

切除不能進行・再発胃癌に対するオキサリプラチンの適応拡大について

日本胃癌学会は、オキサリプラチンの切除不能進行・再発胃癌への適応拡大についての要望書を厚生労働省に提出していたが、このたび医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議および薬事・食品衛生審議会での審議を経て、切除不能進行・再発胃癌に対するオキサリプラチンの公知妥当性の事前評価が終了し、平成 26 年 9 月より保険適応の対象となった(B法: 130mg/m²、3 週毎)。これまで、本邦における切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療はS-1 +シスプラチン併用(SP)療法であり、プラチナ製剤としてシスプラチンが日常診療において汎用されてきたが、今後はシスプラチンに加えてオキサリプラチンが新たに選択肢に加わる。ただし、これまでの国内でのオキサリプラチンの使用は結腸・直腸癌が中心であり、胃癌に対する使用経験は限定されている。オキサリプラチンは大量輸液が不要で外来治療が可能であるなどの利点もあるが、胃癌に対して用いた場合には、後述のように重篤な有害事象が発生する危険性があるため、併用薬や用法・用量だけでなく、休薬や減量などに留意した適正使用が望まれる。オキサリプラチンの切除不能進行・再発胃癌への適応拡大に際して適正使用を推進することは日本胃癌学会の責務であると考え、本ステートメントを作成した。なお、本ステートメントは、日本癌治療学会、日本消化器外科学会、日本臨床腫瘍学会の協力を得て、それぞれの学会のホームページでも公開する。

0. 概要

1) 目的

本ステートメントは、切除不能進行・再発胃癌に対してオキサリプラチン(B法: 130mg/m²、3 週毎)が使用可能になったことをうけて、安全性に配慮した適正使用を推進することを目的とする。

2) 推奨されるレジメン

オキサリプラチン 130mg/m²、3 週毎投与(B法)を経口フツ化ピリミジンと併用することが推奨される。また安全性の面からは、他癌腫での使用経験のあるCapeOX (カペシタビン+オキサリプラチン)療法²⁾、SOX (S-1+オキサリプラチン)療法³⁾などのレジメンの選択が望ましい。

3) 減量基準

切除不能進行・再発胃癌に対してオキサリプラチン(B法: 130mg/m²、3 週毎)を用いる際には、下記の有害事象を認めた場合にはオキサリプラチンの減量、および、Grade 3 の感覚性神経障害がコースを超えて継続する場合には中止を検討する(表 3: CapeOX療法におけるオキサリプラチンの減量基準)。

- ① 血小板減少症(Grade 3)
- ② 好中球減少症および発熱性好中球減少症(Grade 3)

- ③ 感覚性神経障害(コースを超えて継続する Grade 2 および 7 日以上継続する Grade 3)
- ④ その他の非血液毒性(Grade 3)

1. 切除不能進行・再発胃癌に対して推奨されるオキサリプラチンを含む化学療法レジメン

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議および薬事・食品衛生審議会での審議を経て、切除不能進行・再発胃癌に対するオキサリプラチンの用法・用量はB法(130mg/m²、3 週毎)が使用可能となった。これは主として切除不能進行・再発胃癌においてシスプラチンに対する本用法用量のオキサリプラチンの非劣性を証明したREAL-2 試験¹⁾の結果と、国内におけるオキサリプラチンの使用経験に基づいている。

切除不能進行・再発胃癌に対するオキサリプラチンを含む代表的な化学療法レジメンは、REAL-2 試験¹⁾で用いられたEOF (エピルビシン+オキサリプラチン+5-FU)療法、EOX (エピルビシン+オキサリプラチン+カペシタビン)療法、胃癌のグローバル治験でもコントロールアームの1つとされ本邦でも結腸・直腸癌で汎用されているカペシタビン+オキサリプラチン併用(CapeOX)療法²⁾、48 時間の 5-FU持続静注/ロイコボリン(アイソボリン)と併用したFOLFOX療法、およびS-1 と併用したSOX療法³⁾などがある。

