

化学療法既治療の治癒切除不能進行・ 再発大腸癌に対するL-OHP+5FU/I-LV (mFOLFOX6)療法の第II相臨床試験 (OGSG 0505)

後藤昌弘¹、瀧内比呂也¹、佐藤太郎²、上田眞也²、村田幸平² 井出
義人²、松岡正樹²、加藤健志²、木村文彦²、石田秀之²、岩本慈能²、
田村孝雄²、福永睦²、下川敏雄²、古河洋²

¹大阪医科大学第2内科

²大阪消化管がん化学療法研究会 (Osaka Gastrointestinal
Cancer Chemotherapy Study Group: OGSG)



【目的】化学療法既治療の切除不能進行・再発大腸癌に対するmFOLFOX6療法の有効性と安全性の検討を目的として、大阪消化管がん化学療法研究グループ(OGSG)に所属する10施設による多施設共同第 相試験を実施した。Primary endpointは奏効率、Secondary endpointは安全性、Feasibility(、奏効期間、生存期間とした。測定可能病変を有し、PS0～2で前化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌症例を対象とした。

【結果】2005年7月から2007年4月までに目標症例数の50例が登録され、不適格症例1例を除く49例を対象に解析を行った。内訳は男31例、女18例、PS(0:28例、1:21例、2:0例)、年齢中央値64歳(34-75)であった。抗腫瘍効果は、PR7例、SD22例、PD16例、NE4例で、奏効率は14.3%(7/49)であった。投与サイクル数は、中央値6コース(1-22)であった。主なGrade3以上の血液毒性は、白血球減少2例(4.1%)、好中球減少15例(30.6%)であり、Grade1以上の非血液毒性は、末梢神経症状29例(59.2%)、下痢9例(18.4%)、嘔吐9例(18.4%)、過敏症1例(2.0%)であった。

【結語】mFOLFOX6は国内においても2nd-line以降の治療として有効かつ安全であると考えられる。

背景

治癒切除不能進行・再発大腸癌に対しては持続静注による5FU/I-LV療法をベースにCPT-11やL-OHPを併用するFOLFIRI療法やFOLFOX療法が世界標準である。またFOLFOX療法の2日目の静注5FUを省略するFOLFOX6も欧米で汎用されている。またTournigandらはFOLFOXとFOLFIRIの投与順序を比較する試験(FOLFIRI FOLFOX6 vs FOLFOX6 FOLFIRI)を行い、MSTは同等であるもののFOLFIRI FOLFOX6の方が2nd-lineにおけるPFSや抗腫瘍効果、QOL改善効果が有意に高く、かつ2nd lineへの移行率が高いことを報告している。さらに現在は副作用の点からL-OHP(100mg/m² 85mg/m²)に減量したmFOLFOX6が汎用されている。



治癒切除不能進行・再発大腸癌の既治療例に対するmFOLFOX6療法の本邦における安全性および有効性をprospective に検討した。

目的

フッ化ピリミジン系の化学療法歴を有する、治癒切除不能・再発大腸がんに対する mFOLFOX6療法 の安全性、有効性を評価する。

評価項目

主評価項目：抗腫瘍効果(奏効率、腫瘍安定化率、奏効期間)

副評価項目：安全性；有害事象

Feasibility; Feasible症例割合

生存期間

相対用量強度

適格規準

治癒切除不能・再発大腸がんに対してフッ化ピリミジン系抗癌剤の単独・併用化学療法歴があること。(L-OHPを含む治療歴がない症例)

測定可能病変を有する症例。

Performance Status (ECOG scale) が0、1、2であること。

満年齢20歳以上75歳以下であること。

十分な主要臓器機能が保持されていること。

WBC 4,000 /mm³ かつ 12,000 /mm³, PLT 100,000 /mm³,
AST/ALT < 施設正常上限x2.5l, T-Bil 1.5 mg/dl, Cre 施設正常値上限

