

【速報】

進行・再発胃癌／胃食道接合部癌治療に対する三次治療以降における Trifluridine/tipiracil (TAS-102) のプラセボ対象二重盲検ランダム化第 III 相試験 (TAGS) に関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント

試験名： TAGS 試験

文献： Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

著者： Kohei Shitara, Toshihiko Doi, Mikhail Dvorkin, Wasat Mansoor, Hendrik-Tobias Arkenau, Aliaksandr Prokharau, Maria Alsina, Michele Ghidini, Catia Faustino, Vera Gorbunova, Edvard Zhavrid, Kazuhiro Nishikawa, Ayumu Hosokawa, Şuayib Yalcın, Kazumasa Fujitani, Giordano D Beretta, Eric Van Cutsem, Robert E Winkler, Lukas Makris, David H Ilson, Josep Tabernero

掲載雑誌： Lancet Oncol. 2018;19:1437-1448

研究資金： Taiho Oncology and Taiho Pharmaceutical

TAGS 試験のデザイン

標準的な 2 レジメン以上の化学療法（フッ化ピリミジン、プラチナ系薬剤およびタキサン系薬剤あるいはイリノテカンを含む）に対し不耐、不応になった組織学的に確定された切除不能の転移性または再発胃腺癌ないしは胃食道接合部腺癌において、標準治療であるプラセボに対する Trifluridine/tipiracil (35mg/m² 1日2回、days 1-5, 8-12、4週毎)の全生存期間における優越性を検証することを目的として日本を含む17か国で行われた二重盲検ランダム化第III相試験である。

本論文における結果の要約

2016年2月24日から2018年1月5日までに507例が登録され、Trifluridine/tipiracil群に337例、プラセボ群に170例が無作為化割り付け(2:1)された。全生存期間中央値は、Trifluridine/tipiracil群が5.7ヵ月(95%信頼区間:4.8-6.2)に対して、プラセボ群が3.6ヵ月(95%信頼区間:3.1-4.1)であり、全生存期間におけるTrifluridine/tipiracil群の優越性が検証された(ハザード比0.69、95%信頼区間:0.56-0.85、p=0.00029、片側層別log-rank検定)。Grade3以上の治療関連有害事象はTrifluridine/tipiracil群で80%(267/337例)、プラセボ群で58%(97/170例)に発現し、最も頻度が高かったのはTrifluridine/tipiracil群では好中球減少(34%)、貧血(19%)であり、プラセボ群では腹痛(9%)および全身状態悪化(9%)であった。治療関連死はTrifluridine/tipiracil群で1例(心肺停止による)、プラセボ群で1例(中毒性肝炎)に認められた。Trifluridine/tipiracilの有害事情に関して、これまで他がん種にて報告された以外の新しい情報は認められなかった。

本論文における結語

Trifluridine/tipiracil は、標準治療（2 レジメン以上の化学療法）に不応または不耐の切除不能な進行・再発胃癌または胃食道接合部癌患者の全生存期間を延長し、新たな治療選択肢となり得る。

<ガイドライン委員会のコメント>

今回の TAGS 試験において、切除不能転移性・再発の胃癌および食道胃接合部癌に対する三次治療以降での Trifluridine/tipiracil の延命効果が証明された。三次治療以降において、胃癌治療ガイドライン第5版にて推奨されているニボルマブ、イリノテカンに加えて、本剤が選択肢の一つとなり得ると考えられる。

ガイドライン委員会は、以下の観点から、三次治療以降の選択肢の一つとして Trifluridine/tipiracil を推奨する（A）。

- ① TAGS 試験において、プラセボ群に対して全生存期間における優越性が検証されていること
- ② TAGS 試験の対象の約 14%が日本人患者 [Trifluridine/tipiracil 群：46 例（14%）、プラセボ群：27 例（16%）] であり、日本人患者に対する Trifluridine/tipiracil のデータが得られていること

TAGS 試験の結果、Trifluridine/tipiracil 群の全生存期間中央値は 5.7 ヶ月と、プラセボ群と比較し有意に生存期間を延長した (1)。Trifluridine/tipiracil 群の全生存期間は、ATTRACTION-2 試験におけるニボルマブの全生存期間中央値 5.26 か月と同等であると考えられる (2)。一方、WJOG4007 試験の結果三次治療移行割合が高いことが本邦における良好な全生存期間の要因であると考えられ、イリノテカンも切除不能転移性・再発の胃癌および食道胃接合部癌に対する三次治療における標準治療薬の一つである (3)。三次治療におけるイリノテカンの大規模臨床試験の結果はないが、本邦からの後方視的研究を含む臨床研究の報告では無増悪生存期間中央値 2.3-3.2 か月、全生存期間中央値 4.0-6.6 か月と報告されており (4-6)、やはり同等の結果であると考えられる。また TAGS 試験のサブグループ解析の結果、背景因子にかかわらず Trifluridine/tipiracil 群が良好であった。有害事象の多くは、好中球減少など骨髄抑制に起因するものであり、Grade3 以上の非血液毒性の頻度は 10%未満と忍容性も高かった。

