

【速報】

海外で行われたCLASSIC試験・国内で行われたJ-CLASSIC-PII試験および
胃癌術後補助化学療法における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

試験名 : CLASSIC 試験

文献 : Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial.

著者 : Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH; CLASSIC trial investigators.

掲載雑誌 : Lancet. 2012 Jan 28;379(9813):315-21.

研究資金 : Roche、Sanofi -Aventis

CLASSIC試験のデザイン

D2リンパ節郭清を伴う治癒切除術を受け組織学的に確認されたStage II - IIIB (AJCC/UICC 第6版) 胃腺癌患者を術後6週以内に登録し、手術単独と比較してカペシタビン (2000mg/m²/日、1-14日、3週毎) +オキサリプラチン (130mg/m²、3週毎) 併用 (CapeOX) 療法による術後補助化学療法 (8サイクル) の無病生存期間における優越性 (期待ハザード比0.75、両側αエラー0.05、パワー80%) を検証した無作為化非盲検の多施設共同第Ⅲ相比較試験である。

本論文における結果の要約

2006年6月から2009年6月の間に1035例 (手術単独群 515例、CapeOX群 520例) が登録された。患者背景に偏りはなく、両群ともに年齢の中央値は56歳、病期は49-51%がStage II、36-37%がStage IIIA、13-14%がStage IIIBであった。計257のイベントが発生した時点 (観察期間中央値約34か月) で予定されていた中間解析がなされ、その結果が早期公表された。無病生存期間におけるハザード比は0.56 (95%信頼区間 0.44-0.72、 $p<0.0001$)、3年無病生存割合は手術単独群59%、CapeOX群74%であり、3年生存割合は手術単独群78%、CapeOX群83%であった (ハザード比0.72、95%信頼区間 0.52-1.00、 $p=0.0493$)。346例 (67%) が予定の8サイクルの化学療法を完遂した。しかし、167例 (32%) /163例 (32%) においてカペシタビン/オキサリプラチンの減量を要した。平均相対薬物強度は、カペシタビン68.2%、オキサリプラチン74.3%であった (J-CLASSIC-PII試験の論文より引用)。追跡不能もしくは治療未実施の61例を除外した974例 (手術単独群 478例、CapeOX群 496例) において安全性が解析され、CapeOX群の56%にGrade 3以上の有害事象を認めた。5%以上の頻度で認められたGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症 (22%)、血小板減少症 (8%)、嘔気 (8%)、食欲不振 (5%)、嘔吐 (7%)、疲労 (5%) であり、50例 (10%) の症例が有害事象のため化学療法を中止した。

本論文における結語

CapeOX療法は、D2リンパ節郭清を伴う治癒切除術後の胃癌症例における術後補助化学療法の新たな治療選択肢である。

補足 : CLASSIC試験における5年経過観察後の結果

CLASSIC試験の5年経過観察後 (観察期間中央値約62か月) の結果が報告されている¹⁾。5年生存割合は、手術単独群69%、CapeOX群78% (ハザード比0.66、95%信頼区間 0.51-0.85、 $p=0.0015$) であった。全生存期間におけるサブセット解析では、組織学的病期Stage II/IIIA /IIIBのハザード比 (95%信頼区間) は、それぞれ0.54 (0.34-0.87) /0.75 (0.52-1.10) /0.67 (0.39-1.13) であった。

試験名 : J-CLASSIC-II 試験

文献 : Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin after D2 gastrectomy in Japanese patients with gastric cancer: a phase II study.

著者 : Fuse N, Bando H, Chin K, Ito S, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Terashima M, Kawashima Y, Fukunaga T, Gotoh M, Emi Y, Yoshida K, Oki E, Takahashi S, Kuriki H, Sato K, Sasako M.

掲載雑誌 : Gastric Cancer. 2016 Mar 8. [Epub ahead of print]

研究資金 : Chugai, Yakult

JCLASSIC-II試験のデザイン

D2リンパ節郭清を伴う治癒切除を受け組織学的に確認されたStage II/III（胃癌取扱い規約14版、T1、T3N0、T4bN1/N2/N3を除く）の胃癌患者を対象として、CLASSIC試験にて有効性が証明されたCapeOX療法による術後補助化学療法（8サイクル）の国内での安全性を確認するための第II相臨床試験である。適格規準およびCapeOX療法の用法・用量や治療変更規準は、CLASSIC試験と同様であった。プライマリーエンドポイントは相対薬剤強度（スケジュール延期を考慮せず8サイクルまでに投与される予定の薬物総投与量に対する実際の総投与量の比）であり、CLASSIC試験と同等であることを示すために、CLASSIC試験での相対薬剤強度をACTS-GC試験の対象患者の年齢分布で調整して計算されたカペシタビン63.4%、オキサリプラチン69.4%を閾値として、実際に得られた平均相対薬剤強度がこれらの閾値を超えるかどうかを検討された。80%の検出力を確保するために登録予定症例数は100例であった。また、治療完遂割合、安全性、1年無病生存率も検討された。

