

**JCOG 0208DI 「切除不能肝転移を伴う結腸・直腸癌に対するフルオロウラシル
(5FU)(肝動注)+塩酸イリノテカン(CPT-11)(静注)療法の第I/II相臨床試験」
総括報告書(2016,2,16)**

研究グループ: 消化器がん内科グループ

試験進捗状況: 解析終了

研究代表者: 大津 敦

登録開始日: 2003年11月5日

研究事務局: 荒井保明(国立がんセンター中央病院)

登録終了日: 2008年3月28日

プロトコール改訂: 第1回 2005年5月9日承認

第2回 2007年2月16日承認

1. 研究計画

研究目的

切除不能肝転移を伴う結腸・直腸癌患者に対する5FU(肝動注)とCPT-11(静注)との併用療法の用量制限毒性(DLT:Dose Limiting Toxicity)と推奨投与量(RD:Recommended Dose)の決定、ならびにその抗腫瘍効果および安全性の評価。

対象患者

- 1) 「大腸癌取扱い規約」に従い、組織学的に確認された結腸・直腸癌で画像上切除不能な肝転移を有す。
- 2) 原発巣に対しD1またはD2の切除がされており、画像上肝以外に明らかな転移巣がない。
- 3) 初回化学療法例。補助化学療法終了後3ヶ月以上経過は可。
- 4) RECISTの標的病変に合致する測定可能病変を有す。
- 5) 年齢20歳以上、70歳以下。
- 6) P. S. (ECOG): 0、1、2。
- 7) 主要臓器(骨髄、心、肝、肺、腎など)の機能が十分保持されている。
- 8) 8週間以上生存が期待できる。
- 9) 患者本人から文書による同意が得られている。

エンドポイント

Primary endpoint: DLTおよびRDの決定

Secondary endpoint: 腫瘍縮小効果、有害事象の発現頻度と程度、肝転移の腫瘍縮小効果、肝動注が開始できる割合

治療

		day1	day8	day15
5FU(肝動注)	1,000mg/m ² /5hr	○	○	○
CPT-11(静注)	Xmg/m ² /90min	○		○

これを1コースとして、4週毎に5コース。

Level(-1) : X= 50

Level 1 : X= 75

Level 2 : X=100

Level 3 : X=125

Level 4 : X=150

予定登録数、登録期間、追跡期間

予定登録数: 6~30例。登録期間: 4年。追跡期間: 半年。総研究期間 4.5年。

2. 試験経過

集積遅延のため2回のプロトコール改訂を行い、2008年3月28日に患者登録が完了した。登録例数25例。登録一時中止はなし。

参加施設別登録数

施設名	計
国立がんセンター中央病院	7
国立がんセンター東病院	1
静岡県立静岡がんセンター	5
愛知県がんセンター中央病院	9
高知県・高知市病院企業団立高知医療センター	3

集積ペース

期間	登録数
2003,11 - 2004, 4	6
2004, 5 - 2004,10	3
2004,11 - 2005, 4	1
2005, 5 - 2005,10	4
2005,11 - 2006, 4	2
2006, 5 - 2006,10	1
2006,11 - 2007,4	4
2007,5 - 2007,10	2
2007,11 - 2008,4	2

3. 解析対象集団

治療前背景因子

性別	男性 21、女性 4
年齢	45～70歳（中央値63歳）
P.S.	0 - 24, 1-1, 2-0
部位	C 1, A 0, T 2, D 0, S 10, R12
組織型	wel 7, mod 15, por 3, muc 0, sig 0, scc 0, asc 0, 他 0
同時性/異時性	同時性 21, 異時性 4
肝占拠率	<30% 22 30-60% 3 60%< 0
術後補助化学療法	無し 23, 有り 2

