

# はじめに

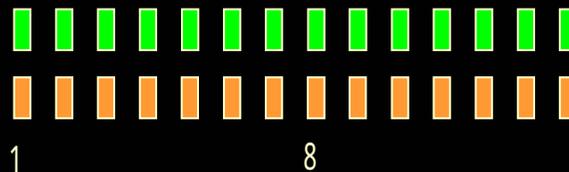
欧米より TEGAFIRI (CPT-11 250 mg/m<sup>2</sup>, UFT 250 mg/m<sup>2</sup>, LV 90 mg/day) の有効性が報告されている。

今回、日本で許容される最大の投与量で TEGAFIRI を行い、その完遂性、安全性、有効性を検討した。

## TEGAFIRI

LV 90 mg/day  
UFT 250 mg/m<sup>2</sup>/day

CPT-11 250mg/m<sup>2</sup> 90min



RR 31.0 %  
TTP 5.75 M  
OS 15.4 M

Every 3weeks

J.-Y.Douillard ASCO (2004) #3545

## 試験の種類

耐用性臨床試験

## 目的

進行・再発大腸癌を対象として、UFT/LV + CPT-11 併用療法の治療完遂性、安全性およびその有効性を検討する。

進行・再発大腸癌を対象

## 主要評価項目

完遂率 80%以上)  
よびその重症度)

治療完遂性(治療  
安全性(有害事象の発現率お

## 副次的評価項目

率、奏効期間)  
(TTP)

抗腫瘍効果(奏効  
Time to Progressive Disease  
全生存期間(Overall survival: OS)

# 選択基準

- 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に対応する測定可能病変を有する症例。
- 3) CPT-11による前治療のない症例。CPT-11以外の前治療を有する場合は、前治療 から4週間以上の休薬期間があり、全治療の影響が持ち越されていない症例。
- 4) 測定可能病変に対する放射線療法非施行例。
- 5) 年齢:20歳以上,75歳以下。
- 6) PS (performance status):0~1 (ECOG scale)。
- 7) 治療開始日より3ヶ月以上の生存が期待される症例
- 8) 以下の全てを満たす主要臓器機能が保持されている症例。
  - ・白血球数 : 4,000/mm<sup>3</sup> かつ 12,000/mm<sup>3</sup>
  - ・好中球数 : 2,000/mm<sup>3</sup>
  - ・血小板数 : 100,000/mm<sup>3</sup>
  - ・ヘモグロビン量 : 8.0 g/dl(輸血を要した症例は2週間以上経過していること)
  - ・血清 GOT および GPT : 施設正常値上限の2.5倍
  - ・血清総ビリルビン : 1.5 mg/dl
  - ・血清クレアチニン : 施設正常値上限
  - ・normal ECG(臨床上問題のない異常は可とする)
- 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) 内服が可能な症例。

# 除外基準

- 1) 胸部X線写真で明らかな、または臨床症状のある間質性肺炎、肺線維症を有すると認められる症例。またはこれらの既往歴を有する症例。
- 2) 治療を要する体腔液貯留を有する症例(チューブドレナージあるいは穿刺による排液を要すると判断される症例)。
- 3) 活動性の重複癌を有する症例(ただし、上皮内癌および皮膚癌は除く)。
- 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) インシュリンの継続的使用により治療中または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きたすと判断される合併症(心不全、心機能異常、肝不全、腎不全など)を有する症例。
- 8) 消化管潰瘍の既往のある症例。
- 9) 有症状の脳転移症例。
- 10) 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。
- 11) 過去に重篤な薬物アレルギーを経験したことがある症例。
- 12) その他、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

3週(21日間)を1コース

	投与量	1コース投与スケジュール
CPT-11	150 mg/m <sup>2</sup>	day 1
UFT*	300 mg/m <sup>2</sup> /day	day 1 ~ 14
LV	75 mg/day	day 1 ~ 14

