



FOLF0X療法に伴う、末梢神経症状に対する  
カルバマゼピンの有効性および安全性を検討する  
第2相臨床試験（OGSG 0603 study）

村田 幸平<sup>1)</sup> 大辻 俊雄<sup>2)</sup> 加藤 健志<sup>3)</sup> 三宅 泰裕<sup>3)</sup>  
更屋 勉<sup>2)</sup> 松岡 正樹<sup>2)</sup> 福永 睦<sup>4)</sup> 古河 洋<sup>4)</sup>

市立吹田市民病院 外科<sup>1)</sup> 土庫病院 内科<sup>2)</sup>  
箕面市立病院 外科<sup>3)</sup> 市立堺病院 外科<sup>4)</sup>



## 背景

- FOLF0X (L-OHP+5FU+I-LV)は進行再発大腸癌の標準治療法である<sup>\*1,2</sup>。
- L-OHPの主な副作用は神経毒性である。
- 神経毒性はL-OHPの代謝物が電位作動型Naチャンネルに作用することで引き起こされると考えられている<sup>\*3</sup>。
- カルバマゼピンはNaチャンネルを阻害する薬剤の1つである<sup>\*4</sup>。
- カルバマゼピンの神経毒性阻害効果を確認するRandomized phase II 試験が行われた。しかし少数例のため、カルバマゼピンの有効性は明らかになっていない<sup>\*5</sup>。

\*1 de Gramont A, et al. J Clin Oncol 2000,18, 2938-2947

\*2 Gracchetti S, et al. J Clin Oncol 2000,18, 136-147

\*3 Grolleau F, et al. J Neurophysiol 2001, 85, 2293-2297

\*4 Adelsberger H, et al. Eur J Pharmacol 2000, 406, 25-32

\*5 Delius, et al. Invest New Drugs 2007,25,173-180



# オキサリプラチンによる 末梢神経症状

## ■ 急性神経症状

L-OHP投与中・直後発現。発現頻度は高い。  
一過性の症状で、低温との接触により誘発あるいは悪化する。  
症状は四肢のほか、口の周囲、舌、咽頭喉頭にも現れる。

## ■ 持続性神経症状：

サイクル数の増加とともに発現頻度は高くなり、症状が持続する。  
初期には四肢の知覚異常が延長し、続いて末梢の知覚異常による機能不全となる。  
機能不全になると、回復は遅く、QOLに大きな影響を与える。



# 目的と評価項目

## ■ 目的

FOLFOX療法により引き起こされる持続性神経症状に対するカルバマゼピン予防投与の有効性(軽減・予防)・安全性を検討する。

## ■ 評価項目

主要評価項目:

**L-OHPの累積投与量500mg/m<sup>2</sup>時点の持続性神経症状発現率**

(各クールの前投与開始前に末梢神経症状の具体的な症状と重症度についてアンケートを実施し、別途、集計)

副次評価項目:

- 1.TTF : time to treatment failure
- 2.急性・持続性神経症状の発現頻度
- 3.L-OHP 総投与量中央値
- 4.RECIST測定可能病変を有する症例については抗腫瘍効果



# 症例数の設定根拠

L-OHPの累積投与量  $500\text{mg}/\text{m}^2$ を超えた時点での持続性神経症状発現率は、75-85%。

カルバマゼピンによって40-50%の発現率に減少すると仮定。

期待有効率 = 50%

閾値有効率 = 70%

$\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.8$  (Fischer exact test) とすると、  
29例が必要となる。