これらの中で、REAL-2 試験¹⁾で用いられたエピルビシンを含む 3 剤併用療法や連日の 5-FU持続静注は、国内でほとんど使用されないと予想される。またFOLFOX療法は、胃癌に対する保険適応はない。従って切除不能進行・再発胃癌に対しては、本邦ではオキサリプラチン 130mg/m²、3 週毎投与(B法)を経口フツ化ピリミジンと併用することが推奨される。また安全性の面からは、他癌腫での使用経験のあるCapeOX療法²⁾、SOX療法³⁾などのレジメンの選択が望ましい。

2. CapeOX 療法および SOX 療法の注意すべき有害事象(表 1, 4)

CapeOX療法の適正使用に関する情報は、国内で施行された少数例の治験²⁾(表 1)以外にも、市販後調査における有害事象発生頻度などの詳細な情報が参照可能である。使用に当たっては十分に有害事象の情報を収集し、これらの有害事象を認めた場合には、減量・休薬(表 2, 3)について配慮すべきである。

国内で行われた症例数の多い臨床試験におけるSOX療法の安全性については、切除不能大腸癌を対象としたSOFT試験³⁾と切除不能進行・再発胃癌を対象としたG-SOX試験^{4,5)}の 2 つの第III相試験の結果が公表されている(表 4)。G-SOX試験^{4,5)}ではオキサリプラチン 100mg/m²を 3 週毎に投与する方法が用いられた。一方、結腸・直腸癌においては、既にCapeOX療法のFOLFOX療法との非劣性が示されていたため、カペシタビンのS-1 への置き換えを考慮して、SOFT試験³⁾のSOX療法にはオキサリプラチン 130mg/m²の 3 週毎投与が採用された。また、これら 2 試験では、オキサリプラチンの開始用量だけでなく、休薬、減量基準も異なり(表 5, 6)、SOFT試験の方が早めの減量基準が設定されていた。実際にSOFT試験では、53%の症例でS-1 が減量され、53%の症例でオキサリプラチンが減量された。

G-SOX試験とSOFT試験におけるSOX療法のGrade 3 以上の有害事象の発現頻度を比較する

と(表 4)、感覚性神経障害以外では、血小板減少症を含めてGrade 3 以上の有害事象の発生頻度はSOFT試験の方が低い。これらの臨床試験結果をまとめると、SOX療法においては、休薬や減量基準の違いにより、血小板減少症などの有害事象の発現頻度や重篤度が異なることを認識すべきである。従って、切除不能進行・再発胃癌に対しても、SOX療法にてオキサリプラチン130mg/m²の3週毎投与(B法)を用いる場合には、安全性を高めるためにSOFT試験³⁾の投薬基準や減量基準(表 5, 6)を参照することが勧められる。

3. 参考資料

1) REAL-2 試験

REAL-2 試験¹⁾は、それまで欧州を中心に切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療と考えられてきたECF療法(エピルビシン+シスプラチン+5-FU)に対する、シスプラチン(C)のオキサリプラチン(O)への置き換え、および、5-FUのカペシタビンへの置き換えの非劣性を検証する2 x 2 デザインであった。シスプラチンに対するオキサリプラチンの非劣性は、ECF療法(n=249)とECX療法(n = 241)の2群を合わせたものとEOF療法(n=235)とEOX療法(n=239)の2群を合わせたものとの比較により検討された。プライマリーエンドポイントである全生存期間の中央値は、シスプラチン使用群で10.0ヶ月、オキサリプラチン使用群で10.4ヶ月、ハザードは0.92 (95%信頼区間 0.80-1.10)であり、事前に設定された非劣性マージン1.23をクリアし、オキサリプラチンのシスプラチンに対する非劣性が検証された。

2) G-SOX 試験

当初、SOX療法は結腸・直腸癌に対するCapeOX療法²⁾を参考にして開発が進められた。S-1 通常量(40mg/m²、朝夕食後投与)の2週投与、1週休薬のスケジュールに合わせてオキサリプラチンの3週毎投与を用いた結腸・直腸癌の初回化学療法例を対象とした第I/II相試験⁶⁾では、第1サイクル中に、1)4日以上継続する500/mm³未満の好中球減少、2)50,000/mm³未満の血小板減少、3)十分な支持療法のもとで発現するGrade3 以上の下痢、4)嘔気、嘔吐、食欲不振、電解質異常以外のGrade 3 以上の非血液毒性、5)1週間以上の治療の遅延を用量制限毒性(Dose Limiting Toxicity: DLT)として、オキサリプラチン100mg/m²(Level 1)と130mg/m²(Level 2)の2投与量が検討された。Level 1の3例ではDLTがなく、Level 2に29例が登録されたが、Level 2では、Grade 3 以上の血小板減少症が28% (8例)にみられ、さらに血小板減少症が遷延したために28% (8例)で治療が中止された。

