

図 2.1.8.a リンパ節転移

a) 大動脈周囲リンパ節 (No.16a2/b1) 転移例と b) Bulky リンパ節転移例はこれまでも「術前治療なしでは根治切除(癌の遺残のない切除:胃癌取扱い規約での R0 切除)が困難か、根治切除が行えても予後が極めて不良な対象」という JCOG 胃癌グループでのコンセンサスのもと、術前化学療法の対象として治療開発を進めてきた。一方、c) 所属リンパ節転移例(短径 15 mm 以上)は、これまでは「根治切除可能な進行胃癌」の一つとして治療開発が進められてきた。しかし近年、胃癌根治切除術後の病理学的なリンパ節サイズが生存期間と相関することが報告され²²、静岡がんセンターにおける進行胃癌根治切除例(大動脈リンパ節転移例、Bulky リンパ節転移例を含む)の検討でも、術前の MDCT (Multi Detector-row Computed Tomography) 画像で短径 15 mm 以上の腫大リンパ節を有する患者 (N=59) の 5 年生存割合 (48.4%) は、10 mm~14 mm の腫大リンパ節を有する患者 (N=56) の 5 年生存割合 (68.1%) と比較し不良であることが明らかとなった¹³。さらに、cT2-4 に限ると 15 mm 以上のリンパ節腫大を有する患者の 99% に病理学的にもリンパ節転移がみられ、85% では転移リンパ節個数が 3 個以上で、全例 pStage IIa 以上であった。

以上より、cT2-4 かつ術前の MDCT 画像で短径 15 mm 以上のリンパ節腫大を有する場合は、根治切除可能な進行胃癌の中でも予後不良であり、病理学的にも 3 個以上のリンパ節転移を有する (N2 以上) 可能性が高い集団であることが予測される。よって、c) 短径 15 mm 以上の領域リンパ節転移を有する場合も、前述の術前化学療法の治療開発を行う際の対象としての条件である①予後不良であること、②病理学的にも進行癌である可能性が極めて高いこと、を満たすと考えられ、a) 大動脈周囲リンパ節 (No.16a2/b1) 転移、b) Bulky リンパ節転移とともに治療開発を行うこととした。ただし、c) は、従来の対象である a)、b) と患者プロフィール、手術内容、予後が異なることが予測されるため、割付調整因子とすることとした。なお、a) 大動脈周囲リンパ節転移、b) Bulky リンパ節転移、c) 短径 15 mm 以上の領域リンパ節転移は互いに排反ではない。c) 短径 15 mm 以上の領域リンパ節転移に加え、a) 大動脈周囲リンパ節転移 and/or b) Bulky リンパ節転移を有する場合は、a) 大動脈周囲リンパ節転移 and/or b) Bulky リンパ節転移例として取り扱うこととする。すなわち、下図の網掛け部分はすべて a) 大動脈周囲リンパ節転移 and/or b) Bulky リンパ節転移例と取り扱う。

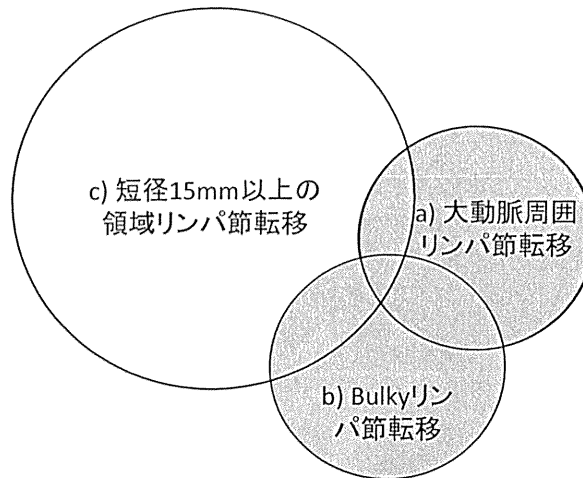


図 2.1.8.b 大動脈周囲リンパ節転移、Bulky リンパ節転移例、短径 15 mm 以上の領域リンパ節転移の関係

また、JCOG0001「高度リンパ節転移を伴う進行胃がんに対する術前 CPT-11+CDDP 療法+外科切除の第 II 相臨床試験」²³ および JCOG0405「高度リンパ節転移を伴う進行胃がんに対する、術前 TS-1 + CDDP 併用療法 +外科切除の第 II 相臨床試験」の統合解析(JCOGi012-A「高度リンパ節転移(Bulky N2 もしくは臨床的 N3)を伴う進行胃癌を対象とした JCOG 試験の統合解析」)の結果、大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移や、Bulky リンパ節転移を有する進行胃癌における HER2 陽性割合は 27%であった。これは一般に報告されている HER2 陽性胃癌の頻度(13%)と比較して高頻度であり、大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移や、Bulky リンパ節転移例は HER2 陽性割合が高いことが予想される²⁴

3)4 型および大型 3 型胃癌を除外した理由

胃癌は、その肉眼形態により、0 型から 5 型までの 6 型に分類される。このうち、4 型および大型 3 型胃癌では、その再発の多くが腹膜再発の形で発生することから本試験の対象である高度リンパ節転移例とは病態が異なると考えている。4 型および大型 3 型胃癌に対しては JCOG0501「根治切除可能な大型 3 型・4 型胃癌に対する術前 S-1+CDDP 併用療法による第 III 相試験」により、手術+術後 S-1 補助化学療法に対して術前 S-1+CDDP を併用することの全生存期間における優越性を検証中である(2013 年 7 月に 316 例の登録を完遂し、2016 年に主たる解析の予定)。また、前述の ToGA 試験のサブグループ解析の結果(試験結果の詳細に関しては 2.3.2.2)に記載では組織型が diffuse type の場合の化学療法+トラスツズマブ群の化学療法群に対するハザード比は 1.07(95%信頼区間; 0.56-2.05)であり、diffuse type を主たる組織型とする、4 型および大型 3 型胃癌に対しては、トラスツズマブの上乗せ効果は限定的であると考えられる。よって、4 型および大型 3 型胃癌は本試験の対象とはしない。

2.2 対象に対する標準治療

2.2.1. わが国における標準治療

1)大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移陽性例や Bulky リンパ節転移陽性例に対する標準治療

従来、このような高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対しては、手術療法、手術+化学療法、化学療法単独などの種々の治療が各施設の方針に応じて行われ、標準治療は確立されていなかった。過去の JCOG 胃癌グループ内の検討でも、大動脈周囲リンパ節に転移を認めた 86 例における 5 年生存割合は 5%、Bulky リンパ節転移例の根治切除後の 5 年生存割合も 24%といずれも予後は不良であった。

2010 年に改訂された胃癌治療ガイドライン(医師用第 3 版)では、本試験の対象である高度リンパ節転移を有する進行胃癌のうち、大動脈周囲リンパ節に肉眼的転移を有する場合は、遠隔転移を有する転移性胃癌と同じ M1 カテゴリーに属するため、化学療法、放射線療法、緩和治療、対症療法などが日常診療における推奨治療とされている。ただし、胃癌治療ガイドラインはカテゴリー毎の大まかな治療指針を記述したものであるため、高度リンパ節転移を有する進行胃癌のようなカテゴリーの狭間に存在する小さなサブグループに対する推奨治療までは定められていない。JCOG 胃癌グループでは大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移や Bulky リンパ節転移に対するこれまでの 2 つの第 II 相試験の結果から、S-1+CDDP による術前化学療法

+手術(D2+No.16 リンパ節郭清)を暫定的な標準治療と位置づけている。しかし、これらの結果はいずれも第Ⅱ相試験の結果であることから胃癌治療ガイドラインでの推奨治療として採用されるには至ってはならず、大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移や Bulky リンパ節転移を有する進行胃癌に対する標準治療は定まっていない。つまりガイドライン上は、標準治療は手術+S-1 術後補助化学療法であるが、胃癌診療に携わる医師の多くがそれでは不十分と考えている。

2) 術前の MDCT 画像で短径 15 mm 以上のリンパ節を有する場合の標準治療

胃癌治療ガイドラインでは、術前診断で領域リンパ節転移を有すると判断された場合は D2 リンパ節郭清を伴う胃切除術が推奨される。さらに術後の病理学的検査で pStage II 以上(T1N2-3 と T3(SS)N0 を除く)と診断された患者に対しては 1 年間の S-1 による術後補助化学療法が推奨される。2.1.8.2) で述べたように、静岡がんセンターにおける cT2-4 かつ術前の MDCT 画像で短径 15 mm 以上のリンパ節を有していたのは全例 pStageII 以上であった。このことから、本試験の対象における標準治療は D2 リンパ節郭清を伴う胃切除+術後 1 年間の S-1 術後補助化学療法となる。

しかし、術後 1 年間の S-1 投与の根拠となった ACTS-GC 試験のサブグループ解析の結果、3 個以上のリンパ節転移例のハザード比は(3-6 個:0.740、7 個以上:0.820)、2 個以下のリンパ節転移例(0 個:0.317、1-2 個:0.454)と比較して高く、リンパ節転移が高度になるに従い術後 1 年間の S-1 のみでは治療強度が不十分である可能性が示唆された。術前の MDCT 画像で短径 15 mm 以上のリンパ節を有する場合、その 85%は病理学的にも 3 個以上のリンパ節転移を有しており、術前化学療法を含むより強力な治療開発が必要な対象であると考えられる。