本論文における結果の要約

2012年7月から2013年7月の間に国内の12施設から100例が登録された。年齢の中央値は62歳であり、病期（AJCC/UICC第6版）は、Stage II/IIIA/IIIB/IVがそれぞれ50/25/13/12例であった。76例（76%）が予定の8サイクルの化学療法を完遂した。しかし、カペシタビンとオキサリプラチンがそれぞれ78例（78%）、66例（66%）において減量され、そのうちの19例（19%）では途中でオキサリプラチンが中止されていた。術後補助化学療法を中止した24例の理由は、有害事象/再発/患者拒否/その他が11/5/5/3例であった。65歳未満や幽門側胃切除術の症例の方が、65歳以上の高齢者や胃全摘術の症例よりも完遂率が高い傾向であった。平均相対薬剤強度は、カペシタビン67.2%（95%信頼区間 61.9–72.5）、オキサリプラチン73.4%（95%信頼区間 68.4–78.4%）であり、いずれも上記の閾値を上回った。Grade 3以上の有害事象が71例（71%）で観察され、10%以上の頻度で認められたGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症（33%）、食欲不振（17%）、末梢神経障害（14%）、嘔気（10%）であった。高齢者および胃全摘症例の方が有害事象の頻度が高い傾向を認めた。1年無病生存割合は全体で86%であった。

本論文における結語

国内におけるCapeOX療法による胃癌術後補助化学療法の安全性・忍容性は、CLASSIC試験と同等であった。本試験およびCLASSIC試験を合わせると、CapeOX療法は日本人においても胃癌術後補助化学療法の選択肢の一つであると考えられる。

試験名：なし

文献：Phase II study of adjuvant chemotherapy of S-1 plus oxaliplatin for patients with stage III gastric cancer after D2 gastrectomy.

著者：Shitara K, Chin K, Yoshikawa T, Katai H, Terashima M, Ito S, Hirao M, Yoshida K, Oki E, Sasako M, Emi Y, Tsujinaka T

掲載雑誌：Gastric Cancer. 2015 Dec 1. [Epub ahead of print]

研究資金：Yakult

試験のデザイン

本試験は、D2以上のリンパ節郭清を伴う治癒切除を受け組織学的に確認されたStage III（胃癌取り扱い規約14版、遺残度R0、T4bN2/N3を除く）胃癌症例において、S-1（80mg/m²/日、1-14日、3週毎）＋オキサリプラチン（2コース目以降、100mg/m²、3週毎）併用（SOX）療法による術後補助化学療法（8サイクル）の安全性と忍容性を検討することを目的に施行された。プライマリーエンドポイントは8サイクルまでの治療完遂（オキサリプラチンが中止されていても可）割合であり、ACTS-GC試験²⁾の完遂割合77.9%、CLASSIC試験での完遂割合67%を参考にし、実際に得られた完遂割合の点推定値が72%を超えることを期待し、95%信頼区間の幅が25%未満になるように若干の脱落例を考慮して症例数（60例）が設定された。

本論文における結果の要約

2013年7月から2014年2月の間に国内の11施設から63例が登録されたが、同意撤回のため1例が解析から除外された。年齢の中央値は64.5歳であり、胃癌取り扱い規約によるStage IIIA/IIIB/IIICがそれぞれ17/22/23例であった。46例が予定の8サイクルの化学療法を完遂し、完遂割合は74.2%（95%信頼区間61.5-84.5）であり、44例（71%）でオキサリプラチンの投与も完遂した。しかし、26例（41.9%）においてS-1が減量され、37例（61.7%）においてオキサリプラチンが減量されていた。術後補助化学療法を中止した16例の理由は、有害事象によるコース再開延期／再発／患者拒否／担当医判断が7/2/4/3例であった。スケジュール延期を考慮せず投与総量からみた平均相対投薬強度は、S-1では77.2%、オキサリプラチンでは71.2%であった。Grade 3以上の有害事象が62.9%の症例に観察され、10%以上にみられたGrade 3以上の有害事象は好中球減少症（32.3%）であった。65歳以上と未満の症例でS-1およびオキサリプラチンの平均相対薬物強度には差がなかったが、胃全摘症例の方が幽門側胃切除症例よりも平均相対薬物強度は低い傾向にあった。

本論文における結語

Stage III胃癌に対するSOX療法による術後補助化学療法はマネージメント可能であり、適切な減量や延期することにより安全に実施可能であった。

ガイドライン委員会からのコメント

CLASSIC 試験および J-CLASSIC-PII 試験の結果を受けて、本邦において 2015 年 11 月にカペシタビンおよびオキサリプラチンが胃癌術後補助化学療法で使用可能となった。これまで胃癌治療ガイドラインでは、ACTS-GC 試験^{2,3)}に基づいた S-1 単剤の 1 年間投与が推奨度 1 の術後補助化学療法とされていたが、選択肢が増えたことになる。S-1 単剤療法および CapeOX 療法はいずれも、本邦の胃癌術後補助化学療法において「推奨される治療法」である。

