

# 進行・再発大腸癌に対する CPT-11+S-1併用化学療法第Ⅱ相試験

— OGSG 0405 —

富田尚裕<sup>1,2)</sup>, 岡村修<sup>2)</sup>, 中田健<sup>2)</sup>, 村田幸平<sup>2)</sup>,  
徳永行彦<sup>2)</sup>, 梅木雅彦<sup>2)</sup>, 瀧内比呂也<sup>2)</sup>, 古河洋<sup>2)</sup>

兵庫医科大学 外科学講座<sup>1)</sup>

大阪消化管がん化学療法研究会 (OGSG)<sup>2)</sup>

# OGSGプロトコール(大腸癌化学療法) 1

プロトコール No.	レジメン		試験 デザイン	前治療	症例数	進行 状況
OGSG0102	UFT-E+CPT-11	q5w	P I / II	有/無	35	試験 終了
OGSG0201	5-FU/LV (bolus) + CPT-11	q5w	P II	無	45	試験 終了
OGSG0303	UFT/LV+CPT-11	q4-5w	P I / II	無	40	試験 終了
OGSG0304	UFT/LV+CPT-11	q3w	Feasibility P II	有/無	18	登録中
<b>OGSG0405</b>	<b>TS-1+CPT-11</b>	<b>q5w</b>	<b>P II (PGx)</b>	<b>有/無</b>	<b>30</b>	<b>試験 終了</b>
OGSG0406	5-FU/LV (sLV5FU2)	q2w	P I	有/無	Step 1: 3-6/Level	試験 終了

# OGSGプロトコール(大腸癌化学療法) 2

プロトコール No.	レジメン		試験 デザイン	前治療	症例数	進行 状況
OGSG0503	5-FU/LV+L-OHP (FOLFOX4)	q2w	P II	有	50	登録中
OGSG0505	5-FU/LV+L-OHP (mFOLFOX6)	q2w	P II	有	50	登録 終了
OGSG0506	【NAC】 5-FU/LV+L-OHP (FOLFOX4)	q2w	P II	無	30	登録中
OGSG0601	5-FU/LV (bolus) + CPT-11	q4w	P II	無	45	登録中
OGSG0605	5-FU/LV+UFT/LV + CPT-11	q2w	P II	無	40	登録中
OGSG0601	mFOLFOX6 vs TS-1+CPT-11	q5w	rP II	無	30	登録中

# 目的

進行・再発大腸癌を対象として、TS-1/CPT-11併用療法の安全性および有効性を検討し、遺伝子解析による副作用予測の有用性について検討する。

症例登録期間	: 2005年11月～2006年10月
Primary endpoint	: 抗腫瘍効果（奏効率）
Secondary endpoint	: 安全性（発現率およびその重症度）
	生存期間
	遺伝子多型（抗腫瘍効果および有害事象発現との関連性）
	相対用量強度

# 目的

進行・再発大腸癌を対象として、TS-1/CPT-11併用療法の安全性および有効性を検討し、遺伝子解析による副作用予測の有用性について検討する。

✓ 解析対象遺伝子(変異・多型解析)

(1) CPT-11関連 ; *UGT1A1* \*28, \*27, \*6

(2) TS-1関連 ; *TYMS* TSTR, G>C SNPs, 6bp deletion

*DPYD* T85C, A1627G, G2194A, IVS14+1G>A

*UMPS* G638C

*MTHFR* C677T, A1298C

# 選択規準

- (1) 組織診または細胞診にて大腸癌の診断が得られた症例
- (2) RECIST基準を満たす測定可能病変を有する症例
- (3) 前治療の有無は問わない (TS-1, CPT-11の投与歴のある症例は除く)
- (4) 年齢: 20歳以上、75歳以下
- (5) PS (ECOG scale): 0-2
- (6) 投与開始日より13週以上の生存が期待される症例
- (7) 主要臓器 (骨髄、肝、腎など) の機能が保持されている症例
  - ①  $WBC \geq 4,000 /mm^3$ 、 $\leq 12,000/mm^3$
  - ②  $Neu \geq 2,000 /mm^3$
  - ③  $Plt \geq 100,000/mm^3$
  - ④  $Hb \geq 8.0g/dl$
  - ⑤  $GOT/GPT < ULN \times 2.5$
  - ⑥  $T.Bil \leq 1.5mg/dl$
  - ⑦  $Creatinine \leq ULN$
- (8) 経口摂取が可能な症例
- (9) 病名告知を受けた本人より文書にて同意が得られた症例