3) 術後補助化学療法

Stage II/III に対する S-1 による術後補助化学療法の意義を検証する ACTS-GC 試験の結果が 2007 年に報告され²⁵、Stage II/III(T1 を除く)の胃癌治療切除例に対しては、術後 6 週以内に S-1(80 mg/m²)の服用を開始し、4 週間服用・2 週間休薬で術後 1 年間継続する術後補助化学療法が標準治療となっている。術前化学療法+手術後に、ACTS-GC 試験と同様の S-1 の 1 年間投与が有効であるとは断定できないが、より進行した疾患である術前化学療法施行例においても術後 1 年間の S-1 投与が必要というコンセンサスが JCOG 胃がんグループ内で得られ、大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移、Bulky リンパ節転移を対象とした 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相試験試験」も術後 1 年間の S-1 術後補助化学療法を行っている。

2.2.2. 欧米における標準治療

欧米では、切除可能と判断された高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対しては、術後に化学放射線療法が行われたり、術前術後に化学療法が行われたりすることが多い^{26,27}。また、大動脈周囲リンパ節転移例は、多くの臨床試験で切除不能進行胃癌と取り扱われている^{26,27}。胃がんグループで用いられてきた Bulky リンパ節転移の定義は欧米では一般的ではないが、Bulky リンパ節転移を有する患者の多くは切除不能と判断され、全身化学療法が行われていると考えられる。

2.3. 治療計画設定の根拠

本試験の試験治療レジメンは「術前 S-1+CDDP 療法+手術+術後補助化学療法」または「術前 S-1+CDDP+トラスツズマブ療法+手術+術後補助化学療法」である。

2.3.1. 薬剤

1) S-1(テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・配合顆粒・配合 OD 錠)

S-1 は 5-FU のプロドラッグであるテガフル(FT)に、5-FU の分解酵素である DPD の拮抗阻害剤であるギメラシル(CDHP)と、消化管毒性の軽減を目的としたオテラシルカリウム(Oxo)を、1:0.4:1(モル比)に配合した経口抗がん剤である。80 mg/m²/day~120 mg/m²/day、1 日 2 回 28 日間連日投与後 14 日間休薬での後期第Ⅱ相試験の胃癌に対する S-1 の奏効割合は 46.5%であり、従来の胃癌に適応を有する既承認薬の奏効割合に比較して高い奏効割合が得られ、この結果をもって適応が承認された²⁸。

根治切除不能胃癌に対する標準治療である 5-FU 持続静注療法とイリノテカン(CPT-11)+CDDP 療法、S-1 単独療法とを比較する JCOG9912「切除不能または再発胃癌に対する 5-FU 持続静注(5-FUci)療法/CPT-11+CDDP 併用(CP)療法/S-1 単独(S-1)療法による第Ⅲ相試験」にて、S-1 単独療法は、MST 11.4 か月、1 年生存割合 47.9%と、5-FU 持続静注療法(MST 10.8 か月、1 年生存割合 44.0%)に対する非劣性が

証明され、この時点での根治切除不能胃癌に対する標準治療となった²⁹。主な毒性は、白血球減少(45.8%)、好中球減少(44.0%)、ヘモグロビン減少(37.0%)、血小板減少(10.5%)、食欲不振(32.7%)、悪心・嘔吐(26.8%)、下痢(17.4%)、口内炎(15.7%)、色素沈着(20.0%)、発疹(10.9%)等である。

2) シスプラチン(CDDP)

シスプラチン(CDDP)は重金属プラチナの錯イオン体であり、二本鎖 DNA を cross link することにより抗腫瘍効果を示す。単独での胃癌に対する奏効割合は 17%程度であるが、5-FU に匹敵する広い抗腫瘍スペクトラムを有し、各種固形腫瘍の併用療法の中心的薬剤として、臨床的に 5-FU 系抗悪性腫瘍薬との併用により優れた抗腫瘍効果が報告されている³⁰。主な毒性は、悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛、全身倦怠感等である。胃癌に対しては、1日1回 70~90 mg/m²、3週間以上休薬での適応が承認されている。

3) トラスツズマブ(Trastuzumab)

トラスツズマブは HER2 受容体の細胞外領域に選択的に結合する遺伝子組み換えヒト化モノクローナル抗体であり、抗体依存性細胞障害活性(ADCC: antibody dependent cell mediated cytotoxicity)と HER2 陽性腫瘍細胞増殖経路の阻害を主な作用機序とする分子標的治療薬である。

開発が先行した HER2 陽性乳癌では、切除不能・再発乳癌に対する化学療法に加え、周術期化学療法としても有効性が証明され、わが国では効能・効果は「HER2 過剰発現が確認された乳癌」、用法・用量は「A 法(2週間隔投与)または B 法(3週間隔投与)」にて承認されている。一方、HER2 陽性胃癌に対しては、国際共同治験として行われた ToGA 試験の結果をもとに、効能・効果は「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能進行・再発の胃癌」、用法・用量は「B 法(3週間隔投与)」が承認された。転移性乳癌患者を対象にして、海外で行われたトラスツズマブ単独療法の臨床試験で報告された主な毒性は、寒気(21.7%)、発熱(17.4%)、下痢(15.2%)、疲労(13.0%)、頭痛(13.0%)、胸痛(13.0%)、悪心(13.0%)である³¹。

【本試験におけるトラスツズマブの使用について】

トラスツズマブ(ハーセプチン[®]注射用)は現在、胃癌に対する術前化学療法としては、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)上、適応症として承認されておらず保険が適用されない。そのため本試験は先進医療(先進医療 B)制度の下での試験となる。このため、厚生労働省医政局研究開発振興課の指導の下、予め締結した契約に基づいて、製造販売元の中外製薬株式会社から無償提供を受ける予定である。

2.3.2. 術前化学療法

高度進行胃癌に対する新しい治療法として術前化学療法が試みられてきており、これまでの結果から高度リンパ節転移を伴う胃癌に対しても有望と考えられる。高度リンパ節転移を伴う胃癌に対する術前化学療法のレジメン選択には、2つの条件を満たすものを選ぶ必要がある。第一は、術前化学療法が領域リンパ節あるいは大動脈周囲リンパ節に対して十分な腫瘍縮小効果を持つことであり、第二は、2-3 コースの術前化学療法終了後に比較的短期間で大動脈周囲リンパ節郭清を含む拡大手術が安全に施行可能なことである。

1) 術前化学療法としての S-1+CDDP 療法の位置づけ

根治切除不能胃癌に対しては、JCOG9912にて S-1 単独療法の 5-FU 持続静注療法に対する非劣性が証明された²⁹。さらに、その後に報告された市販後臨床試験である S-1 単独療法(S-1: 80 mg/m² [day 1-28] q6w)と S-1+CDDP 療法(CDDP: 60 /mg/m² [day 8], S-1: 80 mg/m² [day 1-21] q5w) (5週1コース)を比較する第 III 相試験(SPIRITS)の結果、S-1+CDDP 療法の S-1 単独療法に対する優越性が示され、現在では S-1+CDDP 療法が、根治切除不能胃癌に対する標準治療となっている³²。

JCOG 胃がんグループでは、切除不能進行胃癌に対する S-1+CDDP 療法の有効性を探索した、Koizumi らによる第 I/II 相試験で S-1+CDDP 療法のリンパ節に対する高い奏効割合(76%)と低い PD 割合(5%未満)が示されたこと³³、および JCOG0210「根治切除可能な大型 3 型・4 型胃癌に対する術前 S-1+CDDP 療法の安全性確認試験」で 72%と高い治療完遂割合が示されたことから、S-1+CDDP 療法(CDDP: 60 /mg/m² [day 8], S-1: 80 mg/m² [day 1-21] q4w) (4週1コース)を術前化学療法の候補レジメンとして採用してきた。

JCOG0405「高度リンパ節転移を伴う進行胃がんに対する、術前 S-1+CDDP 療法+外科切除の第 II 相臨床試験」は、術前 S-1+CDDP 療法+D2+No.16 郭清を伴う外科切除の第 II 相試験であり、根治切除割合を primary endpoint とし 53 人が登録された。術前 S-1+CDDP 療法の有害事象は、Grade 3/4 の好中球減少(19.2%)、下痢(1.9%)と比較的軽度で、治療関連死亡もなく、安全に施行可能であった。S-1+CDDP 療法の奏効割合は 64.7%、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%)

を上回り、有効性が示された。また、2012年の最終解析における5年生存割合も52.7%と、同じ対象に対するJCOG0001の5年生存割合20%を大きく上回ったことから、JCOG 胃がんグループでは、大動脈周囲リンパ節(No.16a2/16b1)転移や Bulky リンパ節転移を伴う胃癌に対する術前化学療法のレジメンとして、S-1+CDDP療法を暫定的な標準治療とした。

