

# 進行,再発胃癌の3次治療での Paclitaxel weekly投与の安全性試験 (OGSG0602)最終報告

大阪消化管がん化学療法研究会

中江史朗<sup>1</sup>、佐藤太郎<sup>2</sup>、瀧内比呂也<sup>3</sup>、飯島正平<sup>4</sup>、岡本 渉<sup>2</sup>、  
後藤昌弘<sup>2</sup>、吉田元樹<sup>3</sup>、半田理夫<sup>4</sup>、辻仲利政<sup>5</sup>、古河洋<sup>6</sup>、

済生会中津病院外科<sup>1</sup>、近畿大学医学部腫瘍内科<sup>2</sup>、大阪医科  
大学化学療法センター<sup>3</sup>、箕面市立病院外科<sup>4</sup>、国立病院機構  
大阪医療センター外科<sup>5</sup>、市立堺病院外科<sup>6</sup>

# 背景 1

- 切除不能・再発胃癌に対する初回治療は、ASCO2007にてJCOG9912、SPRITの結果よりS-1+CDDPとなった。
- 切除不能・再発胃がんに対する化学療法は、新規薬剤の登場により、二次治療、三次治療が可能になった。
- AIOグループは胃癌に対する2nd-lineとしてのCPT - 11とBSCとを比較する第Ⅲ相試験を実施し、CPT - 11単独療法のMSTがBSCよりも有意に延長する結果が得られた(ASCO2009)。
- JCOG0407試験でフッ化ピリミジン抵抗性の胃癌腹膜転移例に対してbest available 5 - FU療法とweekly PTX療法のランダムⅡ相試験が行われ、weekly PTX療法でPFSの有意な延長を示し、耐容性も良好であった(ASCO2010)。

## 背景 2

- OGSGで実施したTSI無効例に対するPaclitaxel/5-FU併用療法は、奏効率22.2% (SDを評価した場合66.7%のClinical benefit) であり、全生存期間458日 (TTF80日) と良好な結果を確認した。TTF80日に対して全生存が458日であることから多くの症例においてサードライン化学療法が施行されていることが伺える。
- OGSG0504では同様にS-1耐性進行再発胃癌に対する二次治療としてCPT-11+CDDP併用療法の奏効率は28.6%、腫瘍制御率は71.4%、PFS166日、MSTは389日であった (ASCO2008)。

# 目的

TS-1、CPT-11を含む前化学療法歴を有する  
切除不能・再発胃癌に対する三次療法としての  
Paclitaxel weekly投与方法の認容性を検討する。

# 試験の概要

進行・再発胃癌（TS-1,CPT-11  
を含む2レジメン施行）PS0-2

登録

Paclitaxel: 80mg/m<sup>2</sup> day 1, 8, 15  
3週間投与1週間休薬 q4wks  
中止基準を満たすまで投与を継続する。

# 認容性ありと考えられる投与方法 (4週に2回の投与を目標)

	1	8	15	22	29
Paclitaxel(80 mg/m <sup>2</sup> )	▼	▼	▼		▼
Paclitaxel(80 mg/m <sup>2</sup> )	▼	▼			▼
Paclitaxel(80 mg/m <sup>2</sup> )	▼		▼		▼

# 適格基準(1)

1. 組織診および細胞診にて胃癌と確定診断されている進行・再発症例
2. 進行・再発癌に対して前化学療法としてTS-1およびCPT-11が含まれる2レジメンが施行されている症例(TS1とCPT-11の併用療法は1レジメンと考える)前治療の影響を持ち越していない症例。休薬期間は前治療により以下に定める。Paclitaxel、Docetaxelによる治療を受けていない症例。