# 除外規準

- (1) 間質性肺炎あるいは肺線維症を有する症例(含 既往歴)
- (2) 治療を要する体腔液貯留を有する症例
- (3) 活動性の重複癌を有する症例、または異時性であっても無治療かつ無病期間が5年に満たない症例
- (4) 腸管麻痺・腸閉塞のある症例
- (5) 下痢(水様便)を呈する症例
- (6) コントロール不良の糖尿病症例
- (7) 虚血性心疾患の既往のある症例
- (8) 精神疾患または精神症状を合併している症例
- (9) 臨床上問題となる感染症を有する症例
- (10) ステロイド剤の継続的な全身投与を受けている症例
- (11) 試験施行に重大な支障を来すと判断される合併症を有する症例
- (12) 有症状の脳転移症例
- (13) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性またはその意志のある症例
- (14) 過去に重篤な薬物アレルギーを経験したことのある症例
- (15) その他、試験担当医師が不相当と判断した症例

# 投与スケジュールおよび投与量



※ 5週を1コースとし、2コース以上施行する。

## TS-1の投与量

Body Surface Area ( B.S.A.: m <sup>2</sup> )	Initial Dosage (mg/day, as the Tegafur dose)
< 1.25	40 × 2
1.25 - < 1.50	50 × 2
1.50 ≤	60 × 2

# 患者背景(登録例)

【症例数】	30	【初発/再発】	
【性別】 女性	9	初発	18
男性	21	再発	10
		不明	2
【年齢】 中央値	65	【前治療】	
(48 - 74)		無	2
【PS】 0	17	手術のみ	14
1	11	手術+化学療法	14
2	2		
【組織】 高分化型	5	【転移部位】	
中分化型	19	肝	18
低分化型	4	肺	10
印環細胞癌	1	リンパ節	8
不明	1	その他	6

# 奏効率

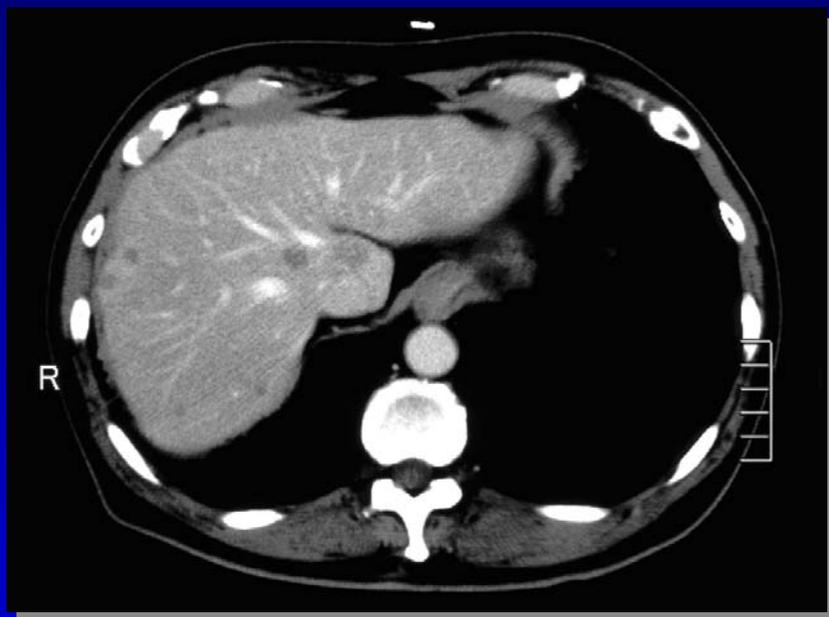
	症例数	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率 (%)
Overall	29	1	12	10	2	4	44.8
前化療あり	6	0	3	2	1	0	50.0
前化療なし	23	1	9	8	1	4	43.5

