

Where a_l ($l = 1, 2, \dots, L-1$) is a coefficient that expresses the degree of balance between groups and p_l ($l = 1, 2, \dots, L$) is the registration probability, which is decided arbitrarily by consulting with a medical adviser, etc. If $L = 4$, for example, $p_1 = 1, p_2 = 0.8, p_3 = 0.5, p_4 = 0, a_1 = 1, a_2 = 0.9$, and $a_3 = 0.8$. Like the minimization method proposed by Taves, one option is to not set a registration probability, i.e., register 100% of subjects if $S_{k_s} \leq \frac{N_{k_s}}{N_k} \cdot S_k$ but not register otherwise.

Simulation studies

We conducted Monte Carlo simulations to evaluate the performance of the proposed method. In the simulations, we considered genotype (wild type, homo type) as a comparison factor. The sole prognostic factor was sex, to make the simulation simple, and the probability of an individual being male in each genotype was set from 10% to 90% at 10% intervals. We simulated three planned sample sizes, 200 (100 subjects per group), 1,500 (750 subjects per group), and 4,000 (2,000 subjects

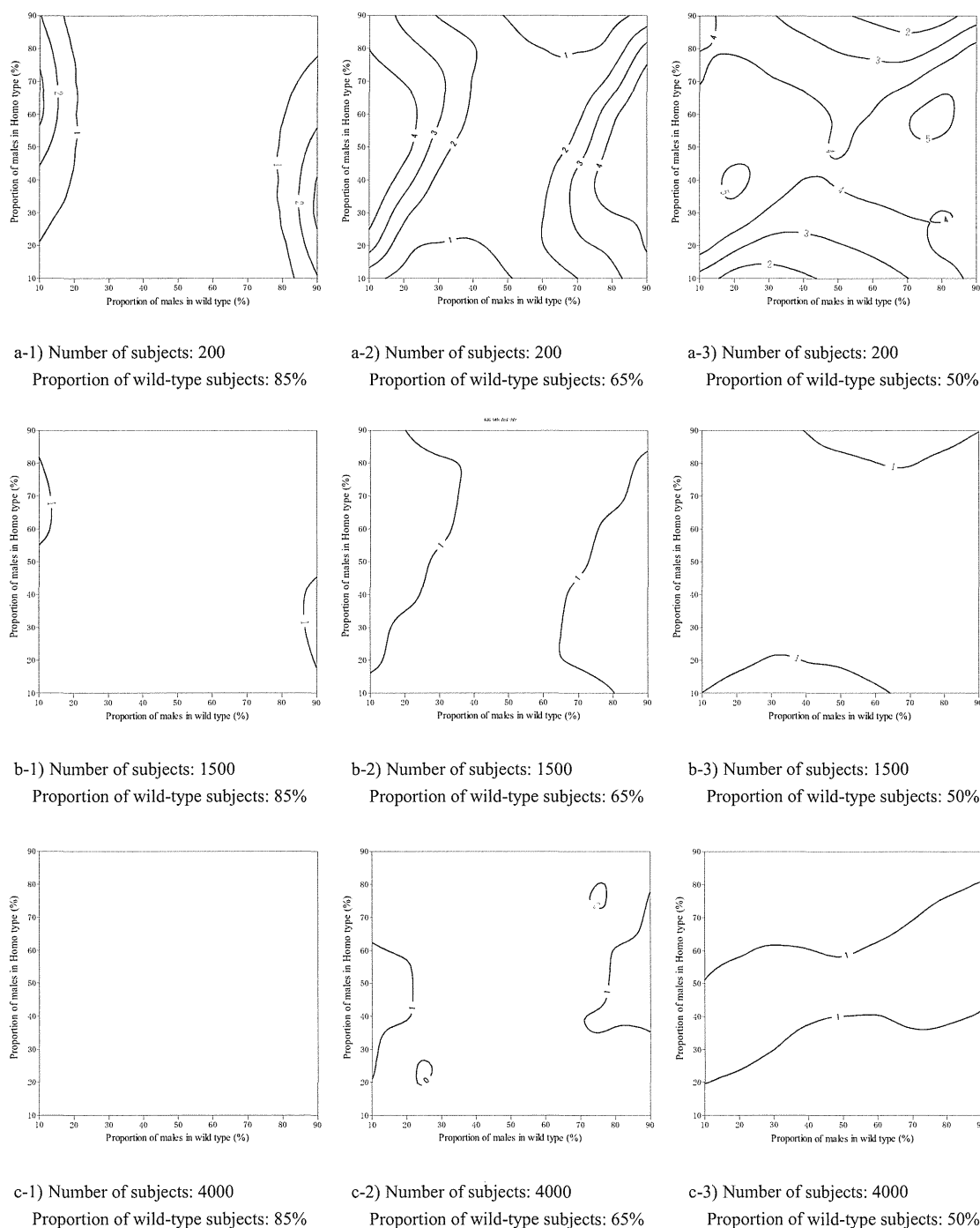


Figure 3: Contour line plots of standard deviation of the proportion difference in wild-type and homo-type males in the simulations, with the probability (%) of a male of the wild type on the x-axis and the probability (%) of a male of the homo type on the y-axis.

per group), and three proportions of a candidate for registration being wild type in the target population, 85%, 65%, and 50% (15%, 35%, and 50%, respectively, for homo type). The dynamic registration was applied only to the wild type, while 100% of homo type subjects were registered. Whether or not a wild-type candidate for registration would be registered was decided according to the following logic.

If $0.98 S_{Wild} \leq S_{Homo}$ then $P\{\text{registration of subject in wild type}\} = p_1$
 Else if $0.95 S_{Wild} \leq S_{Homo}$ then $P\{\text{registration of subject in wild type}\} = p_2$
 Else if $0.90 S_{Wild} \leq S_{Homo}$ then $P\{\text{registration of subject in wild type}\} = p_3$
 Else $P\{\text{registration of subject in wild type}\} = p_4$,

Where S_{Wild} and S_{Homo} are the number of subjects of the wild type and homo type with the same sex as that of a candidate for registration, respectively. The following three registration probabilities were set.

	$\{p_1,$	$p_2,$	$p_3,$	$p_4\}$
Pattern 1	{1.0,	0.8,	0.5,	0.0}
Pattern 2	{1.0,	0.5,	0.25,	0.0}
Pattern 3	{1.0,	0.1,	0.05,	0.0}

The performance was evaluated in terms of the mean and standard deviation of the proportion difference in the prognostic factor (sex: male) between the comparison groups with the number of simulation iterations set at $R = 1000$.

Mean of proportion difference $\bar{p}_{diff} : \bar{p}_{diff} = (1/R) \sum_{r=1}^R p_{diff,r}$
 Standard deviation of proportion difference
 $SD\{\bar{p}_{diff}\} : SD\{\bar{p}_{diff}\} = \sqrt{1/(R-1) \sum_{r=1}^R (p_{diff,r} - \bar{p}_{diff})^2}$,
 p_{wr} : Proportion (%) of wild type males at iteration r ,
 p_{hr} : Proportion (%) of homo type males at iteration r ,
 $p_{diff,r} = p_{wr} - p_{hr}$: Proportion difference (%) between wild type and homo type males at iteration r .

When all genotype groups reached their respective planned sample sizes, the simulation was terminated.

Simulation Results

The simulation results are shown in Figures 2 and 3 as contour line plots of the mean and standard deviation of the proportion difference in wild-type and homo-type males, with the probability (%) of a male of the wild type on the x-axis and the probability (%) of a male of the homo type on the y-axis. Note that only $(p_1, p_2, p_3, p_4) = (1, 0.1, 0.05, 0)$ of pattern 3 was shown in Figures 2 and 3 because the mean and standard deviation of the proportion difference are almost equivalent among the three registration probabilities. The number of non-registered subjects increased slightly as the registration probability got stricter.

Since the p_4 of all registration probabilities in this simulation were strict, i.e., 0%, perhaps changing the other probabilities did not have a major impact on the mean proportion differences (%). Under all of the conditions, the absolute values of the mean proportion difference in males became smaller than they were initially, which improved the comparability of the prognostic factor between the comparison groups.

The results according to the different conditions are described below. Regarding the planned sample size, the mean proportion difference between the comparison groups was almost unchanged, but the standard deviation of the proportion difference became smaller as the planned sample size became larger. In other words, although the improvement in the comparability of the comparison groups was, on average, equivalent regardless of the sample size, the larger the sample size became, the more stable the balance of the prognosis factor distribution that could be obtained by dynamic registration. Regarding the proportion of wild type, the mean and standard deviation of the proportion difference became smaller as the ratio of the wild type to the homo type became larger. In other words, the greater the number of candidates for registration, the greater the improvement in comparability between the two groups that can be obtained by dynamic registration.

Discussion

In observational studies, the distributions of prognostic factors might be unequal among comparison groups due to non-random allocation, and this imbalance degrades the reliability of the adjusted results as it increases. When the distribution of the prognostic factors hardly overlap among comparison groups, the interpretation of results from the conventional statistical analyses such as stratification, regression models, and propensity score methods is difficult. In this paper, we proposed a dynamic allocation method to improve the comparability between groups in observational studies. The proposed method was able to improve the comparability by dynamically deciding the registration of a candidate based on the background information of subjects already recruited and the candidate without any allocation. The dynamic allocation method is a design-based method to adjust for confounding factors. This method makes it easy to perform conventional methods of statistical analysis by enhancing the comparability before the data analyses. Although it was not considered in this study, it is possible to register, via dynamic registration, subjects who were initially not registered in randomized order, at a later point in time when a certain number of subjects have been reached.

The matched case-control approach is also a design-based method to adjust for confounding factors and may be better than the proposed method for optimizing comparability between groups. However, when conducting prospective cohort studies, we do not need to follow up non-registered subjects since the proposed method judges the registration of subjects before starting follow-up of the subjects. Thus, one of the advantages of the proposed method may be that the resources and costs can be reduced as compared with following up of all subjects for the matching approach.

