

総括報告書

JCOG0807:「切除不能または再発食道癌に対する Docetaxel、Cisplatin、5-FU 併用療法の臨床第 I/II 相試験」

2013 年 5 月 7 日

研究事務局: 廣中 秀一 千葉県がんセンター
研究代表者: 坪佐 恭宏 静岡県立静岡がんセンター
グループ代表者: 北川 雄光 慶應義塾大学医学部

0. 試験概要

・試験の目的:

第 I 相部分: 切除不能・再発食道癌に対する Docetaxel (DOC)+Cisplatin (CDDP)+5-FU 療法 (DCF 療法) の最大耐用量 (MTD)、用量制限毒性 (DLT) を明らかにし、推奨用量 (RD) を決定する。

第 II 相部分: 第 I 相部分にて RD レベルに登録された患者を含めた全適格例に対する、DCF 療法の有効性と安全性を評価する。

・対象: 切除不能 (Stage IVB) または再発食道癌であり、手術、放射線治療、化学放射線療法の適応がない頸部・胸部食道癌。PS0-1、年齢 20 歳以上 75 歳以下。化学療法未施行。

・治療の概要: DOC 30-40mg/m² (day1, 15)、CDDP 80mg/m² (day1)、5-FU 800mg/m² (day1-5)、4 週 1 コース

・エンドポイント:

第 I 相部分: primary endpoint: DLT 発現割合

secondary endpoints: 有害事象、奏効割合

第 II 相部分: primary endpoint: 中央判定による奏効割合

secondary endpoints: 全生存期間、無増悪生存期間、有害事象

・予定登録数:

第 I 相部分 3~12 名

第 II 相部分 52 名 (第 I 相部分の RD レベル患者を含む)

登録期間: 2 年、追跡期間: 1 年

1. 背景

切除不能・再発食道がんの予後は極めて不良であり、3 年生存割合はほぼ 0%、全生存期間中央値 (MST) も 7~9 か月程度である。1980 年代後半から CDDP+5-FU (FP) 療法が海外で行われ、その後、本邦でも FP 療法が汎用されるようになった。これまで、JCOG 食道がんグループでは、切除不能・再発食道がん患者を対象に 3 つの第 II 相試験が行われた。JCOG8807、JCOG9407 は FP 療法を、JCOG9905-DI は 5-FU+nedaplatin (NDP) 療法を用いた試験であるが、奏効割合は 33~40%、MST は 6.7~8.9 か月と、決して満足できる治療成績ではなく、本対象に対する治療開発は急務と考えられた。

一方、切除不能・再発胃がんを対象とした V325 試験では、FP 療法に対する DCF 療法の無増悪生存期間および全生存期間における優越性が示された。さらに、局所進行頭頸部がんでは導入化学療法としての DCF 療法と FP 療法を比較した第 III 相試験が 2 つ報告され (TAX323 試験、TAX324 試験)、いずれの試験も無増悪生存期間、全生存期間において DCF 療法の FP 療法に対する有効性が示された。

本邦においても DCF 療法の第 I 相試験が行われ、Level 3 (D/C/F: 70/80/800) に登録された 21 人を検討したところ、Grade3 以上の発熱性好中球減少 (FN) を 8 人 (38%) に認め、また有害事象による治療中止が 7 人 (33%) と高率であったため、第 II 相試験の推奨用量とするには毒性が強いと判断され、DCF 療法の用量を検討していた。その際、海外から DOC の分割投与を用いた治療法が食道・胃癌を対象に報告され、

治療効果を損なうことなく、Grade3以上のFNを10%以下に抑える可能性が示唆されたことから、食道がんで汎用されているFP療法に隔週投与のDOCを併用したDCF療法の有効性と安全性を評価する本試験を計画した。

2. 試験経過

2009年2月27日より登録を開始。2009年8月3日までに第I相部分レベル1に3人登録、DLT評価期間である1コース中にDLTを認めなかった。2009年9月9日からレベル2の登録を開始。3人登録時点でDLTを1人に認め、さらに4人追加(1人の評価不能例あり)し、合計7人が登録され、2人にDLTを認めた。RD決定に際し、治療継続性や有害事象による治療拒否例、重篤な有害事象を総合的に判断し、第II相部分のRDはレベル1と決定した。

プロトコル改訂は2回行われ、その内容は以下の通りである。

第1回(2009年4月10日承認):補助化学療法に関する規定の補足、クレアチンクリアランスに関する不整合の修正、第I相部分の登録手順の修正、研究者情報・定型記載の更新を行った。

第2回(2010年4月2日承認):2009年7月に発効したメモランダム(6章の誤記)、研究者情報・定型記載の更新を行った。

3. 登録状況

登録ペースは、当初予測したペースと比べて、ほぼ予想通りであった。第I相部分と第II相部分を合わせた施設毎の患者登録数は、大阪医科大学の9人が最多であり、2名以上の登録が11施設、1人の登録が16施設であった。16施設では患者登録がなかった。

