



進行・再発胃癌に対する二次治療としてのCPT-11＋ CDDP併用化学療法第Ⅱ相臨床試験 (OGSG 0504)

大阪消化管がん化学療法研究会

今村 博司¹、飯島 正平²、平尾 素宏³、中江 史郎⁴、石田 秀之⁵、森本 卓⁶、
今野 元博⁷、後藤 昌弘⁸、上堂 文也⁹、藤田 淳也¹⁰、岸本 朋乃¹、宮崎 安弘¹、
下川 敏雄¹¹、黒川 幸典³、瀧内 比呂也⁸、辻仲 利政³、古河 洋¹

市立堺病院 外科¹、箕面市立病院 外科²、国立病院機構大阪医療センター 外科³、
済生会中津病院 外科⁴、大阪船員保険病院 外科⁵、八尾市立病院 外科⁶、
近畿大学医学部付属病院 外科⁷、大阪医科大学 化学療法センター⁸、大阪府立成人病センター
消化器内科⁹、市立豊中病院 外科¹⁰、山梨大学大学院 医学工学総合研究部¹¹

胃癌に対するCPT-11+CDDP併用療法

irinotecan plus cisplatin *1

(28日間 1コース)

薬剤名	用量	Day 1	Day 8	Day15	Day 22	Day29
CPT-11	70 mg/m ²	↓		↓		↓
CDDP	80 mg/m ²	↓				↓

* 1 Boku.N Journal of Clinical Oncology, 17(1) : 319-23,1999

bi-weekly irinotecan plus cisplatin *2

(28日間 1コース)

薬剤名	用量	Day 1	Day 8	Day15	Day 22	Day29
CPT-11	60 mg/m ²	↓		↓		↓
CDDP	30 mg/m ²	↓		↓		↓

* 2 Koizumi.W. Anticancer Res. 25:1257-62,2005

protracted irinotecan infusion and a low-dose cisplatin *3

(28日間 1コース)

薬剤名	用量	Day 1 2 3	Day 8	Day15 16 17	Day 22	Day29 30 31
CPT-11	60 mg/m ² (24hr civ)	↓		↓		↓
CDDP	10 mg/m ²	↓ ↓ ↓		↓ ↓ ↓		↓ ↓ ↓

* 3 .Imamura.H World Journal of Gastroentrrology 12(40), 6522-26,2006

背景

- CPT-11 (60 mg/m²)+CDDP (30 mg/m²) biweekly法は、外来投与が可能なレジメンで、有効性も高く、副作用も比較的軽いことが、諸家により報告されている。
- 大阪消化管がん化学療法研究会 (OGSG) では、S-1 治療抵抗胃癌症例を対象に、セカンドラインとしての本治療法の有効性・安全性を検討する多施設共同 第Ⅱ相臨床試験を行った。

目的と評価項目

■ 目的

進行・再発胃癌のS-1耐性例を対象として、セカンドラインとしてのCPT-11＋CDDP併用療法の有効性および安全性をオープン試験で検討する。

■ 評価項目







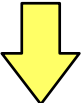

● Primary:

抗腫瘍効果(奏効率)

● Secondary:

1. 安全性:有害事象(発現率およびその重症度)
2. 全生存期間(OS:Overall survival)
3. 無増悪生存期間(PFS:Progression free survival)
4. 治療成功期間(TTF:Time to treatment failure)
5. 相対用量強度(RDI:Relative dose intensity)

投与スケジュール

Day	1	15	29	43
	1 コース	2 コース	3 コース	4 コース
CPT-11 (60mg/m ²)				
CDDP (30mg/m ²)				

- 2週(14日間)を1コースとして、4コース以上継続する。
- 投与順序は、CPT-11を投与した後、CDDPを投与する。
- CR、PR、SDの症例は、安全性を確認しながら可能な限りPDが確認できるまで、投与を継続する。

選択基準(1)

1. 病理組織学的に確定診断が得られた進行（切除不能）または再発胃癌症例
2. S-1による前治療に無効となった症例で以下の①、②のいずれかに該当する症例
 - ① S-1単剤による化学療法施行中または施行後に増悪が確認された進行・再発胃癌
 - ② S-1単剤による術後補助化学療法終了後26週以内の再発胃癌
3. 手術およびS-1以外の治療歴（化学療法、BRM、放射線療法）のない症例。ただし、S-1投与前27週以前に施行された5FU系抗癌剤による術後補助化学療法は可とする
4. S-1 が合計 4 週間以上投与され、かつS-1投与終了後 4 週間以上休止期間のある症例
5. 測定可能病変を有する症例

