

進行・再発大腸癌に対する UFT/LV+CPT-11併用化学療法 の第I相試験 (OGSG-0303)

田村孝雄、茶屋原菜穂子、奥野達哉、
富田尚裕、岡村修、中田健、滝内比呂也、
川部伸一郎、後藤昌弘、加藤健志、古河洋

大阪消化管がん化学療法研究会(OGSG)

背景

- 現在、FOLFIRI、FOLFOXの新規抗癌剤+5-FU bolus+5-FU持続静注療法が進行大腸癌に対する標準的治療とされている。
- FOLFIRI、FOLFOXいずれのレジメンにおいても5-FUの持続静注が必要なため治療上の利便性に問題がある。
- そのため近年5-FUの持続静注を経口フツ化ピリミジン製剤に置き換えようという試みがなされてきており、さまざまな投与法が検討されている。

今回、大阪消化管がん化学療法研究会
Osaka Gastrointestinal Cancer
Chemotherapy Study Group (OGSG)では
CPT-11+UFT/LV併用療法の
多施設共同による第 I 相試験を行った。

<本試験参加施設>

大阪医科大学病院 第二内科
関西労災病院 外科、
箕面市立病院 外科
神戸大学病院 消化器内科

目的

- 進行・再発大腸癌を対象として、
CPT-11＋UFT／LV併用療法の至適用量を
推定するとともに、本療法の有効性および安全性を
検討する。

主要評価項目

安全性；有害事象（発現率およびその重症度）

副次的評価項目

抗腫瘍効果（奏効率）

➤ 選択基準

進行・再発大腸癌

- (1) 組織診または細胞診にて大腸癌の診断が得られた症例
- (2) RECIST基準を満たす測定可能病変を有する症例
- (3) 化学療法非施行例 (術後補助化学療法については6ヶ月以上経過)
- (4) 放射線治療非施行例
- (5) 年齢: 20歳以上、75歳未満
- (6) PS (ECOG scale) : 0-1
- (7) 投与開始日より3ヵ月以上の生存が期待される症例
- (8) 主要臓器(骨髄、肝、腎など)の機能が保持されている症例
 - ① $WBC \geq 4,000 /mm^3$ 、 $< 12,000/mm^3$
 - ② $Neu \geq 2,000 /mm^3$
 - ③ $Plt \geq 100,000/mm^3$ 、④ $Hb \geq 9.0g/dl$
 - ⑤ $GOT/GPT < ULN \times 2.5$
 - ⑥ $T.Bil \leq 1.5mg/dl$
 - ⑦ $Creatinine \leq ULN$
- (9) 病名告知を受けた本人より文書にて同意が得られた症例
- (10) 経口摂取が可能な症例

➤ 除外基準

- (1) 間質性肺炎あるいは肺線維症を有する症例(含 既往歴)
- (2) 治療を要する体腔液貯留を有する症例
- (3) 活動性の重複癌を有する症例、または異時性であっても無治療かつ無病期間が5年に満たない症例
- (4) 感染症、腸管麻痺・腸閉塞のある症例
- (5) 下痢(水様便)を呈する症例
- (6) コントロール不良の糖尿病症例
- (7) 試験施行に重大な支障を来すと判断される合併症を有する症例
- (8) 有症状の脳転移症例
- (9) 妊婦、授乳婦および妊娠している可能性またはその意志のある症例
- (10) 過去に重篤な薬物アレルギーを経験したことのある症例
- (11) 試験担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例

投与スケジュール

1コース(28~35日間)

day 1

day 15

CPT-11



UFT/LV

21日間経口投与

28~35日間を1コースとする。

➤ 投与量および症例数

投与量レベル	CPT-11投与量	UFT投与量*	LV投与量	症例数
レベル0	50mg/m ²	300mg/m ² /日	75mg/日	3-6
レベル1	75mg/m ²	300mg/m ² /日	75mg/日	3-6
レベル2	100mg/m ²	300mg/m ² /日	75mg/日	3-6
レベル3	125mg/m ²	300mg/m ² /日	75mg/日	3-6
レベル4	150mg/m ²	300mg/m ² /日	75mg/日	3-6

