筑　波　大　学

博 士 （ 医 学 ） 学 位 論 文

進行胃癌に対する二次治療としての irinotecan 療法と paclitaxel 療法のランダム化比較試験

２０１６

筑波大学

廣　中　秀　一

略 語

AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AST	Aspartate Transaminase
ALT	Alanine Aminotransferase
BSC	Best Supportive Care
CapeOx	Capecitabine+Oxaliplatin
CDDP	Cisplatin
CP	Irinotecan+Cisplatin
DCF	Docetaxel+Cisplatin+5-FU
DTX	Docetaxel
ECF	Epirubicin+Cisplatin+5-FU
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECX	Epirubicin+Cisplatin+Capecitabine
ELF	Etoposide+Leucovorin+5-FU
EORTC	European Organisation for Research Treatment of Cancer
EOX	Epirubicin+Oxaliplatin+Capecitabine
FAM	5-FU+Adriamycin+Mitomycin C
FAMTX	5-FU+Doxorubicin+Methotrexate
FAS	Full Analysis Set
FEMTX	5-FU+Epidoxorubicin+Methotrexate
FP	5-FU+Cisplatin
HR	Hazard Ratio
IRI	Irinotecan
JACCRO	Japan Clinical Cancer Research Organization
JCOG	Japan Clinical Oncology Group
OS	Overall Survival
SAS	Safety Analysis Set
SLC	Salvage Chemotherapy
SOX	S-1+Oxaliplatin
SP	S-1+Cisplatin
PFS	Progression-Free Survival
PS	Performance Status
TCOG	The Tokyo Cooperative Oncology Group
TTF	Time to Treatment Failure

TTP	Time to Progression
UFTM	UFT+Mitomycin C
WJOG	West Japan Oncology Group
wPTX	Weekly Paclitaxel
XP	Capecitabine+Oxaliplatin
5-FU	5-fluorouracil

目次

第１章　研究の背景

1-1　胃癌の疫学

本邦の 2014 年の胃癌死亡数は男性 31,483 人および女性 16,420 人で、それぞれ癌死亡全体の 14%および 11%を占める [1]。2012 年の胃癌罹患数（全国推定値）は、男性 91,006 人および女性 41,153 人で、それぞれ癌罹患全体の 18%および 11%を占める [2]。年齢階級別罹患数、死亡率ともに、40 歳未満では男女差は小さいが、40 歳からは加齢とともに急激に増加し、その差も大きくなる。日本の胃癌年齢調整死亡率は 1960 年代から男女とも大幅な減少傾向にあり、年齢調整罹患率も減少傾向にある。

がんの進展による根治切除不能あるいは術後再発の進行胃癌患者の予後は不良であり、2006-2008 年の遠隔臓器、遠隔リンパ節などに転移・浸潤を有する胃癌患者の 5 年相対生存率は 5.7%と報告されている [3]。これは、1997-1999 年の 5 年相対生存率が 2.9%であることを考慮すると、改善傾向ではあるものの、未だ満足できる生存率とは言えない現状であり、生命予後の改善が求められている [4]。

1-2　進行胃癌に対する一次化学療法の変遷

1-2-1　最良の支持療法（best supportive care：BSC）と化学療法の比較試験

化学療法の主たる目的は生存期間の延長であり、その有用性を証明するには、まず BSC と化学療法のランダム化比較試験が必要である。これまでに報告された切除不能再発胃がんに対する BSC と化学療法の比較試験を表 1 に示す。

表 1 一次治療における Best supportive care (BSC)と化学療法の比較試験

報告者 [ref]（報告年）	レジメン	症例数	奏効率	全生存期間	*P* 値
Murad[5] (1993)	FAMTX	30	50%	10 か月	0.001
	BSC	10	―	3 か月	
Glimelius[6] (1994)	ELF	10	30%	10 か月	＜0.02
	BSC	8	―	4 か月	
Pyrhonen[7] (1995)	FEMTX	21	29%	12.3 か月	0.0006
	BSC	20	―	3.1 か月	

1993年、Muradらは、5-FU+Doxorubicin+Methotrexate（FAMTX）療法とBSCのランダム化第II-III試験を報告した[5]。1988年から1991年12月までに30例が登録され、20例がFAMTX療法群、10例がBSCに割り付けられた。全生存期間（overall survival：OS）の中央値はFAMTX群が10か月、BSC群が3か月（P=0.001）とFAMTX群でOSの延長を示し、化学療法の有効性を示した。

1994年、Glimeliusらは、Etoposide+Leucovorin+5-FU（ELF）療法とBSCのランダム化試験を報告した[6]。1991年1月から1992年5月の間に18例が本試験に登録された。非常に少数例の比較試験ではあったが、OSの中央値はELF群10か月、BSC群4か月（P<0.02）とELF療法による生存の延長効果が示された。

1995年、Pyrhonenらは、5-FU+Epidoxorubicin+Methotrexate（FEMTX）とBSCの第III相試験を報告した[7]。本試験には41人が1986年7月から1992年6月の間に登録され、FEMTX群に21例、BSC群に20例が割り付けられた。OSの中央値はそれぞれ12.3か月と3.1か月（P=0.0006）であり、本試験においても化学療法による生存期間の延長が示された。

以上の結果から、それぞれの臨床試験は小規模ではあるものの、いずれも化学療法群においてBSC群に対するOSの延長が統計学的に示され、切除不能・再発胃がんに対する化学療法の有効性が示された。

1-2-2　海外における一次化学療法の比較試験

海外で行われた主な化学療法の比較試験を表2に示す。

Vanhoeferらは、BSCに対してOSの延長を示したFAMTX療法と5-FU+Cisplatin（FP）療法とELF療法の第III相試験を報告した[8]。1991年7月から1995年4月までに399例が本試験に登録され、FAMTX群133例、FP群134例、ELF群132例に割り付けられた。OSの中央値は、FAMTX群6.7か月、FP群7.2か月、ELF群7.2か月と3群間で差がなかった（P=0.73）。有害事象においては3群ともに忍容可能であったことから、いずれの治療法も新たな標準治療にはならないと結論された。

韓国のKimらはFP療法とFAM療法と5-FU単独のアジア人で初めての第III相試験を報告した[9]。1986年8月から1990年7月までに324例が本試験に登録された。OSの中央値は、5-FU群7.8か月、FAM群7.4か月、FP群 9.3か月であり、5-FU群に対して併用療法群の統計学的有意差は認めなかった。しかし、奏効率はそれぞれ26%、25%、51%とFP群で良好であり（P＜0.01）、さらにtime to progression（TTP：無増悪期間）も2.3か月、3.0か月、5.5か月とFP群で良好であった（P<0.005）。そのため、5-FUに対するOSの延長は示せなかったものの、良好な奏効割合と無増悪期間がFP療法に見られたことから、FP療法が今後のランダム化試験の対照群になると考えられた。

その後、FP療法あるいはFPにEpirubicinを併用したECF療法を対照群とした第III

相試験が相次いで報告された。

表 2　主な化学療法の比較試験

報告者 ref（報告年）	レジメン	症例数	奏効率	全生存期間	*P* 値
Vanhoefer[8] (2000)	FAMTX	133	12%	6.7 か月	NS
	FP	134	20%	7.2 か月	
	ELF	132	9%	7.2 か月	
Kim[9] (1993)	5-FU	94	26%	7.8 か月	NS
	FAM	98	25%	7.4 か月	
	FP	103	51%	9.3 か月	
Van Cutsem[10] (2007)	FP	224	25%	8.6 か月	
	DCF	221	37%	9.2 か月	0.02
Cunningham[11] (2008)	ECF	249	41%	9.9 か月	
	ECX	241	46%	9.9 か月	0.39
	EOF	235	42%	9.3 か月	0.61
	EOX	239	48%	11.2 か月	0.02
Kang[12] (2009)	FP	156	32%	9.3 か月	
	XP	160	46%	10.5 か月	0.008

V325 試験[10]は FP 療法に対して、さらに docetaxel を併用した DCF 療法を比較した第 III 相試験であるが、主要評価項目である TTP は FP 群 3.7 か月、DCF 群 5.6 か月（P<0.001）と DCF 群で有意に良好であり、さらに OS においても DCF 群で有意な延長を示した。そのため、DCF 療法が新たな標準治療になると考えられたが、毒性が強く、特に発熱性好中球減少症が 29%と高頻度であったために、DCF 療法が広く用いられることはなかったが、1 つの治療オプションとして位置づけられる治療法である。

英国から報告された REAL-2 試験[11]は、ECF 療法を対照とし、Cisplatin と Oxaliplatin を、さらに 5-FU と Capecitabine をそれぞれ比較する 2x2 の試験デザインで行われた。その結果、Oxaliplatin 併用群と Cisplatin 併用群、および 5-F U 併用群と Capecitabine 併用群においてそれぞれ OS における非劣性が示された。これらの結果から、5-FU は経口剤