現在、治療効果のさらなる改善を目指し、S-1+CDDP療法に、タキサン系のドセタキセルを加えた3剤併用による術前化学療法の安全性および有効性を検討することを目的としてJCOG1002試験が進行中である(2013年5月に登録終了(登録数53例)、2014年に主たる解析予定)。さらにHER2陰性(またはHER2ステータス不明、未検)の切除不能進行・再発胃癌に対しS-1+CDDPに対するドセタキセルの上乗せ効果を検証するJCOG1013「切除不能進行・再発胃癌を対象としたS-1/シスプラチン併用(DCS)療法とドセタキセル/シスプラチン/S-1併用(DCS)療法のランダム化第Ⅲ相試験」試験が行われている。もし、この試験結果によりドセタキセルの上乗せ効果が証明された場合にはS-1+CDDP+トラスツズマブとドセタキセル+S-1+CDDP(DCS)の優劣が臨床的な疑問となる可能性や、HER2陽性胃癌に対してDCSにトラスツズマブを併用することが選択枝として想定される可能性がある。しかし、少なくとも現時点で高度リンパ節転移例や切除不能進行・再発胃癌における位置づけが不明確なDCSは、本試験の治療レジメンとして最も期待されるレジメンと考えることはできない。

なお、JCOG 胃がんグループにて過去に行われた術前化学療法の臨床試験では、登録前にHER2発現の有無は測定されていないため、HER2陽性・陰性症例をともに含んでいる。

2)トラスツズマブの位置付け

周術期化学療法の開発を進める際には、切除不能進行・再発癌で有望な薬剤が試験治療の候補となることが多く、HER2陽性胃癌に対してはToGA試験の結果よりトラスツズマブが候補の一つと考えられる。

ToGA試験は、HER2陽性(IHC 3+またはFISH+)の切除不能進行再発胃癌および切除不能進行食道胃接合部癌の初回治療例を対象に、primary endpointを全生存期間として、コントロール群である(カペシタビン(Cap[®])+CDDP)療法に対するトラスツズマブの上乗せ効果を検証することを目的とした第Ⅲ相国際共同試験として企画された²⁰。日本を含む24か国、122施設から登録が行われ、最終的に解析対象となったのは化学療法群290例、化学療法+トラスツズマブ群294例であった。全生存期間中央値は化学療法群11.1か月、化学療法+トラスツズマブ群13.8か月であり、化学療法+トラスツズマブ群の化学療法群に対する優越性が検証された(ハザード比0.74、95%信頼区間0.60-0.91、 $p=0.0046$)。奏効割合も、化学療法+トラスツズマブ群(47%)が化学療法群(35%)を上回っていた。また、後付け解析の結果、IHC3+、あるいはIHC2+かつFISH+を対象とした比較で、全生存期間中央値が化学療法群11.8か月、化学療法+トラスツズマブ群16.0か月(ハザード比0.65、95%信頼区間0.51-0.83))とトラスツズマブのより強い上乗せ効果が示された。ToGA試験の結果、HER2陽性の切除不能進行再発胃癌・食道胃接合部癌に対する初回治療として、トラスツズマブを含む化学療法が新たな標準治療として位置づけられた。わが国では、ToGA試験の結果をもって2011年3月に「HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発胃癌」に対する効能追加が承認された。なお、本試験においてはIHC3+またはIHC2+かつFISH陽性をHER2陽性と定義する(詳細に関しては3.9.HER2検査の判定に後述)。

一方、有害事象に関しては、Grade 3/4の下痢(化学療法+トラスツズマブ群;9%、化学療法群;4%)を除き、両群間に大きな差はみられず、循環器系合併症の頻度も同等であった。また、ToGA試験では24時間以内に発生した過敏症、掻痒症、発疹、蕁麻疹、悪寒、頭痛、関節痛、筋肉痛、注入に伴う反応、疲労、無力症、嗜眠、倦怠感、浮動性めまい、悪心、嘔吐、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、低血圧、高血圧、頻脈をすべてまとめて'infusion reaction'定義されていた。この定義に基づくGrade 3/4の'infusion reaction'が化学療法群で8%に、化学療法+トラスツズマブ群で6%にみられ、両群間に差はなかった。なお、CTCAE v.4.0の定義に従ったGrade 3以上のinfusion-related reaction(注入に伴う反応)は、化学療法+トラスツズマブ群では報告されていない。

周術期化学療法でのトラスツズマブについて、ASCO Annual Meeting 2013ではスペインの研究グループから、切除可能なHER2陽性食道胃接合部癌および胃癌を対象に、周術期化学療法にトラスツズマブを用いた第Ⅱ相試験(NEOHX試験(登録数36例、2010年6月登録開始、2012年3月登録終了、2014年3月主たる解析予定、NCT01130337))のpreliminary analysisの結果が報告された²⁴。対象はT1-2N+M0もしくはT3-4N×M0の切除可能な食道胃接合部癌ないしは胃癌で、HER2陽性の定義はIHC3+ないしはIHC2+/FISH陽性とされた。治療のスケジュールはXELOX-T(Cap:1,000 mg/m²を1日2回内服day1-14投与、オキサリプラチン:130 mg/m²をday 1投与、トラスツズマブ 8 mg/kg(2回目以降は6mg/kg)をday 1投与、以上を3

週間毎)を手術前後に各々3コース施行し、その後はトラスツズマブ単剤(3週間毎)を12コース繰り返すというものだった。36例の登録が終了し、primary endpointは18か月無病生存割合であったが、今回の報告ではsecondary endpointの一部である組織学的CR 8%(3例)、R0切除割合78%(28例)、奏効割合39%(14例)、安全性データなどが報告された。さらに今後も、切除可能な進行胃癌に対して周術期化学療法にトラスツズマブを用いた試験の結果が海外から報告される予定だが、2014年3月現在で確認できるのは前述のNEOHX試験、トルコの研究グループによるTOXAG試験(予定登録数40例、2013年1月登録開始、2016年6月主たる解析予定、NCT01748773)、ドイツのAIOグループによるHerFLOT試験(予定登録数53例、2011年12月登録開始、2014年2月主たる解析予定、ICT01472029)の3つの試験である。全て、胃癌に加え食道胃接合部癌も対象に含めた小規模の第II相試験であり、わが国とは周術期化学療法の治療レジメン・術前後のスケジュール、術式が異なることから試験結果が公表された場合でも有効性の解釈は困難であり、安全性に大きな問題が報告されない限りは、当試験への影響はほとんどないと考えている。

以上より、切除可能なHER2陽性胃癌に対しトラスツズマブの周術期の有効性を示した臨床試験結果の報告は現在のところ存在しないといえるがToGA試験の結果からトラスツズマブの上乗せにより高い奏効割合が期待され、また、トラスツズマブ併用レジメンは術前化学療法としても安全に施行できる可能性が高いと考えられる。なお、ToGA試験では1コース目8 mg/kg、2コース目以後は6 mg/kgの投与が行われており、添付文書上も同用量が記載されている。よって、本試験でも、トラスツズマブ投与量は第1コースでは8 mg/kg、第2コース以降は6 mg/kgとした。

3) その他の抗HER2薬の位置付け

HER2陽性胃癌に対する他の抗HER2薬に関しては、現時点で乳癌に対する有効性が既に証明されているラパチニブの切除不能・進行再発HER2陽性胃癌(FISH陽性なら全て適格)における有効性を検証する試験の結果が報告されている。2013 ASCO-GI(ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium)ではフツ化ピリミジン and/or CDDPを前治療とした2次治療にて、パクリタキセル単剤を標準治療とし、パクリタキセルにラパチニブを併用する試験治療と比較する第III相試験、TyTAN試験の結果が報告された。ITT解析にてパクリタキセル単剤群/パクリタキセル+ラパチニブ併用群の全生存期間(OS: overall survival)、無増悪生存期間(PFS: progression-free survival)は各々、8.9か月/11.0か月(HR0.84, p=0.2088)、4.4か月/5.4か月(HR0.85, p=0.2441)であり、primary endpointであるOSでも、またPFSでも併用による上乗せ効果を示すことが出来なかった。ただしIHC3+に限るとパクリタキセル単剤群/パクリタキセル+ラパチニブ併用群のOS、PFSはそれぞれ、7.6か月/14.0か月(HR0.59, p=0.0176)、4.2か月/5.6か月(HR0.54, p=0.0101)であり、HER2をより高発現したものに対象を絞ることで有効性が期待される結果であった。また、同年のASCO Annual Meeting 2013にて切除不能・再発HER2陽性胃癌(FISH陽性)に対し一次治療であるXELOXに対するラパチニブの上乗せ効果を検証する第III相試験; LOGiC試験の結果が報告された。XELOX群/XELOX+ラパチニブ併用群のOS、PFSは各々、10.5か月/12.2か月(HR0.91, p=0.3492)、5.4か月/6.0か月(HR0.82, p=0.0381)であり、primary endpointであるOSでは上乗せ効果を示すことが出来なかった。IHC2+、3+というHER2発現のより高度なサブグループにおいてもOSで有意差なし(HR:0.86)という結果であったため、胃癌におけるラパチニブの今後の開発継続は困難と考えられている。

HER2陽性乳癌で既に効果が検証されているペルツズマブやT-DM1については切除不能進行・再発HER2陽性胃癌に対する治験が現在も進行中であり、その他の薬剤についてもHER2陽性胃癌を対象とした開発が予定されている。ただ、いずれも結果は報告されておらず、現時点では、トラスツズマブ以外の抗HER2薬のHER2陽性胃癌に対する有効性は示されていない。