TS-1施行例	2週間
CPT-11施行例	2週間
その他の化学療法	4週間
放射線	2週間

3. 測定可能病変の有無は問わないが副次解析項目の信頼性を確保するために測定可能病変を有する症例が望ましい。

# 適格基準(2)

4. 年齢が20歳以上の症例
5. ECOGのperformance statusが0-2の症例
6. 以下に示す主要臓器機能が十分保持されている症例
  - 白血球数 3,000/mm<sup>3</sup>以上 (day8,15 は2,000/mm<sup>3</sup>以上)
  - 好中球数 1,500/mm<sup>3</sup>以上 (day8,15 は1,000/mm<sup>3</sup>以上)
  - 血小板数 100,000/mm<sup>3</sup>以上 (day8,15 は75,000/mm<sup>3</sup>以上)
  - ヘモグロビン 8.0g/dL以上
  - AST、ALT 施設基準正常範囲上限の2.5倍以内
  - 総ビリルビン 1.5mg/dL以下
  - 血清クレアチニン 1.5mg/dL以下
7. 心電図または心エコー正常(心疾患および重篤な不整脈のない症例)
8. 治療開始日より3ヶ月以上の生存が期待できる症例
9. 本試験への参加に対し患者本人より文書での同意が得られている症例



# 評価項目

- Primary:

認容性(4週の間には2回のPaclitaxelが投与可能であること/skipが1回までを認容とする)

- 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)

# 症例設定の根拠

## 1. 認容性(治療完遂率)

治療完遂症例を1コース目のskipが1回までに留まる症例と定義。

治療完遂率(%) = 1コース目のskipが1回までに留まる症例数 / 全投薬例 × 100

## 2. 吉川らの報告によるとPaclitaxelを用いた2nd lineへの移行率は77%であり、3rd lineであることを考慮し、治療完遂症例を1コース目のskipが1回までに留まる症例と定義したことを考え、80%の完遂性を期待した。

80%に対する95%信頼区間幅を±20%以内になるように設定した場合、必要症例数は19例となる。10例の中止があった場合では完遂率は50%を割るため認容性を棄却する。ただし適格症例のみを検討対象とし脱落例はこれに含まない。不適格例、脱落例を考慮し必要症例数を22例とした。

# 患者背景(n=22)

年齢 54-82 (中央値65)

性 男/女 18/4

PS 0/1/2 3/18/1

原発切除 有/無 9/13

## 組織型

pap 1

tub1/2 12

por1/2 8

sig 1

## 肉眼型分類

0型(表在型) 1

1型(腫瘤型) 3

2型(潰瘍限局型) 10

3型(潰瘍浸潤型) 5

4型(びまん浸潤型) 3

## 前治療内容(一次)

S-1 16

S-1+CDDP 3

S-1+CPT-11 1

S-1+I-OHP 1

5-FU+CDDP 1

## 前治療内容(二次)

CPT-11 12

CPT-11+CDDP 5

CPT-11+S-1 3

CPT-11+MMC 2

# 治療経過要約

## ■ 終了理由

1. 画像検査による腫瘍の明らかな増悪 17
2. 症状、身体所見の明らかな悪化（増悪） 1
3. 有害事象との関連が否定できない理由により、患者が試験治療の中止を申し出た 3
4. 有害事象との関連が否定できる理由により、患者が試験治療の中止を申し出た 1

# 有害事象(1)

	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4 (例)	%Gr.3 <sub>≤</sub>
白血球減少	1	5	1	0	5%
好中球減少	5	5	4	0	18%
血小板減少	0	0	0	0	0%
ヘモグロビン低下	5	8	3	0	14%
G2のNEU減少を伴う感染	0	1	1	0	5%
G3-4のNEU減少を伴う感染 (臨床的に確認)	—	1	0	0	0%
G3-4のNEU減少を伴う感染 (感染巣不明)	—	—	0	0	0%

30日以内死亡: 0

# 有害事象(2)

	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4 (例)	%Gr.3≤
悪心	7	3	1	0	5%
嘔吐	2	3	1	0	5%
食欲不振	8	3	2	0	9%
倦怠感	9	5	1	0	5%
下痢	6	1	0	0	0%
便秘	2	2	1	1	9%
腹痛	1	3	1	1	9%
粘膜炎/口内炎	4	1	0	0	0%
浮腫	2	1	0	0	0%
アレルギー反応	0	0	0	0	0%

