総括報告書

作成日：2019年2月14日

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（CS）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」

研究代表者	朴 成和	国立がん研究センター中央病院 消化管内科
研究事務局	岩佐 悟	国立がん研究センター中央病院 消化管内科
JCOG 胃がんグループ代表者	寺島 雅典	静岡県立静岡がんセンター 胃外科

1 臨床研究の名称等

研究名称	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（CS）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

試験概要	目的 切除不能進行・再発胃癌患者を対象に、ドセタキセル（DOC）＋シスプラチン（CDDP）＋S-1併用療法（DCS療法）を試験治療とし、標準治療であるS-1＋シスプラチン（CS）療法に対する優越性をランダム化比較にて検証する。また、分化型腺癌と未分化型腺癌でDCS療法のCS療法に対する上乗せ延命効果に違いがあるかどうかの探索的仮説の検討も行う。 対象 1） 組織学的に腺癌（乳頭腺癌、管状腺癌、低分化腺癌）、印環細胞癌、粘液癌、肝様腺癌のいずれかと診断されている。 2） 切除不能進行胃癌または切除不能再発胃癌である。 3） CT 画像上、骨盤腔をこえて上腹部方向へ連続して存在するような高度腹水がない。排液の必要な大量腹水を有さない。 4） 中枢神経系（脳、脊髄、髄膜）への転移がない。 5） 測定可能病変の有無は問わない。 6） 経口摂取が可能である。 7） 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。 8） PS：performance status （ECOG）が 0、1 のいずれかである。 9） HER2 未測定もしくは登録時に検査結果が判明していない。または登録時に HER2 陰性が判明していること。 10） 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、化学放射線療法、放射線療法、およびホルモン療法のいずれの既往もない。ただし、以下の①②のいずれかに該当する場合は適格とする。 ① S-1 単剤による術後補助化学療法を受けた再発胃癌：術後補助化学療法最終治療日より再発確認日までの期間が 24 週（168 日）以上である（最終投与日の 24 週後の同一曜日の再発は可）。 ② S-1＋CDDP または S-1（またはカペシタビン）＋オキサリプラチンによる、術前または術後補助化学療法を受けた後の再発の場合：以下のすべてを満たすこと。 a） 補助化学療法最終治療日より再発確認日までの期間が 24 週（168 日）以上である。 b） CDDP の総投与量が 180 mg/m^{2}を超えない。 c） オキサリプラチンの総投与量が 1040 mg/m^{2}を超えない。 11） 登録前 14 日以内の最新の検査値が、以下のすべてを満たす。 ① 好中球数≧1,500/mm^3

② 血小板数≧$10\times10^4/mm^3$

③ 総ビリルビン≦1.5 mg/dL

④ AST（GOT）≦100 IU/L（肝転移がある場合には≦200 IU/L）

⑤ ALT（GPT）≦100 IU/L（肝転移がある場合には≦200 IU/L）

⑥ 血清クレアチニン≦1.5 mg/dL

12） 本試験参加について、本人から文書による同意が得られている。

治療

A 群：CS 療法

1）登録前血清クレアチニン Cr≦1.2 mg/dL のとき

CDDP	60 mg/m^2	day 8
S-1	80 mg/m^2	day 1-21（3 週投与、2 週休薬）

2）登録前クレアチニン 1.2 mg/dL＜Cr≦1.5 mg/dL のとき

CDDP	50 mg/m^2	day 8
S-1	80 mg/m^2	day 1-21（3 週投与、2 週休薬）

5 週 1 コースとし中止規準に該当するまで治療を継続する。CDDP の投与は最大 8 コースとし、それ以降は、S-1 のみの投与を継続する。

B 群：DCS 療法

1）登録前クレアチニンクリアランス 80 mL/min 以上のとき

DOC	40 mg/m^2	day 1
CDDP	60 mg/m^2	day 1
S-1	80 mg/m^2	day 1-14（2 週投与、2 週休薬）

2）登録前クレアチニンクリアランス 60 mL/min 以上 80 mL/min 未満のとき

DOC	40 mg/m^2	day 1
CDDP	50 mg/m^2	day 1
S-1	80 mg/m^2	day1-14（2 週投与、2 週休薬）

3）登録前クレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満 のとき

DOC	40 mg/m^2	day 1
CDDP	40 mg/m^2	day 1
S-1	65 mg/m^2	day 1-14（2 週投与、2 週休薬）

4 週 1 コースとし中止規準に該当するまで治療を継続する。CDDP の投与は最大 6 コースとし、それ以降は、S-1 と DOC のみの投与を継続する。

エンドポイント

primary endpoint：全生存期間

key secondary endpoint：分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の全生存期間

