

【速報】

MATTERHORN 試験の概要ならびに根治切除可能な胃癌および胃食道接合部腺癌に対する周術期 デュルバルマブ+フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン、ドセタキセル (FLOT) 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

試験名： MATTERHORN 試験¹⁾

文献： Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer.

著者： Yelena Y. Janjigian, Salah-Eddin Al-Batran, Zev A. Wainberg, Kei Muro, Daniela Molena, Eric Van Cutsem, Woo Jin Hyung, Lucjan Wyrwicz, Do-Youn Oh, Takeshi Omori, Markus Moehler, Marcelo Garrido, Sulene C.S. Oliveira, Moishe Liberman, Victor C. Oliden, Elizabeth C. Smyth, Alexander Stein, Mehmet Bilici, Maria Lorena Alvarenga, Vadim Kozlov, Fernando Rivera, Akihito Kawazoe, Olivier Serrano, Eric Heilbron, Alejandra Negro, John F. Kurland, Josep Taberner, for the MATTERHORN Investigators

掲載雑誌： N Engl J Med. 2025;393:217-230. doi:10.1056/NEJMoa2503701.

研究資金： AstraZeneca

MATTERHORN 試験のデザイン

MATTERHORN 試験は、日本を含む 20 か国 147 施設で実施された国際共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化第 III 相試験である。対象は、根治切除可能な胃癌または胃食道接合部腺癌で、American Joint Committee on Cancer (AJCC) 第 8 版に基づく臨床病期 II~IVA、全身状態 (ECOG PS) 0 または 1、十分な臓器機能および骨髄機能を有し、根治手術および周術期 FLOT 療法が可能と判断された症例であった。腹膜播種または遠隔転移を有する症例、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、消化管間質腫瘍などは除外された。

患者は、デュルバルマブ 1500 mg+フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン、ドセタキセル (FLOT) 療法群またはプラセボ+FLOT 療法群に 1:1 で割り付けられた。デュルバルマブまたはプラセボは各 4 週サイクルの 1 日目に、FLOT 療法は各サイクルの 1 日目および 15 日目に投与された。術前に 2 サイクル、術後に 2 サイクルの併用療法を行い、その後、デュルバルマブまたはプラセボ単剤を 4 週ごとに最大 10 サイクル追加した。FLOT 療法の投与回数は、術前 4 回および術後 4 回であった。以下、周術期デュルバルマブ+FLOT 療法を D-FLOT 療法と記載する。

層別化因子は、地域 (アジア/非アジア)、臨床的リンパ節転移の有無、programmed death ligand 1 (PD-L1) 発現 (Tumor Area Positivity [TAP] スコア 1%以上/1%未満) であった。主要評価項目は無イベント生存期間 (EFS) であり、主な副次評価項目は全生存期間 (OS)、病理学的完全奏効割合 (pCR 割合)、手術施行割合、RO 切除割合、安全性などであった。

本論文における結果の要約

2020 年 11 月から 2022 年 9 月までに 948 例が無作為化され、474 例が D-FLOT 群、474 例がプラセボ+FLOT 群に割り付けられた。追跡期間中央値は 31.5 か月であった。原発部位は、D-FLOT 群およびプラセボ+FLOT 群で、それぞれ胃癌が 68.4%および 66.7%であり、アジア地域からの登録は両群とも 19.0%であった。

主要評価項目である EFS は、D-FLOT 群でプラセボ+FLOT 群と比較して統計学的に有意に良好であった。2 年 EFS 割合は 67.4% vs 58.5%、ハザード比 (HR) 0.71 (95%信頼区間 [95%CI] 0.58-0.86、P<0.001) であった。pCR 割合も 19.2% vs 7.2%と D-FLOT 群が高かった (相対リスク 2.69、95%CI 1.86-3.90)。

OSについては、本論文の解析時点では2年OS割合が75.7% vs 70.4%であり、D-FLOT群で数値上良好であったが、OSに割り当てられた事前規定の有意水準を満たしておらず、追加追跡が必要とされた。

安全性について、Grade 3または4の有害事象（AE）は71.6% vs 71.2%と同程度であった。免疫介在性AEは23.2% vs 7.2%であり、デュルバルマブ併用により増加した。手術遅延は10.1% vs 10.8%、術後補助療法開始遅延は2.3% vs 4.6%であり、デュルバルマブ併用により周術期管理上の大きな支障が増加する傾向は明らかではなかった。

本論文における結語

根治切除可能な胃癌・胃食道接合部腺癌に対して、周術期FLOT療法にデュルバルマブを追加することにより、FLOT療法単独と比較してEFSおよびpCRが有意に改善した。OSについては、本論文の解析時点では最終解析を待つ必要があるものの、EFSの改善は臨床的に意義のある結果であり、安全性上の懸念は認められなかった。

最終OS解析の概要²⁾

2025年9月1日をデータカットオフとする最終OS解析が、欧州臨床腫瘍学会（ESMO）Congress 2025においてLBA81として報告され、その抄録がAnnals of Oncologyに掲載された。D-FLOT療法は、FLOT療法単独と比較してOSを統計学的に有意に改善した。OS中央値はいずれの群も未到達で、HR 0.78（95%CI 0.63-0.96、P=0.021）、3年OS割合は68.6% vs 61.9%であった。また、D-FLOT療法によるOSの改善傾向は、PD-L1発現をTAPスコアで評価したTAP 1%未満およびTAP 1%以上のいずれのサブグループでも認められた。病理学的リンパ節転移陰性（ypN0）割合も58.2% vs 44.8%と、D-FLOT療法で高かった。