30日以内死亡: 0

CTCAE ver.3

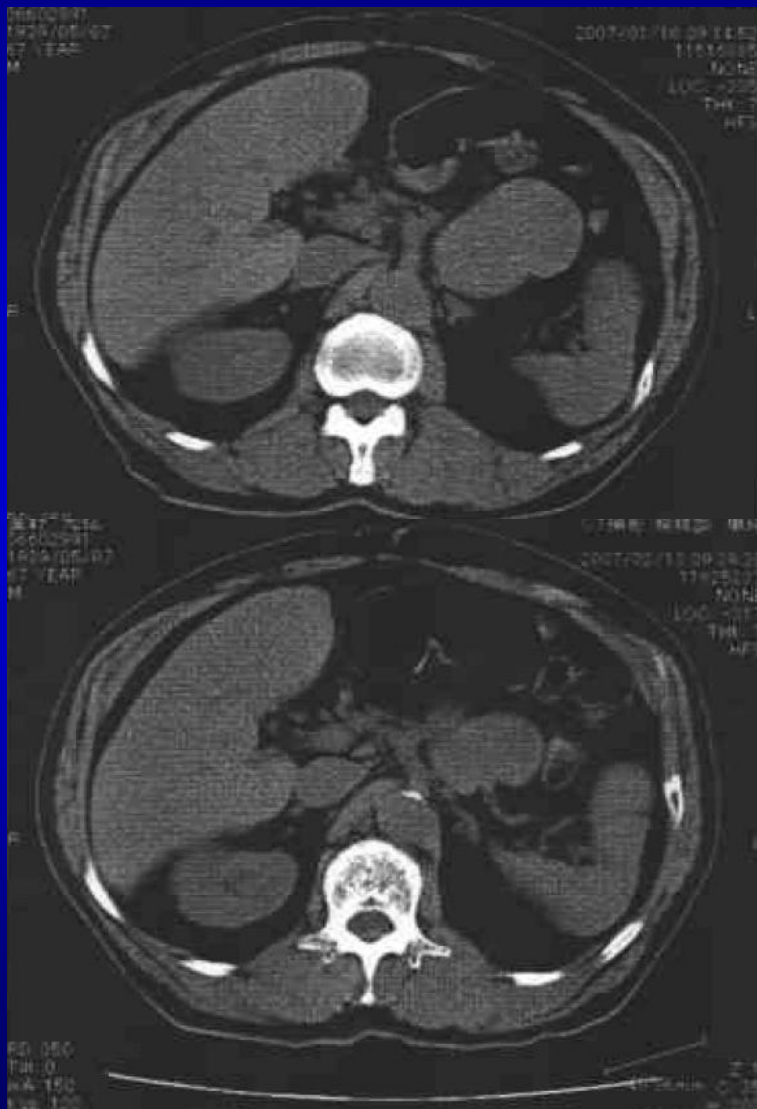
# 1コースの治療完遂率

症例数	完遂 症例	非完遂 症例	1コース完遂率 [95%信頼区間]
22	22	0	100% [84.6%-100.0%]