重篤な合併症を有さないこと。

投与開始日より12週以上の生存が期待できる症例

患者本人から文書による同意が得られていること。

除外基準

治療を要する体腔液貯留を有する症例

活動性の重複癌を有する症例

末梢神経障害を有する症例

臨床上問題となる感染症を有する症例

下痢を呈する症例

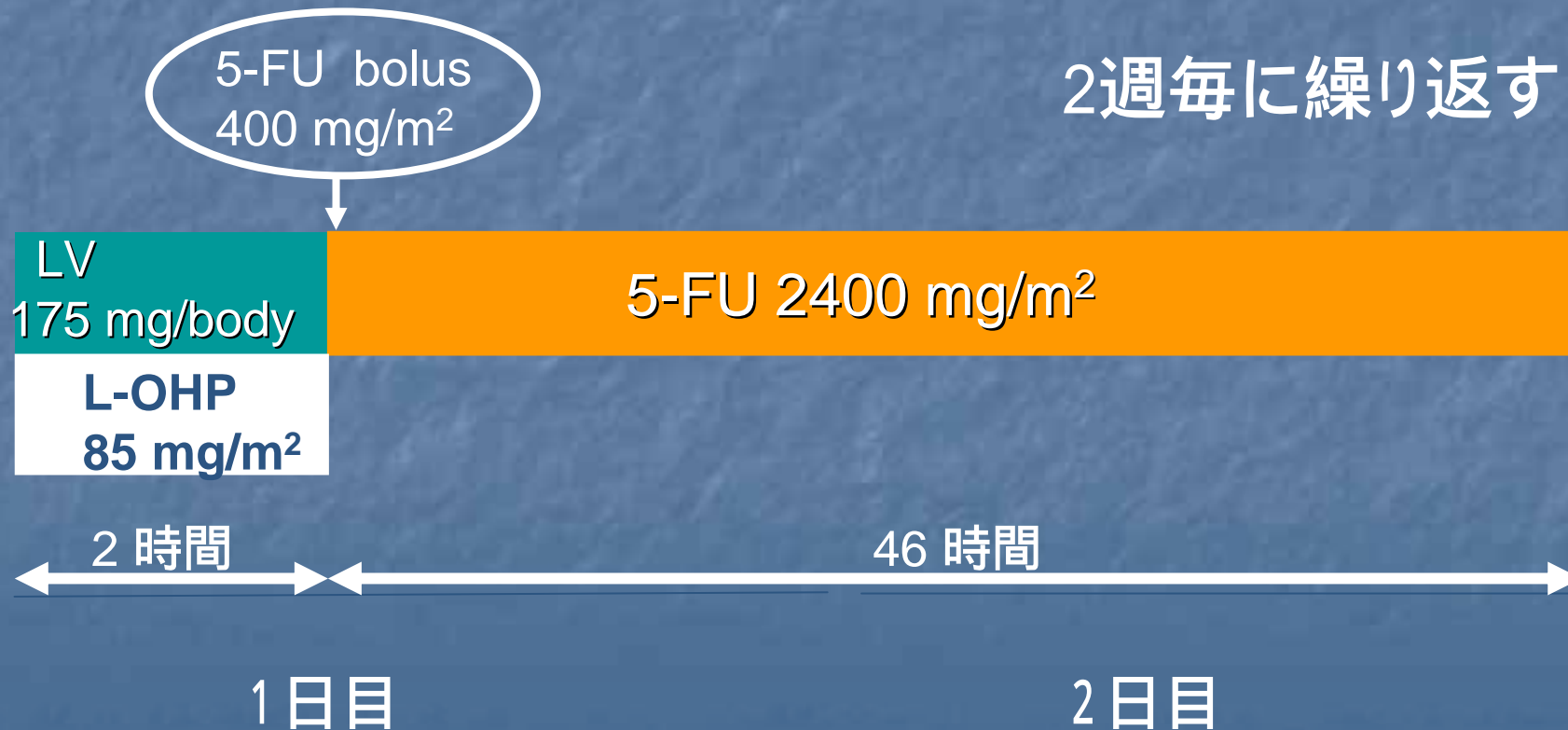
重篤な合併症を有する症例

妊婦、授乳婦および妊娠の可能性または授乳希望の症例

担当医師が不適當と判断した症例

治療方法(mFOLFOX 6療法)