4) S-1+CDDP療法の投与スケジュール

海外では切除不能・再発胃癌に対する標準治療の一つとしてフツ化ピリミジン+CDDP併用レジメンが使用されており、新規開発薬剤との併用の場合もフツ化ピリミジン+CDDP併用レジメンをベースとした標準レジメンとして開発されている場合が多い。これらのレジメンは3週1コースで行われているものが多いが、米国で行われたS-1+CDDP併用療法(CDDP: 75 mg/m² [day 1], S-1: 50 mg/m² [day 1-21] q4w)と5-FU+CDDP併用療法を比較した第III相試験(FLAGS試験)で採用された投与スケジュールは4週1コースであった³⁵。一方、海外のフツ化ピリミジン併用レジメンと比較して、わが国で用いられているS-1+CDDP併用療法(5週1コース)ではCDDPの用量強度が低いことが指摘されている(表2.3.2.)。

表 2.3.2. フッ化ピリミジン+CDDP 療法の投与スケジュール

	フッ化ピリミジン	CDDP	CDDP 投与間隔	CDDP の用量強度 (mg/m ² /w)	備考
SPIRITS ³³	S-1 80 mg/m ² day 1-21	60 mg/m ² day 8	5 w	12	
JCOG0210 ³⁹	S-1 80 mg/m ² day 1-21	60 mg/m ² day 8	4 w	15	
SOS ⁴⁰	S-1 80 mg/m ² day 1-14	60 mg/m ² day 1	3 w	20	
FLAGS ³⁵	S-1 50 mg/m ² day 1-21	75 mg/m ² day 1	4 w	18.8	
	5-FUci 1000 mg/m ² day 1-5	100 mg/m ² day 1	4 w	25	
V325 ⁴¹	5-FUci 750 mg/m ² day 1-5	75 mg/m ² day 1	3 w	25	ドセタキセル併用
	5-FUci 1000 mg/m ² day 1-5	100 mg/m ² day 1	3 w	33.3	
ML17032 ⁴²	5-FUci 800 mg/m ² day 1-5	80 mg/m ² day 1	3 w	26.7	
	Cap 1000 mg/m ² day 1-14	80 mg/m ² day 1	3 w	26.7	
REAL2 ⁴³	5-FUci 200 mg/m ² day 1-21	60 mg/m ² day 1	3 w	20	エピルビシン併用
	Cap 625 mg/m ² day 1-14	60 mg/m ² day 1	3 w	20	エピルビシン併用

Cap: カペシタビン

近年、肺癌、胃癌を対象に投与スケジュールを変更してCDDPの用量強度を高めたS-1+CDDP併用療法(CDDP: 60 mg/m² [day 1], S-1: 80 mg/m² [day 1-14] q3w) (3週1コース)の第II相試験が日本および韓国で実施され、有効性、毒性プロファイルともに5週1コースと大きく変わらない結果が得られた^{36,37}。これらの第II相試験の結果を受けて、韓国では切除不能・再発胃癌に対しては3週1コースのスケジュールも治療の選択肢の一つとされており、同スケジュールで159例の切除不能・再発胃癌患者を対象に行われたS-1+CDDP併用療法の安全性・有効性の観察研究の結果がAsan Medical Centerから報告された。この報告では奏効割合: 42.4%、PFS中央値: 5.8か月、MST: 11.3か月と、SPIRITS試験に遜色ない有効性が示された³⁸。安全性でも最初の3コースまでに減量したのは19人(11.9%)、開始延期が35人(22%)、コース中央値は6コース、相対用量強度は87.9%とSPIRITS試験と大きく変わらない結果であった。また、S-1+CDDP併用療法の至適スケジュールを検証する目的で、WJOG(West Japan Oncology Group)と韓国の共同でS-1+CDDP併用療法の5週1コースと、3週1コースを比較する第III相の国際共同試験(S-1 Optimal Schedule Study: SOS study)が行われ、ASCO Annual Meeting 2013で結果が報告された⁴⁰。5週1コース(SP5)309例と3週1コース(SP3)306例に割り付け、SP5/SP3の奏効割合、PFS中央値、MSTはそれぞれ、50%/60%(p=0.065)、4.9か月/5.5か月(p=0.042、HR0.82 [95% CI: 0.68-0.99])、13.9か月/14.1か月(p=0.907、HR0.99 [95% CI: 0.81-1.21])であった。またGrade 3以上の主な有害事象発生割合(SP5/SP3)は好中球減少(9%/39%)、発熱性好中球減少(1%/2%)、貧血(9%/19%)、血小板減少(7%/10%)、食欲不振(5%/7%)、悪心(2%/5%)、疲労(6%/8%)であった。SP5に比較しSP3は毒性が強くなる傾向があるものの、奏効割合やPFSで上回る傾向を認めるため、短期間投与で最大の縮小効果を期待する術前化学療法に適したスケジュールであることが示唆された。

このように切除不能・再発胃癌に対するS-1+CDDP療法の至適スケジュールは現時点で世界的に確定したものはないが3週1コースがもっとも有望と考えられる。同様に術前S-1+CDDP療法もJCOG0210、JCOG0405、JCOG0501で採用された4週1コースの投与スケジュールが確定したものとは言えない。

従って、本試験ではSOS試験の結果を重視し、腫瘍縮小効果を期待して3週1コースのS-1+CDDP療法を採用することとした。

5)トラスツズマブとの併用レジメンとしてS-1+CDDP療法(3週1コース)を選択した理由

切除不能・進行再発胃癌のうちHER2陽性胃癌の場合の併用レジメンで臨床試験のエビデンスがあるのはToGA試験で採用された5-FU+CDDP療法とカペシタビン+CDDP療法のみである。しかし、わが国ではトラスツズマブの承認用法には「抗悪性腫瘍剤との併用で使用する」としか記載されていないため、ToGA試験で併用された5-FU、カペシタビン(Cap)、CDDPに限らず他の抗悪性腫瘍薬との併用も可能である。Cap+CDDPとS-1+CDDPを直接比較した第III相試験は存在しないものの、過去の第III相試験でCap+CDDPの5-FU+CDDPに対する無増悪生存期間における非劣性が証明されていること⁴²、および5-FU+CDDPに対するS-1+CDDPの優越性を検証する目的で行われた第III相試験(FLAGS)にて、優越性は示せなかったものの、ほぼ同等の効果を示したことから、Cap+CDDPとS-1+CDDPは、有効性についてはほぼ同等であると考えられている³⁵。

S-1とトラスツズマブの併用に関しては、HER2陽性乳癌にて安全性が確認されている⁴⁴。また、胃癌にでもOGSG(Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group)を中心として、3週1コースのS-1+CDDPにトラスツズマブを加えたレジメンの第Ⅱ相試験(HERBIS-1試験)(n=66)が行われ、2013 ASCO-GIで安全性、有効性のデータが報告された⁴⁵。Grade 3以上の主な有害事象として、好中球減少30.2%、貧血9.4%、食欲不振20.8%、白血球減少7.5%、下痢7.5%、低アルブミン血症7.5%、血清クレアチニン上昇5.7%、嘔吐5.7%と認容可能な結果であったと報告されている。またprimary endpointである奏効割合は67.9%(95% CI, 53.7-80.1%)と報告され、第Ⅱ相試験であり適格規準も異なるため単純な比較はできないもののToGA試験におけるトラスツズマブ併用群の47%、SPIRITS試験におけるS-1+CDDP療法群の54%と比較して良好な結果と考えられた。また、胃癌根治切除後にはS-1による術後補助化学療法が標準治療であるため、術前後でフツ化ピリミジンをS-1に統一した方が、術前治療で得られた患者の毒性プロファイルを術後治療に生かせるというメリットがある。

以上よりS-1+CDDP療法がトラスツズマブを併用する術前化学療法レジメンとして適すと考えた。

なお、2.3.2.4)で述べたように、術前S-1+CDDP併用療法の投与スケジュールは確立されたものではない。現時点で5週1コースあるいは4週1コースのS-1+CDDP併用療法にトラスツズマブを組み合わせたレジメンの安全性および有効性に関する前向き試験のデータは存在しない。一方、前述のHERBIS-1試験で用いられたレジメンは3週1コースのS-1+CDDP併用療法にトラスツズマブを組み合わせたレジメンであり、安全性、有効性の結果からも考えて認容可能と判断した。さらに、トラスツズマブが3週間毎の投与となることを考慮すると、利便性の点からも3週1コースのS-1+CDDP療法を用いることが望ましいと判断した。

2.3.3. 手術

胃癌では、術前化学療法によって癌が完全に消失すること(組織学的完全奏効)はほとんど期待できないことから、術前に大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移を認めた場合には、術前化学療法のと、原発巣の切除に加えD2郭清にNo.16リンパ節郭清を伴うリンパ節郭清(D2+No.16郭清)を行うこととする。また、化学療法前にBulkyリンパ節転移を有すると診断されていた場合は、組織学的には大動脈周囲リンパ節にも転移を認めることが多いことから、JCOG1002ではD2+No.16リンパ節郭清が行われており、本試験もD2+No.16リンパ節郭清を行う。術前にNo.16a2/b1転移、Bulkyリンパ節転移のいずれもみられなかった場合は、原発巣の切除に加え、D2郭清を行い、No.16リンパ節郭清は行わない。

