

消化器疾患診療の最前線

19. 胃癌薬物療法の今後の展開

札幌医科大学医学部腫瘍内科学講座

講師 佐藤 康史

1. はじめに

近年、進行胃癌に対する化学療法の成績は新薬や新しいレジメの登場により向上してきたが、他の固形癌にくらべて分子標的治療の導入が遅れていた。しかし、2011年3月にHER2過剰発現が確認された治癒切除不能進行・再発胃癌に対するトラスツマブが承認され、さらには、昨年、VEGFR-2を標的とするラムシムマブが承認され、最近では免疫チェックポイント阻害剤の効果も期待されている。そこで本稿では胃癌に対する最近の国内外の臨床試験のエビデンスと現在進行中の臨床試験の成績を踏まえて胃癌薬物療法の展望について概説する。

2. 胃癌化学療法の現状

2-1. 一次化学療法

胃癌においては、15%程度にHER2タンパクの高発現が知られており、これらのHER2発現胃癌とHER2陰性胃癌において推奨されるレジメが異なる(表1)。

a) HER2陰性胃癌

国内で実施された第3相試験であるSPIRITS試験¹⁾はS-1単剤投与に対するS-1+CDDP療法(SP療法)の優越性を検証した試験である。全生存期間はS-1群、SP群でそれぞれ11.0ヵ月、13.0ヵ月で有意に

表1. 日本胃癌学会ガイドライン委員会における推奨胃癌治療レジメ

	一次治療	二次治療
HER2陰性	推奨度1 ・S-1+シスプラチン 推奨度2 ・カペシタピン+シスプラチン ・S-1+オキサリプラチン ・カペシタピン+オキサリプラチン ・S-1+ドセタキセル	推奨度1 ・バクリタキセル +ラムシムマブ 推奨度2 ・バクリタキセル単独 ・ドセタキセル単独 ・イリノテカン単独 ・ラムシムマブ単独
HER2陽性	推奨度1 ・カペシタピン (またはフルオロウラシル) +シスプラチン+トラスツマブ 推奨度2 ・S-1+シスプラチン+ トラスツマブ	

(ウェブ速報版含む)

CDDPの併用群で生存期間を延長したことから、本邦の標準的治療はSP療法とされた。一方、CDDPを含むレジメは大量輸液が必要であり、外来治療が困難であるためオキサリプラチンとS-1を併用するSOX療法とSP併用療法を比較する第3相試験が行われ無増悪生存期間における非劣性が示された²⁾。SOX療法は、SP療法とほぼ同等の有効性を示し、感覚性ニューロパチー以外は概してSP療法よりも重篤な毒性が少なく輸液を要さないことから、より簡便な治療法と言える。日本胃癌学会ガイドライン委員会(以下GL委員会)は2015年5月、オキサリプラチンを含む併用化学療法として、CapeOX(カペシタピンとの併用)療法とSOX療法が、治療レジメの選択肢となり得るとした。

b) HER2陽性胃癌

HER2陽性進行再発胃癌あるいは食道胃接合部癌を対象にトラスツマブ+カペシタピン/CDDP・5FU/CDDPとカペシタピン/CDDP・5FU/CDDP療法単独群を比較したToGA試験の結果、有意にトラスツマブ併用群が生存期間を延長したことから³⁾、わが国でも2011年3月にトラスツマブが承認されHER2発現に応じた個別化治療が行われるようになった。なお、HER2陽性の定義は、ToGA試験のサブグループ解析でIHC3+またはIHC2+かつFISH陽性のHER2高発現群に限ると生存期間の延長がより明確(11.8ヵ月対16.0ヵ月、HR=0.65(95%CI:0.51~0.83))に示されたことから、GLではIHC3+、またはIHC2+かつFISH陽性症例にトラスツマブを含む化学療法を行うことを推奨している。またHER2陰性胃癌に対する標準治療であるSP療法にトラスツマブを併用したHERBIS1試験の結果⁴⁾、SP+トラスツマブ併用療法の奏効率は67.9%と高く無増悪生存期間の中央値は7.1ヵ月で良好であり有望な治療選択肢とされている。