事後不適格が1人、登録時不適格が1人であった。

4. 背景因子

第I相部分レベル1の3人に第II相部分52人を加えた55人では、年齢中央値は61歳(範囲:44-75歳)であった。切除不能食道癌が41人、再発食道癌が14人であり、切除不能食道癌が多く、また、リンパ節転移のみが23人と約半数を占めた。しかし、これら切除不能食道癌のうち、リンパ節転移のみの場合が予後良好なのか不良なのかについての明らかなエビデンスはなく、現時点で予後因子とは考えられていないことから、結果の解釈への影響は少ないと考える。

5. 治療経過

第I相部分のレベル1の3人に第II相部分52人を加えた55人中、最終追跡日時点でプロトコル治療中は4人であり、51人が治療中止された。中止理由は、治療無効が37人、有害事象が12人、その他が2人と有害事象による中止が23.5%と多い傾向があった。治療コース数の中央値は5コースと良好であった。化学療法に関連した治療関連死亡は、1件であった。

6. プロトコル遵守

本試験におけるプロトコル逸脱は次のとおりである。治療前検査に関する逸脱は4人/7件であり、いずれもCT・上部消化管内視鏡検査が登録4週間以上前であった。コース開始延期は24人/31件、コース内DOC投与延期が15人/27件であり、いずれも休日、患者の都合によるものが多かった。治療規定に関する逸脱は26人/36件であり、減量規定不遵守が多かった。効果判定時期に関する逸脱は12人/31件であり、評価項目では腫瘍マーカーに関する逸脱が20人/22件と多かった。

以上、治療規定に関する逸脱が見られたが、有効性や安全性に直接影響すると考えられる逸脱はない

と思われた。

7. 安全性

第 I 相部分レベル 1 では DLT に該当する有害事象は認めなかった。レベル 2 では 2 人に DLT に該当する有害事象を認め、Grade3 の疲労が 1 人、Grade3 の GPT 値上昇が 1 人であった。レベル 2 の DLT が 2 人/7 人 (28.6%) と 33% 以下であったが、有害事象による治療中止が 4 人に認められたことから、治療継続性を考慮し、第 II 相部分の推奨用量はレベル 1 とした。

第 II 相部分では、重篤な有害事象が 6 人に認められた。その内訳は、プロトコール治療中止後の後治療 (DOC 単剤) 中の間質性肺炎による死亡が 1 人、Grade4 の非血液毒性として、低ナトリウム血症が 3 人、高アンモニア血症による意識レベル低下 1 人、血清クレアチニン値上昇が 1 人に認められた。いずれも予期される有害事象ではあったが、低ナトリウム血症が 3 人 ($3/55=5.5\%$) と比較的多く認められた。しかし、シスプラチンの添付文書上、低ナトリウム血症の頻度は 1-10% 未満とされていること、また胃癌に対する FP 療法のレトロスペクティブな報告では 6/50 人 (12%) (Boku, JJCO 2001) で Grade4 の低ナトリウム血症を認めたことから、予想よりも高頻度とは考えられなかった。

また、第 I 相のレベル 1 の 3 人と第 II 相部分を含む 55 人では、10% 以上の Grade3-4 の有害事象は、ヘモグロビン減少 (36.4%)、低ナトリウム血症 (29.1%)、好中球数減少 (25.5%)、食欲不振 (23.6%)、悪心 (10.9%) であった。発熱生好中球減少 (FN) は 0% と予想通り低く抑えられた。

8. 有効性

本試験では、primary endpoint として中央判定による奏効割合を設定し、80% 信頼区間の下限が FP 療法の奏効割合である 35% を上回るか否かを検証した。結果として、奏効割合は $33/53=62.26\%$ 、80% CI (52.55%-71.25%) であり、奏効割合が 35% 以下であるという帰無仮説に対する正確な検定による片側 p 値 < 0.0001 であった。また、secondary endpoints である、MST は 11.9 か月 (95% CI 9.4-14.0 か月)、無増悪生存期間の中央値は 5.9 か月 (95% CI 4.9-7.5 か月) であった。

過去の試験では、JCOG9905-DI の奏効割合は 39.5%、無増悪生存期間中央値は 3.1 か月、MST は 8.9 か月、JCOG9407 では奏効割合 33.3%、MST は 6.7 か月であることから、本試験治療は良好な治療成績が得られた。

9. 考察

本試験の仮説は、「試験治療における奏効割合の 80% 信頼区間の下限が、現在の標準治療である FP 療法の奏効割合である 35% を上回る」であった。また、試験治療群の奏効割合が FP 療法の奏効割合に最低でも 15% の上乗せがない限り第 III 相試験に進むべきではない、と規定されていた。