日本人サブグループ解析の概要^{3) 4)}

MATTERHORN試験の日本人サブグループ（86例、D-FLOT群40例）では、D-FLOT療法の2年EFS割合は84.1%（全体集団のD-FLOT群67.4%）、3年OS割合は87.5%（同68.6%）、pCR割合は17.5%（同19.2%）であった。FLOT療法単独に対するD-FLOT療法のHRは、EFSが0.32（全体集団0.71）、OSが0.25（同0.78）であり、日本人においても、全体集団と同様にデュルバルマブの上乗せ効果を示唆する結果であった。

安全性について、D-FLOT群におけるGrade 3または4のAEは85.0%（全体集団のD-FLOT群71.6%）と日本人で多く、特にGrade 3または4の好中球数減少は67.5%（同19.6%）、白血球数減少は42.5%（同5.3%）、発熱性好中球減少症は12.5%（同3.6%）であり、骨髄抑制が高度であった。なお、日本人サブグループでは、G-CSFが両群ともに約9割の症例で使用されていた。AEによる手術中止または手術遅延の明らかな増加は認めなかった。日本人サブグループは少数例を対象とした探索的解析であり、結果の解釈には留意が必要である。

<ガイドライン委員会からのコメント>

以下の観点から、ガイドライン委員会は、根治切除可能な臨床病期II～IVAの胃癌および胃食道接合部腺癌に対して、周術期D-FLOT療法*およびその後のデュルバルマブ単剤療法を推奨する。

*D-FLOT療法：デュルバルマブとフルオロウラシル/レボホリナート/オキサリプラチン/ドセタキセル（FLOT）との併用療法

- ① 日本人を含む国際共同第III相試験であるMATTERHORN試験において、FLOT療法単独と比較して、D-FLOT療法がEFSおよびOSを統計学的に有意に改善し、pCR割合も高かったこと。
- ② 全体集団において、安全性上の懸念は認められず、周術期治療として許容可能な忍容性が示されたこと。

・『胃癌治療ガイドライン 医師用 2025年3月改訂 第7版』では、根治切除可能な進行胃癌・胃食道接合部癌に対する術前化学療法・周術期化学療法について、明確な推奨は示されていない（CQ16-1）⁵⁾。その理由の一つとして、本邦の標準治療である手術先行後の術後補助化学療法に対して、術前・周術期化学療法の優越性を示す十分なエビデンスが国内では確立していなかったことが挙げられる。一方で、MATTERHORN試験は、殺細胞薬のみを用いるこれまでの臨床試験とは異なる

り、免疫チェックポイント阻害剤の上乗せを示した点で意義が大きく、根治切除可能な進行胃癌・胃食道接合部腺癌において、周術期 D-FLOT 療法が標準治療の一つになり得ると判断される。

・周術期治療の適応に関しては、臨床病期、全身状態、年齢、併存疾患、FLOT 療法の忍容性および周術期治療の完遂可能性を総合的に評価し、本邦で標準的に行われている手術先行後に病理病期に応じて術後補助化学療法を行う治療戦略とのバランスもふまえ、個々の患者に合わせて慎重に検討する必要がある。その際、周術期治療を選択する場合には、術前画像診断の限界や、臨床病期に基づく治療選択に伴う過剰治療・過小治療の可能性に留意する。一方、手術先行を選択する場合には、術後の全身状態によっては術後補助化学療法の導入・完遂が困難となる可能性に留意する。

・D-FLOT 療法では、血液学的有害事象に加えて、デュルバルマブに伴う免疫介在性有害事象にも留意する必要がある。また、日本人集団では、デュルバルマブ併用の有無にかかわらず、FLOT 療法に伴う骨髄抑制が高度であり、発熱性好中球減少症も多く認められたことから、適切な有害事象管理体制の下で治療を行う必要がある。

・本試験で使用された併用レジメンは FLOT 療法であり、FLOT 療法以外の周術期化学療法レジメンにデュルバルマブを追加した場合の有効性および安全性は確立していない。

本速報は、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) Janjigian YY, Al-Batran S-E, Wainberg ZA, et al. Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2025;393:217-230.
doi:10.1056/NEJMoa2503701.
- 2) Taberero J, Al-Batran S-E, Wainberg ZAA, et al. LBA81 Final overall survival (OS) and the association of pathological outcomes with event-free survival (EFS) in MATTERHORN: A randomised, phase III study of durvalumab (D) plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2025;36(Suppl 2).
- 3) Omori T, Kawazoe A, Yoshikawa T, et al. Durvalumab plus FLOT for gastric/gastroesophageal junction cancer in a Japanese subgroup from the MATTERHORN study. Presented at: The 98th Annual Meeting of the Japanese Gastric Cancer Association / 11th Asia-Pacific Gastroesophageal Cancer Congress; March 4, 2026; Okinawa, Japan.
- 4) Muro K, Omori T, Kawazoe A, et al. Durvalumab plus FLOT in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer in Japan: subgroup analysis of MATTERHORN. Presented at: The 23rd Annual Meeting of the Japanese Society of Medical Oncology; March 26, 2026; Yokohama, Japan.
- 5) 日本胃癌学会編. 胃癌治療ガイドライン 医師用 2025年3月改訂 第7版. 東京: 金原出版; 2025.