

進行・再発胃癌に対するS-1+CPT-11療法とS-1+TXL療法のランダム化比較第II相試験 (OGSG0402)

瀧内比呂也、藤谷和正、上堂文也、今村博司、今野元博、
飯島正平、木村豊、黒川幸典、下川敏雄、後藤昌弘、
杉本直俊、井上健太郎、辻仲利政、古河洋

大阪医科大学 化学療法センター

Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group
(OGSG)

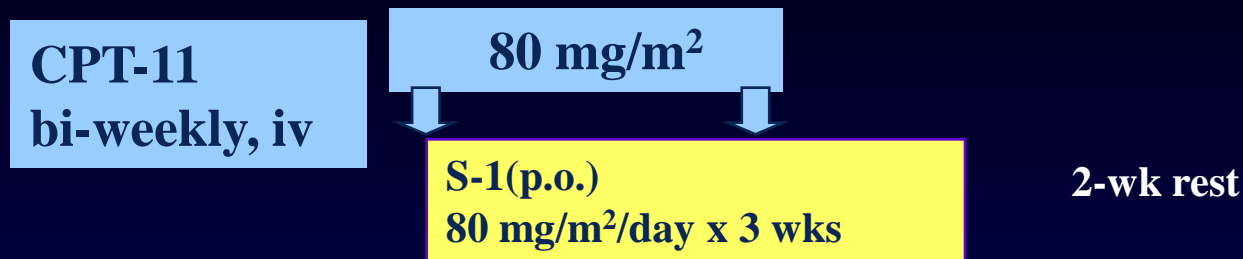
発表者・研究責任者の利益相反開示事項

| 発表者氏名 | 瀧内比呂也 | 所属／身分 | 大阪医科大学 化学療法センター センター長・准教授 |
|-------------|-------|--------------------------|---------------------------|
| | 該当なし | 該当有りの場合:企業名等 | |
| 企業の職員・法人の代表 | ■ | | |
| 企業等の顧問職 | ■ | | |
| 株式など | ■ | | |
| 講演料など | □ | ブリistolマイヤーズ、第一三共、大鵬薬品工業 | |
| 原稿料など | ■ | | |
| 寄付金 | □ | 大鵬薬品工業 | |
| 委受託研究(治験等) | □ | 第一三共、大鵬薬品工業、ヤクルト本社 | |
| 専門的助言・証言 | □ | 大鵬薬品工業、ヤクルト本社 | |
| その他 | ■ | | |

| 試験責任者氏名 | 藤谷和正 | 所属／身分 | 国立病院機構 大阪医療センター 外科 医長 |
|---------|------|-------|-----------------------|
| | 該当なし | | |

Background (1)

- Phase I/II study of S1 plus irinotecan (OGSG 0002)



<Efficacy>

Response rate 47.8 (27.4-68.2) %
1-year survival 52.9 %
MST 394 days

<Adverse events> (Grade 3 or higher)

Hematological toxicity

Leukopenia 4.3 %
Neutropenia 8.7 %
Anemia 8.7 %

Non-hematological toxicity

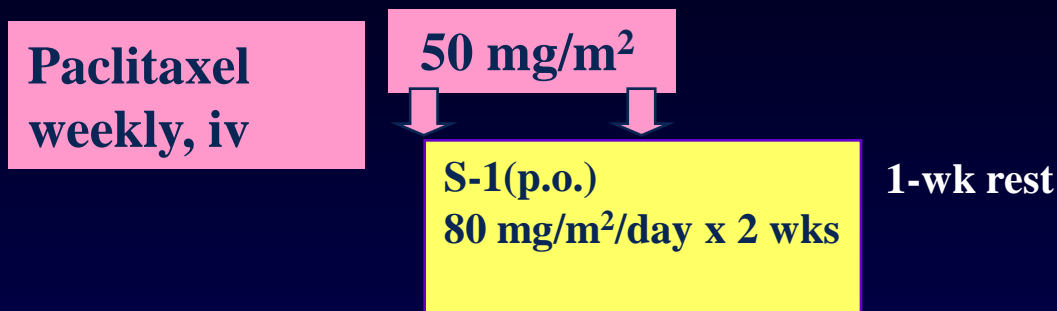
Diarrhea 4.3 %
Anorexia 4.3 %
Nausea/Vomiting 4.3 %

Takiuchi H, et al; Jpn J Clin Oncol 35: 520-5, 2005.

