

TS-1 抵抗性の進行・再発胃癌に対する Paclitaxel/Doxifluridine併用療法の 第II相臨床試験 (OGSG 0302)

Phase II Study for Combination Therapy with
Paclitaxel/Doxifluridine to Treat
Advanced/Recurrent Gastric Cancer Showing
Resistance to TS-1. (OGSG 0302)



大阪消化管がん化学療法研究会: OGSG

瀧内 比呂也¹、今村 博司²、今野 元博³、木村 豊⁴、石田 秀之⁵、辻仲 利政⁶、櫛原 啓之⁷
中根 恭司⁸、森本 卓⁹、田村 孝雄¹⁰、原 章倫¹¹、福永 浩紀¹²、松本 繁己¹³、古河 洋²

¹大阪医科大学・第二内科、²市立堺病院・外科、³近畿大学医学部・外科、⁴NTT西日本大阪病院・外科、⁵大阪船員保険病院・外科、⁶独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター・外科
⁷大阪府立成人病センター・消化器内科、⁸関西医科大学・外科、⁹八尾市立病院・外科
¹⁰神戸大学・消化器内科、¹¹済生会吹田病院・消化器外科、¹²済生会千里病院・外科
¹³京都大学大学院医学研究科・探索臨床腫瘍学講座



Introduction

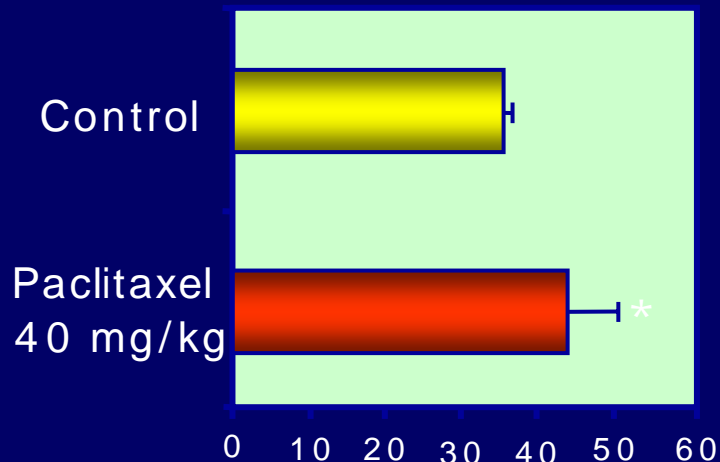
- TS-1 は、実地臨床で手術不能・再発胃癌の1st-lineとして汎用されている
- Paclitaxelは、他の抗癌剤との交差耐性が少ない
- 基礎研究において、Paclitaxel投与により腫瘍組織で選択的に Thymidine phosphorylase (TP) の誘導が確認されている
TPにより活性化されるDoxifluridine (5'-DFUR) は、Paclitaxelとの併用で相加以上の効果が確認されている
- Paclitaxelおよび5'-DFURは第II相臨床試験において、他の抗癌剤と比べ比較的長い生存期間が得られている
- これら2剤の併用は、更なる抗腫瘍効果と延命効果が期待され、胃癌の2次治療として有望なレジメンになり得ると考え本試験を計画した



