

切除不能進行・再発大腸癌に対する後方ラインにおける レゴラフェニブ療法と S-1+ベバシズマブ併用療法の 無作為化比較第Ⅱ相試験 (OGSG1301)

児玉 紘幸^{*1} 吉田 元樹^{*2} 後藤 昌弘^{*1} 中村 将人^{*3} 長谷川裕子^{*4}
池田 温至^{*5} 徳永 行彦^{*6} 谷川 和史^{*7} 寺澤 哲志^{*1} 坂井 大介^{*8}
黒川 幸典^{*9} 川上 尚人^{*10} 下川 敏雄^{*11} 佐藤 太郎^{*8}

[*Jpn J Cancer Chemother* 48(10): 1241-1246, October, 2021]

Regorafenib versus S-1 plus Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer as Salvage Line—A Phase II Study (OGSG1301): Hiroyuki Kodama^{*1}, Motoki Yoshida^{*2}, Masahiro Goto^{*1}, Masato Nakamura^{*3}, Hiroko Hasegawa^{*4}, Atsushi Ikeda^{*5}, Yukihiko Tokunaga^{*6}, Kazufumi Tanigawa^{*7}, Tetsuji Terazawa^{*1}, Daisuke Sakai^{*8}, Yukinori Kurokawa^{*9}, Hisato Kawakami^{*10}, Toshio Shimokawa^{*11} and Taroh Satoh^{*7} (^{*1}Cancer Chemotherapy Center, Osaka Medical and Pharmaceutical University Hospital, ^{*2}Dept. of Internal Medicine, Omotesando Yoshida Hospital, ^{*3}Dept. of Treatment Center, Aizawa Hospital, ^{*4}Dept. of Medical Oncology, National Hospital Organization Osaka National Hospital, ^{*5}Dept. of Medical Oncology, Kansai Electric Power Company Hospital, ^{*6}Dept. of Surgery, Kyoto Teishin Hospital, ^{*7}Dept. of Surgery, HITO Hospital, ^{*8}Frontier Science for Cancer and Chemotherapy, and ^{*9}Dept. of Gastroenterological Surgery, Osaka University, Graduate School of Medicine, ^{*10}Dept. of Medical Oncology, Kindai University Hospital, ^{*11}Clinical Study Support Center, Wakayama Medical University Hospital)

Summary

Background: Regorafenib (Rego) is the salvage line standard treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC), which often causes severe toxicities, such as hand-foot syndrome. Previously, we reported that in phase II study, S-1 plus bevacizumab (Bev) (SB) showed favorable anticancer activity and feasibility as a salvage line. The aim of this study was to evaluate 2 treatments for mCRC as salvage line. **Patients and methods:** In this multicenter phase II study, the patients were randomly assigned (1 : 1) to the Rego or SB group. In the Rego group, Rego 160 mg/kg body weight was orally administered every 28 days for 21 days. In the SB group, S-1 was orally administered every 42 days for 28 days, according to body surface area, and Bev 5 mg/kg was administered by intravenous infusion on days 1, 15, and 29. Administration of S-1 every 21 days for 14 days and Bev 7.5 mg/kg on day 1 was also permitted. The primary endpoint was overall survival (OS), and the planned sample size was 86. **Results:** This study was ended prematurely due to poor accrual. Overall, 8 patients were enrolled from 6 institutions between Oct 2013 and May 2015. Although 4 patients were assigned to each group, one patient in the Rego group was excluded after enrollment. The median OS in the Rego and SB groups was 30.2 months and 6.6 months, respectively (hazard ratio: 0.205, $p=0.123$). The median progression-free survival in the Rego and SB groups was 3.7 months and 1.6 months, respectively. The disease control rate in the Rego and SB groups was 100% and 75%, respectively. The Grade 3 or 4 adverse events were increased, including AST/ALT ($n=1$, 25%), hyponatremia ($n=1$, 25%), hand-foot syndrome ($n=1$, 25%), hypertension ($n=1$, 25%), and proteinuria ($n=1$, 25%) in the Rego group and colitis ($n=1$, 25%) in the SB group; the treatment was discontinued. **Conclusion:** Despite the fact that data could only be collected from a small number of patients, SB is not recommended as salvage line for mCRC. **Key words:** Unresectable colorectal cancer, Salvage line, S-1 plus bevacizumab, Regorafenib (Received Feb. 9, 2021/Accepted Apr. 22, 2021)

