

TS-1単独、TS-1/CDDP併用療法に 抵抗性の進行再発胃癌に対する 二次治療の無作為化第II相試験 (OGSG 0701)



大阪消化管がん化学療法研究会: OGSG

今村 博司¹、瀧内 比呂也²、石田 秀之³、飯島 正平⁴、
岸本 朋乃¹、宮崎 安弘¹ 下川 敏雄⁵、古河 洋¹

¹市立堺病院・外科、²大阪医科大学・第二内科
³大阪船員保険病院・外科、⁴箕面市立病院・外科、
⁵山梨大学大学院・医学工学総合研究部

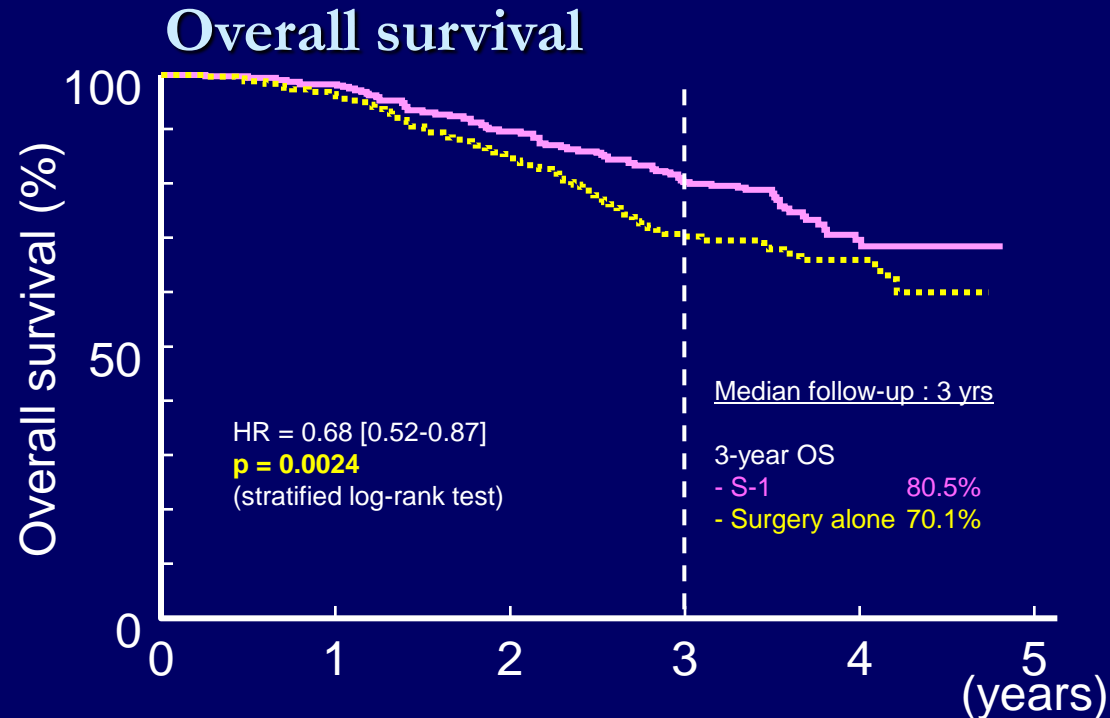
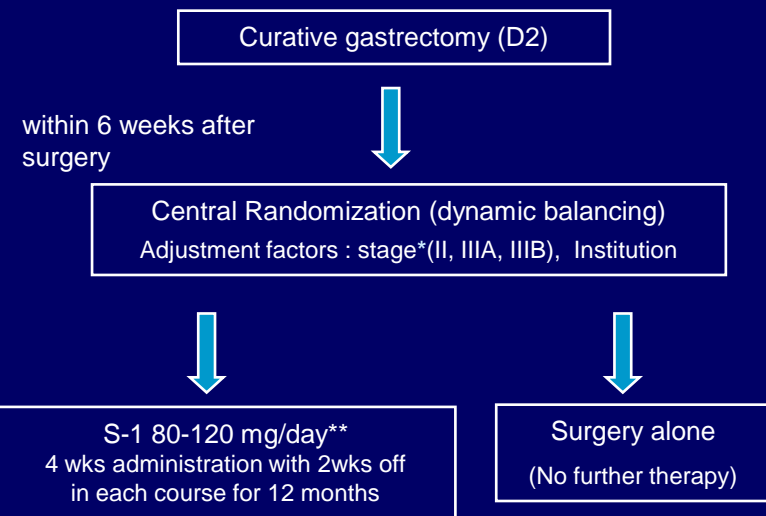
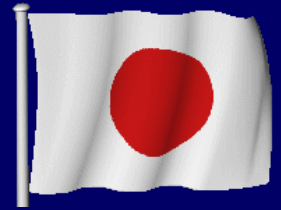


Introduction

- 第78回（大阪、2006年）、第79回（名古屋、2007年）の日本胃癌学会で「セカンドラインの化学療法」について議論された
- しかし当時、ファーストラインの推奨レジメンさえも不透明であり、結論には至らなかった
- 2007年以降、術後補助化学療法やファーストラインに関する日本発信の大規模III相試験の結果が相次いで報告された
- その結果、いよいよ「セカンドライン化学療法の臨床試験（ランダム化比較試験）」を行う時期が来た