Our dynamic registration method requires the following conditions. First, since dynamic registration will result in non-registered subjects, non-registration of candidates should be acceptable in real practice and the number of candidates for registration should be larger than the planned sample size. According to the simulation results, a larger number of candidates for registration relative to the planned sample size allows for greater mitigating effect on imbalances in prognosis factor distribution. Also, a larger planned sample size allows for a more stable balance of prognosis factor distribution by dynamic registration. From the standpoint of restrictions and costs in real practice, we need to evaluate and determine in advance what percentage of non-registered subjects is acceptable. Second, the prognostic factors and their levels including unexpected values for dynamic registration need to be determined in advance. In the case of a long-term study,

stratification by time of accrual might be needed as a factor for the dynamic registration due to changes of the medical environment. Moreover, if medical treatments possibly related to the outcomes after registration are planned, these should be considered in the dynamic registration. The number of prognostic factors should be narrowed down as much as possible, because having as few prognostic factors as possible improves the comparability obtained by dynamic registration per prognostic factor. Third, a central registration system needs to be set up because the decision of whether to register a candidate must be made instantaneously. Moreover, the system needs to be coordinated so that registration conditions such as registration probabilities can be changed as needed in response to situations such as the registration of a subject who deviates substantially from the planned subject group. Lowering the registration probability can be expected to reduce any bias in prognosis factor distribution to a greater degree, but it increases the number of non-registered subjects and delays the registration of subjects. Therefore, we need to set appropriate registration conditions in consideration of how bias in prognostic factors between comparison groups will be allowed based on the registration situation and confirm the performance through simulation studies in advance.

The dynamic registration method may contribute to improvement of study quality as well as reduce resources and costs in the case of observational studies designed to compare unallocatable factors.

Acknowledgments

We thank the anonymous reviewers for helpful comments that have improved the presentation of this article.

References

1. McEntegart D (2003) The pursuit of balance using stratified and dynamic randomization techniques: an overview. *Drug Inf J* 37: 293-308.
2. Taves DR (1974) Minimization: a new method of assigning patients to treatment and control groups. *Clin Pharmacol Ther* 15: 443-453.
3. Pocock SJ, Simon R (1975) Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trials. *Biometrics* 31: 103-115.
4. Scott NW, McPherson GC, Ramsay CR, Campbell MK (2002) The method of minimization for allocation to clinical trials. a review. *Control Clin Trials* 23: 662-674.
5. Hagino A, Hamada C, Yoshimura I, Ohashi Y, Sakamoto J, et al. (2004) Statistical comparison of random allocation methods in cancer clinical trials. *Control Clin Trials* 25: 572-584.
6. Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, et al. (2000) Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 60: 6921-6926.
7. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, et al. (2004) Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 22: 1382-1388.
8. D'Agostino RB Jr, D'Agostino RB Sr (2007) Estimating treatment effects using observational data. *JAMA* 297: 314-316.
9. Rosenbaum PR, Rubin DB (1983) The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70: 41-55.
10. Rubin DB (1997) Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med* 127: 757-763.

This article was originally published in a special issue, *Medical statistics: Clinical and experimental research* handled by Editor(s). Dr. Herbert Pang, Duke University, USA.

Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

Unique features:

- User friendly/feasible website-translation of your paper to 50 world's leading languages
- Audio Version of published paper
- Digital articles to share and explore

Special features:

- 200 Open Access Journals
- 15,000 editorial team
- 21 days rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at PubMed (partial), Scopus, DOAJ, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: www.omicsonline.org/submission

● 原 著 ●

成分栄養剤エレンタール投与による 大腸癌化学療法誘発口内炎の予防効果

緒 方 裕^{*1} 竹内 正昭^{*1} 石橋 生哉^{*1} 岐部 史郎^{*1} 高橋健二郎^{*1}
内田 信治^{*1} 村上 直孝^{*1} 矢原 敏郎^{*1} 白水 和雄^{*2}

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(4): 583-587, April, 2012]

Efficacy of Elental on Prevention for Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Colorectal Cancer Patients: Yutaka Ogata^{*1}, Masaaki Takeuchi^{*1}, Nobuya Ishibashi^{*1}, Shirou Kibe^{*1}, Kenjiro Takahashi^{*1}, Shinji Uchida^{*1}, Naotaka Murakami^{*1}, Toshiro Yahara^{*1} and Kazuo Shirouzu^{*2} (^{*1}Dept. of Surgery, Kurume University Medical Center, ^{*2}Dept. of Surgery, Kurume University School of Medicine)

Summary

Background: The present study was designed to evaluate the preventive effects of elemental diet Elental (ED) on chemotherapy-induced stomatitis in patients with colorectal cancer. **Materials and Methods:** A total of 23 patients with colorectal cancer experiencing grade 1-3 stomatitis during treatment with chemotherapy (2- or 3-week per cycle) entered the current study. Their average age was 67 years, ranging from 44 to 84 years. **Results:** A total of 22 patients received the same chemotherapy regimen, but also received more than 80 g of Elental (ED) (including 1,932 mg of L-glutamine), per day. FOLFOX, FOLFIRI or XELOX-based chemotherapy was used. A dose reduction of 5-FU, capecitabine or S-1 was performed in 5 patients who experienced grade 2 or 3 stomatitis. The maximum grade of stomatitis decreased in 18 of the 22 patients after the first treatment course, and decreased in 20 of 22 patients after the second course with ED. The preventive efficacy of ED on stomatitis was noted in a dose-dependent manner. Similarly, the maximum grade of neutropenia decreased in 10 of 11 patients after their first or second treatment course with ED. **Conclusion:** We conclude that ED can significantly decrease the severity of chemotherapy-induced stomatitis in colorectal cancer patients in association with the control of neutropenia. **Key words:** Chemotherapy, Oral mucositis, Elemental diet Elental, Colorectal cancer (Received Apr. 11, 2011/Accepted Jul. 19, 2011)

要旨 成分栄養剤エレンタールの大腸癌化学療法による口内炎予防効果を検討した。前コースの化学療法により grade 1-3 の口内炎を認めた 23 例が前向きに登録された。FOLFOX, FOLFIRI や XELOX ベースの同レジメンの化学療法を施行し得た 22 例を対象にエレンタール 80 g 以上/日を化学療法期間中 (2 週または 3 週間) 可能な限り服用した。エレンタール治療は原則 2 コース施行した。前コースで grade 2-3 の口内炎を認めた 5 例に 5-FU, capecitabine または S-1 の減量を行った。エレンタール治療 1 コース目では 22 例中 18 例に、2 コース目では 20 例に口内炎が消失または軽減した。また、口内炎予防効果はエレンタール服用量依存性であった。同様に、前コースでみられた好中球減少は 11 例中 10 例で消失または軽減した。以上より、エレンタールの大腸癌化学療法による口内炎予防効果が示唆された。

はじめに

癌化学療法における粘膜傷害は最も頻度の高い有害事象の一つである。口腔粘膜傷害である口内炎はその重症度にかかわらず患者に苦痛をもたらし、QOL や治療意欲の低下を来す。また、化学療法による骨髄抑制を来している患者では口内炎は二次感染の要因となるため、口

内炎対策は化学療法を継続し治療効果を担保するためには極めて重要である。

口内炎を引き起こしやすい抗癌剤としては methotrexate や 5-fluorouracil (5-FU) などが代表的である。大腸癌化学療法では 5-FU の急速および持続投与を含む FOLFOX や FOLFIRI, また 5-FU 系経口剤を用いた XELOX が標準的レジメンあり、口内炎の発生率は 40%

^{*1} 久留米大学医療センター・外科

^{*2} 久留米大学医学部・外科

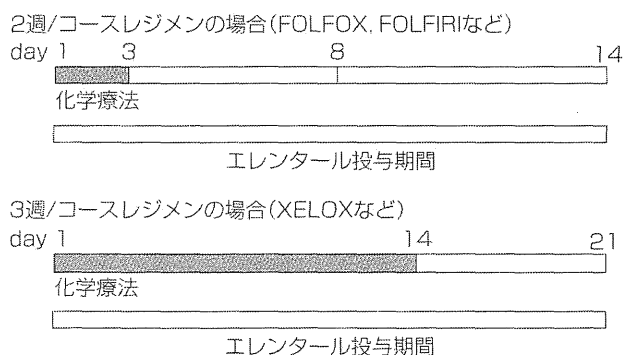


図1 化学療法のスケジュールとエレンタールの投与方法
通常の経口摂取に加え、化学療法当日より成分栄養剤（エレンタール 1 パック/80 g 以上）を day 1～14 または day 1～21 まで可能な限り経口投与する。エレンタールの経口投与に際して、フレーバーやゼリー化による摂取方法を紹介する。原則として2コース以上施行する。

前後と高率である^{1,2)}。

われわれは経口摂取障害対策に加え、グルタミンの粘膜保護作用³⁾に着目し、化学療法中に grade 1-3 の口内炎を発生した大腸癌患者に対し、L-グルタミンを 80 g 中 1,932 mg 含有する成分栄養剤エレンタール（1 パック 80 g, 300 kcal）を投与する前向きパイロットスタディを行った。本研究では、エレンタールの口内炎の予防・治療効果を検討するとともに、癌化学療法時の有害事象対策としての栄養学的介入法の意義について考察する。

I. 対象と方法

1. 対象症例

2008 年 9 月～2010 年 12 月までに mFOLFOX6, FOLFIRI および XELOX ベースの化学療法施行中（前コース）に grade 1-3 の口内炎（CTCAE v3.0）を認めた大腸癌患者 23 例が登録された。

2. エレンタール投与方法

2 週 1 コースまたは 3 週 1 コースの化学療法中（day 1～14 または day 1～21）、通常の経口摂取に加え、1 日に成分栄養剤エレンタール 1 パック/80 g 以上を可能な限り経口摂取する。エレンタールの経口投与に際しては、フレーバーやゼリー化による摂取方法を紹介した。2 コース以上のエレンタール投与を原則とした（図 1）。