*1 大阪医科薬科大学病院・化学療法センター

*2 医療法人起生会 表参道吉田病院・内科

*3 相澤病院・がん集学治療センター・化学療法科

*4 大阪医療センター・消化器内科

*5 関西電力病院・腫瘍内科

*6 京都通信病院・外科

*7 HITO 病院・外科

*8 大阪大学大学院医学系研究科・先進薬物療法開発学

*9 同 消化器外科

*10 近畿大学病院・腫瘍内科

*11 和歌山県立医科大学附属病院・臨床研究センター

連絡先: 〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1 愛知県がんセンター・薬物療法部

児玉 紘幸

要旨 目的: 切除不能進行・再発大腸癌 (mCRC) に対する後方ライン治療においてレゴラフェニブ (Rego) は標準治療の一つであるが, 手足症候群などの毒性が懸念される。一方, われわれは第Ⅱ相試験として後方ライン治療における S-1+ベバシズマブ (Bev) 併用療法 (SB 療法) の有効性と安全性について検討を行い, 比較的良好な結果が示された。そこで Rego と SB 療法の有効性と安全性を比較検討する目的で無作為化第Ⅱ相試験を行った。対象と方法: 三次治療以降の mCRC を対象とし, 無作為に 1:1 に Rego 群と SB 群に割り付けを行った。Rego は 28 日間を 1 サイクルとし 160 mg/body を day 1~21 に 1 日 1 回内服, SB は 42 日間を 1 サイクルとし S-1 を体表面積に応じて day 1~28 に 1 日 2 回内服し, Bev 5 mg/kg を day 1, 15, 29 に静脈注射, または 21 日間を 1 サイクルとし S-1 を day 1~14 に 1 日 2 回内服し, Bev 7.5 mg/kg を day 1 に静脈注射とした。主要評価項目は全生存期間 (OS) で, 予定登録症例数は 86 例とした。結果: 集積不良のため 2013 年 10 月~2015 年 3 月までの間, 当院を含む 6 施設から 8 例のみが登録された。両群とも 4 例ずつ割り付けされたが, うち Rego 群の 1 例は有効性解析から除外された。OS 中央値 (Rego vs SB) は 30.2 か月 vs 6.6 か月 [hazard ratio (HR): 0.205, $p=0.123$], 無増悪生存期間中央値 (Rego vs SB) は 3.7 か月 vs 1.6 か月, 病勢制御割合 (Rego vs SB) は 100% vs 75% であった。Grade 3/4 の有害事象について Rego 群は AST/ALT 上昇 1 例 (25%), 低ナトリウム血症 1 例 (25%), 手足症候群 1 例 (25%), 高血圧 1 例 (25%), 蛋白尿 1 例 (25%), SB 群は腸炎 1 例 (25%) であり, 有害事象により中止となった。結論: 少数例の検討であるが, SB 療法は mCRC に対する後方ライン治療として推奨されないレジメンと考えられた。

はじめに

本邦において大腸癌の罹患数は男性第 3 位, 女性第 2 位, 死亡数は男性第 3 位, 女性第 1 位と頻度の高い疾患である¹⁾。切除不能進行・再発大腸癌 (mCRC) に対して一般的に薬物療法が適応となる。これまでの殺細胞性抗がん剤の開発に加え, vascular endothelial growth factor (VEGF) 阻害剤や epidermal growth factor receptor (EGFR) 阻害剤などの分子標的治療薬が登場し, 全生存期間 (OS) は中央値で 30 か月を超えるようになったが, 5 年生存率は 13% と依然として予後不良である²⁾。有効な薬剤を使い切ることが生存延長に寄与すると考えられており, 三次治療以降の後方ラインにおける治療戦略は予後延長に重要である。