4. プロトコール治療経過

登録 No	レベル	プロトコール治療	理由	施設
1	1	5コース終了		愛知がんセ
2	1	中止	カテーテル留置1週後、化学療法開始前に脳梗塞発症(possibly)。効果・安全性委員会承認済。	国がん東
3	1	中止	1コース終了後：患者希望による。	静岡がんセ
4	1	5コース終了	1コース目：Grade 3 の低カリウム血症、Grade2の下痢。(DLTとして扱うべきでないと判断。)効果・安全性委員会承認済。	静岡がんセ
5	1	5コース終了		高知医療セ
6	1	5コース終了		愛知がんセ
7	2	5コース終了		愛知がんセ
8	2	5コース終了		静岡がんセ
9	2	5コース終了		国がん中央
10	3	5コース終了		国がん中央
11	3	中止	カテーテル留置後に化学療法開始条件を満たさなかった(WBC>12000)ため、プロトコールに定めた化学療法を開始せず。	高知医療セ
12	3	5コース終了		愛知がんセ
13	3	5コース終了		静岡がんセ
14	4	5コース終了		国がん中央
15	4	5コース終了		国がん中央
16	4	5コース終了		国がん中央
17	4	5コース終了		国がん中央
18	4	5コース終了		国がん中央
19	4	中止	カテーテル留置後に化学療法開始条件を満たさなかった(WBC<4000)ため、プロトコールに定めた化学療法を開始せず。	高知医療セ
20	4	5コース終了		愛知がんセ
21	4	5コース終了		愛知がんセ
22	4	5コース終了		静岡がんセ
23	4	5コース終了		愛知がんセ
24	4	5コース終了		愛知がんセ
25	4	5コース終了		愛知がんセ

