総括報告書（増補版）

JCOG1002:「高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前 Docetaxel + CDDP + S-1 の第 II 相試験」

2019 年 1 月 7 日

研究事務局:伊藤 誠二　愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部
薬物療法研究事務局:高張 大亮　がん研究会有明病院 消化器内科
研究代表者:佐野 武　がん研究会有明病院 院長
グループ代表者:寺島 雅典　静岡県立静岡がんセンター 胃外科

0. 試験概要

試験の目的:術前治療なしでは根治切除が困難か、根治切除が行えても予後がきわめて不良な高度リンパ節転移を有する胃癌に対する、術前化学療法としてのドセタキセル（DOC）＋シスプラチン（CDDP）＋S-1 併用療法の有効性と安全性を評価する。

対象:術前 CT にて、以下のいずれかを満たす病変を認める胃癌。腹膜播種を含め他の遠隔転移がない。年齢 75 歳以下。PS0-1。

①大動脈周囲の No.16a2/16b1*

②Bulky リンパ節**

③No.16a2/16b1 と Bulky リンパ節の両方

* 大動脈周囲の No.16a2/16b1:最大径（長径）10 mm 以上のリンパ節が存在するもの

** Bulky リンパ節:腹腔動脈・総肝動脈・脾動脈・固有肝動脈周囲もしくは上腸間膜静脈前面に、長径 1.5 cm 以上のリンパ節が 2 個以上互いに接して存在しているか、単独もしくは多数個の大小リンパ節が集塊を形成し全体の長径が 3.0 cm 以上のリンパ節が存在するもの

治療の概要:術前に DOC＋CDDP＋S-1 による化学療法を 2 コース（ないし 3 コース）施行し、その後 D2 郭清に大動脈周囲郭清を加えた拡大根治手術を行う。手術により組織学的な腫瘍遺残度が R0 であった場合、S-1 による 1 年間の術後補助化学療法を行う。

primary endpoint　術前化学療法の奏効割合（RECIST）

secondary endpoints　3 年生存割合、5 年生存割合、根治切除割合、手術までの治療完遂割合、術後補助化学療法までの治療完遂割合、組織学的奏効割合、有害事象発生割合

予定登録数:50 名、登録期間:2.5 年間、追跡期間:登録終了後 5 年

1. 背景

胃癌の治癒には根治切除が必須であり、遠隔転移を伴う患者では、多くの場合根治切除は困難で、予後が不良である。一方、遠隔転移がなくても高度リンパ節転移を伴う病態においては、手術範囲よりも遠位に微小転移を伴う場合が多く、たとえリンパ節郭清範囲を広げた拡大手術を行い、肉眼的に病変を完全切除したとしても予後が不良であり、何らかの補助療法が必要と考えられる。

JCOG 胃がんグループでは、これらの高度リンパ節転移を伴う胃癌を対象として、術前補助化学療法としてイリノテカン＋シスプラチンを用いた JCOG0001 や S-1＋シスプラチンを用いた JCOG0405 といった術前化学療法の臨床試験を実施してきた。JCOG0001 では、55 例を登録した時点で治療関連死（TRD）が 3 例（5.5%）となり、当初設定した許容範囲（5%）を上回り、試験は中止された。JCOG0405 では、化学療法や手術による TRD はなく、primary endpoint である根治切除割合は 82.4%（95%CI:69.1－91.6%）であり、当初設定した根治切除割合の閾値（50%）を大きく上回り、有効性が示された。その後の最終解析でも、3 年生存割合 58.5%（95%CI:44.1%－70.4%）と、3 年生存割合の期待値 15%を大きく上回っており、S-1＋CDDP（CS）による術前化学療法＋手術が、JCOG 胃がんグループにおける高度リンパ節転移を伴う胃癌に対する暫定的な標準治療と位置づけられている。