選択基準(2)

6. ECOG PS 0-2である症例
7. 20歳以上、75歳以下の症例
8. 投与開始日より13週以上の生存が期待できる症例
9. 臓器機能が保たれている症例
 - 白血球数 4,000 - 12,000 /mm³
 - 好中球数 2,500 /mm³ 以上
 - 血小板数 100,000 /mm³以上
 - ヘモグロビン値 8.0g /dl 以上
 - 総ビリルビン値 1.5 mg/dl 以下
 - AST/ALT値 施設基準値上限の2.5倍以下
 - 血清クレアチニン 1.5 mg/dl 以下以下
 - クレアチニンクリアランス 60ml/min. 以上
10. 文書による説明と、本人の署名による同意が得られている症例

症例数設定の根拠

- CPT-11単剤の進行再発胃癌における奏効率は、前化学療法施行例に対しては 20.0 % (9/45) であり、そのうち5-FU系薬剤が投与されていた症例に対する奏効率は 18.9 % (7/37) であった¹⁾。また、CPT-11+CDDP併用療法の前化学療法施行例に対する奏効率は 20.0 - 36.4 % である^{2、3、4)}。
- 以上より、期待有効率を 25 % と設定し、95%信頼区間が±15 %となる例数を算出すると 33 例となる。
- 登録例に対する不適格例を見込み、本試験における 目標症例数を 35 例とした。

*1 癌と化学療法21: 1033, 1994

*2 J Clin Oncol 17: 319-323, 1999

*3 Proc ASCO 21: 151a, 2002

*4 Proc ASCO 21: 156a, 2002

患者背景

症例数	35
性別： 男/女	29/6
年齢： 中央値[範囲]	59[28 – 75]
PS(ECOG)： 0 / 1 / 2	21 / 10 / 4
組織型： tub / por / sig / その他	16 / 14 / 3 / 2
転移部位： 肝 / リンパ節 / 腹膜/その他	11 / 18 / 8 / 3
S-1前治療： 進行再発 / 術後補助化学療法	32 / 3

投与状況

コース数

—全コース

305

—中央値 [範囲]

8 [1~29]

投与延期率

32.5% (99/305)

投与減量率

5.9% (18/305)

相対用量強度 (RDI)