# 腫瘍縮小効果

対象: 22例のうち測定可能病変を有する19例

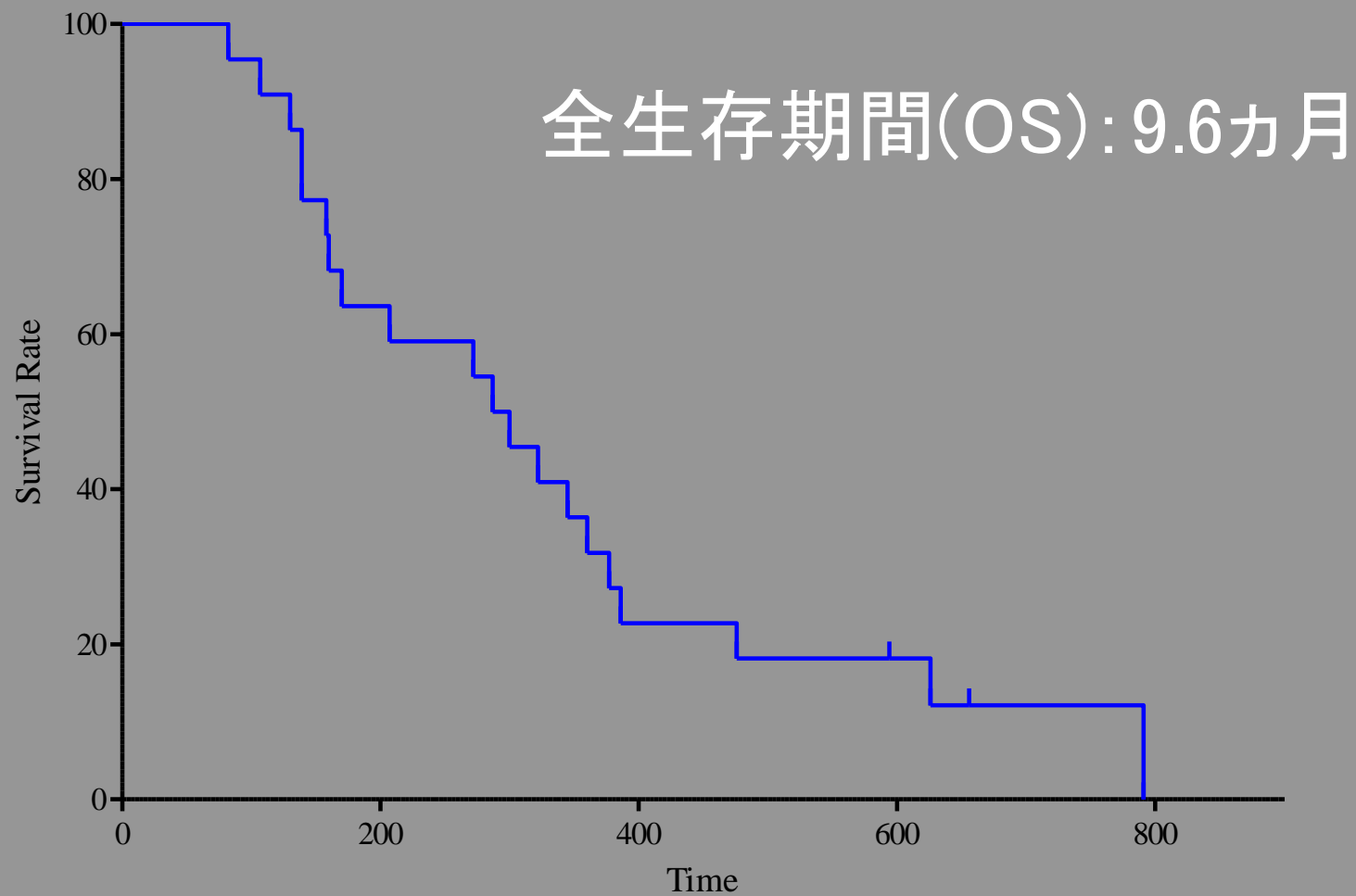
Confirmation: PRは4週間以上、  
SDは6週間以上  
の durationを要する



