

▲図2 下大静脈の狭窄に対するメタリック・ステントによる治療

左：肝腫瘍により下大静脈が圧迫された状態。下大静脈は描出されず多数の側副血行路が描出されている。この状態では腹水の貯留や下肢の浮腫が必発である。しばしば利尿剤やアルブミン製剤の投与が行われるが、患者は口渇を訴えるものの症状は改善しない。

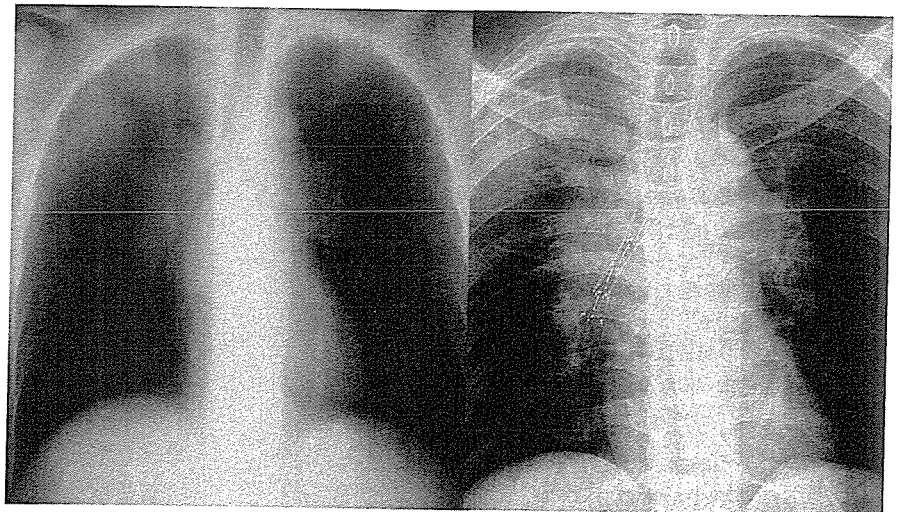
中：下大静脈の狭窄部に留置されたメタリック・ステント。

右：側副血行路は消失し、下大静脈を介して右房への良好な還流が描出されている。腹水、下肢の浮腫などの症状は速やかに改善し、数日後には消失する場合が多い。

▶図3 気道狭窄に対するメタリック・ステントによる治療

左：右主気管支はかろうじて開存しているが強い狭窄を示しており、患者は呼吸困難感が強い。

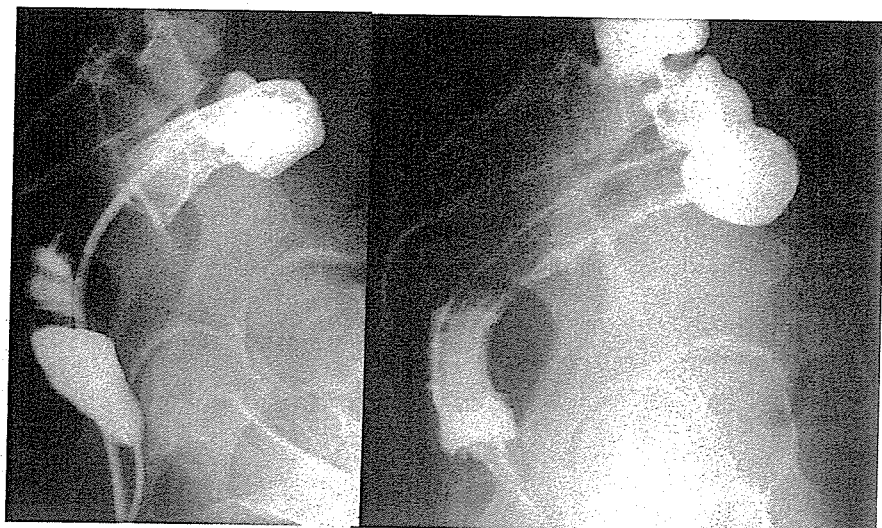
右：狭窄部へのメタリック・ステントの留置により右主気管支径は増大し、喀痰の排出とともに呼吸困難感はほぼ消失した。



◎気道の狭窄に対する治療(図3)

メタリック・ステントの挿入により気道狭窄に伴う呼吸困難を改善するもので、気管あるいは左右主気管支レベルの狭窄で末梢肺の機能が温存されている症例が対象とされる。共同研究では、技術的成功率100%、臨床症状の改善が83%にみられている。うち治療前人工呼吸器が使用さ

れていた7例では全例が人工呼吸器管理から離脱、また術前酸素吸入を要した29例中17例が術後酸素不要となっている。呼吸困難は患者のQOLを著しく低下させる要因であるが、気道狭窄に対するメタリック・ステント留置は安全性、有効性が高く、末期呼吸困難症例の管理を行っていく上で忘れてはならない治療法のひとつとして認識さ

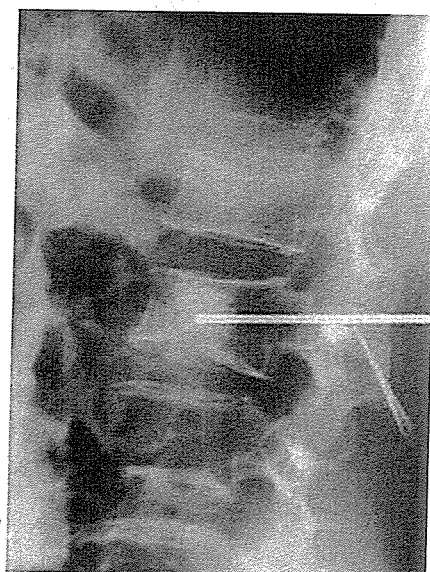


◀図4 直腸狭窄に対するメタリック・ステントによる治療

広範な転移を有し予後きわめて不良であるため、人工肛門造設が躊躇された症例。

左：直腸は強度の狭窄を示し、容易にイレウス状態となるため、かろうじて液体摂取のみが許容される状態であった。

右：メタリック・ステントの留置によりほぼ正常の直腸内腔が得られ、低残渣食の摂取が可能となった。



▲図5 椎骨転移に対する経皮的骨セメント注入術

疼痛の著しい乳がんの椎骨転移に対し、転移巣にセメント注入が施行されている。これにより疼痛は劇的に改善した。(金沢大学小林健先生のご好意による)

れるべきである。

◎胆道の狭窄に対する治療

胆道の狭窄に対する治療は、現在最も多くメタリック・ステントが使用されている領域であり、PTCDルートを介して挿入する方法と内視鏡的に逆行性に挿入する方法がある。チューブ・ステントと異なりメタリック・ステントはワイヤー間隙があるため、側枝を閉塞することなく、複数の胆管枝狭窄に対しても完全な内瘻化のできる点が大きな利点である。共同研究では、技術的成功率100%、90%の症例で外瘻チューブが抜去されている。ただし、後日外

科手術が行われる場合にはメタリック・ステントの存在がきわめて重大な障害となるため、適応決定についてはあらかじめ外科医との十分なディスカッションが必要である。

◎消化管の狭窄に対する治療

消化管は蠕動運動があるためメタリック・ステントが移動しやすく、また圧排により粘膜面のびらんや潰瘍形成、穿孔などが生じるため、他の領域に比べ合併症が問題となる頻度が高い。現在、最も汎用されているのは食道あるいは食道-胃・空腸吻合部の狭窄で、このほかに直腸(図4)、左半結腸、十二指腸などにも試みられている。食道狭窄の場合にはメタリック・ステントの周りを膜で覆ったカバード・ステントを用いる場合が多い。共同研究では、技術的成功率97%、臨床症状の改善が84%に得られているが、反面、縦隔炎などの重篤な合併症も見られ、8%の症例の死因がメタリック・ステント留置と関連したものであった。このように、消化管狭窄に対するメタリック・ステント留置はがん末期患者の経口摂取を可能にする点で有用である反面、重篤な合併症の危険性が少なくないため、十分なインフォームド・コンセントが必要である。

✦その他

◎骨転移による疼痛に対する治療(図5)

溶骨性骨転移による疼痛や骨変形の進行を阻止する目的で、経皮的に骨転移巣へ針を刺入して骨セメントを注入する方法であり、主に椎骨転移が対象とされる。欧米ではすでに多数の報告があるが、本邦における施行はまだ少なく、現在臨床試験が進行中である。疼痛緩和の機序については不明な点が多いが、疼痛の軽減には即効かつ高い除痛効果を示すことが知られている。このほかにラジオ波凝固を用いた骨転移の疼痛に対する治療も行われているが、いまだ臨床試験の段階である。

◎難治性腹水に対する内シャント術

腹水を中心静脈に還流するチューブを留置することにより、腹水の減少と循環血液量の維持をはかるものがある。腹腔内に留置したチューブを皮下トンネルを介して鎖骨下静脈あるいは頸静脈から中心静脈まで挿入留置する方法(デンバー・シャント)が一般的であるが、最近では頸静脈から肝静脈を介し、肝末梢を穿破して腹腔内にいたるルートにカテーテルを留置する方法も開発され臨床試験が行われている。

◎臓器破綻に対する IVR

血管の破綻による出血や瘻孔などが対象である。動脈出血に対する塞栓術はすでに一般的な治療法となっており、手術後の出血や緊急手術を回避するための止血については一定の効果が期待できる。しかし、がん病巣自体からの出血については肝細胞がんの破裂などの場合を除き十分な効果は期待できない。他方、管理の困難な瘻孔などに対する閉鎖術については、病態が特殊であるため十分なデータは得られていないが、共同研究では気管支胸膜瘻8例、尿管破綻5例において全例重篤な合併症なく閉鎖に成功している。未開拓な領域ではあるが、少ない侵襲で劇的な治療効果が得られる可能性をもつ領域である。