Uedo N, et al; Oncology 73: 65-71, 2007.

Background (2)

- Phase I/II study of S1 plus paclitaxel (OGSG 0105)



<Efficacy>

Response rate 48.3 (30.1- 66.5) %

1-year survival 57.6 %

MST 13.9 M

<Adverse events> (Grade 3 or higher)

Hematological toxicity

Leukopenia 0 %

Neutropenia 3.4 %

Anemia 0 %

Non-hematological toxicity

Diarrhea 3.4 %

Anorexia 0 %

Nausea/Vomiting 0 %

Fujitani K et al; Oncology 69: 414-20, 2005.

Narahara H et al; Oncology 74: 37-41, 2008.

Objectives

- 進行・再発胃癌に対するS-1+CPT-11療法およびS-1+TXL療法の有用性の検証、ならびに第III相試験の候補レジメンの探索を目的として本試験を計画した。
 - **主要評価項目**
 - 奏効率 (Response Rate)
 - **副次的評価項目**
 - 無増悪生存期間 (Progression Free Survival)
 - 全生存期間 (Overall Survival)
 - 安全性 (Safety)
-

Statistical considerations

症例数の設定: 各群に共通の主要評価項目を各群で独立に評価する方法で設定した。期待奏効率を50%、閾値奏効率を30%、両群 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ の条件で各群50例とした。

症例集積期間: 2年間

経過観察期間: 3年間

実際の症例集積: 102症例 (13施設)
(12/15/2005 - 11/14/2007)

最新の解析: 12/20/2008

Study design

Actual accrual: 102pts from 13 institutions
2005/12/15-2007/11/14

Primary endpoint :

Overall Response rate(奏効率)

Secondary endpoint :

PFS(無増悪生存期間)

OS(全生存期間)

Safety(安全性)

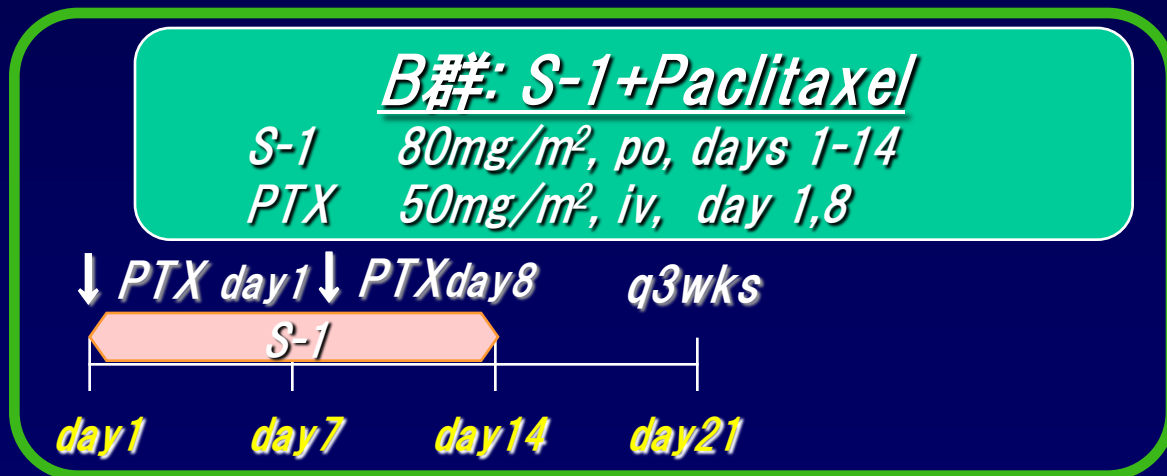
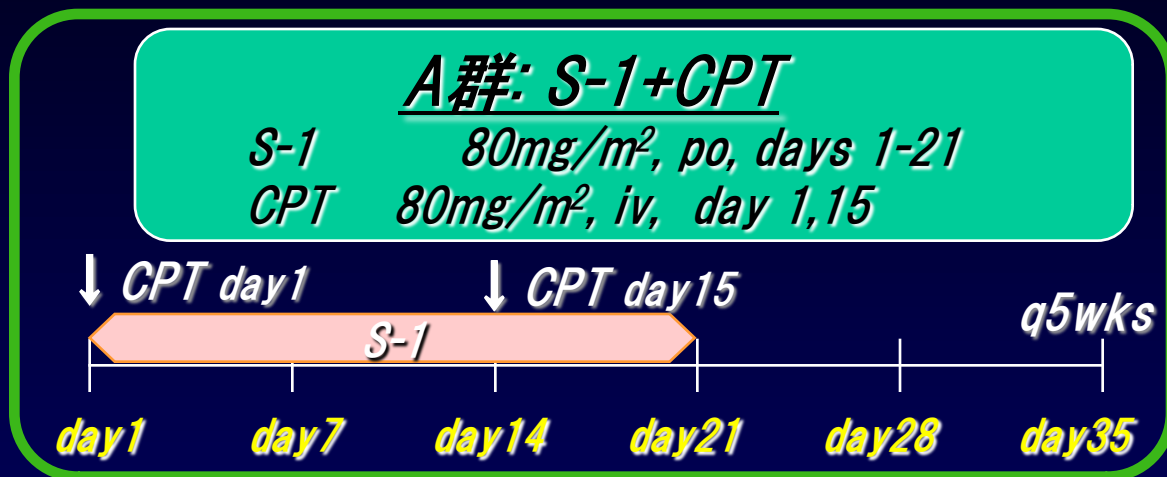
進行・再発胃癌