系統的な治療経過の詳細なチェックは行なわなかったため逸脱は指摘し得なかった。

5. 解析対象集団試験経過

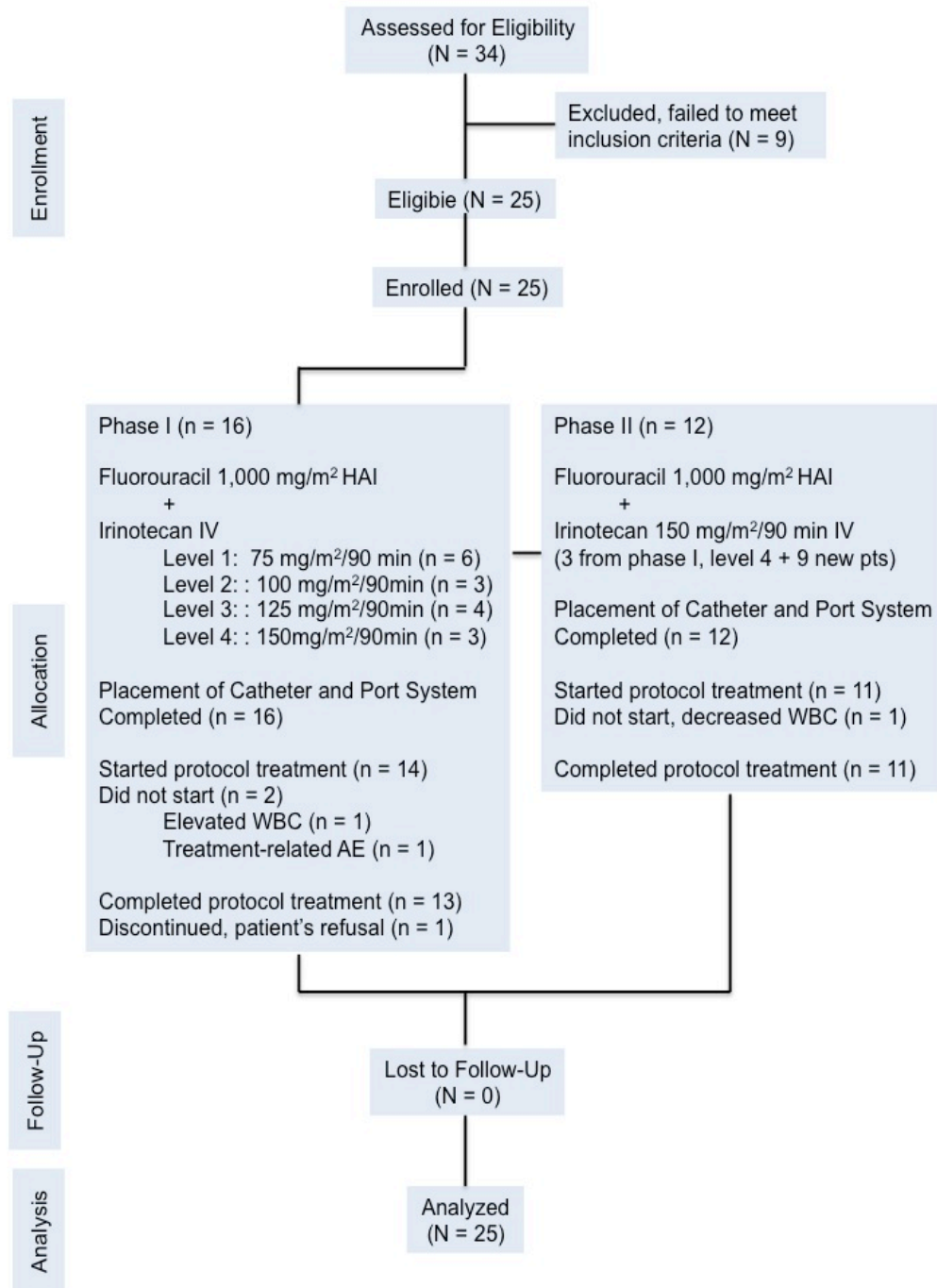


Fig 1. CONSORT diagram. HAI, hepatic arterial infusion; IV, intravenous administration; AE, adverse event; pts, patients.

6. 有害反応/有害事象

有害反応/有害事象(1)(全 106 コース/第Ⅱ相部分 55 コース)

有害事象/有害反応	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
悪心	38/22	3/2		
嘔吐	8/3			
下痢	13/6	8/5		
口内炎・咽頭炎	3/2	1/1		
発熱性好中球減少				
G3-4 の好中球減少を伴う感染				
好中球減少を伴わない発熱	2/0			
G3-4 の好中球減少を伴わない発熱				
疲労感	30/17	3/2		
脱毛	28/17	12/7		
食思不振	5/5	2/2		
発疹	1/1			
めまい		1/0		
鼻出血	1/1			
吃逆	1/1			
尿糖	2/0	2/0		
膀胱炎	1/0	2/0		

有害反応/有害事象(2)(全 106 コース/第Ⅱ相部分 60 コース)

有害事象/有害反応	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球減少	31/11	21/15	2/1	
好中球減少	34/16	15/9	7/3	2
ヘモグロビン低下	70/38(治療前 56)	10/9		
血小板減少	6/4	2/0		
血清アルブミン値低下	13/8			
総ビリルビン値上昇	2/0	1/0		
AST 上昇	24/11			
ALT 上昇	23/10			
γ-GTP 上昇	24/11	11/4	16/9	
Al-p 上昇	36/11	3/2		
血清クレアチニン値上昇				
高血糖	31/16	26/12	16/8	
低ナトリウム血症	3/0			
高カリウム血症	5/4			
低カリウム血症	14/3		1/0	

重篤な有害事象

登録 No	重篤な有害事象	
2	カテーテル留置1週後、化学療法開始前に脳梗塞発症(possible)。	国がん東 効果・安全性委員会承認済。

7. Primary endpoint

第 I 相部分のまとめ

レベル	患者数	結果
1	6	No.2でDLT(脳梗塞)発生し、6例登録。No.4で Grade 3 の低カリウム血症、Grade2の下痢が発生したがDLTに該当しないと判断。
2	3	DLT発生なし
3	4	No.11でカテーテル留置後に化学療法開始条件を満たさなかったため、プロトコールに定めた化学療法を開始せず。4例を登録。DLT発生なし。
4	3	DLT発生なし

第II相部分のまとめ

レベル	患者数	結果
4	12 (症例No14-25)	No.19がカテーテル留置後に化学療法開始条件を満たさなかった(WBC<4000)ため、プロトコールに定めた化学療法を開始せず。他の11例は全例5コースのプロトコール治療を完遂(ただし、4例で減量規準に従う減量あり)。

結果

認められた DLT はレベル1における脳梗塞(No.2)のみであり、レベル4でMTDに至らず。レベル4で治療された12例(第II相部分)においても重篤な有害事象の発現なく、化学療法が開始された11例でプロトコール治療が完遂されたため、レベル4「5FU(肝動注)1,000mg/m²/5hr day 1,8,15、CPT-11(静注)150mg/m²/90min day1,15を4週間毎に5コース投与」をRDと判断した。