経皮的針生検

少ない侵襲で短時間のうちに診断を確定する手段として、すでに一般化されている。最も汎用されているのは肺腫瘍性病変であるが、このほかにもCTガイドを用いることによりほとんどの部位に対し施行可能である。共同研究では、肺野腫瘍性病変における検体採取成功率は概ね90%、組織が採取された場合の診断率も90%を上回っており、さらに、平均穿刺回数1.9回、平均所要時間39分、平均入院日数1.6日と短時間に診断を確定する上で優れた方法であることが示されている。また腹部・骨盤部腫瘍性病変に対しても平均所要時間47分、特異的診断率92%であった。経皮的針生検は少ない侵襲で短時間に、きわめて高い頻度で診断を確定しうる優れた診断手段であり、画像的に腫瘍が認識でき、かつほかの方法で診断の確定できない症例においては、直ちに考えるべき診断法となっている。

その他のがん診療に関連する IVR

脾機能亢進による血小板減少に対する部分的脾塞栓術、肝切除術前処置としての残存肝の肥大を目的とした門脈塞栓術、門脈圧亢進症による難治性腹水や出血に対する経頸静脈肝内門脈-静脈シャント造設術(TIPSS)などがある。



▲図6 頸部食道から挿入された胃管

上部消化管の閉塞により経鼻胃管が挿入されていた症例。改善の見込みは全くなく、抜去不可能な状態であったため頸部食道からの胃管挿入留置が行われた。これにより、経鼻チューブは不要となり、胃からチューブへの排出はあるものの飲水も可能となった。柔軟なチューブを使用するため留置後の違和感もほとんどない。

また、本邦で開発された頸部食道を経皮的に穿刺して胃管やイレウスチューブを挿入留置する方法(PTEG)(図6)は、末期症例を「抜去する見込みのない経鼻チューブ」の苦痛から解放するものであり、今後普及すべきIVRのひとつと考えられる。

さらに、本来画像誘導なしでも可能な領域に画像誘導を導入することにより、手技に伴う侵襲を少なくしてQOL向上に貢献しようとする試みもなされている。たとえば、鎖骨下静脈からの中心静脈カテーテルの挿入は通常ベッドサイドで行われるが、これを肘静脈から少量の造影剤を注入しながら透視下に行えば、きわめて容易かつ確実に行うことができ、このようなQOL向上へのIVRの応用も身近ではあるがきわめて重要な領域である。

看護師への要望

以上紹介したように、IVRはがん患者のケア、とくに症状の緩和においてきわめて有力な手段となりうるものである。もちろん、そのために必要な画像装置や器具の導入や手技の標準化、臨床試験による科学的評価、あるいは保険診療における扱いの問題などクリアすべき問題は多い。しかし、最も重大な問題は、「がん患者の症状緩和にIVRがこのように役立つこと」が広く知られていない点である。

これは、その多くが放射線科というこれまであまり患者

を受け持つことのなかった部署が担当していることにもよるが、がん患者を担当する医師の多くもいまだ十分な認識をもっていないのが現状である。すでに問い合わせさえあれば、この領域を専門とする相当数の放射線科医が対応可能な状況にあり、このような患者がIVRの恩恵を被ることができるか否かは、まさに患者に接している医師あるいは看護師がIVRを思いつくか否かにかかっている。

どんなにIVRが優れているとしても、その応用が臨床現場で思いつかれなければ宝の持ち腐れである。看護師の方々には決してIVRに精通していただく必要はない。しかし、いつも頭の隅に置いておいていただき、目の前の患者が窮した状況になったとき、IVRで何かできないかを思い出し、また医師に相談していただきたいと思う。

本稿が、がん患者にIVRがより広く活用される契機となれば幸いである。

文 献

1) Margulis AR: Interventional Diagnostic radiology—A subspe-

ciality. *Am J Roentgenol* 99: 761-762, 1967

- 2) Wallace S: Interventional radiology. *Cancer* 37: 517-531, 1976
- 3) 荒井保明：6-30 Interventional Radiology の手技を用いた治療法の有効性に関する研究。厚生省がん研究助成金による研究報告集 平成6年度，国立がんセンター，東京，459-463頁，1994
- 4) 荒井保明：6-30 Interventional Radiology の手技を用いた治療法の有効性に関する研究。厚生省がん研究助成金による研究報告集 平成7年度，国立がんセンター，東京，242-247頁，1995
- 5) 荒井保明：8-26 Interventional radiology の手技を用いた治療法の有効性についての研究。厚生省がん研究助成金による研究報告書 平成8年度。国立がんセンター，東京，422-426頁，1996
- 6) 荒井保明：8-26 Interventional radiology の手技を用いた治療法の有効性についての研究。厚生省がん研究助成金による研究報告書 平成9年度。国立がんセンター，東京，1996

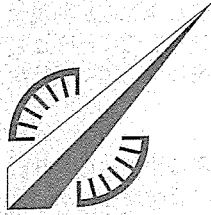
綜合臨牀 第54卷第7号
(平成17年7月1日発行 別刷)

大腸癌・肝動注化学療法

Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer

荒井 保明
ARAI Yasuaki

永 井 書 店



診断の指針
治療の指針

大腸癌・肝動注化学療法

Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer

荒井 保明
ARAI Yasuaki

はじめに

大腸癌の化学療法は、固形癌に対する薬物療法の中でも現在最もダイナミックに進歩している領域であり、すでに米国では分子標的治療薬も標準的治療に導入されている。本邦でも今春 I-OHP (オキサリプラチン) が承認され、国際的標準治療に必要な 5-FU, ロイコボリン, CPT-11, I-OHP のすべてが使用可能となり、これらの薬剤を用いた FOLFOX, FOLFIRI による全身化学療法の治療成績は、概ね奏効率 50% 前後、生存期間中央値 20 ヶ月超である。一方、本稿で述べる肝動注化学療法は、本邦では Interventional radiology (IVR) が深く関与したため独自の進化を遂げたが、欧米における全身化学療法とのランダム化比較試験では、フッ化ピリミジン系薬剤のみによる全身化学療法との比較においてさえ生存期間延長への寄与は証明されなかった。よって、このような全身化学療法の劇的な進歩の中で、肝動注化学療法をどのように扱うかはきわめて慎重に判断される必要がある。本稿では、エビデンスに基づく肝動注化学療法の考え方、実臨床におけるこ

の治療法の扱いについて述べる。

1. エビデンスに基づく肝動注化学療法の考え方(表 1)

1) 欧米における臨床試験

1980年代から2003年に至るまで、実に10本の全身化学療法とのランダム化比較試験が報告されている。ここでの全身化学療法はフッ化ピリミジン系薬剤のみによるものであり、近年の進歩の大きな原動力となった CPT-11, I-OHP は用いられていない。これらの試験についてはメタアナリシスも行われたが、その結果は、奏効率は高いが、生存期間には明らかな差がないというものであった。ちなみに、これらの試験における奏効率、生存期間中央値は、全身化学療法 10~49%, 11~17.6 ヶ月、肝動注化学療法 42~62%, 12.6~18.7 ヶ月である。ただし、肝動注化学療法の技術については、カテーテルが開腹下に留置され、また薬剤分布も評価されておらず、後述する本邦の技術レベルから見ると質は悪い。2003年に報告された Kerr らの試験では、

表 1

海外における肝動注 (ia) 対全身化学療法 (iv) の比較試験結果概要

	報告年	症例数 (ia/iv)	薬剤 (ia/iv)	奏効率 (%) (ia/iv)	生存期間中央値 (月) (ia/iv)
City of Hope	1990	9/6	FUDR/5-FU	55/20 (0.2)	13.8/11.6 (NS)
NCCTG	1990	39/35	FUDR/5-FU	48/21 (0.02)	12.6/12.5 (0.53)
MSKCC	1987	46/49	FUDR/FUDR	62/20 (0.001)	17/12 (0.4)
NCI	1987	32/32	FUDR/FUDR	62/17 (<0.003)	17/12 (0.27)
NCOG	1989	67/76	FUDR/FUDR	42/10 (0.0001)	16.7/16.1 (NS)
France	1992	81/82	FUDR/5-FU	49/49	15/11: 2年生存率 23/13% (<0.02)
UK-HAPT	1994	51/49	FUDR/- (control)		405日/226日 (0.03)
Germany	2000	57/57	FU-LV/FU-LV		18.7/17.6 (NS)
UK	2000	41/43	FUDR + FU-LV/FU-LV		390/340日 (0.79)
UK	2003	145/145	deGramont		14.7/14.8 (NS)

本邦における第 II 相試験概要

	報告年	症例数	薬剤 (ia)	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)
JHAISG	1993	114 (肝外病変あり症例を含む)	5-FU	52%	16.3
Arai	1997	32 (肝外病変あり 11 例を含む)	5-FU	75%	22
Arai	1998	30 (肝外病変なし)	5-FU	83%	26

国立がんセンター中央病院放射線診断部 部長
Key words 大腸癌 肝転移 肝動注化学療法

肝動注化学療法群において治療が開始できなかった頻度37%、予定された治療が完遂できなかった頻度29%であり、本邦の技術レベルからは想像できない劣悪な技術で試験が行われたことが判る。しかし、肝動注化学療法は全身化学療法に比べればカテーテル留置などの侵襲的処置を必要とする治療であり、これが正当化されるためには治療の true endpoint, すなわち生存期間で、明らかな優位性が証明される必要がある。よって、フッ化ピリミジン系薬剤のみの当時に比べ明らかに全身化学療法がパワーを増した現在、「欧米の技術で行われる限り、FOLFOX, FOLFIRI といった標準的全身化学療法に替わって使用される根拠はない」と言える。