層別: 切除不能/再発

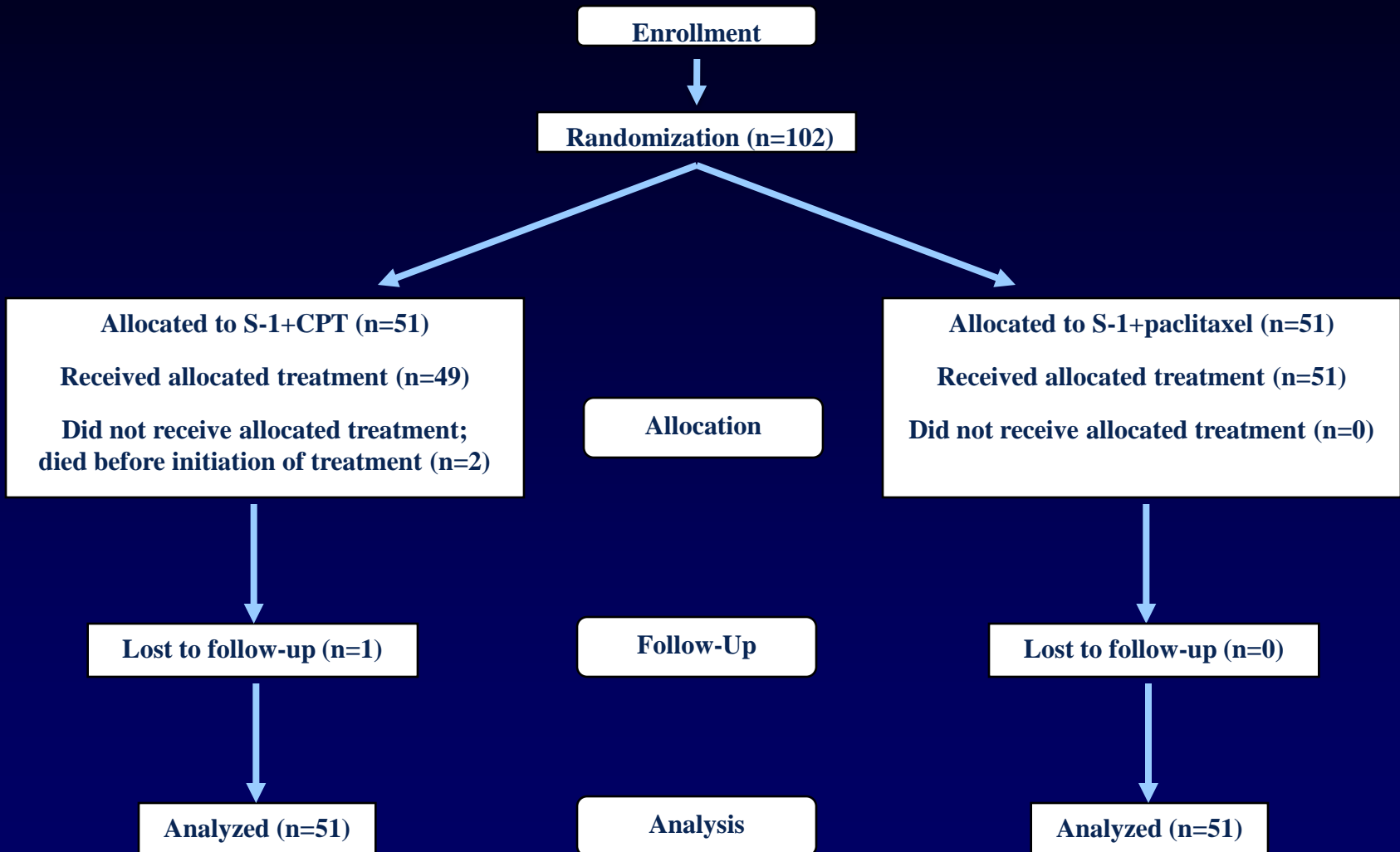
PS 0/1/2

n=102

- 測定可能病変有り
- PS ≤ 2
- 年齢: 20~75歳
- 前治療無し(4週以前の補助化学療法例は登録可)
- 経口摂取可
- 主要臓器機能が保たれている
- 3ヶ月以上の生存が見込まれる
- 文章による同意有り



Patient disposition



Patient characteristics

| | S-1+CPT (n=51) | S-1+paclitaxel (n=51) |
|--|---------------------------|----------------------------------|
| Gender (male/female) | 38/13 | 38/13 |
| Age median (range) | 64 (25-75) | 62 (30-75) |
| PS (0/1/2) | 41/8/2 | 39/12/0 |
| Histology (intestinal/diffuse/others) | 28/22/1 | 33/16/2 |
| Primary lesions (+/-) | 37/14 | 37/14 |
| Advanced/recurrent | 40/11 | 40/11 |
| Recurrent pts after adjuvant chemotherapy (+/-) | 3/8 | 1/10 |

Number of treatment courses

| | No. of pts | Total no. of courses | Median (range) |
|--------------------|---------------|-------------------------|-------------------|
| S-1+CPT | 48 | 237 | 4 (1-16) |
| S-1+ paclitaxel | 51 | 319 | 5 (1-40) |

Reasons for discontinuation (S-1+CPT/S-1+paclitaxel) :

- Progressive disease 73 (35/38) pts
- Adverse events 11 (4/7) pts
- Patient withdrawal 5 (3/2) pts
- Doctor's decision 1 (1/0) pt
