

総括報告書

JCOG0503:「プラチナ耐性タキサン既治療卵巣癌に対する経口エトポシドと
静注イリノテカン併用化学療法に関する第Ⅱ相試験」

[2014年2月24日]

研究事務局: 松本 光史(兵庫県立がんセンター)

勝俣 範之(日本医科大学武蔵小杉病院)

研究代表者: 小西 郁生(京都大学大学院医学研究科)

グループ代表者: 嘉村 敏治(久留米大学医学部)

0. 試験概要

- 試験の目的: プラチナ耐性かつタキサン既治療の再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌患者に対する、経口エトポシドとイリノテカンの併用化学療法の有効性と安全性を評価する。
- 対象: プラチナ耐性かつタキサン既治療。「RECIST における測定可能病変」もしくは「測定不能病変を有しかつCA125が70以上」。卵巣癌・卵管癌・腹膜癌。年齢20歳以上75歳以下。PS0-2。
- 治療の概要: エトポシド 50 mg/m²を1-21日目に経口投与、イリノテカン 70 mg/m²を1、15日目に静注投与し、1コース28日で6コース繰り返す。
- primary endpoint: 奏効割合
- secondary endpoints: 有害事象、無増悪生存期間、全生存期間
- 予定登録数: 60名、登録期間: 3年間、追跡期間: 登録終了より1年

1. 背景

再発卵巣癌においては、プラチナ・フリー・インターバル(PFI)という、前治療のプラチナ製剤の最終投与から増悪までの期間が、重要な予後因子かつプラチナ再投与の効果に関する予測因子である。PFI 6ヶ月以下のプラチナ耐性再発卵巣癌は、特に化学療法耐性であることが知られ、標準治療であるリポゾーマルドキソルビシン、トポテカン、ゲムシタビンなどの単剤化学療法における奏効割合が10%程度、PFSが2-4ヶ月程度である。トポイソメラーゼⅠ阻害薬であるイリノテカンとトポイソメラーゼⅡ阻害薬であるエトポシドの併用には相乗効果が期待され、本邦における第Ⅰ相試験、九州ならびに東北で行われた feasibility study では奏効割合が44%と有望な成績が得られた。そこで、プラチナ耐性タキサン既治療卵巣癌を対象に、イリノテカンと経口エトポシドの併用化学療法の有効性と安全性を評価するために第Ⅱ相試験を行うこととした。

本試験では閾値奏効割合 20%、期待奏効割合 35%、試験全体での片側有意水準 $\alpha=0.05$ 、検出力 80%とし、Southwest Oncology Group (SWOG) の2段階デザインによる必要解析対象者数を求めると1段階目30名、2段階目25名の計55名となった。若干の不適合例を見込み、予定登録患者数を60名とした。

2. 試験経過

2009年4月1日より登録を開始し、2010年7月5日までに30名が登録され、中間解析の為に登録が一時停止された。2010年11月22日より登録が再開され、2012年1月20日までに計61名が登録された。プロトコル改訂は計3回行われ、その内容は以下のとおりである。

第1回(2009/7/13承認): PEG化リポゾーマルドキソルビシンの卵巣癌への効能追加について、実施計画書ならびにモデル同意説明文書に記載を追加した。

第2回(2009/11/4承認): モデル同意説明文書に肺臓炎について具体的な記載を追加した。

第3回(2011/8/16承認): 除外規準に「肺梗塞がある患者」、「肺梗塞の既往があり、治療が必要な深部静脈血栓症がある患者(ただし、下大静脈フィルター挿入例は不適合としない)」を追加した。また、トポテカン、ゲムシタビンの効能追加について実施計画書、ならびにモデル同意説明文書に記載を追加した。

加した。登録期間を1年延長し、計3年とした。プロトコル治療中止規準から「効果判定上の増悪 (PD)、CA125 のPD(11.2)、または臨床的再発」を削除した。治療変更規準のうち、次コース開始規準を「1500/mm³以上」から「1000/mm³以上」へ変更し、経口エトポシドの休止規準の発熱に「38度以上の」を追加、再開規準を「37度以下」に修正した。

3. 登録状況

登録ペースは、当初の予測に、中間解析のために登録を一時停止する期間を含めていなかったこともあり、予想ペースよりも若干遅かったため、登録期間を1年延長した。施設毎の患者登録数は、兵庫県立がんセンターと東北大学が8名ずつと最も多かった。全39施設中、2施設は参加施設となった直後に登録が終了したためIRB承認が得られておらず、また、12施設では患者登録がなかった。先行研究のFeasibility studyなどで本レジメンになじみがある施設とない施設があり、この差に繋がったと考えている。本試験ではWeb登録を行ったが、誤登録や重複登録など、登録上の問題点はなかった。不適格例は最終手術日から14日目(28日以降が適格)に登録された1例のみであった。

