



腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌における
TS-1/TXL併用療法の臨床第Ⅱ相試験
(OGSG0401)

大阪消化管がん化学療法研究会(OGSG)

木村豊¹、 町田浩久²、 藤谷和正³、 山本守敏⁴、
矢野浩司¹、 瀧内比呂也⁵、 辻仲利政³、 古河洋⁶

NTT西日本大阪病院 外科¹ ・ 内科⁴、
大阪市立大学 消化器内科²、
国立病院機構大阪医療センター 外科³、
大阪医科大学 化学療法センター⁵、 市立堺病院 外科⁶



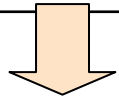
腹膜転移を伴う胃癌に対する化学療法

- 腹膜転移を有する胃癌症例の予後は不良であるが、腹膜転移に対する標準治療は確立されていない。
- 現在行われている腹膜転移に対する治療法
 - MTX+5-FU (Yamao, 2004)
 - 奏効率5.7%(2/35)、腹水減少率35.1%(13/37)
 - Weekly Paclitaxel(TXL) (Hiraoka, 2006)
 - 奏効率24%(6/25)、腹水減少率23.8%(5/21)
 - TS-1 (Boku, 2008)
 - 生存期間：5-FU < TS-1 (JCOG9912サブセット解析)
 - TS-1+CDDP (Koizumi, 2008)
 - 生存期間：TS-1 < TS-1+CDDP (SPIRITSサブセット解析)



胃癌に対するTS-1+TXL併用化学療法

Author	Regimen	Pts	RR (%)	MST (M)
Mochiki (2006)	TXL (60) days 1, 8, 15 S-1 (80) days 1-14 q 4weeks	24	54.1	15.5
Nakajo (2008)	TXL (120) days 1, 15 S-1 (80) days 1-14 q 4weeks	39	43.6	8.5
Narahara (OGSG0105) (2008)	TXL (50) days 1, 8 S-1 (80) days 1-14 q 3weeks	29	48.3	13.9



■OGSG 0105 (Phase II Study)

- 奏効率は48.3%（分化型11例：36.4%、未分化型18例：55.6%）であった。
- Grade 3以上の有害事象は、好中球減少3.4%、下痢3.4%、ビリルビン3.4%、末梢神経障害3.4%であった。



背景

- 5-FUのプロドラッグであるTS-1は、内服でも5-FU、CDHPが腹水中へ良好に移行することが報告され、実地臨床において腹膜転移症例に対する有効性が報告されている。
- 微小管蛋白重合の促進によって細胞分裂を阻害するPaclitaxel (TXL)は、静脈内投与でも腹水への移行が良好で、腹水が消失したとの報告も散見される。
- TS-1+TXLの併用療法の有効性について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、切除不能・再発胃癌に対するTS-1/TXL併用療法の第I/II相試験を行った。
 - 第I相部分での推奨投与方法： TXL (50mg) days 1, 8 + S-1 (80mg) days 1-14 q 3weeks
 - 薬物動態的検討で、TXLがTS-1の活性本体である5-FUに影響を与えなかった。また、TXLの血中濃度は抗腫瘍活性を示す10ng/ml以上が24時間以上維持された。
 - 第II相部分のサブセット解析で、腹膜転移をきたしやすい未分化型18例に対する奏効率は55.6%であった。



目的と評価項目

■ 目的

- 腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌症例を対象として、TS-1/TXL併用療法の有効性および安全性を検討する。

■ 評価項目

• 主要評価項目

全生存期間

• 副次的評価項目

無増悪生存期間（PFS）

腫瘍縮小効果（腹水を含む）

経口摂取可能期間

安全性（有害事象発現率とその重症度）



投与スケジュール (OGSGレジメン)

Day	1	8	15	21
TXL	50mg/m ²	↓	↓	
TS-1	80mg/m ²	Days 1-14		休薬
		← 1コース →		

- 2週投与1週休薬の3週間を1コースとし、原則として4コース以上投与する。
- 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。
- 休薬期間の延長は前コースの投与終了日より起算して最長28日間までとする。



