



## 大腸がん肝転移の患者には SIR-Spheres<sup>®</sup> Y-90 樹脂微小球に対する著しく深い腫瘍反応が見られることを、新たな SIRFLOX 分析が示す

バルセロナ（スペイン）、2016年7月1日/PR ニュースワイヤー-ファーストコール/ --

ヨーロッパ臨床腫瘍学会（European Society of Medical Oncology）の第18回世界胃がん会議（World Congress on Gastrointestinal Cancer）において、フォルカー・ハイネマン博士がオーラルアブストラクトセッションで示した新たなデータは、最近発表された SIRFLOX 研究で mFOLFOX6 と SIR-Spheres Y-90 樹脂微小球を組み合わせることで一次治療した肝臓優性切除不能大腸がん（mCRC）の患者は、化学療法のみを受けた人に比べてはるかに深い肝臓の治療反応を経験したことを示しています（1）。

(□□: <http://photos.prnewswire.com/prnh/20150119/724485>)

(□□: <http://photos.prnewswire.com/prnh/20160629/385027LOGO>)

初期 mCRC の研究における全生存（OS）および増悪後の生存期間と相互関係があるとみられている比較的新しい、効果の深さ（Depth of Response : DpR）分析によれば（2）、化学療法と組み合わせることで SIR-Spheres Y-90 樹脂微小球を投与された患者では、効果の深さが著しく増しました（75.0% : 67.8% 肝臓内腫瘍組織量の平均減少率 ; p=0.039）。患者はまた、化学療法のみを受けた人と比較すると DpR に対して 2 か月長い、最大の腫瘍縮小（中央値 266 : 206 日 ; p<0.001）という統計的に有意な数字を示しました。

分析により、肝臓内腫瘍組織量の基準値がより大きい状態で研究に参加した患者において、SIR-Spheres Y-90 樹脂微小球の治療効果が最も顕著だったことも明らかになりました。（肝臓の 12%以上が腫瘍に置き換わっており、これは DpR の判断材料を特定するために事前に決めた統計的カットポイントです）SIRFLOX の患者の半数以上となる、より重症のこの患者グループは、化学療法のみを受けた人と比べて 20%深い DpR（77.5% : 57.2% ;  $p=0.003$ ）と DpR に対して 3 か月以上長い（中央値 298 : 196 日 ;  $p<0.001$ ）統計的に有意な数値を経験しました。SIR-Spheres Y-90 樹脂微小球はまた、これらの患者の競合リスク分析（27.2 : 13.1 か月 ;  $p=0.003$ ）による肝臓の無増悪生存期間（Progression-Free Survival : PFS）の中央値を倍にしました。

逆に、肝臓内腫瘍組織量の小さい（ $\leq 12\%$ ）参加患者では、SIR-Spheres Y-90 樹脂微小球で全肝臓内腫瘍が完全に反応するか消滅する可能性が、化学療法のみを受けた人に比べて 6 倍以上（11.3% : 1.7% ;  $p=0.003$ ）となりました。

ドイツのルートヴィヒ・マクシミリアン大学ミュンヘンにある総合がんセンターの内科的腫瘍学の教授で、SIRFLOX 研究のヨーロッパ研究責任者のハイネマン教授は、次のように述べました。「遠隔転移を有する大腸がんの治療は、この 20 年で進歩し、平均余命は 4 倍になりました。しかし、このように延命効果が高まったことで、今度は新しい治療法あるいは新たに生まれた治療法の組み合わせの有効性を証明することが、より難しくなりました」

ハイネマン教授は、次のように説明しました、「腫瘍学者たちは、生物学的製剤に見られるように、無増悪生存期間（PFS）は必ずしも遠隔転移を有する大腸がん患者の全生存予測の正しい判断材料になるものではないと見ていた時期がありました。このため、近年は、特に患者の効果の深さに及ぼす治療の影響に関して、mCRC におけるより適切な全生存の代理マーカーを見つけるための重要な動きが高まっています。Spheres Y-90 樹脂微小球の効果の深さと最大効果までの時間は、肝臓内の PFS が長くなったことと共に非常