ACTS-GC

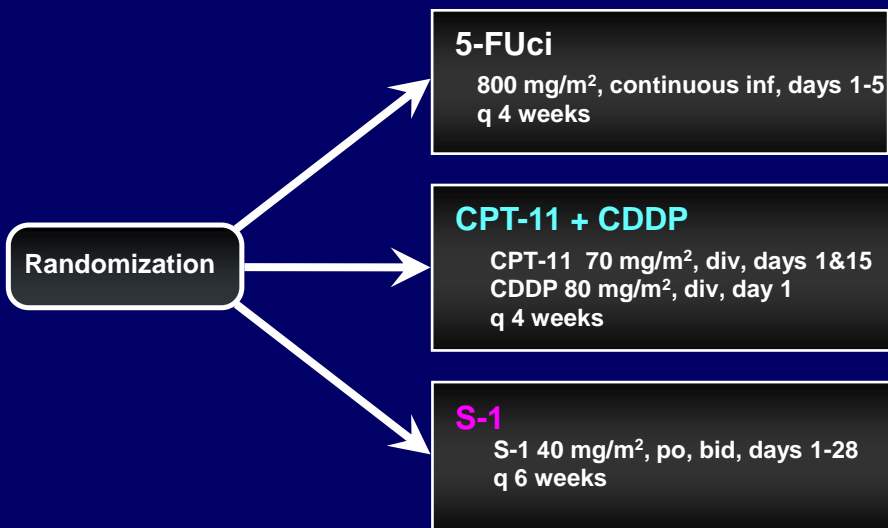


M Sasako et al: 2007 ASCO-GI

Stage II、IIIの胃癌術後の補助化学療法として、
1年間の**TS-1**単剤治療が標準治療となった



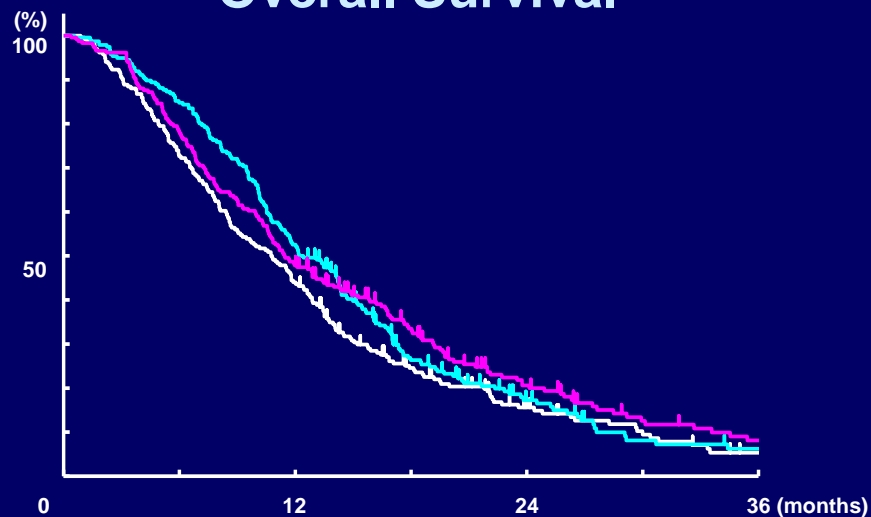
JCOG-9912



Stratified by (minimization)

- Institution
- PS 0/1/2
- Unresectable/
Recurrence with adjuvant Cx/
Recurrence without adjuvant Cx

Overall Survival



	n	MST	1-yr	HR	95%C.I.	P-value	
— 5-FUci	234	10.8M	44.0%	-	-	-	
— CPT-11+CDDP	236	12.3M	52.5%	0.85	0.70-1.04	0.055†	0.05
— S-1	234	11.4M	47.9%	0.83	0.68-1.01	0.034†	0.025
non-inferiority <0.001							0.025

N Boku et al: 2007 ASCO

**5-FUに対するCPT-11/CDDPの優越性が否定され、
S-1単剤治療の非劣性が証明された**



SPIRITS



Study Design

Central Randomization
(dynamic balancing)

Adjustment Factors:

- Institute
- PS
- Unresectable vs Recurrent

AGC

No prior
Chemo.