マルチキナーゼ阻害剤であるレゴラフェニブ (Rego)³⁾ は, 後方ラインにおいてプラセボと比較した第Ⅲ相試験 (CORRECT 試験) の結果, OS [Rego vs プラセボ: 6.4 か月 vs 5.0 か月, hazard ratio (HR): 0.77, $p=0.0052$], 無増悪生存期間 (PFS) (1.9 か月 vs 1.7 か月, HR: 0.49, $p<0.0001$), 病勢制御割合 (DCR) (41% vs 15%, $p<0.0001$) とプラセボに対して有意に良好であった⁴⁾。しかし日本人において, 手足症候群 (全 Grade: 80%, Grade 3/4: 28%), 高血圧 (全 Grade: 60%, Grade 3/4: 10%), 蛋白尿 (全 Grade: 40%, Grade 3/4: 6%), 肝機能障害 (全 Grade: 19%, Grade 3/4: 6%) など, 有害事象の発現割合が欧米人と比べて高い傾向が示され⁵⁾, 実臨床において Rego が使用できない症例も少なからず存在する⁶⁾。

一方, 後方ラインでの S-1 単独療法は, 第Ⅱ相試験において DCR 42.9%, PFS 3.0 か月, OS 13.6 か月の結果が示され⁷⁾, また VEGF 阻害剤であるベバシズマブ (Bev) と 5-FU/LV 併用療法は, DCR 51%, PFS 3.5 か月, OS 9.0 か月であった⁸⁾。その後われわれは, KRAS

変異型大腸癌を対象に三次治療での S-1+Bev 併用療法 (SB 療法) の有効性と安全性について検討し, DCR 67.9%, PFS 3.7 か月, OS 8.6 か月と比較的良好な成績が示され, Grade 3 以上の有害事象発現割合は食思不振 20%, 貧血 17%, 下痢 10% と毒性のコントロールも良好であった (SAVIOR 試験)⁹⁾。

長期にわたる加療の経過から後方ラインにおいては毒性割合が低く, 病勢コントロールを長く維持できる治療法が望まれる場合が少なくない。そこで今回われわれは, 三次治療以降の後方ラインにおいて Rego と SB 療法の有効性と安全性を無作為化して比較する目的で本試験を行った。

I. 対象と方法

1. 対象症例

当院を含む OGSF 参加施設にて mCRC と診断され, これまでにフッ化ピリミジン製剤, オキサリプラチン, イリノテカン, VEGF 阻害剤, さらに KRAS 変異野生型であれば EGFR 阻害剤のすべての薬剤投与歴を有し, 不応不耐と判断された症例を対象とした。主な適格基準は, ① 年齢 20 歳以上, ② performance status (PS) 0~1, ③ 白血球数 3,000/ μL 以上 12,000/ μL 以下, 血小板数 100,000/ mm^3 以上, ヘモグロビン 9.0 g/dL 以上, AST/ALT 正常上限の 3 倍以下, 総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下, クレアチニン・クリアランス 50 mL/min 以上とした。主な除外基準は, ① 治療を有する中等量以上の胸腹水合併, ② S-1 および Rego の投与歴, ③ 出血傾向, 抗凝固薬の服用中 [低用量アスピリン (325 mg/日未満) は除く] とした。実施に当たっては, 各施設が指定する倫理委員会で承認を得た。