ただし、術後補助化学療法における S-1 単剤療法と CapeOX 療法または SOX 療法を直接比較した試験はなく、現場ではこれらの優劣についての間接比較やサブセット解析に基づいて病期や組織型（分化度）による使い分けが議論されている。しかし、サブセット解析自体が検証的なものではなく、さらにそれを用いた試験間での間接比較は「推測や考察でしかない」ことを十分意識する必要がある。すなわち、現時点で S-1 単剤療法と CapeOX または SOX 療法を使い分ける明確な基準は存在せず、リスク・ベネフィットを考慮した使い分けは今後の重要な検討課題である。

現時点では胃癌術後補助化学療法としての CapeOX 療法および SOX 療法の本邦における長期成績の報告はない。治癒を目的とする術後補助化学療法においては、延命を目的とする緩和的化学療法と異なり、長期成績を含めたリスク・ベネフィットを考慮した慎重な判断が必要である。SOX 療法には比較試験の結果がないため、エビデンスレベルは CapeOX 療法の方が高い。

また、オキサリプラチン併用によって副作用が増強する可能性に留意する必要がある。J-CLASSIC-PII 試験では、プライマリーエンドポイントである平均相対薬剤強度は事前に設定された閾値を超えたものの、カペシタビン、オキサリプラチンともに 2/3 以上の症例で減量が必要であった。これは SOX 療法でも同様であった。このように、術後補助化学療法においてオキサリプラチンを併用する際には、副作用に十分に注意し適宜減量する必要がある。また、本邦の実臨床では高齢者の割合が CLASSIC 試験の登録例より高いことが予想されるが、高齢者では副作用の頻度が高く忍容性が低い可能性があることに注意が必要である。

推奨度について

胃癌治療ガイドライン第 4 版では、推奨度を下記のように定義した。

推奨度 1：推奨されるレジメン

全生存期間をエンドポイントにおいた第Ⅲ相試験で優越性、もしくは非劣性が証明されたレジメンのうち、国内での十分なデータがあり、推奨度 1 としてコンセンサスの得られたもの。

推奨度 2：選択可能なレジメン

第Ⅲ相試験で優越性もしくは非劣性が証明されたが、推奨度 1 とするには十分なコンセンサスが得られていないもの、または第Ⅱ相試験で臨床的有用性が示唆されたレジメンのうち、推奨度 2 としてコンセンサスの得られたもの。

推奨度 3：推奨されないレジメン

第Ⅲ相試験の主評価項目で優越性や非劣性が証明できなかったレジメン、あるいは臨床的有用性や国内での十分な安全性のデータが示されていないレジメン。

また、【速報】 RAINBOW 試験と REGARD 試験の概要ならびに進行胃癌治療におけるラムシルマブに関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメントでは、以下の推奨度を適応した。

推奨度 1：推奨されるレジメン

全生存期間をエンドポイントにおいた第Ⅲ相試験で優越性もしくは非劣性が証明されたレジメンのうち、国内での十分なデータがあり、「最も適切なレジメン」であるとのコンセンサスが得られたため推奨されるレジメン

推奨度 2：選択可能なレジメン

第III相試験で優越性もしくは非劣性が証明された、または、第II相試験で臨床的有用性が示唆されたことにより、「適切なレジメン」としてコンセンサスが得られたため選択可能なレジメン

推奨度3：推奨されないレジメン

第III相試験の主要評価項目で優越性や非劣性が証明されていない、あるいは臨床的有用性や国内でのデータが十分に示されていないため推奨されないレジメン

これらの推奨度は、エビデンスレベルの高さとコンセンサスの強さを合わせて本学会が独自に設定したものであるが、さまざまな臨床試験を経て登場する新しい治療法に対してこれらの定義をあてはめることは困難になってきた。本ガイドライン作成委員会では、2017年に出版予定の第5版に向けてより普遍的に対応可能な推奨方法を検討中である。

本邦の実地医療における胃癌術後補助化学療法にとって、S-1単独療法およびCapeOX療法はいずれも「推奨される治療法」であることは明らかである。現時点でこれらの比較や使い分けについて明言することは困難であるが、個々の患者のリスクや全身状態を考慮して、両療法のリスク・ベネフィットを考察し、サブセット解析の信頼度も含めて十分な説明をしたうえで、患者の同意を得て治療法を決定することが求められる。

胃癌治療ガイドライン第4版の推奨度の定義に従うと、S-1単独療法は「推奨度1」であり、国内における効果についてデータのないCapeOX療法は「推奨度2」となる。しかし、これが両者の優劣あるいは選択順を示すと解釈される危険性がある。一方、国内での十分なデータのないCapeOX療法をS-1単独療法と同等の推奨度1とすることには慎重にならざるを得ない。ラムシルマブについての速報で定義した推奨度では、パクリタキセルとラムシルマブの併用療法を「推奨度1：最も適切なレジメン」とした。しかし、胃癌術後補助化学療法において「最も適切なレジメン」をS-1単独療法またはCapeOX療法のいずれか1つに限定することは不適切である。

以上より、本速報ではあえてCapeOX療法の推奨度については言及しないこととした。胃癌治療ガイドライン第5版では、適切な表現で両治療法を推奨する予定である。

文 献

1. Noh SH, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1389-96
2. Sakuramoto S, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1810-20
3. Sasako M, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 20;29(33):4387-93