secondary endpoints：無増悪生存期間、奏効割合、用量強度、有害事象発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合（TRD 発生割合）、分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の無増悪生存期間、分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の奏効割合

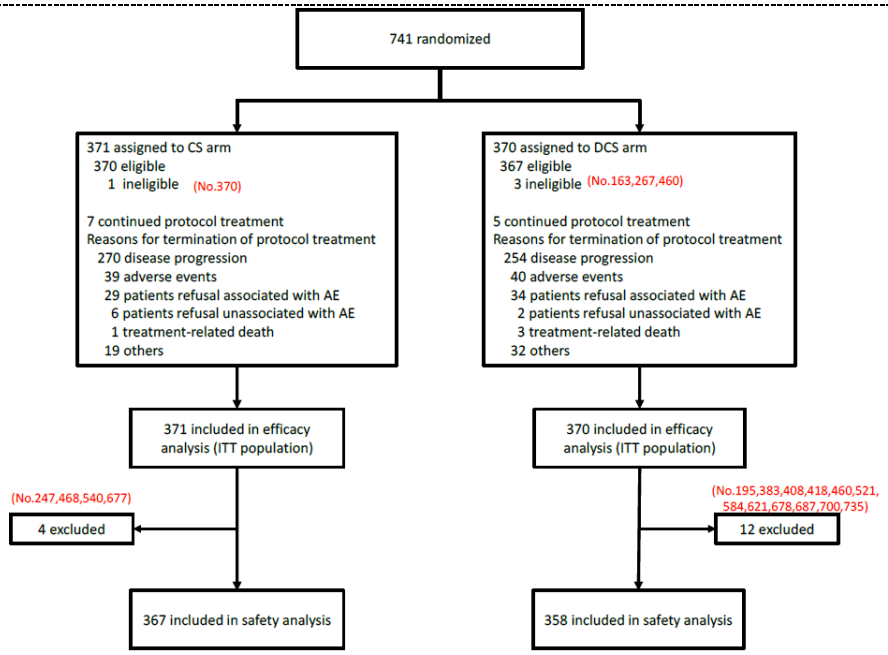
登録数・研究期間

予定登録数：740 人、予定登録期間：4.5 年、追跡期間：登録終了後 1.5 年、総研究期間：6 年

2 臨床研究結果の要約

観察期間終了日	2018年2月21日
Completion date	February 21/2018
実施症例数	741人
Result actual enrolment	741 patients
臨床研究の対象者の背景情報	CS 療法群に 371 人、DCS 療法群に 370 人が登録され、年齢中央値は、両群とも 65 歳であった。男女比は、両群ともに、男性 69%、女性 31%であった。割付調整因子である PS、転移臓器個数(1 個以下/2 個以上)、標的病変(あり/なし)、進行/再発の別(切除不能進行胃癌/再発胃癌)、組織型(分化型/未分化型)を含め、その他にも転移臓器、術後補助療法の既往は、両群ともバランス良く割り付けられていた。 HER2 陽性胃癌は、未分化型より分化型に多く認められることが知られている。本試験では HER2 陰性を対象としたため、未分化型 482 人、分化型 259 人と約 2:1 で未分化型が多く登録された。そのため、両群とも約 5 割の患者が未分化型の転移形式として多い腹膜転移を有していたのは、未分化型が多く登録されたためと考えられた
Baseline characteristics	**Patient characteristics** CS (n=371) DCS (n=370) n (%) n (%) Age Median (range) 65 (24-75) 65 (26-75) Sex Male 256 (69.0) 257 (69.5) Female 115 (31.0) 113 (30.5) ECOG PS 0 241 (65.0) 239 (65.6) 1 130 (35.0) 131 (35.4) Tumor stage Unresectable 311 (83.8) 311 (84.1) Recurrent 60 (16.2) 59 (15.9) Measurable lesion Yes 218 (58.8) 226 (61.1) No 153 (41.2) 144 (38.9) Histological type Differentiated