一方、根治切除不能な高度進行胃癌に対しては、さらに有効なレジメンを求めて、様々なレジメンが検討され

ており、Cutsem らは、DOC＋CDDP＋5-FU（DCF）療法の 5-FU＋CDDP（FP）療法に対する無増悪生存期間における優越性を示し、DCF 療法は欧米における胃癌化学療法の標準治療のひとつであると結論付けられている。我が国においては、5-FU 系の薬剤として S-1 が日常診療でも広く用いられてきたこともあって、S-1＋CDDP に DOC を加えた 3 剤併用レジメン（DCS）が試されている。

本試験では、現時点で暫定的な標準治療と位置づけられている CS 療法による術前化学療法＋手術に対して、さらなる有効性の向上を目指して DOC、CDDP、S-1 による 3 剤併用療法の有用性の検証を試みた。DCS のレジメンとしては、術前化学療法に求められる腫瘍縮小効果と安全性とのバランスから、DOC：40 mg/m^2（day 1）、CDDP：60 mg/m^2（day1）、S-1：80 mg/m^2（day 1-14）を 4 週 1 コースとして投与する北里大学レジメンを採用した。

2. 試験経過

2011 年 7 月 29 日より登録を開始し、2013 月 5 月 31 日までに 53 名の患者が登録された。

2012 年 7 月にプロトコール改訂が行われ、他の JCOG 試験との整合性を図るための術後補助化学療法の記載の変更、DOC の使用薬剤（後発医薬品）の追加、胃癌取扱い規約の転載漏れの追記、予期される有害事象項目の追加、大動脈周囲リンパ節転移の計測の定義について記載統一、ならびに誤記修正、研究者情報、定型記載の更新を行った。

3. 登録状況

予定登録数を達成し、全体の登録ペースは予定よりも 8 か月早く登録を終了した。IRB 承認の得られた 52 施設中 22 施設から登録が得られ、登録施設における登録患者数は 1 例から 6 例で、特に大きな偏りはなかった。誤登録や重複登録など、登録上の問題点はなかった。

4. 背景因子

53 名中、術前診断で大動脈周囲リンパ節（#16a2/b1）転移は 23 名、Bulky リンパ節転移は 39 名に認め、9 名では#16a2/b1 転移と Bulky リンパ節転移のいずれも転移を認めた。不適格は 1 名に認め、「Bulky リンパ節あり」として登録されたが、画像中央判定で「Bulky リンパ節ではない（Bulky リンパ節ではなく、胃の壁在リンパ節）」と診断され、不適格となった。リンパ節転移状況は、ほぼ予想通りであった。

5. 治療経過

プロトコールで規定した術前化学療法+胃切除+術後補助化学療法を完了した患者は 53 名中 18 名であった。中止理由は、プロトコール治療無効が 18 名（根治切除不能 7 名、術後補助化学療法中の再発 10 名、術後補助化学療法が開始できなかった患者が 1 名）、有害事象が 9 名、有害事象との関連が否定できない患者拒否が 7 名、その他が 1 名（主治医判断により術後補助化学療法が行われなかった患者 1 名）であった。術後補助化学療法までの治療完了割合は予想した範囲よりも低かったが、これまでに行ってきた術前化学療法の臨床試験である JCOG0001、JCOG0405 と同じ規準で判定した、手術までの治療完遂割合は 80.8%（52 名中 42 名）と、JCOG0405 の 68.6%よりも高く、プロトコール治療完了の頻度が低かった原因は、主に術後補助化学療法の有害事象中止と、術後補助化学療法中の再発によるものと考えられた。術前化学療法のコンプライアンスは良好で、TRD はなかった。手術は 49 名に行われ、45 名で R0 切除（癌の遺残がない）が行われた。

6. プロトコール遵守

本試験におけるプロトコール逸脱は次のとおりである。

登録後プロトコール治療開始時期の逸脱を 5 名、治療開始前検査に関する逸脱を 23 名、術前化学療法に関する逸脱は、コース開始前検査に関する不遵守を 6 名（うち許容範囲 1 名、逸脱 5 名）、コース開始規準に関する不遵守を 4 名（うち、やむを得ない逸脱 2 名、臨床的に妥当な逸脱 1 名、逸脱 1 名）、休止規準に関する不遵守を 8 名（うち、臨床的に妥当な逸脱 1 名、逸脱 7 名）、減量規準に関する不遵守を 1 名、効果判定に関する不遵守を 7 名、術後補助化学療法に関する逸脱は、開始時期に関する不遵守を 16 名（うち許容範囲 15 名、逸脱 1 名）、投与法不遵守を 3 名、コース開始規準に関する不遵守を 15 名（うちやむを得ない逸脱 2 名、臨床的に妥当な逸脱 2 名、逸脱 14 名、ただし重複あり）、投与量に関する不遵守を 3 名、スキップ規準に関する不遵守