R

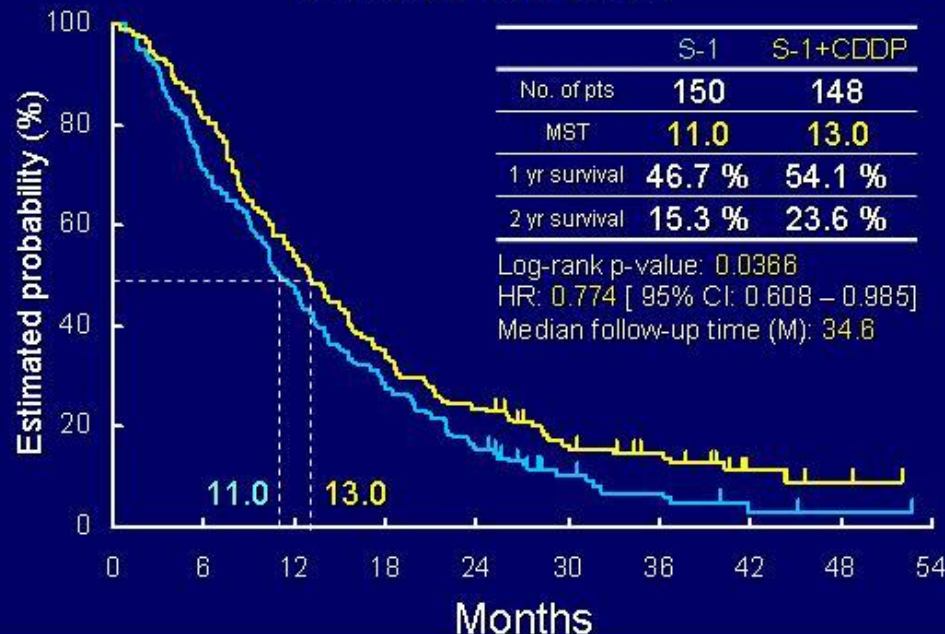
S-1 alone

S-1: 40-80 mg BID for 28 days q8wks

S-1 + CDDP

S-1: 40-80 mg BID for 21 days q5wks
CDDP: 80 mg/m² iv on day 8

Overall Survival



Narahara H. et al: 2007 ASCO

TS-1単剤治療に対する
TS-1/CDDP併用療法の優越性が証明された



TOP-002



AGC

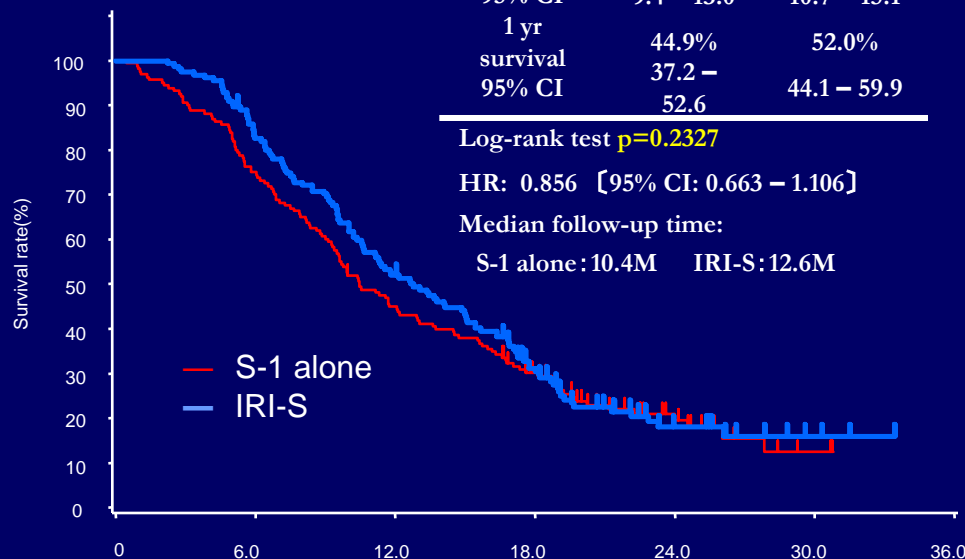
Randomization

Arm A : S-1 alone (150)

80mg/m²/day 4W, p.o.
q6 weeks

Arm B : IRI-S (150)

CPT-11 80mg/m², i.v. days1&15
S-1 80mg/m²/day days1-21, p.o.
q5 weeks



Imamura H. et al: 2008 ASCO-GI

TS-1単剤治療に対する

TS-1/CPT-11併用療法の優越性が証明されなかった



Background



ACTS-GC
 ↓
 JCOG-9912
 ↓
 SPIRITS
 ↓
 TOP-002

1st-line

術後補助化学療法
 Surgery alone

進行・再発胃癌の化学療法
 5-FU...? +

セカンドラインの
 Key Drugは...
 CPT-11?
 Taxan?

セカンドライン
 TS-1を残す?
 残さない?

TS-1

an

2nd-line

?



Rationale

1次治療としてTS-1単独またはTS-1/CDDP併用療法に抵抗性となった進行・再発胃癌に対する2次治療の推奨レジメンは・・・

□ 2次治療のKey Drugは・・・CPT-11?、Taxan?

□ 2次治療でTS-1は用いない?、それとも継続する?

ランダム化比較試験で明らかにする必要がある!



OGSG-0701

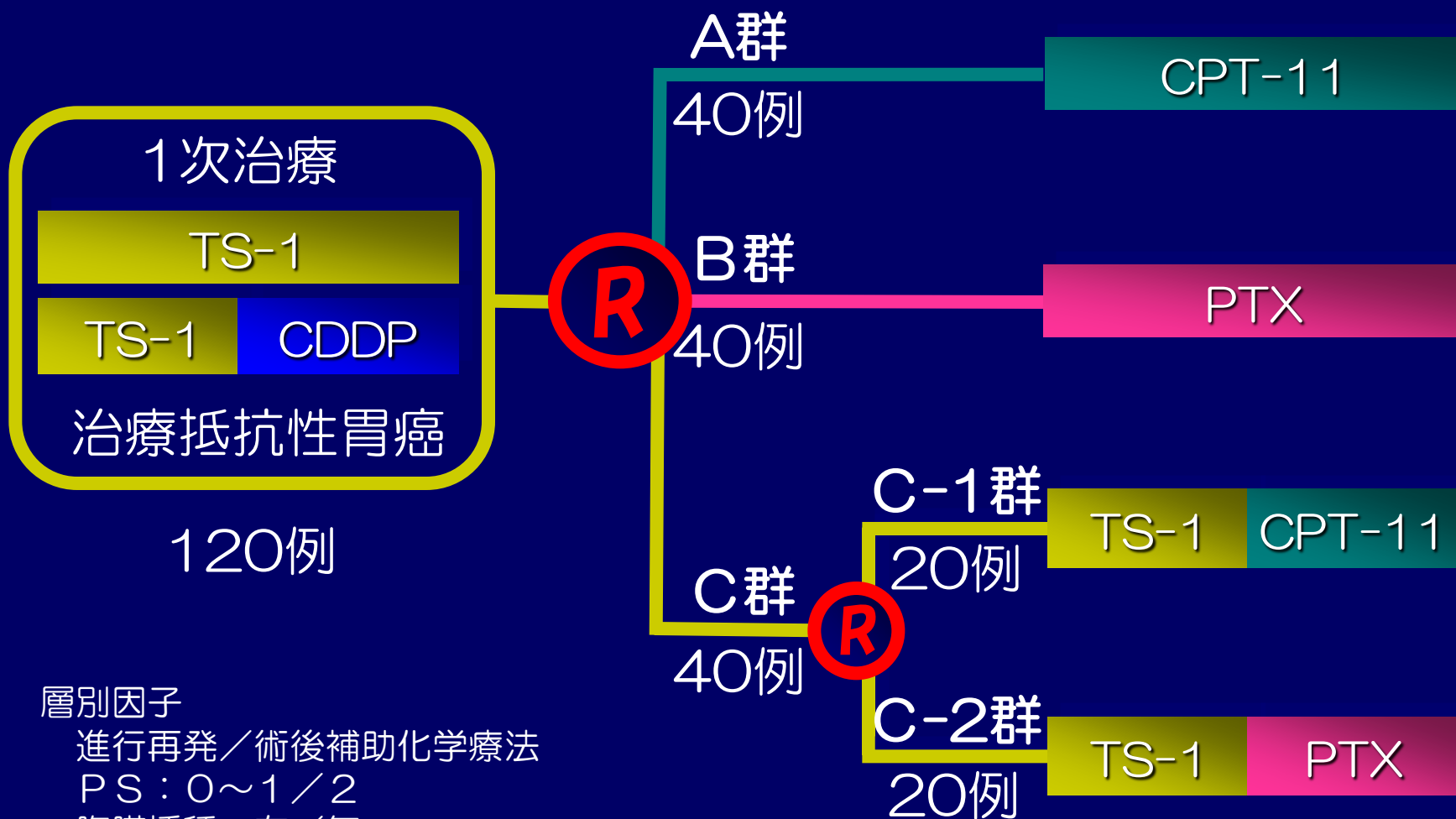
TS-1単独、TS-1/CDDP併用療法に抵抗性の 進行再発胃癌に対する二次治療の無作為化第II相試験