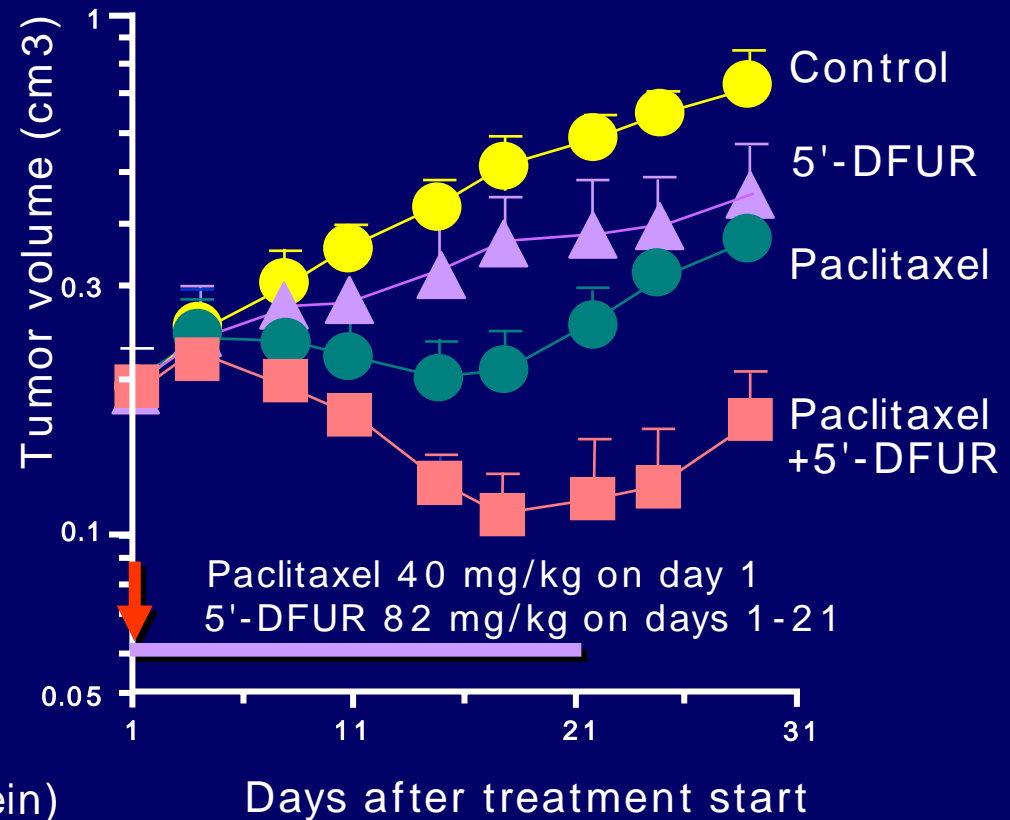
Paclitaxel/5'-DFUR併用による併用効果

(ヒト胃癌 GXF97 Xenograftモデル)

Paclitaxel投与による
腫瘍組織中のTPへの効果
(ELISA法)



TP level on day 8 (units/mg protein)





進行・再発胃癌に対する各種新規抗癌剤の 国内第 相臨床試験成績（奏効率・生存期間）

	Paclitaxel	5'-DFUR	Docetaxel	CPT-11	TS-1
奏効率	23.4%	14.3%	21.2% 22.2%	18.4%	49.0% 44.2%
生存期間	303day	371day	189.7day 238.7day	NR	250day 207day



Objectives

TS-1治療歴（単剤）を有する進行・再発胃癌を対象にPaclitaxel/5'-DFUR併用療法の有効性と安全性を評価する

□ Primary endpoint :

- Response rate (RR)

□ Secondary endpoints :

- Overall survival (OS)
- Progression-free survival (PFS)
- Time to treatment failure (TTF)
- 有害事象発生率



Inclusion Criteria

- 組織学的に胃癌であることが確定診断された患者
- 胃癌に対する前治療として TS-1(単剤)が施行され治療抵抗性* となった患者
- 年齢20歳以上75歳以下の患者
- ECOG Performance Status (P.S.)が 0-2 の患者
- RECISTに対応する測定可能病変を有する患者
- 患者本人から文書で同意が得られている患者

Exclusion Criteria

- 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性(意志)のある女性
- 前治療としてPaclitaxelまたは5'-DFURを含む治療が行われた患者
- 末梢神経症状を有する患者
- 活動性の重複癌を有する患者
- その他、研究責任医師・研究分担医師が不相当と判断した患者