\* テガフルとしての投与量

# 治療完遂性

第3コースの day 1 で治療の完遂性を検討する。

以下の条件を満たした症例を治療完遂症例と定義する。

投与を延期した症例では、投与の延期が7日以内であった症例。  
例では、休薬期間が7日以内であった症例。

ことのある症例では、その後同様の毒性を認めていない症例。

4) Grade 3 以上の GOT / GPT 上昇を認めていない症例。  
に悪化していない症例。

より、投与継続が困難とならなかった症例。

1) CPT-11 の

2) UFT/LV を休薬した症

3) CPT-11および UFT/LV を減量した

5) PS が 3 以上

6) その他の重篤な有害事象の発現に

以下の条件を満たした症例を脱落症例と定義する。

などにより病態が急激に不良となり、治療を中止した症例。

中止の申し出があり、治療を中止した症例。

を不可能と判断し、治療を中止した症例。

1) 合併症の悪化

2) 患者または家族から試験

3) その他試験担当医師が本治療の継続

登録症例より不適格症例(登録後に症例の選択基準を満たさないことが判明した症例)と脱落症例を除いた治療完遂症例の占める割合を治療完遂率と定義する。

# 症例数設定の根拠



本試験は UFT/LV に CPT-11 を併用した場合の治療完遂性を検討するため実施する。

期待完遂率を 80% とし、絶対精度を 20%、閾値完遂率 60% の条件で症例数の算出を行うと必要症例数は 16 例 となる。

不適格症例および脱落症例を考慮し、本試験の目標症例数を 18 例とした。

## 第2コース以降の day 1 開始基準

項目		CPT -11	UFT / LV
白血球数		3,000 /mm <sup>3</sup> 以上	
好中球数		1,500 /mm <sup>3</sup> 以上	
血小板数		100,000 /mm <sup>3</sup> 以上	
感染		感染を伴う発熱(38 以上)がない	
非 血 液 学 的 毒 性	血清クレアチニン	1.5 mg/dl 以下	
	総ビリルビン	1.5 mg/dl 以下	
	GO T / GPT	Grade 1 以下	
	口内炎	Grade 1 以下	
	下痢*	下痢がない	

Grade は National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version.2 に準じる。

\* 投与前24時間までの症状で判断する。

# UFT/LV の休薬および開始基準

項目	UFT/LV	
白血球数	2,000 /mm <sup>3</sup> 以上	
好中球数	1,000 /mm <sup>3</sup> 以上	
血小板数	75,000 /mm <sup>3</sup> 以上	
感染	感染を伴う発熱(38 以上)がない	
非血液学的毒性	総ビリルビン	2.0 mg/dl 以下
	下痢*	下痢がない
	口内炎	Grade 1 以下
	GO T / GPT	Grade 1 以下
	その他	Grade 2 以下 (悪心・嘔吐、脱毛、食欲不振、疲労感を除く)

Grade は National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version.2 に準じる。

\* 投与前24時間までの症状で判断する。

# 投与量変更基準

基準(前コースでの毒性)	CPT-11	UFT	LV
白血球数 2,000 /mm <sup>3</sup> 未満	120 mg / m <sup>2</sup>	100 mg / day 減量	減量せず
好中球数 1,000 /mm <sup>3</sup> 未満	120 mg / m <sup>2</sup>	100 mg / day 減量	減量せず
血小板数 75,000 /mm <sup>3</sup> 未満	120 mg / m <sup>2</sup>	100 mg / day 減量	減量せず
総ビリルビン 2.1 mg / dL 以上	120 mg / m <sup>2</sup>	100 mg / day 減量	減量せず
Grade 3 以上の口内炎	減量せず	100 mg / day 減量	減量せず
Grade 3 以上の非血液学的毒性(悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛を除く)	120 mg / m <sup>2</sup>	100 mg / day 減量	減量せず
有害事象・有害反応の回復の遅延により、CPT-11 の投与を延期または skip した場合	120 mg / m <sup>2</sup>	減量せず	減量せず