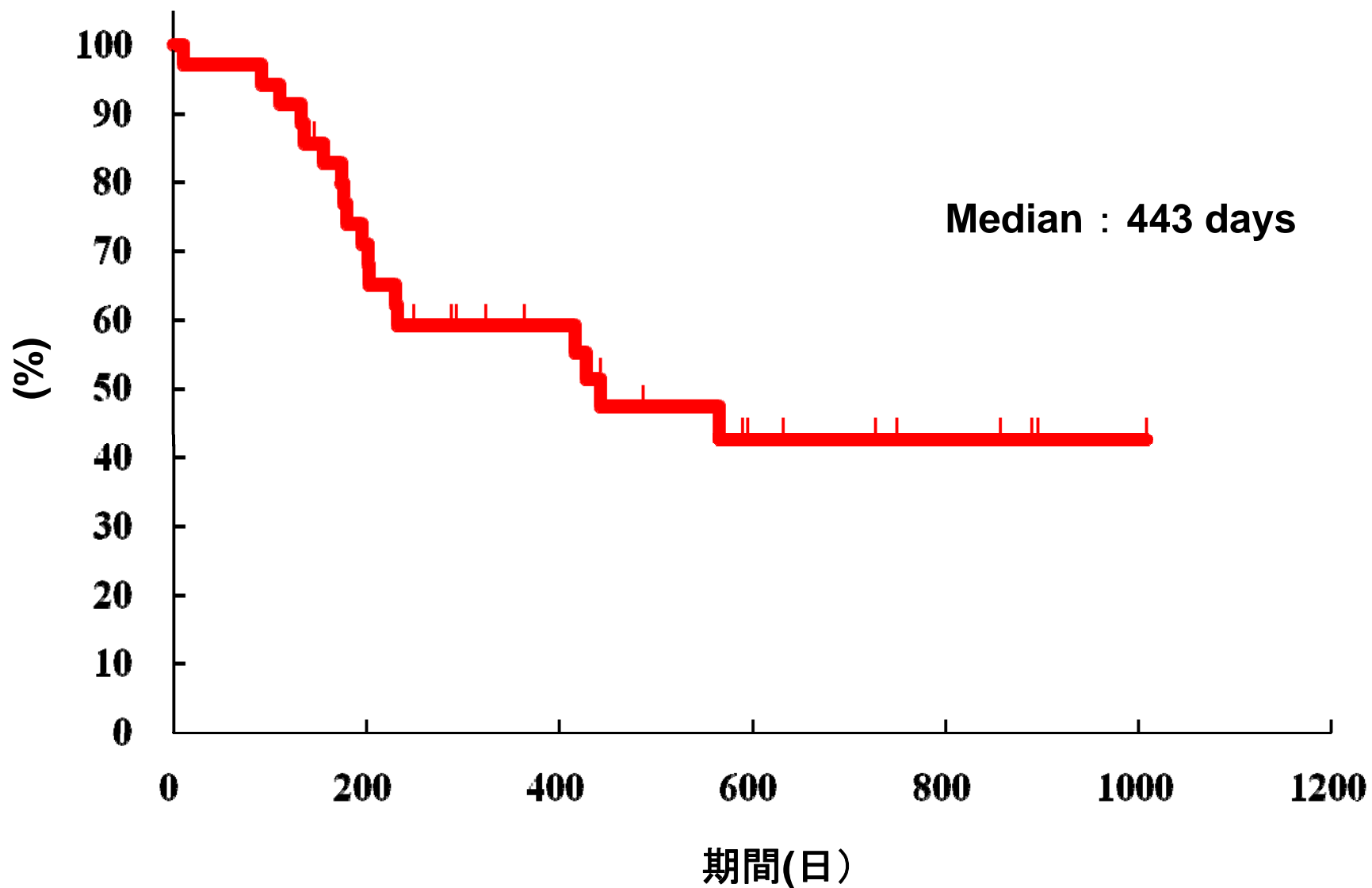
CPT-11 : 74.0 %
CDDP : 75.3 %

奏効率

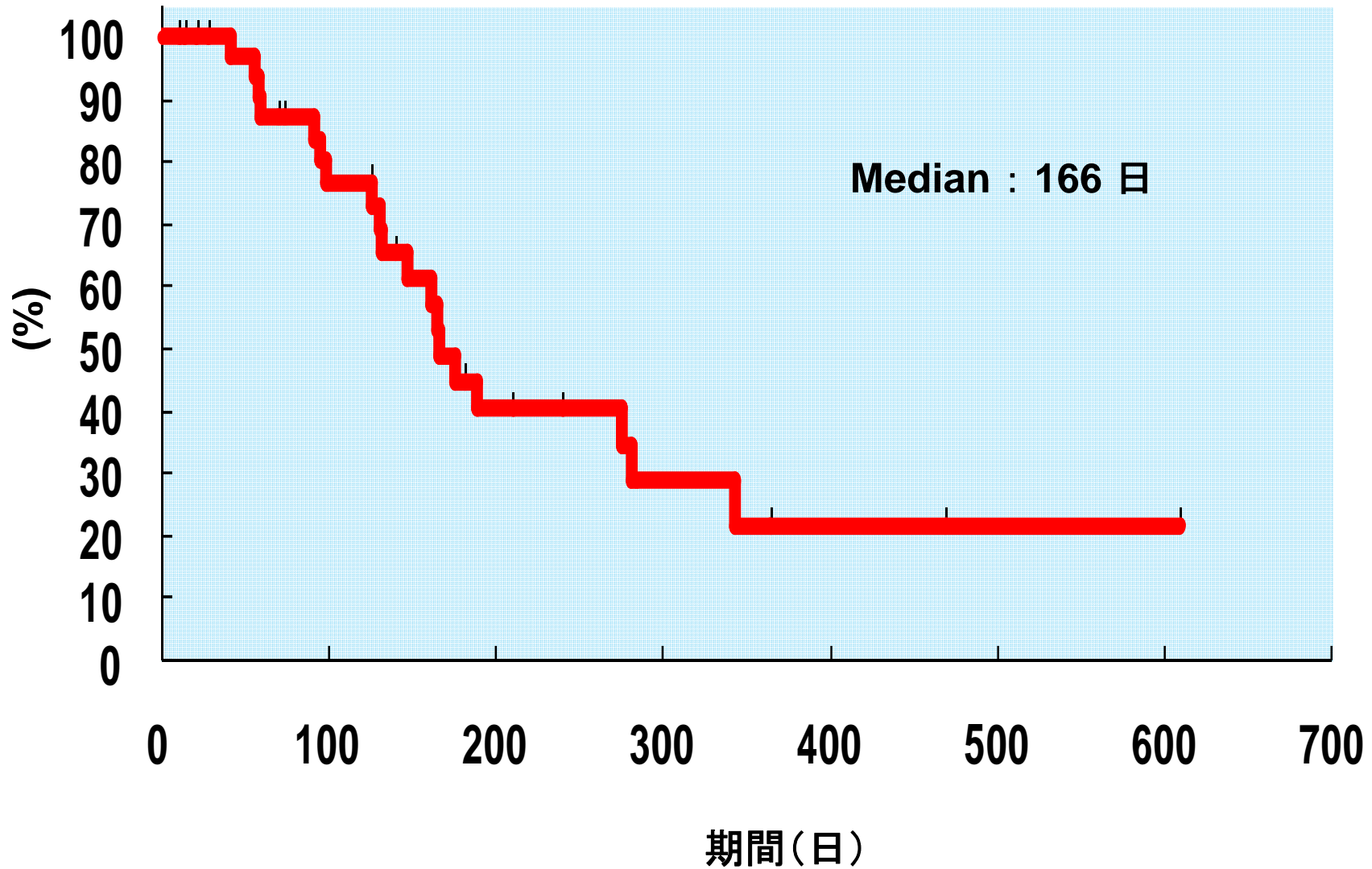
CR	PR	SD	PD	NE	Tota 	奏効率
4	6	15	4	6	35	28.6% (95%CI 14.65-46.30%)