—CPT-11単独療法とPaclitaxel単独療法およびTS-1併用療法
の2nd line化学療法としての意義に関する試験—

研究組織代表者	市立堺病院	古河 洋
本研究代表者	市立堺病院	今村博司
研究事務局	大阪府立成人病センター 市立堺病院	宮代 勲 古河 洋
登録事務局	Web登録 FAX登録	OGSGデータセンター がん薬物療法研究会
判定委員会	大阪医科大学 大阪医療センター 神戸大学	瀧内比呂也 辻仲利政 田村孝雄



Study Design



層別因子

進行再発／術後補助化学療法

PS：0～1／2

腹膜播種：有／無

施設



評価項目

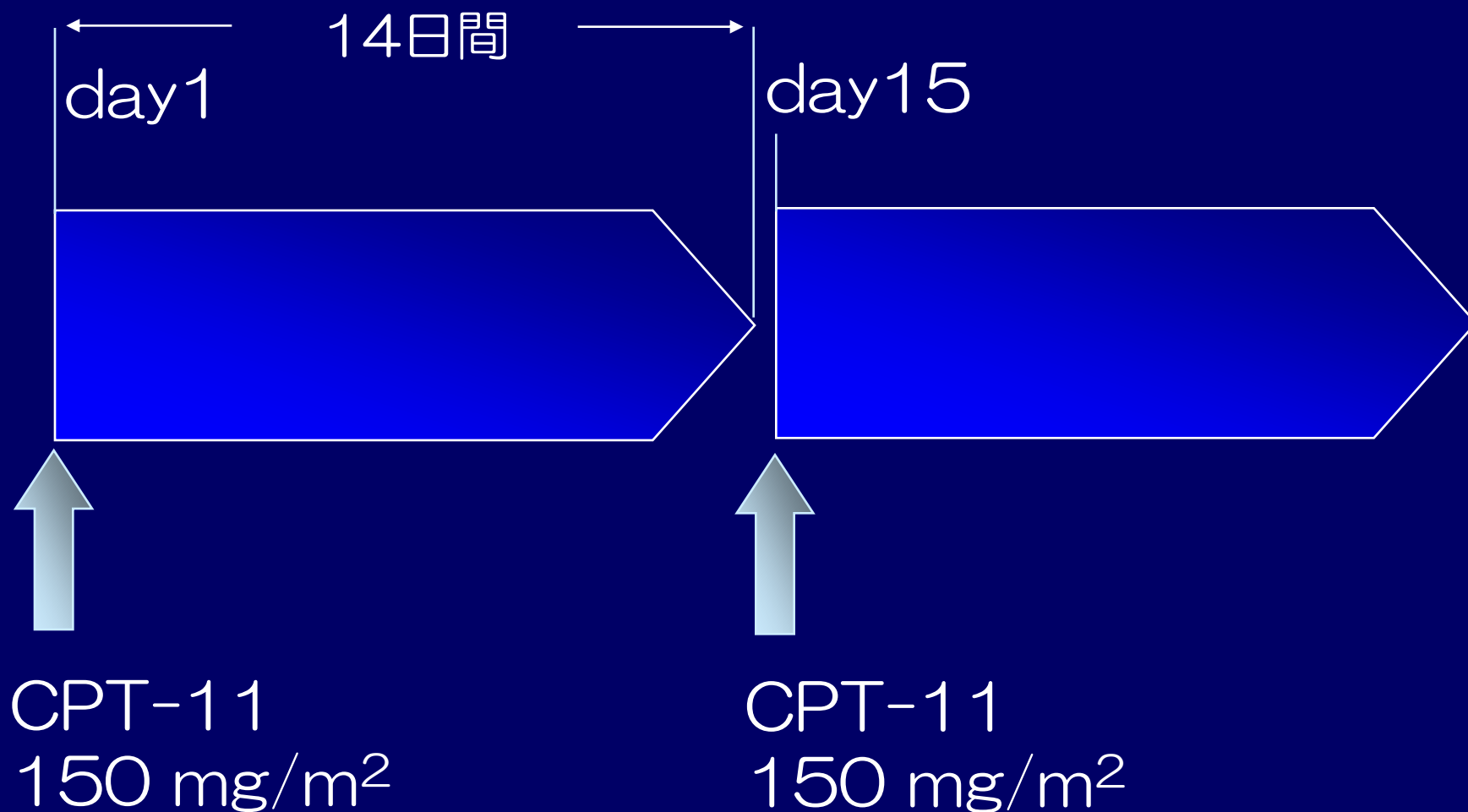
□ 主評価項目：Overall survival

□ 副次的評価項目

- 1) 安全性：有害事象の発生頻度とその程度
- 2) 抗腫瘍効果：Response rate (RR)
- 3) 無増悪生存期間：Progression free survival