8. Secondary endpoint

腫瘍縮小効果(中央判定)、肝転移の腫瘍縮小効果(中央判定)、肝動注が開始できる割合

登録No	腫瘍縮小効果	肝転移の腫瘍縮小効果	肝動注開始の有無
1	SD	SD	○
2	NE	NE	×(脳梗塞)
3	SD	SD	○
4	SD	SD	○
5	PR	PR	○
6	PR	PR	○
7	PR	PR	○
8	PR	PR	○
9	PR	PR	○
10	CR	CR	○
11	NE	NE	×(血液条件)
12	PR	PR	○
13	CR	CR	○
14	PR	PR	○
15	PR	PR	○
16	SD	SD	○
17	CR	CR	○
18	PR	PR	○
19	NE	NE	×(血液条件)
20	CR	CR	○
21	PR	PR	○
22	PR	PR	○
23	PR	PR	○
24	PR	PR	○
25	PR	PR	○
合計	4CR+14PR/25 72% (95% C.I. 52-86%)	4CR+14PR/25 72% (95% C.I. 52-86%)	22/25 88% (95% C.I. 70-96%)

結果

腫瘍縮小効果は 72% (95% C.I. 52-86%)、肝転移の腫瘍縮小効果は 72% (95% C.I. 52-86%)、肝動注が開始できる割合は 88% (95% C.I. 70-96%)であった。

重篤な有害事象は脳梗塞 1 例 (95% C.I. 0.7-19.5%)、NCI-CTC grade3 以上の有害反応と対コース発生頻度は以下の如くであった。

有害事象/有害反応	Grade 3	Grade 4
白血球減少	2/106 (1.8%)	
好中球減少	7/106 (6.6%)	2/107 (1.8%)
γ-GTP 上昇	16 (15.1%)	
高血糖	16 (15.1%)	
低カリウム血症	1 (0.9%)	

9. 探索的検討

肝切除への移行

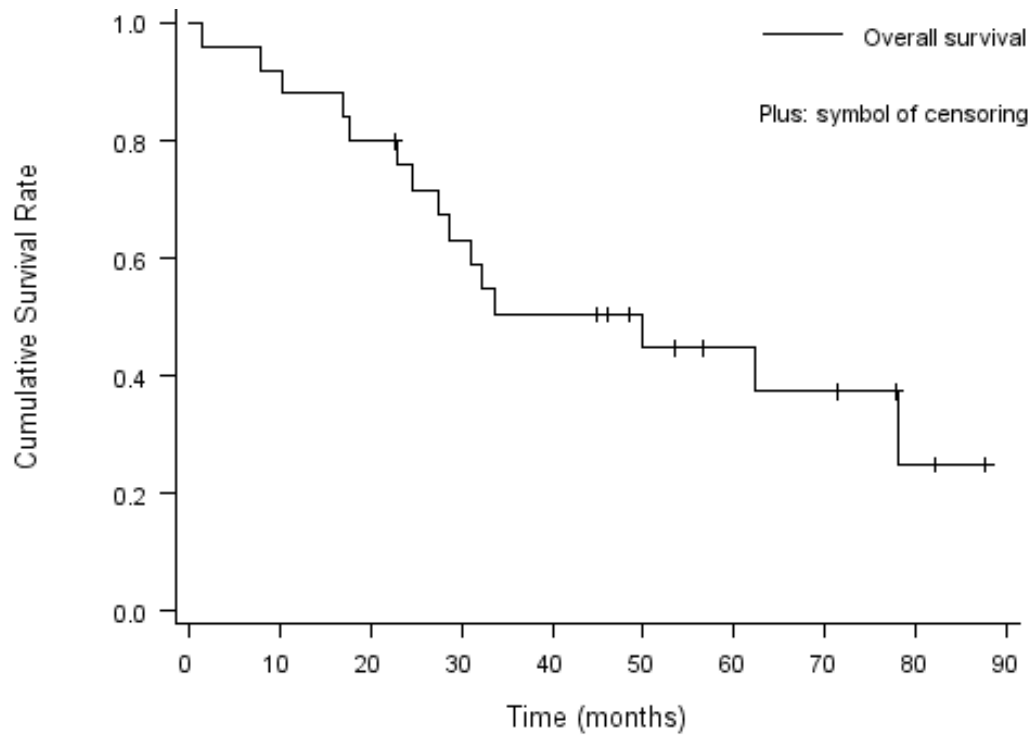
全適格例 25 例中、肝切除が可能となった患者は 4 例で、その頻度は 16%であった。

肝外病変の発現

プロトコール治療中に肝外病変が発現した患者はなかった。

生存期間

観察期間 22.8-87.7 か月(中央値 55.0 か月)において、生存曲線(Kaplan-Meier)は以下の如くであり、生存期間中央値は 49.8 か月(95%CI: 27.5-78.1 か月)であった。