の Capecitabine に、Cisplatin はより副作用の軽い Oxaliplatin にそれぞれが置き換え可能と判断された。

また、ML17032 試験[12]は、FP 療法に対して Capecitabin+Cisplatin（XP）療法の無増悪生存期間（Progression-Free Survival : PFS）における非劣性を検証した第 III 相試験であるが、PFS は FP が 5.0 か月、XP が 5.6 か月、さらに OS においても FP が 9.3 か月、XP が 10.5 か月と有意に非劣性が示された。

以上の臨床試験の結果から、近年は FP 療法のみならず、XP 療法や ECX、EOX 療法、CapeOx 療法などのフッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤（+α）が標準的治療と考えられ、最近のすべての第 III 相試験の対照治療群として選択されている。

1-2-3　本邦における単剤化学療法と併用化学療法の比較試験

本邦で行われた比較試験を表 3 に示す。

表 3　本邦における胃がん化学療法の比較試験

試験 ref	治療法	n	奏効率	無増悪生存期間中央値	全生存期間中央値
JCOG9205[13]	5-FU	105	11%	1.9 か月	7.1 か月
	FP	105	34%	3.9 か月	7.3 か月
	UFTM	70	6%	2.4 か月	6.0 か月
JCOG9912[14]	5-FU	234	9%	2.9 か月	10.8 か月
	IRI+CDDP	236	38%	4.8 か月	12.3 か月
	S-1	234	28%	4.2 か月	11.4 か月
SPIRITS[15]	S-1	150	31%	4.0 か月	11.0 か月
	S-1+CDDP	148	54%	6.0 か月	13.0 か月
START[16]	S-1	321	26.8%	4.2 か月	10.8 か月
	S-1+DTX	314	38.8%	5.3 か月	12.5 か月
GC0301/	S-1	162	26.9%	3.6 か月*	10.5 か月
TOP-002[17]	S-1+IRI	164	41.5%	4.5 か月*	12.8 か月
G-SOX[18]	S-1+CDDP	324	52.2%	5.4 か月	13.1 か月
	S-1+Oxaliplatin	318	55.7%	5.5 か月	14.1 か月

Ohtsu らは、5-FU 単独療法を対照群として FP 療法と UFT+Mitomycin C（UFTM）療法を比較する第 III 相試験、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 9205 試験を報告した[13]。1992 年 9 月から登録を開始し、1995 年 12 月に中間解析を行ったところ、UFTM 群で有意に生存期間が劣っていたため、それ以降の UFTM 群への登録は中止され、5-FU 群

とFP群に患者が登録された。1997年3月までに合計280人（5-FU群105例、FP群105例、UFTM群70例）が登録された。奏効率はFP群34%、5-FU群11%、無増悪生存期間はFP群3.9か月、5-FU群1.9か月であり、FP療法群において奏効率、無増悪生存期間で5-FU群に勝っていた。しかし、主要評価項目であるOSでは、その中央値はFP療法群7.3か月、5-FU群7.1か月と両群間に統計学的有意差は見られず（P=0.34）、さらに5-FU療法群の毒性がより軽度であった。そのため、JCOGでは5-FU単独療法を次試験の対照群として採用することを決定した。

続いてBokuらは、5-FU単独療法を対照群として、Irinotecan+Cisplatin療法（CP）の優越性と、S-1単独療法の非劣性を比較する3群の第III相試験、JCOG9912試験を報告した[14]。2000年11月から2006年1月までに704人が本試験に登録されランダム割り付けされた。主要評価項目であるOSの中央値は、5-FU/CP/S-1でそれぞれ10.8/12.3/11.4か月であり、CP療法の5-FUに対する優越性は示されず（Hazard Ratio[HR] 0.85、P=0.0552）、S-1の5-FUに対する非劣性が証明された（HR 0.83、P=0.0005）。S-1は経口剤であり投与方法が5-FU持続静脈注射よりも簡便であるメリットがあるため、S-1が新たな対照群のひとつとなった。

2008年、Koizumiらは、S-1単独療法とS-1＋Cisplatin（SP）療法を比較したSPIRITS試験を報告した[15]。SPIRITS試験の計画当時、S-1単独療法は第II相試験[19,20]までの結果しかなく、JCOGで対照群とした5-FU 単独療法との比較試験もなかったため、S-1単独療法の位置づけは不明瞭であった。しかし、経口剤であるがゆえの簡便さと第II相試験で示された有効性をもとに、当時の実臨床においては標準治療であるかのごとく広く使用されていた。また、SP療法は第I/II相試験[21]の結果では、奏効率が74%と非常に良好な成績が得られたため、S-1単独療法を対照群として、新治療であるSP療法の優越性を比較する第III相試験である本試験が行われた。2002年3月から2004年11月までに305人が登録された。主要評価項目であるOS中央値は、S-1群は11.0か月であったのに対し、SP群は13.0か月（HR 0.77、P=0.04）と統計学的有意差を持ってSP群の優越性が示された。本試験は、本邦での切除不能再発胃がんにおいて、初めて臨床第III相試験でOSにおける優越性を示した試験であり、この結果をもって、SP療法が本邦の新しい標準治療になった。

その後、同時進行中であった2つの第III相試験（S-1を対照群として、S-1+irinotecan療法やS-1+docetaxel療法の優越性を検証）が報告されたが、いずれもOSにおける優越性は示されなかった[16,17]。

1-2-4　本邦における併用化学療法の比較試験

SP療法が新たな標準治療になったことを受け、その後は、SP療法を対照群とした比較試験が行われた。

G-SOX試験は、SP療法とS-1+Oxaliplatin（SOX）療法を比較した第III相試験で第

3 世代のプラチナ製剤 oxaliplatin の適応拡大を目的とした試験であった（表 3）[18]。2010 年 1 月から 2011 年 10 月までに 685 人が登録された。主要評価項目は PFS と OS であった。PFS の中央値は、SOX 群で 5.5 か月、SP 群で 5.4 か月（HR 1.004、$P_{non\text{-}inferiority}$= 0.004）と非劣性が示された。しかし、OS の中央値は 14.1 か月と 13.1 か月（HR 0.969、95%信頼区間 0.812-1.157）と 95%信頼区間の上限が事前に設定された非劣性マージンの 1.15 を超えており、統計学的に非劣性を証明することができなかった。そのため、本試験では oxaliplatin の胃癌への適応拡大の承認申請は行えず、海外での経口フッ化ピリミジン系薬剤 capecitabin と oxaliplatin を併用した治療法の臨床試験 [11,22] のデータを添えて公知申請を行い、2015 年 3 月に承認され、2015 年 11 月に切除不能再発胃がんに適応拡大された。また、SOX 療法と SP 療法の grade3 以上の有害事象は、好中球減少症（19.5% vs. 41.8%）、貧血（15.1% vs. 32.5%）、低ナトリウム血症（4.4% vs. 13.4%）、発熱性好中球減少症（0.9% vs. 6.9%）、感覚性末梢神経障害（4.7% vs. 0%）と SOX 療法で神経障害を除く有害事象は低頻度であり、さらに cisplatin と異なり、腎障害予防のための大量補液が不要で、外来で治療できるメリットがある。臨床的には同治療法は標準治療である SP 療法と同等の有効性と軽度の毒性を有していると考えられ、現在、2015 年 5 月に公表された胃癌治療ガイドライン速報（http://www.jgca.jp/pdf/ohpsokuhou20150709.pdf）では SOX 療法、CapeOx 療法はともに推奨度 2（選択可能なレジメン）とされ、これまでの推奨度 2 の治療法であった XP 療法とともに現在、日常診療で広く普及している。

以上、昨今の臨床試験の結果から、本邦のみならず世界的にもフッ化ピリミジン系とプラチナ系薬剤 (+α) の併用療法が標準的一次化学療法レジメンと考えられるに至っている。

1-3　進行胃癌に対する二次化学療法の位置付け

1-3-1　BSC と二次化学療法の比較試験

切除不能進行胃がんに対する二次治療の臨床試験は、1985 年に EORTC (European Organisation for Research Treatment of Cancer)が Cisplatin の第 II 相試験 [23] を初めて報告し、その後、多くの第 II 相試験が報告されている。しかし、当時は切除不能進行胃がんに対する一次治療の標準治療が定まっておらず、試験ごとに前治療の薬剤が異なり、二次治療のランダム化比較試験もなかったことから、二次治療の有用性の評価が困難であった。前述のように、数々の臨床試験から、近年、日本を含む世界の一次治療の標準治療はフッ化ピリミジン系+プラチナ系薬剤に統一され、ここで、ようやく二次治療の重要性が認識されるに至った。

BSC と化学療法を比較した初めてのランダム化第 III 相試験がドイツの臨床試験グループである AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie) から報告された (表 4)。本試験は、BSC に対する irinotecan 単独療法の優越性の検証を試みた試験 [24] である。対象は食道胃接合部癌を含む胃癌で、1 レジメンを超える前治療歴がなく、化学療法の最終投与

