	35	27
Dexamethasone+other	29	13	16

Table 2 Chemotherapy regimens

		Number of patients	
		Granisetron	Palonosetron
mFOLFOX6	L-OHP 85 mg/m ² , levofolinate 200 mg/m ² , 5-FU 400 mg/m ² , 5-FU 2,400 mg/m ² , every 2 weeks	11	6
mFOLFOX6+BV	L-OHP 85 mg/m ² , levofolinate 200 mg/m ² , 5-FU 400 mg/m ² , 5-FU 2,400 mg/m ² , BV 5 mg/kg, every 2 weeks	18	17
FOLFIRI	CPT-11 150 mg/m ² , levofolinate 200 mg/m ² , 5-FU 400 mg/m ² , 5-FU 2,400 mg/m ² , every 2 weeks	5	3
FOLFIRI+BV	CPT-11 150 mg/m ² , levofolinate 200 mg/m ² , 5-FU 400 mg/m ² , 5-FU 2,400 mg/m ² , BV 5 mg/kg, every 2 weeks	15	13

BV: bevacizumab, CPT-11: irinotecan, L-OHP: oxaliplatin

Table 3 Effects of granisetron or palonosetron on nausea, vomiting, appetite loss or constipation induced by mFOLFOX6 and FOLFIRI

	Grade 1/2/3		p value (Mann-Whitney's U-test)
	Granisetron (n=49) n (%)	Palonosetron (n=39) n (%)	
Nausea	20 (40.8)/5 (10.2)/2 (4.1)	10 (25.6)/3 (7.7)/0 (0.0)	0.0422
Vomiting	5 (10.2)/2 (4.1)/1 (2.0)	1 (2.6)/2 (5.1)/0 (0.0)	0.2419
Appetite loss	21 (42.9)/4 (8.2)/2 (4.1)	11 (28.2)/5 (12.8)/0 (0.0)	0.2648
Constipation	13 (26.5)/0 (0.0)/0 (0.0)	12 (30.8)/2 (5.1)/0 (0.0)	0.2834

Mann-Whitney's U-test を用い、 $p < 0.05$ の場合を有意とした。患者背景の比較および悪心の発現頻度とその他の因子の関連性の検討についてはロジスティック回帰分析を用い、 $p < 0.05$ の場合を有意とした。

II. 結 果

1. 患者背景

患者背景を Table 1 に示す。Gra 3 mg が前投薬された患者群と Palo 0.75 mg が前投薬された患者群との間で、

抗がん剤投与後の Dexa 処方については Palo 群で有意に多かった ($p = 0.001$) が、それ以外の患者背景に差は認められず、また特記すべき合併症もなかった。mFOLFOX6 療法および FOLFIRI 療法のレジメンについて Table 2 に示した。

2. 悪心・嘔吐、食欲不振および便秘の発現状況

悪心・嘔吐、食欲不振および便秘の発現状況を Table 3 に示す。悪心の発現について、Gra 3 mg が前投薬された患者群では Grade 1 が 40.8% (20/49)、Grade 2 が

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 Dexamethasone 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^{13,14}. 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^{15,16}, 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-HT₃RA と併用する制吐剤については, NCCN の GL では Dexamethasone 12 mg の 1 日目投与, 8 mg の 2~3 日目投与が, JSCO の GL では Dexamethasone 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 Dexamethasone 9.9 mg の 1 日目投与および Dexamethasone 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 Dexamethasone 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 Dexamethasone 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, Dexamethasone 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 Dexamethasone 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 Dexamethasone 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^{17,18}. 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¹⁹⁾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 CINV 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-HT₃-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) 横川賢志, 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-HT₃ 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,^{1,13} Taroh Satoh,² Akihito Tsuji,³ Kei Muro,⁴ Motoki Yoshida,⁵ Tomohiro Nishina,⁶ Michitaka Nagase,⁷ Yoshito Komatsu,⁸ Takeshi Kato,⁹ Yoshinori Miyata,¹⁰ Naoko Mizutani,¹¹ Satoshi Hashigaki,¹¹ Maria Jose Lechuga¹² and Tadamichi Denda²