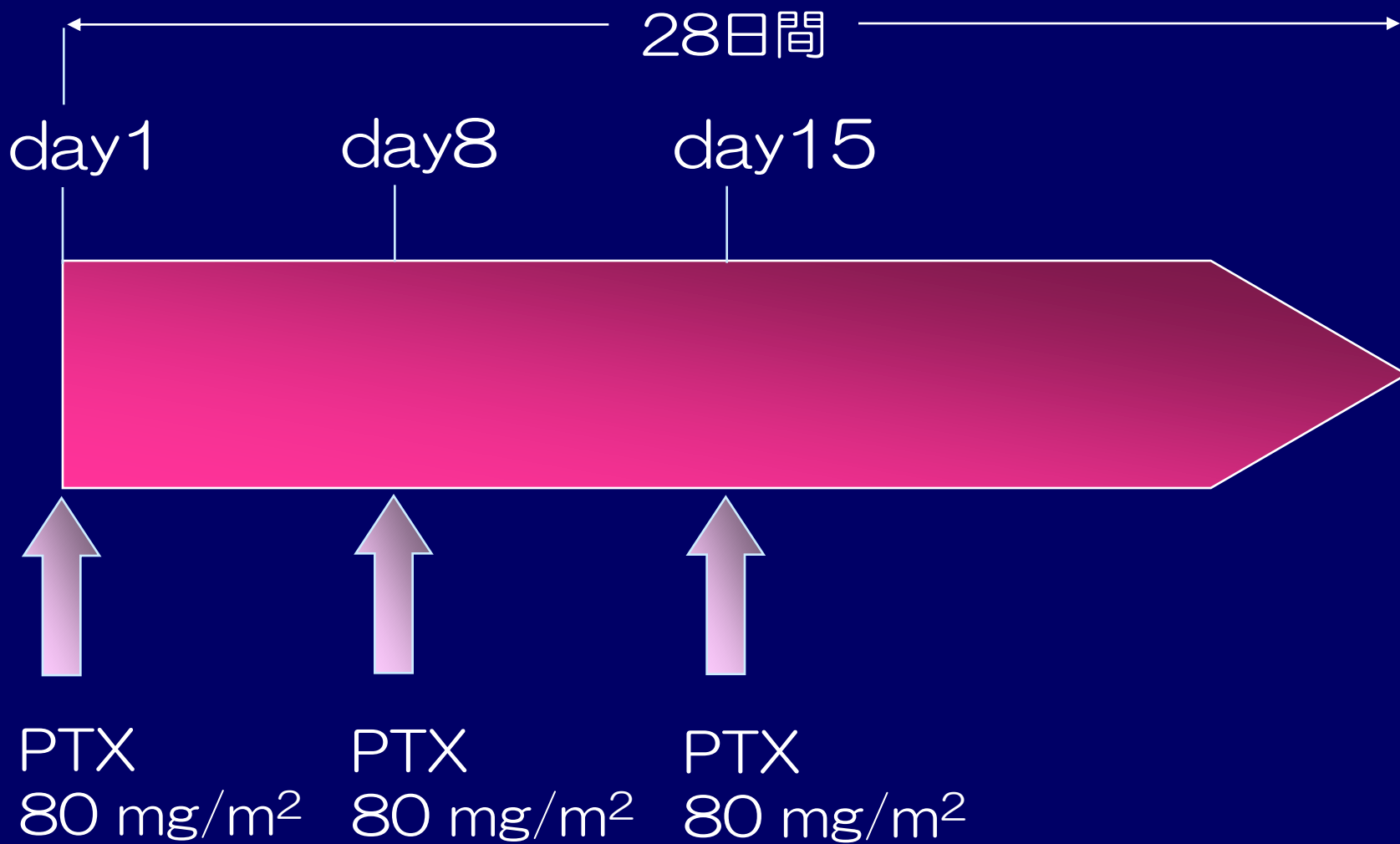


A群：CPT-11単剤療法（40例）





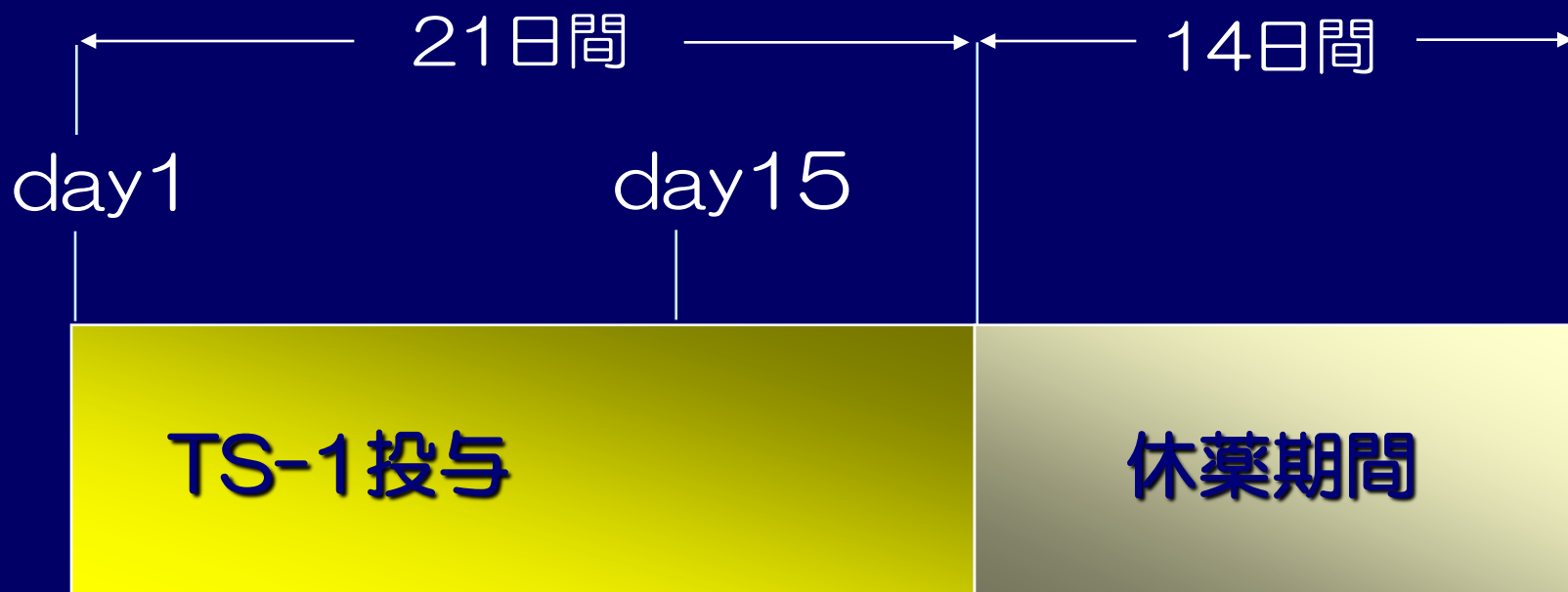
B群：PTX単剤療法（40例）





C-1群：TS-1/CPT-11併用療法

(20例)