最終解析における奏効割合は、62.26%、80% CI (52.55%-71.25%) であり、80% 信頼区間下限は当初設定した閾値 35% を上回った。この結果より、本試験治療は次の段階として FP 療法との第 III 相試験を行うに値する有望な治療法であると考えられた。

また、secondary endpoint の MST は 11.9 か月 (95% CI 9.4-14.0 か月)、無増悪生存期間中央値は 5.9 か月 (95% CI 4.9-7.5 か月) であり、JCOG8807、JCOG9407、JCOG9905-DI と比較しても良好な成績であった (表 1 参照)。

表 1

| | 相 | n | 薬剤 | 奏効割合 | PFS | MST |
|-------------|------|----|-----------|------|------|-------|
| JCOG8807 | II | 39 | 5-FU+CDDP | 36% | — | 9.5M |
| JCOG9407 | II | 36 | 5-FU+CDDP | 33% | — | 6.7M |
| JCOG9905-DI | II | 38 | 5-FU+NDP | 40% | 3.1M | 8.9M |
| JCOG0807 | I/II | 53 | DCF | 62% | 5.9M | 11.9M |

これまでに報告された切除不能または再発食道癌(胃癌)に対する DCF 療法の奏効割合と MST、FN の一覧を表 2 に示す。6 つの臨床試験(PI/II あるいは P II)と 1 つの retrospective な研究を含むが、臨床試験はいずれも 50 人以下の試験である。4 つの試験で DOC の用量が 50-70mg/m²、3-4 週毎のレジメンであり、一方、1 つの retrospective な研究と 2 つの試験は DOC を 20-40 mg/m²、毎週または隔週投与される分割投与のレジメンであった。

本試験は、腺扁平上皮癌が 2 人登録されたが、それ以外は扁平上皮癌であり、大多数が扁平上皮癌といった対象に分割投与の DOC を用いた DCF 療法の試験は、JCOG0807 が初めてである。

本試験の奏効割合は 62%であったが、DOC を分割投与しないレジメンの奏効割合は 44.8-72.5%であることから、遜色ない結果であったと言える(奏効割合の良好であった Osaka らと Yamasaki らの試験は、対象に stage III が含まれることや効果判定の方法が本試験とは異なることから、奏効割合の比較は困難と考えられた)。また、MST についても本試験は 11.9 か月であったのに対し、DOC を分割しないレジメンでは 9.0-13M であり、遜色ない結果と考えられた。

以上から、DOC を分割投与しても、分割投与しない場合と同等の有効性を保つことができると考えられた。

表 2

| 著者、年 | 相 | 対象 | n | レジメン | 奏効割合 | MST | FN |
|----------------|-------|---------------------------|----|---|-------|---------------|-------|
| Takahashi 2010 | I/II | 食道 SCC | 39 | D 50mg/m ² d1 C 70mw/m ² d1 F 700mg/m ² d1-5 3 週毎 | 66.6% | 13M | 12.8% |
| Overman 2010 | retro | 胃・食道 Ad 82% SCC 18% | 95 | D 20mg/m ² d1,8,15,22,29,36 C 20mw/m ² d1,8,15,22,29,36 F 350mg/m ² d1,8,15,22,29,36 8 週毎 | 34% | 5.3M | 0 |
| Tebbutt 2010 | II | 食道、胃 Ad 87% SCC 10% | 47 | D 30mg/m ² d1, 8 C 60mw/m ² d1 F 200mg/m ² civ 3 週毎 8 コース | 47% | 11.2M | 6% |
| Shah | II | 食道、胃 | 30 | D 40mg/m ² d1 C 40mw/m ² d3 F 10000mg/m ² d1-2 L 400mg/m ² d1 2 週毎 | 50% | 14.9M | 4% |
| Osaka 2011 | II | 食道 SCC | 30 | D 60mg/m ² d1 C 60mw/m ² d1 F 800mg/m ² d1-5 3-4 週毎 2 コース | 72.0% | 9.0M | — |
| Yamasaki 2011 | I/II | 食道 SCC | 40 | D 70mg/m ² d1 C 70mw/m ² d1 F 700mg/m ² d1-5 | 72.5% | 1ysr 74.6% | 10% |

| | | | | | | | |
|------------------|------|------------------------|----|---|-------|-------|-----|
| | | | | 3 週毎 2 コース | | | |
| Tamura 2012 | II | 食道 SCC | 29 | D 60mg/m ² d1 C 70mw/m ² d1 F 600mg/m ² d1-5 4 週毎 | 44.8% | 10.6M | 21% |
| (参考) JCOG0807 | I/II | 食道 Ad 4% SCC 96% | 53 | D 30mg/m ² d1, 15 C 80mw/m ² d1 F 800mg/m ² d1-5 4 週毎 | 62% | 11.9M | 0% |