選択基準（１）

- 1.組織学的に胃癌であることが確認されている症例
- 2.腹膜転移または癌性腹水を有する高度進行・再発胃癌症例
（腹膜転移以外の臓器転移の有無は問わない）
 - (1)画像診断*（注腸/小腸造影またはCT検査）で腹膜転移または癌性腹水が認められた切除不能胃癌症例（臨床所見で腹膜転移・癌性腹水を認めないcPOの単開腹術または腹腔鏡検査症例を除く）
 - (2)組織診、細胞診または画像診断*（注腸/小腸造影またはCT検査）で腹膜転移または癌性腹水が認められた再発胃癌症例（吻合術、その他の姑息的手術におわった症例を含む）
- *画像診断：画像による腹膜転移・癌性腹水の診断基準：注腸/小腸造影では明らかな癌性腸管狭窄または腸管壁の変形所見を有すること、CTでは明らかな腹膜腫瘤または腹水の存在が確認できること
- 3.測定可能病変の有無は問わない



選択基準（2）

4.経口摂取が可能な症例

5.前治療として化学療法や放射線療法の既往がないこと（ただし、TS-1およびTXL以外の抗癌剤による術前化学療法または術後補助化学療法後の再発症例で前治療終了後3週間以上経過している場合は適格症例とする）

6.年齢が20歳以上、75歳以下の症例

7.文書にて同意が得られている症例

8.投与開始日より9週間以上の生存が期待される症例

9.活動性と臓器機能が保たれている症例

(1) Performance status : 0~2 (ECOG分類)

(2) 十分な骨髄・肝・腎機能を有する症例

①血色素量 : 8.0g/dl以上

⑤総ビリルビン : 1.5mg/dl以下

②白血球数 : 4000~12000/mm³

⑥GOT、GPT : 100IU/l以下

③好中球数 : 2000mm³以上

⑦クレアチン : 施設基準値上限以下

④血小板数 : 100000以上

⑧CRP : 10mg/dl以下



症例数設定の根拠

- 本試験の対象となる腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌症例におけるsupportive care aloneのMSTは118日¹⁾、また、Tahara Mら²⁾の実施したMTX/5-FU療法でのMSTは259日と報告されている。
- 本治療法で期待される臨床仮説はMTX/5-FU療法と同等以上であることが求められ、MST: 259日を越える生存例が50%以上であれば、さらなる検討に値する治療法と判断される。ただし、本試験の対象例は経口摂取可能例のみであり、MTX/5-FU療法の成績が経口摂取不能例を含む (outpatient clinics: 84%) ことを考慮して、259日を越える生存例が60%以上を目標とした。この期待率を信頼区間95%、区間幅20% (上下10%) で推定するにあたり、必要な最低症例数は23例と計算される。本試験は生存期間をendpointとしているため、より精度の高い生存曲線で結果を推定すべきであり、解析対象外症例を見込んで、本試験の目標症例数を30例と設定した。

1) Osugi H. Oncology Report, 2002

2) Tahara M. Gastric Cancer, 2001



患者背景と投与状況

患者背景	(n=7)
性別：男 / 女	5 / 2
年齢の中央値[範囲]	64 [53-75]
PS(ECOG)：0 / 1	6 / 1
組織型：tub/por/sig	0 / 4 / 3
転移部位：N / H / P (腹水)	3 / 1 / 7 (7)
初・再発：初発 / 再発	7 / 0
前治療：有 / 無	0 / 7

投与コース数の中央値[範囲]	7 [5-20]
----------------	----------

- IRB承認施設数：9施設
- 2004年4月から登録開始、2007年12月で登録終了
- 登録施設数：3施設（最終症例登録2006年10月）



登録症例と抗腫瘍効果

No.	年齢 性別	PS	組織型	投与 コース	転移 部位	RECIST 評価	腹水 評価	生死(コメント)
1	75M	1	por	7	N/P	PR	有効	原病死
2	69M	0	sig	6	P	-	有効	原病死
3	64M	0	sig	5	N/P	PR	著効	原病死
4	50M	0	por	8	P	SD	無効	原病死
5	59F	0	sig	20	H/P	CR	著効	生存(胃全摘)
6	53F	0	por	6	P	-	無効	原病死
7	67M	0	por	7	N/P	PR	有効	原病死