2) 本邦の臨床試験

大量5-FUの5時間持続投与(毎週)については第I相試験、第II相試験が報告されており、奏効率、生存期間中央値として52~83%、16.3~26ヵ月が報告されている。この数値自体は前述の欧米における比較試験に比べ優れているが、全身化学療法との比較試験はなく、よって欧米で示されたエビデンスを覆すことはできない。本邦の特色として、IVR技術を用いたカテーテル留置やCTA(CT-angiography)による薬剤分布評価など、高い技術を用いている点があげられる。これらの技術は特殊と言っても、その feasibility については複数の報告がなされており、本邦では十分に可能な技術になっている。

3) エビデンスに基づく肝動注化学療法の考え方

①本邦で可能であるとはいえ、全身化学療法に比べれば侵襲的な治療である、②技術的に問題があるにせよ欧米の試験で全身化学療法に勝る結果が示されなかった、③本邦での成績も現在の世界標準であるFOLFOX, FOLFIRIの治療成績とは大きな差がない、以上の3点より「1st-lineとして肝動注化学療法を採用することは適切ではない」と言える。

2. 実臨床における取り扱い

肝動注化学療法の特徴は、①適格な技術を要す、②肝転移に対する腫瘍縮小効果は全身化学療法に比べ高い、③肝外病変には効果がない、の3点につきる。すなわち、肝動注化学療法が妥当とされるのは、これらの特徴を考慮しても、当該症例に対して全身化学療法を行うよりも妥当性が高いと判断される場合に限られる。具体的には、以下の状況があげられる。

1) 技術が可能であること

本邦では経皮的なカテーテル留置が標準的となっているが、単にカテーテルの留置経路に限らず、側孔型カテーテル先端固定留置法と呼ばれるカテーテル移動や血管閉塞を防止するための手技、至適薬剤分布を得るための血行改変術までが必要な技術である。また、留置システムからの造影CTによる定期的な薬剤分布のチェックも必須である。技術が不完全なままで肝動

注化学療法が施行された場合に重篤な合併症が発現することは周知であり、これらの手技を適切に行うことができない状況下では肝動注化学療法は絶対に施行するべきではない。

2) 肝外病変がない場合

上記②、③の点からは肝動注化学療法の施行が許容される可能性がある。しかし、全身化学療法でも50%前後の奏効率が期待できる点、潜在的な肝外病変存在の可能性が常にある点を考慮すれば、肝動注化学療法を行う条件として十分なものではない。異時性肝転移など、肝外病変併存の可能性が低い場合で、かつ以下の3)、4)などの条件が満たされる場合には適応があると考えられる。

3) 肝転移が切迫した予後規定因子となっている場合

肝外病変の有無にかかわらず、肝転移が切迫した予後規定因子となっている場合には上記②を根拠に肝動注化学療法を施行することが許容される。ただし、「切迫した予後規定因子になっている」との判断には明確な基準がなく、事実上臨床医の判断に頼らざるを得ない。

4) 全身化学療法の適応がない場合、あるいは効果が得られない場合

肝動注化学療法による5-FUと全身化学療法におけるCPT-11, I-OHPの毒性のprofileは異なっており、かつ一般に肝動注化学療法による副作用は全身化学療法に比べ軽微である。よって、FOLFOX, FOLFIRIなどの標準的全身化学療法が毒性の点で困難、かつ肝転移が問題となっている症例は肝動注化学療法の良い適応と考えられる。また、これらの標準的全身化学療法で効果が得られなかった場合には、事実上他に治療法がなく、肝動注化学療法の適応となる。

3. 肝動注化学療法の実際

数多くの論文、成書があり、詳細はこれらを参照して頂きたい。

さいごに

肝動注化学療法発展における本邦の貢献は素晴らしいものであり、その治療効果も決して卑下する類のものではない。しかし、近年の大腸癌薬物療法の劇的な進歩は事実であり、この古典的な治療法に固執すべきではない。全身化学療法が進歩したとはいえ、所詮効果が得られるのは約半数であり、その効果も持続する訳ではなく、かつ毒性も軽い訳ではない。よって現時点では、「一歩退いて」全身化学療法で対処困難な場面でのみ肝動注化学療法を活用する姿勢が重要である。いずれ、全身化学療法の限界が明確になれば、この古く特殊な治療である肝動注化学療法に新たな役割が見出されるかもしれない。現在、本邦の高い技術による肝動注化学療法を全身化学療法との併用する治療法について臨床試験(JCOG0208-DI)が行われている。

IJR
Vol.20/No.4

OCT.2005

別刷

1. 臨床研究に必要な統計「以前」の知識

国立がんセンター中央病院 放射線診断部, 同検診研究センター¹⁾
荒井保明, 山本精一郎¹⁾

Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center

Yasuaki Arai

Statistics and Cancer Control Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center

Seiichiro Yamamoto

Abstract

Critical Knowledge before Needed Statistics to Conduct Clinical Research

Statistics is one of the most important tools needed to solve out clinical questions and to evaluate the correlation of various clinical phenomena. However, statistics cannot answer clinically valuable questions by itself. Only when statistics is applied with the scientifically appropriate methods and procedures does, it help us to clarify new thoughts and knowledge. This is called clinical epidemiology or clinical research methodology. Therefore, clinical researchers are strongly advised to learn them in addition to statistics. Such knowledge also helps clinical researchers to collaborate with statisticians.

はじめに

臨床で経験される種々の事象が他の事象とどのように関連しているかを知りたいというのは、自他を問わず、それまでの臨床経験を利用して少しでも無駄のない良い臨床を行おうとする上で、当然の要望である。言うまでもなく、統計はその関連性を科学的に評価するための手段であり、事象どうしの関連性を科学的に評価する上でなくてはならないツールと言える。ところが、われわれは案外数字に弱く、いくつかの統計用語と数字を羅列されてしまうと、その本質から目を奪われ結果だけを妄信してしまう傾向がある。自分のデータであっても、いくつかの処理をして数字にしてしまうと、妙に信頼性が高まったような気になってしまうのも事実である。そして悲しいことに、この傾向はわれわれの周囲に留まらず、IVR領域のメジャーな学術誌にもしばしば見られる。しかし、われわれが知りたいのは、ある事象に関して臨床的に本当に役立つ「本質」である。氾濫する多くの情報に翻弄されず「本質」を知るためには、少なくとも統計がツールとして用いられる以前の事象を処理する際の本物と偽物を区別する識別眼だけは養っておく必要がある。

本稿は、このような観点から、最近のIVRのメジャー

な英文誌の論文に見られた「とんでもない」非常識をヒントにして、これを若手 Interventional radiologist の太郎君の質問にかえ、この領域の専門家である山本精一郎先生にコメントして頂くこととした。なお、本稿は山本先生との共著であるが対話的な内容であり、文中でも「山本先生」という表現を用いて荒井がまとめさせて頂いた。ご了承頂きたい。

太郎君の模索(その1)

地方会も迫り、過去1年間80例の肝細胞がんに対するRFAの治療成績をまとめている。太郎君の施設でRFAを行うのは放射線科部長でIVR指導医のA先生、太郎君の直接指導者でIVR指導医のB先生、消化器内科のC先生、そして太郎君の4名である。A先生は速いがちょっと乱暴、B先生は上手だし太郎君によく症例を回してくれるいい先生、C先生は時間がかかるし下手だと太郎君は思っている。太郎君自身もRFAは好きで、丁寧にやるので時間はかかるが、もう30例以上もやっていて結構自信もある。本当は、一番上手いのはB先生か自分だろうと内心思っている。

さて、上の4人がそれぞれ20例ずつやっているのだが、術後合併症頻度が80例中18例というところで妙なことに気がついた。A先生8例、B先生7例、C先生2例、太郎君1例なのである。これは、どう見ても特殊な傾向があるように見える。C先生と太郎君の共通点は所要時間かもしれないと思い、調べてみたらA先生は平均12分、B先生16分、C先生25分、太郎君25分だった。要するに、所要時間の20分あたりで線を引けば、「時間を

Key words

- Statistics
- Clinical epidemiology
- Clinical research methodology

かけて丁寧にやった方が合併症は少ない」と見えそうに見える。そこで、症例をA先生+B先生施行群とC先生+太郎君施行群に分けて有意差検定してみたら、所用時間も合併症発生頻度も明らかに差があることが判明した。あまりに思うツボなので、意気揚々と山本先生に報告に行った。

〔山本先生のコメント〕

太郎君の解析には二つの大きな問題があります。ひとつは、所要時間と合併症頻度を直接関連付けて見ないで、間に担当医を介在させたことです。A先生とB先生を合わせた成績と、C先生と太郎先生を合わせた成績を比較してそれぞれ所要時間と合併症頻度が違うと結論付けていますが、これではA先生とB先生の組とC先生と太郎君の組で所要時間と合併症頻度が違うことを言っているだけです。所要時間や合併症頻度が違う理由は指導医でないC先生と太郎君に易しい症例をまわしただけかもしれないし、逆に二人がA先生とB先生より本当にIVRが上手なために合併症が少なかったのかもしれない。いずれにしろ、所要時間が短いから合併症頻度が少ないという因果関係を直接見ていることになりません。

この場合、すべての先生のデータを合わせて所要時間と合併症発生との関係を見るべきです。物事の因果関係を調べたい場合には、可能な限り因果関係の起こる順（つまり原因から結果）にデータを取って解析することが大切です。この場合には、まず患者さんの要因や腫瘍のデータを取り、次に治療に関するデータ（誰がやったか、どんな治療をしようとしたか）、治療自体のデータ（実際どんな治療をやったか、何分かったか）、短期的な治療結果のデータ（合併症のデータ）、長期予後のデータ（死亡や再発までの期間など）を時間を追ってその時点でデータを取ることが重要です。あとから思い出したりカルテを起こしたりすると必要なデータがなかったり、自分の都合のよい症例だけを使ったりできるので、データがまったく信用できなくなります。