日から 6 か月以内に画像で増悪が確認された患者である。この臨床試験は 2002 年 10 月から登録が開始されたが、症例集積ペースが非常に悪く、2006 年 12 月までにわずかに 40 例（irinotecan 群 21 例、BSC 群 19 例）のみの登録であり、予定登録数の 120 例に届かずに登録が中止された。主要評価項目である OS の中央値は、irinotecan 群 4.0 ヶ月、BSC 群 2.4 ヶ月（HR 0.48、95%信頼区間 0.25-0.92、P＝0.012）と有意に irinotecan 群で良好であった。また、irinotecan 群の毒性は、grade3 以上の主な有害事象として、下痢 26%、発熱性好中球減少症 16%、白血球減少 21%と忍容可能であった。本試験は、登録数が予定症例数の 1/3 と非常に少なく試験の臨床的仮説が証明されたとは言えないが、死亡イベント数が 100%であること、HR が 0.48 と低いことを受け、ドイツのガイドライン委員会[25]は、この試験結果とこれまでの第 II 相試験の結果を基に、Performance Status（PS）の良好な胃癌患者には二次化学療法が勧められ、今後、進行胃がんに対する二次治療のランダム化試験では BSC を対照とすることはもはや不適切であるとした。

表 4　二次治療における Best supportive care (BSC)と化学療法の比較試験

試験 ref	治療法	n	全生存期間中央値	無増悪生存期間中央値	奏効率
AIO[24]	BSC	19	2.4 か月	－	－
	IRI	21	4.0 か月	2.5 か月	0%
韓国[26]	BSC	69	3.8 か月	－	－
	SLC	133	5.3 か月	－	17%（DOC） 10%（IRI）
COUGAR-02[27]	BSC	84	3.6 か月	－	－
	Docetaxel	84	5.2 か月	－	7%

次に、韓国から化学療法群（SLC: Salvage Chemotherapy 群）と BSC とを比較した第 III 相試験[26]が報告された。対象は、20 歳以上、PS 0-1、前治療としてフッ化ピリミジンとプラチナ系薬剤の両薬剤が無効であり、1 あるいは 2 レジメンまでの治療歴を有する患者であった。患者は、SLC+BSC 群と BSC 群に 2：1 の比率で割付けられ、SLC+BSC 群の抗がん剤は担当医判断により docetaxel または irinotecan が選択された。2008 年 9 月から 2011 年までに 202 人が登録され、SLC+BSC 群に 133 例、BSC 群に 69 例が割付けられた。OS の中央値は、SLC+BSC 群 5.3 ヶ月、BSC 群 3.8 ヶ月（HR 0.657、95%信頼区間 0.485-0.891、P＝0.007）と SLC+BSC 群の優越性が示された。

さらに英国から COUGAR-02 試験が報告された[27]。フッ化ピリミジン系とプラチナ系薬剤に不応となった食道胃腺癌の患者が登録され、docetaxel 群と BSC 群に割り付けられ

た。2008 年 4 月から 2012 年 4 月までに 168 人が登録され、それぞれの群に 84 人が割り付けられた。主要評価項目である OS の中央値は、docetaxel 群 5.2 か月、BSC 群 3.6 か月（HR 0.67、95%信頼区間 0.49-0.92、*P*=0.01）と統計学的有意差を持って OS の延長を示した。

以上の 3 つの臨床試験結果から irinotecan あるいは docetaxel の二次化学療法の有効性が示された。

第 2 章　研究の目的

2-1　進行胃がんに対する標準的二次化学療法の確立にむけて

本論文では、二次化学療法の標準化に関する研究を取り上げ、詳細を記述する。この研究は、進行胃がん患者の二次治療を通じた全体の予後改善を目的としている。

2-1-1　本邦における二次化学療法の発展

世界的に有効な抗がん剤が乏しかったため、本邦では2000年頃まで、切除不能・再発胃癌に対して単群の第II相試験で20%以上の奏効率が得られれば抗がん剤として保険承認されていた。1995年にirinotecan、1999年にS-1、2000年にdocetaxel、2001年にpaclitaxelが相次いで保険承認されたため、海外と比較してわが国では臨床使用可能な薬剤が多かった。S-1 の登場後は、S-1 が一次治療で用いられるようになったことから、irinotecan、docetaxel、paclitaxel は S-1 単独療法や SP 療法に無効後の二次化学療法として使われるようになった。このように、本邦では既に日常診療で二次化学療法が広く行われていたため、BSC を対照群としたランダム化比較試験を行うことは困難であった。

2-1-2　二次化学療法としての irinotecan 療法の治療成績

Futatsuki らは、進行胃がんに対する irinotecan 単独療法（100 mg/m² 毎週投与、または 150 mg/m² 隔週投与）の後期第 II 相試験 [28] を報告した。全体の奏効率は、23.3%（14/60）であり、前治療歴を有する 45 例においては 20%であった。また、grade3 以上の白血球減少は 42.1%、貧血が 28.9%、下痢が 22.4%、食欲不振が 19.7%であった。本試験では 2 種類のスケジュールが一括りで報告されており、150 mg/m² 隔週投与法の有効性は不明であった。

一方、irinotecan と他剤との併用療法として、Hamaguchi らは 5-FU に不応となった 45 例を対象に irinotecan+mitomycin C 療法の第 II 相試験 [29] を行い、奏効率 28.9%、生存期間中央値 10 か月と報告した。有害事象は、grade4 の好中球減少が 29%、grade3 以上の食欲不振が 24%、発熱性好中球減少が 9%、30 日以内死亡が 1 例に認められた。本試験は、閾値奏効割合を 20%、期待奏効割合を 40%に設定したが、奏効割合の 95%信頼区間は 15.6-42.1%であり、95%信頼区間の下限が閾値奏効割合を下回ったことから、ネガティブな結果と判断された。

2-1-3　二次化学療法としての paclitaxel 毎週投与法の治療成績

Paclitaxel 毎週投与法は、保険承認用法である 3 週毎の投与法に比べ、殺細胞効果発現濃度（0.01 μM）の血中持続時間を延長することが報告されており、高い抗腫瘍効果が期待できる。Green らは、乳がんの術前化学療法として paclitaxel 療法を 80 mg/m²/週×12 コースと 3 週毎 225 mg/m²×4 コースに投与する方法の比較試験を実施し、毎週投与法群で有意に高い病理学的完全寛解（CR）が認められたと報告している [30]。また安全性において

は、乳がん領域に限らず、卵巣がん、非小細胞肺がんにおいても、3 週間毎の投与法に比べ、paclitaxel の主な有害事象である血液毒性について、毎週投与法 vs. 3 週投与法で、grade 2 以上の貧血が 7.1% vs. 18.6%、grade 3 以上の顆粒球減少が 7.1% vs. 32.3%、grade 2 以上の血小板減少が 0% vs. 15.7%であり、また非血液毒性においては大きな差は認められなかったが、予期せぬ入院（3 回 vs. 15 回）や G-CSF 使用回数（7 回 vs. 33 回）においても毎週投与法で少なかったと報告されている。

胃がんにおける paclitaxel 毎週投与法の投与量は、国内における第 I 相試験の結果、80 mg/m^2 を週 1 回、3 週連続して投与し 1 週休薬する方法で安全性が確認されている。この投与法を用いて、2003 年に Arai らは国立がんセンター中央病院で行った前化学療法歴を有する切除不能・再発胃がん 35 例に対する検討を行い、評価可能な 26 例の奏効率は 23%（6/26）、OS 中央値は 207 日であったと報告した [31]。毒性は、grade4 の血液毒性は認められず、grade3 の神経障害（感覚性）が 6%、疲労が 3%に認められた。

静岡がんセンターにおける切除不能・再発胃がん患者 38 人に対する二次治療としての paclitaxel 毎週投与法の後方視的検討 [32] では、フッ化ピリミジン系抗がん剤の治療歴を有する対象において、奏効率は 24%（6/25）、OS 中央値は 151 日であった。grade3 以上の毒性は、白血球減少 29%、好中球 32%、血小板減少を 8%に認め、嘔気、食欲不振、神経障害、浮腫をそれぞれ 1 例ずつに認めた。

以上のように、二次治療としての paclitaxel 毎週投与法の奏効率は 23-24%と一定しているものの、OS 中央値は 151-207 日と、irinotecan 療法の治療成績と同様にばらつきが大きかった。paclitaxel 毎週投与法は irinotecan より毒性が軽度と考えられており、2006 年当時のアンケート調査においては最も広く使用されていた治療法であった。予後不良因子と考えられる腹膜播種症例や腹水貯留例に対する irinotecan 療法は副作用を考慮すると投与しづらく、さらには、副作用が軽度な paclitaxel 毎週投与法は状態の悪い患者に投与される傾向があった。このように、それまでの報告では患者の背景因子が異なっており、後方視的研究で二次治療としての irinotecan と paclitaxel 毎週投与法の優劣を推定することは困難であった。