	19	
CR	0	
PR	5	RR=26.3%
SD	2	PR+SD=36.8%
PD	12	
NE	0	

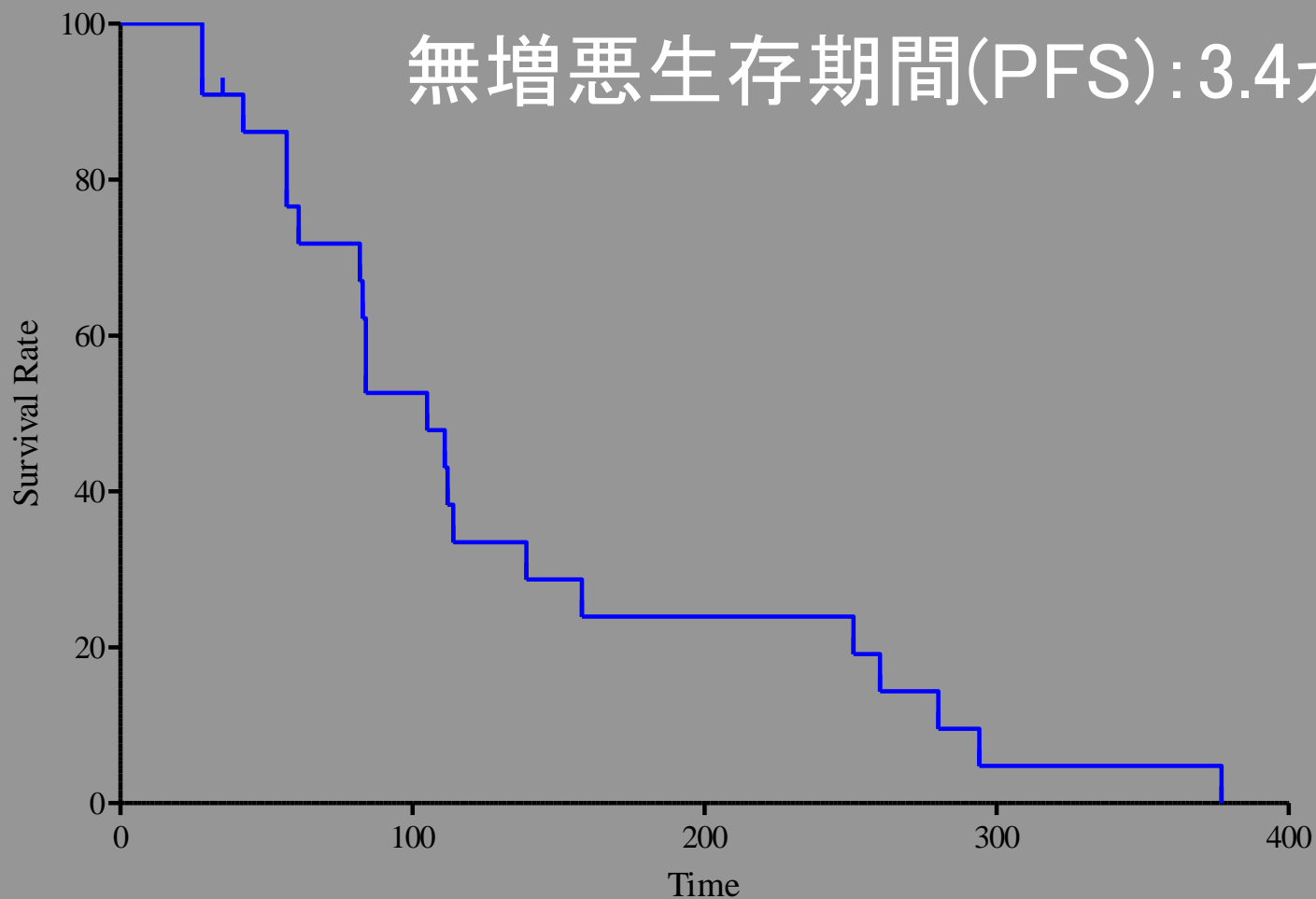
62yo Male  
Previously treated with  
TS-1, CPT-11