2週間を1コースとして、下記の投与量および投与スケジュールで可能な限り増悪確定まで繰り返す



投与延期・減量規定

投与直前に以下の条件を満たさない場合、投与を延期する

- ▶ 白血球数 3,000 / μ l、かつ血小板数 75,000 / μ l であること。
- ▶ 感染を疑わせる発熱(38.0 以上)がない。
- ▶ 食欲低下、悪心、嘔吐を除く非血液毒性が Grade 2以下であること。
- ▶ 下痢がないこと。

以下の場合、以下の基準に従い減量して次回の投与を行う

L-OHP 5FU(急速) 5FU(持続)

Grade 3以上の白血球、好中球、
血小板減少および非血液毒性

65 mg/m² 300 mg/m² 2000mg/m²

Grade 2の末梢神経毒性

65 mg/m² 変更無し 変更無し

- ▶ 2週間以上の投与延期が必要な場合試験を中止する。
- ▶ Grade 3 の神経障害を認めた場合およびPSが3に悪化した場合は、試験を中止する。

評価方法

有害事象発生割合と程度

NCI-CTC ver.2.0 日本語訳 JCOG版を用いる。

末梢神経障害に関しては、「Neurotoxicity Criteria of DEBIOPHARM」に従って判定する。

「治療1コース」、および「全コース」において、有害事象の最悪 gradeの割合を算出する。

奏効率

RECISTに従って抗腫瘍効果を評価し測定可能病変を有する全適格例のうち最良総合効果CR・PRのいずれかである症例の割合。

腫瘍安定化率

測定可能病変を有する全適格例のうち最良総合効果CR・PR・SDのいずれかである症例の割合。

生存期間

治療開始日より最終生存確認日・死亡日をイベントとして、Kaplan-Meier法による期間を解析する。

症例背景

n = 49

性別； 男性 / 女性	31 / 18
年齢； 中央値 (範囲)	64 (34-75)
PS (ECOG)； 0 / 1 / 2	28 / 21 / 0
原発切除； あり / なし	46 / 3
術後補助化学療法； あり / なし	29 / 20
組織型； 高分化型 / 中分化型/粘液/その他	22 / 23/2/2
転移巣； 肺 / 肝 / リンパ節 / その他	31 / 22 / 21 / 10
初発時stage； II/ IIIa / IIIb / stageIV	3 / 8 / 6 / 32

投与実施状況

総投与コース数	344
投与コース中央値(範囲)	6(1-22)
Dose Intensity	63.5 mg/m ² /コース
Relative Dose Intensity(L-OHP)	74.7 %
	100 % = 85 mg/m ² /コース

投与延期 を行った、コース数： 29.9% (103/344)

症例数： 85.7% (42/49)

減量投与 を行った、コース数： 29.7% (102/344)

症例数： 40.8% (20/49)

前治療内容

レジメン数

術後補助療法(UFT/LV)のみ	: 2例
1レジメン	: 29例
2レジメン	: 16例
3レジメン	: 2例

主なレジメン

UFT/LV	: 11例	5FU+LV	: 7例
S-1	: 10例	FOLFIRI	: 3例
IFL	: 10例	CPT-11	: 3例
UFT/LV+CPT-11	: 9例	その他	: 7例
S-1+CPT-11	: 7例		

前治療CPT-11; あり / なし

33 / 16

有害事象 (1コース目の血液毒性)

Grade (NCI-CTC ver.2.0)

	1	2	3	4	All Grade	Grade 3
白血球	6	9	0	0	31%	0%
好中球	5	7	4	0	33%	8%
ヘモグロビン	15	4	0	0	39%	0%
血小板	12	2	0	0	29%	0%

有害事象 (全コースでの血液毒性)

Grade (NCI-CTC ver.2.0)

	1	2	3	4	All Grade	Grade 3
白血球	11	20	2	0	67%	4%
好中球	6	13	13	3	71%	33%
ヘモグロビン	20	4	1	0	51%	2%
血小板	17	9	2	0	57%	4%

有害事象 (1コース目での非血液毒性)