腫瘍制御率(SD 以上) = **71.4%(25/35)**

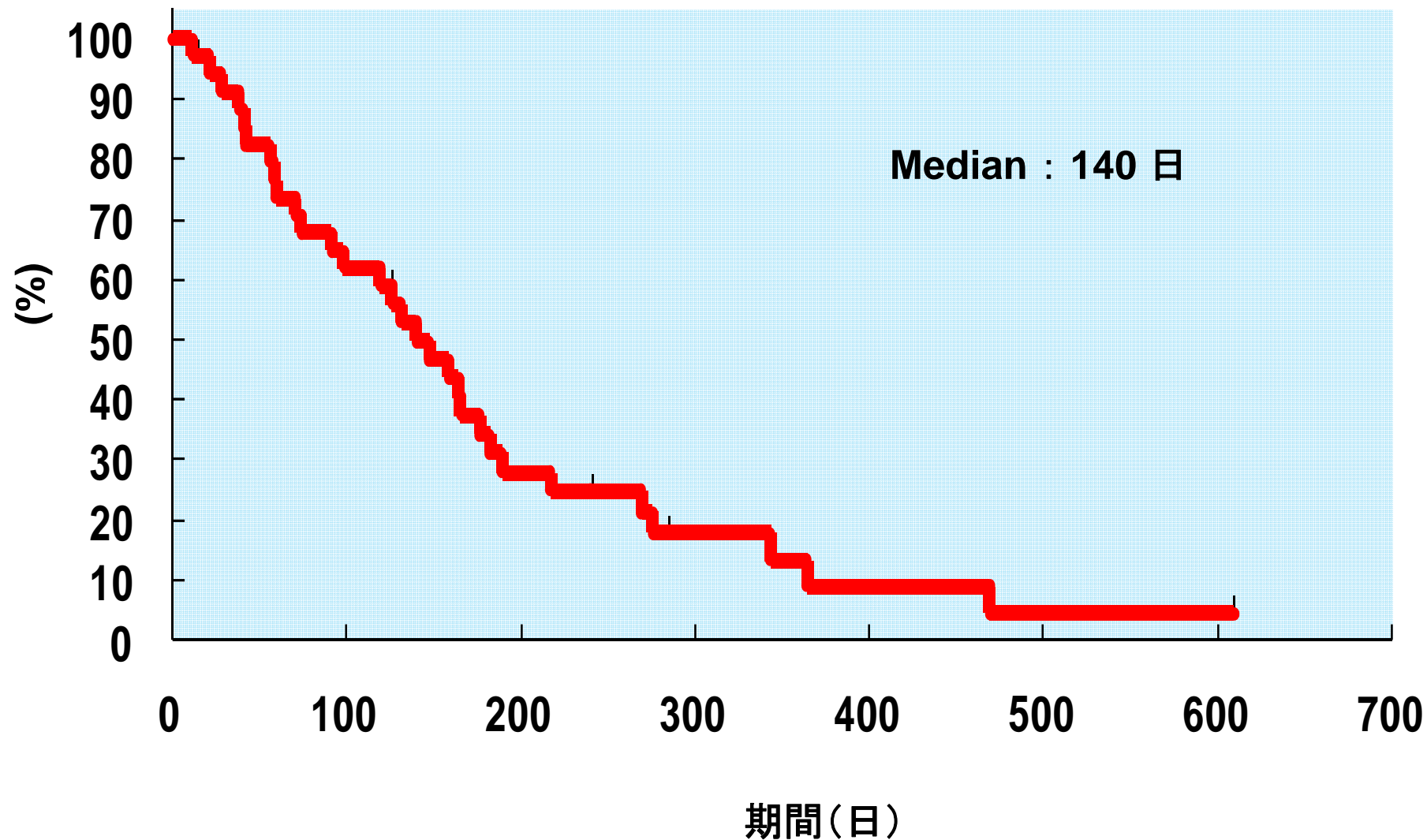
全生存期間(OS)