大動脈周囲リンパ節転移、Bulkyリンパ節転移例に対してイリノテカン+CDDP療法を行ったJCOG0001にて、食道浸潤例で開胸による長時間手術と過大侵襲が原因と考えられる治療関連死亡が発生したことから、開胸手術や臍頭十二指腸切除などの大侵襲を伴う手術は原則として行わない。なお、本試験の対象である高度リンパ節転移を伴う進行胃癌患者に対しては、腹腔鏡下手術の安全性、有効性は確立していないため、手術はすべて開腹にて行うこととし、腹腔鏡下手術は許容しない。

2.3.4. 術後補助化学療法

2.2.1.3)で述べたように、本対象に対してはACTS-GC試験の結果より²⁵、術後1年間のS-1投与が標準的と考えられており、根治切除が得られた場合、術後6週間以内にS-1:80-120 mg/bodyの投与を開始し、可能な限り4週投薬・2週休薬にて術後1年間継続する術後補助化学療法を行う。

胃切除術後に補助化学療法としてトラスツズマブを用いた場合の安全性のデータは現時点では存在しない。また、本試験は先進医療Bの下、トラスツズマブは製造販売元の中外製薬株式会社から無償提供を受けて実施するとして行う予定であり、術後分のトラスツズマブの調達も困難であるため、本試験では術後補助化学療法としてのトラスツズマブの併用は行わない。

2.3.5. 標準治療と試験治療のリスク/ベネフィットバランスのまとめ

ガイドライン上の切除可能進行胃癌に対する標準治療はD2リンパ節郭清を伴う胃切除+1年間のS-1内服であるがJCOG0405の結果から、高度リンパ節転移を有する進行胃癌に対し術前化学療法としてS-1+CDDPを用いることで高い奏効割合、生存割合の上昇が期待される。一方、術前化学療法の効果が得られなかった場合は、術前化学療法中に腫瘍が増大して切除不能となる可能性があり、それが術前化学療法のリスクと言える。また、術前化学療法中の有害事象発生により治療中断あるいは中止を余儀なくされた場合は、手術待機期間中に腫瘍が増大する可能性があり、それもリスクである。

術前化学療法としてS-1+CDDP療法にトラスツズマブを上乗せすることで、さらに高い奏効割合、生存割合の上昇が得られると期待される。一方、トラスツズマブの上乗せにより、Grade 3/4の下痢、注入に伴う反応

の頻度が増加することが予想される。これらの有害事象が遷延した場合は治療中断あるいは中止が必要となる可能性があり、これもリスクと言える。

2.3.6. 後治療

本試験では、プロトコール治療完了後は再発を認めるまで無治療で経過観察を行う。術前化学療法として S-1+CDDP 療法あるいは S-1+CDDP+トラスツズマブ療法が行われたものの根治切除不能であった場合や、S-1 による術後補助化学療法中あるいは術後補助化学療法後に再発を来した場合の標準治療は定まっていない。また、術前にトラスツズマブを投与されたが再発した時に、全身化学療法にトラスツズマブを併用することの意義は不明である。転移性乳癌でトラスツズマブ投与中に病勢が進行した場合には、トラスツズマブの継続や抗 HER2 薬であるラパチニブやペルツズマブ(胃癌には未承認)、T-DM1(胃癌には未承認)などの治療が有効であるとされるが、胃癌では検証されていない。このようにプロトコール治療中止時や再発時の化学療法における標準治療は確立されておらず、本試験では後治療は規定しない。

2.4. 試験デザイン

大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移例や Bulky リンパ節転移例に対する暫定標準治療は術前 S-1+CDDP 療法+手術+術後 S-1 療法であるが、短径 15 mm 以上のリンパ節転移例に対する標準治療は、胃切除+術後 S-1 療法である。ただし、静岡がんセンターの観察研究によると、短径 15 mm 以上のリンパ節を有する集団は 85%が pN2 であり、そのうちの約 50%は 7 個以上の転移を有する。従って短径 15 mm 以上のリンパ節転移例は術前化学療法を含むより強力な治療が必要な対象と考え、本試験では、この対象に対しても、術前 S-1+CDDP 療法+手術+術後 S-1 療法を暫定標準治療とみなすこととする。その妥当性については、後述(12.1 に記載)の decision rule を設けることにより、担保することとする。本試験はあくまで探索的な位置づけとして、(暫定)標準治療と、試験治療の比較を行うスクリーニングデザインのランダム化第 II 相試験である。

2.4.1. 計画されている第 III 相試験デザイン

本試験により、大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移例や Bulky リンパ節転移例に対するだけでなく、短径 15 mm 以上のリンパ節転移例(大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移例、Bulky リンパ節転移例を除く)に対しても術前 S-1+CDDP+手術+術後 S-1 の有効性が示され、かつトラスツズマブの上乗せ効果を本試験で探索的に示すことができれば、術前 S-1+CDDP を標準治療、術前 S-1+CDDP+トラスツズマブを試験治療として、高度リンパ節転移を有する HER2 陽性胃癌における術前トラスツズマブの上乗せ効果を検証することを目的とした第 III 相試験を行う予定である。

静岡県立静岡がんセンターでのデータでは cT2 以深かつ短径 15 mm 以上の領域リンパ節転移例の 3 年生存割合は手術単独で 60.5%であった。周術期化学療法で 10%の上乗せを見込み短径 15 mm 以上のリンパ節転移例における S-1+CDDP 群の 3 年生存割合が点推定値で 70%を上回ることができれば術前 S-1+CDDP の有用性が示され、本試験での暫定標準治療としての位置づけは妥当であると判断する。一方短径 15 mm 以上の領域リンパ節転移例(大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移例、Bulky リンパ節転移例を除く)に対する術前 S-1+CDDP の有用性が示されなかった場合には(点推定値で 70%未満であった場合)、術前トラスツズマブの上乗せ効果が探索的に示された場合であっても、次期第 III 相試験を行う際の標準治療はグループ内で再検討する。

次期第 III 相試験は、以下の流れで進めることを想定している。

まず、本試験でトラスツズマブの上乗せ効果が示された場合、JCOG で次期第 III 相試験を先進医療 B または治験(企業/医師主導)として行うことを計画する。ただし、その際の薬剤調達手段(企業からの提供あるいは研究費での購入等)に関しては現時点では未確定である。また、現在、スペイン、トルコ、ドイツそれぞれにおいて HER2 陽性胃・食道胃接合部腺癌に対する周術期化学療法としてのトラスツズマブの有効性評価を目的とした臨床試験が進行中である。これらの試験の結果、欧米等(米国、イギリス、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリア)のいずれかの国で HER2 陽性切除可能進行胃がんに対するトラスツズマブの使用が薬事承認(一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む)された場合には、第 III 相試験を行わずに、日本胃癌学会等を通じて、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議へ要望することも検討する。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

本試験では、HER2 陽性の高度進行胃癌に対する術前 S-1+CDDP 療法+手術に対するトラスツズマブの

上乗せ効果を多施設共同で検討することを目的とする。胃癌術前化学療法の比較試験では、組織学的奏効割合、根治切除割合などが全生存期間の surrogate endpoint の候補と考えられているものの、いまだ明確なエビデンスはなく、本試験では全生存期間を primary endpoint として用いる。また、secondary endpoint として、奏効割合 (RECIST v1.1) を設定した。他に用いる secondary endpoints は無増悪生存期間、組織学的奏効割合、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、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合とする。治療関連死発生割合は、安全性の最重要な secondary endpoint という位置づけである。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験は、試験治療 (術前 S-1+CDDP+トラスツズマブ療法+手術) の HER2 陽性の高度リンパ節転移陽性胃癌に対する安全性、有効性を検討することを目的としたスクリーニングデザインによるランダム化第 II 相試験である。S-1+CDDP 群で 3 年生存割合を 70% と予測し、S-1+CDDP+トラスツズマブ群で 10% の上乗せ効果を期待する。 $\alpha=0.20$ (片側)、検出力 75% とし、各群あたり 63 例が必要となる。若干の追跡不能例をみこみ、片群 65 例、両群 130 例とする。

2.4.4. 患者登録見込み

大動脈周囲リンパ節 (No.16a2/b1) 転移例や Bulky リンパ節転移例を対象とした JCOG1002 では、2.5 年で 50 人 (20 人/年) の登録見込みのもと試験が行われたが、1 年 11 か月で 52 人の登録が行われた。静岡がんセンターでの観察研究では、短径 15 mm 以上の領域リンパ節転移例を適格規準に含めることで約 10 倍の患者が対象となる。HER2 陽性割合を 25% と仮定すると、年間登録数として 60 人 ($25 \times 10 \times 0.25=63$) が見込まれ、130 例/3 年の登録は十分可能であると考えられる。

2.4.5. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2) 大動脈周囲リンパ節 (No.16a2/b1) 転移 and/or Bulky リンパ節転移 (なし vs. あり)