この方法に則ってデータが取られていたとすると、所要時間をいくつかのカテゴリに分けて、その中で合併症の頻度を比べるのがよいでしょう。カテゴリはデータで所要時間の分布を見て人数が同じになるように二つに分けること（＝中央値で二分割）をよくおこないますが、それよりもより臨床的に意味のあるカテゴリわけのほうが解釈に直結します。たとえば、太郎君のいう20分に何らかの意味があるならそこでわけるとひとつの方法です。所要時間の分布がふた山になっているのであればその間で分けるのもよいでしょう。ただ、通常は分布がひとつ山のことが多いので、その場合に真ん中で分けると一番人が多く分布しているところで無理やり分けてしまうことになるので、解釈しづらくなります。何も情報がないなら、分布から3つに分けると所要時間と合併症頻度の「用量反応関係」（所要時間が長いほど合併症が増えるという直線モデルか、所要時間がある程度以上なら合併症頻度が増えるという閾値モデル）

の検討もできるのでお勧めです。

しかし、これで所要時間が長いグループで合併症頻度が少なかったとしても、所要時間が長いことが合併症が少ない理由かどうかはわかりません。関連はあっても因果関係かどうかはわからないからです。本当は①IVRが易しい症例かどうかは合併症頻度に影響しているとしましょう。さらに、「②易しい症例が指導医でないC先生と太郎君にまわされ、彼らのIVR所要時間が総じて長い」のであれば、見かけ上、所要時間が長い方が合併症頻度が低いように見えるでしょう（図1参照）。この場合、易しい症例かどうかは①合併症の頻度と②所要時間の両方に関係しているため、真の関係が観察されるのをゆがめています。この現象を交絡（confounding）といい、ゆがめている因子を交絡因子（confounding factor）といいます。この場合の交絡因子は、易しい症例かどうか（＝担当医が誰であるか）です。交絡の影響を取り除くには、易しい症例と難しい症例で分けて（あるいは担当医ごとに分けて）所要時間と合併症頻度の間を見ることです（サブグループ解析）。担当医ごとに見ると、所要時間が短いほうが合併症頻度が低いという逆の関連が見られるかもしれません。ただし、交絡因子が多い場合は分けて見るのに限界があるので、いわゆる回帰モデル（この場合はlogistic regression）などを用いて調整することがよく行われます。

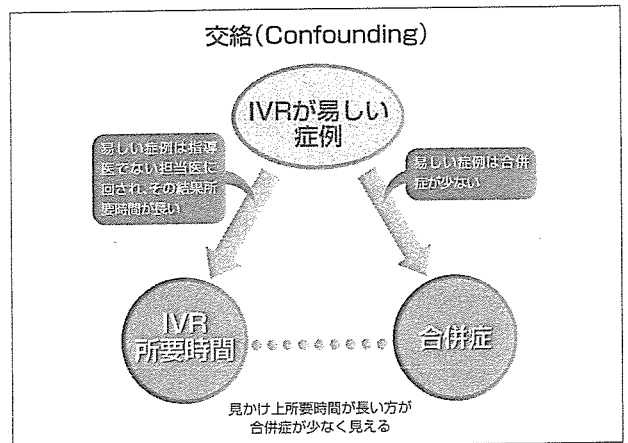


図1

太郎君の模索（その2）

「ランダム化比較試験なんてそんな簡単にできないよなあ」と同僚の次郎君と話しながらCVIRを読んでいた太郎君。米国からの3種類の透析カテーテルを比較している論文に目がとまった。ランダム化とは書いていないが明らかに比較していて、症例の背景に差がないことを示す表も載っている。やり方は症例の来た順番に1例目はAカテーテル、2例目はBカテーテル、3番目はCカテーテル、4番目は一周してまたAカテーテルとしている。「これならうちでもできる」と次郎君と意気投合。最近やたらと多い、下大静脈フィルターでやってみることにした。2種類のフィルターを交互に使って、留置の成功率、所要時間、合併症を比較することにした。臨床試験とかというややこしいので、一応部長のA先生に

確認したが、「どちらも保険適用となっている市販のステントだし、いずれにしてもどちらかを使う訳だから、別に倫理委員会とかにも出す必要はないでしょう」との返答だった。フィルターを入れるのは次郎君と太郎君の二人だから、一方の術者が偏らないよう、表を作って二人が入れるフィルターが均等になるように工夫した。一応、この研究専用の次郎君と共用のノートも準備した。2年間で50例くらいまとまれば、CIRSEにでも行って発表しようと思う。立派な prospective study だし、順次データを入力しておこうと思うので、その辺のコツを山本先生に聞きに行った。

〔山本先生のコメント〕

ランダム化するには二つの理由があります。もっとも大きな理由は、比べたいグループ間の比較可能性を高めることです。比較可能性を高めるとは、この場合でいうと、同じフィルターであれば同じ留置の成功率、平均所要時間、合併症頻度がグループ間で出ることが期待される、ということです。本来、比較可能性が最も高いのは、同じ個人に両方の治療をおこなうことです。しかし、同じ個人に両方のフィルターを使うわけにはいきません。次善の策として、その人にとっても似た人を探し出してその人にもうひとつの治療をして比較することが考えられますが、測定不可能なすべての要因が同じ人を探し出すのは不可能です。グループとして考えた場合、あるグループに対して背景因子が同じグループを作っても、個人個人の因子は異なるでしょうし、測定不可能な要因についても同じ分布を持たせることは不可能です。これを解決する唯一の方法がランダム化です。ランダム化する目的は、背景因子の分布を合わせることでなく、同じ治療をした場合に平均として同じ結果が出るグループを作ることです。ある程度の対象者数があれば、ある背景因子の分布が異なっても、別の因子で逆のことが起こって、トータルで見れば両グループで同じ結果が出るのが期待されます。太郎君の例のようにランダム化していない場合には、患者の順番を恣意的に変えたり、恣意的でなくても患者の来る順番にある傾向があれば（ある曜日にはある先生を訪ねて予後の悪い患者がくることが多い、など）、比較可能性が保たれる保障はありません。いくら研究者が恣意性がないと主張しても、それを証明することはできないのです。

もうひとつのランダム化の理由は、統計的推測の基礎を作ることです。ランダム化することによって、帰無仮説の下での統計量（＝見たいエンドポイント）の分布がどのようになるかを理論的に導き出すことができます。たとえば、二つのフィルターに差がない場合の留置の成功率は超幾何分布に従うことが証明でき、それに基づいて Fisher の正確な検定をおこなうことができます。しかし、この例のように順番に割り振った場合には、この検定を用いる直接的な根拠がなくなってしまい、何らかの数学的な仮定に基づいて別の検定をしなくてはなりません。このようにランダム化は統計的推測の基礎を作る大変強力な方法なのです。統計的

には、ランダム化するかしないかで証拠としての価値は天と地ほどの差が開いてしまいます。

しかし、最初の例に比べて、前向きにデータを取っていきこうという太郎君の姿勢は評価できます。最初の例で述べたような、後で振り返って自分の都合のよい症例だけを使う、必要なデータが取られていない、定義が症例によって異なる、というようなことが防げるからです。ただし、これは、研究の計画と手順をしっかり記載した研究計画書（プロトコル）が研究開始前に作成され、それに基づいてデータマネジメントを行い、解析され、さらにはその研究内容と方法が妥当で正しくおこなわれていることが第三者によって保障されて初めて実現されます。そうでないとちゃんと行われているか論文読者には判断できません。施設倫理委員会（Institutional Review Board, IRB）はこの第三者的判断のために設置されています。なぜ倫理委員会が、と思うかもしれませんが。科学的でない研究は正しい結果を出すことができず、倫理的とはいええないため、倫理性を保障するためには科学的であることが必須です。したがって施設倫理委員会は倫理性だけでなく、研究が科学的に計画され、実施されていることを調べ、監視する責任があります。市販のものしか使わないから倫理委員会に出さなくていい、というのは勘違いもはなはだしく、これでは前向き研究どころか、研究ともいえません。

太郎君の模索（その3）

太郎君の直属の上司である B 先生は動注リザーバーをよくやっているし、結構上手い。消化器内科の D 先生と組んで、この10年間に200例の結腸・直腸がん肝転移に対する動注をやっているそうである。たまたま、CTにきた肝動注開始5年後という患者さんに遭遇して、「FOLFOX, FOLFIRI で MST 20 ヶ月超とかいったって、やっぱり肝動注だよな」と思った太郎君。D 先生から長期生存例を教えてもらって調べてみた。一応、肝動注開始から3年以上生存例を長期生存と定義して調べてみると、案外いるもので、3年が5例、4年が3例、5年が2例、最長の7年が1例と合計11例もいた。これは発表のネタになると考えて、その背景を調べてみると、「直腸癌でなく結腸癌」、「原発巣手術が D2」、「異時性肝転移」、「治療開始時肝外病変なし」、「5 FU の総投与量が 15 g 以上」が全部の症例に共通していた。同じような発表は前にも聞いた覚えがあるし、エビデンスといえる程のデータではないかもしれないが、患者さんの治療方針を決める上での参考には十分になるデータだと思ったので、急いでまとめてリザーバー研究会に出そうと思った。「参考になるデータ」というくらいの軽い発表なら山本先生も OK してくれるだろうと思い、行ってみた。

〔山本先生のコメント〕

まず第一に、長期生存例だけを集めて特徴を見ても、本当にそれが長期生存例に固有のものか、そうでないかがわかりません。これでは、「交通事故死の90%はシートベルトをしていない」といっているのと変わりま

せん。これは言外に「交通事故に遭ったのに死んでいない人は100%シートベルトをしていた」ことを周知の事実としているのですが、そんなこと調べて見ないとわかりません。因果関係を議論するには、常に比較対照するもの（コントロール）が必要です。