↑

CPT-11
80 mg/m²

↑

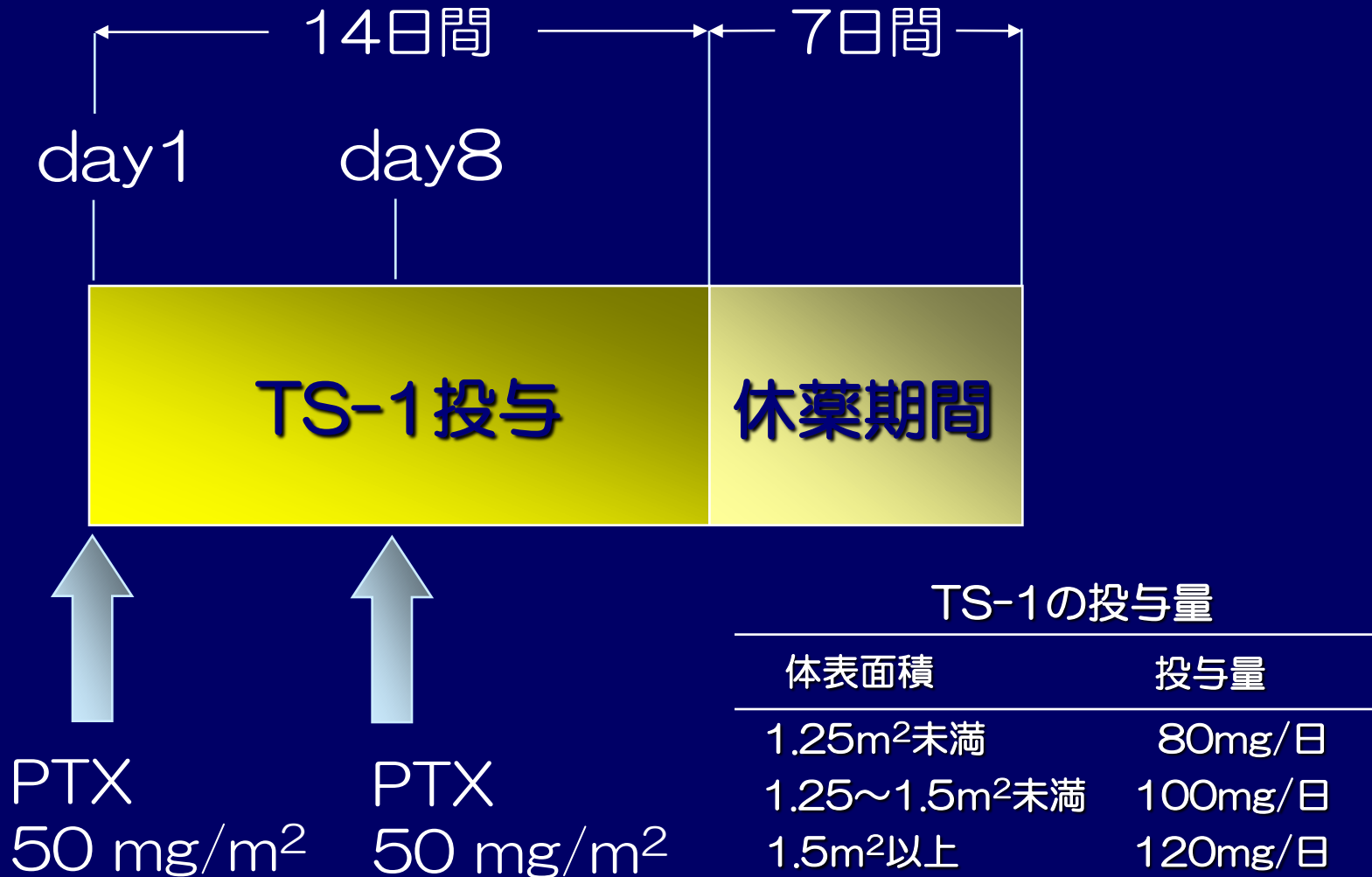
CPT-11
80 mg/m²

TS-1の投与量

体表面積	投与量
1.25m ² 未満	80mg/日
1.25~1.5m ² 未満	100mg/日
1.5m ² 以上	120mg/日



C-2群：TS-1/PTX併用療法 (20例)





適格基準 (1)

- 組織診または細胞診にて胃癌であることが確認されている
- 1次治療法としてTS-1単独療法またはTS-1/CDDP併用療法以外の化学療法剤、免疫療法剤または放射線療法による前治療のない症例
- 1次治療法としてTS-1単独療法またはTS-1/CDDP併用療法による前治療が施行されており、担当医により以下の①、②のいずれかに判定された症例
 - ①胃癌に対する1次治療としてのTS-1単剤またはTS-1/CDDP併用療法（いずれも4週間以上の投与）により画像診断で新病変または増悪が認められた進行胃癌
 - ②TS-1単独による術後補助化学療法中または終了後26週以内に再発した症例



適格基準 (2)

- 前治療終了から2週間以上経過した症例
- ECOG Performance Status (P.S.)が 0-2 の患者
- 3ヶ月以上の生存が期待できる症例
- 登録2週間以内に実施した臨床検査で、主要臓器に高度な障害がない
- 十分な経口摂取が可能な症例
- 20歳以上、75歳未満の症例
- 測定可能病変・評価可能病変の有無は不問
- 試験参加について患者本人から文書にて同意が得られている症例



予定症例数・試験実施期間

Overall survival (MST) を Primary endpoint に A 群 (CPT-11 単独群)、B 群 (PTX 単独群)、C 群 (TS-1 併用群) の 3 群間比較試験を実施する。