10. 考察

本試験により示された結果は以下のように考察される。

- ①本邦で肝動注化学療法の標準的レジメンとされてきた 5FU 1000/m² 5 時間投与と CPT-11 の併用においては、CPT-11 150mg/m² が推奨用量(肝動注 day1,8,15 CPT-11 day1,8 を 4 週毎に反復)であり、この投与法による重篤な副作用の頻度は低い。
- ②腫瘍縮小効果 72%(80% C.I. 59-82%)、肝転移の腫瘍縮小効果 72% (80% C.I. 59-82%)は、本邦からの従来の肝動注による腫瘍縮小効果 78%¹⁾と差はなく、「本試験における肝動注技術がこれまでの本邦からの報告に比べ著しく不良なものではない」と判断された。しかしながら、現在の標準的全身化学療法における腫瘍縮小効果は、殺細胞性抗がん剤による FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI で 33-70%²⁻⁵⁾、これら、ならびに XELOX に分子標的治療薬を加えたレジメンで 57.3%-78%⁶⁻⁹⁾が報告されている。よって、本試験で示された腫瘍縮小効果 72%は promising とは言えない。
- ③肝動注が開始できる割合は 88%であったが、80%信頼区間 77%-94%であり、本試験で規定した閾値 80%を上回することは確認されなかった。また、重篤な合併症が 1 例(脳梗塞)で見られた点は、考慮すべき技術的問題点と考えられる。
- ④肝切除が可能となった頻度 16%については、全身化学療法の進歩により、切除不能と判断されていた肝転移が上述の現在の標準的全身化学療法により 30%以上の頻度で R0 の肝切除がなされたという報告等¹⁰⁾を考慮すれば、肝転移に対する術前化学療法としての有用性は高くない。
- ⑤プロトコル治療中に肝外病変が発現した患者はなかったが、サンプルサイズならびに観察期間の点で、肝外病変発現の抑制効果については言及できない。
- ⑥生存期間中央値 49.8 ヶ月(95% C.I.: 27.5-78.1 ヶ月)は、これまで報告されてきた肝動注化学療法に関する報告の中で最良であり、肝動注化学療法と全身化学療法の併用についての報告の中でも最も良好であった。大腸がんに対する全身化学療法は、本試験開始時以降に FOLFOX, FOLFIRI をはじめとする強力な化学療法レジメンの出現と分子標的治療薬の導入により劇的に進歩した。特に、肝転移に対しては conversion therapy¹⁰⁾と呼ばれる、全身的化学療法を施行し、切除可能となった場合には切除を行う治療が主流となったが、このような切除例を含めても、殺細胞性抗がん剤による生存期間中央値は 16.7 ヶ月から 26 ヶ月²⁻⁶⁾である。よって、本試験で示された生存期間中央値は、その 95%信頼区間の下限値をとってもこれらの全身化学療法の成績を上回っており、本試験の結果は、「少なくとも殺細胞性抗がん剤による大腸がん肝転移に対する治療法として promising な生存期間中央値を示した」と言える。
- ⑦他方、その後に行われた、殺細胞性抗がん剤による化学療法に分子標的治療薬を併用した試験では、生存期間中央値が安定して 20 ヶ月を超えるようになり^{7-9,11)}、更に 2010 年以降は 35 ヶ月を超える報告も始めている¹⁰⁾。これらに比べても、本試験で示された生存期間中央値 49.8 ヶ月(C.I. 27.5-78.1 ヶ月)は promising と言えるが、サンプルサイズが小さいため 95%信頼区間が広く、下限値 27.5 ヶ月は、分子標的治療薬を加味した全身化学療法の治療成績に包含される。よって、promising とは言えるものの、今後の対応を考える根拠として十分に強固なものとは言えない。
- ⑧肝動注の技術が特殊であり、全身的化学療法に比べ一般化可能性が低い点は自明である。一方、本臨床試験グループにおいても肝動注の技術が十分に一般化されてはならず、本試験の患者登録に 8 年を要した点を考慮すると、本試験の結果は promising ではあるが、本試験の延長線上に次の試験を企画する根拠としては十分に強固なものとは言えず、また、当臨床試験組織でこのような試験を行うことの実行性は低い、と判断される。よって、本臨床試験グループにおいて本試験に続く試験を企画すべきではないと判断した。
- ⑨ただし、本邦の現状とは異なる環境、例えば、「経済的理由等により分子標的治療薬の使用は困難だが肝動注技術は一般化している」などの環境において、本試験の結果を活用して新たな試験が企画されることは許容される。また、殺細胞性抗がん剤のみの治療としては、全身化学療法に比べ promising な結果が示されたことより、本治療法に分子標的治療薬を併用する治療法を評価する余地はあると考えられる。
- ⑩本試験の適格条件に該当し、かつ、標準的化学療法が無効あるいは不適な患者は事実上極めて