前化学療法の内容

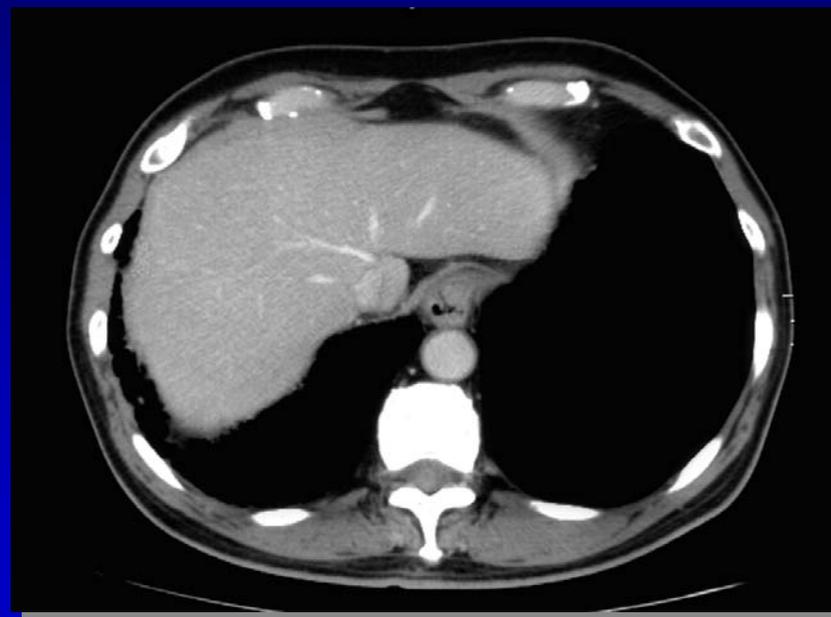
FOLFOX:4、CBDCA/PTX:1、5-FU/MMC:1

# 症例1 (CR症例)

O.M. 70歳 男性 腺癌 初発症例 肝転移



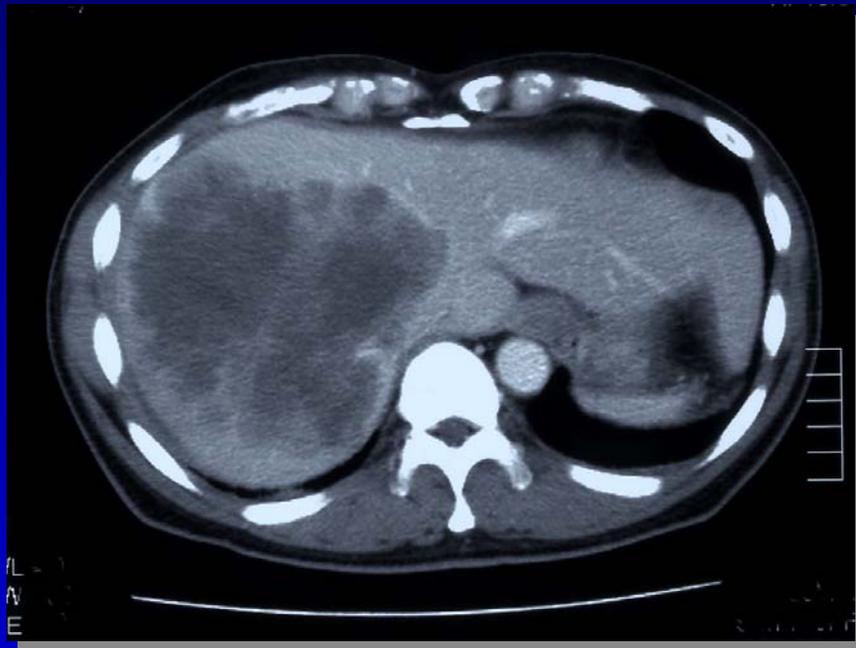
治療開始前



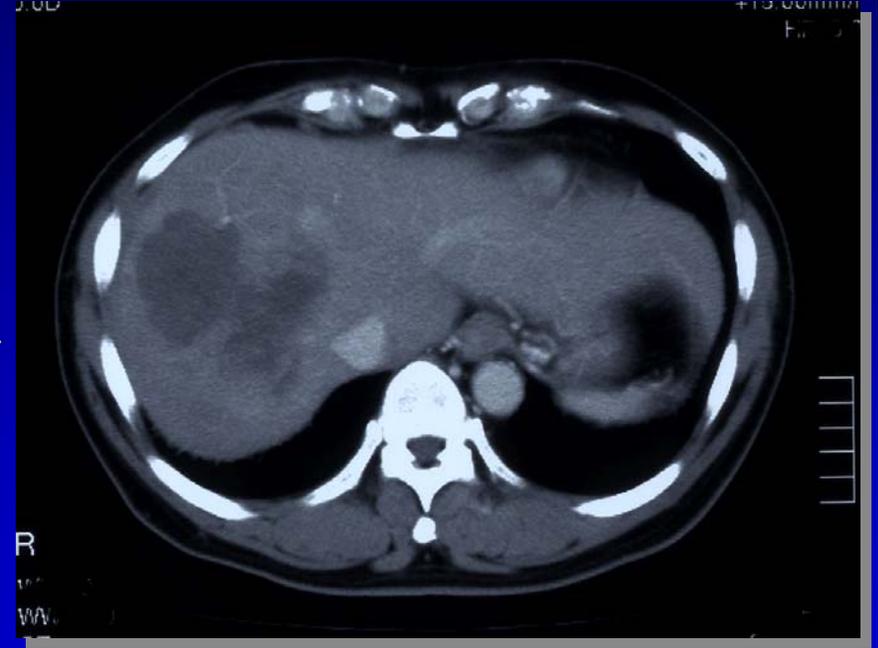
第3コース

# 症例2 (PR症例)

I.H. 59歳 男性 腺癌 初発症例 肝転移



治療開始前

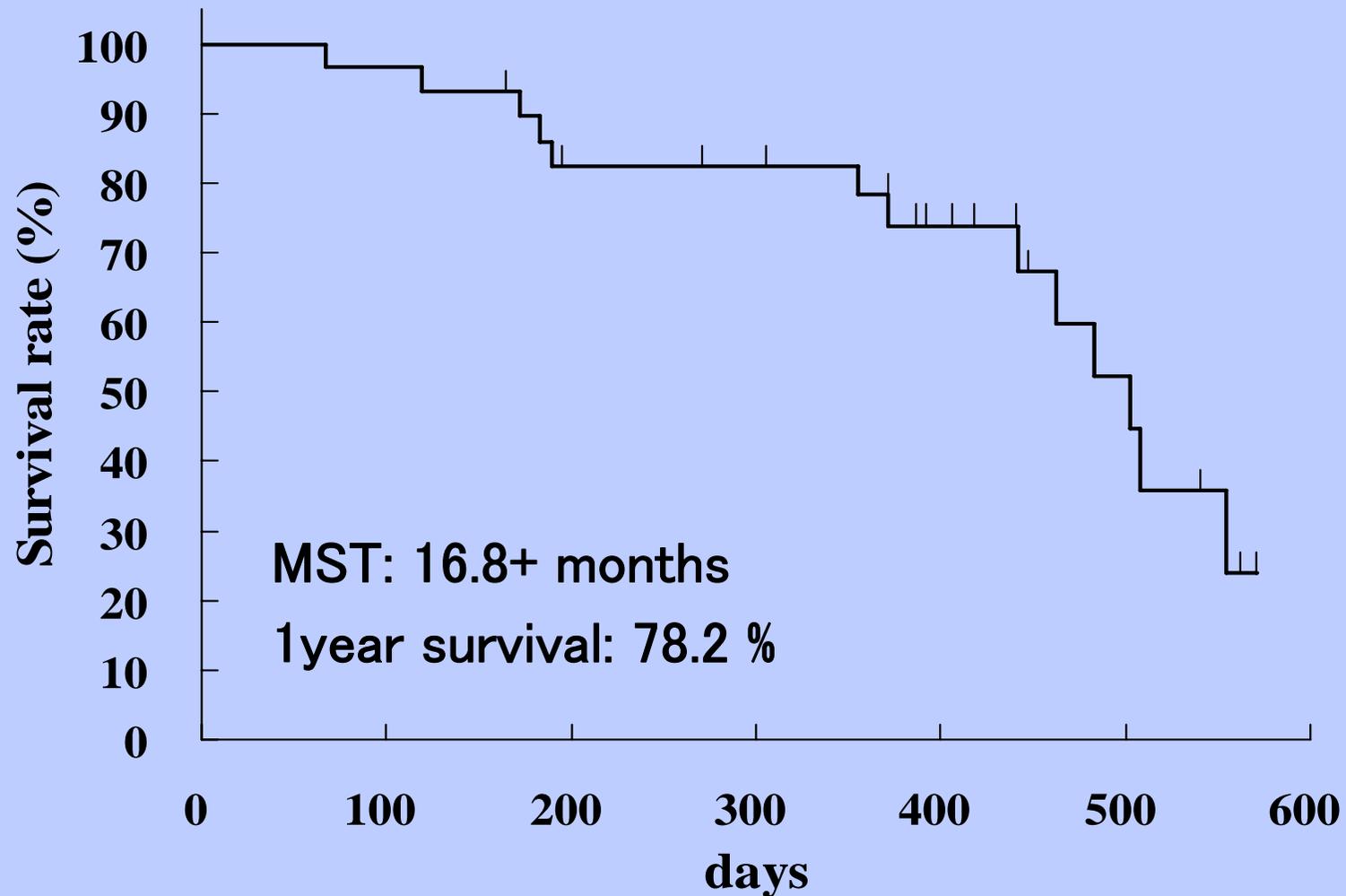


第4コース

# 有害事象 (n=29)

	CTC Grade				≥G.3 (%)
	1	2	3	4	
白血球減少	9	7			
好中球減少	8	8	2	1	10.3
ヘモグロビン減少	9	3	1		3.4
血小板減少	2	3			
ビリルビン上昇	2	2			
口内炎	1	1	1		3.4
下痢	5	8	4		13.8
便秘	2	3	1		3.4
腹痛	2	1			
食欲不振	8	8	1		3.4
悪心	6	10			
嘔吐	4	2	1		3.4
疲労	11	7			
脱毛	7	6			
味覚障害	4				
色素沈着	6	2			
流涙	2	1			
発熱	1		1		3.4