登録例のうち、6サイクルの投与継続率を80%と仮定、  
脱落などを考慮し、予定症例を35例とした。



# 対象患者の選択基準

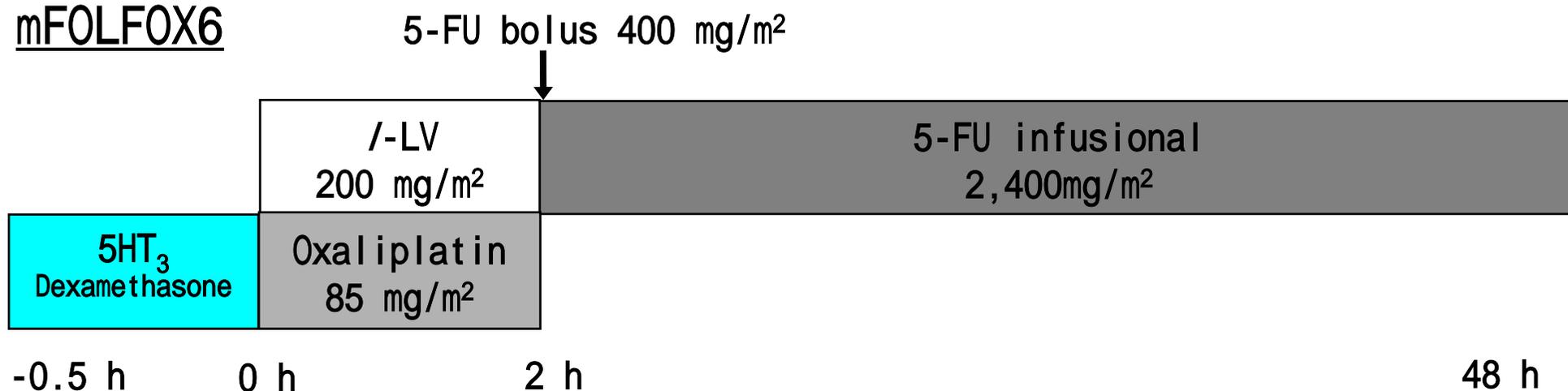
1. 病理組織学的に結腸・直腸癌である症例
2. L-OHPによる前治療がない症例
3. 経口摂取が可能な症例
4. 20歳以上、75歳以下の症例
5. 12週以上の生存が期待できる症例
6. ECOG PS 0-2である症例
7. 臓器機能が保たれている症例
  - WBC 3,000 - 12,000/mm<sup>3</sup>
  - Neut 1,500/mm<sup>3</sup> 以上
  - PLT 100,000/mm<sup>3</sup>以上
  - T-Bil 施設基準値上限の1.5倍以下
  - AST/ALT 施設基準値上限の2.5倍以下
  - ALP 施設基準値上限の2.5倍以下
  - Ccr 施設基準値上限以下
8. 文書による説明と、本人の署名による同意が得られている症例

# 投与方法

## カルバマゼピン：

- 1日量200mgを2回に分割経口投与し、FOLF0X投与日から各サイクル7日間服用する。
- カルバマゼピンの投与はFOLF0X療法終了まで行う。
- 症状により800mgまで徐々に増量することが出来る。
- ふらつき等の症状が認められた場合は100mgに減量する。

## mFOLF0X6





## 患者背景

---

性別：	男/女	26/9
年齢：	中央値 [ 範囲 ]	65 [ 38 – 74 ]
PS(ECOG)：	0 / 1	30 / 5
測定可能病変：	Yes / No	18 / 17
組織型：	wel / mod / por / muc	7 / 25 / 2 / 1
転移：	Yes / No	31/4
部位：	肝 / 肺 / リンパ節 / その他	17 / 9 / 7 / 8
前化学療法：	無/ 有	12/23

---



# 投与状況

---

## サイクル数

全サイクル

277

中央値[範囲]

8 [1 ~ 18]

## L-OHP累積投与量

中央値[範囲] (mg/m<sup>2</sup>)

680 [85 ~ 1530]

L-OHP 500mg/m<sup>2</sup>(症例数)

26/35 (74.3%)