3. 評価項目

エレンタール投与 2 コースにおけるエレンタール摂取量、口内炎発生の有無および程度、好中球減少の有無と程度を評価した。口内炎の改善度および好中球減少の改善度とエレンタール摂取量との関連性について検討した。統計学的有意差検定は χ^2 検定および Student's t 検定を用いた。

II. 結 果

1. 症例の概要

登録 23 例中、grade 3 の口内炎を認めた 1 例は次コースの化学療法を施行し得なかった。同レジメンの化学療法を施行できた 22 症例の概要を表 1 に示す。

症例は男性 10 例、女性 12 例で平均年齢は 67 (44～84) 歳であった。前コースにおける口内炎の程度は grade 3 が 2 例、grade 2 が 15 例と grade 1 が 5 例であった。化学療法は mFOLFOX6 と FOLFIRI の 4 コースごとの交替療法である FIREFOX+bevacizumab 11 例、FOLFIRI+bevacizumab 3 例と mFOLFOX6+bevacizumab 2 例、XELOX+bevacizumab 2 例、S-1+ce-tuximab 2 例、FIREFOX および FOLFIRI+panitumumab が各 1 例であった。口内炎が grade 3 の 2 例と grade 2 の 1 例では、5-FU 投与量を 1 レベル減量した。また、他の grade 2 の 2 例にそれぞれ S-1, capecitabine と oxaliplatin を 1 レベル減量した。FOLFIRI+bevacizumab 治療の grade 2 口内炎症例は 1 レベル減量開始症例であったため、エレンタール治療 2 コース目に irinotecan を標準量へ増量した。

化学療法再開基準は通常の臨床試験に準じた。すなわち、口内炎が grade 1 以下に回復、その他の非血液毒性として下痢がない、出血がない、grade 1 以下の蛋白尿 (bevacizumab 併用の場合)、grade 1 以下の末梢神経症状 (oxaliplatin 使用例) であり、血液毒性として grade 1 以下の好中球減少、grade 1 以下の血小板減少である。ただし、症例 5 は化学療法再開時 grade 2 の口内炎を認めたが、本人希望により 5-FU を減量することで施行した。エレンタール摂取量（3 週レジメン例は 2 週間摂取量に換算）は、1 コース目が 240～1,120 g、平均 600 g、2 コース目が 240～1,120 g、平均 557 g であった。なお、22 例中 7 例に L-グルタミンとアズレンスルホン酸ナトリウムを主成分とする商品名マーズレン S 顆粒 (MA-S)（L-グルタミンとして 1.98 g/日）を併用した。

2. 口内炎改善効果および好中球減少に及ぼす効果

口内炎 grade 3 の 1 例はエレンタール投与により、1 コース目は grade 1、2 コース目は認めなかった。grade 3 の他の 1 例は 1 コース目が grade 2、2 コース目には grade 1 と軽減した。grade 2 の 15 例では 1 コース目は grade 0 が 3 例、grade 1 が 10 例、grade 2 が 2 例であった。2 コース目には 8 例で口内炎を認めず、他の 6 例は grade 1 と軽減した。2 コース目に irinotecan を増量した 1 例は grade 3 と増悪した。grade 1 の 5 例では、1 コース目に 3 例、2 コース目には 4 例が grade 0 とエレンタールの口内炎予防効果がみられた（表 2）。

表 1 症例の概要

症例	レジメン	1コースの期間	治療 phase	性別	年齢	減量	前コースの口内炎
症例 1	FIREFOX+BV	2w	一次治療	男性	68	5-FU	3
症例 2	FOLFIRI+BV	2w	一次治療	女性	75	5-FU	3
症例 3	FIREFOX+BV	2w	一次治療	男性	59		2
症例 4	FIREFOX+BV	2w	一次治療	男性	73		2
症例 5	FIREFOX+BV	2w	一次治療	女性	82	5-FU	2
症例 6	FIREFOX+BV	2w	一次治療	女性	84		2
症例 7	FOLFOX+BV	2w	二次治療	女性	67		2
症例 8	S-1+Cmab	3w	二次治療	女性	59		2
症例 9	S-1+Cmab	3w	一次治療	男性	76	S-1	2
症例 10	FOLFOX+BV	2w	一次治療	男性	63		2
症例 11	FIREFOX+BV	2w	一次治療	女性	73		2
症例 12	FIREFOX+BV	2w	一次治療	女性	73		2
症例 13	FOLFIRI+BV	2w	二次治療	女性	63		2
症例 14	XELOX+BV	3w	一次治療	男性	74	capecitabine oxaliplatin	2
症例 15	XELOX+BV	3w	一次治療	女性	75		2
症例 16	FOLFIRI+Pmab	2w	二次治療	男性	66		2
症例 17	FOLFIRI+BV	2w	二次治療	女性	76	2コース目に irinotecan 増量	2
症例 18	FIREFOX+BV	2w	一次治療	女性	62		1
症例 19	FIREFOX+BV	2w	一次治療	男性	61		1
症例 20	FIREFOX+BV	2w	一次治療	男性	44		1
症例 21	FIREFOX	2w	一次治療	男性	66		1
症例 22	FIREFOX+BV	2w	二次治療	女性	59		1

FIREFOX: mFOLFOX6 と FOLFIRI の 4 コースごとの交替療法, BV: bevacizumab, Cmab: cetuximab, Pmab: panitumumab
口内炎の grade は CTCAE v3.0 による

表 2 エレンタールの服用量と治療効果

症例	前口内炎	1コース目 口内炎	2コース目 口内炎	1コース目 効果	2コース目 効果	前好中球減少	1コース目 好中球減少	2コース目 好中球減少	1コース目 ED 服用量	2コース目 ED 服用量
症例 1	3	1	0	著効	著効	2	1	0	720 g	560 g
症例 2	3	2	1	有効	著効	3	1	1	560 g	480 g
症例 3	2	0	0	著効	著効	2	0	0	720 g	480 g
症例 4	2	2	1	無効	有効	2	2	1	240 g	240 g
症例 5	2	1	0	有効	著効	2	1	0	480 g	560 g
症例 6	2	1	1	有効	有効	3	2	1	480 g	400 g
症例 7	2	1	0	有効	著効	0	0	0	800 g	560 g
症例 8	2	1	1	有効	著効	0	0	0	560 g	420 g
症例 9	2	1	1	有効	有効	0	0	0	480 g	480 g
症例 10	2	1	0	有効	有効	0	0	0	560 g	480 g
症例 11	2	1	0	有効	著効	0	0	1	560 g	560 g
症例 12	2	0	0	著効	著効	1	0	0	800 g	800 g
症例 13	2	1	1	有効	有効	1	0	0	560 g	480 g
症例 14	2	0	0	著効	著効	0	0	0	720 g	640 g
症例 15	2	2	1	無効	有効	0	2	1	1,120 g	1,120 g
症例 16	2	1	0	有効	著効	1	2	0	880 g	800 g
症例 17	2	1	3	有効	無効	0	0	0	880 g	960 g
症例 18	1	0	0	有効	有効	1	0	0	400 g	560 g
症例 19	1	1	1	無効	無効	0	0	0	240 g	240 g
症例 20	1	1	0	無効	有効	0	0	0	320 g	320 g
症例 21	1	0	1	有効	有効	0	0	0	400 g	640 g
症例 22	1	0	0	有効	有効	1	0	0	720 g	480 g

ED: エレンタール, 口内炎および好中球減少の grade は CTCAE v3.0 による
著効: 2 grade 改善, 有効: 1 grade 改善, 無効: grade が不変または増悪

表 3 前コースの口内炎と好中球減少との関係

	好中球減少		
	grade 0-1	grade 2	grade 3
口内炎 grade 1	5 例	0 例	0 例
口内炎 grade 2	11 例	3 例	1 例
口内炎 grade 3	0 例	1 例	1 例

$p=0.083$ (χ^2 値=8.250)

前コースでは口内炎 grade 3 の 1 例と grade 2 の 1 例に grade 3 の好中球減少を、他の口内炎 grade 2 の 4 例に grade 2 の好中球減少を伴い、口内炎の重症度と好中球減少との関連が示唆された (表 3)。好中球減少は、エレンタール投与によりほとんどの症例で grade 1 以下に軽減した (表 2)。なお、2 コース目の化学療法は grade 2 の口内炎により 2 例、grade 2 の好中球減少により 4 例 (重複あり) がそれぞれ 7~14 日の延期となった。また、併用した MA-S と口内炎軽減効果に一定の関連性は認めなかった。

3. 口内炎予防効果とエレンタール摂取量

口内炎の grade が 2 段階改善した場合を著効、1 段階改善を有効、改善がみられない場合を無効とし、2 週 1 コースレジメン症例 18 例でエレンタール摂取量と口内炎の予防効果を検討した。1 コース目の著効 3 例、有効 12 例、無効 3 例のエレンタール摂取量はそれぞれ 747 ± 46 g、 607 ± 172 g および 267 ± 46 g であり、摂取量依存性の口内炎予防効果がみられた。2 コース目の著効 8 例、有効 8 例、無効 2 例の 2 コースの摂取量はそれぞれ 600 ± 128 g、 450 ± 128 g および 600 ± 509 g であり、著効例の摂取量は有効例のそれと比べ有意に多かったが、2 コース目に irinotecan を増量し無効となった 1 例の摂取量が多く、無効例の摂取量は推計学的には著効例や有効例のそれと差異を認めなかった (表 4)。

III. 考 察

癌化学療法時の口内炎の発生機序として、抗癌剤により生じた活性酸素による粘膜上皮細胞の DNA 傷害や種々の転写因子の活性化やサイトカインなどの産生によるアポトーシスの誘導によって引き起こされること、また抗癌剤による免疫機能低下が原因となる細菌・真菌への感染により引き起こされることが明らかにされている⁴⁾。

口内炎の発生は口腔粘膜上皮細胞の細胞周期と関連し、化学療法開始後 5~10 日ほどで出現する。口腔粘膜は通常 7~14 日サイクルで再生しているため、粘膜傷害が出現してから回復までには 2~3 週間を要する。当然、抗癌剤の種類や投与量、治療サイクル、患者の状態によ