# 生存期間



# 国内 FOLFIRI, TS-1+CPT-11 臨床試験成績

	FOLFIRI (がんC中央)	FOLFIRI (がんC東)	FOLFIRI (静岡がんC)	TS-1+CPT-11 (がんC中央)	TS-1+CPT-11 (HGCSG)	TS-1+CPT-11 (OGSG0405)
	PII (癌治2006)	Retrospective (癌治2005)	Retrospective (癌治2005)	PII (Annals Oncol.2006)	PII (ECCO2007)	PII (this report)
症例数	30 (2 <sup>nd</sup> line: 19)	68 (150 mg/m <sup>2</sup> : 39, 180 mg/m <sup>2</sup> : 26)	24	40	40	<b>29</b> (2 <sup>nd</sup> line: 7)
奏効率 (%)	43	37	57	63	53	<b>45</b>
PFS(M)	9.4	8.4	10.8	8.0	10.7	-
主な副作用 (G3≤, %)						
好中球減少	41	31	38	15	45	<b>10</b>
下痢	3	8	0	8	15	<b>14</b>
嘔吐	0	23	4	3	5	<b>3</b>

# 遺伝子解析による副作用予測の検討

- 解析対象遺伝子(変異・多型解析)

- 【CPT-11 関連遺伝子】

- UGT1A1* : (TA)<sub>6</sub> > (TA)<sub>7</sub>, 211G > A, 686C > A

- 【TS-1 関連遺伝子】

- TYMS* : TSTR, G>C SNP in TSTR, 6bp deletion

- DPYD* : T85C, A1627G, G2194A, IVS14+1 G>A

- UMPS* : G638C

- MTHFR* : C677G, A1298C

# SNPsの測定結果

	SNPs	症例数 (n=30)	多型の割合
CPT-11	UGT1A1*28 6/7	11	36.60%
	UGT1A1*6 6/7	8	26.60%
TS-1	TSTR SNP	5	16.60%
	G>C SNP in TSTR	25	83.30%
	TS 6bp deletion	23	76.60%
	DPYD A1627G	12	40%
	OPRT G638C	13	43.30%
	MTHFR C677T	16	53.30%
	MTHFR A1298C	19	63.30%

# UGT1A1の変異と副作用

## 好中球減少

		あり	なし	P value*
UGT1A1*28	wild	57.9%(11/19)	42.1%(8/19)	
UGT1A1*28	hetero	72.7%(8/11)	27.3%(3/11)	N.S.
UGT1A1*6	wild	68.2%(15/22)	31.8%(7/22)	
UGT1A1*6	hetero	50%(4/8)	50%(4/8)	N.S.