しかし、交通事故の例も、肝動注長期生存の例も推測の方向と因果の方向が逆（結果から原因）になっています。最初の例で述べたように、より正しく因果推論するには、シートベルトしている場合としていない場合でどちらが事故死が多いか調べるべきです。仮説を作る（hypothesis generating）のためには、長期生存例とそうでない対照を比べて、もともとどのような因子を持っている人が多かったかを探索的に（exploratory）比較することは重要ですが、いったん仮説ができあがると、前向きに検証することが必要です。肝動注の例では、肝動注をやる前、そしてやった後の因子を前向きに記録し、その後の予後を追跡して、どのような因子を持った集団の予後が長いかを調べる必要があります。「直腸癌か結腸癌か」、「肝転移が異時性か同時性か」、「治療開始時肝外病変の有無」でその後の予後を観察して比較すればいい、ということになります。「原発巣手術がD2かそうでないか」と「5FUの総投与量が15g以上」は別です。これは前述の因子と異なり、治療者がコントロールできることです。ランダム化比較試験をするべきです。あるいは、D2手術ができなかったとか、5FUを15g以上投与できなかったというのが、全身状態が悪いとか肝動脈閉塞や副作用などの患者側の理由である場合には、ほかの因子の場合と同じように予後との関係を前向きに観察して比較する必要があります。しかしこの場合、手術の隔清の程度は患者側の要因であり、また5FU総投与量は患者が生存して治療ができる期間にも影響されます。このため、このような因子は因果関係というよりも単に予後を反映、あるいは予後と相関しているだけである可能性もあります。このような因子を疫学では中間因子（intermediate factor）と呼んでいます。

太郎君の模索（その4）

オンボロの血管撮影装置の更新で、ついに太郎君の施設にもIVR-CTが入ることになった。これでいろいろ便利になるんだし、最近山本先生のお陰で臨床試験や統計の勉強も始めたから、是非この機会にIVR-CTの有用性を評価するprospective studyを組んでみようと思った太郎君。ところが、「何を指標にすれば有用性を言えるか」というこの試験の最も重要な評価項目（primary endpoint）でしよっぱなからひっかかってしまった。確かに、血管撮影装置とCTが合体した装置だから、患者さんを移動させずにあれこれできるので「楽」なのだが、この「利便性」というのをどうやって測ればいいのか判らない。所要時間とかは移動がない分だけ短くなるし、患者さんの移動に伴う危険性や事故も少ないかもしれないが、どうも本質とは違う気がする。CTも血管撮影も簡単にできると言たって、もともと患者さんさえ運べば、CT、血管撮影装置それぞれでやっていたこ

とだから、特別新しいことができる訳でもない。肺生検でも肝細胞がんのTACEでも治療成績はいろんな要因が絡むのでそう簡単には言えないし。それに、日本が開発したIVR-CTだけど、その有用性を述べた論文もない。これは相当に難問なのかもしれない、と今回ばかりはお手上げで、山本先生にアドバイスをもらいに訪問することにした。

【山本先生のコメント】

これは難しい問題です。もちろん統計の問題ではありません。いい解答はありませんが、参考になるのは「リスク・ベネフィットバランス」という考え方です。新しいものを導入する際には、それが治療であれ、医療機器であれ、そのリスクとベネフィットを定量し、それを比較考量することによって導入を判断することが必要となります。リスクとベネフィットを「定量する」ことが大事ですが、リスクとベネフィットは同じ尺度ではないので、いくら定量してもリスクとベネフィットのどちらが大きいかを簡単に決めることはできません。この場合比較すべきはむしろ、これまでにおこなわれてきた「標準」治療であり、「標準」医療機器です。新治療がこれまでの治療に取って代わるためには、副作用や合併症が変わらなくて治療効果の上昇があるか、副作用や合併症が増えてもそれに見合う以上の治療効果の増加があるか、治療効果が等しくて副作用や合併症が減ることを（新治療と標準治療を比較して）証明すればよいのです。この場合大事なのは「治療効果」を軸に考え、新治療の治療効果が劣る場合には副作用が減っても新しい標準治療とはしないことです。医療機器の場合は、たとえば診断機器であれば感度や特異度などの診断能を治療効果と置き換えて考えてください。リスクやベネフィットには便利さやお金を考慮してもよいでしょう。しかし、治療や医療機器である以上、外してはいけない治療効果を軸にして、ランダム化比較試験によって標準のものと新しいものを比較し、リスクとベネフィットを定量し、リスク・ベネフィットバランスの高いほうを選ぶ、というのが基本的な考え方です。

太郎君の模索（その5）

消化器内科のE先生。太郎君は知らなかったけど、肝細胞がんに対するTACEについて生存期間をprimary endpointにしたランダム化比較試験をやっていた。症例毎に「この症例はリピオドールとファルモルビシン」とか「この症例はリピオドールとマイトマイシンC」とかうるさく注文してくると思っていたが、実はこのためだと判った。当初各群100例ずつ合計200例の予定で4年前から始めたそうで、この度めでたく予定症例が登録されたのだが、どうも「もう少し延長したい」と部長のA先生に相談があったらしい。理由は、これまでの結果を解析してみたら、ファルモルビシン群が少し勝っているのだけれど、このままでは有意差が出ず、130例ずつ合計260例まで頑張れば有意差が出るからという。結構メジャーな雑誌に載る論文だろうし、太郎君も当然

co-authorで名前を載せてもらえる筈なので，この際協力しようかと思う。という訳で，何も考えずに雑談のつもりで山本先生に話してみた。

〔山本先生のコメント〕

この試験にはいくつか大きな問題があります。ひとつは必要対象者数(サンプルサイズ)の設計方法です。サンプルサイズは，有意差が出るようにではなく，臨床的に意味のある差があるかを証明するために設計すべきです。つまり，新たな標準的治療となる可能性のある治療があったとして，その新治療が既存の標準的治療に取って代わるのに必要な「臨床的に意味のある差」に基づいて，サンプルサイズを設計すべきです。例えば，MSTを3ヵ月延ばすことが臨床的にも大きな意味のある対象(例えば進行膵がん)に対する新治療なら，これを証明できるようなサンプルサイズを設定すれば良いわけです。逆に，臨床的に意味のないような差なら標準治療にはなり得なく，それを証明するために莫大な人数の試験をすることは倫理的ではありません。

また，この試験では結果を見てから，勝てそうだから，という理由でサンプルサイズの再設計をして試験を続けようとしています。試験の途中に検出力を増やすためにサンプルサイズを増やすことは別に構わないのですが，何度も結果を見ることには問題があります。何度も見れば見るほど本当は差がなくても偶然有意になる確率(α エラー)が増えます。これを多重性の問題と呼びます。一回あたりの α エラーを5%とすると2回見るとどちらかで偶然有意になる α エラーは $1 - (1 - 0.05)(1 - 0.05) = 0.0975$ ，つまり10%近くにまで増大してしまいます(簡便のために独立性を仮定)。これは何回も覗くとたまたま差が出たときに見つけやすいからです。真に勝っている時は検出力を上げるだけだから構わないような感じがしますが，真に勝っているかどうかはわからないので，結局 α エラーを増やしているだけかも知れず，統計的な妥当性が保てません。 α エラーを宣言した

水準通りに守ることはランダム化比較試験が検証的であるための最も重要な要素のひとつですから，せっかくしっかり実施しても α エラーが増えてしまうと試験の価値が大幅に減ってしまいます。試験の計画段階から，途中で何度か見ることを計画して，統計的な方法で α エラーを調整する方法は一般的によく用いられており，問題はありません。ただし，途中で結果を見るのは試験実施者とは独立なモニタリング委員会であり，差があることが証明されるまで研究者には結果はマスクされます。中身を見てからサンプルサイズを増やす方法も統計的には提案されていますが，まだ一般的に使われるにはいたっていません。いずれにしろランダム化比較試験をするには試験にあわせて統計的にしっかりデザインすることが必須です。

おわりに

いささか人を喰ったような例題で恐縮だが，この辺が統計以前のわれわれの知識の標準的なところと考え，自分自身の反省も込めて書かせて頂いた。これらは疫学，あるいは臨床研究方法論として整理されている分野である。批判を受けるための例題であるため，厳しい印象をもたれたかもしれないが，山本先生の「これはいけない」という言葉の行間から滲み出た「どうせやるなら，こうしなさい」という部分を素直に受け入れるべきであると思う。統計以前の正しい考え方を理解し，その上で統計というツールを活用し，臨床的に本当に役立つ「本質」を科学的に示すIVRの研究が行われることに，本稿が役立てば幸いである。

【文献】

- 『米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調をめざして』訳：福田治彦／新美三由紀／石塚直樹 医学書院 2004年08月発行。
原著：『Clinical trials in oncology』2nd edition. Green S, Benedetti J, Crowley J, editors.

Reprinted from
Jpn J Clin Oncol 2006;36(7)410-417
doi:10.1093/jjco/hyl058

A Phase II Study of the Global Dose and Schedule of Capecitabine in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Ichinosuke Hyodo¹, Kuniaki Shirao², Toshihiko Doi³, Kiyohiko Hatake⁴, Yasuaki Arai², Kensei Yamaguchi⁵, Takao Tamura⁶, Shoji Takemiya⁷, Hiroya Takiuchi⁸, Kazuhiko Nakagawa⁹ and Hideyuki Mishima¹⁰

¹University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, ²National Cancer Center Hospital, Tokyo, ³National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, ⁴Cancer Institute Hospital, Tokyo, ⁵Saitama Cancer Center, Saitama, ⁶Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, ⁷Kanagawa Cancer Center, Yokohama, ⁸Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka, ⁹Kinki University, Osakasayama, Osaka and ¹⁰National Hospital Organization Osaka National Hospital, Osaka, Japan

A Phase II Study of the Global Dose and Schedule of Capecitabine in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Ichinosuke Hyodo¹, Kuniaki Shirao², Toshihiko Doi³, Kiyohiko Hatake⁴, Yasuaki Arai², Kensei Yamaguchi⁵, Takao Tamura⁶, Shoji Takemiya⁷, Hiroya Takiuchi⁸, Kazuhiko Nakagawa⁹ and Hideyuki Mishima¹⁰

¹University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, ²National Cancer Center Hospital, Tokyo, ³National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, ⁴Cancer Institute Hospital, Tokyo, ⁵Saitama Cancer Center, Saitama, ⁶Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, ⁷Kanagawa Cancer Center, Yokohama, ⁸Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka, ⁹Kinki University, Osakasayama, Osaka and ¹⁰National Hospital Organization Osaka National Hospital, Osaka, Japan

Received March 1, 2006; accepted April 6, 2006; published online July 6, 2006

Background: Although the standard 3-week capecitabine regimen (1250 mg/m² twice daily for 2 weeks followed by a 1-week rest) has shown superior activity and improved safety over bolus 5-fluorouracil/leucovorin in two large randomized phase III trials in Europe and in the United States, only a 4-week regimen of capecitabine (828 mg/m² twice daily for 3 weeks) has been studied in Japan. Therefore, we performed a phase II study to investigate the 3-week regimen of capecitabine in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (MCRC).