大動脈周囲リンパ節 (No.16a2/b1) 転移 and/or Bulky リンパ節転移に対しては、胃がんグループでは 2.2.2.1) に記載したように S-1+CDDP による術前化学療法+手術を暫定的な標準治療と位置づけている。この対象に対しては、S-1+CDDP+ドセタキセルによる術前化学療法+手術+S-1 による術後補助化学療法の有効性を検討する JCOG1002 試験が進行中 (2013 年 5 月に登録は完了) である。一方、cT2 以深かつ短径 15 mm 以上の領域リンパ節転移例 (大動脈周囲リンパ節 (No. 16a2/b1) 転移例 and/or Bulky リンパ節転移例を除く) に対する標準治療は手術+S-1 による術後補助化学療法 (切除標本の病理組織診の結果による) であり、大動脈周囲リンパ節 (No. 16a2/b1) 転移例 and/or Bulky リンパ節転移の有無で標準治療が異なっている。

また、cT2 以深かつ短径 15 mm 以上の領域リンパ節転移例 (大動脈周囲リンパ節 (No.16a2/b1) 転移例、Bulky リンパ節転移を除く) に対しては D2 リンパ節郭清を伴う胃切除術を行うが、大動脈周囲リンパ節 (No.16a2/b1) 転移 and/or Bulky リンパ節転移例に対しては D2+No.16 リンパ節郭清を伴う胃切除術を行うため、手術の治療効果、術後合併症の頻度が異なる可能性がある。さらに、両者では予後が異なる可能性もある。よって、大動脈周囲リンパ節 (No.16a2/b1) 転移 and/or Bulky リンパ節転移の有無を割付調整因子とした。

2.4.6. 病理中央診断について

本試験では病理中央診断は行わない。

2.4.7. 効果の中央判定について

本試験では効果の中央判定は行わない

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で B 群に割り付けられた場合は、先進医療 (先進医療 B) 制度に拠るため、薬機法上の承認がなく保険が適用されない薬剤 (トラスツズマブ) が無償で提供されるという利益があると言える。ただし、B 群が A

群に比して優れた治療であるかどうかは本試験の後に計画される第 III 相試験の結果により判明するので、現時点ではトラスツズマブの無償提供が真に利益となるか否かは不明である。また、トラスツズマブの薬剤費以外の診療費は、入院費や手術費、術前化学療法有害事象に対する治療を含め患者の保険が適用され自己負担分は患者が負担するため、本試験参加による特別な経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

A 群で行われる手術、術後補助化学療法等は通常の保険診療として行われるものであり、日常診療に比して特別な危険や不利益が生じるわけではない。B 群ではハーセプチンを投与するものの、その毒性は極めて軽く、重篤となることはないため、日常診療に比して特別な危険や不利益は生じない。

また、術前化学療法が奏効しなかった場合には、手術が遅れることで癌がより進行し、治癒の可能性が低くなる可能性がある。これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。本試験では、治療関連死亡割合に関してはいずれの群も点推定値が 5%を超えないとする仮定を設け、治療関連死亡がいずれかの群で 4 例となった時点で、最終的な点推定値が 5%以上となることが明らかならため即刻登録中止を検討することとしている。

また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

2.6. 本試験の意義

ToGA 試験の結果を受け、今後 HER2 陽性切除不能進行胃癌に対してはトラスツズマブを含むレジメンが第一選択となる。しかし、切除可能と考えられる HER2 陽性胃癌における周術期化学療法のトラスツズマブの安全性、有効性に関する検討はなされていない。

本試験により術前化学療法としての S-1+CDDP+トラスツズマブ療法の安全性・有効性を探索的に示すことができれば、HER2 陽性胃癌に対する周術期化学療法の治療開発戦略に強い影響を及ぼすこととなり、今後は根治切除可能な進行胃癌に対しても、HER2 発現の有無により異なる治療開発を行っていく根拠となる。さらに本試験に引き続く第 III 相試験で S-1+CDDP+トラスツズマブ療法の有用性が示された場合や、未承認薬・適応外薬検討会議での検討を経て公知申請が適当と判断された場合には、胃癌に対する術前化学療法としてトラスツズマブ(ハーセプチン®注射用)の薬機法上の承認がなされる可能性がある。

術前化学療法としての S-1+CDDP+トラスツズマブ療法の安全性・有効性が示されなかった場合は、HER2 陽性胃癌に対する術前みのトラスツズマブは推奨されない。今後は術後を含めた投与あるいは他の抗 HER2 薬を用いた開発が必要となり、HER2 陽性胃癌に対する周術期化学療法の治療開発戦略に影響を及ぼすこととなる。

2.7. 附随研究(試料解析研究を含む)

本試験では、附随研究として以下の試料解析研究を予定している。

2.7.1. HER2 陽性胃癌の予後因子、トラスツズマブの効果予測因子に関連するバイオマーカーに関する附随研究

切除可能・不能によらず、HER2 陽性胃癌に特有の予後因子は明らかではない。また、HER2 陽性胃癌に対するトラスツズマブの効果予測因子も明らかではない。そこで、術前化学療法前の生検検体および血液(全血)を用いた蛋白発現解析および遺伝子発現解析などの結果と、本体研究で得られた腫瘍縮小効果や生存期間などの有効性のデータとの関連を検討することにより、予後因子、効果予測因子の探索的解析を行う。

HER2 陽性胃癌の予後因子が明らかとなれば、治療選択における医師や患者の意思決定につながる可能性がある。また、治療前の検体を用いてトラスツズマブの効果を予測することが可能となれば、無効なトラスツズマブの投与を回避することが可能となる。

2.7.2. HER2 陽性胃癌に対するトラスツズマブの治療抵抗性に関連するバイオマーカーに関する附随研究

術前化学療法後に遺残している胃癌組織には化学療法抵抗性の癌細胞が多く含まれていると推察される。術前化学療法前の生検検体と術前化学療法後の手術検体を用いた蛋白発現解析または遺伝子発現解析などを行い、両者のプロファイルを比較することにより、化学療法抵抗性の機序を探索することができる。さらに、トラスツズマブ非投与群と投与群のプロファイルの比較によりトラスツズマブ抵抗性の機序を探索することも可能である。トラスツズマブ抵抗性の機序が明らかとなれば、他の薬剤による治療開発の対象となる可能性

がある。

これらの解析は、下記の「2.8.バイオバンク」とは別に行う。附随研究の詳細は試料解析研究計画書に記載し、JCOG プロトコル審査委員会および参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る。

2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトに参加する。

JCOG バイオバンクプロジェクトは、事前に計画された試料解析研究の有無によらず、JCOG で実施される臨床試験に登録された患者の試料を収集して一括保管し、将来実施される試料解析研究に試料、および本体研究を通じて得られた診療情報を適切に提供することを目的として実施される。

対象は、本試験への参加に同意した患者のうち、JCOG バイオバンクへの試料の提供と将来の試料解析研究での利用について同意(以下、バンキングへの同意)が得られた患者である。

収集する試料は全血と日常診療における保存病理組織である。血液から分離・抽出された血漿・DNA が JCOG バイオバンクで保管され、将来実施される試料解析研究へ提供されることとなる。また、手術や生検・臨床検査等の日常診療における保存病理組織も収集予定であるが、当該患者の診療に支障なく提供可能な保存組織の有無の判断や、病理組織の種類、標本作製方法および組織量等、また収集の時期・方法等の具体的運用方法は現時点では未定である。従って、診療後の保存病理組織利用に関する同意はバンキングへの同意時に得ておくこととするが、実際の収集は、後述の JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書の改訂を行い、詳細を定めたうえで開始する。

試料の収集、保管、および将来実施される試料解析研究への試料提供方法の詳細な手順は、全 JCOG 試験共通の「JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書」に定められている。JCOG バイオバンクプロジェクトに参加するには、参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

なお、将来 JCOG バイオバンクに保管された試料を用いて試料解析研究を行う際は、「試料解析研究実施計画書」を新たに作成のうえ、JCOG プロトコル審査委員会および試料解析研究に関わる施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 解剖学的事項(胃癌取扱い規約第14版)

3.1.1. 胃癌の原発巣占居部位

胃の大彎および小彎を3等分し、それぞれの対応点を結んで、胃をU(上部、Fundus)、M(中部、Corpus)およびL(下部、Antrum and Pylorus)の3つの領域に分ける。E(食道)またはD(十二指腸)への浸潤も記載する。病巣が隣接する2領域にまたがっている場合は、主な領域を先に書き、その次に浸潤の及んでいる領域を書き加える。

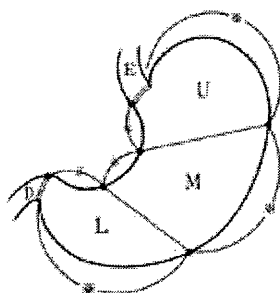


図 3.1.1. 胃の3領域区分

3.2. 肉眼型分類(胃癌取扱い規約第14版)

基本分類

- 0型: 表在型
- 1型: 腫瘤型
- 2型: 潰瘍限局型
- 3型: 潰瘍浸潤型
- 4型: びまん浸潤型
- 5型: 分類不能(上記0~4型のいずれにも分類し難いもの)