¹Department of Medical Oncology, KKR Sapporo Medical Center Tonan Hospital, Hokkaido; ²Department of Medical Oncology, Kinki University School of Medicine, Osaka; ³Department of Medical Oncology, Kochi Health Sciences Center, Kochi; ⁴Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Aichi; ⁵Cancer Chemotherapy Center, Osaka Medical College Hospital, Osaka; ⁶Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Ehime; ⁷Department of Clinical Oncology, Jichi Medical University Hospital, Tochigi; ⁸Cancer Center, Hokkaido University Hospital, Hokkaido; ⁹Department of Surgery, Minoh City Hospital, Osaka; ¹⁰Department of Oncology, Saku Central Hospital, Nagano; ¹¹Pfizer Japan, Tokyo, Japan; ¹²Pfizer 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/m² + irinotecan 180 mg/m², followed by 5-fluorouracil 400 mg/m² bolus then 2400 mg/m² 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.⁽¹⁾ FOLFIRI is now a standard first-line treatment for metastatic CRC.⁽¹⁾ 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 (α and β), stem cell factor receptor, FMS-like tyrosine kinase 3, colony-stimulating factor 1 receptor, and glial cell line-derived neurotrophic receptor.^(2–7) Sunitinib is currently approved

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

Sunitinib has shown antitumor activity in non-clinical CRC models, both as a single agent⁽⁴⁾ 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.⁽¹⁰⁾

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.⁽¹¹⁾ 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).⁽¹²⁾ Results of the single-arm phase II study are presented here.

Materials and Methods

Patients. Patients aged ≥ 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.⁽¹³⁾

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

¹³To 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 ≤ 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/m²; irinotecan 180 mg/m²; immediately followed by 5-FU 400 mg/m² bolus then 5-FU 2400 mg/m² 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,⁽¹³⁾ 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) ≥ 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)⁽¹⁴⁾ 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 ≥ 1 dose delay, n (%)	47 (66.2)	61 (85.9)	61 (85.9)	58 (81.7)	61 (85.9)
Patients with ≥ 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)
≥ 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.⁽¹²⁾ Sunitinib discontinuation was recommended, or left to investigator discretion

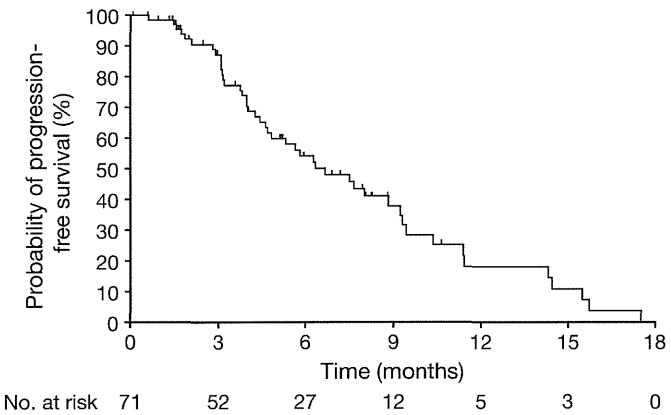


Fig. 1. Kaplan–Meier curve of progression-free survival (independent assessment) in Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer who were treated with sunitinib and FOLFIRI.

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

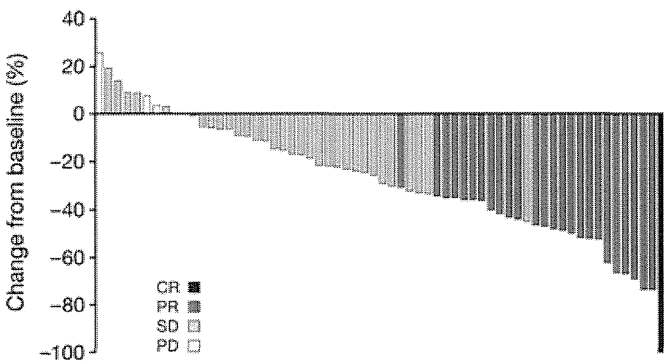


Fig. 2. Change from baseline in target lesion size per evaluable patient (independent assessment). Seventy-one Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer were treated with sunitinib and FOLFIRI. CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

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.