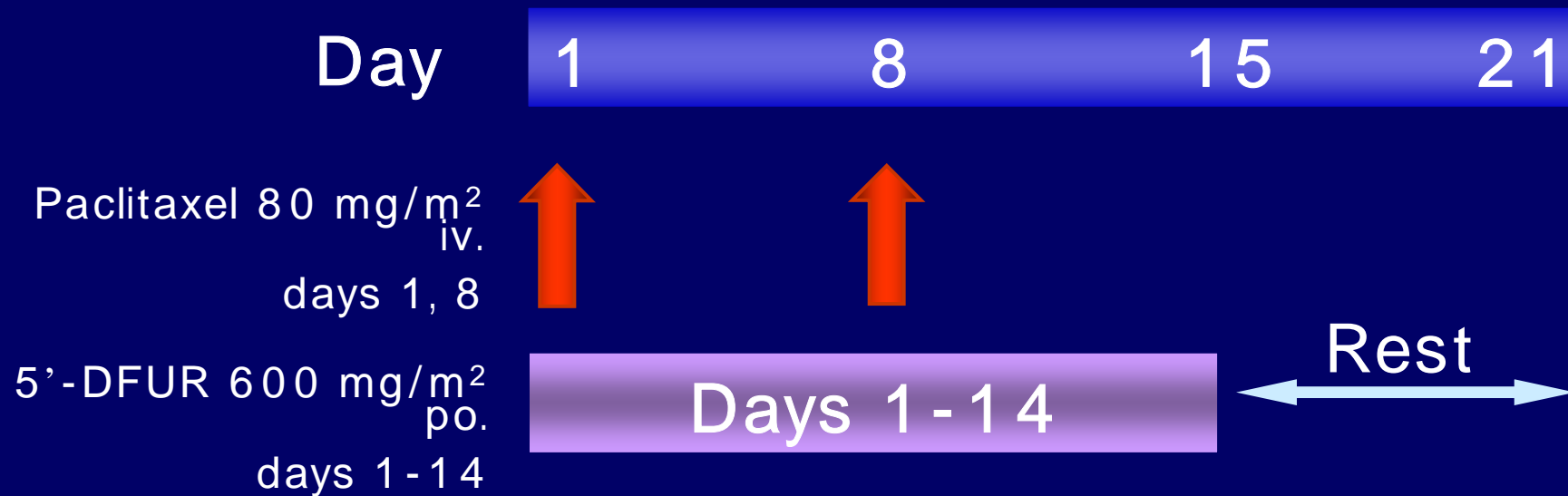


TS-1 治療抵抗性の定義

- TS-1 単剤による前治療に無効となった症例で以下のいずれかに該当する症例
 - 1) TS-1 単剤による化学療法施行中（4週間以上の投与）または 施行後に増悪が確認された進行・再発胃癌
 - 2) TS-1 単剤による術後補助化学療法終了後26週以内の再発症例



Treatment schedule



Repeat every 3 weeks

PDが確認されるまで投与を継続



Registration

全登録例: 35例 2003年9月 ~ 2005年3月

不適格例: 2例

- 前治療に5'-DFURの使用歴あり
- TS-1単剤の投与期間の不足(4週間未満)

全適格例: 33例



Patient characteristics

(n=35)

性別：男性/女性	28/7
年齢：中央値（範囲）	66歳(49-75)
PS(ECOG)：0/1/2	21/14/0
組織形：分化型/未分化型/その他	22/12/1
TS-1治療歴：adjuvant/advance	6/29
advance時のTS-1投与期間中央値	118日
TS-1治療効果：有効/無効/不明	2/24/3
原発巣：有/無	10/25
転移巣：肝/リンパ節/腹膜/肺/腹水/その他	16/24/8/3/4/2



Adverse Events Grade 3

NCI-CTC ver. 2.0, Japanese translated, JCOG edition

n=35	Grade 3	Grade 4	Grade 3
Leukopenia	4		11.4%
Neutropenia	8		22.9%
Anemia	5	1	17.1%
ALP	3		8.6%
Anorexia	3		8.6%
Fatigue	1		2.9%
Neuropathy	1		2.9%
Febrile neutropenia	1		2.9%
Infection with grade 3 or 4 neutropenia	1		2.9%