に励みになりますし、2017年に予定している生存データへの期待も高まります」

DpR のコンセプトと方法論は、ハイネマン教授とミュンヘンの同僚諸氏が他の大腸がん治療の専門家たちと共同で開発しました。SIRFLOX の DpR 分析では、各患者の肝臓球腫瘍の容積を推定するのに、患者のベースラインの中央独立盲検化画像とその後の X 線画像の検討中に選択した、最大 5 個のターゲット肝腫瘍の長さを基にした新しい容積測定モデルが使われました。その後最下点または底に到達するまで腫瘍の縮小を監視して DpR を測定しました。生物学的製剤セツキシマブを使った FIRE-3 試験における前回の DpR 分析で、ハイネマン教授は統計的に有意な DpR と全生存の相互関係を観察しました (2)。この観察は、TRIBE 試験の評価でも裏付けられています (3)。

「オリジナル SIRFLOX の方法論には従来の RECIST の基準を使って治療に対する反応を測定する詳細な X 線データが含まれていたため、この DpR 分析を完成することができました。しかし、それはこの方法論の魅力です。適切なデータセットが利用できるなら、容積を推定し、潜在的に重要な新たな光を元の調査結果に投げかけるのに、新たな情報は必要ありません」とハイネマン教授は付け加えました。

大腸がん肝転移の一次治療で mFOLFOX6 と SIR-Spheres Y-90 樹脂微小球関連の、SIRFLOX、FOXFIRE、FOXFIRE Global の研究を組み合わせた全生存データが 2017 年に利用できるようになると、この方法の予測値は裏付けられるかも知れません。

## **SIRFLOX について**

SIRFLOX 研究は、530 人の患者が登録する、腫瘍学における世界最大のランダム化介入放射線学的研究です (4)。SIRFLOX は、現在の標準治療の化学療法と組み合わせて、腸から広がった肝臓内の切除不能の大腸がん腫瘍と

最近診断された患者における SIR-Spheres Y-90 樹脂微小球の一次使用を調査しました。研究は予測、非盲検、多施設、ランダム化制御で、オーストラリアとニュージーランド、ヨーロッパ、中東、北米の施設で行われました。

どの部位でも、SIRFLOX の最重要評価項目は、CT または MRI スキャンの独立中央画像を検討して決めた無増悪生存期間（PFS）です。PFS は、ある人が、がんがそれ以上進行することなくどれだけ生きられるかを知ることに影響します。大腸がんの二次腫瘍の患者では、PFS の向上と全生存率の向上は通常相互に関連しています（5） - （7）。肝臓の PFS も、SIRFLOX の重要な副次的評価項目で、他の評価項目は肝臓の腫瘍反応率、すべての施設の腫瘍反応率、肝臓切除率、肝臓および肝外の再発率、健康に関するクオリティ・オブ・ライフ、毒性と安全性、および全生存でした。

SIRFLOX 研究で募集した患者には、切除不能な大腸がん肝転移があり、約 40%は肺とリンパ節の両方またはいずれか一方に転移拡散しており、45%に無欠損の原発大腸腫瘍がありました。患者の約 90%に同期性疾患がありましたが、つまり、原発腫瘍と診断されたのとほぼ同時期にがんの遠隔転移が確認されたということです。原発腫瘍と診断され外科手術で取り除いた後に遠隔転移した人に比べて、同期性疾患の患者の予後は悪くなります（8）。

SIRFLOX の研究結果では、化学放射線療法を受けた患者のどの部位と比べても無増悪生存期間（PFS）に著しい差はありません。これは、SIR-Spheres Y-90 樹脂微小球が肝臓に向けた治療法であり、肝臓の外の転移には影響しないからで、驚くことではありません。しかし、研究者たちは、競合リスク分析による肝臓の PFS がかなり長くなったことを報告しています。対照患者の中央値 12.6 か月が SIR-Spheres Y-90 樹脂微小球を投与した患者では 20.5 か月（ $p=0.002$ ）になり、放射線治療が腫瘍を狙う肝臓内での進行リスクが 31%低下しました。

全生存は、追加した 2 つのランダム化制御研究のデータを含む複合生存率分析の一環として、続いて報告されます。これらの研究は SIRFLOX と非常に

類似したデザインとなっていますが、FOXFIRE と呼ばれ英国で行われており、国際的な研究は FOXFIRE Global と呼ばれています。全体としては、SIRFLOX に加えてこれらの追加研究に 573 人の患者登録が完了しました。1100 人以上の患者のデータをプールすることで、現在の化学療法に SIR-Spheres Y-90 樹脂微小球を追加することによる生存利益を分析するための十分な統計的検出力を提供します。3 つの複合研究の生存データは、2017 年に発表の見込みです。