4. 背景因子

プラチナ不応性は27名で全体の約半数を占めた。他の潜在的な予後因子(初回治療では確立しているが再発では確立していない予後因子、再発の試験でしばしば層別化因子や除外規準に用いられている予後因子)としては明細胞癌が11名、高齢者(65歳以上)が14名、前レジメン数3以上の患者が9名であった。本グループとして当該領域に対する初の試験のため、今後の予想に今回の分布を活用したい。

5. 治療経過

プロトコルで規定した化学療法を完了した患者は60名中21名であった。中止理由の大半は原病の悪化(29名)であり、他は患者拒否(5名)や有害事象による中止(3名)であった。化学療法のコンプライアンスはエトポシドのRDI(relative dose intensity)%は84%、イリノテカンのRDI%は83%と、比較的良好であった一方で、TRDが3名に発生した。

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。登録後治療開始の遅延が2名2件(うちやむを得ない逸脱が1名1件)、登録及び治療開始前の検査での逸脱が10名12件、コース開始前検査の逸脱が15名19件、コース中の検査逸脱が5名6件、次コース開始延期規準の逸脱が2名2件、イリノテカンのスキップ及びエトポシドの休薬規準の逸脱が9名12件、投与量変更規準の逸脱が8名8件(うち臨床的に妥当な逸脱1名1件)、プロトコル規定外の延期に関する逸脱が13名22件(そのうち臨床的に妥当な逸脱が3名3件、やむを得ない逸脱が4例5件)、規定外の理由によるエトポシド休薬やイリノテカンのday15のスキップに関する逸脱が6名11件(うち3名4件は臨床的に妥当な逸脱)、治療効果判定の評価時期に関する逸脱が7名11件、後治療及び中止規準に関する逸脱が1名1件ずつであった。コース前開始検査と治療変更に関する逸脱が多く見られた。

コース開始前検査の逸脱については、その多くが、骨髄抑制が原因で次コース開始延期になった場合に既に正常値に回復していた生化学検査の再検を忘れた、というものが多く、安全性や有効性に直接影響しないと考えられた。コース中の検査逸脱3名3件については死亡、Grade4の非血液毒性、定型項目以外のGrade3以上の非血液毒性などの重大な有害事象や毒性による治療中止には幸いつながらなかったが、本試験で観察された毒性からは本質的には危険な逸脱であると言えるため、今後婦人科腫瘍グループでの新規レジメンを用いた試験においてはプロトコル遵守について特に徹底を図るべきと考えられた。

投与変更規準に関する逸脱は、プロトコルに規定されていない延期や減量を様々な理由で行ったというものも多く、これは緩和的な側面も色濃く有するプラチナ耐性での化学療法では一定の割合で生じうると考えられた。一方で減量すべき所ではないという逸脱も2件みられ、これは潜在的に

は安全性に影響しうるため、班会議毎に注意喚起を行った。少数例であり注意喚起の有効性は不明であった。今回の検討では安全性や有効性に直接影響すると考えられるものはなかったが、今後も本グループでプラチナ耐性卵巣癌に対して併用化学療法の臨床試験を行う場合は、安全管理上注意を要すると考えられた。

7. 安全性

本試験における TRD は 3 名に生じた。内訳は肺臓炎(治療との因果関係:probable)、感染による DIC(possible)、肺梗塞の再燃(possible)であった。肺臓炎については化学療法全般に共通する予期される有害事象であり、モデル説明文書にも記載されていたものの、TRD の発生を受けてプロトコール改訂を行い、より詳しい記載に改めた。感染による DIC については、試験治療により発熱性好中球減少を発症後 DIC が続発し、発熱は改善したものの、原病の増悪に伴って DIC が更に増悪し、死亡に至ったという経緯であった。最終的には原病の増悪による死亡と判断したが、感染が契機になった可能性は否定できず、注意喚起を行った。

肺梗塞の再燃を来した患者についての経緯は以下の通りである。まず、初発時に深部静脈血栓と肺梗塞があり、抗血栓療法により消失していた。その後、再発時に深部静脈血栓と無症候性の肺梗塞が再発し、再度抗血栓療法により改善した後に本試験に登録された。登録後、プロトコール治療中に突然死して肺梗塞と推定された(病理解剖の許諾が得られず詳細は不明)。同様の TRD を回避すべく除外規準の改訂を検討した。深部静脈血栓及び肺梗塞を全て除外するのが安全面では理想だったが、卵巣癌の場合これらは比較的頻度の高い合併症であり、全て除外するのも妥当性に欠ける。そのため、深部静脈血栓症を発症した患者 14391 名の前向き登録研究である RIETE 研究の、癌患者 2945 名に関するサブグループでの多変量解析(Monreal M et al. J Thromb Haemost 2006; 4:1950 - 1956)を参照した。それによると、最近の大出血、腎機能障害、4 日以上寝たきり、有症候性の肺梗塞、転移性の癌がリスク因子とされており、出血、腎障害、寝たきりは既存の規準で除外されること、転移性の癌は除外不能な因子であることから、有症候性の肺梗塞が新たに除外すべき因子と考えられた。ただし今回の患者が無症候性でありながらも致命的な転機をとったことを重視して、登録時に無症候性の肺梗塞を有する患者と、治療により改善した肺梗塞の既往があり抗凝固療法中の深部静脈血栓症を有する患者も除外することとし、その後は同様の事例の再発を認めなかった。