Response rate

n=33

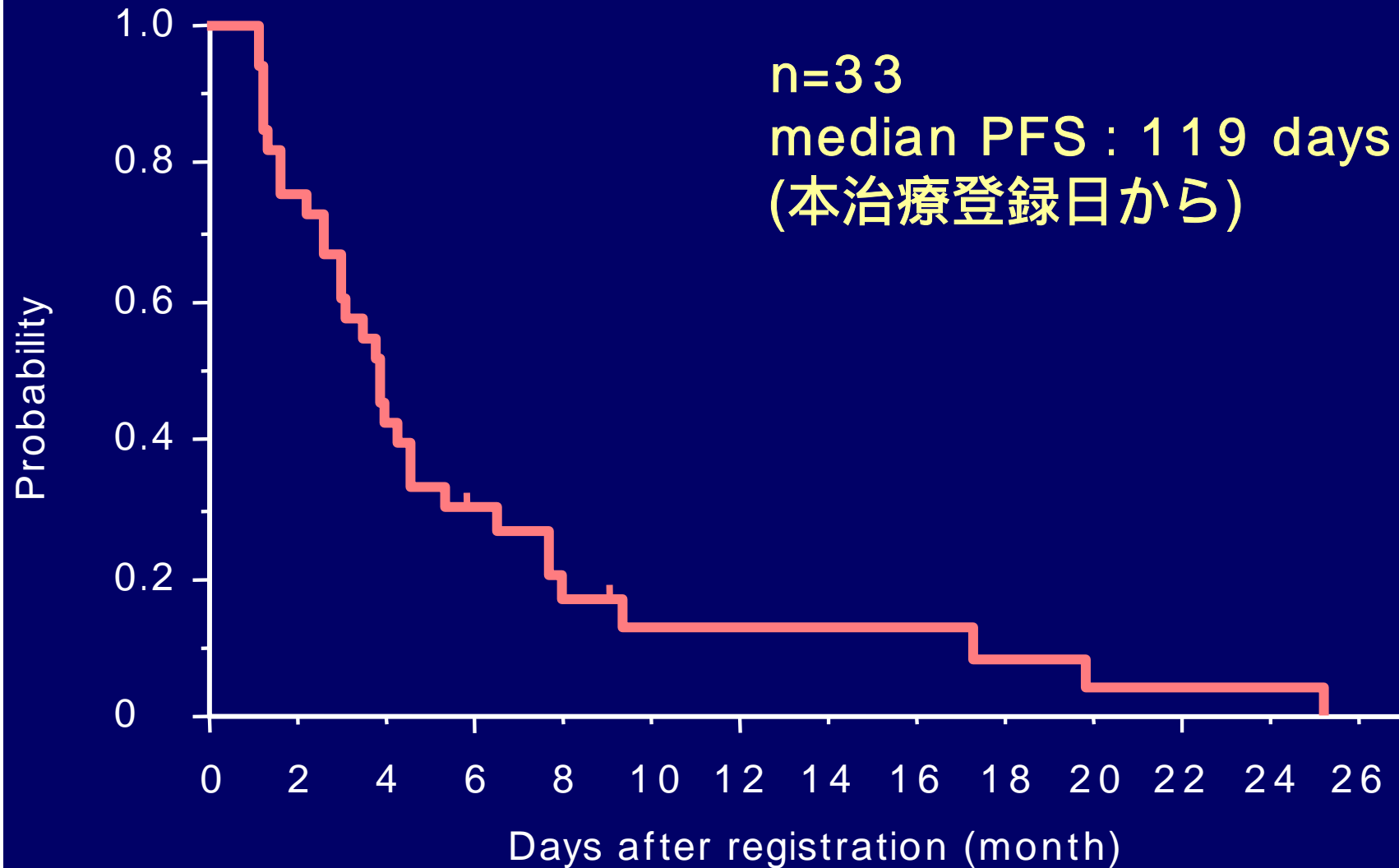
PR	SD	PD	NE	奏効率 %	PR + SD %
6	15	10	2	18.2 %	63.6 %

RECISTガイドライン 日本語訳 JCOG版

投与コース数の中央値： 4コース (1-20)