	1	2	3	4	All Grade	Grade 3
疲労	4	0	0	0	8%	0%
末梢神経障害	11	0	0	0	22%	0%
口内炎	1	0	0	0	2%	0%
食欲低下	6	2	1	0	18%	2%
悪心	9	4	0	0	27%	0%
嘔吐	2	2	1	0	10%	2%
下痢	1	2	2	0	10%	4%
AST	3	0	0	0	6%	0%
ALT	2	1	0	0	6%	0%
T.bil.	1	0	0	0	2%	0%

有害事象 (全コースでの非血液毒性)

	1	2	3	4	All Grade	Grade 3
疲労	7	1	0	0	16%	0%
脱毛	3	2	0	0	10%	0%
末梢神経障害	19	8	2	0	59%	4%
アレルギー	1	0	0	0	2%	0%
咽頭違和感	1	0	1	0	4%	2%
口内炎	7	1	1	0	18%	2%
食欲低下	13	6	2	0	39%	0%
悪心	13	6	0	0	39%	0%
嘔吐	5	2	2	0	18%	4%
下痢	3	2	4	0	18%	2%
AST	5	0	0	0	10%	0%
ALT	2	1	0	0	6%	0%
T.bil.	3	1	0	0	8%	0%

耐用性(本療法の施行完遂性); Feasible 症例割合

- ・Feasible症例 : 第3コース目のday1でL-OHPが2回投与されている症例
 - ・Feasible症例割合: feasible症例/登録例より不適格・毒性以外の脱落例を除いた症例
-

Feasible 症例割合:91.7% (44/48)

早期死亡例(最終投与日より30日以内の死亡)

1例 (2%)

症例:

66歳女性 根治術不能進行大腸癌; 腹膜、大動脈周囲リンパ節

2コース最終投与28日後、原病増悪 による。

腫瘍縮小効果 (RECIST)