表 4 2 週レジメン施行例における口内炎治療効果とエレンタール摂取量

効果	1 コース目	2 コース目
著効	3 例/ 747 ± 46 g	8 例/ 600 ± 128 g ($1,290$ g)
有効	12 例/ 607 ± 172 g	8 例/ 450 ± 128 g (923 g)
無効	3 例/ 267 ± 46 g	2 例/ 600 ± 509 g ($1,160$ g)

著効: 2 grade 改善, 有効: 1 grade 改善, 無効: grade の改善なし

(): 1+2 コースのエレンタール摂取量

1 コース目効果と摂取量: $p=0.197$ (著効 vs 有効),

$p<0.001$ (著効 vs 無効), $p=0.006$ (有効 vs 無効)

2 コース目効果と摂取量: $p=0.034$ (著効 vs 有効),

$p=0.406$ (有効 vs 不変)

2 コース目効果と 1+2 コース摂取量: $p=0.009$ (著効 vs 有効),

$p=0.699$ (著効 vs 無効), $p=0.481$ (有効 vs 無効)

て発現頻度、程度や回復までの期間は異なる。

口内炎対策としては予防が重要である。口腔内ケアなど一般的な予防法に加え、いったん口内炎が発生した後では、その程度に応じた抗癌剤投与量や投与スケジュールの調整が必要となる。薬剤強度の低下は当然治療効果に反映する。したがって、薬剤強度をできる限り低下させることなく治療を継続するためには、有効な口内炎予防法の確立が求められる。

本パイロットスタディでは、エレンタールは用量依存的に口内炎を予防する傾向が認められ、抗癌剤による口内炎対策としての可能性を期待させる。その作用機序として、われわれが当初期待したのはグルタミンの粘膜保護作用であった。しかし、エレンタールの摂取量は期待したほど多くはなく、L-グルタミンとして 14 日間で 6~27 g と比較的少量の摂取量であった。さらに、併用した MA-S (2 g 連日服用、L-グルタミンとして 1 日 1.98 g 摂取) と口内炎軽減効果に関連がなかったことを考えると、口内炎予防効果におけるグルタミンの役割はそれほど大きくないことが推測される。2007 年 American Cancer Society の Clinical Practice グルタミン for Prevention and Treatment of Mucositis⁵⁾では、L-グルタミンの全身投与は化学療法施行時における口内炎を含む GI mucositis 対策として推奨されていない。しかし、Choi ら⁶⁾は 5-FU/LV 治療の進行・再発大腸癌患者に対する高用量 (30 g/日) 経口グルタミンの口内炎予防効果を報告しているように、グルタミンの効果については引き続き検討の余地が残されている。

興味深いことに、今回われわれが検討したエレンタール (アミノ酸製剤) を用いた栄養学的介入法は好中球減少を抑制する可能性が示唆され、癌化学療法における有害事象対策としての栄養学的介入法の可能性を期待させ

る結果である。いくつかの臨床試験で食欲不振は他の有害事象の発生を助長することが示されており⁷⁾、癌化学療法における栄養学的介入の重要性を示唆している。好中球減少の抑制に関しては、エレンタールの主要な成分であるグルタミンやアルギニンなど個々のアミノ酸のもつ免疫能賦活作用⁸⁾の可能性が考えられるが、経口グルタミン単独での好中球減少の抑制は期待が薄い⁹⁾。今後、アミノ酸分析を含めた栄養学的評価を詳細に行うことで、栄養状態と好中球減少および口内炎予防効果との関連性が明らかになるものと期待される。

口内炎の予防・治療薬として 2004 年、FDA は造血幹細胞移植を必要とするような骨髓毒性の強い治療を受ける血液癌患者の口内炎の治療用に Palifermin を承認した。この薬剤は遺伝子組み換え型ヒトケラチノサイト成長因子 (KGF) であり、粘膜細胞の成長を促進する作用を有する¹⁰⁾。ただし、血液癌以外の癌での Palifermin の安全性、有効性はまだ確立されていない。また、最近ではグルタミンの新しい時間制御放出製剤である Saforis が anthracycline を基本とした化学療法を受けている乳癌患者の口内炎管理に有望であることが報告されている¹¹⁾。今後、口内炎に対するこのような新規薬剤とともに複合的アミノ酸製剤エレンタールによる栄養学的介入法の意義を明らかにすることは、患者 QOL の維持や化学療法の効果を担保する上で有用と思われる。

文 献

1) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, *et al*: Irinotecan

combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355 (9209): 1041-1047, 2000.

- 2) de Gramont A, Figer A, Seymour M, *et al*: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18(16): 2938-2947, 2000.
- 3) Noé JE: L-glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: a naturopathic perspective. *Integr Cancer Ther* 8(4): 409-415, 2009.
- 4) Redding SW: Cancer therapy-related oral mucositis. *J Dent Educ* 69(8): 919-929, 2005.
- 5) Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, *et al*: Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 109(5): 820-831, 2007.
- 6) Choi K, Lee SS, Oh SJ, *et al*: The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. *Clin Nutr* 26(1): 57-62, 2007.
- 7) Goto A, Yamada Y, Yasui H, *et al*: Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 17(6): 968-973, 2006.
- 8) Vermeulen MA, van de Poll MC, Ligthart-Melis GC, *et al*: Specific amino acids in the critically ill patient-Exogenous glutamine/arginine: A common denominator? *Crit Care Med* 35(9 Suppl): S568-576, 2007.
- 9) Skubitz KM and Anderson PM: Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. *J Lab Clin Med* 127(2): 223-228, 1996.
- 10) Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, *et al*: Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 351(25): 2590-2598, 2004.
- 11) Peterson DE, Jones JB and Petit RG 2nd: Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 109(2): 322-331, 2007.

診察前面談と電話による服薬支援 「XELOX療法サポート」の有用性

蔵王なお^{*1,1}, 高良美紀¹, 笹原徳子¹

久保裕子¹, 緒方 裕², 下 朝理³, 鶴田美恵子⁴

久留米大学医療センター薬剤室¹, 外科², さかきばら薬局³, 久留米大学病院薬剤部⁴

The Usefulness of a Medication Support Service for Patients Receiving XELOX Therapy through Face-to-Face and Phone Interview with Pharmacists

Nao Zao^{*1,1}, Miki Kora¹, Tomiko Sasahara¹

Hiroko Kubo¹, Yutaka Ogata², Asari Shimo³, Mieko Tsuruta⁴

Department of Pharmacy¹, Department of Surgery², Kurume University Medical Center,
Sakakibara Pharmacy³, Department of Pharmacy, Kurume University Hospital⁴

(受付: 2012年5月23日 受理: 2012年9月25日)

2009年進行再発大腸がんの標準療法に加わったカペシタビン+オキサリプラチン（以下、XELOX）療法は、手足症候群などの副作用があり、この治療を継続するためには、カペシタビンの副作用をマネジメントし、服薬アドヒアランスを維持することが重要である。久留米大学医療センターでは薬剤師が、診察前面談と電話サポートを組み合わせた「XELOX療法サポート」を行って、治療開始から約1カ月は週1回、その後は外来受診日ごとに患者の服薬状況や有害事象を確認・評価している。また、患者の不安に対しては電話相談に応じている。本研究で評価した結果、「XELOX療法サポート」は有害事象の早期発見や重篤化の回避、至適投与量での治療の継続、服薬アドヒアランスの維持に繋がっており、カペシタビンのrelative dose intensity（実際の服薬量/標準投与量×100（%））中央値も87.5%と良好な値を示したことから、その有用性が示唆された。

キーワード—がん化学療法, 進行再発大腸がん, 服薬支援, XELOX療法サポート, 診察前面談, 電話サポート

・ 緒 言 ・

久留米大学医療センター（以下、当院）では、2008年に化学療法委員会を設置し、がん化学療法のレジメン審査や登録を行い、がん化学療法を安心・安全に行うためのシステム導入・構築を行ってきた。その一環として2009年2月より、大腸がん化学療法を受ける患者を対象に外来受診時、薬剤師が医師の診察前に患者へ副作用などを評価する面談（以下、診察前面談）を開始した。

2009年9月にカペシタビン+オキサリプラチン（以下、XELOX）療法がフルオロウラシル（以下、5-FU）+ロイコボリン+オキサリプラチン（以下、FOLFOX4）療法に対して非劣性が確認され¹⁾、切除不能進行再発大

腸がんの標準療法に加わった。

XELOX療法は、FOLFOX4療法と比較して5-FU持続点滴に必要な持続注入ポンプの携帯が不要で、点滴治療が3週間に1回であるため通院回数を減らせるなどのメリットがある。しかし、治療継続のためには手足症候群（以下、HFS）などの副作用を的確にマネジメントし、カペシタビンの服薬アドヒアランスを維持することが重要である。そこで、当院ではXELOX±ペバシズマブ療法（表1-A）を受ける患者に、外来受診時の診察前面談に加えて、薬剤師が直接電話で服薬支援（以下、電話サポート）する「XELOX療法サポート」（表1-B）を導入した。

カペシタビンの服薬支援への取り組みとしては、薬剤

† 福岡県久留米市国分町155-1 ; 155-1, Kokubu-machi, Kurume-shi, Fukuoka, 839-0863 Japan

表1 XELOX±ベバシズマブ療法と
「XELOX療法サポート」のスケジュール

A XELOX±ベバシズマブ療法のスケジュール

点滴注射（day 1）	投与時間
①5-HT ₃ 受容体拮抗薬＋デキサメタゾン注6.6mg ＋5％ブドウ糖液50mL	15分
②±ベバシズマブ注7.5mg/kg＋生理食塩液100mL	90分～30分
③オキサリプラチン注130mg/m ² ＋5％ブドウ糖液250mL	120分
経口薬（day 1 夕食後～day15朝食後）	投与期間
④カペシタビン錠1,000mg/m ² を1日2回朝夕食後	14日間 経口投与 7日間休薬

5-HT₃：5-hydroxytryptamine₃

B 「XELOX療法サポート」のスケジュール

	day1	XELOX±ベバシズマブ療法と 「XELOX療法サポート」の説明
1 コース目	day8	電話サポート
	day15	電話サポート
2 コース目	day1	診察前面談
	day8	電話サポート
3 コース目～治療終了	day1	診察前面談

