

【速 報】

病理学的病期 III (pStage III) 胃癌に対する術後補助化学療法における S-1+ドセタキセル療法と S-1 単独療法の無作為化第 III 相試験 (JACCRO GC-07)、および pStage II 胃癌に対する術後補助化学療法における S-1 単独療法 8 サイクルと 4 サイクルの無作為化第 III 相試験 (JCOG1104) 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： JACCRO GC-07 試験

文献題名： Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial

著者： Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, Ichikawa W, Kakeji Y, Sano T, Nagao N, Takahashi M, Takagane A, Watanabe T, Kaji M, Okitsu H, Nomura T, Matsui T, Yoshikawa T, Matsuyama J, Yamada M, Ito S, Takeuchi M, Fujii M.

掲載雑誌： J. Clin. Oncol. 2019 Mar 29; JCO1801138 [Epub ahead of print]

本試験のデザイン：

治癒切除が行われた pStage III 胃癌の術後補助化学療法として、日本やアジアの標準治療である S-1 単独療法に対する S-1+ドセタキセル併用療法の無再発生存率における優越性を検証する無作為化第 III 相試験である。

本論文の結果の要約：

D2 以上のリンパ節郭清を伴う R0 切除術が実施された pStage III 胃癌症例を、S-1+ドセタキセル群 (454 例) と S-1 群 (459 例) に無作為に割り付けた。投与スケジュールは、S-1+ドセタキセル群では 1 コース目は S-1 を朝食後・夕食後に 14 日間連日投与し、その後 7 日間休薬する。2 コースよりドセタキセル 40 mg/m² を 3 週に 1 回 (Day1)、S-1 を朝食後・夕食後に 14 日間連日投与し、その後 7 日間休薬する。この S-1+ドセタキセルを 1 コースとし、2 コースより 7 コースまで計 6 コース (18 週間) 投与する。8 コース以降は、S-1 を朝食後・夕食後に原則として 28 日間連日投与し、その後 14 日間休薬する。これを 1 コースとし、手術 1 年後まで繰り返す。一方 S-1 群は S-1 を朝食後・夕食後に 28 日間連日投与し、その後 14 日間休薬する。これを 1 コースとし、手術 1 年後まで繰り返す。主要評価項目は無再発生存期間であり、3 年無再発生存率において、

S-1 群(62%)に対して S-1+ドセタキセル群が 7%上回ることを期待した。216 イベントが生じた時点での 2 回目の中間解析において、3 年無再発生存率は S-1 群 の 50%に対して、S-1+ドセタキセル群が 66%であり、無再発生存期間における S-1+ドセタキセル群の優越性が示された (ハザード比 0.632、99.99%信頼区間: 0.400–0.998、 $P<0.001$ 、層別ログランク検定)。この結果に基づき、効果安全性委員会から試験の中止が勧告され、本試験は中止された。Grade 3 または 4 の治療関連有害事象は、S-1+ドセタキセル群と S-1 群で、白血球減少 (22.6% vs. 2.0%)、好中球減少 (38.1% vs. 16.1%) と、S-1+ドセタキセル群でより多く観察されたが、いずれも管理可能であった。

本論文の結語：

D2 リンパ節郭清を伴う R0 切除後の pStage III 胃癌に対して、S-1+ドセタキセル療法は新たな標準術後補助化学療法として推奨される。

試験名： JCOG1104 (OPAS-1) 試験

文献題名： Four courses versus eight courses of adjuvant S-1 for patients with stage II gastric cancer (JCOG1104 [OPAS-1]): an open-label, phase 3, non-inferiority, randomized trial

著者： Yoshikawa T, Terashima M, Mizusawa J, Nunobe S, Nishida Y, Yamada T, Kaji M, Fukushima N, Hato S, Choda Y, Yabusaki H, Yoshida K, Ito S, Takeno A, Yasuda T, Kawachi Y, Katayama H, Fukuda H, Boku N, Sano T, Sasako M

掲載雑誌： Lancet Gastroenterology Hepatology 4, 208-216, 2019

研究資金： 日本医療研究開発機構、厚生労働省、国立がん研究センター

本試験のデザイン：

背景：治癒切除が行われた pStage II 胃癌の術後補助化学療法として、1 年間の S-1 単独療法 (8 サイクルに相当) が日本やアジアの標準治療である。生存成績を悪化させずに S-1 の投与期間を半年間 (4 サイクル) に短縮することができるかどうかは明らかではない。本試験の目的は、治癒切除後の pStage II 胃癌患者における術後 S-1 補助化学療法として、8 サイクルに対する 4 サイクルの無再発生存期間における非劣性を検証する無作為化第 III 相試験である。

本論文の結果の要約：

治癒切除後の pStage II 日本人胃腺癌患者（20-80 歳）が 59 施設から 590 例登録され、S-1 単独療法 8 サイクル群（295 例）と同 4 サイクル群（295 例）に 1:1 に無作為化割り付けされた。層別化因子は施設、病期（IIA vs. IIB）、年齢（70 歳未満 vs. 70 歳以上）、術式（網嚢切除を伴う開腹胃切除術 vs. 網嚢切除を伴わない開腹胃切除術 vs. 腹腔鏡下胃切除術）であった。S-1（80 mg/m²/日）4 週投与、2 週休薬を 1 サイクルとした。主要評価項目は ITT 集団における無再発生存期間であり、ハザード比の非劣性限界を 1.37 とした。528 例（89%）を対象とした第 1 回中間解析にて、4 サイクル群の 8 サイクル群に対するハザード比の点推定値は 2.52（95%信頼区間（CI）1.11-5.77）であった。これは予め定められた非劣性限界を越えており、最終解析において非劣性が検証される可能性は 2.9%と予測されたため、本試験は無効中止となった。3 年無再発生存割合は 8 サイクル群 93.1%（95%CI 87.8-96.1）、4 サイクル群 89.8%（95%CI 84.2-93.5）。最も高頻度の Grade 3-4 の有害事象である好中球減少は、8 サイクル群 46 例（16%）、4 サイクル群 51 例（17%）に認められた。