期待MSTを7ヶ月(210日)、閾値MSTを4ヶ月(120日)、片側 $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.2$ とすると1群35例が必要となり、除外・脱落を含めて1群40例、計120例とした。

研究期間：登録期間2年、追跡期間2年
(2007年4月～2011年3月)



症例登録の方法

- 本試験のプロトコル一式の請求を本研究代表者にFAXで通知する

本研究代表者：市立堺病院 今村博司
FAX：072-225-3404

- 本試験実施につき、施設のIRBの承認が得られた後、その承認書を登録事務局にFAXすると症例の登録が可能になる。

登録事務局：がん薬物療法研究会
FAX：06-6447-7108

- 本試験の対象症例の同意を得た後、担当医は「適格性確認・連絡票」に必要事項を記入し、FAXで登録事務局に送付、またはインターネットにて症例を登録する。

Web登録：OGSG臨床試験データ登録システム

<https://www.dtc.osyk.jp/ogsg/>

(パスワードは別途担当医師に連絡します)



FAX登録

登録事務局：がん薬物療法研究会
FAX：06-6447-7108

OGSG0701 TS-1またはTS-1/DDP抵抗性胃癌：CPT-11 vs PTX vs (TS-1/CPT-11 & TS-1/PTX)
適格性確認・連絡票 登録センターFAX：06-6447-7108

患者氏名 _____ 科名 _____ 医師氏名 _____
性別 男 女 身長 _____ cm 体重 _____ kg
施設内整理番号 _____
治療開始予定日 年 月 日 FAX _____
所属科名 年 月 日 E-mailアドレス _____
記入者氏名 _____ 年 月 日 _____

1. 経緯または病歴で記載されていますか？ 1. はい 2. いいえ

2. 1次治療としてTS-1単剤またはTS-1/DDP併用以外の化学療法、免疫療法または放射線療法（標準コントロールのための脱病期療法を含む）による前治療の無い状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

3. 2次治療としてTS-1単剤またはTS-1/DDP併用による前治療が実施されており、以下の1、2のいずれかに該当する状態ですか？
① 1次治療または2次治療としてTS-1単剤またはTS-1/DDP併用療法（いずれも適格以上の投与）により前治療で脱落または脱落が認められた経緯がある。
② TS-1単剤による前治療が実施された経緯がある。または前治療中に脱落した経緯がある。
 1 2

4. 前治療終了後2週間以上経過していますか？ 1. はい 2. いいえ

5. Performance Status (PS) 階級は2未満ですか？ 0 1 2

6. 少なくとも5分以内の歩行が可能な状態である必要はありますか？ 1. はい 2. いいえ

7. 主要臓器（腎臓、肝臓、心臓）の機能が十分に保たれていますか？（測定にチェックし、値も記載して下さい。） 1. はい 2. いいえ

8. 十分な視力が可能な状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

9. 聴力は20歳以上、75歳未満ですか？ 1. はい 2. いいえ

10. 試験参加について同意書が添付されていますか？ 1. はい 2. いいえ

11. 活動性の腫瘍病がある状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

12. 重要な合併症（糖尿病、肺病、免疫性疾患、神経障害、心不全、腎不全、肝不全、痔不全、痔）のある状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

13. 標的薬を合併している状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

14. 7日間（連続）のある状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

15. 多量の嘔吐、腹痛のある状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

腫瘍標的の有無： あり なし

16. 重要な薬物相互作用の関与のある状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

17. 熱の発熱（38.5℃以上）または細菌培養陽性またはウイルス培養陽性による発熱が認められますか？ 1. はい 2. いいえ

18. 繰り返しの嘔吐を要する消化管閉塞のある状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

19. 肝臓、腎臓のある状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

20. 前治療で脱落または治療を要すると思われる精神障害のある状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

21. 治療を要する程度の重度の副作用を合併、不整脈などの病態のある状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

22. コントロール薬剤が併用されている状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

23. 中枢神経系病態のある状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

24. 妊娠、授乳または授乳希望のある状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

25. その他、試験参加が認められない状態として不適格と判断された状態ですか？ 1. はい 2. いいえ

11. 検査値の基準（□に適格性確認のチェックをし、値を記入して下さい） 検査日 年 月 日
 白血球数 _____ /mm³ (24,000-48,000) (<12,000/m³) (検査は登録前2週間以内に実施する)
 好中球数 _____ /mm³ (22,000-48,000)
 血小板数 _____ /mm³ (250,000-400,000)
 肝臓酵素 (AST) _____ U/L (20-40)
 肝臓酵素 (ALT) _____ U/L (20-40)
 腎臓酵素 (Cr) _____ mg/dL (0.6-1.2) (5-10 mg/dL)
 血清ビリルビン _____ mg/dL (0.2-1.2) (<1.2 mg/dL) (ただし肝臓病、胆石症に起因する場合は、1.5以下)
 血清ビリルビン _____ mg/dL (0.2-1.2) (5-10 mg/dL)
 クレアチニンクリアランス _____ mL/min (25-100) *クレアチニン値 (血清値) を使用する

登録センター 記入欄 受付日 受付番 登録番号
 がん薬物療法研究会

「適格性確認・連絡票」

平成19年 5月 7日

○総合病院 デモ科 病院 医師 タクト先生 FAX: 03-5820-8151

OGSG0701 登録通知票
 <TS-1またはTS-1/DDP抵抗性胃癌・ランダムP-II>

平成19年 5月 7日にご連絡いただきました下記の症例は
適格・不適格と判断されましたので、ご連絡申し上げます。

患者イニシャル (姓) A (名) H 性別 男・ 女

施設内整理番号 No. STUDIOS 投与開始予定日 2007年 5月 8日

A群：CPT-11 群 (登録番号： _____)
 B群：PTX 群 (登録番号： B-004)
 C-1群：TS-1 / CPT-11 群 (登録番号： _____)
 C-2群：TS-1 / PTX 群 (登録番号： _____)

以下の投与量で投与をお願いします。

登録年月日	2007年 5月 7日
身長・体重	155 cm 55 kg
体表面積	1.49 m ²
TS-1投与量	- mg × 2回/day (80 mg/m ²)
CPT-11投与量	- mg/day (150-80 mg/m ²)
PTX投与量	80 mg/day (80-50 mg/m ²)