原発巣からの出血などが問題となる危険性が高い胃癌において、30%前後のGrade 3/4の血小板減少症は問題であり、結腸・直腸癌の初回化学療法例を対象とした第I/II相試験⁶⁾では、血小板減少症について50,000/mm³以下となるまでオキサリプラチンの減量を許容しなかったことが要因であると考察し、また、治療の継続性も考慮して、切除不能進行・再発胃癌に対するSOX療法の第II相試験⁷⁾では通常量のS-1を2週投与1週休薬に、オキサリプラチン100mg/m²を3週毎に投与する投与方法が用いられた。その治療成績(奏効率 59%、無増悪生存期間中央値 6.5ヶ月、

全生存期間中央値 16.5 ヶ月)を踏まえて、G-SOX試験^{4,5)}でもオキサリプラチン 100mg/m²の 3 週毎投与が採用された。

G-SOX試験は、本邦の標準治療であるSP療法に対するSOX療法の非劣性を検証することを目的として施行された。無増悪生存期間と全生存期間の両方がプライマリーエンドポイントであり、先に 2013 年の米国臨床腫瘍学会Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI)にて無増悪生存期間の結果が公表され⁴⁾、2014 年の第 86 回日本胃癌学会にて全生存期間の結果が報告された⁵⁾。SP療法 343 例、SOX療法 342 例の合計 685 例が登録されたが、安全性解析集団における感覚性神経障害以外のGrade3/4 の有害事象の頻度はSP療法よりSOX療法の方が低い傾向にあり、また、Grade 3/4 の血小板減少症は 10.1%と、SP療法と同程度であった。一方、効果については、Per-Protocolセット(SP群 324 例、SOX群 317 例)を解析対象として非劣性が検討され、全生存期間の中央値はSP群 13.1 ヶ月、SOX群 14.1 ヶ月、ハザード比は 0.969(95%信頼区間 0.812-1.157)であった。これは事前に設定された非劣性マージンの上限 1.15 をわずかに超え、統計学的には非劣性を検証することができなかった(p=0.0583)。

ただし、この解析にはperformance status (PS) 0/1/2、切除不能/再発+術後補助化学療法なし/再発+術後補助化学療法ありによる、3 x 3 の 9 層に分けた層別COX回帰法が用いられ、PS 2 かつ再発+術後補助化学療法ありの層でSP群には該当する症例がなかったため、SOX群の 1 例が解析から除外された。事後に、この 1 例をPS 2 かつ切除不能の層またはPS 1 かつ再発+術後補助化学療法ありの層に併合した解析方法を用いると、いずれもハザード比の上限が 1.15 を下回っていた。G-SOX試験において、事前の計画に基づいた解析では全生存期間に関してハザード比の 95%信頼区間の上限が非劣性マージンをクリアできず、統計学的には非劣性が検証されなかったと結論せざるを得ない。しかし、この試験でもハザード比の点推定値は 0.969 であり、REAL-2 試験を含めた他のオキサリプラチンとシスプラチンを比較したいずれの臨床試験でもハザード比は 1 未満であった⁸⁾ことを考慮すると、G-SOX試験でも一貫した結果が得られたともいえる。

しかし、メタアナリシス⁹⁾で検討された海外での切除不能進行・再発胃癌に対する 3 つの比較試験では、オキサリプラチン 130mg/m²の 3 週毎投与または 85mg/m²の隔週投与が用いられており(いずれも投薬強度:43mg/m²/週)、それぞれの試験におけるシスプラチンと比較した全生存期間のハザード比は 0.65-0.91、全体では 0.88(95%信頼区間:0.78-0.99)であった。これに比べると、G-SOX試験におけるハザード比の点推定値は 0.969 と高く、オキサリプラチン 100mg/m²の 3 週毎投与(投薬強度:33mg/m²/週)ではオキサリプラチンの効果が十分発揮されていない可能性も否定できない。また、切除不能進行・再発胃癌に対して、いずれもオキサリプラチン 130mg/m²の 3 週毎投与を用いたCapeOX療法とSOX療法の第II相比較試験⁹⁾が韓国にて行われ、同等の治療成績が報告されている。