第 3 章　二次化学療法の標準治療を検証する試験

3-1　West Japan Oncology Group (WJOG) 4007 試験

2007 年に一次化学療法の標準治療が SP 療法に定まったことを受け、paclitaxel 毎週投与法と irinotecan 療法のいずれが二次化学療法の標準治療であるかを決定するため、非特定営利法人 西日本がん研究機構（West Japan Oncology Group：WJOG）にて、フッ化ピリミジン系とプラチナ系薬剤に不応・不耐な切除不能再発胃癌に対する paclitaxel 毎週投与法と irinotecan 療法を比較するランダム化第 III 相試験（WJOG4007 試験[33]）を立案、実施した。

3-2　WJOG4007 試験の対象と方法

3-2-1　適格規準

1　組織学的に胃原発の腺癌であることが確認された stage IV（胃癌取扱い規約　第 13 版）胃がん、または再発胃がん症例であること。なお、測定可能病変の有無は問わない。

2　フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤との併用療法に不応な切除不能胃がん、または再発胃がんであること

3　Taxane 系抗がん剤（paclitaxel、docetaxel など）、irinotecan のいずれの治療の既往が無いこと（術中の腹腔内投与も他癌種に対する投与の既往もない）。

4　明らかな腹膜転移の所見がないこと。（以下参照）
- 臨床的に腸閉塞、亜腸閉塞の所見を認めない。
- 中等度以上（骨盤腔をこえる）の腹水を有さない。
- 注腸を実施した場合、明らかな腸管の狭窄を有さない。

5　20 歳以上、75 歳以下（登録日）であること。

6　PS（ECOG）が 0, 1, 2 であること。

7　登録の時点で、前化学療法の最終抗がん剤投与日(day1 とした場合)より 14 日以上経過（day15 以上）していること。

8　胃がん以外の悪性腫瘍に対する化学療法の既往がないこと、および対象疾患を問わず腹部を照射野に含む放射線治療の既往がないこと。

9　登録前 7 日以内の最新の検査値で、以下の条件を全て満たすこと。
- a)　白血球数 ＞ 3000 /mm^3 かつ＜12000 /mm^3
- b)　Hb ＞ 8.0 g/dL
- c)　血小板数 ＞ 10×10^4 /mm^3
- d)　AST・ALT ＜ 100 IU/L
- e)　T-Bil ＜ 1.5 mg/dL
- f)　Cre ＜ 1.5 mg/dL

10　過去 1 年以内の最新の検査で、HBs 抗原陰性が確認されていること

11　患者本人より文書で同意が得られていること。

3-2-2　試験デザイン

多施設共同オープンラベルランダム化第 III 相試験である。日本の 37 施設から患者が登録された。本臨床試験のプロトコールはそれぞれの施設の倫理審査委員会で承認された。本試験は、ヘルシンキ宣言に準じて行われた。全ての登録患者から同意を取得している。また本試験は大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMIN）の臨床試験登録システムに登録された。

適格性の確認後に患者はランダムに 1 : 1 の比率で paclitaxel 群または irinotecan 群に割り付けられた。ランダム割り付けは、最小化法を用いデータセンターで中央割付を行い、施設、ECOG PS（0、1 vs. 2）、測定可能病変の有無で層別された。

3-2-3　投与量・投与方法

1）Paclitaxel 毎週投与法

Paclitaxel 80 mg/m² を 1 日目、8 日目、15 日目に点滴投与する。4 週間を 1 サイクルとする。

Paclitaxel の投与に際し、過敏症の予防目的に、投与 30 分前までにリン酸デキサメサゾンナトリウム、抗ヒスタミン薬、H2 ブロッカーを投与する。

2）Irinotecan 単独療法

Irinotecan 150 mg/m² を 1 日目と 15 日目に点滴投与する。4 週間を 1 サイクルとする。

これらの治療法は、病態の明らかな進行や、投与継続が困難な有害事象の発現、または患者が治療を拒否されるまで継続して行った。後治療は規定しなかった。

3-2-4　有効性と安全性の評価

バイタルサイン、ECOG PS、血液検査は試験登録 7 日前に評価した。治療期間中は理学所見や血算・生化学検査などを行った。胸部・腹部・骨盤 CT は試験登録前 28 日までに行い、ランダム割り付け後は治療中止まで 2 か月毎に評価した。奏効度は RECIST ガイドライン第 1.0 版に従い評価した。安全性評価は、後治療開始を開始するか、あるいはプロトコール治療の最終投与から 6 週後まで、2 週間毎に評価した。有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）第 3.0 版に従い評価した。WJOG データセンターと効果安全性評価委員会は、試験地超中は重篤な有害事象をレビューした。研究者が奏効、増悪、毒性を患者ごとに評価し、独立中央判定は行わなかった。

3-2-5　評価項目

主要評価項目は OS であり、ランダム割り付けからあらゆる原因による死亡日までと

定義した。副次評価項目は PFS（ランダム割り付けから原病増悪またはあらゆる原因による死亡までの期間）、奏効率、毒性、後治療施行割合であった。

3-2-6　統計学的解析

以前の報告では、paclitaxel の OS 中央値は、5 か月と 6.9 か月であり、irinotecan を含むレジメンの OS 中央値は 8 か月と 10 か月であった。Irinotecan は胆汁排泄のため高度な腹膜転移症例では重篤な毒性がでるため投与が困難である。胃癌では腹膜転移はしばしば認められることから、paclitaxel 投与後の後治療として irinotecan を投与することは困難であると考えた。そのため、主要評価項目である OS において、paclitaxel 毎週投与法の生存期間中央値を 5 ヶ月と仮定し、irinotecan 単独療法に 50%の全生存期間の上乗せした 7.5 か月（HR 0.67）を期待した。この差を検証するにあたり、αエラー両側 5%、検出力 80%、登録期間を 3 年（患者組み入れは定率と仮定する）、最大追跡期間を 4 年（最小追跡期間は 1 年）とすると、解析必要症例数は各群で 103 例となる。若干の逸脱例を想定し、登録予定症例数を各群 110 例（計 220 例）と設定した。中間解析は予定しなかった。

最大解析集団（Full analysis set：FAS）は適格規準を満たす全ての患者であり、安全性解析集団（Safety analysis set：SAS）はプロトコール治療を 1 回でも投与された患者とした。OS と PFS は FAS で解析し、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。奏効率は治療開始時に一つ以上の測定可能病変を有する患者で評価した。毒性は SAS で解析した。

主解析は登録終了 1 年後またはおおよそ 205 イベントが起こる、どちらか早い時期に解析することが計画された。独立した統計学者とでデータ解析センターが FAS を対象に非層別 log-rank 検定で OS の主解析を行った。全ての研究者は解析が完了するまでデータは公表しなかった。HR と信頼区間の算出には Cox 比例ハザードモデルを用いた。また、奏効率、有害事象、三次治療施行率の検定には Fisher の正確検定が用いられた。また、OS の探索的なサブグループ解析も行った。

第 4 章　WJOG4007 試験の結果

4-1　患者背景

2007 年 8 月から 2010 年 8 月までに 223 例が 37 施設から登録され、paclitaxel 群 111 例、irinotecan 群 112 例が割付けられた。合計 4 名（3 名が前治療にフッ化ピリミジン系単独の治療歴、1 名が画像上の増悪が未確認）が不適格であり、FAS は、paclitaxel 群 108 人、irinotecan 群 111 人であった。また、ランダム割り付け後に、paclitaxel 群の 3 人と irinotecan 群の 2 人がプロトコール治療を受けなかったため、SAS は paclitaxel 群 108 人、irinotecan 群 110 人であった（図 1）。FAS における両群の患者背景はバランスが取れていた（表 5)。多くの患者は PS が 0-1 であり、一次化学療法は SP 療法が最多（88.6%）で、XP 療法に抗 EGFR 抗体あるいは抗 VEGF 抗体の併用（9.6%）、SOX 療法（1.8%）と続いた。一つ以上の測定可能病変を有する症例がおおよそ 80%の患者に見られ、軽度または中等度の腹膜転移は 25%程度の患者に見られた。2-3 個の転移臓器個数を有する症例は 50%未満であった。