- Still on treatment 1 (0/1) pt
- Others 8 (5/3) pts

Anti-tumor effect

| Confirmed ORR | 症例数 | CR | PR | NC | PD | NE | 奏効率(%) (95%CI,) | P-value |
|---------------|-----|----|----|----|----|----|-------------------|---------|
| S-1/CPT群 | 51 | 2 | 15 | 17 | 8 | 9 | 33.3% (20.8-47.9) | 0.841 |
| S-1/PTX群 | 51 | 1 | 15 | 18 | 11 | 6 | 31.4% (19.1-45.9) | |

- ORR was determined by extra-mural review
- Tumor lesions were assessed every other month after initiation of treatment
- **Null hypotheses (ORR≤30%) were not rejected in both arms (S-1+CPT-11: p=0.65, S-1+paclitaxel: p=0.88)**

| Best ORR | 症例数 | CR | PR | NC | PD | NE | 奏効率(%) (95%CI,) | P-value |
|----------|-----|----|----|----|----|----|-------------------|---------|
| S-1/CPT群 | 51 | 2 | 17 | 21 | 6 | 5 | 37.3% (24.1-51.9) | 1.000 |
| S-1/PTX群 | 51 | 2 | 16 | 22 | 6 | 5 | 35.3% (22.4-49.9) | |

- ORR was determined by extra-mural review
- For assessment of best ORR, determination of CR or PR did not require confirmation performed at least 4 weeks later
- Tumor lesions were assessed every other month after initiation of treatment