2-2. 二次化学療法

まず、二次化学療法を行う意義については、化学療法群(イリノテカンもしくはドセタキセル)とBSC群との比較した韓国からの報告⁵⁾などで、全生存期間における化学療法群の優越性が確認されている。最近、抗VEGFR2受容体に対する抗体薬であるラムシムマブの胃癌においての有効性が相次ぎ報告された。REGARD試験は二次治療においてplaceboに対して全生存期間や無増悪生存期間においてラムシムマブ群が有意に上乗せ効果を示すことを証明した⁶⁾。さらに、二次治療におけるバクリタキセル±ラムシムマブの第3相試験(RAINBOW試験)が本邦を含めた国際共同治験として行われ日本人サブセットにおいても忍容性が確認されており⁷⁾、併用治療群が有意に生存期間を延長することが示された⁸⁾。ただし、本併用療法においては好中球減少などの毒性の増加に留意が必要であり、またラムシムマブ使用により血管新生阻害作用に伴う高血圧や

尿蛋白などの特徴的な毒性の頻度が増加することに注意が必要となる。以上より、昨年10月のGLの速報では、二次化学療法レジメンの推奨度1がパクリタキセル+ラムシルマブ、推奨度2がパクリタキセル単独、ドセタキセル単独、イリノテカン単独、ラムシルマブ単独と明記された(表1)。今後、ラムシルマブとイリノテカンもしくはドセタキセルとの併用療法、増悪後のラムシルマブの継続投与(beyond progression)についての検討が期待される。

3. 今後期待される薬剤と治療戦略

3-1. 分子標的薬

胃癌に対してはこれまで数多くの分子標的薬が試されてきたが、これまで第3相試験で有効性が確認されたのは先に述べたハーセプチンとラムシルマブの2剤のみである。なかでも、今後期待されるのは、現在進行中の1次治療でのラムシルマブの有効性を検討する2つの試験である。RAINFALL試験では、ラムシルマブとカペシタビンとシスプラチン(XP療法)投与の効果をXP療法のみと比較した第3相試験である⁹⁾。RAINSTORM試験では、SOX療法とラムシルマブを併用し、2次治療はラムシルマブ+パクリタキセルと規定しておりbeyond progressionでのラムシルマブの効果も検討され結果が待たれる。また本年のASCOでは進行再発胃癌あるいは食道胃接合部癌を対象にファーストインクラスの抗体薬であるIMAB362が標準治療(EOX)とこれを加えた治療に比べ有意に予後を延長した(13.2月vs8.4月)ことが報告された¹⁰⁾。本抗体は胃癌に豊富に発現しているタイトジャンクション蛋白一つであるclaudin-18 splice variant2(CLDN18.2)を標的としており、この発現が高い症例では予後が16.7ヵ月と延長した。非併用群と比べ有害事象は増加せず忍容性が高いとされ、来年から始まる第3相試験の結果が期待される。

3-2. 免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント機構として活性化T細胞に発現しているPD-1と腫瘍組織や抗原提示細胞に発現しているPD-L1が知られているが、このPD-1/PD-L1経路により腫瘍は免疫監視を回避し(免疫寛容)増殖が促進される(図1)。近年、このシグナルを阻害することで免疫寛容を抑制し特に腫瘍浸潤Tリンパ球(TIL)とCD8+T細胞の抗腫瘍効果を高め