Methods: Previously untreated patients with MCRC received oral capecitabine 1250 mg/m² twice daily for 2 weeks. Treatment was repeated every 3 weeks. Blood and urine samples were collected for pharmacokinetic analysis.

Results: Sixty patients were enrolled. The overall response rate was 35% [95% confidence interval (CI), 23–48%], and 52% of patients had stable disease. The median time to progression was 5.5 months (95% CI, 4.2–6.7 months). The median overall survival was 20.2 months (95% CI, 16.6–27.8 months). The most frequently occurring adverse drug reaction was hand-foot syndrome (all-grade 73%; grade 3 13%). Diarrhea, anorexia, nausea and stomatitis were each seen in 37% of patients. The pharmacokinetic profiles of capecitabine and its metabolites were similar to those reported in Caucasian patients.

Conclusions: The 3-week regimen of capecitabine was effective and well tolerated in Japanese patients with MCRC as well, and could be used as the basic regimen for future combination therapies.

Key words: capecitabine – colorectal cancer – phase II study

INTRODUCTION

For more than 40 years, 5-fluorouracil (5-FU) has been the mainstay of treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC). Many incremental improvements to 5-FU regimens, such as biomodulation with leucovorin (LV) and schedule modification, have been made. For example, infusional 5-FU offers not only improved response rates, but also a small survival benefit, compared with those of bolus 5-FU according to data from randomized trials and

meta-analyses (1,2). However, continuous infusions require venous access lines and pumps with significant associated costs. Consequently, patients prefer to receive oral rather than intravenous chemotherapy (3,4).

Several new fluoropyrimidines, including uracil plus tegafur (UFT), capecitabine and S-1, have been developed and evaluated in the treatment of colorectal cancer. Capecitabine (Xeloda[®]) is an oral fluoropyrimidine carbamate designed in Japan to deliver 5-FU predominantly to tumor cells. After oral administration, capecitabine is rapidly and extensively absorbed through the intestine as an intact molecule, and then metabolized to 5-FU in three steps. In the first step, capecitabine is hydrolyzed to 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) by carboxylesterase primarily in the liver. 5'-DFCR is then converted to 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) by cytidine deaminase, which is highly active in

For reprints and all correspondence: Ichinosuke Hyodo, Division of Gastroenterology, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan. E-mail: ihyodo@md.tsukuba.ac.jp

tumor cells and in the liver. Thymidine phosphorylase, which is significantly more active in tumor tissues than in adjacent normal tissues, finally converts 5'-DFUR to 5-FU (5,6). With each successive conversion step, the potential for systemic exposure to 5-FU is reduced while 5-FU delivery to tumor tissues is increased. Consequently, capecitabine avoids many of the gastrointestinal toxicities commonly observed with 5-FU.

Many clinical studies of capecitabine in MCRC have been conducted worldwide. In a Japanese phase I study using continuous administration of capecitabine, the maximum tolerated dose was 1255 mg/m² twice daily; skin fissures and gastric ulcers were noted as the dose-limiting toxicities (7). Another phase I study showed that a 1-week rest period appealed to patients and also maintained the activity of capecitabine therapy (8). From these findings, a 4-week intermittent regimen (3 weeks of capecitabine 828 mg/m² twice daily followed by a 1-week rest period) was recommended for Japanese phase II studies. This 4-week intermittent schedule of capecitabine was active and well tolerated in Japan, resulting in response rates of 25% (5/20) in a small pilot study (9), and 27% (15/56) in a phase II study (10) in patients with advanced or MCRC. However, it was a 3-week regimen of capecitabine (1250 mg/m² twice daily for 2 weeks followed by a 1-week rest period) that was shown to have superior activity and improved safety over bolus 5-FU/LV (Mayo Clinic regimen) as the first-line therapy in two large randomized phase III studies (11–13), and has been approved for MCRC in Europe and in the United States. Since then, this 3-week regimen has been used as a platform for combination therapy with other active agents, such as irinotecan, oxaliplatin and bevacizumab (14–18).

To date, the efficacy and safety of the 3-week capecitabine regimen in Japan remains unclear. Therefore, we conducted this phase II trial as a registration trial, which included a pharmacokinetic analysis, of the 3-week capecitabine regimen in Japanese patients with previously untreated MCRC.

PATIENTS AND METHODS

STUDY DESIGN

The primary endpoint of this open-label multicenter phase II study was response rate. Secondary endpoints were safety, time-to-tumor progression (TTP), survival and pharmacokinetic analysis. This study was conducted in accordance with the Good Clinical Practice guidelines for clinical trials in Japan and the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the ethics committee of each institution. Written informed consent was obtained from all patients.

PATIENTS

All patients had to have histologically confirmed colorectal adenocarcinoma with at least one measurable lesion according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (19). Patients were also required to have the following labor-

atory values: neutrophils $\geq 1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$; platelet count $> 10 \times 10^4/\text{mm}^3$; serum creatinine $< 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN); serum bilirubin $< 1.5 \times$ ULN; ALT (GPT), AST (GOT) $\leq 2.5 \times$ ULN (or $\leq 5 \times$ ULN in the case of liver metastases); alkaline phosphatase $\leq 2.5 \times$ ULN (or $\leq 5 \times$ ULN in the case of liver metastases or $\leq 10 \times$ ULN in the case of bone disease) and creatinine clearance > 50 ml/min. Patients had received no chemotherapy for metastatic disease (excluding adjuvant chemotherapy completed more than 6 months before registration) and no radiotherapy to target lesions. Patients were not included if they had received radiotherapy within the previous 4 weeks, or had not fully recovered from the major surgery within 4 weeks. Other eligibility criteria were as follows: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0–2; expected survival time of more than 3 months and age at enrollment of 20–74 years.

Exclusion criteria were as follows: pregnant or lactating women; sexually active men/women unwilling to practice contraception during the study; a history of hypersensitivity to 5-FU; organ allografts; clinically significant cardiac disease or myocardial infarction within the last 12 months; metastases of the central nervous system; a history of epilepsy; psychiatric disability precluding compliance with oral drug intake or giving informed consent; history of another malignancy within the last five years, except for cured basal cell carcinoma of skin, cured carcinoma *in situ* of uterine cervix, or cured esophago-gastric carcinoma removed by endoscopic procedures; serious uncontrolled infection; malabsorption syndrome; participation in any investigational drug study within 4 weeks preceding the start of treatment.

EVALUATION OF RESPONSE AND SAFETY

Anti-tumor efficacy was evaluated by the investigators according to RECIST guidelines (19). An Independent Review Committee (IRC) confirmed tumor responses. Adverse events were assessed according to the National Cancer Institute—Common Toxicity Criteria, Version 2.0 (20). Hand-foot syndrome (HFS) was classified as follows: grade 1 (numbness, dysesthesia, painless swelling or erythema not disrupting daily living activities); grade 2 (erythema with painful swelling or disruption of daily living activities) or grade 3 (moist desquamation, ulceration, blistering or severe pain, or any symptoms leading to an inability to work or to perform daily living activities).

STUDY ASSESSMENTS

Tumor responses were assessed every 2 cycles up to the cycle 10, and then every 3 cycles. Tumor markers (CEA and CA19-9) were also assessed at these times. Laboratory tests were performed before treatment, on day 8 of cycle 1 and on day 22 of each cycle. Drug compliance was reviewed at regular patient visits by checking unused tablets. Survival in all patients was monitored for 2 years after the last patient was enrolled.

DOSAGE AND DOSE MODIFICATIONS

Capecitabine (Xeloda[®]) 1250 mg/m² was taken orally twice daily within 30 min after breakfast and dinner. The actual dose of capecitabine administered was determined according to the patient's body surface area (BSA) as follows: 3000 mg/day if BSA was <1.33; 3600 mg/day if BSA was between 1.33 and 1.56; 4200 mg/day if BSA was between 1.57 and 1.80; and 4800 mg/day if BSA was >1.80. Each cycle of therapy consisted of 2 weeks of capecitabine administration followed by a 1-week rest period. Patients received treatment unless they had disease progression or unacceptable toxicity, or withdrew consent.

Treatment interruption or dose reductions were made if patients experienced grade 2–4 toxicities, but not if the toxicity was considered unlikely to become serious or life-threatening. Treatment was interrupted in cases of grade 2 or grade 3 toxicities and was not resumed until adverse drug reactions improved to grade 1. The dose of capecitabine was not reduced for the subsequent treatment cycle in cases of the first appearance of grade 2 toxicity. Capecitabine dose was reduced by 25% when patients experienced any grade 2 toxicity for a second time or for any grade 3 toxicity. It was reduced by 50% when patients experienced any grade 2 toxicity three times, any grade 3 toxicity twice, or any grade 4 toxicity. Treatment was discontinued if such toxicities were observed despite dose reduction.