無増悪生存期間(PFS)



治療成功期間 (TTF)



有害事象

N=35	Grade				
	1	2	3	4	≥G3
血液毒性					
ヘモグロビン減少	22.9	40.0	11.4	0.0	11.4
白血球減少	17.1	31.4	5.7	2.9	8.6
好中球減少	17.1	20.0	22.9	0.0	22.9
血小板減少	14.3	0.0	0.0	2.9	2.9
非血液毒性					
下痢	28.6	11.4	2.9	0.0	2.9
腹痛	14.3	0.0	0.0	2.9	2.9
食欲不振	31.4	20.0	14.3	0.0	14.3
悪心	37.1	8.6	8.6	0.0	8.6
嘔吐	17.1	8.6	5.7	0.0	5.7
倦怠感	28.6	22.9	8.6	0.0	8.6
脱毛	14.3	8.6	-	-	-

考察

既治療胃癌に対する他のCPT-11+CDDP Biweekly法との比較

前治療	奏効率	コース 中央値	TTF (日)	MST (日)	G3以上の副作用	出典
S-1 35例	28.6% (10/35)	8 (4)	140	443	WBC 8.6% Neu 22.9% Hb 11.4% 下痢 2.9% 食欲不振 14.3%	OGSG 0504
なし 15例	53.3% (7/15)	3.5	—	302	WBC 27.5% Neu 40.0% Hb 30.0% 下痢 2.5%	Koizumi.W et al Anticancer Res. 25:1257-62,2005
あり 25例 (CDDP,5FUを含む)	20% (5/25)		—	274		
S-1 9例 S-1+CDDP 20例	20.7% (6/29)	—	110	229	—	佐々木徹ら 日本癌治療学会総会 OS67-5, 2005
S-1、TXL 26例	23.1% (6/26)	3	96	299	WBC 7.7% Neu 11.5% Hb 7.7% 食欲不振 3.8%	Yoshida.T et al Anticancer Res. 26:1595-98, 2006

まとめ

1. S-1耐性進行再発胃癌に対するCPT-11+CDDP併用療法の奏効率は28.6%、腫瘍制御率は71.4%であった。
2. MSTは443日、PFS中央値は166日であった。
3. 投与コース中央値は8コース、TTF中央値は140日であった。
4. 主な有害事象は好中球数減少、ヘモグロビン減少、食欲不振、悪心・嘔吐、倦怠感であったが、全体的に重篤度、発現頻度は低かった。

結語

1. S-1耐性進行再発胃癌に対する二次療法として、CPT-11+CDDP併用療法の有効性および安全性が確認された。
2. 本治療法は継続性も高く、外来治療可能なことから、S-1治療抵抗性胃癌に対する二次療法の選択肢の一つになる。