

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：腹膜播種を伴う胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法の有用性を評価する第Ⅲ相臨床試験
2. 研究開発代表者： 氏名 石神 浩徳（東京大学医学部附属病院 外来化学療法部 特任講師）
3. 研究開発の成果

腹膜播種陽性胃癌を対象として、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法と S-1+シスプラチン併用療法の有効性と安全性を評価するための多施設共同のランダム化比較第Ⅲ相試験を実施した。

主な適格基準は、腹膜播種陽性、腹膜播種以外の遠隔転移なし、前治療 2 ヶ月未満、年齢 75 歳未満、ECOG Performance status 0-1 とした。画像診断または審査腹腔鏡により腹膜播種を確認した後、施設、前治療の有無および播種の程度（胃癌取り扱い規約第 12 版 P1/P2-3）を調整因子として、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法（A 群）と S-1+シスプラチン併用療法（B 群）にランダム割り付けを行った。A 群では、21 日を 1 コースとし、S-1 は基準量（80mg/m<sup>2</sup>）を 14 日間内服し、7 日間休薬した。パクリタキセルは第 1, 8 日目に 50mg/m<sup>2</sup> を経静脈投与、20 mg/m<sup>2</sup> を腹腔内投与した。B 群では、35 日を 1 コースとし、S-1 は基準量（80mg/m<sup>2</sup>）を 21 日間内服し、14 日間休薬した。シスプラチンは第 8 日目に 60mg/m<sup>2</sup> を経静脈投与した。試験薬の投与は腫瘍の進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるか、治療が奏効して腹膜播種が消失または著明に縮小するまで反復した。主要評価項目は生存期間とし、全生存期間が両群で等しいという帰無仮説の検定を層別ログランク検定により行った。副次的評価項目は治療成功期間、抗腫瘍効果および安全性とした。

抗腫瘍効果は RECIST ガイドライン ver.1.1 に従って評価した。安全性は定期的な臨床検査、および診察時の問診、身体所見等により評価し、CTCAE v4.0 に準じて判定した。登録症例数は A 群 120 例、B 群 60 例、計 180 例、試験期間は登録期間 2 年、追跡期間 2 年を予定した。

2011 年 10 月から 2013 年 11 月までに全国 17 施設より 183 例が登録され、122 例が S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法群（A 群）、61 例が S-1+シスプラチン群（B 群）に割り付けられた。患者希望や腫瘍増悪などの理由により 14 例（A 群 6 例、B 群 8 例）が投与前に中止となり、164 例（A 群 116 例、B 群 53 例）がプロトコール治療を受けた。両群間において、年齢、性別、ECOG PS、前治療の有無、腹膜播種の程度（胃癌取り扱い規約第 12 版 P1/P2-3）など、腹水貯留状況以外の患者背景には偏りを認めなかった。腹水貯留状況については、A 群において腹水貯留の割合が高く、量も多い傾向にあった。

2015 年 11 月のデータカットオフまでに A 群では中央値 13 コース（範囲 1~60 コース）、B 群では中央値 3 コース（範囲 1~19 コース）のプロトコール治療が実施された。全適格例 164 例（A 群 114 例、B 群 53 例）を対象として全生存期間の主解析を実施した。生存期間中央値は A 群 17.7 ヶ月、B 群 15.2 ヶ月であり、層別ログランク解析では有意差を認めなかった（p=0.080）。Cox 層別比例ハザード回帰分析ではハザード比（HR）0.72（95%信頼区間 [CI] 0.49-1.04, p=0.081）であった。しかし、腹水量を調整した感度解析では、HR 0.56（95% CI 0.39-0.87, p=0.0079）と A 群の優越性が統計学的に示された。標的病変を有する 22 例（A 群 17 例、B 群 5 例）における奏効率は A 群 53%、B 群 60% であり、有意差を認めなかった（p=1.0）。全治療例を対象とした安全性解析では、両群において骨髄抑制と食欲不振が主な有害事象であった。CTCAE grade 3 以上の好中球数減少を A 群 50%、B 群 30%、食欲不振を A 群 10%、B 群 13% に認めた。治療関連死亡はみられなかった。

本試験の結果、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は腹膜播種陽性胃癌に対して安全に実施可能であり、生存期間を延長させる可能性があることが示唆された。