0型(表在型)の亜分類

- I型: 隆起型
- II型: 表面型
 - IIa: 表面隆起型
 - IIb: 表面平坦型
 - IIc: 表面陥凹型
- III型: 陥凹型

3.3. 組織型分類

悪性上皮性腫瘍

※本試験の対象は以下の網掛け部分

一般型 Common type

- 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)
- 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)
 - 高分化型 Well differentiated type (tub1)
 - 中分化型 Moderately differentiated type (tub2)
- 低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por)
 - 充実型 Solid type (por1)
 - 非充実型 Non-solid type (por2)
- 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
- 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)

特殊型 Special type

- カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumor
- 内分泌細胞癌 Endocrine carcinoma
- リンパ球浸潤癌 Carcinoma with lymphoid stroma
- 肝様腺癌 Hepatoid adenocarcinoma
- 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma
- 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma
- 未分化癌 Undifferentiated carcinoma
- その他の癌 Miscellaneous carcinomas

3.4. 進行度分類規準

3.4.1. 記載法の原則

所見を表す T(深達度)、N(リンパ節)、H(肝転移)、P(腹膜転移)および M(遠隔転移)などは、すべて大文字で表記する。それらの程度は、所見記号の後に大文字のアラビア数字で示し、不明の場合は X を用いる。診断時期による 2 種の所見、すなわち臨床分類(clinical classification)、病理分類(pathological classification)は、小文字の c、p を所見記号の前に付けて表す。接頭辞のないものは臨床分類を表す。

3.4.2. 胃壁深達度

腫瘍の胃壁深達度は、以下のように定義される。

T0: 癌がない

T1: 癌の浸潤が粘膜(M)または粘膜下組織(SM)にとどまるもの

T1a-M: 癌の浸潤が粘膜にとどまるもの

T1b-SM: 癌の浸潤が粘膜下層にとどまるもの

T2-MP: 癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、固有筋層(MP)にとどまるもの

T3-SS: 癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、漿膜下組織(SS)にとどまるもの

T4: 癌の浸潤が漿膜表面に接しているかまたは露出、あるいは他臓器に及ぶもの

T4a-SE: 癌の浸潤が漿膜表面に接しているか、

またはこれを破って遊離腹腔に露出しているもの(SE)

T4b-SI: 癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの(SI)

TX: 癌の浸潤の深さが不明なもの

リンパ節転移の有無にかかわらず T1 を「早期胃癌」、T2-4 を「進行胃癌」と呼ぶ。

3.4.3. リンパ節転移の記載

胃に関連するリンパ節の番号・名称・境界は、下記および図 3.4.3 のように定義する。

1) リンパ節の解剖学的定義と領域リンパ節

- No. 1 右噴門リンパ節
- No. 2 左噴門リンパ節
- No. 3a 小彎リンパ節(左胃動脈に沿う)
- No. 3b 小彎リンパ節(右胃動脈に沿う)
- No. 4sa 大彎リンパ節左群(短胃動脈)
- No. 4sb 大彎リンパ節左群(左胃大網動脈に沿う)
- No. 4d 大彎リンパ節右群(右胃大網動脈に沿う)
- No. 5 幽門上リンパ節
- No. 6 幽門下リンパ節
- No. 7 左胃動脈幹リンパ節
- No. 8a 総肝動脈幹前上部リンパ節
- No. 8p 総肝動脈幹後部リンパ節
- No. 9 腹腔動脈周囲リンパ節
- No. 10 脾門リンパ節
- No. 11p 脾動脈幹近位リンパ節
- No. 11d 脾動脈幹遠位リンパ節
- No. 12a 肝十二指腸間膜内リンパ節(肝動脈に沿う)
- No. 12b 肝十二指腸間膜内リンパ節(胆管に沿う)
- No. 12p 肝十二指腸間膜内リンパ節(門脈に沿う)
- No. 13 臍頭後部リンパ節
- No. 14v 上腸間膜静脈に沿うリンパ節
- No. 14a 上腸間膜動脈に沿うリンパ節
- No. 15 中結腸動脈周囲リンパ節
- No. 16a1 腹部大動脈周囲リンパ節 a1
- No. 16a2 腹部大動脈周囲リンパ節 a2

- No. 16b1 腹部大動脈周囲リンパ節 b1
 No. 16b2 腹部大動脈周囲リンパ節 b2
 No. 19 横隔下リンパ節
 No. 20 食道裂孔部リンパ節
 No.110 食道下部傍食道リンパ節
 No.111 横隔上リンパ節
 No.112 後縦隔リンパ節

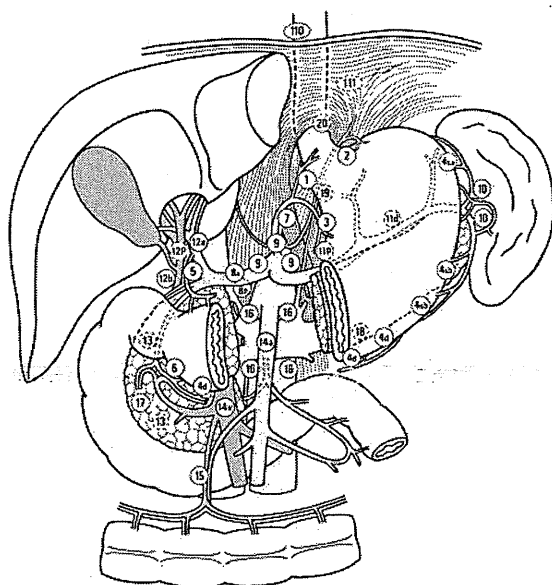


図 3.4.3.a. リンパ節番号

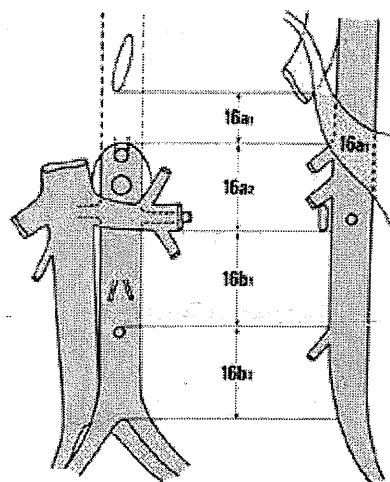


図 3.4.3.b. 大動脈周囲リンパ節

2) 領域リンパ節

リンパ節番号 No.1~12、および No.14v を胃の領域リンパ節とし、これ以外のリンパ節転移を認めた場合は M1 とする。ただし、食道浸潤を有する場合 No.19、20、110、111 も領域リンパ節とする。

3) リンパ節転移

- N0: 領域リンパ節に転移を認めない
- N1: 領域リンパ節に 1-2 個の転移を認める
- N2: 領域リンパ節に 3-6 個の転移を認める
- N3: 領域リンパ節に 7 個以上の転移を認める
 - N3a: 7-15 個の転移を認める
 - N3b: 16 個以上の転移を認める
- NX: 領域リンパ節転移の有無が不明である

3.4.4. その他の転移

1) その他の転移の有無と部位 (M)

- M0: 領域リンパ節以外の転移を認めない
- M1: 領域リンパ節以外の転移を認める
- MX: 領域リンパ節以外の転移の有無が不明である

領域リンパ節以外の転移を有する場合は M1 とし、その部位を記載する。部位は次のように表記する。

リンパ節 (LYM)、皮膚 (SKI)、肺 (PUL)、骨髄 (MAR)、骨 (OSS)、胸膜 (PLE)、脳 (BRA)、髄膜 (MEN)
 副腎 (ADR)、その他 (OTH)*

*その他には、後腹膜癌症、卵巣転移 (Krukenberg 腫瘍) を含む

2) 腹膜転移 (P)

- P0: 腹膜転移を認めない
- P1: 腹膜転移を認める

PX:腹膜転移の有無が不明である

3) 腹腔洗浄細胞診(CY)

- CY0: 腹腔細胞診で癌細胞を認めない
- CY1: 腹腔細胞診で癌細胞を認める
- CYX: 腹腔細胞診を行っていない

4) 肝転移(H)

- H0: 肝転移を認めない
- H1: 肝転移を認める
- HX: 肝転移の有無が不明である

3.4.5. 進行度(Stage): 胃癌取扱い規約第 14 版

表 3.4.5 進行度分類

	N0	N1	N2	N3	T/Nにかかわらず M1
T1a(M)、T1b(SM)	IA	IB	IIA	IIB	IV
T2 (MP)	IB	IIA	IIB	IIIA	
T3 (SS)	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
T4a(SE)	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	
T4b(SI)	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	
T/Nにかかわらず M1					

3.5. 治療結果の評価(胃癌取扱い規約第 14 版)

3.5.1. 手術標本の切除断端

1) 近位断端 (PM: proximal margin)

- PM0: 近位断端に癌浸潤を認めない
- PM1: 近位断端に癌浸潤を認める
- PMX: 近位断端の癌浸潤が不明である

2) 遠位断端 (DM: distal margin)

- DM0: 遠位断端に癌浸潤を認めない
- DM1: 遠位断端に癌浸潤を認める
- DMX: 遠位断端の癌浸潤が不明である

3) 腫瘍の遺残 (R: residual tumor)

手術後の腫瘍の遺残を R (residual tumor) で示す。R0 は治癒切除、R1、R2 は非治癒切除である。

- R0: 癌の遺残がない
- R1: 癌の顕微鏡的遺残がある(切除断端陽性、腹腔洗浄細胞診陽性)
- R2: 癌の肉眼的遺残がある
- RX: 癌の遺残の評価ができない