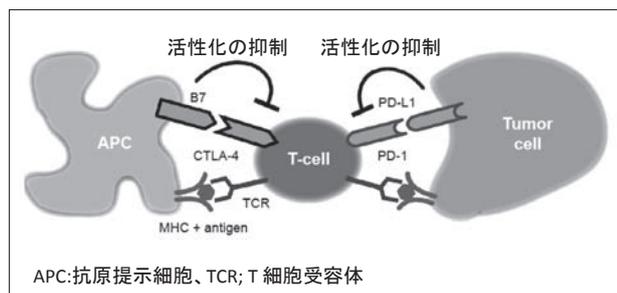


図1. 癌における免疫チェックポイント機構

る薬剤として抗PD-1抗体のペンブロリズマブとニボルマブが検討されている。一方、CTLA-4は特にナイーブ系のT細胞、エフェクター細胞、制御性T細胞に発現しておりCTLA-4シグナルはT細胞の活性化を抑制することで免疫寛容をもたらす。そこでCTLA-4の機能を抑制し腫瘍に対する免疫応答を増強する薬剤として抗CTLA-4抗体薬のイピリムマブが検討されている。これらの薬剤の特徴は従来の殺細胞性薬剤や分子標的薬に比べて奏功期間が非常に長いという特徴が見られる。また副作用として、特異的なものは1型糖尿病などの自己免疫疾患があるのが特徴的である。ASCO GI 2015で発表されたKEYNOTE-012試験では、PD-L1を発現している胃癌患者(約40%)を対象にペンブロリズマブを評価し抗腫瘍効果と安全性、忍容性が示された。2レジメン以上の治療歴を有する患者が対象の約7割を占めていたが、奏効率は中央判定で22.2%、担当医判定で33.3%と発表され、全生存期間中央値は11.4ヵ月と良好であった¹¹⁾。また本年から進行胃癌・食道胃接合部腺癌患者に対しペンブロリズマブを単独または化学療法(5-FU/CDDP)との併用で投与する第2相試験(KEYNOTE-059)が開始された¹²⁾。さらに、2次治療としてペンブロリズマブとパクリタキセルを比較する第3相試験(KEYNOTE-061)が2015年から開始されている¹³⁾。一方、ニボルマブについては、ASCO GI 2016でニボルマブ単剤、ニボルマブと抗CTLA-4抗体イピリムマブの併用を複数の癌腫で評価する非盲検のランダム化比較試験(CheckMate-032試験)が報告された¹⁴⁾。2レジメン以上の前治療を受けている患者が83%を占め、グレード3/4の治療関連有害事象が17%に見られたが、主要評価項目である奏効率は14%(1例で腫瘍が消失)で腫瘍制御率は32%、OS中央値は5.0ヵ月であった。またPD-L1の発現が高い患者でより高い結果であった。これらの薬剤は非常に高価であることから適切なバイオマーカーの開発が急務である。

3-3. 癌幹細胞阻害薬

癌の再発および転移を抑制する新たな治療ターゲットとして癌幹細胞阻害薬が注目されている。BBI608は、主にcMyc経路、Stat3経路、βカテニン経路を阻害することで癌幹細胞の自己複製を阻害し、癌幹細胞と癌細胞にアポトーシスを起こさせる低分子経口剤である。パクリタキセル併用による1/2相試験ではタキサン系抗がん剤の治療歴がなく前治療歴のある進行性の胃または食道胃接合部腺癌患者における奏効率は31%であり、病勢制御率は75%と有望な結果が示され、同様なプロトコールによる第3相試験(BRIGHTER試験)が実施されている¹⁵⁾。

3-4. 3剤併用療法

欧米のV325試験¹⁶⁾の結果からドセタキセル+シスプラチン+5-FU療法の有用性が認められたことか

ら、我々は5-FUをS-1に変更し3剤の相乗効果により高い奏効率を期待したドセタキセル+シスプラチン+S-1 (DCS) 療法の第1相、第2相試験を行い高い有効性を報告した¹⁷⁾。これらの結果は他施設でも確認されたことから¹⁸⁾、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3相試験であるADOPT試験 (JCOG1013) が行われその結果が待たれる。一方、シスプラチンの代わりにオキサリプラチンを使用することで腎臓への負荷を軽減し、hydrationが不要で、外来で実施できる利点を有するドセタキセル/オキサリプラチン/S-1 (DOS) 療法も期待され、我々を含め韓国やヨーロッパで開発が進められている。

3-5. 新しい治療コンセプト

a) Conversion therapy

抗癌剤の奏効率の向上により切除不能転移巣が消失し根治切除が可能となる、いわゆるconversion therapyが胃癌においても論じられるようになってきている。筆者らが行ってきたDCS臨床試験に登録された100例をレトロスペクティブに検討したところ、全体の奏効率は81.4%であり、手術施行症例は33例 (33%) で得られた。R0切除は85%に達成された。病理学的奏効率は79%と極めて高いことが確認された。全切除例の生存期間中央値48ヵ月と、非切除例の生存期間中央値18ヵ月と比し予後が良好であった。またconversion therapyの30% (10例) で5年以上の無再発生存を確認している¹⁹⁾ (図2)。さらにHER2陽性症例に対してはDCS・ハーセプチン併用療法を検討したところ、16例中10例においてリンパ節、腹膜播種、肝臓転移などの非治癒因子が消失し、2例の多発肝転移症例を含む9例でR0切除が可能となった²⁰⁾。これらの結果は胃癌におけるconversion therapyの有用性を強く示唆するものと考えている。今後、前向きな臨床試験による検証が必要である。

b) 腹腔内 (IP) 治療

予後不良な腹膜転移を有する胃癌に対して、S-1/パクリタキセルの静脈内投与に加えてパクリタキセルの腹腔内投与を行う第3相試験PHOENIX-GCの結果が本年のASCO2016で発表された²¹⁾。生存期