重篤な有害事象としては他にプロトコール治療開始から 30 日以内の死亡が 1 名(増悪後他の化学療法を行い、更に原病が増悪して多臓器不全を来した。試験治療との因果関係は否定された)、二次がんが 1 名(急性骨髄性白血病。初回治療が TC 療法、二次化学療法が PLD、その後本試験に参加)認められた。経口エトピシドを用いる先行研究でも一定の頻度で二次がんとしての白血病を認められており、試験開始前に 3 名を超えるようであれば登録を中止するという規準を設定していたが、その規準には抵触しなかった。

Grade 4 の非血液毒性として肺臓炎と低 K 血症(TRD の症例)、肺塞栓症(TRD の症例)、DIC と低 K 血症(TRD の症例)、低 K 血症(補液管理の問題と判断され試験治療との関連は unlikely となった)、GOT 上昇と GPT 上昇(原病の増悪による閉塞性黄疸が原因であり試験治療との関連は unlikely とされた)などが報告されたが、TRD に繋がる毒性や、増悪及び輸液管理上の問題に起因するものばかりで、試験治療に直接起因すると思われる特定の Grade 4 の非血液毒性は認めなかった。その他の毒性としては発熱性好中球減少の頻度が 18%と高く、特に高齢者(29%)や濃厚な前治療歴を有する患者(44%)で高かった。当グループでは現在のところ本対象疾患に対する試験は計画していないが、プラチナ感受性などの他の対象に仮に試験を計画する際には、これらの患者は除外するなどの配慮が必要であると考えられた。

8. 有効性

本試験では、有効性の primary endpoint を奏効割合とし、「真の奏効割合が、試験治療が無効と判断する閾値奏効割合 20%を下回る」という帰無仮説を棄却できるかどうかで第 III 相試験へ進むかどうか

かを判断することとした。観察された奏効割合は 21.7%(89%CI: 13.5 - 31.9%[主たる解析には SWOG の 2 段階デザインに対応した信頼係数 89%を用いた])であり、帰無仮説は棄却されなかった。また、無増悪生存期間及び全生存期間の中央値はそれぞれ 4.1 ヶ月(95%CI: 3.5 - 4.9 ヶ月)、11.9 ヶ月(95%CI: 9.4 - 14.6 ヶ月)であった。上述の安全性で問題を有すると考えられる高齢者や前レジメン数が 3 以上の患者を除外して探索的な検討を行ったが、65 歳未満のサブセットでの奏効割合が 21.7%、前レジメン数が 2 までのサブセットでの奏効割合が 25.5%であり、大きな差は見られなかった。年齢、PS、前治療レジメン数、組織型、PFI でサブ解析を行ったが、PFI(3 ヶ月未満 vs 3 ヶ月以上)で奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間がそれぞれ 11.1%対 30.3%($p = 0.11$)、3.6 ヶ月対 5.6 ヶ月($p = 0.01$)、8.1 ヶ月対 16.3 ヶ月($p < 0.0001$)と大きく異なり、検討した背景因子の中で最も治療効果や予後に与える影響が大きかった。今後プラチナ耐性再発に対してランダム化試験を計画する際、PFI を層別化因子に含めるなどの配慮が必要であると考えられた。