3.6. リンパ節郭清程度の分類(胃癌治療ガイドライン第3版)

胃癌治療ガイドラインでは第3版より、リンパ節郭清範囲 D1/D2 を術式毎に定義し、その適応が以下のように定められた。これは、過去のリンパ節転移頻度と郭清効果に関する詳細なデータ解析に基づいて決定された胃癌取扱い規約第13版の内容を、大幅に簡略化したものである。

T2 以深の腫瘍に対しては D2 郭清を原則とする。D2 を超える拡大郭清は D2+ (「D2 プラス」と記載する。しかしその意義は不明である。予防的 No.16 郭清の意義は、我が国の RCT (JCOG9501) で否定された。No.16 転移例で他に非治癒因子がない場合は、D2+No.16 手術により R0 手術が可能となるが、予後は不良である。

3.6.1. リンパ節郭清範囲の定義

1) 胃全摘術

D0	: D1 に満たない郭清
D1	: No. 1~7
D1+	: D1 + No.8a、9、11p
D2	: D1 + No.8a、9、10、11、12a

ただし食道浸潤癌では D1 に No.110 を、D2 には No.19、20、110、111 を追加する。

2) 幽門側胃切除術

D0	: D1 に満たない郭清
D1	: No. 1、3、4sb、4d、5、6、7
D1+	: D1 + No.8a、9
D2	: D1 + No.8a、9、11p、12a

3.7. 大動脈周囲リンパ節

上腹部の造影 CT にて、No. 16a2/b1 に最大径(長径)10 mm 以上のリンパ節を認める場合に「大動脈周囲リンパ節 (No.16a2/b1) 転移陽性」と診断する。リンパ節の計測はすべて CT の横断面での測定を用いる。3次元構築による体軸方向の計測は用いない。

3.8. Bulky リンパ節

上腹部の造影 CT にて、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接するリンパ節(リンパ節: No.14v) で、下記の条件のいずれかを満たすリンパ節を認める場合に「Bulky リンパ節転移陽性」と診断する。リンパ節の計測はすべて CT の横断面での測定を用いる。3次元構築による体軸方向の計測は用いない。

- ① 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する
- ② 長径 3 cm 以上のリンパ節(単独もしくは多数個の大小リンパ節が集塊を形成したもの)

注) 画像上、リンパ節位置の判別が困難な場合は下記に従い記載を行う。

- i) No.1、3、7 リンパ節で互いの判別が困難な場合、左胃動脈本幹あるいは腹腔動脈に近接するものを適格とし、No.7 と記載する。
- ii) No.8a と No.8p が判別困難な場合は No.8a と記載する。
- iii) 上腸間膜動脈(SMA) 根部のリンパ節は胃癌取扱い規約通り No.16a2 として適格とする。大動脈から完全に離れた SMA 沿いのリンパ節は規約通り No.14a とみなし適格としない。
- iv) No.6 リンパ節と No.14v リンパ節が判別困難な場合、上腸間膜静脈前面に接するものは適格とし No.14v と記載する。

3.9. HER2 (human epidermal growth factor receptor type 2) 検査の判定

1) 判定法

胃癌細胞における HER2 検査法は、IHC 法(免疫組織化学法)で蛋白過剰発現の有無を調べる方法と ISH 法(in situ hybridization)で遺伝子増幅を調べる方法があり、ISH 法では FISH 法(fluorescence in situ hybridization)または、DISH 法(dual color in situ hybridization)のいずれかを用いる。

2) HER2 陽性の規準

HER2 陽性は、「IHC 法にて 3+と判定」または「IHC 法にて 2+と判定かつ ISH 法(FISH または DISH)で陽性(HER2 遺伝子の増幅が 2.0 以上)」の場合と定義する。ISH 法陽性のみでは HER2 陽性とはしない。

3) IHC 法の判定規準(生検)

IHC 判定規準は胃癌トラスツズマブ病理部会作成の HER2 検査ガイド胃癌編に準じた判定規準を用いる。

判定スコア	所見
0	陽性染色なし、あるいは細胞膜の陽性染色がある癌細胞なし
1+	癌細胞の染色割合に関係なく、弱/ほとんど識別できないほどかすかな細胞膜の陽性所見がある癌細胞クラスター(集塊)*が 1 つ以上あり
2+	癌細胞の染色割合に関係なく、弱~中程度の完全な側方あるいは側方・基底膜側の細胞膜の陽性染色がある癌細胞クラスター(集塊)が 1 つ以上あり
3+	癌細胞の染色割合に関係なく、強い完全な側方あるいは側方・基底膜側の細胞膜の陽性染色がある癌細胞クラスター(集塊)が 1 つ以上あり

*:5 個以上の癌細胞の集塊と定義される。

4) ISH 法の判定規準

FISH 法、DISH 法による判定規準は、以下の HER2 検査の判定スコアを用いる

判定	ISH の結果
陰性	HER2/17cen(CEP17) 比 2.0 未満
陽性	HER2/17cen(CEP17) 比 2.0 以上

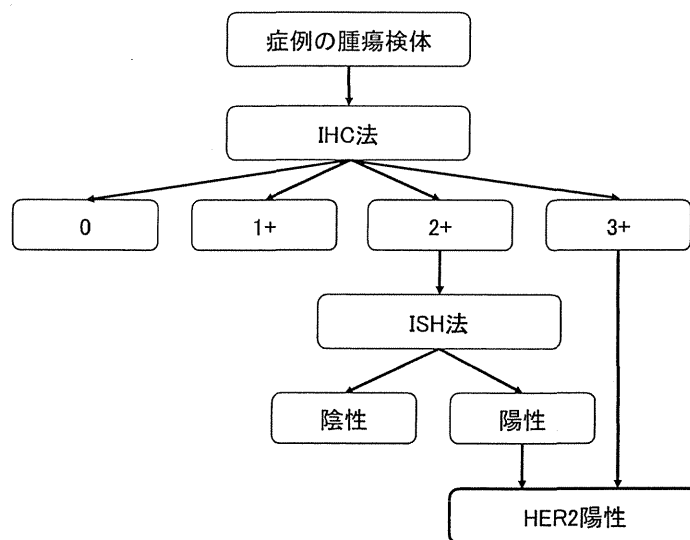


図 3.9.HER2 判定フローチャート

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 胃原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に胃癌(組織型分類の一般型のいずれか)であることが確認されている。
- 2) HER2 陽性である(IHC3+、または IHC2+かつ ISH+)。
- 3) 登録前 28 日以内に行った上腹部造影 CT(造影が施行出来ない場合単純 CT も許容)にて以下のいずれかを 1 つ以上を満たす病変を認める(①②では壁深達度は問わず、③では cT2-4 とする)。
 - ① 大動脈周囲の No.16a2/16b1 リンパ節転移(any T) (3.7.参照)
 - ② Bulky リンパ節転移(any T) (3.8.参照)
 - ③ 短径 15 mm 以上の領域リンパ節(cT2-4)
- 4) 登録前 28 日以内に行った胸部造影 CT、上腹部造影 CT および骨盤造影 CT(造影が施行出来ない場合単純 CT も許容)にて大動脈周囲の No. 16a2/16b1 リンパ節以外の遠隔転移を認めない。
- 5) 肉眼型が 4 型あるいは大型(上部消化管内視鏡による肉眼診断で腫瘍径が 8 cm 以上)の 3 型ではない。
- 6) 食道浸潤がない、または食道浸潤が 3 cm 以内と診断される。
- 7) 残胃癌でない。
- 8) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法・放射線療法・内分泌療法の既往がない。
- 9) 胃癌に対して一切の手術療法の既往がない。ただし、胃のバイパス手術及び内視鏡的粘膜切除を除く。
- 10) 登録前 28 日以内に行った腹腔鏡検査またはバイパス手術時の開腹所見にて、肝転移、腹膜転移がなく、かつ腹腔洗浄細胞診陰性である。
- 11) 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 12) Performance status (PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ずカルテに記載すること)
- 13) 登録前 28 日以内に行った心エコーにて左室駆出率(LVEF)が 50%以上である。
- 14) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (登録用の採血前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.3 \text{ mg/dL}$
 - ⑧ クレアチンクリアランス* $\geq 60 \text{ mL/min}$
 クレアチンクリアランスは Cockcroft-Gault 式による推定値で 60 mL/min/body 以上であること。推定値で 60 mL/min/body 未満の場合、実測値で 60 mL/min/body 以上であることが確認されれば適格とする。
 男性: $\text{Ccr} = \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL}) \}$
 女性: $\text{Ccr} = 0.85 \times \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL}) \}$
- 15) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんを含めない)。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 登録時に 38°C 以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中、妊娠の可能性があり、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性
- 5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 6) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 7) HBs 抗原が陽性である。

-
- 8) フルシトシン、フェニトイン、ワーファリンカリウムの継続使用が必要である。
 - 9) 胸部 CT で診断される、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれか、または複数を合併。
 - 10) 登録日より 6 か月以内に、心筋梗塞または不安定狭心症の既往を有する。
 - 11) コントロール不良の高血圧症を合併している。
 - 12) インスリンの継続的使用により治療中、またはコントロール不良の糖尿病を合併している。