を 6 名（うち臨床的に妥当な逸脱 1 名、逸脱 6 名、ただし重複あり）、減量規準に関する不遵守を 7 名、コース開始前検査に関する不遵守を 5 名、コース中の検査に関する不遵守を 6 名、手術に関する逸脱は、リンパ節郭清に関する不遵守を 1 名（うち臨床的に妥当な逸脱 1 名）、術前検査に関する不遵守を 1 名に認めた。

治療開始前検査に関する逸脱の多くは HBs 抗体、HBc 抗体の測定漏れであり、2011 年 3 月 5 日の JCOG 運営委員会において、化学療法をプロトコール治療に含むプロトコールでの記載が決定された内容の周知が充分でなかったことが原因と考えられたため、登録適格性確認票に「HBs 抗体」「HBc 抗体」を追加し、未検の場合にはこれらの検査をリマインドする登録システムの修正を行った。また、術後補助化学療法に関する逸脱が比較的多く、JCOG 胃がんグループで同時期に行われていた術後補助化学療法を含む 4 試験の間で、規定の一部に整合性が不足していたことが原因と考えられたため、2012 年 7 月に術後補助化学療法の規定を統一するプロトコール改訂を行った。

7. 安全性

在院死が 1 名に発生したが、死亡前に広範な胃癌の再発が確認されており、急速な原病悪化による死亡であった。報告義務のある有害事象は 6 名に発生しており、このうち 3 名ではプロトコール規定通りに報告が行われていた。3 名では CRF review を通じて報告対象であることが認識され、その後に報告が行われた。

安全性の secondary endpoints は、術前化学療法中の有害事象発生割合、術中合併症発生割合、術後合併症発生割合、術後補助化学療法中の有害事象発生割合である。術前化学療法が行われた全登録例 53 名のうち、術前化学療法中の Grade 3 以上の非血液毒性は 15 名（28.3%）の患者で認められ、Grade 3 以上の有害事象で頻度が比較的高かったものは白血球減少 10 名（18.9%）、好中球減少 21 名（39.6%）、低ナトリウム血症 8 名（15.1%）であった。術中合併症は Grade 1 の術中静脈損傷を 1 名で認めたのみであった。手術が行われた 49 名のうち、術後早期の Grade 3 以上の非血液毒性は 16 名（32.7%）で認められ、Grade 3 以上の有害事象で頻度が比較的高かったものは腹部感染 6 名（12.2%）であった。術後化学療法が行われた 37 名のうち、術後化学療法中の Grade 3 以上の非血液毒性は 11 名（29.7%）の患者で認められ、Grade 3 以上の有害事象で頻度比較的高かったものは好中球減少 9 名（24.3%）、食欲不振 5 名（13.5%）であった。Grade 4 の有害事象は、術前補助化学療法中の低ナトリウム血症 1 名、白血球数減少＋血小板数減少＋好中球数減少＋発熱性好中球減少症＋低カリウム血症が 1 名、術後早期の胃腸吻合部漏出 1 名、膵瘻 1 名、血栓塞栓症 1 名、低ナトリウム血症 1 名、術後補助化学療法中の低カリウム血症 1 名を認めた。化学療法や手術による TRD はなく、最終プロトコール治療日から 30 日以内の死亡もなかった。

8. 有効性

本試験では、有効性の primary endpoint として中央判定による術前化学療法の奏効割合を設定し、80%信頼区間の下限が JCOG0405 における術前化学療法の奏効割合 65%（閾値）を上回るかどうかを検証した。主たる解析の結果として、奏効割合は 30/52=57.7%（80%CI：47.9%-67.1%）であり、80%信頼区間の下限が閾値 65%を下回っており、帰無仮説は棄却されず、術前 DCS 療法の有効性は示されなかった。