本論文の結語：

pStage II 胃癌に対する標準的な術後補助化学療法は、1 年間の S-1 単独療法である。

ガイドライン委員会からのコメント

D2 リンパ節郭清を伴う R0 切除後の pStage III 胃癌に対する術後補助化学療法として、S-1+ドセタキセル療法を推奨する（A）。

pStage II 胃癌に対する術後補助化学療法として、1 年間の S-1 単独療法を推奨する（A）。

1. 日本人患者を対象として実施された JACCRO GC-07 試験において、R0 切除後 pStage III 胃癌の術後補助化学療法として、日本やアジアの標準治療の一つと位置づけられている S-1 療法群に対して無再発生存期間における優越性が示された。一方、S-1+ドセタキセル療法において、治療関連有害事象、特に血液毒性は明らかに頻度が高いため、本療法の実施にあたっては全身状態や合併症などを踏まえて適応を検討し、治療期間中の慎重な観察と支持療法が必要である。

2. 本邦におけるこれまでの標準的な術後補助化学療法の一つである S-1 療法は、国内で実施された ACTS-GC 試験 (1)により有効性が検証された。ACTS-GC 試験の副次的評価項目であった 3 年無再発生存率は、S-1 群と手術単独群において 72.2% (95% CI, 67.9-76.4)、59.6% (95% CI, 54.9-64.3) であった。S-1 群の病期別の 3 年無再発生存率は、Stage IIIA 69.1%、Stage IIIB 44.8% であった。(患者背景の内訳は、胃癌取扱規約第 13 版における Stage II 44.6%、IIIA 32.1%、IIIB 10.2%)。

JACCRO GC-07 試験の 3 年無再発生存率は S-1 療法群で 50% であり、ACTS-GC 試験の結果と比べると低かった。なお、JACCRO GC-07 試験では胃癌取扱規約第 14 版における Stage III を対象としており、ACTS-GC 試験と患者背景が異なっているため、JACCRO GC-07 試験と ACTS-GC 試験の S-1 群の治療成績を比較する際には、注意を要する。

3. JACCRO GC-07 試験では予定された中間解析の結果、無再発生存期間における S-1+ドセタキセル療法の S-1 療法に対する優越性が統計的に認められたため、試験中止され結果が公表されたが、副次的評価項目である全生存期間は層別ログランク検定で $p=0.13$ と両群間に有意差を認めなかった。再発イベント数 216 例時点での解析結果であるため、全生存期間の評価にはさらに観察の継続が必要である。このように全生存期間における S-1+ドセタキセル療法の意義は結論できないが、複数の試験に基づくメタアナリシスにより術後補助化学療法の臨床試験では、無再発生存期間におけるハザード比と全生存期間のハザード比は高い相関が報告されている (3)。今回、主要評価項目である無再発生存期間において明らかな優越性が早期に示されたことから、pStage III 胃癌の術後化学療法を受ける患者の利益を鑑み、暫定的に推奨できるレジメンとして、上述のとおり委員会のコメントとした。

4. 韓国を中心に実施された CLASSIC 試験においてカペシタビン+オキサリプラチン (CapeOX) 療法の有用性が検証され (2)、本邦での忍容性も確認されたことから、CapeOX 療法も術後補助化学療法の標準治療として推奨されている。CapeOX 療法と S-1 療法の、手術単独と比べた無再発生存期間 (無病生存期間) の病期毎のハザード比は、進行した病期においては CapeOX 療法がより良好に見える (pStage IIIA/IIIB [TNM 分類第 6 版]の無増悪生存期間の手術単独群と比較したハザード比は S-1 療法では 0.629/0.712、CapeOX 療法では 0.61/0.52)。第 5 版の胃癌治療ガイドラインでは、両療法を直接比較した臨床研究はないため、いずれがより有効かは明らかでないとしたが、同様に S-1+

ドセタキセル療法と CapeOX 療法との直接比較した臨床研究もないため、これらの併用療法のいずれがより有効かについては現時点では結論できない。治療選択にあたっては、予想される有害事象などを勘案した症例毎の決定が求められる。今後、病期に応じたより適切な術後補助化学療法レジメンが明らかになるよう研究の推進が期待される。

5. 日本人患者を対象として実施された JCOG1104 試験では、pStage II 胃癌の術後補助化学療法として、日本やアジアの標準治療の一つと位置づけられている 1 年間（8 サイクル相当）の S-1 単独療法群に対して、投与期間を短縮した S-1 単独療法 4 サイクル群の無再発生存期間における非劣性を検証した。しかし中間解析において、主要評価項目である無再発生存期間の非劣性は示されず、4 サイクル群のハザード比の点推定値は 2.52（95% CI 1.11-5.77）と大きく下回る結果となった。また有害事象でも両群間に明らかな差はみとめられなかった。従って、pStage II 胃癌においても術後補助化学療法期間の短縮は適切ではないと結論され、1 年間の S-1 単独療法が標準治療法と位置づけられる。

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. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357:1810-20, 2007.
2. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 379: 315-21, 2012.
3. Oba K, Paoletti X, Alberts S, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 105: 1600-7, 2013.