図 1　CONSORT diagram

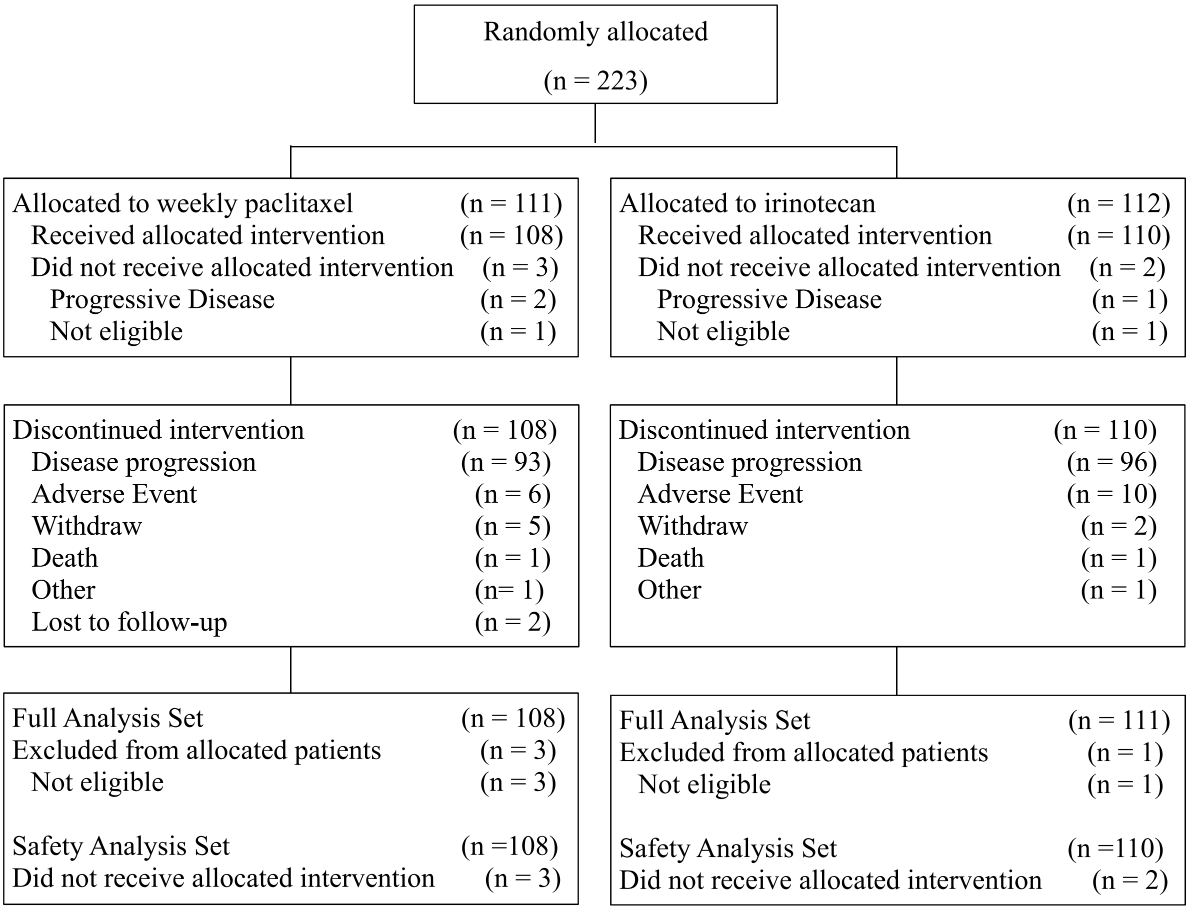


表 5：WJOG4007 試験の患者背景

Characteristics	Weekly paclitaxel (n = 108)		Irinotecan (n = 111)	
	No.	%	No.	%
Gender				
Male	84	77.7	87	78.4
Female	24	22.2	24	21.6
Age (years)				
Median	64.5		65	
Range	37–75		38–75	
ECOG PS				
0–1	104	96.3	107	96.4
2	4	3.7	4	3.6
Prior gastrectomy				
Yes	37	34.3	39	35.1
No	71	65.7	72	64.9
Prior chemotherapy				
S-1 plus cisplatin	92	85.2	102	91.9
Capecitabine plus cisplatin	13	12.4	8	7.2
S-1 plus oxaliplatin	3	2.8	1	0.9
Target lesion				
Yes	91	84.3	88	79.3
No	17	15.7	23	20.7
Histology				
Intestinal	54	50.0	54	48.6
Diffuse	54	50.0	57	51.4
Peritoneal metastasis				
Yes	28	25.9	28	25.2
No	80	74.1	83	74.8
No. of metastatic sites				
One	57	52.8	64	57.7
Two or more	51	47.2	47	42.3

4-2　治療経過

Paclitaxel 群と irinotecan 群の投与回数中央値は、それぞれ 11.5 回（範囲 1-46）と 4.5 回（1-39）であった。治療の中止理由は、原病の進行（86.7%）、有害事象（7.3%）、同意の撤回（3.2%）、その他（2.8%）と原病の進行が主たる理由であった。また、有害事象による中止例は、paclitaxel 群が 5.6%、irinotecan 群が 9.1%であり、やや irinotecan 群で多い傾向がみられた。

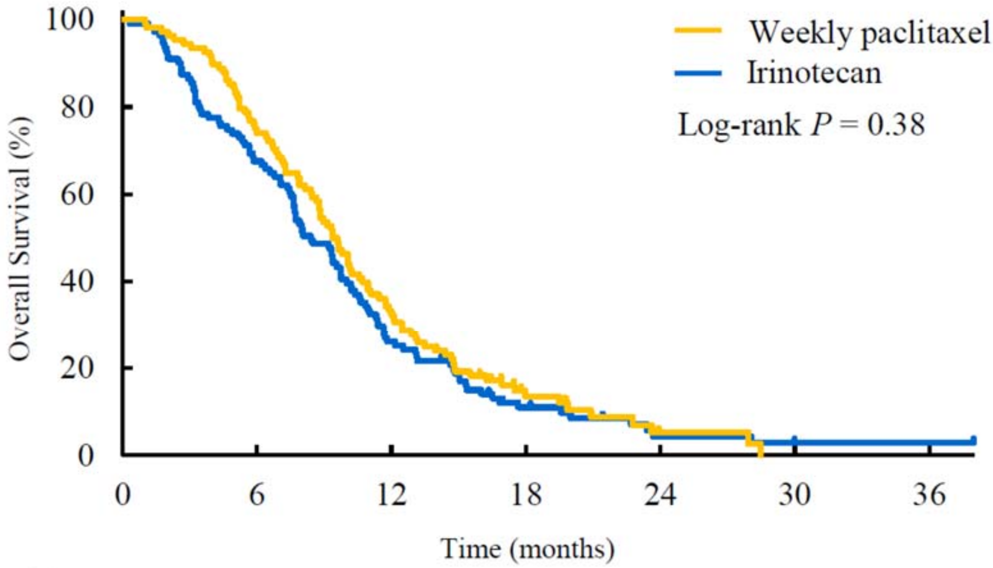
三次化学療法の施行割合は、paclitaxel 群 97 人（89.8%）、irinotecan 群 80 人（72.1%）（P=0.001）と、paclitaxel 群で高かった。Paclitaxel 群では irinotecan を含む三次化学療法は 81 人（75.0%）に行われ、irinotecan 群では 67 人（60.4%）にタキサン系薬剤を含む三次化学療法が行われた。その後の治療ラインを含めると、paclitaxel 群では 87 人（80.6%）に irinotecan が投与され、irinotecan 群では 75 人（67.6%）に paclitaxel が投与された。

4-3　有効性

2011 年 8 月現在、観察期間の中央値は 17.6 か月であり、203 人（92.7%）の死亡イベントが報告されている。OS と PFS の生存曲線を図 1A および図 1B に示す。主要評価項目である OS 中央値は、paclitaxel 群 9.5 ヶ月、irinotecan 群 8.4 ヶ月（HR 1.13、95%信頼区間 0.86-1.49、P=0.38）であり、irinotecan 群の paclitaxel 群に対する優越性は示されなかった。Paclitaxel 群と irinotecan 群の奏効率は、20.9%と 13.6%（P=0.24）であり、PFS 中央値は、それぞれ 3.6 か月と 2.3 か月（HR 1.14、95%信頼区間 0.88-1.49、P=0.33）と統計学的有意差を認めないものの、いずれも paclitaxel 群でやや良好な傾向であった。