2. 治療スケジュール

患者は施設, KRAS 変異の有無を割付調整因子として

最小化法を用いて、Rego群とSB群の2群に1:1に無作為に割り付けられた。Rego群のスケジュールは28日間を1サイクルとし、day 1~21まで160 mg/bodyを1日1回内服とした⁴⁾。SB群のスケジュールは42日間を1サイクルとし、S-1はday 1~28まで体表面積 (BSA) に応じた投与量 (1.25 m²未満:40 mg/回, 1.25 m²以上1.50 m²未満:50 mg/回, 1.50 m²以上:60 mg/回) を1日2回内服し、Bevはday 1, 15, 29に5 mg/kgを静脈注射する投与方法、または21日間を1サイクルとしS-1をday 1~14までBSAに応じた投与量を1日2回内服し、Bevはday 1に7.5 mg/kgを静脈注射する投与方法とした⁹⁾。有害事象が発現した場合はあらかじめ定められた基準に従い投与量を減量した。各治療はprogressive disease (PD) もしくは許容できない有害事象の発現まで続けられた。

3. 治療効果と有害事象の判定方法

治療効果はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1に基づいて判定した。有害事象はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0に基づいて評価した。

4. 統計解析

主要評価項目は割付日を起算日としたOS、副次評価項目はPFS、奏効割合 (RR)、DCR、有害事象発現割合とした。OS、PFSについてはKaplan-Meier法にて評価し、logrank検定にてp値が0.05以下を有意差ありとした。RR、DCRの比較はFisherの正確検定を用いた。統計解析はOGSGデータセンターにて行われ、解析ソフトとしてR (v3.5.1)を使用した。予定症例数は期待されるOSをRego群6.0か月、SB群9.0か月と仮定し、有意水準片側0.2、検出力0.8として、SB群の優越性を検討するために必要な症例数から除外例を考慮した結果、両群で86例とした。

II. 結果

1. 患者背景

2013年10月~2015年3月までの間、当院を含む6施設より8例が登録されたが集積不良のため登録終了した。1例は登録後に重複癌が判明したため、有効性解析は7例で行われた (Fig. 1)。患者背景をTable 1に示す。年齢中央値はRego群72 (62~75) 歳、SB群66.5 (55~72) 歳、PSはRego群でPS 0が2例 (50%)、SB群でPS 0が2例 (50%)、直腸癌はRego群1例 (25%)、SB群で2例 (50%)であった。また、Rego群3例 (75%) とSB群4例 (100%) で治療前に原発巣切除が行われた。

2. 治療経過

観察期間中央値は16.7か月であった。OS中央値は

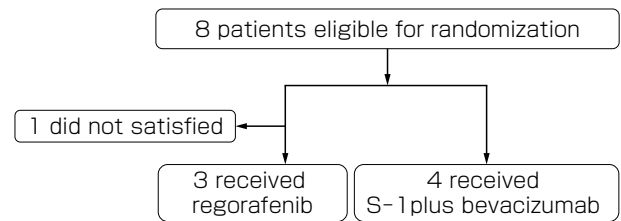


Fig. 1 CONSORT diagram of this study

Table 1 Patient characteristics

Patient characteristics	Regorafenib (n=4)	S-1 plus bevacizumab (n=4)
Age, years		
Median	72	66.5
Range	62-75	55-72
Gender		
Male	4	3
Female	0	1
ECOG PS		
0	2	2
1	2	2
Cancer site		
Cecum	1	0
Ascending	1	0
Trans	0	1
Descending	0	0
Sigmoid	1	1
Rectal	1	2
History of radiation		
Yes	0	0
No	4	4
Resection primary tumor		
Yes	3	4
No	1	0

Rego群30.2か月 [95%信頼区間:7.9-not applicable (NA)], SB群6.6か月 (95%信頼区間:3.3-NA)であった (HR:0.205, p=0.123) (Fig. 2a)。PFS中央値はRego群3.7か月 (95%信頼区間:2.3-NA), SB群1.6か月 (95%信頼区間:1.3-NA)であった (Fig. 2b)。両群の最良効果をTable 2に示す。Rego群では3例 (100%) がstable disease (SD), SB群では3例 (75%) SD, 1例 (25%)がPDであった。RRは両群とも0%, DCRはRego群100%, SB群で75%であった。

