

Table 5. Adverse events, regardless of causality, reported in $\geq 20\%$ of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer treated with sunitinib and FOLFIRI ($n = 71$)

Adverse event, n (%)	Sunitinib 37.5 mg/day (Schedule 4/2) plus FOLFIRI				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	All grades
Neutropenia†	0 (0.0)	1 (1.4)	29 (40.8)	39 (54.9)	69 (97.2)
Leukopenia†	0 (0.0)	21 (29.6)	41 (57.7)	7 (9.9)	69 (97.2)
Thrombocytopenia†	23 (32.4)	16 (22.5)	16 (22.5)	5 (7.0)	60 (84.5)
Diarrhea	31 (43.7)	18 (25.4)	7 (9.9)	0 (0.0)	56 (78.9)
Nausea	37 (52.1)	13 (18.3)	6 (8.5)	0 (0.0)	56 (78.9)
Decreased appetite	30 (42.3)	11 (15.5)	12 (16.9)	0 (0.0)	53 (74.6)
Fatigue	30 (42.3)	11 (15.5)	6 (8.5)	0 (0.0)	47 (66.2)
Alopecia	40 (56.3)	4 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (62.0)
Vomiting	21 (29.6)	11 (15.5)	8 (11.3)	0 (0.0)	40 (56.3)
Stomatitis	25 (35.2)	9 (12.7)	2 (2.8)	0 (0.0)	36 (50.7)
Dysgeusia	33 (46.5)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (49.3)
Hand-foot syndrome	23 (32.4)	5 (7.0)	5 (7.0)	0 (0.0)	33 (46.5)
Anemia†	11 (15.5)	14 (19.7)	5 (7.0)	2 (2.8)	32 (45.1)
Constipation	24 (33.8)	5 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (40.8)
Pyrexia	20 (28.2)	7 (9.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (38.0)
Hypertension	9 (12.7)	9 (12.7)	7 (9.9)	0 (0.0)	25 (35.2)
Lymphocyte count decreased†	0 (0.0)	11 (15.5)	12 (16.9)	1 (1.4)	24 (33.8)
Blood albumin decreased†	13 (18.3)	6 (8.5)	3 (4.2)	0 (0.0)	22 (31.0)
Skin discoloration	22 (31.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (31.0)
ALT increased†	11 (15.5)	4 (5.6)	3 (4.2)	0 (0.0)	18 (25.4)
Febrile neutropenia†	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (23.9)	0 (0.0)	17 (23.9)
AST increased†	12 (16.9)	2 (2.8)	2 (2.8)	0 (0.0)	16 (22.5)
Blood phosphorous decreased†	3 (4.2)	4 (5.6)	8 (11.3)	0 (0.0)	15 (21.1)

†Based on adverse event reports. There was one grade 5 adverse event of myocardial infarction. ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; FOLFIRI, leucovorin, 5-fluorouracil, and irinotecan; Schedule 4/2, 4 weeks on treatment followed by 2 weeks off.

42.3% (30 partial responses), and the CBR was 88.7%. Median duration of response was 28.3 weeks (95% CI, 25.1–44.3 weeks; independent review).

Safety. Non-hematological, all-causality, any-grade, AEs are summarized in Table 5. Decreased appetite (16.9%), vomiting (11.3%), and hypertension (9.9%) were the most common grade 3 or 4 AEs judged related to treatment. One patient, a 65-year-old woman who had smoked for 45 years, died due to a grade 5 AE, myocardial infarction, which was considered to be related to all study medications.

Thirty-two patients (45.1%) experienced serious AEs, considered by the investigator to be related to study treatment in 29 patients (40.8%). The most common treatment-related serious AEs were febrile neutropenia and decreased appetite (8.5% each; Table 6).

Sixty-seven patients (94.4%) required sunitinib dose interruption and 69 patients (97.2%) required FOLFIRI dose interruption due to AEs. Seven patients (9.9%) required sunitinib dose reduction and 10 patients (14.1%) required FOLFIRI dose reduction due to AEs. Study treatment (sunitinib and FOLFIRI) was discontinued permanently due to AEs in 13 patients (18.3%).

Discussion

This phase II study investigated sunitinib combined with FOLFIRI for the first-line treatment of Japanese patients with unresectable or metastatic CRC. The study was closed early when the concurrent phase III study of first-line sunitinib plus FOLFIRI in non-Japanese patients with metastatic CRC was stopped due to futility; median PFS was 7.8 months in the sunitinib plus FOLFIRI arm, and 8.4 months in the placebo plus FOLFIRI arm.⁽¹²⁾ In the present study, median PFS

(6.7 months by independent review; 7.2 months by investigator assessment), as well as ORR (36.6% by independent review; 42.3% by investigator assessment) and CBR (83.1% by independent review; 88.7% by investigator assessment), were similar to previous studies of 5-FU and irinotecan-containing chemotherapy regimens in Japanese patients.^(15–21) Median PFS in our trial was less than the target of 10.8 months (35% improvement compared with FOLFIRI alone), indicating that the addition of sunitinib did not result in enhanced efficacy. The survival data were not mature at the time of analysis, due to early study termination.