有効性の secondary endpoint である R0 切除割合は 44/52 = 84.6%、組織学的奏効割合は 26/52 = 50.0%（Grade 0：3 名、Grade 1a：17 名、Grade 1b：8 名、Grade 2：17 名、Grade 3：1 名）と先行試験である JCOG0405 とほぼ同等、手術までの治療完遂割合は 42/52 = 80.8%と JCOG0405 より若干高かった。

一方、登録終了後 5 年を経過した最終解析時における、全適格例の 5 年生存割合は 54.9%と JCOG0405 とほぼ同等であった。

9. 考察

本試験の仮説は、「試験治療における術前化学療法の奏効割合の 80%信頼区間の下限が JCOG0405 における術前化学療法の奏効割合 65%を上回る」であり、この仮説が検証された場合、試験治療である術前 DCS 療法＋外科切除＋術後補助化学療法と現時点での暫定的な標準治療である術前 CS 療法＋外科切除＋術後補助化学療法とのランダム化比較試験を、全生存期間を endpoint として行う予定としていた。術前化学療法の奏効割合は 30/52 = 57.7%（80%CI: 47.9%-67.1%）と、80%信頼区間の下限が閾値 65%を下回っており、術前 DCS 療法の有効性は示されなかった。現時点でもなお、切除可能高度リンパ節転移胃癌に対する標準的治療は CS 療

法による術前化学療法と大動脈周囲リンパ節を含む拡大リンパ節郭清による胃切除と考えられる。

術前 DCS 療法が有効性を示せなかった理由のひとつとしては、術前化学療法の dose intensity が挙げられる。試験立案時に候補となった札幌医大〔DOC:60 mg/m^2 (day 8)、CDDP:60 mg/m^2 (day8)、S-1:80 mg/m^2 (day 1-14)を 3 週 1 コースとして投与〕、北里大学〔DOC:40 mg/m^2 (day 1)、CDDP:60 mg/m^2 (day1)、S-1:80 mg/m^2 (day 1-14)を 4 週 1 コースとして投与〕、金沢大学〔DOC:35 mg/m^2 (day 1、15)、CDDP:35 mg/m^2 (day1、15)、S-1:80 mg/m^2 (day 1-14)を 4 週 1 コースとして投与〕の DCS レジメンの発熱性好中球減少症の頻度は、それぞれ 16.1%、13.5%、13.3%、奏効割合はそれぞれ 87.1%、81.3%、76.1%であった。先行試験である JCOG0001 が、規定を上回る TRD の発生により中止された経緯から、本試験では腫瘍縮小効果と安全性とのバランスを考慮し、北里大学レジメンを採用した。DCS レジメンは CS 療法にドセタキセルを追加することにより治療を強化しているものの、JCOG0405 で採用された CS 療法における S-1 は 3 週投薬 1 週休薬となっており、切除不能再発患者に対する CS 療法よりも S-1 の dose intensity が 420 mg/m^2/week と高く、本試験で採用した北里大学レジメンの S-1 の dose intensity 280 mg/m^2/week は、JCOG0405 の S-1＋シスプラチン療法よりも低かった。本試験では TRD はなく、最終プロトコール治療日から 30 日以内の死亡もなかったこと、切除不能再発胃癌を対象とした北里大学レジメンの第Ⅱ相試験と本試験での発熱性好中球減少の頻度は 13.6%と 5.7%で本試験の方が低かったことから、切除不能再発胃癌の患者より全身状態が良好な手術例においては、より強力な術前化学療法が施行可能であったかもしれない。