3. 安全性

有害事象をTable 3に示す。全Gradeの有害事象に関して、Rego群では血小板減少4例 (100%), ALP上昇3例 (75%), 手足症候群4例 (100%), SB群では血小板減少3例 (75%), 貧血3例 (75%)などを認めた。Grade 3の有害事象は、Rego群でAST/ALT上昇1例 (25%), 低ナトリウム血症1例 (25%), 手足症候群1例 (25%),

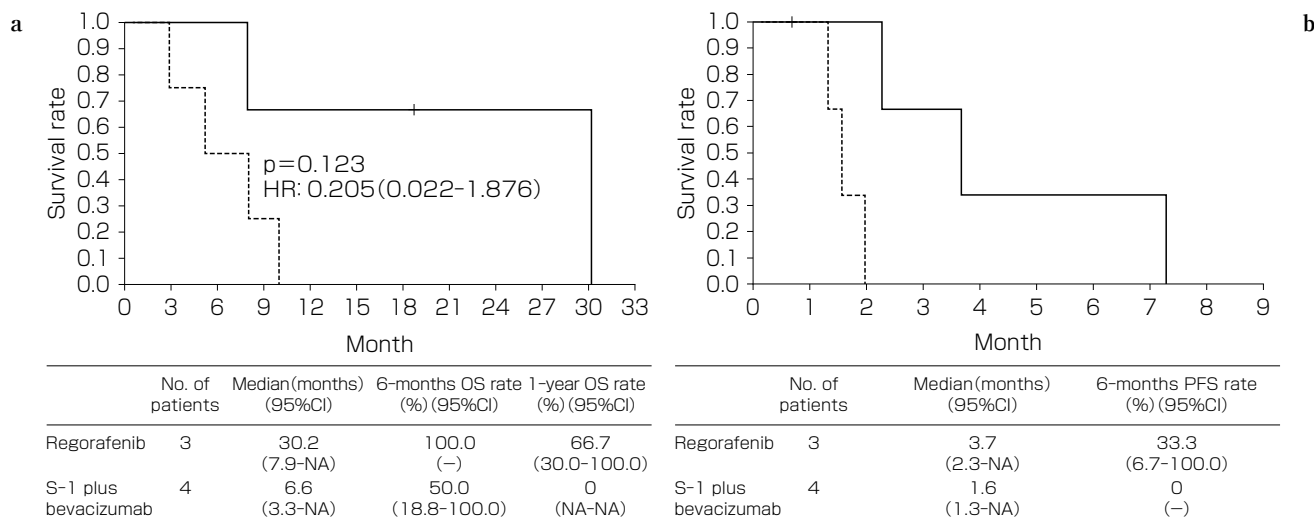


Fig. 2 a: Overall survival (OS), b: Progression-free survival (PFS)

Table 2 Response to treatment

	No. of patients	CR	PR	SD	PD	NE	RR (%) (95%CI)	DCR (%) (95%CI)
Regorafenib	3	0	0	3	0	0	0.0 (0.0-70.8)	100.0 (29.2-100.0)
S-1 plus bevacizumab	4	0	0	3	1	0	0.0 (0.0-60.2)	75.0 (19.4-99.4)

The response was assessed by each investigator and confirmed by the central evaluation committee.