➤ 投与量レベルの移行

DLT発現症例数	措 置
0/3例	次の投与量レベルに移行
1/3例	同一投与量レベルに3例までの追加
1/6例	次の投与量レベルに移行
2/3例以上、2/6例以上	MTDと判断し、その後の症例追加は行わない

用量規制毒性(DLT)の定義

下記項目のうち少なくとも1つに該当する場合にDLTと判断する

- ・ Grade 4の白血球、好中球減少
- ・ Grade 3以上の血小板減少
- ・ Grade 3以上の非血液毒性(食欲不振、悪心・嘔吐は除く)
- ・ 有害反応により、第1コースのday15のCPT-11の投与を最大1週間延期してもスキップした場合
- ・ 有害反応により、第1コースのUFT/LVの投薬日数(21日間)が14日間未満になった場合

- ・ DLTの判定は1コースで行う。
- ・ 有害事象の判定はNCI-CTC version 2 に従う。

➤患者背景

性別	M/F	9/5
年齢(歳)	中央値	61.0(48-70)
P S	0/1	10/4
組織型	wel/mod/por/muc	6/7/1/0
前治療	なし/手術/手術+化療	1/9/4
転移巣	肝/肺/リンパ節/その他	10/4/3/2

➤ 有害事象 (第1コース 血液毒性)

グレード	レベル1 (n=3)				レベル2 (n=3)				レベル3 (n=3)				レベル4 (n=5)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Hb減少					1					1				2	1	
RBC減少																
WBC減少	1									1						1
Neu減少		1							1	1						1
PLT減少									1							

➤ 有害事象 (第1コース 非血液毒性)

グレード	レベル1 (n=3)				レベル2 (n=3)				レベル3 (n=3)				レベル4 (n=5)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
下痢						1			1				2		1	
腹痛						1							2			
口内炎	1															
食欲不振	2	1			1				1				1		1	
悪心	1				2								3		1	
嘔吐					1									1		
脱毛	1												3			
疲労	2				1				1				1		1	
便秘	1	1														
発疹	1															
流涙	1															
GOT上昇									1							
GPT上昇									1							
T-Bil上昇										1			1			
ALP上昇					1											
低カルウム血症													1			

➤ DLT発現状況

レベル	CPT-11 投与量(mg/m ²)	DLT
1	75	なし
2	100	なし
3	125	なし
4	150	#4-3 下痢(G3) #4-5 疲労(G3)