図 2　WJOG4007 試験の全生存期間（A）と無増悪生存期間（B）

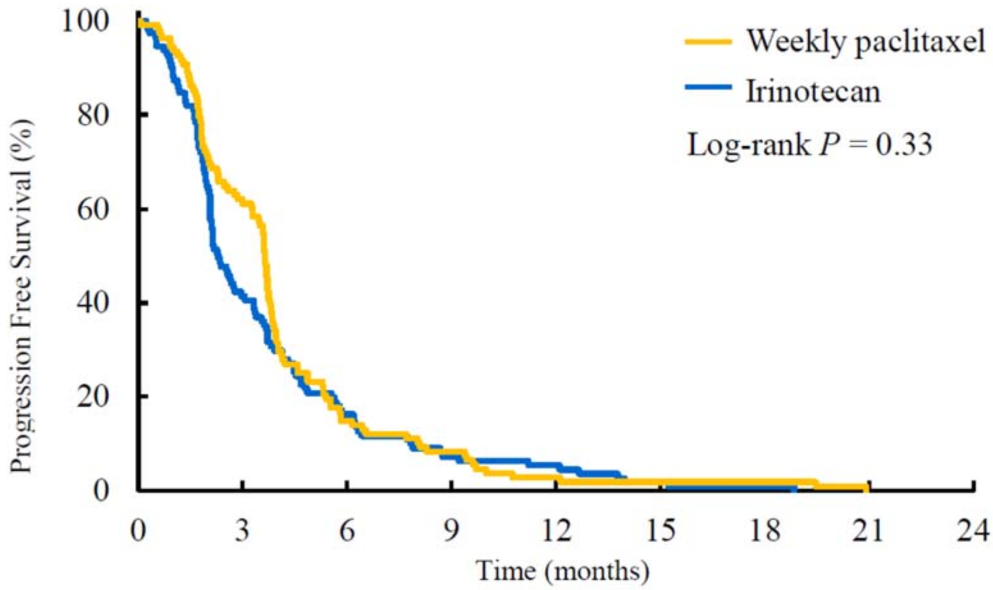
A



Numbers at risk

Weekly paclitaxel	108	80	36	10	2	0	0
Irinotecan	111	75	29	10	3	1	1

B

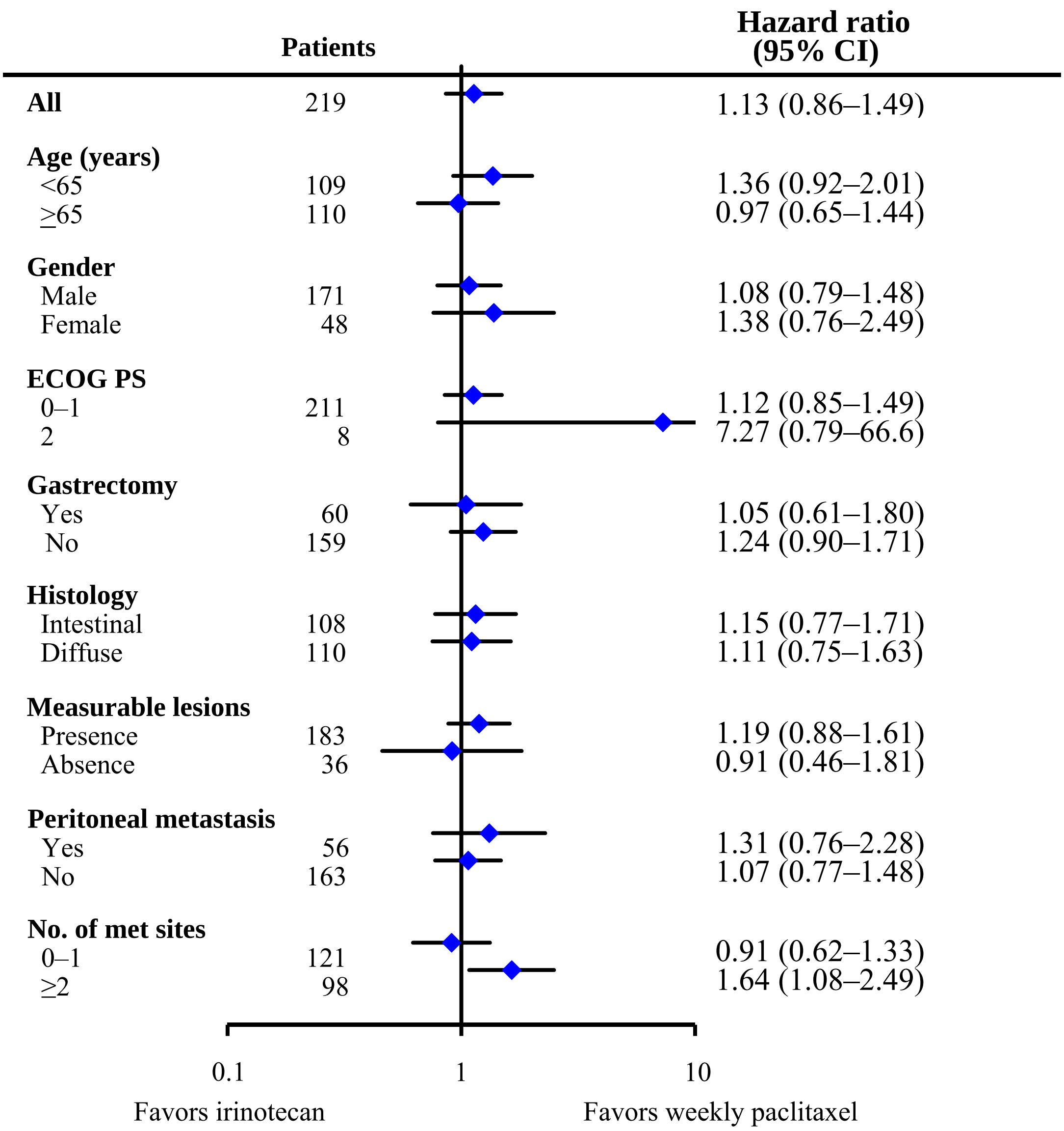


Numbers at risk

Weekly paclitaxel	108	66	16	9	3	2	2	0	0
Irinotecan	111	46	18	8	6	2	1	0	0

OS のサブグループ解析の結果を図 3 に示す。全てのサブグループにおいて paclitaxel 群で良好な傾向を見るが、有意な相互作用は認めなかった。探索的解析において、paclitaxel と irinotecan の両方を受けた患者においては、OS 中央値はいずれの群も 10.1 か月であり、両方の生存曲線は重なった（HR 0.96、95%信頼区間 0.69-1.32、両側 *P*=0.96）。

図 3　OS のサブグループ解析



4-4　結果：安全性

Paclitaxel 群と irinotecan 群における有害事象を表 6 に示す。Grade3 以上の有害事象は、好中球減少症が 28.7% vs. 39.1%、貧血が 21.3% vs. 30.0%、食欲不振が 7.4% vs. 17.3%、低ナトリウム血症が 3.7% vs. 15.5%といずれの有害事象も irinotecan 群で高い傾向がみられた。一方で、感覚性神経障害は paclitaxel 群の 7.4%にのみ認められた。これらの有害事象は両群ともに忍容可能であった。治療関連死亡は irinotecan 群の 2 例に認められ、1 例は重篤な肺炎であり、もう 1 例は胃穿孔であった。

表 6　WJOG4007 試験の有害事象

	Weekly paclitaxel (n = 108)				Irinotecan (n = 110)			
	All grade		Grade 3/4		All grade		Grade 3/4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Leukocytopenia	88	81.4	22	20.4	76	69.4	21	19.1
Neutropenia	85	78.7	31	28.7	77	70.0	43	39.1
Hemoglobin	69	63.9	23	21.3	84	76.4	33	30.0
Thrombocytopenia	6	5.6	1	0.9	15	13.6	2	1.8
Febrile neutropenia	3	2.8	3	2.8	10	9.1	10	9.1
Nausea	33	30.6	2	1.9	61	55.5	5	4.5
Vomiting	22	20.4	3	2.8	40	36.4	1	0.9
Anorexia	50	46.3	8	7.4	78	70.1	19	17.3
Diarrhea	21	19.4	1	0.9	49	44.5	5	4.5
Neuropathy (sensory)	62	57.4	8	7.4	2	1.8	0	0
Bilirubin	10	9.3	3	2.8	21	19.1	4	3.6
AST	32	29.6	4	3.7	42	38.2	9	8.2
ALT	24	22.2	3	2.8	41	37.3	3	2.7
Hyponatremia	21	19.4	4	3.7	35	31.8	17	15.5
Treatment-related death	0	0	0	0	2	1.8	2	1.8

第 5 章　考察

5-1　WJOG4007 試験に関する考察

本試験は進行胃癌に対する二次治療として paclitaxel 毎週投与法と irinotecan 療法を比較した最初のランダム化第 III 相試験である。主要評価項目である OS や、PFS、奏効率を含む他の有効性項目において、paclitaxel 療法と irinotecan 療法において統計学的有意差は示されなかった。進行胃癌に対する二次化学療法としての有効性や実行可能性、忍容性は paclitaxel 療法と irinotecan 療法で違いはなかった。

本試験計画時は、BSC と二次化学療法の前向き比較試験がなかったものの、過去の試験結果[29,31,32,34-37]から、BSC よりも化学療法を受けた患者の OS の方が長いと信じられていた。当時、日本では一次化学療法を受けた胃癌患者の 70%以上の患者が通常の日常診療において二次化学療法を受けていたため、二次化学療法の臨床試験として BSC と化学療法を比較する試験を行うことは困難であった。その後、BSC に対する二次化学療法の OS における優越性が 2 つのランダム化第 III 相試験により証明された。ドイツ AIO 試験は irinotecan と BSC を比較した試験であり、韓国から報告された第 III 相試験は irinotecan または docetaxel を用いた二次化学療法と BSC を比較した試験であり、これらの試験は本試験と同じ時期に行われていた。これらの結果に基づいて、irinotecan または docetaxel を用いた二次化学療法は、進行胃癌患者に対する標準治療とみなされた。しかし、irinotecan と docetaxel とどちらがより良好かは解明されておらず、次の課題として標準的薬剤を検討する必要性に迫られた。