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, NE: not evaluated,

RR: CR+PR, DCR: CR+PR+SD

高血圧1例 (25%), 蛋白尿1例 (25%) を認め、SB群では腸炎1例 (25%) を認めたが、その1例は有害事象により中止となった。Grade 4の有害事象や治療関連死は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

本試験は症例集積が進まず、わずか8例での検討となったが、mCRCに対する後方ライン治療においてSB療法はRegoと比較し、OS、PFSとも優越性を示すことができない結果となった。SB療法についてわれわれが行った第Ⅱ相試験 (SAVIOR試験) の成績 (OS 8.6か月、PFS 3.7か月、DCR 67.9%) と比較しても劣る結果であった⁹⁾。SAVIOR試験では三次治療のみを対象としたが、本試験では三次治療以降の後方ライン全体を対象としており、SB群の4例中2例 (50%) は術後補助化学療法も含めると登録前にすでにフツ化ピリミジン製剤を含む治療が3サイクル以上行われており、さらにSB群で後治療に移行した症例は1例 (25%) にとどまった。フツ化ピリミジン製剤の頻回投与、後治療移行率が低かったことなどが、SB療法が後方ライン治療として十分な有効性を示すことができなかった要因と考えられる。

一方、Rego群では1例が長期にSDを維持できたことから、中央値で3.7か月のPFS、30か月を超えるOSが示され、CORRECT試験¹⁾と比べて良好な成績であった。

また、1例 (33%) は後治療としてトリフルリジン・チピラシル塩酸塩 (FTD/TPI) が投与されたことも影響している可能性がある。Regoの治療効果を予測するバイオマーカーとして確立したものは存在しないが、PSが良好な症例ほど治療効果が高いことが知られており¹⁰⁾、本試験は治療開始前のPS 0が2例 (50%)、PS 1が2例 (50%) であり、投与期間中にPS悪化を認めた症例はなかった。このような患者背景が比較的良好な治療成績につながった可能性も考えられる。

有害事象についてGrade 3/4の発現割合は、Rego群で手足症候群1例 (25%)、高血圧1例 (25%)、蛋白尿1例 (25%) など、SB群と比べて高い傾向が示された。しかしSB群では全Gradeで食思不振を3例 (75%) に認めた他、1例 (25%) がGrade 3の腸炎で有害事象により中止となった。なお、SAVIOR試験ではGrade 3/4の有害事象は食思不振20%、貧血17%、下痢10%であったことから⁹⁾、毒性のプロファイリングは異なるものの、SB療法はRegoとの比較において必ずしも毒性が軽度であったとはいえない。一方、Regoは先述のとおり欧米人と比べて日本人の有害事象発現頻度が高く、減量を要する割合も高い (減量割合: 日本人84.6% vs 日本人以外51.3%)⁵⁾ が、最近ではRegoの減量開始に関する第Ⅱ相試験の結果が海外 (ReDOS試験) や本邦 (REGOCC-12試験) から相次いで報告されており、通常量開始と比べて有効性

Table 3 Adverse events

	Regorafenib (n=4)						S-1 plus bevacizumab (n=4)					
	Grade			Any grade (%)	Grade ≥3 (%)	Grade			Any grade (%)	Grade ≥3 (%)		
	1	2	3			4	1	2			3	4
Laboratory findings												
Leukopenia	1	0	0	0	25	0	1	1	0	0	50	0
Neutropenia	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	25	0
Thrombocytopenia	3	1	0	0	100	0	2	1	0	0	75	0
Anemia	0	2	0	0	50	0	1	2	0	0	75	0
Albumin	1	1	0	0	50	0	2	1	0	0	75	0
Total bilirubin	2	0	0	0	50	0	0	1	0	0	25	0
AST (GOT)	0	1	1	0	50	25	2	0	0	0	50	0
ALT (GPT)	1	1	1	0	75	25	1	0	0	0	25	0
Alkaline phosphatase	1	2	0	0	75	0	3	0	0	0	75	0
Creatinine	2	0	0	0	50	0	1	0	0	0	25	0
Hyponatremia	1	0	1	0	50	25	1	0	0	0	25	0
Hyperkalemia	0	1	0	0	25	0	1	0	0	0	25	0
Hypocalcemia	2	0	0	0	50	0	2	0	0	0	50	0
Clinical findings												
Anorexia	2	0	0	0	50	0	2	1	0	0	75	0
Hypertension	0	1	1	0	50	25	0	1	0	0	25	0
Diarrhea	1	0	0	0	25	0	0	0	0	0	0	0
Proteinuria	0	1	1	0	50	25	0	0	0	0	0	0
Hand-foot syndrome	2	1	1	0	100	25	0	0	0	0	0	0
Hair removal	1	0	0	0	25	0	0	0	0	0	0	0
Weight loss	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	25	0
Colitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	25	25
Homonymous semi-blind	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	25	0
Fever	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	25	0
Stomachache	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	50	0