---



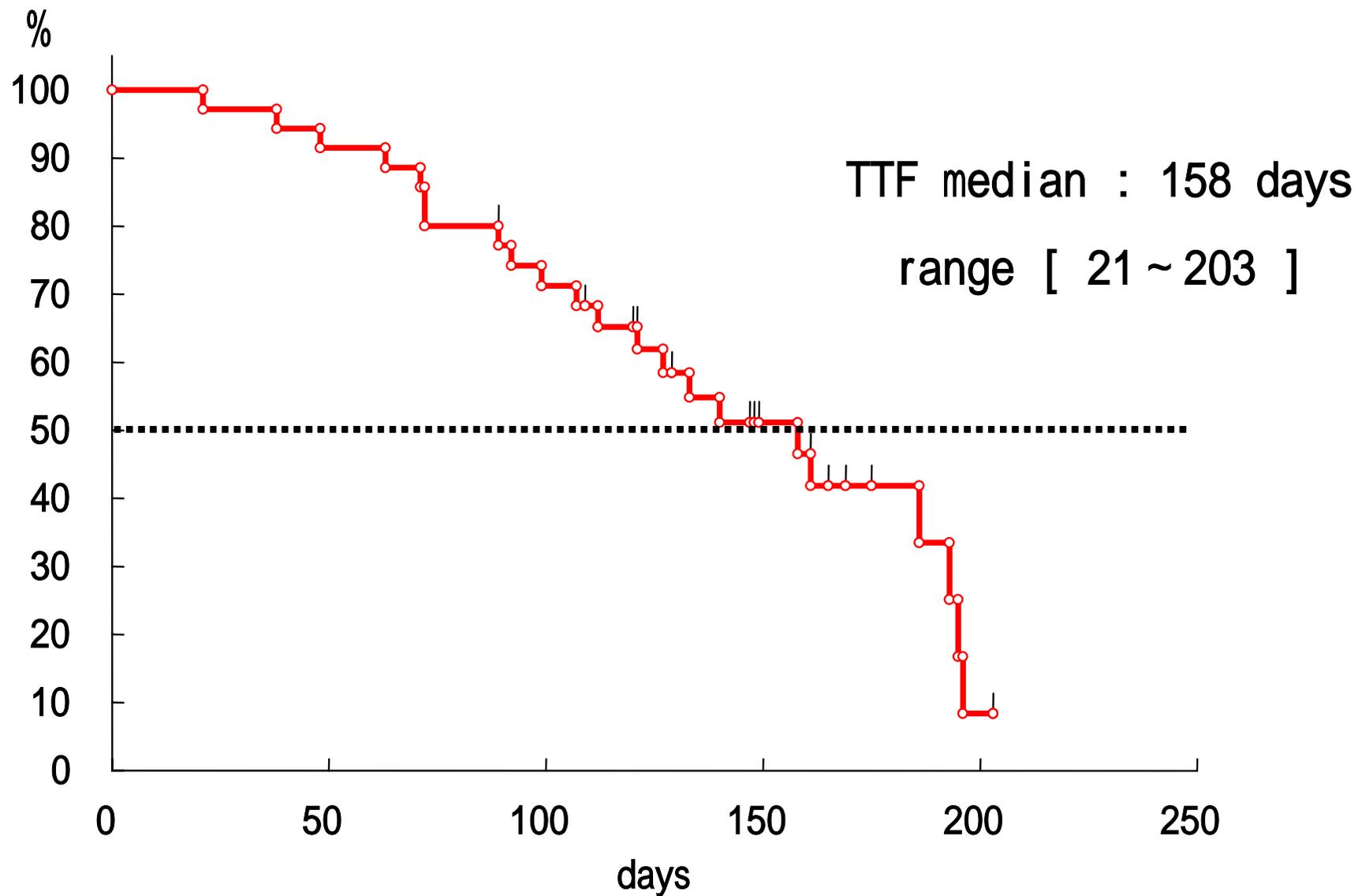
## 末梢神経症状発現率 (L-OHP 累積投与量500mg/m<sup>2</sup>)

Grade	症例数	発現率
G0	10	-
G1	11	42.3 %
G2	4	15.4 %
G3	1	3.8 %
合計	26*	61.5 %

- \* 9例はL-OHP累積投与量 500mg/m<sup>2</sup>に達する前に治療中止。  
median 340mg/m<sup>2</sup> [range 85-425mg/m<sup>2</sup>]  
中止理由は、血液毒性2例、末梢神経症状1例、消化器毒性1例、経済的事情1例、PD4例。



# 治療成功期間 (TTF)





# 有害事象の評価基準

- 神経症状 - 感覚性について、「持続性」および「急性」に分類し、下記DEB-NTCに従って判定し、その頻度・程度およびその回復性を評価する。

## DEB-NTC

Grade1: 神経症状の持続期間が7日間未満

Grade2: 神経症状の持続期間が7日間以上

Grade3: 日常生活に支障をきたす機能障害の発現

- その他: CTCAE ver3.0

# 有害事象

N=35	Grade				
	1	2	3	4	G3
ヘモグロビン	54.3%	5.7%	0%	0%	0%
白血球	42.9%	25.7%	8.6%	2.9%	11.5%
好中球	37.1%	20.0%	17.1%	11.4%	28.5%
血小板	51.4%	17.1%	0%	0%	0%
発熱性好中球減少	0%	0%	2.9%	0%	2.9%
持続性神経症状	25.7%	31.4%	17.1%	-	17.1%
急性神経症状	51.4%	11.4%	0%	-	0%
悪心	37.1%	25.7%	2.9%	0%	2.9%
嘔吐	8.6%	14.3%	0%	0%	0%
食欲不振	37.1%	34.3%	2.9%	0%	2.9%
疲労	8.6%	8.6%	0%	0%	0%
下痢	8.6%	0%	2.9%	0%	2.9%
アレルギー	5.7%	0%	0%	0%	0%
ふらつき	5.7%	0%	0%	0%	0%

Maximum toxicity per patient.