## 下痢

		あり	なし	P value*
UGT1A1*28	wild	57.8%(11/19)	42.1(8/19)	
UGT1A1*28	hetero	54.5%(6/11)	45.5%(5/11)	N.S.
UGT1A1*6	wild	45.5%(10/22)	54.5%(12/22)	
UGT1A1*6	hetero	87.5%(7/8)	12.5%(1/8)	<b>0.039</b>

\* $\chi^2$ 検定

# 5FU関連遺伝子の変異と副作用

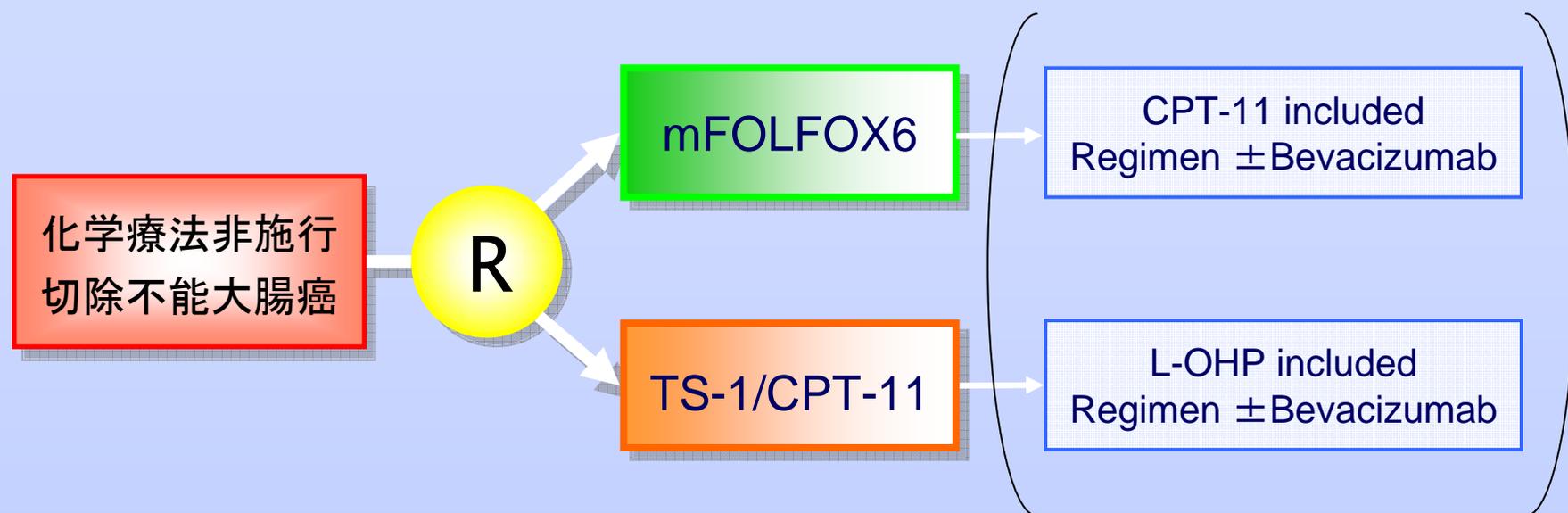
	好中球減少		P value*
	あり	なし	
TSTR		N.S.	
DPYD A1627G		N.S.	
OPRT G638C		N.S.	
TSTR, DPYD, OPRT正常	33.3%(3/9)	66.7%(6/9)	
TSTR, DPYD, OPRTのSNPs	76.2%(16/21)	23.8%(5/21)	<b>0.025</b>

	下痢		P value*
	あり	なし	
TSTR		N.S.	
DPYD A1627G		N.S.	
OPRT G638C		N.S.	
TSTR, DPYD, OPRT正常	66.7%(6/9)	33.3%(3/9)	
TSTR, DPYD, OPRTのSNPs	52.4%(11/21)	47.6%(10/21)	N.S.

\* $\chi^2$ 検定

# TS-1+CPT vs. mFOLFOX6 R-PII

## — OGSG 0702 —



- ✓ 目標症例数: 70例 (1群35例)
- ✓ 主要評価項目: 奏効率
- ✓ 副次的評価項目: 生存期間、無増悪生存期間、安全性、同意取得率
- ✓ 試験期間: 2007年8月 ~ 2009年7月 (登録2年間)

# 結語

---

- 本併用療法の奏効率は 44.8% (13/29)、前化学療法歴を有する症例においても 50.0% (3/6) の効果が認められた。
- Grade 4 の好中球減少が 1 例に認められたが、血液毒性、非血液毒性とも全般的に比較的軽微であった。
- 本併用療法は毒性が比較的軽微であり、外来投与が安全に施行可能であることから、有用なレジメンであると考えられた。
- 遺伝子解析において、UGT1A1\*6 と下痢、および TSTR, DPYD, OPRT 遺伝子多型と好中球減少との間に有意の相関が認められたが、今後更なる解析が必要と考える。