韓国の試験は、docetaxel または irinotecan の薬剤の選択が医師による選択であった。docetaxel と irinotecan のサブ解析[26]では OS において有意差はなかった（中央値：docetaxel 5.2 か月、irinotecan　6.6 か月、P=0.116）。さらに、Ji らは二次化学療法を受けた胃癌患者 725 人の後方視的解析[38]を行い、taxane 系薬剤と irinotecan における明らかな OS の差はなかったと報告している。本試験の探索的なサブグループ解析においても、様々な臨床的因子において検討したが交互作用はなかった。そのため、胃癌に対する二次化学療法においては、特定の対象にいずれかの薬剤が優れているという可能性は示唆できず、taxane 系薬剤も irinotecan も推奨しうる治療法と考えられた。

本試験の立案時、日本・海外を含めても irinotecan 単独療法の OS の報告はなく、2-1-2 章、2-1-3 章に記載された報告があるのみであった。Hamaguchi らの報告[29]では irinotecan+mitomycin C 療法の OS の中央値は 10 か月と良好な成績であるが、毒性が比較的強い治療法であること、前向き第 II 相試験であることから、患者選択バイアスにより比較的良好な患者が登録された可能性があった。一方、paclitaxel 毎週投与法の OS の中央値は 5～7 か月と報告[31-32]されたが、irinotecan は大量腹水症例や腸閉塞症例には投与禁忌の薬剤である反面、paclitaxel 療法はこのような症例にも投与可能であることから、irinotecan が投与しづらい患者を含んでいる可能性があった。このように、後方視的検討では患者選択バイアスは避けがたいため、irinotecan と paclitaxel のいずれの治療法が優れ

るかを検証するためには前向きランダム化比較試験を行う必要性が生じた。また、当時の報告では、paclitaxel に比べ irinotecan は毒性が強い傾向があったことから、その毒性の差に見合う OS の延長が irinotecan になければ今後の二次化学療法は paclitaxel が相応しいと考えられ、我々は当時のエビデンスに基づき、irinotecan と paclitaxel の OS の中央値をそれぞれ 5 か月、7.5 か月と設定し、臨床試験を行った。この OS の仮説はハザード比 0.67 を検証することとなり、この大きな差を検証するデザインであったことが、統計学的に検出力不足となり negative な結果になる可能性も含んでいた。

本試験では過去の第 III 相試験[24,26]よりも良好な OS が示された。その理由として、全身状態が良好で、腫瘍量が少ない患者が多く登録された可能性がある。ほぼ全ての患者の PS が 0 から 1 であり、半分以上の患者において転移臓器数が 1 つのみであった。さらに、高度な腹膜転移例は除外されたため、腹膜転移を有する患者の割合は 25.6%と、AIO 試験の 43%や韓国試験の 45%と比べると低かった。腹膜転移は進行胃癌における良く知られた予後因子であることから、患者選択バイアスが良好な OS に結び付いたと考えられる。

胃癌においては、腹膜転移は病状の進行とともに増悪し、さらに高度腹膜転移例では irinotecan の毒性は強く現れることが知られている。二次治療終了時には高度腹膜転移を併発している場合があり、我々の以前の単独施設での後方視的研究[32]では、二次化学療法後の後治療として irinotecan を受けた患者はわずかに 24%であった。過去の報告[26,38]では三次治療を受けた患者の割合は 30-40%とされていたが、本試験では、登録時にこのような高度腹膜転移例は除外しているために、より多くの（70%以上）患者が三次治療を受けることができたものと推定される。胃癌における三次治療の有効性に関してはエビデンスが限られているものの、三次治療が OS の延長に貢献した可能性はある。三次治療施行割合が予想以上に高頻度であったことが paclitaxel と irinotecan の全生存期間の差を薄めてしまったのかもしれない。

両群における毒性は二次化学療法としては忍容可能であった。Paclitaxel 群において、10%以上に見られた grade3-4 の有害事象は、白血球減少、好中球減少、そして貧血であった。Grade 3 以上の感覚性神経障害は、paclitaxel 特有の有害事象だが、本試験においては 10%未満の頻度であった。これらの毒性プロファイルとその程度は過去の報告[31,32]を支持している。一方、irinotecan 群では、白血球減少、好中球減少、貧血、食欲不振、低ナトリウム血症が認められた。これらの毒性の頻度と程度もまた、過去の報告[24,26]を支持するものであった。下痢は irinotecan の有害事象として知られているが、高度な下痢は一般的には欧米人よりも日本人において低頻度である。実際、本試験の grade3-4 の下痢は 4.5%、韓国の試験[26]では 8%に認められたが、ドイツ AIO 試験[24]では 26%に認められている。Irinotecan の代謝に関わる人種間差が考えられるが、アジアの国々よりも欧米の方が irinotecan の投与量が高用量であることも、本試験と他試験での下痢の頻度が異なる理由として考えられた。

本試験には、幾つかの限界がある。患者は全員が日本人であり、欧米人とは腫瘍生物学[39]が異なる可能性がある。また、多くの患者が一次治療として SP 療法を受けたが、S-1 は欧米人にはあまり用いられていない。しかしながら、大規模国際第 III 相試験（FLAGS 試験[40]）において、SP 療法と FP 療法は同等な有効性を示したことから、一次治療での薬剤の違いは、本試験結果の解釈にほとんど影響はないと考える。本試験では irinotecan による重篤な有害事象を避けるために高度腹膜転移例は除外したため、本試験結果は高度腹膜転移症例には適用できない。高度腹膜転移例には、別の新たな臨床試験が必要であろう。また、統計学的考察として、我々の仮説は irinotecan 群が paclitaxel 群に対して 50%の OS の上乗せを期待するものであったが、大きな差を見込んだために必要症例数が少なくなった。それゆえに、irinotecan 群に対して、paclitaxel 群にわずかな OS のベネフィットがあったとしても、検出力不足により本試験ではそれを証明することができなかった可能性もあると考えられた。

5-2　WJOG4007 試験の二次化学療法におけるインパクト

WJOG4007 試験では、paclitaxel 群に対する irinotecan 群の OS における優越性は示されなかったものの、両治療法は同等の有効性を有し、ともに毒性は忍容可能であることが示された。本試験の結果をもって、胃癌治療ガイドライン第 4 版[41]（2014 年 5 月改訂）では化学療法の二次治療において、paclitaxel も irinotecan も推奨度 1 の治療法として推奨され、さらに全身状態が良好ならば三次治療としてそれぞれ別のレジメン（二次化学療法がタキサン系なら三次化学療法はイリノテカン、二次化学療法がイリノテカンなら三次化学療法はタキサン系）を行うことが考慮される、との記載がなされた。さらに、WJOG4007 試験は、ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guideline[42]にも引用されている。

近年、多くの二次化学療法の臨床試験が報告されている (表 7)。日本からは irinotecan 単独療法に対して、irinotecan+cisplatin 療法を比較する TCOG GI-0801 試験と TRICS 試験が報告されたが、いずれも OS における irinotecan+cisplatin 療法の優越性は示されなかった。また、JACCRO GC-005 試験は一次治療で用いた S-1 の、二次治療での継続投与の意義を検証した試験だが、S-1 継続投与の有用性は示されなかった。

国際共同治験では、抗 VEGFR-2 抗体である ramucirumab を paclitaxel 毎週投与法に上乗せする効果を検証する RAINBOW 試験が行われた。その結果、OS において ramucirumab を併用することによる OS の延長が示され（HR 0.807、95%信頼区間 0.678-0.962)、この試験結果を持って、2015 年 10 月に日本胃癌学会はホームページ上にガイドライン委員会のコメントを掲載し、paclitaxel+ramucirumab 療法が二次化学療法における推奨度 1 の治療法であると決定し、同療法は新たな標準治療となった。

また、paclitaxel をアルブミン結合した nab-paclitaxel と paclitaxel を比較する

ABSOLUTE 試験が報告され、nab-paclitaxel の毎週投与法が paclitaxel 療法の毎週投与法に対して OS における非劣性を示し、今後、nab-paclitaxel の毎週投与法が進行胃癌に適応拡大されるであろう。

現在進行中の第 III 相試験を表 8 に示す。これらは全て、アジアまたはグローバルで行われている治験であるが、WJOG4007 試験で用いられた paclitaxel または irinotecan が対照群として用いられており、WJOG4007 試験はこれら臨床試験の立案の根拠になっていると考えられる。