師外来²⁾や治療開始時の家庭訪問に加え、週1回の電話によるモニタリングの有用性³⁾の報告はあるが、診察前面談と電話サポートを組み合わせた報告はない。そこで本研究では当院独自の「XELOX療法サポート」の有用性を検討したので報告する。

・ 方 法 ・

1. 対象と調査期間

2009年10月～2011年9月の間にXELOX±ベバシズマブ療法を行い、「XELOX療法サポート」を導入した進行再発大腸がん患者21例を対象に調査を行った。

2. 「XELOX療法サポート」の内容

「XELOX療法サポート」の主な内容は、(1)1コース目day8、day15、2コース目day8の合計3回行う電話サポート、(2)外来受診日ごとの診察前面談である。1コース目day1（治療開始日）には、薬剤師が^(*)中外製薬作成のゼロダハンドブック（以下、ハンドブック）を用いてXELOX±ベバシズマブ療法についての説明と、当院で作成した「XELOX療法サポートについて」（図1-A）を用いて電話サポートについてや診察前面談の日程・内容を説明し、同意を得た後に相互に電話のできる体制を決める。電話サポート、診察前面談ではカペシタビンの服薬状況、手足の保湿状況や有害事象（非血液毒性）の確認・評価を行う。有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events version3.0（以下、CTCAE ver. 3.0）やBlumの分類⁴⁾を参考にグレード評価する。

電話サポートで得た情報は、必要に応じて医師へ照会し、指示内容を患者に伝え、「電話によるサポート有害事象記入票」（図1-B）に記入しカルテに貼付する。診察前面談で得た情報は、カルテのクリニカルパス（図1-C）へ記入する。有害事象欄のグレードをチェックし、特記事項欄に服薬状況、手足の保湿状況、患者の訴え、減量・休薬・支持療法・看護介入の提案など医療スタッフ間で共有すべき情報を記入する。

3. 「XELOX療法サポート」の評価

(1) 有用性の評価

カペシタビンのrelative dose intensity（以下、RDI）（RDI（％）＝実際の服薬量/標準投与量×100）を有用性の指標とした。服薬状況はハンドブック内の治療ダイアリーへの服薬チェックの記載や残薬の確認と本人の申告から判断した。

また、服薬アドヒアランスの評価として、実際の服薬量/服薬すべき量（処方量から有害事象などを理由に医師の指示で途中休薬した分を引いた投与量）を服薬率と定義して調査した。

(2) 有害事象の調査

電話サポート、診察前面談で評価した有害事象（非血液毒性）の発現状況を調査した。

(3) 電話サポートの評価

電話サポートは、1～2コース目で有害事象の発現状況が大体わかること、薬剤師の業務負担などを考慮して2コース目day8までの計3回、約1ヵ月間行い、副作用や服薬への不安については、担当薬剤師が患者からの電話相談に応じる体制をとった。そこで、実際に行った電話サポートの回数やカペシタビンの減量時期、患者からの電話相談とその対応について調査した。

(4) 医療スタッフ間で共有した患者情報の評価

電話サポート、診察前面談で得た情報を基に医師、看護師に対して行った提案の総数と受け入れ数との割合を採用率と定義して調査した。

(5) 所要時間の調査

1回の電話サポート（電話＋記録）、1回の診察前面談（面談＋記録）に要した時間を調査した。

・ 結 果 ・

1. 「XELOX療法サポート」の実績（表2-A）

「XELOX療法サポート」導入患者数は21例（男性12例、女性9例）、投与コース数中央値は7コースであり、カペシタビンのRDI中央値は87.5％、服薬率中央値は100.0％であった。非血液毒性を要因とした治療中止例は4例であった。

ゼロックス

XELOX療法サポートについて

年 月 日

種 ID


1回目 ()

※ 医師と面談し、

※ 医師による診察、XELOX療法の説明・電話によるサポートの紹介があります

※ 点検があります


※ 薬剤師がハンドブックを用いてXELOX療法と電話によるサポートについてご説明いたします



6回目 ()

※ 医師と面談し、


※ 薬剤師が電話で、飲み始めから1週間の腫瘍状態を確認し、副作用の有無など、変わりがないかおたずねします



15回目 ()

※ 医師と面談し、

※ 6日目から15日目までの腫瘍状態を確認し、休養に入ることをお知らせします。併せて副作用の有無など、変わりがないかおたずねします




22回目 ()

※ 薬剤師が面談し、副作用の有無など、変わりがないかおたずねします

※ 医師による診察があります


※ 点検があります



28回目 ()

※ 薬剤師が電話で、

飲み始めから1週間の腫瘍状態を確認し、副作用の有無など、変わりがないかおたずねします



★腫瘍は続きますが、電話によるサポートはこれで終了になります★

電話番号

①	—	自宅	勤務先	携帯
②	—	自宅	勤務先	携帯
③	—	自宅	勤務先	携帯

ご都合の良い時間帯 午前 午後 時間

ご不明な点がございましたらお電話にて下記までお問い合わせください

久留米大学がんセンター事務局(平日 9:30~17:00)

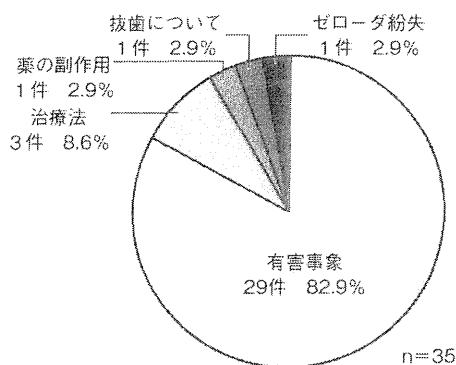
(電話)0642-22-8111 (内線342)

担当

年 月 日 (クール day)		
XELOX療法 電話によるサポート有害事象記入票		
〔有害事象〕	在家中	〔特記事項〕
発熱	(〇・1・2・3)	白血球データモニタリング (長野・東海管)
悪心・嘔吐	(〇・1・2・3)	口瘡 (長野・東海管)
下痢	(〇・1・2・3)	
低血圧	(〇・1・2・3)	
口内炎	(〇・1・2・3)	
手足のしびれ	(〇・1・2・3)	
手足色枯研	(〇・1・2・3)	サイン

[illegible]

A 患者からの電話相談の内容



B 有害事象への対応

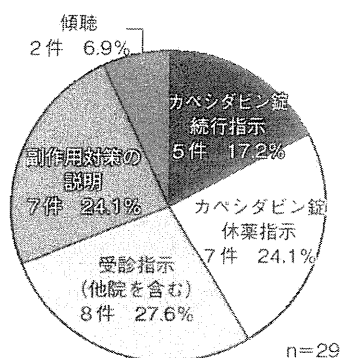


図2 患者からの電話相談の内容と有害事象への対応

表3 医療スタッフに対して行った提案の内容、提案数、受け入れ数と採用率

提案内容	提案数	受け入れ数
治療延期・減量の提案	6	5
処方に関する提案	64	60
消化器症状治療薬	13	11
制吐剤	5	5
止瀉剤	1	1
下剤	3	2
その他	4	3
口内炎治療薬	4	3
末梢神経障害治療薬	2	2
保湿剤	3	3
ステロイド外用剤	2	2
鎮痛剤	13	13
睡眠剤	5	5
残薬調整	15	15
その他	7	6
看護介入の提案	2	2
総数	72	67
採用率 (受け入れ数/提案数)	93.1%	

関する提案は64件で、主な内容は残薬調整15件、消化器症状治療薬関連が13件あった。制吐剤に関する提案は5件で、5-HT₃受容体拮抗薬の変更やneurokinin₁ (NK₁)受容体拮抗薬の追加、ステロイド内服薬の日数変更などであった。処方された支持療法の効果は、次の診察前

面談で有害事象の発現状況や患者の訴えを参考に評価した。看護師へは、写真による記録・セルフケア指導などの看護介入を2件提案し、すべて受け入れられた。

・考 察・

本研究では、XELOX療法を受ける患者に「XELOX療法サポート」を行うことの有用性を検討した。治療開始日には薬剤師が、HFS対策として手足の保湿や観察を十分行うこと、副作用や服薬について不安な時は、自己判断でカペシタビンを中止せず、担当薬剤師に電話で相談することなどを指導し、服薬アドヒアランスの向上を目指した。XELOX療法において支持療法などの処方提案に対する採用率では、前ら²⁾が95.4%と報告しており、当院でもほぼ同様の高い採用率であった。薬剤師による有害事象の評価や医療スタッフへの提案が適切であったと考える。さらに、診察前に患者情報を把握することは医師、看護師の負担軽減に繋がり、チーム医療としても有用であった。また、患者からの電話相談に応じる体制をとったことにより、約半数の患者から電話相談があり、有害事象を早期に発見することができた。薬剤師による副作用対策の指導と、必要に応じて医師へ照会し、カペシタビンの続行・休薬・受診の指示を伝えることで不要な服薬中断や有害事象の重篤化を回避することができた。HFSでは、手指の痛みについて電話相談を受けた1例に対し、薬剤師がグレード2と評価し、医師へ照会後カペシタビンは休薬となった。診察前面談でグレード2と評価した2例については、カペシタビンの休薬とステロイド軟膏処方、看護介入を提案し受け入れられた。これにより、HFSのグレード3への進行を回避できたと考えられる。

有用性の指標としたカペシタビンのRDIについては、Hallerら⁹⁾がNO16968試験で結腸がん術後補助化学療法として行ったXELOX療法において、78%と報告している。本研究では対照群を設けておらず、既存の報告とも条件が異なるため、直接の比較検討は行えないが、良好なRDI (87.5%)を示していた。服薬アドヒアランスの評価として調査した服薬率はほぼ100%であった。治療開始から繰り返し服薬支援をすることで、有害事象を早期に発見し、的確なマネジメントで重篤化を回避することができた。加えて、患者の忍容性に応じた至適投与量で治療を継続できたことが、不安軽減や服薬アドヒアランスの維持、良好なRDIに繋がったと考えられる。