登録事務局 がん薬物療法研究会
 〒550-0002 大阪市西区江戸堀1-18-35 肥後橋 IPビル 505号
 FAX：06-6447-7106 TEL：06-6447-7108

「登録通知票」



Web登録

OGSG臨床試験データ登録システム

<https://www.dtc.osyk.jp/ogsg/>

OGSG

ログインユーザ: ●●総合病院 □□科 ○○ □□様

CPT-11 単独療法とPaclitaxel単独療法およびTS-1併用療法2nd line化学療法 症例登録

登録確認票 [この画面の入力に関して](#)

施設名 ●●総合病院 □□科
担当研究者名 ○○ □□様

症例登録番号 B-005 は
B群に割り付けられました。

患者イニシャル (姓)W (名)W	年齢	57歳
施設内整理番号 100001	性別	男
登録時身長 168 cm	登録時体重	52 kg
登録時体表面積 1.53 m ²		
・進行再発症例/術後adjuvant症例	進行再発症例	
・Performance Status	2	
・腹膜播種の有無	有	
同意取得日 2007/05/05		
登録日 2007/05/08		
治療開始予定日 2007/05/10		

投与計画は下記の通りです。

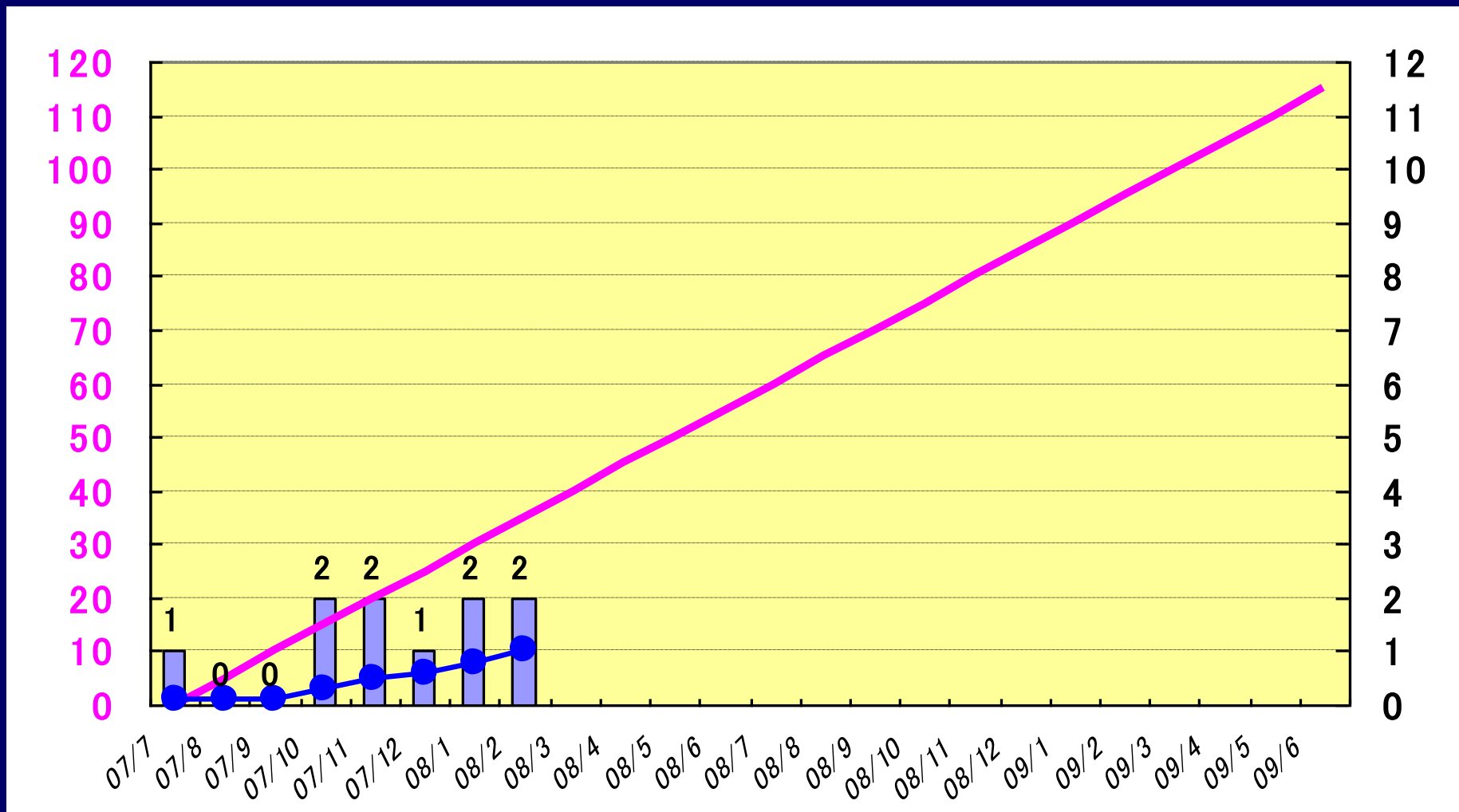
薬剤名	投与量	投与スケジュール
-----	-----	----------



症例集積状況

累積登録数

月別登録数





参加施設

市立堺病院	2例
大阪医科大学	2例
箕面市立病院	1例
大阪船員保険病院	1例
田附会北野病院	1例
淀川キリスト教病院	1例
岐阜市民病院	1例
広島市立安佐市民病院	1例

NTT西日本大阪病院
星が丘厚生年金病院
大阪警察病院
国立病院機構大阪医療センター
大阪府立成人病センター
広島大学
八尾市立病院
山形県立中央病院

県立淡路病院
松下記念病院
奈良社会保険病院
済生会中津病院
関西医科大学

大阪市立大学
済生会千里病院
近畿大学
市立貝塚病院
健生会土庫病院
京都大学
兵庫医科大学
近畿中央病院
姫路中央病院
関西労災病院
明和病院