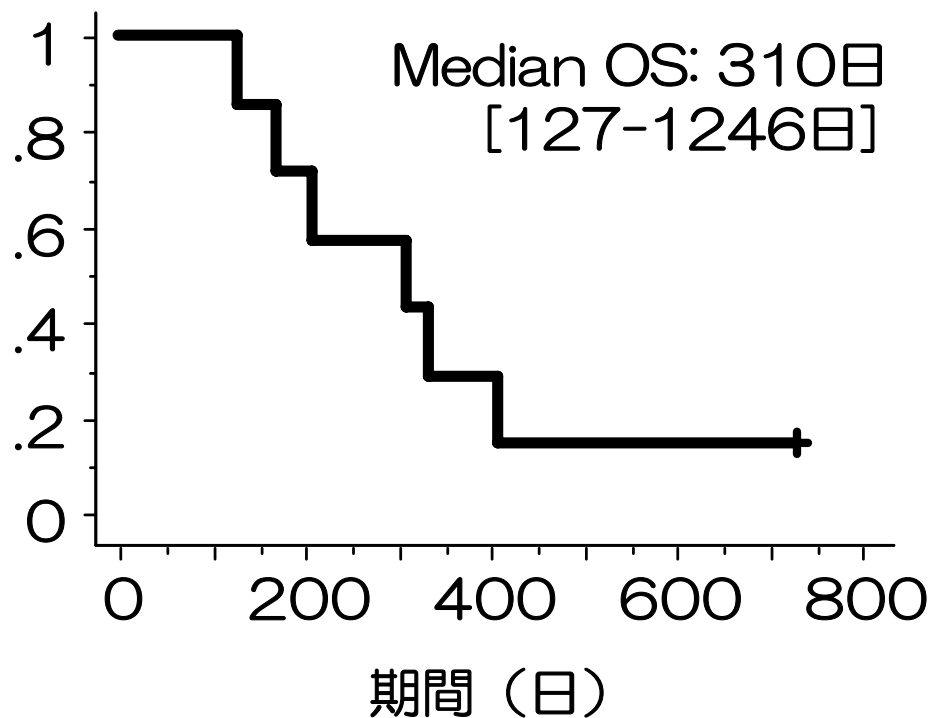
●抗腫瘍効果 (測定可能病変：5例)