電話サポートの期間については、ほとんどの症例が3回で終了できたことや、カペシタビンの減量が2～3コース目に集中して行われ、1～2コース目の有害事象

をマネジメントすることの重要性を示したことから、現在行っている電話サポートの期間が適切であると考えられる。一方で、不安の強い患者には個々の対応も必要と考える。

有害事象については、食欲不振、疲労・倦怠感が高頻度で発現し、治療中止やRDIを下げる要因になった。患者の希望による中止例が3例あったことは、治療への意欲を損なわない、より早い時期での減量・休薬の必要性を示唆している。また、グレード2のHFSが電話サポート終了後に発現した。診察前面談で引き続き患者指導を行い、早期発見に努める必要がある。

以上の結果から、「XELOX療法サポート」はXELOX療法を受ける患者への服薬支援およびチーム医療として有用であったと考えられる。

現在、当院では診察前面談は大腸がん化学療法を受ける全患者を対象に、電話サポートはXELOX療法を行う患者のみを対象に行っているが、経口剤併用レジメンを施行する患者すべてにこれらの介入の有用性が期待される。患者1人あたりに要する時間は1回20分程度であるが、業務の充実のためには、薬剤師外来^{2④}などの服薬支援を診療報酬加算対象とすることや、保険薬局の薬剤師が在宅で服薬支援を行う体制作りが急務であるとする。

引用文献

- 1) J. Cassidy, S. Clarke *et al.* : Randomized Phase III Study of Capecitabine plus Oxaliplatin Compared with Fluorouracil/Folinic Acid plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer, *J. Clin. Oncol.*, **26**, 2006-2012 (2008).
- 2) 前勇太郎, 横川貴志ほか: XELOX療法における薬剤師外来の有用性, *医療薬学*, **37**, 611-615 (2011).
- 3) A. Molassiotis, S. Brearley *et al.* : Effectiveness of a Home Care Nursing Program in the Symptom Management of Patients with Colorectal and Breast Cancer Receiving Oral Chemotherapy : A Randomized, Controlled Trial, *J. Clin. Oncol.*, **27**, 6191-6198 (2009).
- 4) J.L. Blum, S.E. Jones *et al.* : Multicenter Phase II Study of Capecitabine in Paclitaxel-Refractory Metastatic Breast Cancer, *J. Clin. Oncol.*, **17**, 485-493 (1999).
- 5) D.G. Haller, J. Tabernero *et al.* : Capecitabine plus Oxaliplatin Compared with Fluorouracil and Folinic Acid as Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer, *J. Clin. Oncol.*, **29**, 1465-1471 (2011).
- 6) 今村牧夫, 名倉弘哲ほか: 外来がん患者に対する薬剤師外来の有用性の検討, *医療薬学*, **36**, 85-98 (2010).

OPEN ACCESS

Full open access to this and thousands of other papers at <http://www.la-press.com>.

Multicenter Phase II Study of a New Effective S-1 and Irinotecan Combination Schedule in Patients with Unresectable Metastatic or Recurrent Colorectal Cancer

Yutaka Ogata^{1,2}, Takaho Tanaka³, Yoshito Akagi², Nobuya Ishibashi¹, Yoshiaki Tsuji⁴, Keiko Matono⁴, Makoto Isobe⁵, Susumu Sueyoshi⁶, Atsushi Kaibara³ and Kazuo Shirouzu²

Kurume Surgical and Clinical Oncology Group, ¹Department of Surgery, Kurume University Medical Center, Kurume, Japan. ²Department of Surgery, Kurume University Hospital, Kurume, Japan. ³Department of Surgery, Social Insurance Tagawa Hospital, Tagawa, Japan. ⁴Department of Surgery, Asakura Medical Association Asakura Hospital, Asakura, Japan. ⁵Department of Surgery, Social Insurance Kurume Daiichi Hospital, Kurume, Japan. ⁶Department of Surgery, Omuta City General Hospital, Omuta, Japan. Corresponding author email: yogata@med.kurume-u.ac.jp

Abstract

Introduction: This multicenter phase II study determined the efficacy and safety of new daily oral S-1 and weekly irinotecan (CPT-11) combination schedule in patients with previously untreated advanced or recurrent colorectal cancer.

Patients and methods: Patients received first-line chemotherapy comprising S-1 80 mg/m²/day given on days 3 to 7, 10 to 14, and 17 to 21 and 60 mg/m² CPT-11 administered intravenously on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle.

Results: A total of 45 eligible patients were enrolled in this study. The overall response rate was 48.9%. Median progression-free survival and median overall survival was 8.1 months and 20.9 months, respectively. The rates of grade 3 or 4 toxicity were as follows: neutropenia, 8.9%; anemia, 4.4%; anorexia, 6.7%; and diarrhea, 6.7%.

Conclusions: This new S-1 and irinotecan combination schedule appeared to be an effective, well-tolerated, and convenient regimen in patients with advanced colorectal cancer as compared with conventional regimens such as FOLFIRI and IRIS.

Keywords: advanced colorectal carcinoma, first-line chemotherapy, irinotecan, multicenter phase II study, metronomic chemotherapy, S-1

Clinical Medicine Insights: Oncology 2013;7 21–30

doi: [10.4137/CMO.S10769](https://doi.org/10.4137/CMO.S10769)

This article is available from <http://www.la-press.com>.

© the author(s), publisher and licensee Libertas Academica Ltd.

This is an open access article. Unrestricted non-commercial use is permitted provided the original work is properly cited.



Introduction

Irinotecan (CPT-11) is a key drug in the management of metastatic colorectal cancer as demonstrated by several randomized studies indicating a survival benefit. It was shown that the response rate to CPT-11 was 11% to 25% in patients with advanced colorectal cancer refractory to 5-fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy.^{1,2} These findings implied a lack in tumor cross-resistance between the two agents CPT-11 and 5-FU. Moreover, favorable results from combination chemotherapy using CPT-11 and 5-FU/leucovorin (LV) for advanced colorectal cancer have been reported.^{3,4} A CPT-11 and infusion plus bolus 5-FU/LV regimen (FOLFIRI) with or without biologics has been recommended as first-line therapy for advanced colorectal cancer. FOLFOX regimens which add oxaliplatin to intravenous 5-FU/LV have also been recommended.⁵ These regimens consist of the conventional maximum tolerated dosage (MTD) of CPT-11 and 5-FU. Consequently, grade 3 or worse adverse effects are not uncommon. Moreover, administration of infusion 5-FU is becoming more complex because of the need for vascular access devices and a portable delivery system.

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-inhibitory fluoropyrimidine (DIF) compounds such as UFT and S-1 have been developed in an attempt to resolve the issue of the rapid reduction in 5-FU by DPD. S-1 is a new oral DIF developed by Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. (Tokyo, Japan) that combines tegafur with two 5-FU modulators, 5-chloro-2,4-dihydrooxypyridine (CDHP), and potassium oxonate (Oxo) in a molar ratio of 1:0.4:1.⁶ Tegafur, a prodrug of 5-FU, is converted to 5-FU mainly in the liver and in the tumor cells. CDHP, a reversible inhibitor of DPD, suppresses the degradation of 5-FU, thereby maintaining high concentrations of 5-FU in plasma and the tumor cells.^{6,7} CDHP also decreases the cardiotoxic and neurotoxic effects by reducing the production of F-beta-alanine (FBAL), the main catabolite of 5-FU.^{8,9} After peroral administration, Oxo is selectively distributed to the small and large bowels. High concentrations of Oxo in these organs inhibit the phosphorylation of 5-FU to fluoropyrimidine monophosphate, catabolized by orotate phosphoribosyltransferase within the gastrointestinal mucosal cells, thereby reducing the incidence of diarrhea.¹⁰ DPD is approximately 180 times more potent than the DPD

inhibitor uracil, which is a component of UFT. Thus, S-1 results in higher concentrations of 5-FU in the blood and tumor tissue than UFT.¹¹ Because S-1 is thought to be more potent than UFT with respect to the biochemical modulation effect, one might expect a stronger antitumor effect of S-1.

In phase II trials of S-1 as a single agent in patients with advanced colorectal cancer, response rates ranging from 19% to 39% have been reported.¹²⁻¹⁴ These studies also demonstrated that S-1 had good compliance in patients with advanced colorectal cancer treated on an outpatient basis. Several regimens combining S-1 and CPT-11 were subsequently developed.¹⁵⁻¹⁹ Goto et al¹⁵ conducted a phase II study consisting of 150 mg/m² of CPT-11 given on day 1 with 40 mg/m² of S-1 twice daily on days 1 to 14 of a 21-day cycle to assess efficacy and safety. They concluded that the combined treatment was a promising regimen, offering benefits in terms of safety and survival as compared with conventional regimens in patients with advanced colorectal cancer. Muro et al²⁰ reported a noninferiority of IRIS regimen consisting of 125 mg/m² of CPT-11 given on days 1 and 15 with 40 mg/m² of S-1 twice daily on days 1 to 14 of a 28-day cycle to the FOLFIRI regimen in a phase III study as second-line therapy.

Conventional cytotoxic chemotherapeutics affect the endothelium of the growing tumor vasculature in addition to affecting the proliferating cancer cells and various types of normal cells.²¹ The antiangiogenic effects of chemotherapy would seem to be optimized by administering a comparatively low dose according to a more frequent (daily, several times a week, or weekly) or continuous schedule, with no extended interruptions, which is sometimes referred to as metronomic chemotherapy.²² This would also have the advantage of being less acutely toxic, therefore, making more prolonged treatments hypothetically possible. Thus, peroral fluoropyrimidine on a daily schedule such as S-1 would be a reasonable metronomic chemotherapy. High rates of grade 3 or 4 toxicities generally can necessitate temporary suspension of the chemotherapy, especially when CPT-11 is given at a high dosage biweekly or triweekly schedule similar to Goto's regimen¹⁵ and Muro's regimen.²⁰ This might not allow the metronomic advantage of daily peroral fluoropyrimidine to be realized in combination with CPT-11. We, therefore, postulate that a new



combination therapy of low-dose and weekly CPT-11 with daily S-1 could realize the advantages of metronomic administration probably having an antiangiogenic effect in addition to an antiproliferation effect. Ogata et al conducted a phase I study to assess the recommended doses of weekly CPT-11 and S-1 combination therapy,²¹ which recommended a CPT-11 dose of 60 mg/m² on days 1, 8, and 15 with 40 mg/m² of S-1 twice daily on days 3 to 7, days 10 to 14, and on days 17 to 21 of a 28-day cycle. We report the results of this phase II study to validate the antitumor efficacy and safety of weekly CPT-11 combined with daily S-1 as new combination schedule representing a metronomic advantage in addition to a cytotoxic effect.