STATISTICAL METHODS

The target number of patients for accrual was 60. Given an expected response rate of 25%, a threshold response rate of 10% and a one-tailed probability of 0.025, the statistical power was 80%. All eligible patients were included in the analysis of response. The 95% confidence interval (CI) of the response rate was calculated by the exact method, assuming a binomial distribution of data. Treatment duration was defined as days from the first day of drug administration to the last regulated rest day of the final cycle. Dose intensity was calculated by dividing the cumulative dose/treatment duration by BSA. TTP was calculated as the time from the first administration of capecitabine to disease progression or death if the patient died before progression. Overall survival was defined as the time from study enrolment to death. These endpoints were calculated by the Kaplan–Meier method. Safety was evaluated in all patients who received capecitabine treatment.

PHARMACOKINETIC ANALYSIS

Blood sampling was performed in the first 20 patients who gave consent to participate in the pharmacokinetic study. On day 1, the evening dose of capecitabine was not administered in order to quantify urinary recovery of capecitabine and its metabolites over a 24 h collection period. On days 1 and 14, 5 ml blood samples were collected at 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 and 11 h after the morning dose using vacutainers containing EDTA as an anticoagulant. Blood samples were centrifuged at 1500 g and 4°C for 10 min, and supernatant plasma was

removed and stored in plastic tubes below –20°C until analysis. Urine was collected and pooled during the following time intervals: 0–11 and 11–24 h on day 1; and 0–11 h on day 14. At the end of each interval, the total volume and the pH of urine were recorded; and a 15 ml aliquot was removed and stored at –20°C until analysis.

Plasma and urine concentrations of capecitabine and its metabolites were determined by a validated liquid chromatography with mass-spectrometry detection (LC/MS-MS). The lower limits of quantification (LLOQ) of capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU and α -fluoro- β -alanine (FBAL) in plasma were 0.01, 0.01, 0.05, 0.002 and 0.011 μ g/ml, respectively. The LLOQ of capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU, α -fluoro- β -ureidopropionic acid and FBAL in urine were 0.02, 0.02, 0.02, 0.1, 0.02 and 0.1 μ g/ml, respectively.

Pharmacokinetic parameters were assessed by standard non-compartment analysis, using WinNonlin[®] professional version 4.1 (Pharsight Corporation). Maximum plasma concentration (C_{max}) and the time to reach C_{max} (T_{max}) were determined. Apparent half-life ($t_{1/2}$) was estimated from $\ln 2/\lambda$, where the apparent rate constant of elimination, λ , was estimated by linear regression on the logarithm of the plasma concentration versus time data. The area under the plasma concentration time curve from time 0 to infinity (AUC) was estimated from the sum of AUC_{0-t} and $C_{t_{last}}/\lambda$, where AUC_{0-t} is the area under the curve from time 0 to the last sampling time (t_{last}) at which a concentration above the limit of quantification was measured ($C_{t_{last}}$). AUC_{0-t} was estimated using the linear-log trapezoidal rule. Percentage of dose recovered in urine as capecitabine or one of its metabolites was calculated based on the dose administered, urinary concentration and volume of urine collected.

RESULTS

PATIENT CHARACTERISTICS

Sixty patients were enrolled at 11 centers between January 2003 and November 2003. All patients met the eligibility criteria and received at least one dose of capecitabine. Therefore, both tumor response and safety were assessed in 60 patients. The baseline characteristics of patients are shown in Table 1. Median age was 60 years (range 34–71 years). A total of 33 patients (55%) had colon cancer, and 26 (43%) had rectal cancer. Metastatic sites affected were liver (73%), lung (58%), lymph node (47%) and others (17%).

TREATMENT DURATION AND INTENSITY

The median duration of treatment was 186 days (range 8–508 days). The median cumulative dose of capecitabine was 370 g (range 27–1255 g). The planned dose intensity was 1667 mg/m²/day and the actual median dose intensity was 1420 mg/m²/day (range 940–2220 mg/m²/day). Approximately 57 and 35% of patients completed 8 and 10 cycles of therapy, respectively. The reasons for treatment discontinuation were progressive disease (54 patients), adverse reactions (5 patients) and salvage surgical therapy (1 patient).

Table 1. Baseline patient demographics (intent-to-treat population)

Parameter	No. of patients	%
No. patients enrolled	60	100
Sex		
Male	33	55
Female	27	45
Age (years)		
Median	60	
Range	34–71	
Primary site		
Colon	33	55
Rectum	26	43
Colon/rectum	1	2
ECOG performance status		
0	42	70
1	17	28
2	1	2
Metastatic sites		
Liver	44	73
Lung	35	58
Lymph node	28	47
Other	10	17
Number of metastatic sites		
1	18	30
2	31	52
≥3	11	18
Resection		
Yes	54	90
No	6	10
Prior radiotherapy	1	2
Prior 5-FU or 5-FU analog-based adjuvant chemotherapy	10	17

The median dose per cycle was >75% of the planned dose up to 10 cycles.

EFFICACY

The objective response rate according to the IRC assessment was 35% (95% CI, 23–48%) (Table 2). Twenty-one patients had a partial response, and 31 (52%) had stable disease. Partial responses were observed in 11 out of 44 patients (25%) with liver metastases, 14 out of 35 patients (40%) with lung metastases and in 8 out of 28 patients (29%) with lymph nodes metastases. The median TTP was 5.5 months (95% CI, 4.2–6.7 months) (Fig. 1). Survival follow-up was performed at the cut-off date of October 2005. Thirty-five patients died of disease progression and there were no treatment-related deaths. The median overall survival was 20.2 months

Table 2. Tumor responses (*N* = 60)

Response	No. of patients (%)	
	Assessed by investigators	Confirmed by Independent Review Committee
Complete response (CR)	0 (0)	0 (0)
Partial response (PR)	19 (32)	21 (35)
Stable disease (SD)	33 (55)	31 (52)
Progressive disease (PD)	7 (12)	8 (13)
Not evaluable	1 (2)	0 (0)
Overall response rate	32% (95% CI, 20–45%)	35% (95% CI, 23–48%)
Disease control (CR + PR + SD)	87% (95% CI, 75–94%)	87% (95% CI, 75–94%)

CI: confidence interval.

(95% CI, 16.6–27.8 months) and the 1-year survival rate was 70% (Fig. 1).

SAFETY

The common adverse drug reactions (all grades) were HFS (73%), pigmentation (38%), diarrhea (37%), anorexia (37%), nausea (37%) and stomatitis (37%) (Fig. 2). The most frequent grade 3/4 adverse drug reaction was HFS (13%), but it was managed relatively easily by treatment interruption or dose reduction. No grade 4 diarrhea was observed, and grade 3 diarrhea was seen in only one patient. Ileus occurred in one patient. As for grade 3/4 laboratory abnormalities, the common events were elevated total bilirubin (12%) and elevated AST (10%). One patient had grade 3 leucopenia, and 5 patients had grade 3 neutropenia. One patient had grade 4 hyperglycemia.

Treatment was interrupted due to adverse drug reactions in 48 patients (80%). The median time to the first interruption was 43 days. The major cause of treatment interruption was HFS (25 patients). Dose reduction was needed in 32 patients (53%), and 10 patients had the second dose reduction. The median time to the first dose reduction was 78 days, and to second dose reduction was 162 days. Nineteen patients had dose reductions due to HFS. Five patients discontinued treatment because of adverse events: ileus (grade 4, treatment related); hepatitis C (grade 3, not related, an accidental acute infection); liver function abnormality (grade 2, not related, due to the progression of liver metastasis); hydronephrosis (grade 4, not related) and HFS (grade 3, treatment related).

PHARMACOKINETICS

Plasma concentrations for capecitabine and its metabolites (5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU and FBAL) are shown in Fig. 3. The pharmacokinetic parameters are summarized in Table 3. Peak plasma concentrations of capecitabine and its metabolites

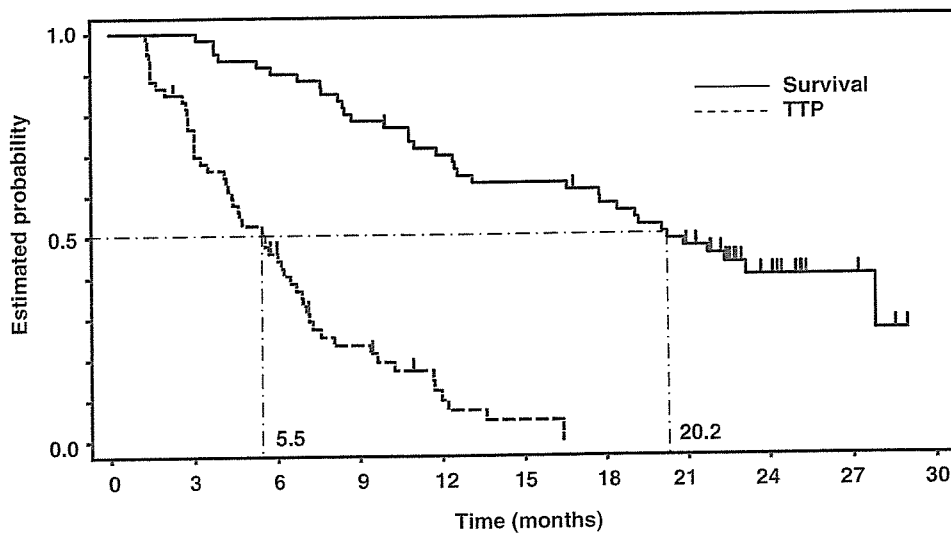


Figure 1. Time to disease progression (TTP) and overall survival.