### **SIR-Spheres Y-90 樹脂微小球について**

SIR-Spheres Y-90 樹脂微小球は、アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、欧州連合（CE マーク）、スイス、トルコのほかアジアの数か国で切除不能な肝腫瘍の治療法として使用が認められています。米国では、SIR-Spheres Y-90 樹脂微小球は FDA の市販前承認(PMA)を受けており、原発性大腸がんの切除不能な転移性肝腫瘍の治療法として、FUDR（フロクスウリジン：Floxuridine）のアジュバント肝内動脈化学療法（intra-hepatic artery chemotherapy：IHAC）と共に用いられています。

### **Sirtex について**

Sirtex Medical Limited（オーストラリア証券取引所：SRX）は、オーストラリアに拠点を置く医療ビジネスで、がん患者の転帰改善に取り組んでいます。当社の主要製品 SIR-Spheres Y-90 樹脂微小球は、肝臓がんに対する標的放射線治療です。40 か国以上の 1000 を超える治療センターにおいて、肝臓がん患者を治療するために、これまでに 6 万 1 千回以上の投与が行われています。詳細情報は、<http://www.sirtex.com> でご覧になれます。

SIR-Spheres<sup>®</sup>は、Sirtex SIR-Spheres Pty Ltd.の登録商標です。

## 参照

1. Heinemann V、 van Hazel GA、 Sharma NK 他。「遠隔転移を有する大腸がん患者の容積測定モデル内での効果の深さの評価：SIRFLOX 研究の結果」 (Evaluation of depth of response within a volumetric model in patients with metastatic colorectal cancer: Results of the SIRFLOX study) 。 *Annals of Oncology* 2016 ; **27** (追録 2) : 要約 O-014
2. Heinemann V、 Stintzing S、 Modest DP 他。「遠隔転移を有する大腸がん (mCRC) の治療における早期腫瘍縮小 (ETS) と効果の深さ (DpR) 」 [Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)]。 *European Journal of Cancer* 2015 ; **51** : 1927-1936
3. Cremolini C、 Loupakis F、 Antoniotti C 他。「早期腫瘍縮小と効果の深さが、一次化学療法とベバシズマブ治療を受けた遠隔転移を有する大腸がん患者の長期的転帰を予測：Gruppo Oncologico del Nord Ovest によるフェーズ 3 TRIBE 試験の結果」 (Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest) *Annals of Oncology* 2015 : **26** : 1188-1194
4. van Hazel GA、 Heinemann V、 Sharma NK 他。「SIRFLOX：遠隔転移を有する大腸がん患者の一次 mFOLFOX6 (プラスまたはマイナスのベバシズマブ) 対 mFOLFOX6 (プラスまたはマイナスのベバシズマブ) に選択的內部放射線治療を加えたランダム化フェーズ 3 試験」 (SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in

patients with metastatic colorectal cancer) *Journal of Clinical Oncology* 2016 ; **34** : 1723-1731

5. Sherrill B、Kaye J、Sandin R 他。「腫瘍学における全生存の代用評価項目を診断するメタアナリシスの検討」 (Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology) *OncoTargets and Therapy* 2012 ; **5**: 287-296

6. Shi Q、de Gramont A、Grothey A 他。「現代のランダム化試験における遠隔転移を有する大腸がんの一次評価項目としての無増悪生存期間に対する全生存の個別患者データ分析：消化器がんデータベースの分析と調査結果」 (Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: Findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database) *Journal of Clinical Oncology* 2015 ; **33** : 22 – 28

7. Petrelli F、Barni S。「無増悪および増悪後の生存率と進行性大腸がんにおける全生存との相互関係」 (Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer) *Annals of Oncology* 2013 ; **24** : 186-192

8. Kumar R、Price TJ、Beeke C 他。「大腸がんの生存率：原発腫瘍を伴う遠隔転移を有する同期疾患と異時性疾患の患者の分析」 (Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor) *Clinical Colorectal Cancer* 2014 ; **13** : 87-93

342-EUA-0616

ソース: Sirtex Medical Limited

**メディア情報問い合わせ先:**

Bianca Lippert 博士、[blippert@sirtex.com](mailto:blippert@sirtex.com)、 +49-228-1840-783 |

Kenneth Rabin 博士、[krabin@sirtex.com](mailto:krabin@sirtex.com)、 +48-502-279-244