Adverse events

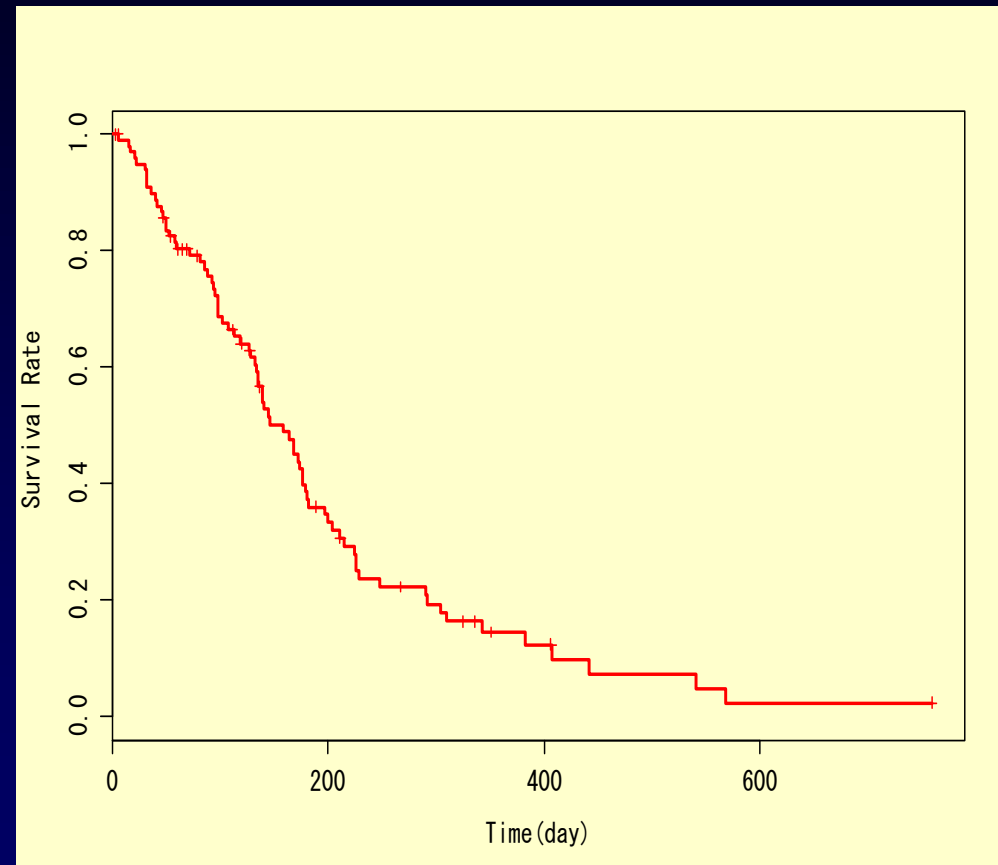
NCI-CTC ver.2.0

| | S-1/CPT群 G3/4 (%≥G3) | S-1/PTX群 G3/4 (%≥G3) |
|----------|-------------------------|-------------------------|
| 白血球減少 | 7/0 (15%) | 0/0 (0%) |
| 好中球減少 | 8/1 (19%) | 1/0 (2%) |
| 貧血 | 6/0 (13%) | 2/1 (6%) |
| 血小板減少 | 0/0 (0%) | 0/1 (2%) |
| 感染/FN | 1/0 (2%) | 0/0 (0%) |
| 下痢 | 3/0 (6%) | 1/0 (2%) |
| 悪心/嘔吐 | 2/0 (4%) | 3/0 (6%) |
| 全身倦怠感 | 2/0 (4%) | 1/0 (2%) |
| 口内炎 | 1/0 (0%) | 0/0 (0%) |
| 食欲不振 | 6/0 (13%) | 5/0 (10%) |
| クレアチニン | 0/0 (0%) | 0/0 (0%) |
| ビリルビン | 1/0 (2%) | 1/0 (2%) |
| AST(GOT) | 0/0 (0%) | 1/0 (2%) |
| ALT(GPT) | 0/0 (0%) | 2/0 (4%) |

* No treatment-related deaths (TRDs) occurred during the study

* One grade 4 cerebral infarction occurred 7 days after the completion of the 3rd course of treatment in the S-1 + CPT arm