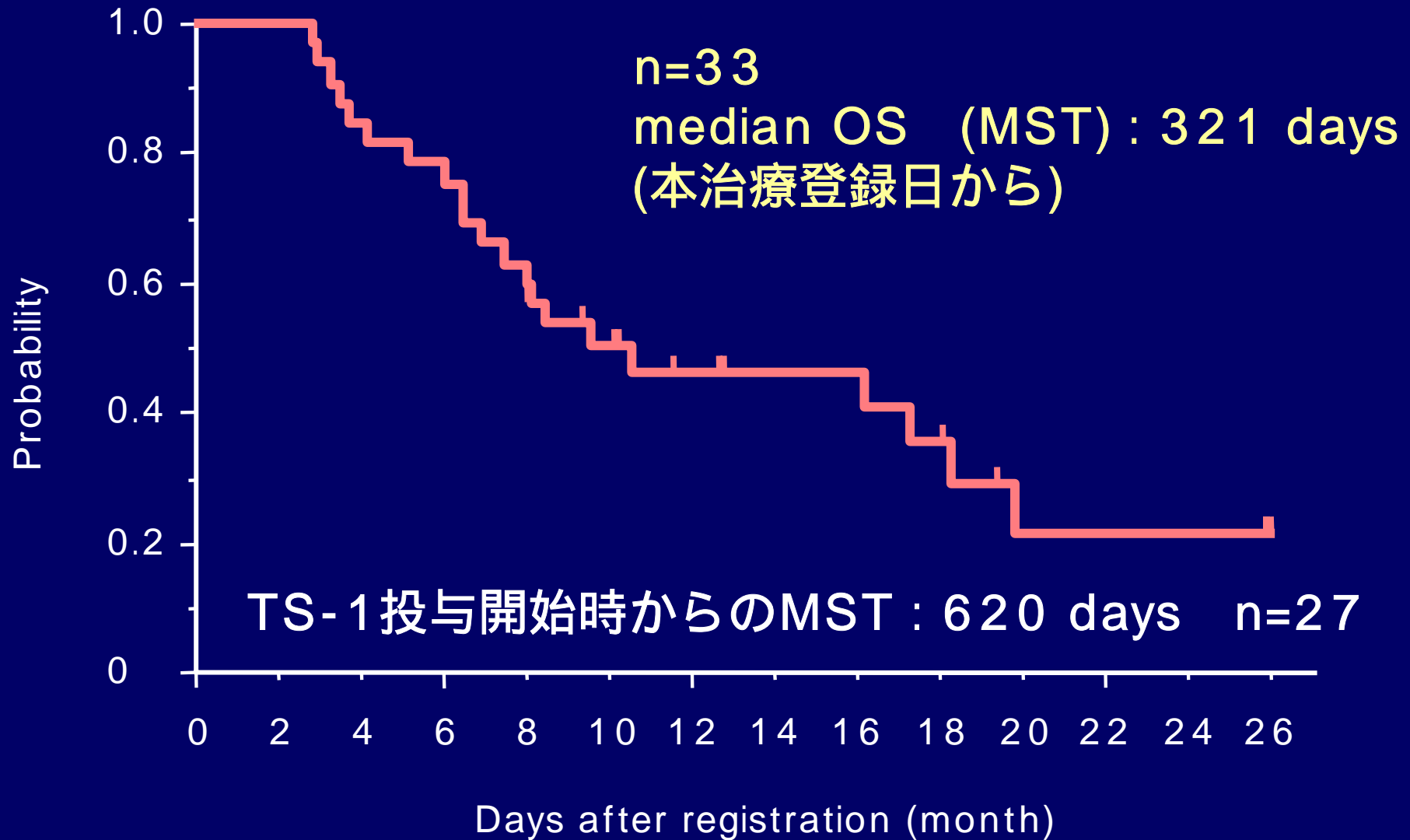


Progression-free survival (PFS)