胃癌の三次治療以降において、Trifluridine/tipiracil とニボルマブ単剤療法およびイリノテカン単剤療法の 3 つのレジメンが推奨されるが、これらの薬剤の優劣は明らかでない。

以上より Trifluridine/tipiracil は三次治療として、暫定的に推奨されるレジメンであり、エビデンスレベルはニボルマブと同様に A とした。

速報の内容は、胃癌診療に影響を与える新たな臨床試験結果の論文の解説を基本としているため、該当する新たな診断・治療法の推奨度はガイドライン（冊子体）改訂までの暫

定的なものとして記載した。

文献

1. Kohei Shitara, Toshihiko Doi, Mikhail Dvorkin, Wasat Mansoor, Hendrik-Tobias Arkenau, Aliaksandr Prokharau, Maria Alsina, Michele Ghidini, Catia Faustino, Vera Gorbunova, Edvard Zhavrid, Kazuhiro Nishikawa, Ayumu Hosokawa, Şuayib Yalcın, Kazumasa Fujitani, Giordano D Beretta, Eric Van Cutsem, Robert E Winkler, Lukas Makris, David H Ilson, Josep Tabernero. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448.
2. Yoon-Koo Kang, Narikazu Boku, Taroh Satoh, Min-Hee Ryu, Yee Chao, Ken Kato, Hyun Cheol Chung, Jen-Shi Chen, Kei Muro, Won Ki Kang, Kun-Huei Yeh, Takaki Yoshikawa, Sang Cheul Oh, Li-Yuan Bai, Takao Tamura, Keun-Wook Lee, Yasuo Hamamoto, Jong Gwang Kim, Keisho Chin, Do-Youn Oh, Keiko Minashi, Jae Yong Cho, Masahiro Tsuda, Li-Tzong Chen. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461-71.
3. Shuichi Hironaka, Shinya Ueda, Hirofumi Yasui, Tomohiro Nishina, Masahiro Tsuda, Takehiko Tsumura, Naotoshi Sugimoto, Hideki Shimodaira, Shinya Tokunaga, Toshikazu Moriwaki, Taito Esaki, Michitaka Nagase, Kazumasa Fujitani, Kensei Yamaguchi, Takashi Ura, Yasuo Hamamoto, Satoshi Morita, Isamu Okamoto, Narikazu Boku, and Ichinosuke Hyodo. Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-44.
4. Takeshi Kawakami, Nozomu Machida, Hirofumi Yasui, Masahiro Kawahira, Sadayuki Kawai, Yosuke Kito, Yukio Yoshida, Satoshi Hamauchi, Takahiro Tsushima, Akiko Todaka, Tomoya Yokota, Kentaro Yamazaki, Akira Fukutomi, Yusuke Onozawa. Efficacy and safety of irinotecan monotherapy as third-line treatment for advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78:809-14.
5. Takashi Nishimura, Satoru Iwasa, Kengo Nagashima, Natsuko Okita, Atsuo Takashima, Yoshitaka Honma, Ken Kato, Tetsuya Hamaguchi, Yasuhide Yamada, Yasuhiro Shimada, Narikazu Boku. Irinotecan monotherapy as third-line treatment for advanced gastric cancer refractory to fluoropyrimidines, platinum, and taxanes. *Gastric Cancer* 2017;20:655-62.
6. Akitaka Makiyama, Kohei Arimizu, Gen Hirano, Chinatsu Makiyama, Yuzo Matsushita, Tsuyoshi Shirakawa, Hirofumi Ohmura, Masato Komoda, Keita Uchino, Kyoko Inadomi, Shuji Arita, Hiroshi Ariyama, Hitoshi Kusaba, Yudai Shinohara, Miyuki Kuwayama, Tatsuhiro Kajitani, Hisanobu Oda, Taito Esaki, Koichi Akashi, Eishi Baba. Irinotecan monotherapy as third-line or later treatment in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2018;21:464-72.