全体: n=49

CR	PR	SD	PD	NE	奏効率	腫瘍安定化率 (PR+SD)
0	7	31	11	0	14.3 %	77.6 %

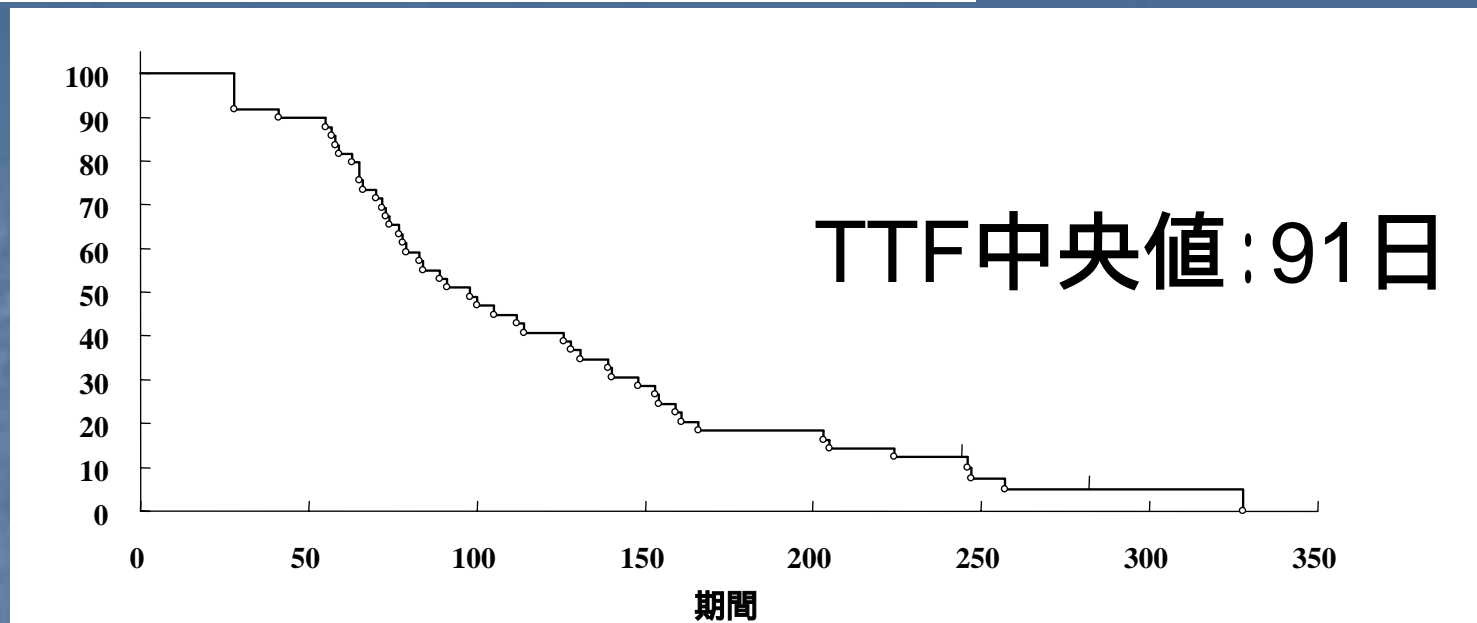
前治療にCPT-11有り: n=33

0	3	22	8	0	9.0 %	75.8 %