表 7　二次化学療法の第 III 相試験

試験 ref	前治療	治療法	用量・用法	n	奏効率	PFS 中央値	OS 中央値
WJOG4007[33]	フッ化ピリミジン系+プラチナ系薬剤	wPTX	80 mg/m^2, d1, 8, 15, 4 週毎	108	21%	3.6 か月	9.5 か月
		IRI	150 mg/m^2, d1, 15, 4 週毎	111	14%	2.3 か月	8.4 か月
TCOG GI-0801[43]	S-1 を含む治療	IRI	150 mg/m^2, d1, 2 週毎	63	16%	2.8 か月	10.1 か月
		IRI+CDDP	IRI 60 mg/m^2, d1 CDDP 60 mg/m^2, d1, 2 週毎	64	22%	3.8 か月	10.7 か月
TRICS[44]	S-1 単独	IRI	150 mg/m^2, d1, 2 週毎	84	15.4%	4.1 か月	12.7 か月
		IRI+CDDP	IRI 60 mg/m^2, d1 CDDP 60 mg/m^2, d1, 2 週毎	84	16.9%	4.6 か月	13.9 か月
JACCRO GC-005[45]	S-1 を含む治療	IRI	150 mg/m^2, d1, 2 週毎	148	7.4%	3.4 か月	9.5 か月
		IRI+S-1	IRI 150 mg/m^2, d1 S-1 80-120 mg, d1-14, 3 週毎	145	7.6%	3.8 か月	8.8 か月
RAINBOW[46]	フッ化ピリミジン系+プラチナ系薬剤	wPTX+プラセボ	80 mg/m^2, d1, 8, 15, 4 週毎	335	16%	2.86 か月	7.36 か月
		wPTX+RAM	wPTX 80 mg/m^2, d1, 8, 15 RAM 8 mg/kg, d1, 15, 4 週毎	330	28%	4.40 か月	9.63 か月
TYTAN[47]		wPTX+プラセボ	80 mg/m^2, d1, 8, 15, 4 週毎	132	9%	4.4 か月	8.9 か月
		wPTX+Lapatinib	80 mg/m^2, d1, 8, 15, 4 週毎 Lapatinib 1500 mg 経口	129	27%	5.4 か月	11.0 か月
ABSOLUTE		wPTX	80 mg/m^2, d1, 8, 15, 4 週毎	243	24.3%	3.8 か月	10.9 か月
	S-1 を含む治療	ABI-007 3w	260 mg/m^2, d1,　　3 週毎	243	25.3%	3.8 か月	10.3 か月
		ABI-007 1w	100 mg/m^2, d1, 8, 15, 4 週毎	240	32.7%	5.3 か月	11.1 か月

表 8　現在進行中の第 III 相試験

試験	治療法	参加国	症例数	臨床試験登録
GOLD	wPTX+プラセボ wPTX+Olaparib	日、韓、台、中	644	NCT01924533
AIO-STO-0111	wPTX+プラセボ wPTX+Everolimus	独	300	NCT01248403
BRIGHTER	wPTX+プラセボ wPTX+BBI608	Global	700	NCT02178956
KEYNOTE-061	wPTX Pembrolizumab	Global	720	NCT02370498
ENRICH	Irinotecan Irinotecan+Nimotuzumab	日、韓、台	400	NCT01813253

第 6 章　結論

WJOG4007 試験は、OS において paclitaxel 毎週投与法に対して irinotecan の優越性を証明することが出来なかった。しかし、本試験の結果は日本胃癌学会のみならず、ESMO-ESSO-ESTRO のガイドラインにも引用され、paclitaxel 毎週投与法と irinotecan 療法は、多くの治療開発目的の臨床試験の対照治療として広く用いられている。進行胃癌に対する二次化学療法において、世界で初めての標準レジメンを決定する第 III 相試験である WJOG4007 試験は、日本のみならず世界における胃癌化学療法の治療開発に貢献した試験と考えられた。

第 7 章　謝辞

フッ化ピリミジン系とプラチナ系薬剤に不応・不耐な切除不能再発胃癌に対するpaclitaxel 毎週投与法と irinotecan 療法を比較するランダム化第 III 相試験（WJOG4007）は、医師主導の多施設共同試験として実施され、著者は試験責任医師として試験の立案から実施、論文作成のすべての過程に、主体的に関わった。本試験を支えてくださった NPO 法人 WJOG のデータマネージャーと効果安全性委員会、監査委員会の方々に感謝致します。

本論文の作成に関し適切な助言と指導をいただいた筑波大学医学医療系臨床医学域消化器内科学教授 兵頭一之介先生に深謝いたします。

第８章　利益相反

私、廣中秀一は、WJOG4007 試験において利益相反はない。

本 WJOG4007 試験は、ヤクルト本社と第一三共株式会社から西日本がん研究機構（WJOG）に資金提供がなされた。

第 9 章　引用文献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」.
2. Hori M, Matsuda T, Shibata A, et al: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. Jpn J Clin Oncol 45:884-91, 2015
3. 全国がん罹患モニタリング集計 2006-2008 年生存率報告（国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター, 2016）.
4. 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成 22 年度報告書.
5. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. Cancer 72:37-41, 1993
6. Glimelius B, Hoffman K, Haglund U, et al: Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 5:189-90, 1994
7. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al: Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. Br J Cancer 71:587-91, 1995
8. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, et al: Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 18:2648-57, 2000
9. Kim NK, Park YS, Heo DS, et al: A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. Cancer 71:3813-8, 1993
10. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al: Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 24:4991-7, 2006
11. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al: Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 358:36-46, 2008
12. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al: Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 20:666-73, 2009
13. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al: Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study

(JCOG9205). J Clin Oncol 21:54-9, 2003

14. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. Lancet Oncol 10:1063-9, 2009
15. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. Lancet Oncol 9:215-21, 2008
16. Koizumi W, Kim YH, Fujii M, et al: Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). J Cancer Res Clin Oncol 140:319-28, 2014
17. Narahara H, Iishi H, Imamura H, et al: Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). Gastric Cancer 14:72-80, 2011
18. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al: Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naive patients with advanced gastric cancer. Ann Oncol 26:141-8, 2015
19. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al: Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. Eur J Cancer 34:1715-20, 1998
20. Maehara Y, Sugimachi K, Kurihara M, et al: [Clinical evaluation of S-1, a new anticancer agent, in patients with advanced gastrointestinal cancer. S-1 Cooperative Gastrointestinal Study Group]. Gan To Kagaku Ryoho 26:476-85, 1999
21. Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, et al: Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer 89:2207-12, 2003
22. Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al: A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. Eur J Cancer 48:518-26, 2012
23. Lacave AJ, Wils J, Diaz-Rubio E, et al: cis-Platinum as second-line chemotherapy in advanced gastric adenocarcinoma. A phase II study of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer Clin Oncol 21:1321-4, 1985
24. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al: Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer 47:2306-14, 2011
25. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, et al: [German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]. Z Gastroenterol 49:461-531, 2011

26. Kang JH, Lee SI, Lim dH, et al: Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. J Clin Oncol 30:1513-8, 2012
27. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al: Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 15:78-86, 2014
28. Futatsuki K, Wakui A, Nakao I, et al: [Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in advanced gastric cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group]. Gan To Kagaku Ryoho 21:1033-8, 1994
29. Hamaguchi T, Shirao K, Ohtsu A, et al: A phase II study of biweekly mitomycin C and irinotecan combination therapy in patients with fluoropyrimidine-resistant advanced gastric cancer: a report from the Gastrointestinal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0109-DI Trial). Gastric Cancer 14:226-33, 2011
30. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al: Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. J Clin Oncol 23:5983-92, 2005
31. Arai T, Hamaguchi T, Shirao K, et al: Weekly paclitaxel in patients with heavily treated advanced gastric cancer. Proc ASCO 2003 #1291
32. Hironaka S, Zenda S, Boku N, et al: Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. Gastric Cancer 9:14-8, 2006
33. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al: Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol 31:4438-44, 2013
34. Yamada Y, Shirao K, Ohtsu A, et al: Phase II trial of paclitaxel by three-hour infusion for advanced gastric cancer with short premedication for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. Ann Oncol 12:1133-7, 2001
35. Yamaguchi K, Tada M, Horikoshi N, et al: Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer 5:90-5, 2002
36. Taguchi T, Sakata Y, Kanamaru R, et al: [Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer: a Japanese Cooperative Study Group trial (group A)]. Gan To Kagaku Ryoho 25:1915-24, 1998
37. Giuliani F, Molica S, Maiello E, et al: Irinotecan (CPT-11) and mitomycin-C (MMC) as second-line therapy in advanced gastric cancer: a phase II study of the Gruppo Oncologico dell' Italia Meridionale (prot. 2106). Am J Clin Oncol 28:581-5, 2005

38. Ji SH, Lim DH, Yi SY, et al: A retrospective analysis of second-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. BMC Cancer 9:110, 2009
39. Kim J, Sun CL, Mailey B, et al: Race and ethnicity correlate with survival in patients with gastric adenocarcinoma. Ann Oncol 21:152-60, 2010
40. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al: Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. J Clin Oncol 28:1547-53, 2010
41. 胃癌治療ガイドライン　医師用 2014 年 5 月改訂　第 4 版. 日本胃癌学会／編. 金原出版株式会社
42. Waddell T, Verheij M, Allum W, et al: Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 24 Suppl 6:vi57-63, 2013

第 10 章　参考文献