- RECIST評価 CR/PR/SD/PD = 1/3/1/0
- 腹水評価 著効/有効/無効 = 2/3/2

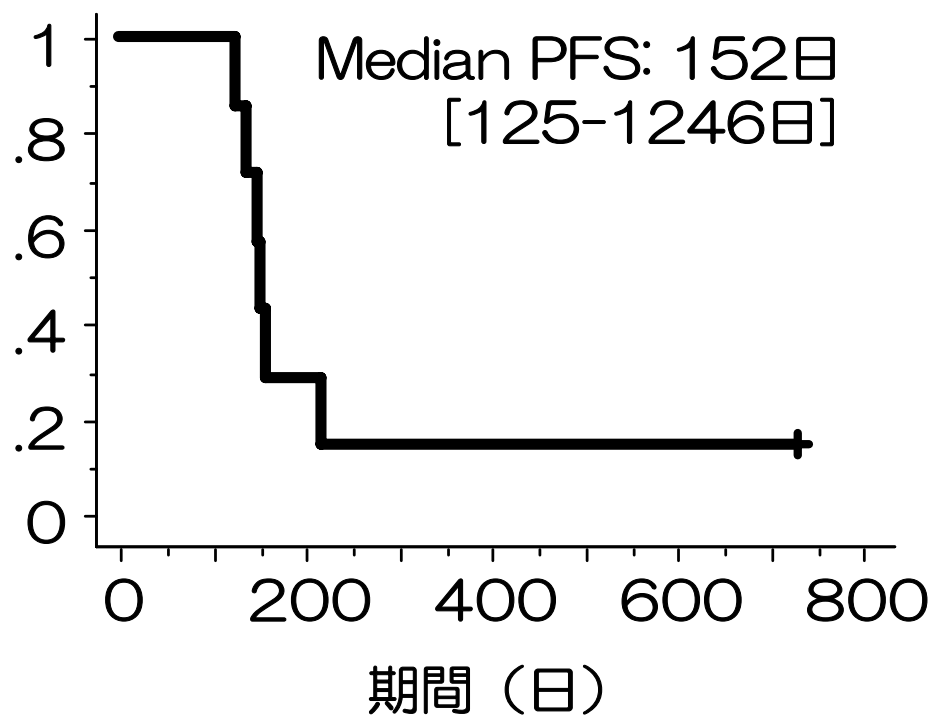


全生存期間と無増悪生存期間

●全生存期間(OS)



●無増悪生存期間(PFS)



○治療成功期間(TTF) Median TTF:152日[67-1246日]

●経口摂取可能期間 Median: 161日[97-1246日]



有害事象

Grade(G)	G1	G2	G3	≥G3(%)
血液毒性				
白血球減少	1	4	1	1(14.3%)
好中球減少	1	2	1	1(14.3%)
ヘモグロビン減少	4	1	0	0
血小板減少	0	0	0	0
非血液毒性				
食欲不振	2	3	0	0
悪心・嘔吐	1	2	0	0
下痢	1	1	0	0
疲労	1	0	0	0
肝機能障害	1	1	1	1(14.3%)
脱毛	3	1	0	0
末梢神経障害	1	0	0	0
味覚障害	0	1	0	0



考察

- OGSG 0105 [進行・再発胃癌におけるTS-1/TXL併用療法の第I/II相試験]の結果、腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌症例に対しても、TS-1/TXL併用療法は有望なレジメンと考えられたが、測定可能病変を有しない腹膜転移症例も対象となる第III相試験が本臨床試験期間に並行して実施され対象が重なっていたため、本試験への症例登録が進まなかった。
- GC 0301/TOP-002には、OGSG参加施設のうち16施設が症例登録を行い、登録症例数は326例中128例であった。

臨床試験と登録期間	03	04	05	06	07
OGSG 0401 (n=30) TS-1/TXL (PII)		■			
SPIRITS (n=305) TS-1 vs TS-1 + CDDP (PIII)	■				
GC 0301/TOP-002 (n=326) TS-1 vs TS-1 + CPT-11 (PIII)		■			
JACRO GC03 (n=637) TS-1 vs TS-1 + DTX (PIII)				■	



まとめ

- OGSG 0401 [腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌症例におけるTS-1/TXL併用療法の第II相試験] は、症例登録が進まず、7例の登録で試験中止となった。
- 登録症例7例での結果は以下の通りであった。
 - 全生存期間(OS) (中央値) : 310日
 - 無増悪生存期間(PFS) (中央値) : 152日
 - 腫瘍縮小効果 奏効率(RECIST評価) : 80.0%
腹水減少(消失)率 : 71.4(28.6)%
 - 経口摂取可能期間 (中央値) : 161日
 - Grade 3以上の有害事象は2例 (好中球・白血球減少、肝機能障害) に認められた。



結語

- 腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌に対して、TS-1+TXL併用療法による第II相臨床試験(OGSG 0401)を行った。
- 症例登録は進まず7例で試験中止となったが、安全に施行でき、全生存期間(OS)は310日、腹水減少(消失)率は71(29)%と良好な結果であったことから、TS-1+TXL併用療法は腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌に対する有望なレジメンの一つとなりうる。



腹膜転移を伴う高度進行・再発 TS-1/TXL併用療法の臨床第

大阪消化管がん化学療法研究会(OGSG)

木村豊¹、町田浩久²、藤谷和正³、山本守敏⁴、
古河洋⁶ NTT西日本大阪病院 外科¹・内科⁴、
国立病院機構大阪医療センター 外科³、



胃癌における Ⅱ相試験(OGSG0401)

矢野浩司¹、瀧内比呂也⁵、辻仲利政³、
大阪市立大学 消化器内科²、
大阪医科大学 化学療法センター⁵、市立堺病院 外科⁶