---	---	----	---	---	-------	--------

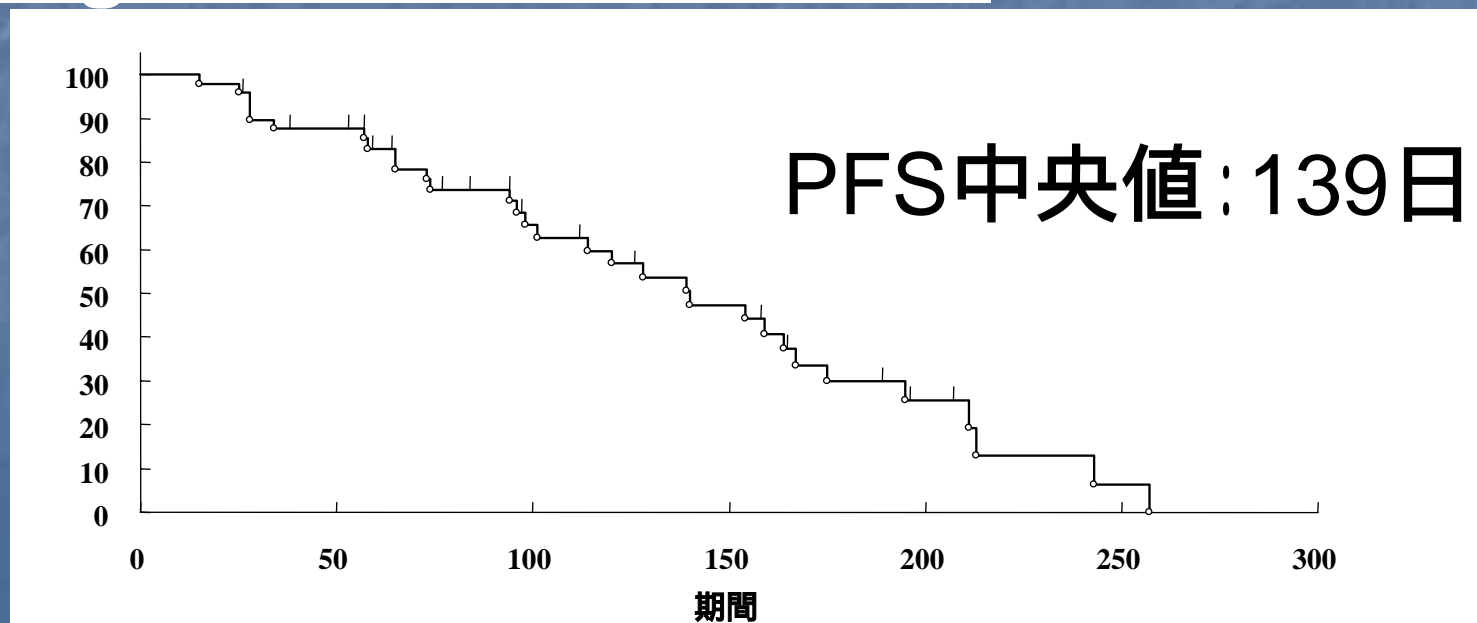
前治療にCPT-11無し: n=16

0	4	9	3	0	25.0 %	81.3 %
---	---	---	---	---	--------	--------