を落とすことなく安全に投与できる可能性が示された^{11,12)}。NCCN ガイドラインでも Rego の減量開始は選択肢の一つとして記載されており¹³⁾、Rego は本研究立案時よりも投与しやすくなったと考えられる。

また、FTD/TPI の開発も進み、プラセボと比較した第Ⅲ相試験 (RECOURSE 試験) の結果、主要評価項目である OS は FTD/TPI 群 7.1 か月、プラセボ群 5.3 か月 (HR: 0.68, $p < 0.001$) と有意に良好な結果が示された¹⁴⁾。本試験開始後、新たな後方ライン治療として 2014 年に承認されており、Rego と副作用のプロファイルが異なることから、Rego 投与が難しい場合には FTD/TPI が投与可能と考えられる。

後方ライン治療においては腫瘍縮小効果を期待することは難しく、病勢コントロールを維持しながら生存延長を得ることが目的となる。集積不良のためごく少数例の検討であり断定はできないが、既存治療と無作為化比較した本試験の結果、SB 療法は治療成績、有害事象とも既存治療と比べて優れた結果を示すことができなかった。実臨床においてあえてフッ化ピリミジン製剤の再投与である SB 療法が選択される余地は少ないと考えられる。

結 語

本試験は集積不良のためごく少数例の検討であり断定はできないが、mCRC に対する後方ライン治療として SB 療法は Rego との比較において有効性、安全性とも優れる傾向は示されず、推奨されない治療法と考えられた。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス: がん登録・統計. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) 大腸癌研究会/編: 大腸癌治療ガイドライン. 医師用 2019 年版, 金原出版, 東京, 2019.
- 3) Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, *et al*: Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* **129**(1): 245-255, 2011.
- 4) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, *et al*: CORRECT Study Group: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **381** (9863): 303-312, 2013.
- 5) Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y, *et al*: Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs* **33**(3): 740-750, 2015.

- 6) バイエル薬品株式会社: スチバーガ® 適正使用ガイド. 第6版.
- 7) Jeung HC, Rha SY, Cho BC, *et al*: A phase II trial of S-1 monotherapy in metastatic colorectal cancer after failure of irinotecan- and oxaliplatin-containing regimens. *Br J Cancer* **95**(12): 1637-1641, 2006.
- 8) Chen HX, Mooney M, Boron M, *et al*: Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI treatment referral center trial TRC-0301. *J Clin Oncol* **24**(21): 3354-3360, 2006.
- 9) Yoshida M, Takagane A, Miyake Y, *et al*: A phase II study of third-line combination chemotherapy with bevacizumab plus S-1 for metastatic colorectal cancer with mutated KRAS (SAVIOR study). *Oncology* **91**(1): 24-30, 2016.
- 10) バイエル薬品株式会社: スチバーガ錠 40 mg 使用成績調査最終報告書.
- 11) Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, *et al*: Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* **20**(8): 1070-1082, 2019.
- 12) Kudo T, Kato T, Kagawa Y, *et al*: Phase II dose titration study of regorafenib for patients with unresectable metastatic colorectal cancer that progressed after standard chemotherapy. *J Clin Oncol* **36**(4s): abstr 821, 2018.
- 13) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Colon Cancer (version 4.2018, October 19, 2018), 2018.
- 14) Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, *et al*: TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* **13**(10): 993-1001, 2012.