

【速報】

G-SOX試験概要および経口フッ化ピリミジン製剤＋オキサリプラチン併用療法に関する 日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント

文 献: Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer.

著 者: Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H, Hamada C, Hyodo I.

掲載雑誌: Ann Oncol. 26(1):141-8, 2015.

研究資金: ヤクルト本社

G-SOX試験のデザイン

測定可能病変を有する切除不能進行・再発胃癌(HER2検査は適格規準に含まれていない)の初回治療例を対象に、無増悪生存期間および全生存期間を主評価項目として、本邦の標準治療であるS-1＋シスプラチン併用(SP)療法(S-1 80mg/m²/day 3週内服、2週休薬、シスプラチン 60mg/m², day 8, 5週毎)に対するS-1＋オキサリプラチン併用(SOX)療法(S-1 80mg/m²/day 2週内服、1週休薬、オキサリプラチン 100mg/m², day 1, 3週毎)の非劣性を検証するオープンラベルの第Ⅲ相国内多施設共同試験である。

本論文における結果の要約

2010年1月から2011年10月に685例(SP群 342例、SOX群 343例)が登録され、不適格例や測定可能病変を持たない症例や大きくプロトコル治療から逸脱した症例などを除外した642例(SP群 324例、SOX群 318例)を治験実施計画書に適合した対象集団(Per-Protocol Set)として解析が行われた。観察期間中央値は、無増悪生存期間に対して6.9ヶ月、全生存期間に対して25.9ヶ月であった。無増悪生存期間中央値はSP群5.4ヶ月、SOX群5.5ヶ月(ハザード比1.004、95%信頼区間0.840-1.199)であり、95%信頼区間の上限は事前に設定された非劣性マージン1.3を下回った(p=0.0044)。また、最終解析では、全生存期間の中央値はSP群13.1ヶ月、SOX群14.1ヶ月、ハザード比0.969(95%信頼区間0.812-1.157)であり、95%信頼区間の上限は非劣性マージン1.15を上回った。奏効割合は、SP群52.2%、SOX群55.7%であった。安全性については、Grade 3以上の白血球減少、好中球減少、貧血、発熱性好中球減少、低ナトリウム血症の頻度がSOX群で有意に低かったが、感覚性ニューロパチーはSOX群で有意に高かった。

本論文における結語

SOX療法は、SP療法とほぼ同等の有効性を示し、概してSP療法よりも重篤な毒性が少なく、輸液を要さないなどSP療法よりも簡便な治療法である。

オキサリプラチンの切除不能進行・再発胃癌に対する適応拡大の経緯

2009年にオキサリプラチンの切除不能進行・再発胃癌に対する効能追加の要望が日本胃癌

学会から提出され、2010年1月にG-SOX試験が開始された。2014年7月、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、海外で行われたREAL-2試験¹⁾の結果が主要なエビデンスとして評価され、オキサリプラチンのシスプラチンに対する有効性での非劣性が示されていること、G-SOX試験では厳密な意味で統計学的には全生存期間におけるSOX療法のSP療法に対する非劣性は検証されなかったものの、SOX療法がSP療法に対して明確に劣る結果は得られていないことなどから、切除不能進行・再発胃癌に対する他の抗悪性腫瘍剤とオキサリプラチンとの併用投与に関する臨床的有用性が医学薬学上公知であると判断された。同年9月の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会での事前評価を受け、ヤクルト本社が同年10月に公知申請を行い、2015年3月に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果及び用法・用量が承認された。なお、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対するオキサリプラチンの用法・用量はB法:130mg/m²、3週毎であり、A法:85mg/m²、2週毎は適応外であることに注意が必要である。

ガイドライン委員会のコメント

切除不能進行・再発胃癌に対して、オキサリプラチン(B法:130mg/m²、3週毎)を含む併用化学療法として、カペシタビンとの併用(CapeOX)療法とS-1との併用(SOX)療法が、臨床試験のエビデンスに基づく治療レジメンの選択肢となり得ると考えられる。

以下の理由から、

CapeOX療法、SOX療法ともに「推奨度2」とする

なお、切除不能進行・再発胃癌に対するオキサリプラチンの適正使用についての詳細情報は本学会ホームページに掲載されている「治癒切除不能な進行・再発の胃癌の適応でエルプラット点滴静注液をご使用いただく際の留意事項について」(ヤクルト本社作成、日本胃癌学会監修、<http://www.jgca.jp/pdf/Oxaliplatin201503.pdf>)を参照されたい。

・CapeOX療法

REAL-2試験¹⁾において切除不能進行・再発胃癌におけるシスプラチンに対するオキサリプラチンの非劣性が検証された(全生存期間におけるハザード比 0.92; 95%信頼区間 0.80-1.10)ものの、エピルビシンを含む3剤併用療法が用いられていたことと、REAL-2試験には本邦からの参加はなく、本邦において切除不能進行・再発胃癌に対するCapeOX療法の有効性・安全性に関するデータがないため、「推奨度2」とした。

・SOX療法

G-SOX試験では無増悪生存期間と全生存期間ともに主たる評価項目と設定されているが、胃癌治療ガイドラインの推奨度分類では無増悪生存期間ではなく全生存期間をもっとも重要な有効性の指標と考えており、SOX療法はSP療法に対する非劣性を統計学的には検証できなかったため、SOX療法を「推奨度1」とすべきではないと考える。ただし、臨床的にはほぼ同等の有効性を示し、また重篤な有害事象の頻度が少なかったことから、SOX療法もSP療法に代替可能なレジメンと考えられるとのガイドライン委員会でのコンセンサスが得られたため、「推奨度2」とした。

・補 足

上述のように、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対するオキサリプラチンの承認用法・用量は、REAL-2 試験¹⁾に基づき、B 法: 130mg/m²、3 週毎であるが、S-1 との併用(SOX)療法に関しては G-SOX 試験で用いられた 100mg/m²、3 週毎の投与方法での臨床情報が豊富である。現時点では SOX 療法における本剤の用量として 100mg/m²、3 週毎と 130mg/m²、3 週毎のいずれが適切かという点については結論付けることは困難である。特にオキサリプラチン 130mg/m²に関しては、この用量を用いた CapeOX 療法および SOX 療法の本邦における切除不能進行・再発胃癌に対する有効性と安全性についてのデータはなく、大腸癌における使用経験しかない。胃癌の術後補助化学療法としてオキサリプラチン 130mg/m²を用いた CapeOX 療法の第 II 相臨床試験が実施されたが 2015 年 5 月現在には論文化されていない。

文 献

1. Cunningham D et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008 Jan 3; 358(1):36-46.