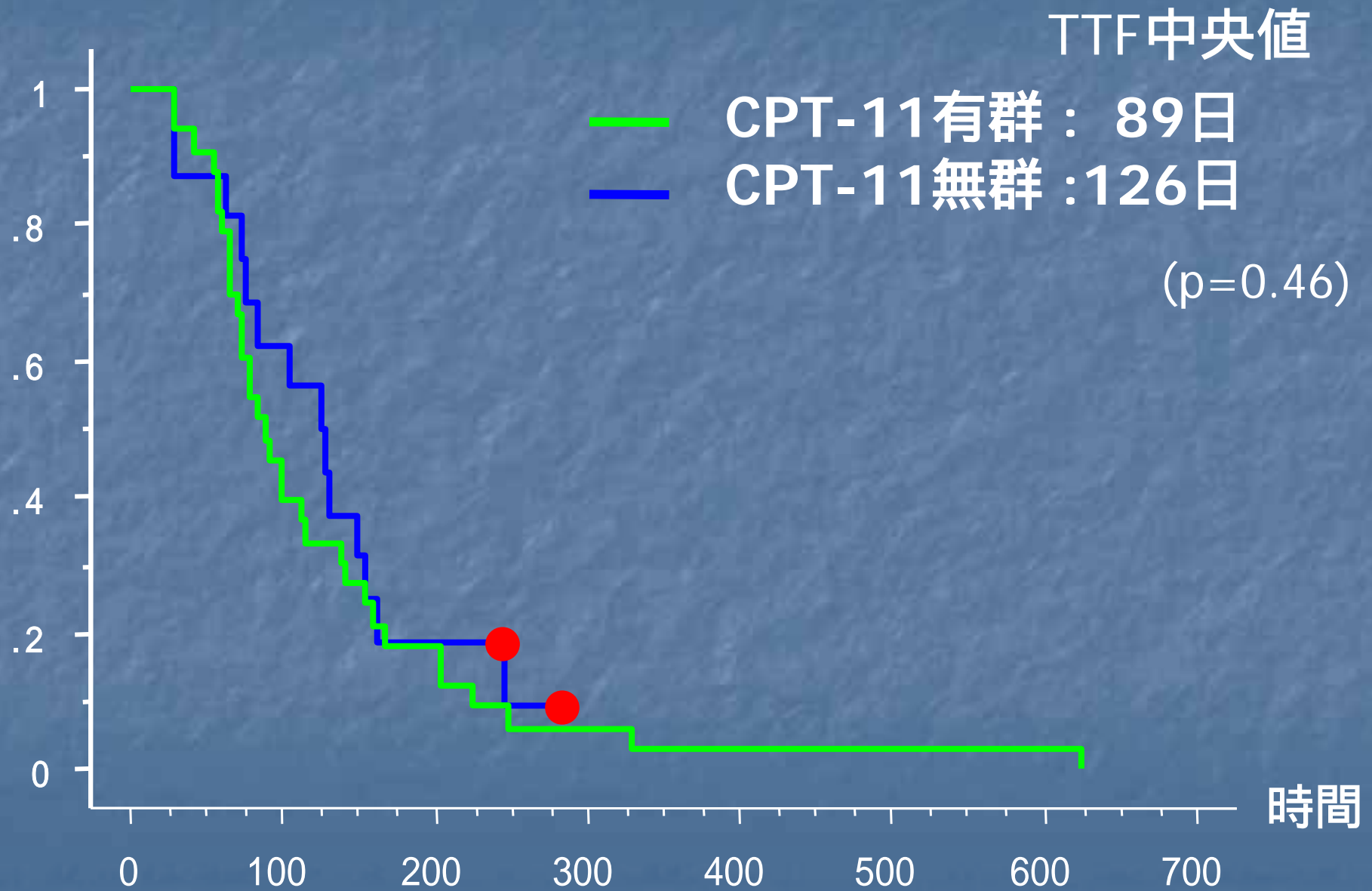
Time to Treatment Failure



Progression Free Survival

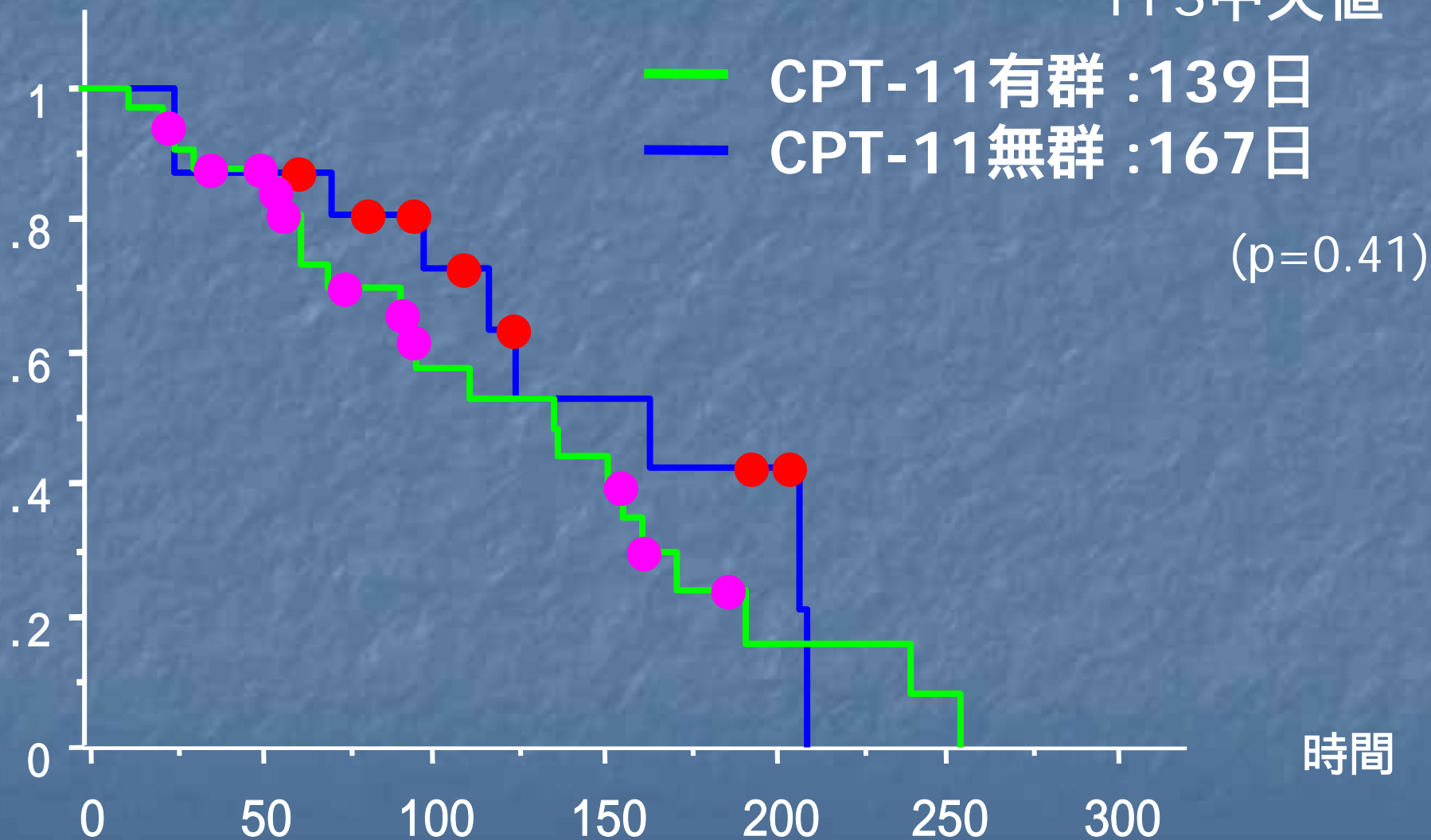


Time to Treatment Failure(前治療CPT-11有無別)