術前 DCS 療法が有効性を示せなかったもうひとつの理由としては、化学療法のコース数が挙げられる。本試験では、先行試験である JCOG0001、JCOG0405 のコース数を踏襲し、術前化学療法を 2～3 コース行うこととしていた。切除不能再発胃癌を対象とした北里大学レジメンの第 II 相試験における奏効割合は 81.3%であったが、奏効が得られた患者のうち、2 コース以内に奏効が得られた患者は 83.3%であり、2 コース以内に奏効が得られた患者は全体では 67.7%に過ぎないことになる。本試験では、術前化学療法のコース数が最適化されていなかった可能性がある。2 コースと 4 コース、S-1＋シスプラチン療法と DCS 療法を比較するランダム化第 II 相試験である COMPASS-D trial が行われており、今後、術前化学療法の至適なコース数が示される可能性がある。

本試験では、有効性の primary endpoint として術前化学療法の奏効割合を設定したが、黒川らの食道癌・胃癌に対する術前化学療法の JCOG9907、JCOG0210、JCOG0405 の統合解析（JCOG0507-A）によると、病理学的奏効割合が全生存期間の surrogate endpoint として最も関連が強かった。また、中村らの術前化学療法を評価する 4 つの JCOG 試験（JCOG0001、JCOG0002、JCOG0210、JCOG0405）の切除標本を用いた術前化学療法の組織学的効果判定規準の妥当性に関する研究（JCOG1004-A）によると、遺残腫瘍 10%のカットオフが最も奏効群に対する非奏効群のハザード比が大きかった。本試験における病理学的奏効割合は、Grade 1b 以上を奏効とすると 26/52 = 50.0%と、JCOG0405 の 55.1%とほぼ同等であったが、Grade 2 以上を奏効とすると、34.6%と、JCOG0405 の 28.6%よりも若干高く、長期生存成績が期待されたが、5 年生存割合においても、JCOG0405 とほぼ同等であり、長期生存成績の点からも、現時点の切除可能高度リンパ節転移胃癌に対する標準的治療は CS 療法による術前化学療法と大動脈周囲リンパ節を含む拡大リンパ節郭清による胃切除と考えられる。

10. 結論と今後の方針

術前化学療法として DCS 療法 2 コース施行後に大動脈周囲リンパ節を含む拡大リンパ節郭清による胃切除を行う本試験治療は安全に施行可能であったが、CS 療法を有効性において上回ることはできなかった。現時点でもなお、切除可能高度リンパ節転移胃癌に対する標準的治療は CS 療法による術前化学療法と大動脈周囲リンパ節を含む拡大リンパ節郭清による胃切除と考えられる。現在、ほぼ同一の対象に対して、より有効性が高いと考えられるドセタキセル＋オキサリプラチン＋S-1 を用いた術前化学療法＋大動脈周囲リンパ節を含む拡大リンパ節郭清による胃切除を評価する新たな JCOG 試験（JCOG1704）の登録が開始されている。

本試験の結果は、Gastric Cancer 誌に掲載された(Gastric Cancer. 2017;20(2):322-31.)。長期生存の結果（最終解析結果）は、ASCO-GI 2019 に発表予定である。

11. その他の考察

予防郭清としての大動脈周囲リンパ節郭清は、JCOG9501 の結果から否定されているが、JCOG0405 においては、大動脈周囲リンパ節転移も含む病理学的 N3 の割合が 31%あったにも拘わらず、3 年生存割合が 58.8%と極めて良好であったことから、本試験では、プロトコール治療として大動脈周囲リンパ節を含む拡大リンパ節郭清を規定していた。本試験においても、15%の患者で大動脈周囲リンパ節転移が認められており、切除可能高度リンパ節転移胃癌に対しては大動脈周囲リンパ節郭清が必要と考えられる。一方、Wang らは、大動脈周囲リンパ節転移を伴う胃癌患者に対して、カペシタビン＋オキサリプラチンによる術前化学療法後に D2 リンパ節郭清を伴う胃切除を行い、フォローアップ期間は比較的短いものの、生存期間中央値が 29.8 か月であったと報告している。今後、外科医の世代交代に伴って、大動脈周囲リンパ節郭清を行いうる外科医の減少が予想されることもあり、切除可能高度リンパ節転移胃癌に対する術前化学療法後の大動脈周囲リンパ節郭清の意義と、その手術手技の継承の方法については、更なる検討が必要であろう。

以上