一方、secondary endpoint の一つである安全性であるが、本試験において重篤な有害事象は、プロトコール治療中止後の後治療 (DOC 単剤) 中の間質性肺炎による死亡が 1 人、grade4 の低ナトリウム血症が 3 人、高アンモニア血症による意識レベル低下 1 人、血清クレアチニン値上昇が 1 人に認められた。DOC による間質性肺炎は、添付文書上は 0.6%と報告されており、一方で週 1 回投与方法 (1 日 1 回 35mg/m²、1、8、15 日目投与、4 週毎) による非小細胞肺癌の第 II 相試験では間質性肺炎が 48 人中 6 人に認められたと報告されている (ワンタキソテール添付文書)。本試験では間質性肺炎が 1 人に認められたが、後治療としての DOC 単剤 (70mg/m²、3 週間毎投与) を開始後 63 日目に発症しており、本試験治療が直接影響した可能性や、DOC の隔週投与のスケジュールが間質性肺炎の高いリスクとなる投与方法とは考えづらい。

また、低ナトリウム血症は Grade4 が 3 人 (5%)、Grade3 以上が 16 人 (29.1%) に認められたが、その原因薬剤としては CDDP が考えられる。CDDP の添付文書上、低ナトリウム血症の頻度は 1-10%未満と記載され、また胃癌に対する FP 療法のレトロスペクティブな検討 (Boku, JJCO 2001) では、Grade3 以上が 34%、Grade4 が 12%と報告されている。また、DOC を FP 療法に併用したために低ナトリウム血症が増加した可能性も否定できないが、本有害事象に対しては NaCl 濃度の高い点滴を投与するといった対応で予防可能と考えられることから、今後、十分注意して治療すべきと思われる。高アンモニア血症を 1 人に認めたが、この有害事象は 5-FU の添付文書に記載されていることから予期される有害事象と考えられ、また低頻度であるものの、今後、その発生には注意を要する。また、クレアチニン値上昇も十分に予期される有害事象であり、適切な輸液で対応可能と考えられた。一方、FN は、DOC を分割しないレジメンでは 10-21%と高頻度で出現するが、Overman、Tebbutt、Shah らの報告にある DOC を分割したレジメンでは 0-6%と低頻度であり、上述の如く、有効性を落とすことなく FN の頻度を減少させることが可能であった。その他、10%以上の頻度の Grade3-4 の有害事象は、ヘモグロビン減少 (36.4%)、好中球数減少 (25.5%)、悪心 (10.9%)、食欲不振 (23.6%) であり、いずれも予期される有害事象であった。

また、全生存期間においては、MST が 11.9 か月 (95%CI 9.4-14.0 か月) であり、過去の JCOG9905-DI では MST は 8.9 か月、JCOG9407 では MST は 6.7 か月であり、本試験において良好な成績が得られた。時代的背景を考慮すると、2004 年に食道癌に DOC が、また 2012 年に paclitaxel の毎週投与方法が保険適用された。いずれも二次治療に用いられ、その奏効割合はそれぞれ 16%と 44%と報告されている。これらの薬剤の登場により、FP 療法あるいは 5-FU+NDP 療法の全生存期間が延長する可能性も否定できないが、JCOG9905-DI と比較しても MST で 3 か月も良好であったことから、本試験治療は FP 療法との第 III 相試験に進むべきと考えられた。

10. 結論と今後の方針

切除不能または再発食道癌に対する DCF 療法は有効であり、安全に施行可能であると考えられる。現在の標準治療である FP 療法に対する優越性デザインの第 III 相試験を行うに値すると考えられた。

11. その他の考察

本試験治療は、10%程度の CR が望めると考え、有効性評価項目に原発巣評価のための上部内視鏡検

査を規定した。しかし、試験の結果、原発巣の CR は 0 人であったこと、さらに上部内視鏡検査未施行(逸脱)の 14 人中、3 人が最良総合効果 NE と判定されており、非標的病変である原発巣を評価するための上部内視鏡検査の未施行(逸脱)が、RECIST に従った場合と異なる結果を導き出す可能性が危惧された。そのため、上部内視鏡検査を用いた原発巣の効果判定は、次の OS を比較する第 III 相試験では不要と考える。

また、4 コース以降で有害事象による患者拒否が増加している印象があり、その理由として副作用が蓄積している可能性が考えられる。日常診療においては、FP 療法を 4 コース後は休薬期間を設定したり、あるいはコース開始を 1-2 週間遅らせるなどの対応を行っているのが現状である。次の第 III 相試験では、次コース開始時期の許容範囲をやや広く設定するなどの対応を考えたい。

以上