Patients and Methods

Eligibility

This was a nonrandomized, open-label, multicenter phase II study. Eligible patients had histological findings of colorectal adenocarcinoma that was either unresectable, locally advanced, metastatic, or recurrent disease. They also had no prior chemotherapy, major surgery, or radiation therapy within 2 weeks of beginning treatment and measurable tumors with at least one lesion having dimensions > 10 mm in longest diameters. A life expectancy of 3 months and a performance status (PS) according to an Eastern Cooperative Group (ECOG) scale of 0 to 1 was mandated along with adequate bone marrow function (leukocytes 4000 per mm³, granulocytes 1500/mm³, platelets 100000 per mm³), adequate liver function (bilirubin 1.5 mg/dL), adequate renal function (creatinine 1.1 mg/dL), no serious or uncontrolled concurrent medical illness, and no other active malignancy. Postoperative adjuvant chemotherapy excluding regimens including CPT-11 or S-1 was allowed. Patients were required to be 20 years of age or greater and 75 years of age or less and not pregnant. All patients were informed of the investigational nature of this treatment and gave their fully informed written consent.

The study has been approved by the ethics committee of Kurume University and each institutional ethical committee.

Treatment protocol

CPT-11 was administered by infusion intravenously over 90 minutes once weekly for three consecutive

weeks followed by one week of rest in 4-week treatment cycles. S-1 was available as capsules containing 20 or 25 mg of tegafur. S-1 was given orally twice daily on days 3 to 7, 10 to 14, and 17 to 21. Patients were assigned one of the following doses to be taken within an hour after breakfast and supper on the basis of body surface area (BSA): 40 mg (BSA < 1.25 m²), 50 mg (1.25 m² ≤ BSA < 1.50 m²), or 60 mg (BSA ≥ 1.50 m²). Cycles were repeated every 4 weeks until disease progressed.

The CPT-11 administration was temporarily suspended for grade 2 or higher mucositis, any grade of diarrhea, other nonhematological toxicity grade 3 or higher, or for leukocytes < 3000/mm³, granulocytes < 1500/mm³, or platelets < 100,000/mm³. The S-1 administration was also temporarily suspended for grade 2 or higher diarrhea, grade 2 or higher mucositis, other nonhematological toxicity grade 3 or higher, or for leukocytes < 2000/mm³, granulocytes < 1000/mm³, or platelets < 75,000/mm³. The therapy was alternatively reinstituted using reduced dosages after all toxicity had recovered if leukocytes < 2000/mm³, granulocytes < 1000/mm³, platelets < 50000/mm³, or grade 3 or higher nonhematological toxicity (excluding nausea/vomiting and general fatigue) was noted during the cycle or if the treatment delay was longer than 14 days. The dosage of CPT-11 was reduced by 10 mg/m² for subsequent courses, and the 60 mg, 50 mg, and 40 mg doses of S-1 were reduced in subsequent courses to 50 mg, 40 mg, and 25 mg twice daily, respectively. Once lowered, the doses of S-1 and irinotecan were not increased. All treatment was performed on an outpatient basis.

Evaluation

Within 2 weeks before initiating the chemotherapy, all patients were assessed by a physical examination, laboratory analyses, ECG, and computed tomography (CT) scans of the abdomen and chest to define the extent of disease. Complete blood cell counts with platelet and differential counts were recorded weekly during chemotherapy, and serum chemistries were repeated once or twice within every treatment cycle. Subjective symptoms, body weight, physical examination, performance status, and all adverse effects were recorded before each treatment course. Measurement of serum tumor marker carcinoembryonic



antigen (CEA) level was performed at least once every 4 weeks.

Measurable lesions were reassessed every 8 weeks or 2 chemotherapy cycles using CT scan that allowed retrospective and independent evaluation. The response rate was assessed every 8 weeks using the RECIST criteria version 1.0.²⁴ All tumor measurements were reviewed and confirmed by an independent panel of radiologists. The overall survival (OS) and the progression-free survival (PFS) were calculated as the time from the first infusion until death or until disease progressed using the Kaplan-Meier product-limit method.

Adverse reactions were evaluated according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 3.0. Relative dose intensity was determined for up to six courses of treatment per patient.

Statistical analysis

Response rates with 5-FU plus LV or with irinotecan as a single agent were approximately 20% in previous clinical trials in patients with advanced colorectal cancer. With a combination of irinotecan, 5-FU, and LV as first-line treatment for advanced colorectal cancer, the response rate was about 40%. We calculated the required sample size for this study on the basis of a target activity level of 40% and a minimum activity level of 20%, with alpha and beta error of 0.15. The required number of patients was estimated to be 41. A stopping rule was included in this study. All data were compiled and analyzed using Statistical Analysis Software (SAS) version 6.12, (SAS Institute, Cary, NC, USA). The exact binominal confidence interval was applied to estimate the response rates.

Results

Patient characteristics

Between April 1, 2006 and October 31, 2007, we enrolled 46 patients with advanced colorectal carcinoma. One patient did not have any measurable tumor. In all, 45 patients met all eligibility requirements. The patients' characteristics are shown in Table 1. All eligible patients received at least one course of treatment. The average age was 62 years, ranging from 38 to 75 years. Twenty-seven were male, and 18 were female. The PS was 0 in the majority of patients. Thirty-four patients had recurrent tumors.

Table 1. Characteristics of the eligible patients.

Total number of patients	45
Age	
Mean (range)	62 (38–75)
Sex	
Male	27
Female	18
PS	
0	37
1	8
Primary lesion	
Colon	32
Rectum	13
Metastases or recurrence	
Metastases	11
Recurrence	34
Adjuvant chemotherapy	
–	7
+	27
Number of organs involved	
1	22
2	13
≥3	10
Site of metastasis	
Liver	34
Lung	13
Lymph nodes	14
Peritoneum	11
Primary site	2
Others	6

Among them, twenty-seven patients received prior adjuvant chemotherapy, and the most commonly affected site of metastasis was the liver. One half of patients had more than one organ affected by metastases. Two patients had primary site with metastatic lesions at study entry. The median follow-up time was 21 months. The eligible 45 patients had received a total of 255 treatment cycles (5.7 ± 2.7 courses; range, 1–14 courses).

Antitumor efficacy

All eligible 45 patients had at least one measurable lesion. One patient achieved a complete response (CR), while 21 patients achieved partial responses (PR). Seven patients did not respond to chemotherapy and the disease progressed (PD); 16 patients showed a stable disease (SD) condition. The objective response rate was 48.9% with the 95% confidence interval (95% CI) being from 33.7% to 64.2%. The disease control rate was 84.4% with the 95% CI being from 70.5% to 93.5% (Table 2). At a median follow-up time

**Table 2.** Anti-tumor efficacy.

	Patients no.	%	95% CI (%)
CR	1	2.2	
PR	21	46.7	
SD	16	35.6	
PD	7	15.6	
RR (CR + PR)	22	48.9	33.7–64.2
DCR (CR + PR + SD)	38	84.4	70.5–93.5

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; RR, objective response rate; DCR, disease control rate; 95% CI, 95% confidence interval.

of 21 months, the median progression-free survival (PFS) time was 8.1 months (range, 1–22 months; 95% CI, 6.2–9.0 months) (Fig. 1), and the median overall survival time (OS) was 20.9 months (range, 2–59 months; 95% CI, 15.5–27.3 months) (Fig. 2).

Adverse effects

A total of 260 treatment cycles were administered to the 45 eligible patients and 1 ineligible patient to define safety profiles. Toxicity is summarized according to the worst grade per patient in Table 3. There were no treatment-related deaths. The most common type of hematological toxicity was neutropenia

(leukopenia); however, the incidence of grade 3 or 4 neutropenia was very low (8.7%). The patient with the grade 3 elevation of bilirubin was confirmed to have severe multiple liver metastasis at study entry. The most common types of nonhematological toxicity were anorexia and diarrhea, which were usually mild. Cumulatively, myelosuppression and gastrointestinal toxicity were the most common adverse events but were generally mild. The incidence of grade 3 or 4 toxicity was less than 10% altogether. Treatment was discontinued because of toxicity in 6 of the 46 patients (13%). The reasons for discontinuing treatment were as follows: (1) treatment delay longer than 14 days due to grade 2 neutropenia, (2) treatment delay longer than 14 days due to grade 2 diarrhea, (3) grade 3 confusion due to trouble in stoma care associated with grade 3 diarrhea, (4) patient's refusal to continue treatment because of grade 3 anorexia, (5) patient's refusal to continue treatment because of grade 2 diarrhea, and (6) patient's refusal to continue treatment because of prolonged mild fatigue and nausea.