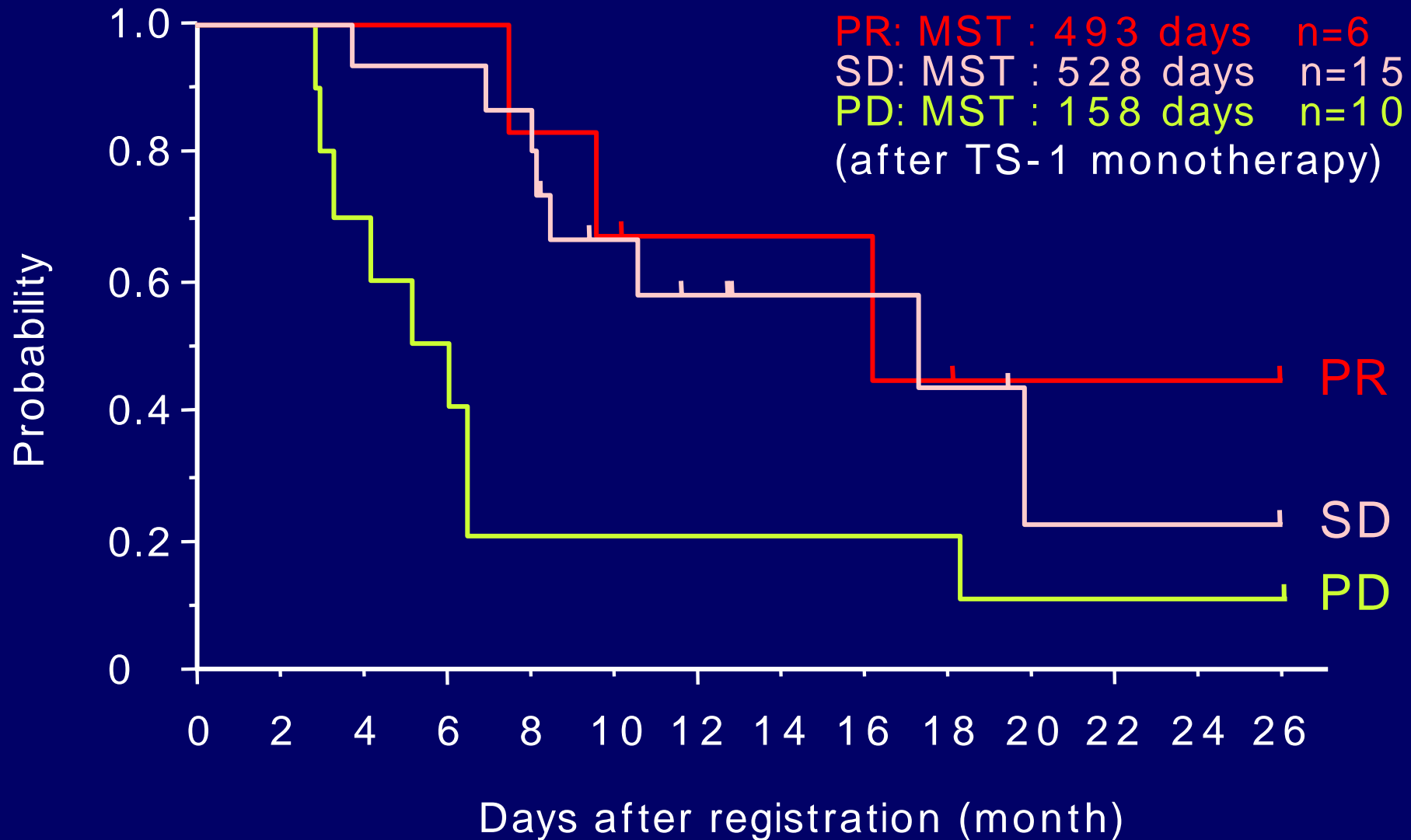


Overall Survival (OS)





OS of the patients according to response





進行・再発胃癌に対する weekly paclitaxel (wTXL) の2nd-lineにおける臨床成績

	OGSG0302	Mizutani S	Ohashi M	Noie T	Arai T
regimen	wTXL/ 5'-DFUR	wTXL/ 5'-DFUR	wTXL	wTXL	wTXL
n	33	16	34	37	34
Prior chemotherapy	S-1 mono therapy	S-1/CDDP	S-1/ ± CDDP	S-1 pretreated	>1 prior regimen
RR	18.2%	23.1%	6.9%	17.0%	23.5%
MST from 2 nd -line	321 day	205 day	232 day	218 day	181 day
MST from 1 st -line	620 day	524 day	436 day	463 day	-



本治療以降の検討

n=33

OGSG
0302

3次治療実施
n=24 (72.7%)

3次治療まで: 11例
4次治療まで: 8例
5次治療以上: 5例

CPT-11含む
n=17

MST: 493day

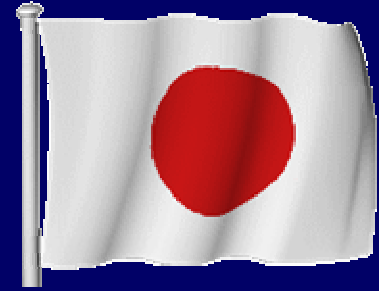
CPT-11含まない
n=7

MST: 210day

BSC or 不明
n=9 (27.3%)



日本のシナリオ



Sequence in the treatment of Gastric Carcinoma:

1st-line

*S-1
or
5-FU*

2nd-line

*Taxol + 5 -DFUR
or
CPT-11 + (X)*

3rd-line

*CPT-11 + (X)
or
Taxol + (X)*



Conclusions

- TS-1治療抵抗性の進行・再発胃癌に対するPaclitaxel/5'-DFUR併用療法の有効性と安全性の評価を行なった
- 奏効率は18.2%、disease control (PR+SD) rateは63.6%であった
- 本治療からのPFSは119日、MSTは321日と2次治療としては良好な成績が得られた
 - ・ TS-1治療開始からのMSTは620日
 - ・ PD症例に比し、PR, SD症例で生存期間が延長
 - ・ 後治療移行率は72.7% (24/33) であり、その内CPT-11を含む後治療が施行された症例 (17例) のMSTは493日
- Grade3以上の主な有害事象は、好中球減少: 8例、ヘモグロビン減少: 6例、白血球減少: 4例、ALP上昇: 3例、食欲不振: 3例等であった
- 本併用療法はTS-1治療後の2次治療として、有用な治療選択肢になり得る可能性が示唆された



症例登録施設

市立堺病院	外科
大阪医科大学	第二内科
近畿大学医学部	外科
NTT西日本大阪病院	外科
大阪船員保険病院	外科
独立行政法人国立病院機構	
大阪医療センター	外科
大阪府立成人病センター	消化器内科
関西医科大学	外科
八尾市立病院	外科
神戸大学	消化器内科
済生会吹田病院	消化器外科
済生会千里病院	外科
京都大学大学院医学研究科	探索臨床腫瘍学講座 (順不同)