文献

- 1) Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 358(1): 36–46, 2008.
- 2) Doi T, Boku N, Kato K, et al. Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 40(10): 913–920, 2010
- 3) Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, et al. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14(13):1278–1286, 2013
- 4) Higuchi K, Koizumi W, Yamada Y, et al. Randomized phase III study of S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer. *American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract #60*, 2013
- 5) 後藤昌弘、他. 進行・再発胃癌を対象としたS-1+cisplatin 対S-1+oxaliplatin の第III 相臨床試験(G-SOX 試験) 結果と個別化医療への展開、第86回日本胃癌学会総会、抄録番号 PD7-7、2014
- 6) Yamada Y, Tahara M, Miya T, et al. Phase I/II study of oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 98(6): 1034–1038, 2008
- 7) Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, et al. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). *Ann Oncol.* 21(5): 1001–1005, 2010
- 8) Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, et al. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 14(1): 50–55, 2011
- 9) 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(4): 518–526, 2012

表1: CapeOX(+Bevacizumab療法)のGrade3以上の有害事象

有害事象	CapeOX	CapeOX+Bevacizumab
症例数	6	58
感覚性神経障害	17%	17%
食欲不振	0%	3%
疲労	0%	5%
手足皮膚反応	17%	2%
悪心	0%	0%
嘔吐	0%	2%
色素沈着	0%	0%
口内炎	0%	2%
下痢	0%	3%
好中球減少	0%	16%
血小板減少	1%	7%

表2: CapeOX療法におけるカペシタピンの減量基準

有害事象	程度
血小板減少	50,000/mm ³ 未満
好中球減少	1,000/mm ³ 未満
発熱性好中球減少症	Grade 3以上
その他の非血液毒性	Grade 2以上*

*:カペシタピン投与に起因するGrade 2以上の非血液毒性が発現した場合はGrade 1以下に回復するまで休薬し、減量して投与を再開する。

表3: CapeOX療法におけるオキサリプラチンの減量基準

有害事象	程度	次回オキサリプラチン投与量
血小板減少	50,000/mm ³ 未満	1回目発現時: 100mg/m ² に減量 2回目発現時: 85mg/m ² に減量
好中球減少	1,000/mm ³ 未満	
発熱性好中球減少症	Grade 3以上	
非血液毒性	Grade 3以上	
感覚性神経毒性	コースを超えて継続するGrade 2	オキサリプラチン中止
	7日以上継続するGrade 3	
	コースを超えて継続するGrade 3	

表 4: SOX 療法の Grade3 以上の有害事象(大腸癌第 I/ II 相試験、G-SOX 試験と SOFT 試験)

	大腸癌第 I/ II 相試験	G-SOX 試験	SOFT 試験
オキサリプラチン投与量	130mg/m ² , 3 週毎	100mg/m ² , 3 週毎	130mg/m ² , 3 週毎
症例数	29	338	250
白血球減少	0%	4.1%	2.4%
好中球減少	14%	19.5%	8.8%
貧血	3%	15.1%	5.2%
血小板減少	28%	10.1%	3.6%
発熱性好中球減少	–	0.9%	–
低 Na 血症	–	4.4%	–
クレアチニン上昇	–	0.3%	0%
下痢	3%	5.6%	9.2%
嘔気	0%	3.8%	2.0%
嘔吐	0%	–	0.8%
口内炎	–	1.5%	1.6%
食欲不振	0%	15.4%	5.2%
総ビリルビン	–	2.7%	2.0%
AST(GOT)	–	3%	4.4%
ALT(GPT)	–	3%	4.8%
ALP	–	1.2%	–
感覚性神経障害	0%	4.7%	10.0%
疲労	0%	–	2.8%
皮疹	0%	–	0%
手足症候群	0%	–	0.4%
アレルギー反応	3%	–	–