type 130 (35.0) 129 (34.9) Undifferentiated type 241 (65.0) 241 (65.1) No. of metastatic sites 0-1 157 (42.3) 157 (42.4) ≥2 214 (57.7) 213 (57.7) Metastatic site Lymph node 257 (69.3) 269 (72.7) Liver 106 (28.6) 113 (30.5) Lung 17 (4.6) 19 (5.1) Peritoneum 203 (54.7) 186 (50.2) Bone 20 (5.4) 21 (5.7) Adjuvant chemotherapy Yes 33 (8.9) 42 (11.4)
臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報	患者登録ペースは、当初予想したペースを上回り、当初の予定登録期間より約6か月早く終了した。施設毎の患者登録数は、国立がん研究センター中央病院から135人と約1/5を占め、登録上位8施設で約1/2、登録上位20施設で約3/4の登録数であった。一方、18施設が登録数5例未満(inactive施設を除く)であった。 プロトコール治療中止理由の大半(71%)は、原病の悪化(プロトコール治療無効)で、CS療法群270人(73%)、DCS療法群254人(69%)であり、有害事象による中止はCS療法群39人(11%)、DCS療法群40人(11%)、有害事象との関連が否定できない患者拒否による中止がCS療法群29人(8%)、DCS療法群34人(9%)であった。化学療法が著効したことによる手術が25人(CS療法群10人(3%)、DCS療法群15人(4%))に行われた。

Participant flow



疾病等の発生状況のまとめ

Grade 3以上の血液毒性は、CS療法群で、好中球減少117人(32%)、貧血89人(24%)、血小板減少31人(9%)に認め、DCS療法群で、好中球減少209人(59%)、貧血83人(23%)、血小板減少14人(4%)に認めた。

一方、Grade 3以上の非血液毒性は、CS療法群で食欲不振81人(22%)、低ナトリウム血症45人(12%)、疲労42人(11%)、下痢27人(7%)、悪心27人(7%)、発熱性好中球減少21人(6%)に認め、DCS療法群で食欲不振94人(26%)、低ナトリウム血症51人(14%)、疲労40人(11%)、下痢25人(7%)、悪心31人(9%)、発熱性好中球減少27人(8%)に認めた。

治療関連死亡は4人(CS療法群1人、DCS療法群3人)に発生した。CS療法群の1人は、発熱性好中球減少から肺臓炎、呼吸不全によるものであった。DCS療法群の3人は、血栓塞栓症、心筋梗塞がそれぞれ1人、残りの1人は、低ナトリウム血症の治療中の呼吸不全によるものであった。