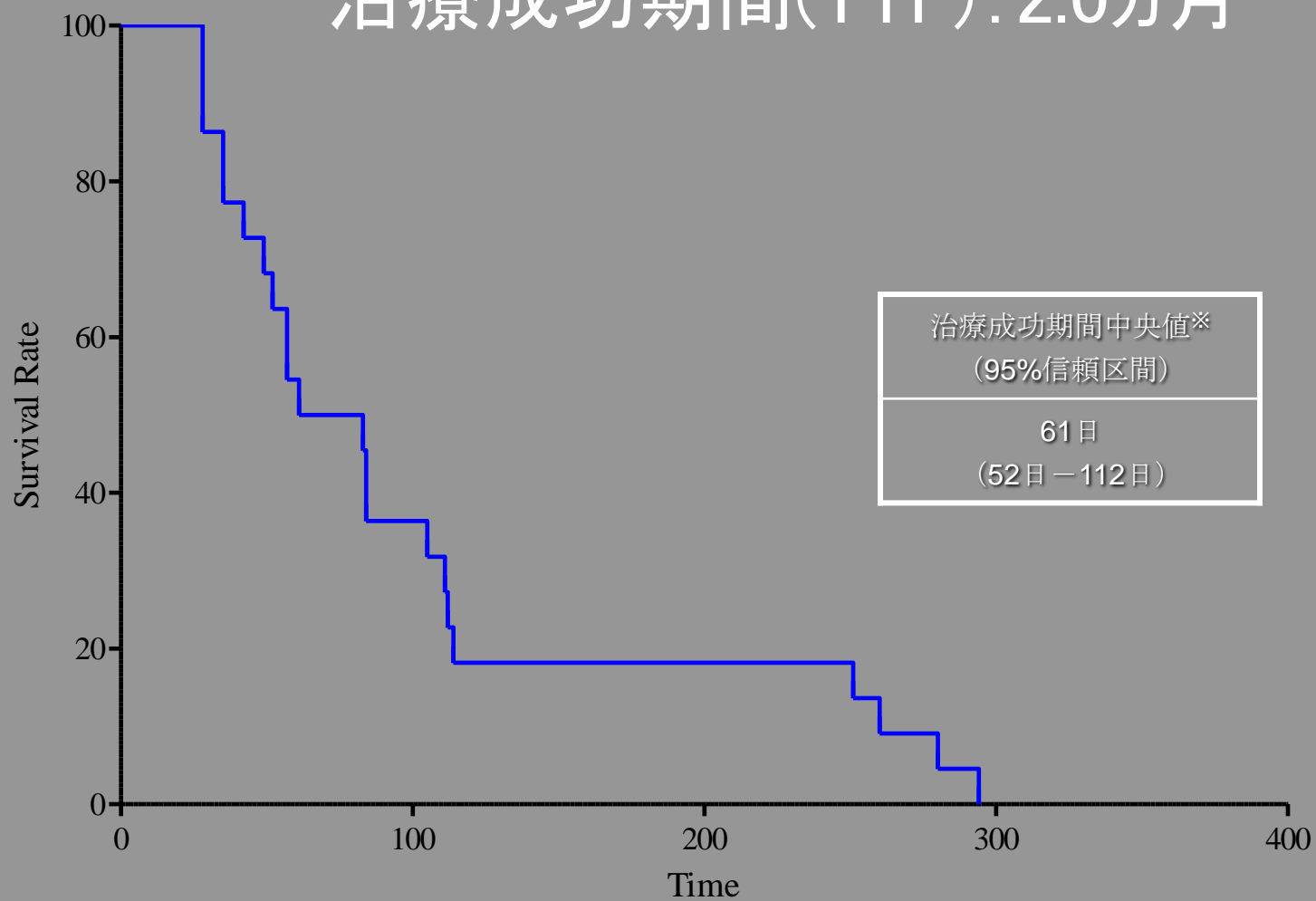
解析対象	イベント (死亡)	打ち切り例の 最長追跡期間	生存期間中央値※ (95%信頼区間)	1年生存割合 (95%信頼区間)
22例	20例	656日	294日 (170日－386日)	31.8% (17.3%－58.7%)

# 無増悪生存期間(PFS):3.4ヵ月



解析対象	イベント (死亡・増悪・中止)	打ち切り例の 最長追跡期間	無増悪生存期間中央値※ (95%信頼区間)	1年無増悪生存割合 (95%信頼区間)
22例	21例	35日	105日 (82日-251日)	4.8% (0.7%-32.4%)

# 治療成功期間(TTF): 2.0ヵ月



# 文献考察

## 胃癌既治療例に対する化学療法への報告

報告者	症例	治療法	奏効率	MST(日)
-----	----	-----	-----	--------

### CPT-11 base

Boku	15	CPT-11+CDDP	27%	JCO 1999
Ajani	32	CPT-11+CDDP	31%	150 Oncology 2002
Hamaguchi	45	CPT-11+MMC	27%	306 ASCO 2004
Kim	64	CPT-11+5-FU+LV	21%	228 Br J Cancer 2004
Thuss-Patience	21	CPT-11	0%	123 ASCO 2009

### PTX

Hironaka	38	PTX	24%	151 Gastric Cancer 2006
Koizumi	40	PTX	17.5%	254 Jpn JCO 2009
Matsuda	33	PTX	24.2%	240 Anticancer Res 2009
Kum Im	52	PTX	3.8%	165 Oncology 2009
Takiuchi	51	PTX		231 ASCO 2010

# 結語

- 切除不能・再発胃癌の3次治療に対するPaclitaxelの認容性試験を行った。
- 22例の登録がなされ、全症例が、試験治療を完遂した。
- 全体奏効率は26.3%(5/19)、PR+SDは36.8%(7/19)であった。
- 生存期間中央値は294日、無増悪生存期間の中央値は105日、治療成功期間中央値は61日であった。
- 3次治療におけるPaclitaxelのweekly投与は安全に投与可能であった。
- PS良好な患者に3次治療としてPaclitaxelのweekly投与を考慮してよいと考えられた。