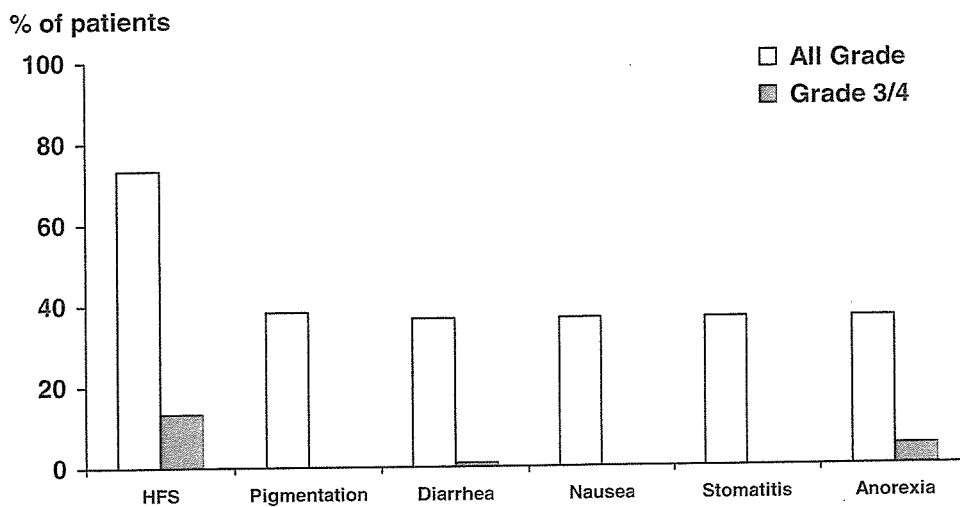


Figure 2. Common adverse drug reactions ($\geq 20\%$ of patients). HFS: hand-foot syndrome.

were reached rapidly at approximately 1.5–4 h after oral administration. Plasma concentrations of capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR and 5-FU were below the LLOQ at 8, 11, 8 and 8 h on day 1, respectively, and at 6, 11, 6 and 8 h on day 14, respectively. $T_{1/2}$ were generally short at <1 h, except for FBAL (around 2.5 h). After a single dose of capecitabine 1250 mg/m², the AUC for 5-FU was almost 30 times lower than its precursor 5'-DFUR on day 1. Comparing day 1 versus day 14, there was no significant accumulation of capecitabine and its metabolites except for 5-FU. The AUC for 5-FU on day 14 was 1.6 times higher than that on day 1.

The mean urinary excretion ratio of capecitabine and its metabolites are presented in Table 4. The mean proportions for the urinary recovery of capecitabine and its metabolites were 78% on day 1 and 80% on day 14. FBAL was the main urinary metabolite accounting for 50% on day 1

and 50% on day 14. The urinary excretion ratio of unmetabolized capecitabine was low at around 3%.

DISCUSSION

Two large randomized phase III studies have shown that capecitabine is more active than bolus 5-FU/LV in terms of tumor response (26 versus 17%), and equivalent to 5-FU/LV in terms of TTP and overall survival time in the first-line treatment of MCRC (11,13). Furthermore, a combined analysis of these randomized phase III studies revealed that capecitabine conferred a clinically meaningful advantage over 5-FU/LV in terms of safety (12). On the basis of these data, capecitabine was approved for the treatment of MCRC in Europe and in the US as an alternative to 5-FU/LV.

The results of the present study are similar to those observed in the pivotal phase III trials. The response rate in our study

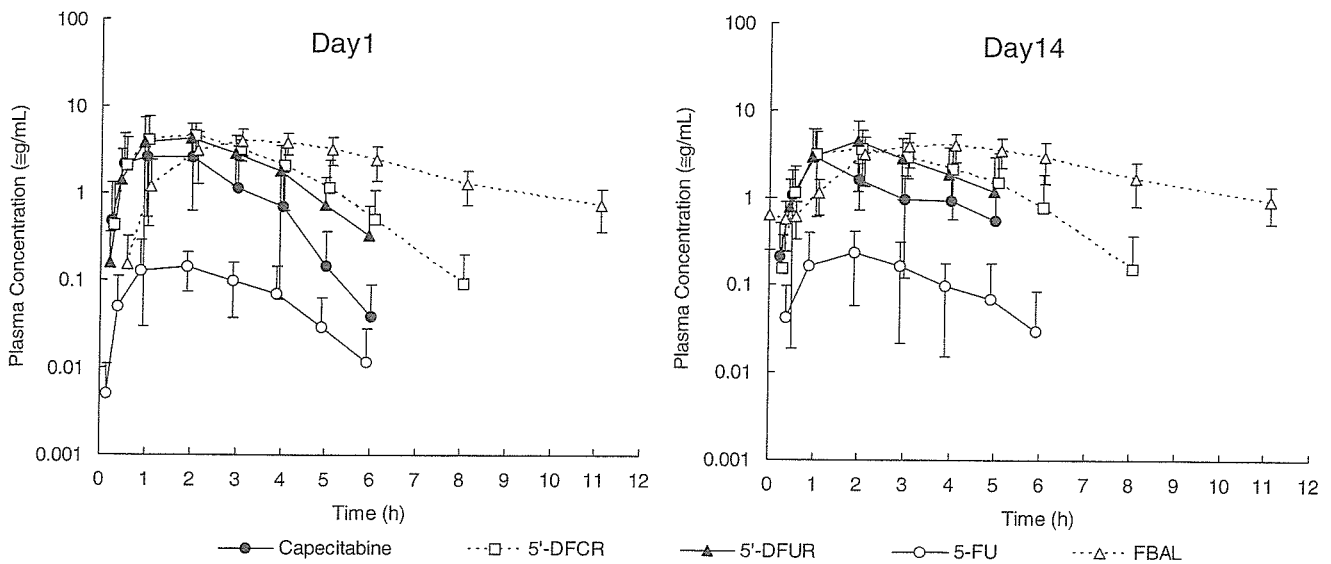


Figure 3. Plasma concentrations (mean ± standard deviation) for capecitabine and its metabolites 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR), 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) and α-fluoro-β-alanine (FBAL).

Table 3. Pharmacokinetic parameters of capecitabine and its metabolites

Parameter	N	Day 1		Day 14	
		N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
Capecitabine	C_{max} (µg/ml)	20	4.80 ± 1.75	19	4.19 ± 2.55
	T_{max} (h)	20	1.68 ± 0.99	19	1.90 ± 1.40
	AUC (µg-h/ml)	18	7.06 ± 2.46	15	6.73 ± 1.71
	$t_{1/2}$ (h)	18	0.545 ± 0.245	15	0.478 ± 0.152
5'-DFCR	C_{max} (µg/ml)	20	5.95 ± 2.50	19	5.20 ± 1.90
	T_{max} (h)	20	2.00 ± 1.07	19	2.53 ± 1.27
	AUC (µg-h/ml)	20	15.2 ± 4.32	19	14.1 ± 4.60
	$t_{1/2}$ (h)	20	0.810 ± 0.112	19	0.855 ± 0.199
5'-DFUR	C_{max} (µg/ml)	20	6.02 ± 2.49	19	6.59 ± 2.83
	T_{max} (h)	20	2.25 ± 1.16	19	2.69 ± 1.21
	AUC (µg-h/ml)	19	13.1 ± 3.69	17	13.2 ± 3.40
	$t_{1/2}$ (h)	19	0.711 ± 0.140	17	0.689 ± 0.199
5-FU	C_{max} (µg/ml)	20	0.217 ± 0.121	19	0.376 ± 0.211
	T_{max} (h)	20	2.30 ± 1.25	19	2.74 ± 1.20
	AUC (µg-h/ml)	19	0.455 ± 0.180	17	0.719 ± 0.235
	$t_{1/2}$ (h)	19	0.732 ± 0.291	17	0.755 ± 0.258
FBAL	C_{max} (µg/ml)	20	4.50 ± 1.01	19	4.84 ± 1.20
	T_{max} (h)	20	3.35 ± 1.09	19	3.85 ± 1.31
	AUC (µg-h/ml)	20	24.5 ± 7.40	16	27.0 ± 7.84
	$t_{1/2}$ (h)	20	2.56 ± 0.690	16	2.72 ± 0.506

5'-DFCR, 5'-deoxy-5-fluorocytidine; 5'-DFUR, 5'-deoxy-5-fluorouridine; FBAL, α-fluoro-β-alanine.

was 35%, which compares favorably with the combined response rate reported in the phase III studies (26%) (11,13) and in a previous Japanese phase II study (27%) using the 4-week regimen (10). Comparing the patients' background,

the number of patients who had more than 3 metastatic sites in this study was less than that in the phase III studies (18 versus 52%) (12), and our patients had better PS (PS 0, 70%). These better backgrounds might bring out slightly higher response rate in our study. The rate of stable disease was 52% in the current study and 38% with the 4-week regimen (10). Consequently, the disease control rate was superior in the present study than with the 4-week regimen (87 versus 64%). Moreover, the median TTP was similar to that reported in the phase III studies (5.5 months versus 4.6 months) using the same 3-week schedule, and was longer than that in the previous Japanese phase II study (2.2 months, unpublished data) using the 4-week regimen. Notwithstanding the limitations of comparing data between trials, these data strongly suggest that the capecitabine 3-week regimen is superior to the 4-week regimen. One of the reasons for these better results might be attributed to the higher dose intensity of the 3-week regimen than that of the 4-week regimen.

In terms of safety, most adverse events were reversible and manageable, and the tolerability of this regimen in a Japanese patient population seemed similar to that observed in Western patient populations. Compared with the randomized phase III studies (12), the rate of HFS, the most frequently reported adverse drug reaction, was higher in the present study (73 versus 54%), but grade 3 HFS appeared a little lower (13 versus 17%). However, HFS was controlled easily by interruption or dose reduction and it is not a life-threatening toxicity. Only one patient withdrew from the study due to this adverse reaction (2%), but none of the patients required hospitalization for the treatment of HFS. In the phase III studies (12), 2% of patients withdrew because of HFS, a rate that was similar to our study. The rate of diarrhea (all-grade and grade 3/4) was less frequent in the present study compared with that of the phase III data (all-grade 37 versus 48%; grade 3/4