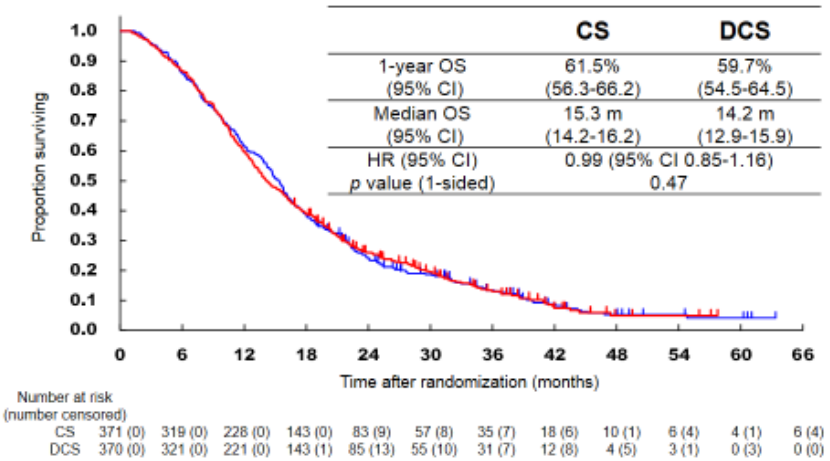
Adverse events

Grade ≥3 adverse events

CTCAE ver.4.0	CS (n=367)		DCS (n=358)	
	n	(%)	n	(%)
Leukocytes	60	(16.4)	120	(33.6)
Neutrophils	117	(32.1)	209	(58.5)
Hemoglobin	89	(24.4)	83	(23.2)
Platelets	31	(8.5)	14	(3.9)
Febrile neutropenia	21	(5.7)	27	(7.6)
Hyponatremia	45	(12.3)	51	(14.3)
Fatigue	42	(11.4)	40	(11.2)
Anorexia	81	(22.1)	94	(26.3)
Diarrhea	27	(7.4)	25	(7.0)
Nausea	27	(7.4)	31	(8.7)
Vomiting	9	(2.5)	8	(2.2)
Mucositis oral	8	(2.2)	9	(2.5)
Treatment-related death	1	(<1)	3	(<1)

TRD: Four patients

CS arm (one patient): This patient died of febrile neutropenia followed by pneumonitis and respiratory failure.

	DCS arm (three patients): One each for myocardial infarction and thromboembolism, and the other died of respiratory failure during treatment of grade 4 hyponatremia.
主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果	本試験では、primary endpoint として全生存期間を設定し、CS 療法群(A 群)の生存期間中央値を 13.5 か月と仮定し、DCS 療法群(B 群)のドセタキセルの上乗せによる毒性を考慮して、生存期間中央値が 3 か月上回るかどうかを検証した。結果として、生存期間中央値は CS 療法群で 15.3 か月、DCS 療法群で 14.2 か月であった。CS 療法群に対する DCS 療法群の全生存期間の HR は 0.99(95%CI: 0.85–1.16)であり、CS 療法に対する DCS 療法の優越性は示されなかった。 Key secondary endpointである組織型別の解析結果は、分化型259人では生存期間中央値は、CS療法群17.5か月、DCS療法群17.5か月(HR 1.06, 95%CI: 0.80–1.39)、未分化型482人では、CS療法群14.2か月、DCS療法群13.3か月(HR 0.95, 95%CI 0.81–1.18)であり、組織型で治療を分ける戦略の意義を示唆する結果は見いだせなかった。 Secondary endpointである無増生存期間(PFS)は、PFS中央値が、CS療法群6.5か月、DCS療法群7.4か月(HR 0.99, 95%CI: 0.86–1.15)で、奏効割合は、CS療法群56%、DCS療法群59%(p=0.50)であり、いずれもDCS療法群の優越性は認められなかった。主なGrade3以上の有害事象(CS療法群 vs. DCS療法群)は、好中球減少(32% vs. 59%)、貧血(24% vs. 23%)、食欲不振(22% vs. 26%)、低ナトリウム血症(12% vs. 14%)、疲労(11% vs. 11%)に認め、DCS療法群で好中球減少の頻度が高かった。
Outcome measures	<u>Primary endpoint (Overall survival)</u>  <u>Key secondary endpoint:</u> Differentiated type: MST; 17.5 months for both DCS and CS (HR 1.06; 95% CI, 0.81–1.39; p=0.65) Undifferentiated type: MST; 13.3 months for DCS and 14.2 months for CS (HR 0.98; 95% CI, 0.81–1.18; p=0.83) <u>Secondary endpoints:</u> PFS: 7.4 months for DCS and 6.5 months for CS (HR 0.99; 95% CI, 0.86–1.15; p=0.92) Response rate: 59% for DCS and 56% for CS (p=0.50)
簡潔な要約	HER2陰性の切除不能進行・再発胃癌患者に対して、標準治療であるCS療法にドセタキセルを上乗せしたDCS療法の全生存期間における優越性は示されなかった。本対象には、CS療法が標準治療である。
Brief summary	The addition of docetaxel to cisplatin and S-1 did not improve overall survival in

	chemotherapy-naïve Japanese patients with advanced gastric cancer. Therefore, doublet chemotherapy with cisplatin and S-1 remains the standard first-line chemotherapy.
公開予定日	非該当
結果に関する最初の出版物での発表日	未公表
Date of the first journal publication of results	-
結果と出版物に関するURL（複数可）	未公表
URL hyperlink(s) related to results and publications	-