Relative dose intensity

The administration of CPT-11 was skipped on a few occasions mainly because of grade 2 or 3 neutropenia,

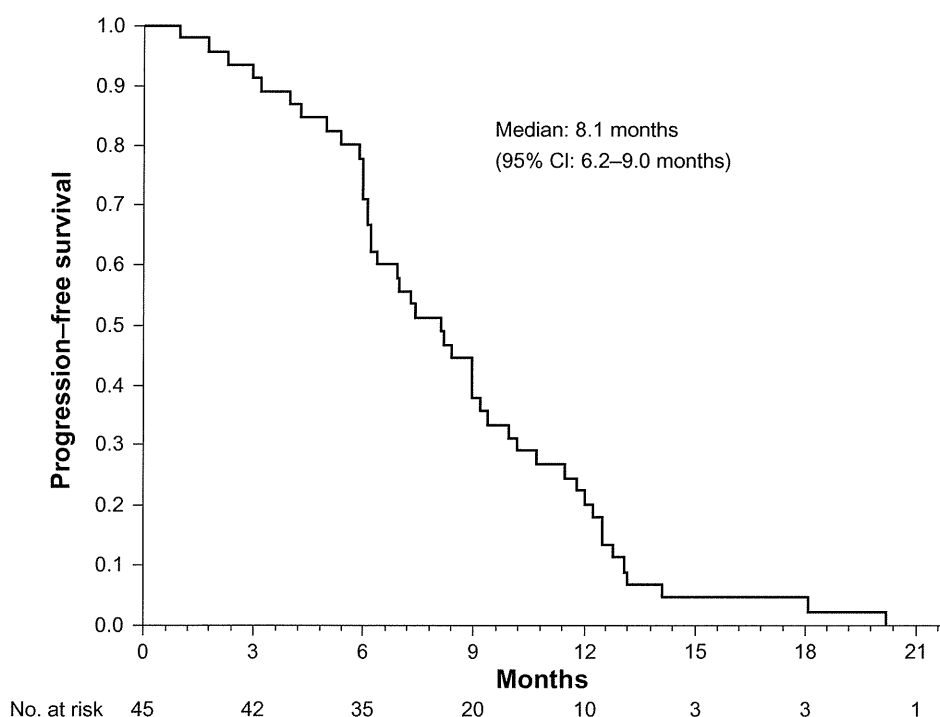


Figure 1. Progression-free survival of 45 patients with previously untreated colorectal cancer who received new combination chemotherapy of S-1 and irinotecan.

Note: Median progression-free survival was 8.1 months (95% CI, 6.2–9.0 months).

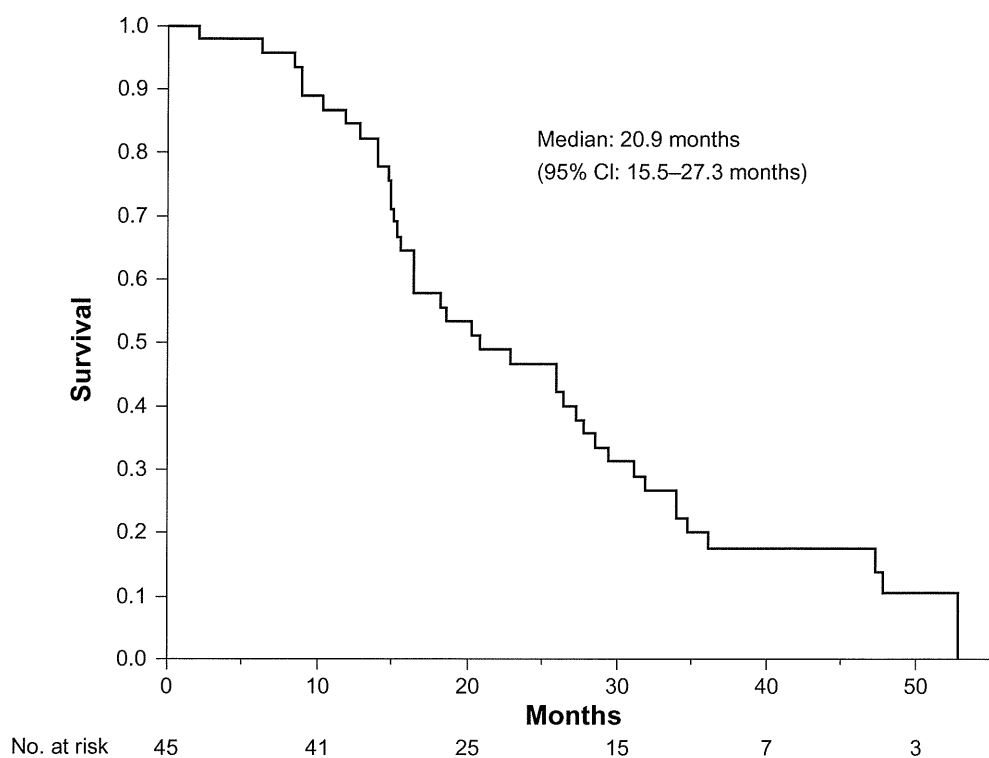


Figure 2. Overall survival of 45 patients with previously untreated colorectal cancer who received new combination chemotherapy of S-1 and irinotecan. **Note:** Median progression-free survival was 20.9 months (95% CI, 15.5–27.3 months).

diarrhea, or a patient’s request due to nausea/vomiting, anorexia, or general fatigue. Table 4 lists the amount of CPT-11 and S-1 chemotherapy actually administered, relative to the normal full dosage, in each treatment cycle up to 6th cycle (a total of 219 cycles). The mean relative dose intensity of CPT-11 was 90% with a range from 86% to 94% in each

treatment cycle. The mean relative dose intensity of S-1 was 92% with a range from 87% to 97% in each treatment cycle. All patients received the initial doses of irinotecan and S-1 on day 1 and day 3 of the first treatment cycle on an outpatient basis. Three patients were subjected to dosage reduction in CPT-11 and S-1 according to the dosage-reduction criteria. One

Table 3. Adverse events (n = 46).

	Grade (NCI-CTCAE, ver. 3.0)				All grades (%)	Grade 3–4 (%)
	1	2	3	4		
Leukopenia	12	13	1	0	56.5	2.2
Neutropenia	10	10	4	0	52.2	8.7
Thorombocytopenia	1	0	0	0	2.2	
Anemia	4	4	2	0	21.7	4.3
Anorexia	13	6	3	0	47.8	6.5
Nausea	7	8	0	0	32.6	
Vomitting	1	3	0	0	8.7	
Diarrhea	9	7	3	0	41.3	6.5
Stomatitis	4	1	0	0	10.7	
Fatigue	14	6	0	0	43.5	
Alopecia	15	2			37.0	
Confusion	0	0	1	0	2.2	2.2
Elevation AST/ALT	7	2	0	0	19.6	
Hyperbilirubinemia	1	0	1	0	4.3	2.2
Creatinine	2	0	0	0	4.3	

**Table 4.** Administered dosage of CPT-11 and S-1 as a function of normal full dosage.

Treatment cycle	No. of patients	CPT-11 dosage administered/normal (mean; %)	Patients receiving >80% of normal CPT-11 dosage (%)	S-1 dosage administered/normal (mean; %)	Patients receiving >80% of normal S-1 dosage (%)
1st	45	94	96	97	96
2nd	43	92	91	92	95
3rd	39	89	87	91	95
4th	37	86	84	91	95
5th	32	90	84	87	91
6th	23	88	83	88	91

Notes: Numbers in these columns indicate the mean percentage of CPT-11 and S-1 actually administered as a function of normal full dosage for all patients beginning a given cycle of treatment, and the percent of patients receiving more than 80% of the normal full dosage for that cycle, respectively.

patient required dosage reduction in CPT-11 because of grade 2 fatigue, and another patient required dosage reduction in S-1 because of grade 1 diarrhea and fatigue.

Poststudy therapy

Among the 45 patients, 30 patients received post-study chemotherapy, 5 patients received surgery, 1 patient received radiotherapy for intrapelvic recurrent tumor, and 9 patients received best supportive care only. Oxaliplatin-containing regimens were administered to 28 patients (93%). Second-line chemotherapy was administered to 9 patients, third-line chemotherapy to 16 patients, and fourth-line chemotherapy to 5 patients. Bevacizumab was administered to 9 patients, and cetuximab was administered to 2 patients. Surgery for 2 patients with unresectable disease was converted to resection after second-line chemotherapy.

Discussion

Metronomic chemotherapy has been summarized by Kerbel et al²² as showing that (1) conventional cytotoxic anticancer drugs have antiangiogenic effects that could contribute to their efficacy, and (2) the antiangiogenic effects of chemotherapy seemed to be optimized by administering such drugs metronomically, that is, in small dosages on a frequent schedule (daily, several times a week, or weekly) in an uninterrupted manner. The present phase II study assessed the efficacy and safety of a new S-1 and CPT-11 combination therapy in patients with previously untreated metastatic or recurrent colorectal cancer. Our results showed that the new combination schedule was effective, with a response rate of 48.9%, median PFS of

8.1 months, and median OS of 20.9 months, whereas a total dosage of CPT-11 was relatively low. In previous phase III studies of CPT-11 plus intravenous 5-FU and LV, response rates ranged from 31% to 62%.^{4,25–28} Median time to progression (TTP) or PFS was 6.7 to 8.7 months, and median OS was 14 to 21.5 months. Although there are limitations in comparing the results of different studies, the response rate, PFS, and OS in our study were similar to those reported in previous studies of CPT-11 plus intravenous 5-FU and LV. Moreover, our results were not inferior to those of the regimens, combination therapies using S-1 and conventional MTD administration of CPT-11, with response rates of 52.5% to 62.5% and with a median PFS of 7.7 to 8.6 months as a first-line therapy (Fig. 3).^{14–18} In these regimens, 80 mg/m² of S-1 was administered at 3.5 days to 4.7 days per week, and CPT-11 was administered at dosage of 32 mg/m² to 50 mg/m² per week and 0.33 times to 0.5 times per week. A key characteristic of our regimen was the frequency in CPT-11 administered 0.75 times per week.

In our preclinical study of metronomic chemotherapy using CPT-11 for colon cancer implanted in nude mice, the metronomic chemotherapy was more effective than the conventional MTD therapy via antiangiogenic effect associated with a consistent inhibition of circulating endothelial progenitor cells (CEPs).²⁹ Both frequent administration of CPT-11 and S-1 would be reasonable to enhance significant antiangiogenic activity compared with oral S-1 regimens combined with MTD administration of CPT-11, as reported by Munoz et al³⁰ using combination oral UFT-cyclophosphamide metronomic chemotherapy against breast cancer in mice.