9. 考察

<有効性>

本試験の帰無仮説は、「試験治療である経口エトポシド+静注イリノテカン併用療法の真の奏効割合が、無効と判断する閾値奏効割合 20%以下である」であり、この仮説が棄却された場合、試験治療である経口エトポシド+静注イリノテカン併用療法が標準治療である単剤化学療法との第 III 相試験の試験治療として適切であると判断することと規定していた。最終解析での奏効割合は 21.67%(89%信頼区間 13.51-31.94%)であり、帰無仮説は棄却されなかった。この奏効割合はリポゾーマルドキソールビシン+トラベクテジンを評価した OVA301 試験でのプラチナ耐性サブセットでの奏効割合 13.4%や、リポゾーマルドキソールビシン+キャンフォスファミドを評価した ASSIST-3 試験での奏効割合 12.3%よりは良好であるが、トポテカン+パクリタキセル毎週投与+レジメンを評価した CARTAXHY 試験での奏効割合 37%には劣る。これらの 3 つのランダム化試験ではいずれも併用群の有用性が示されていない。標準治療での奏効割合が特に低く、併用化学療法での成績向上が期待されたプラチナ不応性サブセットでの奏効割合も、3/27=11.1%と、極めて良好とは言えなかった。併用化学療法の有用性はむしろ、プラチナ感受性再発のうち、PFI 6 - 12 ヶ月の”partially platinum sensitive”と近年呼ばれている集団に対して、非プラチナ系抗癌剤を投与して PFI を延長することで、後に投与するプラチナ製剤の感受性を回復させて延命に寄与する可能性が、OVA301 試験の PFI 6-12 ヶ月の集団のサブグループ解析から示唆されており、現在前向きに検証する試験として INOVATYON 試験が進行中である。プラチナ耐性卵巣癌に対しては、分子標的治療薬との併用が現在盛んに検証されており、AURELIA 試験でベバシズマブの有用性が示された。現在他に trebananib, vintafolide, saracatinib, pertuzumab などを用いた臨床試験が進行中である。

<安全性>

本試験では 3 件の TRD が発生した。それぞれ間質性肺炎、肺梗塞、感染に続発する DIC が死亡と関連し、かつ試験治療との因果関係が完全には否定できないとされた。肺梗塞についてはその原因である深部静脈血栓が卵巣癌では高頻度に発生するため、深部静脈血栓の既往全てを除外することができず、深部静脈血栓症を発症した癌患者に関する大規模コホート研究を参考に、有症候性の肺梗塞に加え、無症候性の肺梗塞の既往を有する患者、現在無症候性の肺梗塞を有する患者、治療により改善した肺梗塞の既往があり抗凝固療法中の深部静脈血栓症を有する患者、も除外することとし、その後は同様の事例の再発を認めなかった。感染及び発熱性好中球減少は全体に頻度が高く、特に高齢者及び前治療レジメン数の多い患者では頻度が高く、今後の試験では年齢及び前治療歴に関しては除外規準を検討する予定である。プロトコル治療中の検査や治療変更規準に関する逸脱が多かったものの、CRF レビューの際に確認し得た範囲では、発熱性好中球減少との明らかな関連は見られなかった。しかしながら、第 1 コースで検査が一度しか施行されない、又はプロトコルの治療変更規準では減量が必要とされる所で減量されない、などの潜在的に危険な逸脱も少数例ながら見られたため、今後の試験に関してもプロトコル遵守に関する配慮は重要と考える。

また、イリノテカンの代謝に関連する酵素である UGT1A1 の遺伝子多型が、イリノテカンの投与量が多い場合に骨髄抑制と関連することが明らかとなっている。今回の試験ではイリノテカンの投与量が 1 回あたり 70mg/m²、1 コースあたりでも 140mg/m² とメタアナリシスの論文では有用性が示されていないため検査を必須としなかったが、殺細胞性抗癌剤や骨髄抑制を増強する可能性のある分子標的治療との併用においては、予め遺伝子多型を検索しておくことで、重篤な骨髄抑制を予防できる可能性がある。

10. 結論と今後の方針

プラチナ耐性タキサン既治療卵巢癌に対し、経口エトポシド＋静注イリノテカン併用する本試験治療は、一定の効果を示すが十分有効とは言えず、また骨髄毒性を中心とした毒性も強いため、第Ⅲ相試験に進むべき有望なレジメンとは判断されなかった。本試験結果はしかるべき英文雑誌に投稿予定である。

11. その他の考察

試験開始時に、議論の末、第Ⅲ相試験を見据えて広めの適格規準を設定したが、高齢者や前治療レジメン数が多い患者は毒性が強くなる傾向にあることを鑑みて、今後は除外すべきであると考えられる。また、今回得られた非常に興味深い知見として、試験の前半、すなわち中間解析前に登録された 29 名と、後半、すなわち中間解析後に登録された 31 名で PFS に有意差が見られた (5.6 ヶ月対 3.6 ヶ月, logrank 検定 両側 $p = 0.0087$)。OS (12.6 ヶ月対 10.2 ヶ月) も奏効割合 (27.59% 対 16.13%) も有意差こそ見られなかったが前半に登録された患者に良好な傾向が示されている。これは、中間解析前は、試験治療の使用経験が豊富な参加施設からの登録が多かったが、中間解析後は新規施設からの登録が多かったことから、前半と後半の登録患者の予後の差が当該レジメンを用いた化学療法に関する learning curve を示している可能性があると考えており、今後の当グループでの治療開発に活かしていきたい。

以上