Integrated PFS of both arms



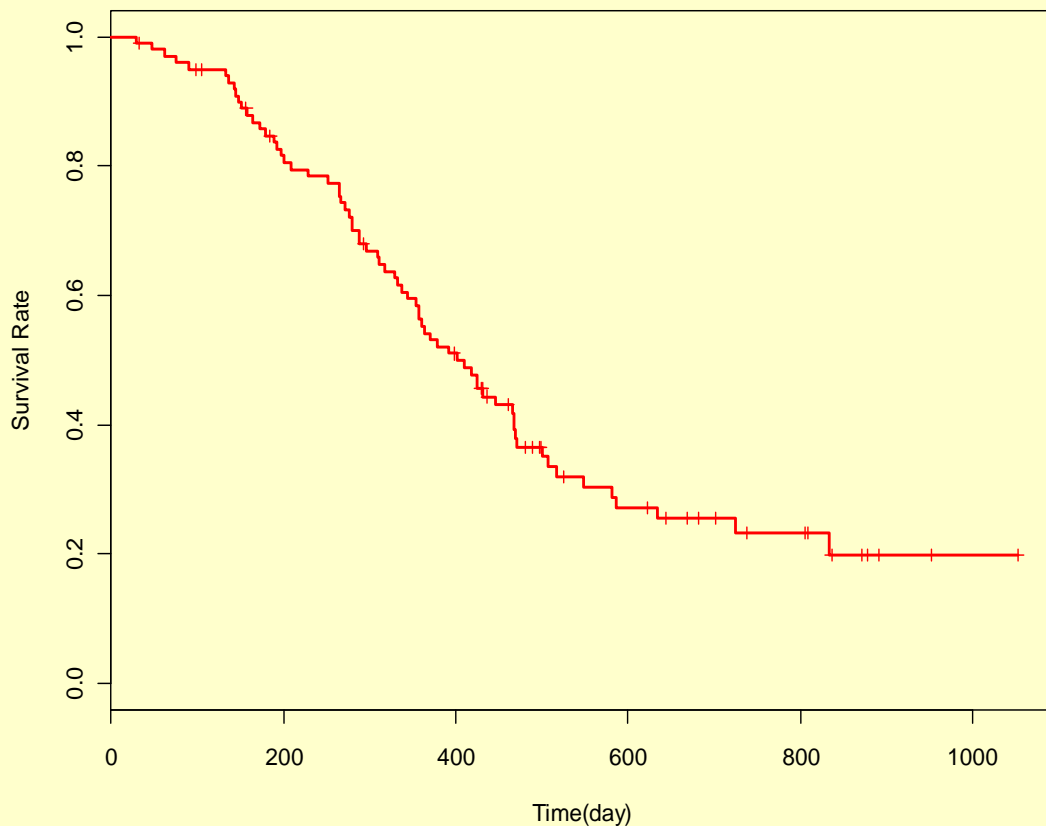
PFS (median) = 158 days
(95% CI, 133 - 180 days)

1-year PFS = 13.4 %
(95% CI, 7.3 - 24.5 %)

Follow-up is ongoing

| | |
|------------------------------|-----------------|
| Events | 75 pts |
| Censors | 26 pts |
| Median follow-up time | 128 days |

Integrated OS of both arms



OS (中央値) = 402 日
(95% CI, 354 – 470日)

1年生存率 = 54.0 %
(95% CI, 44.9 – 65.0 %)

フォローアップは継続中

| | |
|-----------------------|----------|
| Events | 68 pts |
| Censors | 33 pts |
| Median follow-up time | 370 days |

Summary

- 奏効率は、S-1+CPT併用群 33.3%、S-1+paclitaxel併用群31.4%で、共に期待奏効率50%を大きく下回る結果であった。
 - 両群とも認容性が認められたが、S-1+CPT併用群において、grade 3/4 の好中球減少 (19% vs. 2%) および貧血 (13% vs. 6%) の発現頻度が若干高かった。
 - 両群併せてのPFSは158日 (5.3ヶ月)、MSTは402日 (13.4ヶ月)であった。
-

結論

- 両群とも期待奏効率(50%)に達しなかった。
- 両群とも95%信頼区間の下限值が、閾値奏効率(30%)を大きく下回った。
- 以上の結果より、両群とも第III相試験の試験アームとして推奨できない。

参加施設

大阪成人病センター

市立堺病院

大阪医療センター

箕面市立病院

大阪医科大学

近畿大学

NTT 西日本病院

関西医科大学 瀧井病院

大阪市立大学

近畿中央病院

熊本地域医療センター

大阪船員病院

大阪中津済生会病院

・ Consulting statistician : 下川敏雄 (山梨大学工学部)