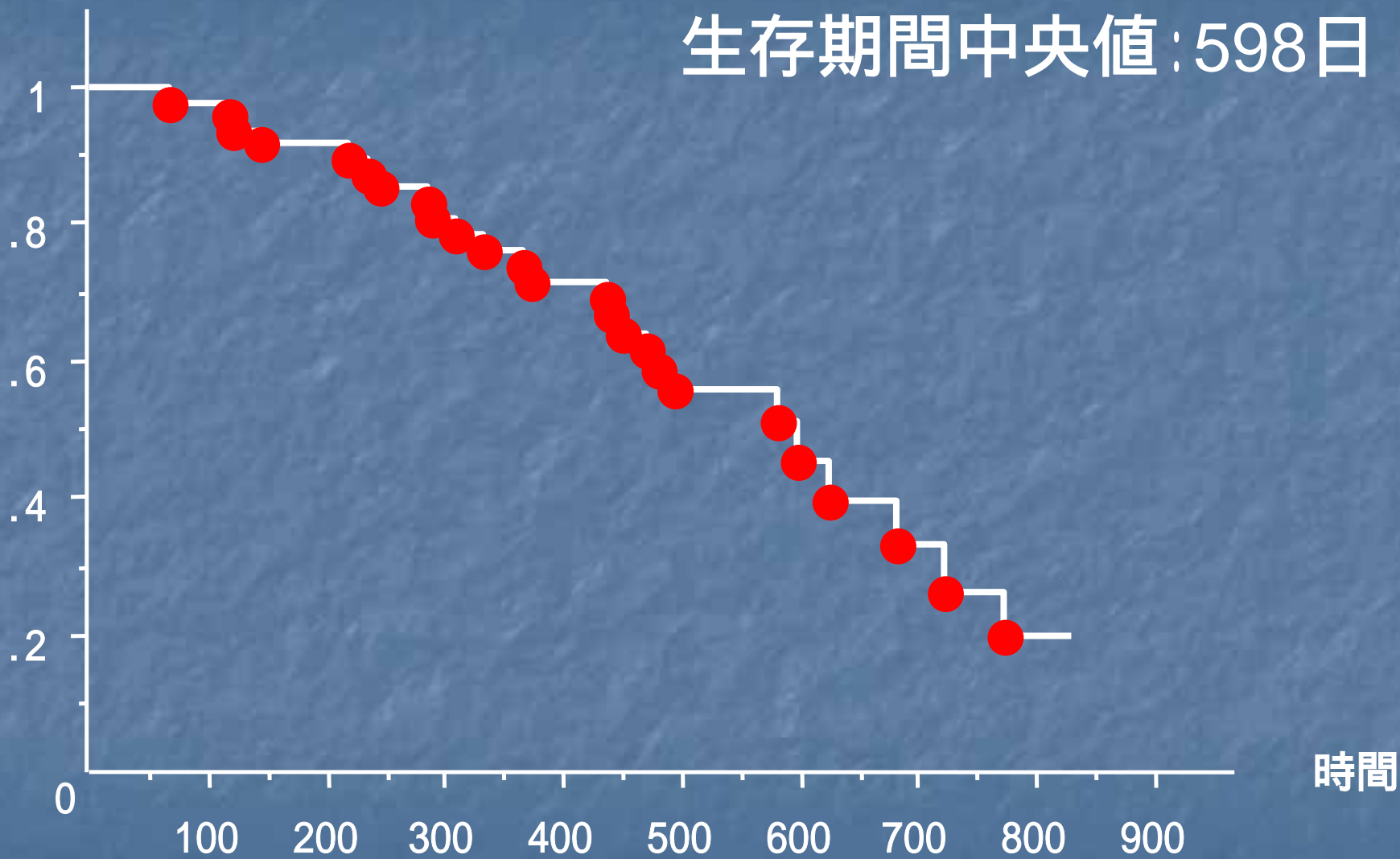
Progression Free Survival(前治療CPT-11有無別)

PFS中央値



Overall Survival

生存期間中央値: 598日



結語・結論

化学療法既治療例の治癒切除不能進行・大腸癌に対する mFOLFOX6 について、効果・安全性を主評価項目とした prospective study を行った。

投与延期は29.9%,減量投与は29.7%に認めたが、L-OHPの Relative Dose Intensityは74.7%であった。

Feasible 症例割合は91.7% であった。

治療関連死亡はなく、重篤な有害事象も低頻度であった。

奏効率は 14.4% であり、PR+SDは77.6%であった。



化学療法既治療例の治癒切除不能進行・大腸癌に対する mFOLFOX6 の有効性および安全性が示唆された。