表 5: SOX 療法の治療変更基準

コース開始基準	G-SOX 試験	SOFT 試験
白血球	—	3000/mm ³ 以上
好中球	1,500/mm ³ 以上	1,500/mm ³ 以上
血小板	75,000/mm ³ 以上	75,000/mm ³ 以上*
AST(GOT)	施設基準値上限の2.5倍以下	100 IU/L(200 IU/L**)以下
ALT(GPT)	施設基準値上限の 2.5 倍以下	100 IU/L(200 IU/L**)以下
血清クレアチニン	施設基準値上限の1.2倍以下	1.5mg/dl 未満
感染	感染を疑う 38°C以上の発熱がない	感染を疑う 38°C以上の発熱がない
下痢	Grade 1 以下	Grade 1 以下
口内炎	Grade 1 以下	Grade 1 以下
手足症候群	Grade 1 以下	—
感覚性神経障害	Grade 2 以下	Grade 2 以下***
S-1 コース内休薬	G-SOX 試験	SOFT 試験
好中球	1,000/mm ³ 未満	1,000/mm ³ 未満
血小板	50,000/mm ³ 未満	75,000/mm³未満
AST(GOT)	施設基準値上限の2.5倍を超える	100 IU/L(200 IU/L**)以下
ALT(GPT)	施設基準値上限の 2.5 倍を超える	100 IU/L(200 IU/L**)以下
血清クレアチニン	施設基準値上限の1.2倍を超える	1.5mg/dL 以上
感染	—	感染を疑う 38°C以上の発熱
下痢	Grade 2 以上	Grade 2 以上
粘膜炎/口内炎	Grade 2 以上	Grade 2 以上
手足症候群	Grade 2 以上	—
S-1 コース内再開	G-SOX 試験	SOFT 試験
好中球	1,000/mm ³ 以上	1,000/mm ³ 以上
血小板	50,000/mm ³ 以上	75,000/mm³以上
AST(GOT)	施設基準値上限の2.5倍以下	—
ALT(GPT)	施設基準値上限の 2.5 倍以下	—
血清クレアチニン	施設基準値上限の1.2倍以下	1.5mg/dl 未満
感染	—	感染を疑う 38°C以上の発熱がない
下痢	Grade 1 以下	Grade 1 以下
粘膜炎/口内炎	Grade 1 以下	Grade 1 以下
手足症候群	Grade 1 以下	—

表 5: 続き

オキサリプラチン 減量基準	G-SOX 試験	SOFT 試験
白血球	—	1,000/mm ³ 未満
好中球	500/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満、または、day 22 にコース開始基準を満たさない場合
血小板	25,000/mm ³ 未満、または、day 29 までに 75,000/mm ³ 以上を満たさなかった場合	75,000/mm ³ 未満、または、day 22 に 75,000/mm ³ 以上 100,000/mm ³ 未満の場合
発熱性好中球減少	Grade 3 以上	Grade 3 以上
下痢	Grade 3 以上	—
粘膜炎/口内炎	Grade 3 以上	—
手足症候群	Grade 3 以上	—
S-1 減量基準	G-SOX 試験	SOFT 試験
白血球	—	1,000/mm ³ 未満
好中球	500/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満、または、day 22 にコース開始基準を満たさない場合
血小板	25,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 未満
発熱性好中球減少症	好中球数 1,000/mm ³ 未満、かつ、発熱(腋窩温)≥38°C	Grade 3 以上
下痢	Grade 3 以上	Grade 3 以上
粘膜炎/口内炎	Grade 3 以上	—
手足症候群	Grade 3 以上	—

* :次コース開始予定日に血小板数 75,000/mm³以上 100,000/mm³未満の場合には、各薬剤の減量基準に従う。

** :肝転移を有する症例は 200IU/L 以下とする。

***: L-OHP総投与量が 600mg/m²を超える症例については、被験者の安全性確保のため、責任医師等の判断でL-OHPの投与をスキップしてコースを開始することができる。

表 6: SOFT 試験での S-1 およびオキサリプラチンの減量レベル

レベル	S-1			オキサリプラチン
Level 0(開始用量)	80mg/day	100mg/day	120mg/day	130mg/m ² /3 週
Level-1	60mg/day	80mg/day	100mg/day	100mg/m ² /3 週
Level-2	50mg/day	60mg/day	80mg/day	75 mg/m ² /3 週