# 被験者ごとの中止基準

- 1) CPT-11の投与延期を1週間延期しても毒性の回復が完全ではなく、開始基準を満たさない場合。
- 2) UFT/LV の休薬が1コースで7日をこえた場合。
- 3) CPT-11および UFT/LV を減量したにもかかわらず、その後も同様の毒性が認められた場合。
- 4) Grade 3 以上の GOT / GPT 上昇を認めた場合
- 5) PS が 3 以上に悪化した場合。
- 6) その他の重篤な有害事象の発現により、投与継続が困難となった場合。
- 7) 合併症の悪化などにより病態が急激に不良となった場合。
- 8) 腫瘍の明らかな増大または新病変の出現を認めた場合。
- 9) 患者または家族から試験中止の申し出があった場合。
- 10) その他、試験担当医師が本治療の継続を不可能と判断した場合。

# 試験全体の中止または中断

- 1) 第1コースの途中で8例以上の治療中断症例を認めた場合、治療完遂率の95%信頼区間の上限が80%を下回るため、本臨床試験はfeasibleでないとして試験を中止する。
- 2) 効果安全性評価委員会より試験中止の勧告があり、研究代表者が本試験の継続を不可能と判断した場合。
- 3) その他、試験の途中で試験全体を中止せざるを得ない理由が生じた場合。



## 結果2 Treatment 1

### 脱落例: 1例

63歳、男性、結腸癌、異時性、1st line、測定可能病変はリンパ節。登録後に治療の変更を希望され、TEGAFIRIは行わず、FOLFOXを施行した。

残り17例に対し、本治療を計 186 コース( 2~24 コース)施行

### 第3コースの day 1 で治療を中止したのは1例

66歳、女性、直腸癌、同時性、2nd line、測定可能病変は肝。白血球減少 G3、好中球減少 G3、食欲 不振 G3のため CPT-11とUFTを減量したにもかかわらず同様の有害事象を認めたため。

それ以外の症例は治療の継続が可能

治療完遂率: 94.1% (16/17)

## 結果3 Treatment 2

手術症例:1例 総合効果はSD 最良総合効果はNE

58歳、男性、結腸癌、異時性、2nd line、測定可能病変は肺。2コース終了後の総合効果がSDで、手術を希望され、治癒切除が施行された。

### 施行コース数

奏効例 6 ~ 24 コース 中央値 16 コース

非奏効例 2 ~ 26 コース 中央値 5 コース

総合効果がSDで26コース施行した症例を除くと2~8コース

後治療 奏効例 7/7 FOLFOX は 57.1% (4/7)

非奏効例 8/10 FOLFOX は 60.0% (6/10)

## 結果4 Toxicity

### G3・G4 の有害事象 (CTCAE Version 3.0)

好中球減少	35.3%
白血球減少	29.4%
下痢	5.9%
食欲不振	5.9%
嘔吐	5.9%
めまい	5.9%

発熱を伴う好中球減少: ゼロ

治療関連死: ゼロ

# 結果5 Response

## 最良総合効果

CR:1 例 PR:6 例 SD:5 例 PD:4 例 NE:1 例

(手術症例)

**奏効率:41.2 % (7/17)**

1st line 奏効率 37.5% 3/8:1 CR + 2 PR  
44.4% 4/9:4 PR

2nd line 奏効率

奏効部位 CR 肺:1 例  
PR リンパ節:3 例 肝:2 例 肝と肺:1 例

# 結果6 Survival

TTP 6.9 + 月(中央値)

Median survival time (MST) 16.7 + 月

1年生存率 64.7+ %

MST	奏効例	TTP	15.0 +	月 ( 中 央 値 )
	30.8 +	月		1年生存率
	85.7 +	%		

非奏効例	TTP	4	月(中央値)
	MST	11.8 +	月
	1年生存率	50	%

奏効例で生存期間が延長 (p<0.001)

## まとめ



国内で承認されたCPT-11の1回投与量は150 mg/m<sup>2</sup>である。海外で行われた TEGAFIRI と比べると低用量であるが、

- 1) 有害事象は許容範囲内であった。
- 2) 効果(奏効率)は同程度であった。
- 3) 生存期間(TTP と MST)は同程度であった。
- 4) 奏効例で良好な TTP と MST を示した。

## 結 語



本療法は進行再発大腸癌に対する有力な治療法であり、ポートの留置が困難な症例や、持続点滴を希望されない症例に対する FOLFIRI の代替療法の一つであると考える。

今後、症例数の追加、CPT-11 + TS-1 療法との比較など、さらなる検討を行いたい。