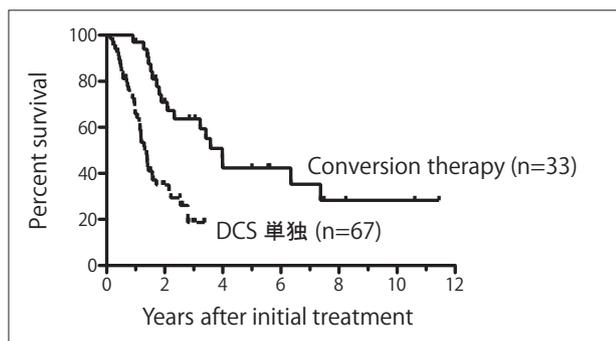


図2. DCS療法におけるconversion therapy vs. DCS 単独療法の生存曲線

間中央値はIP群が17.7ヵ月 (95%信頼区間: 14.7-21.5)、SP群が15.2ヵ月 (同: 12.8-21.8) で、IP群の方が長い傾向を示したが、層別化log-rank $p=0.080$ 、ハザード比0.72 (95%信頼区間: 0.49-1.04)、 $p=0.081$ で有意な差ではなかった。しかし、骨盤腔を超える大量の腹水があった患者では2群間で有意な差があり進行胃癌に対する標準療法であるSP治療よりも全生存期間が延長できる可能性が示された。一方、本治療により腹膜播種64例中34例でconversion therapyが達成され、生存期間中央値26.4ヵ月という成績が報告²²⁾されており、IP治療による腹膜播種陽性胃癌の予後向上が期待できる。

4. まとめ

胃癌は他の固形癌と比較し、ヘリコバクター関連胃癌が大部分を占めることから、エピジェネティックな変化が多く、多様な標的分子のターゲットが想定される。したがって、これまで述べたものを含め、新たな機序の解明にもとづいた標的治療の開発や免疫療法を組み合わせた治療法の開発が重要となってくる。一方で、薬剤費の高騰も問題となっており、その効果予測因子の同定は急務である。大腸癌で確立してきたconversion therapyも期待され、胃癌における適応基準を確立することがますます重要である。さまざまな転移を有する患者にとって最適なレジメを導入し、これをconversion therapyに持ち込むことは切除不能胃癌において治癒を期待できる治療戦略の一つになると考えている。

文献

- 1) 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. *The Lancet Oncology*. 2008;9:215-21.
- 2) Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2015;26:141-8.
- 3) Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Articles Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:687-97.
- 4) Kurokawa Y, Sugimoto N, Miwa H, et al. Phase II study of trastuzumab in

- combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1). *Br J Cancer*. 2014;110:1163-8.
- 5) 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*. 2012;30:1513-8.
 - 6) Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383:31-9
 - 7) Shitara K, Muro K, Shimada Y, et al. Subgroup analyses of the safety and efficacy of ramucirumab in Japanese and Western patients in RAINBOW: a randomized clinical trial in second-line treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2016;19:927-38.
 - 8) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction. *Lancet Oncol*. 2014;15:1224-35.
 - 9) ClinicalTrials.gov NCT02314117
 - 10) Al-Batran SE, et al., FAST: An international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr LBA4001)
 - 11) Muro K, et al., Relationship between PD-L1 expression and clinical outcomes in patients (Pts) with advanced gastric cancer treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in KEYNOTE-012. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 3; abstr 3)
 - 12) ClinicalTrials.gov NCT02335411
 - 13) ClinicalTrials.gov NCT02370498
 - 14) Le DT et al., Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic (A/M) gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEC): Results from the CheckMate-032 study. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 4S; abstr 6)
 - 15) ClinicalTrials.gov NCT02178956
 - 16) Van Cutsem E, Moiseyenko VM, 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*. 2006;24:4991-7.
 - 17) Sato Y, Takayama T, Sagawa T, et al. Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;66:721-8.
 - 18) Koizumi W, Nakayama N, Tanabe S, et al. A multicenter phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 in patients with unresectable or recurrent gastric cancer (KDOG 0601). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;69:407-13.
 - 19) Sato Y, Ohmura H, Nobuoka T et al. Conversion therapy for inoperable advanced gastric cancer patients by docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) chemotherapy: a multi-institutional retrospective study. *Gastric Cancer* 2016 in press
 - 20) Mitsui Y, Sato Y, Miyamoto H, et al. Trastuzumab in combination with docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer: feasibility and preliminary efficacy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76:375-82.
 - 21) Ishigami H et al., Phase III study of intraperitoneal paclitaxel plus s-1/paclitaxel compared with s-1/cisplatin in gastric cancer patients with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC trial. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4014)
 - 22) Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Salvage Gastrectomy After Intravenous and Intraperitoneal Paclitaxel (PTX) Administration with Oral S-1 for Peritoneal Dissemination of Advanced Gastric Cancer with Malignant Ascites. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:539-46.