推奨用量

Level 4 (CPT-11 150mg/m²)にて
3例中2例にDLT出現

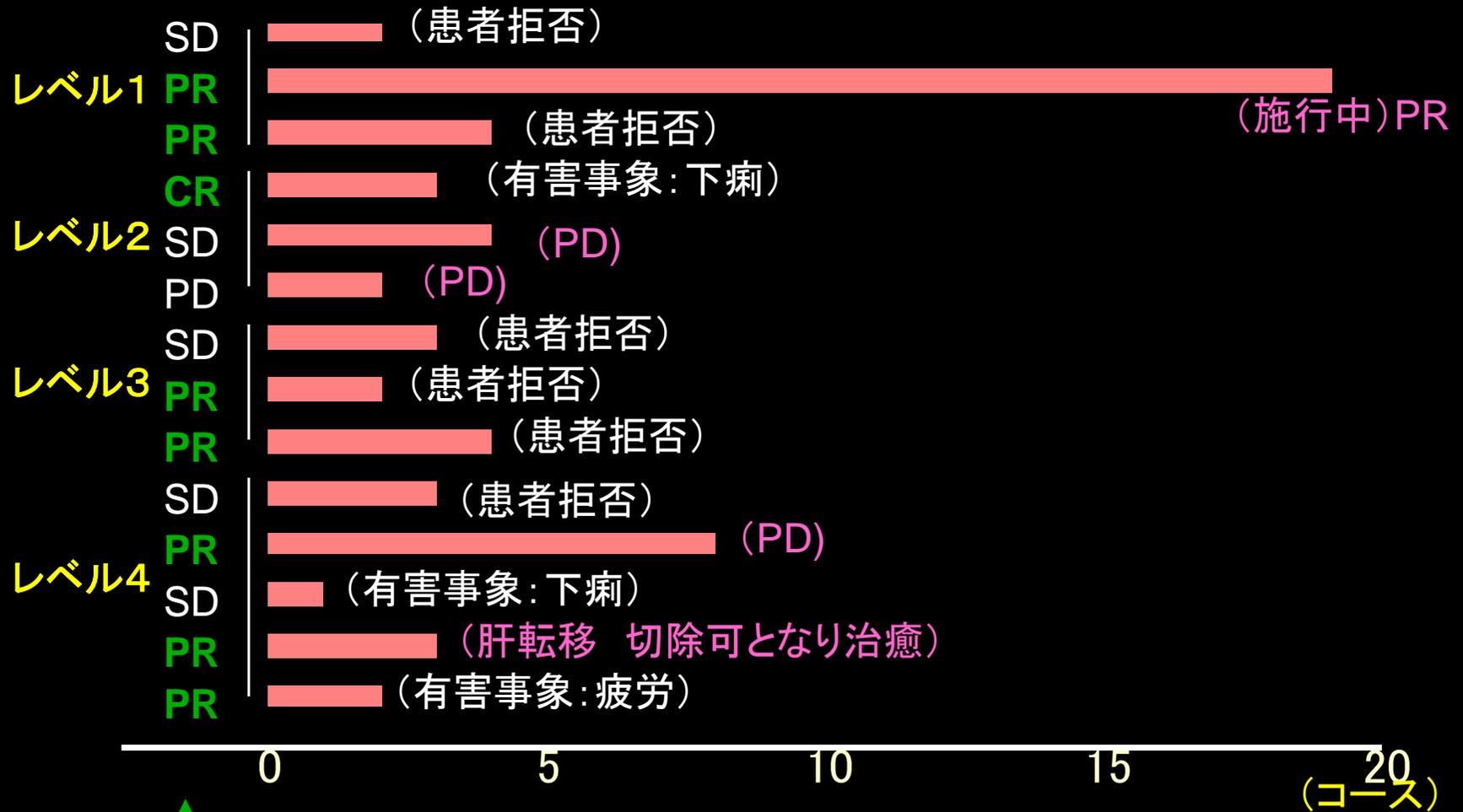


CPT-11の推奨投与量をレベル3
125mg/m²とした。

➤ 抗腫瘍効果

レベル	CPT-11投与量(mg/m ²)	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率(%)
1	75	0	2	1	0	0	66.7
2	100	1	0	1	1	0	33.3
3	125	0	2	1	0	0	66.7
4	150	0	3	2	0	0	60.0
全体		1	7	5	1	0	57.1

➤ 施行コース数と中止理由



↑
抗腫瘍効果

*** () が中止理由

- ・奏効率は57.1%と良好な抗腫瘍効果を示唆した。
- ・施行できたコース数の中間値は3(1~19)コースと多くはなく、治療中止理由として遷延する倦怠感や食欲不振等による患者拒否が42%(6/14)、有害事象中止が21%(3/14)と毒性に基づく中止が合計64%(9/14)と多い傾向にあった。

CPT-11投与後の食欲不振が出現しやすいコンディションで経口抗がん剤服用継続が患者の精神的負担になる可能性が示唆された(比較的強い患者拒否)。

CPT-11と経口抗がん剤の併用においては持続するグレード1~2の食欲不振や倦怠感等のコントロールが治療の継続のために必要と思われる。

まとめ

- ・UFT/LV(21日間服用)、CPT-11(day1,15投与)併用療法の推奨用量を決定した(レベル3)。
- ・本療法では良好な抗腫瘍効果を示唆した。
- ・治療継続のために食欲不振や倦怠感等のコントロールの必要性が示唆された。
- ・現在、第II相試験の症例集積が終了しデータ解析中である。