稀である。よって、本邦においては、「5FU の静脈投与による副作用が極めて強度で継続困難」など、極めて特殊な状況を除き、本治療を実臨床で行う機会はないと判断される。ただし、これは本試験で対象とした「5FU 肝動注+CPT-11 静注」についてであり、「5FU 肝動注すべてを実臨床で施行すべきでない」と言うものではない。(肝外病変が存在しながらも肝転移が予後規定因子と判断され、かつ標準的全身化学療法が無効・不適な患者に対しては、現在も 5FU 肝動注は実臨床における選択肢の一つとして残されており、この試験の結果をもって、これに言及することは本試験の範疇を逸脱していることを明記しておく。)

11. 結論

IVR 技術による肝動注(5FU 1000/m² 5 時間投与)と CPT-11 の併用における CPT-11 の推奨投与量は 150mg/m²(肝動注 day1,8,15 CPT-11 day1,8 を 4 週毎に反復)であった。この投与方法における重篤な有害事象の発現頻度は低く、腫瘍縮小効果 72%(80%CI. 59-82%)、肝転移の腫瘍縮小効果 72%(80%CI. 59-82%)、肝動注が開始できる割合 88%であった。生存期間中央値 49.8 か月(95%CI.27.5-78.1 か月)は、肝動注に関する従来報告の中で最良であり、殺細胞性抗がん剤による全身化学療法の成績を凌駕していたが、分子標的治療薬を含めた現在の標準的全身化学療法の成績に比べた場合には、95%信頼区間が広く、格段に優れていると断定することは難しい。よって、この「格段に優れている」という判断の不確実性、肝動注という治療の技術的特殊性、一般化可能性の低さ、本臨床試験グループにおける実行性等を考慮し、本臨床試験グループにおいて本治療法の延長線上に新たな試験を企画する必要性はないと結論する。ただし、本邦の現状とは異なる環境において、本試験の結果を活用して新たな試験、あるいは、本治療法に分子標的治療薬を併用する治療法を評価する試験を立案することを否定するものではない。

また、本治療は、極めて特殊な状況を除き、本邦においては実臨床で行われるべきではないが、本試験治療と肝動注は同義でなく、これをもって、肝動注の実臨床での施行を全否定するものではないことを申し添える。

11. 論文投稿

下記に論文投稿し、掲載された。

Arai Y, Ohtsu A, Sato Y, Aramaki T, Kato K, Hamada M, Muro K, Yamada Y, Inaba Y, Shimada Y, Boku N, Takeuchi Y, Morita S, Satake M. Phase I/II study of radiologic hepatic arterial infusion of fluorouracil plus systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Trial 0208-DI. J Vasc Interv Radiol. 23:1261-7, 2012

12. 謝辞

本試験が、その後の本邦における腫瘍 IVR 領域の臨床試験体制構築の礎となった歴史的経緯を踏まえ、ここに、ご理解、ご協力、ご指導を頂いた JCOG 各位に深甚なる謝意を表します。

13. 参考文献

- 1) Arai Y, et al. Cancer Chemother Pharmacol.1997;40:526-30
- 2) Falcone A, et al. J Clin Oncol. 2007;25:1670-6
- 3) Masi G, et al. Ann Surg. 2009;249:420-5

- 4) Sanglaks J, et al. Br J Cancer. 2006;94:798–805
- 5) Alberts SR, et al. J Clin Oncol. 2005;23:9243–9
- 6) Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol. 2011;29:2011–9
- 7) Bokemeyer , et al. Ann Oncol, 2011;22:1535–46
- 8) Douillard JY, et al. Ann Oncol. 2014;25:1346–55
- 9) Folprecht G, et al. Ann Oncol. 2014;25:1018–25
- 10) Folprecht G, et al. Lancet Oncol. 2010;11:38–47
- 11) Van Cutsem E, et al. Ann Oncol. 2009;20:1842–7