# 抗腫瘍効果

	CR	PR	SD	PD	Total	Response rate
全体	0	7	9	2	18	38.8%
前化学療法 無	0	5	2	0	7	71.4%
前化学療法 有	0	2	7	2	11	18.2%

(測定可能病変無の17例を除く)



## non-PD症例の治療中止理由

中止理由	症例数	(%)	備考
末梢神経症状	5	19.2 %	
治療予定終了	6	23.1 %	
切除	5	19.2 %	
血液毒性	4	15.4 %	
治療変更	2	7.7 %	FOLFIRI+Bev 1例 免疫療法 1例
過敏症	2	7.7 %	
消化器毒性	1	3.8 %	食欲不振
経済的事情	1	3.8 %	



考察

L-OHPの累積投与量500mg/m<sup>2</sup>時点の  
末梢神経症状の発現率

	OGSG 0603	GameLin* <sup>1</sup>		Nagase* <sup>2</sup>
レジメン	mFOLFOX6	FOLFOX4 FOLFOX6 FUFOX		mFOLFOX6 FOLFOX4
症例数	26	96	65	39
支持療法	カルバマゼピン	Ca/Mg	None	Ca/Mg
全Grade (%)	61.5	51	86	48.7
Grade2 (%)	15.4	5	34	10.3
Grade3 (%)	3.8	0	20	0

\*1 Clin Cancer Res. 10, 4055-4061, 2004

\*2 Annual Meeting of the Japan Society of Clinical Oncology PD5-4, 2007



考察

有効性

	OGSG 0603	N9741*1	Nagase*2
レジメン	mFOLFOX6	FOLFOX4	mFOLFOX6
ライン数	1st or 2nd	1st	1st
症例数	12 ( 1 <sup>st</sup> Line ) 23 ( 2 <sup>nd</sup> Line )	267	50
支持療法	カルバマゼピン	None	Ca/Mg
TTF 中央値	5.6mo.	5.8mo.	5.8mo.
奏効率	38.8% 71.4%(1 <sup>st</sup> Line)	45%	48%

\*1 J Clin Oncol 22, 23-30, 2004

\*2 Annual Meeting of the Japan Society of Clinical Oncology PD5-4, 2007



考察

50%の症例に末梢神経症状が  
発現した時のL-OHPの総投与量

	支持療法	Grade1	Grade2
N9741*1	-	250mg/m <sup>2</sup>	750mg/m <sup>2</sup>
Nagase*2	Ca/Mg	595mg/m <sup>2</sup>	935mg/m <sup>2</sup>
OGSG0603	加バマゼピン	340mg/m <sup>2</sup>	765mg/m <sup>2</sup>

Total oxaliplatin doses (mg/m<sup>2</sup>)

\*1 J Clin Oncol 22, 23-30, 2004

\*2 Annual Meeting of the Japan Society of Clinical Oncology PD5-4, 2007



## 考察

# non-PD症例の治療中止理由

	OGSG 0603	N9741* <sup>1</sup>	Nagase* <sup>2</sup>
<u>末梢神経症状</u>	<u>19.2 %</u>	<u>23%</u>	<u>27%</u>
血液毒性	15.4 %	23%	18%
切除	19.2 %	9%	12%
過敏症	7.7 %	7%	15%
患者拒否	7.7 %	29%	15%
その他*	30.8 %	9%	12%

\* 治療予定終了6例、治療変更2例。

\*1 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract - No. 182

\*2 Annual Meeting of the Japan Society of Clinical Oncology PD5-4, 2007



## まとめ

- 神経症状による治療中止は19.2%であり、従来の報告と同程度であった。
- TTFは5.6ヶ月、奏効率は38.8%であり、従来の報告と同程度であった。
- Oxaliplatinの累積投与量中央値は680mg/m<sup>2</sup>、サイクル中央値は8サイクルであった。
- カルバマゼピン併用におけるOxaliplatinの累積投与量500mg/m<sup>2</sup>を超えた時点での神経症状発現頻度は61.5%であった。
- カルバマゼピンによる重篤な副作用は認められなかった。

## 結語

- 現段階では、カルバマゼピンがFOLF0X療法に伴う末梢神経症状を軽減・予防するという確証は得られていない。
- 今後、アンケートの結果を詳細に検討する予定である。