In a retrospective analysis of 48 Japanese patients with unresectable, metastatic CRC who received FOLFIRI ($n = 38$ first-line), median PFS was 8.4 months and the ORR was 37%.⁽¹⁵⁾ In 42 Japanese patients with advanced CRC (*UGT1A1**1/*1, and *1/*6 or *1/*28 genotypes) who received first-line FOLFIRI, median PFS was 8.5–8.6 months (approximately 36.9–37.4 weeks) and ORR was 48–56%.⁽¹⁷⁾ In other studies of Japanese patients with advanced or recurrent CRC, ORR ranged between 38% and 50%.^(16,18,19)

Regrettably, the design of the present study did not include molecular profiling or biomarker investigations, therefore precluding the identification of specific patient populations who may benefit from the sunitinib plus FOLFIRI regimen. It is possible that the low RDIs of 53% for sunitinib and <58% for FOLFIRI in the present study might have led to suboptimal treatment benefit. It is known, for example, that increased exposure to sunitinib is associated with improved clinical outcome.⁽²²⁾ The low RDIs in the present study likely resulted from the increased toxicity (e.g. the high incidence of severe hematologic AEs) associated with combination treatment that resulted in dose interruption and/or dose reduction. The RDI on Schedule 4/2 was lower than on Schedule

Table 6. Treatment-related serious adverse events in Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer treated with sunitinib and FOLFIRI (n = 71)

System organ class	Sunitinib 37.5 mg/day (Schedule 4/2) plus FOLFIRI	
	Preferred term	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia	6 (8.5)
	Leukopenia	2 (2.8)
	Thrombocytopenia	2 (2.8)
	Lymphadenitis	1 (1.4)
	Neutropenia	1 (1.4)
Cardiac disorders	Myocardial infarction	1 (1.4)
Gastrointestinal disorders	Vomiting	5 (7.0)
	Nausea	4 (5.6)
	Intestinal obstruction	2 (2.8)
	Diarrhea	1 (1.4)
	Gastric dilation	1 (1.4)
	Gastrointestinal perforation	1 (1.4)
	Hemorrhoids	1 (1.4)
	Ileus	1 (1.4)
	Pneumonitis intestinalis	1 (1.4)
	Fatigue	2 (2.8)
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	1 (1.4)
Infections and infestations	Abdominal abscess	1 (1.4)
	Infection	1 (1.4)
	Influenza	1 (1.4)
	Localized infection	1 (1.4)
	Pneumonia	1 (1.4)
	Septic shock	1 (1.4)
Injury, poisoning, and procedural complications	Wound complication	1 (1.4)
	Wound dehiscence	1 (1.4)
Investigations	Neutrophil count decreased	3 (4.2)
	White blood cell count decreased	1 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	6 (8.5)
	Dehydration	1 (1.4)
Nervous system disorders	Cerebral infarction	1 (1.4)
Renal and urinary disorders	Hydronephrosis	1 (1.4)
Vascular disorders	Hypertension	1 (1.4)
	Thrombosis	1 (1.4)

FOLFIRI, leucovorin, 5-fluorouracil, and irinotecan; Schedule 4/2, 4 weeks on treatment followed by 2 weeks off.

2/2 in a study of sunitinib combined with mFOLFOX6 in Japanese patients, although the small patient population limited the availability of dose-intensity data.⁽²³⁾ Maintaining the dose of sunitinib, particularly when combined with intensive chemotherapy, may be important in order to prolong median PFS. Therefore, Schedule 2/2 may be the optimal schedule to use when combining sunitinib with FOLFIRI or FOLFOX. Early study termination might also have contributed to the observed efficacy outcomes, and/or metastatic CRC cells may not be particularly dependent upon the signaling pathways inhibited by sunitinib. Further analyses would be necessary to confirm these hypotheses.

As mentioned above, there was a high incidence of severe (CTCAE grade 3/4) hematologic AEs when these Japanese patients with treatment-naïve unresectable or metastatic CRC received combination sunitinib plus FOLFIRI (neutropenia, 95.8%; leukopenia, 67.6%; thrombocytopenia, 29.6%; and febrile neutropenia, 23.9%). Additionally, almost 20% of patients discontinued study treatment permanently due to AEs, and

over 90% required temporary interruptions of study treatment in order to manage treatment-related toxicities. The combination of sunitinib and FOLFIRI was associated with a higher incidence of grade ≥ 3 hematologic laboratory abnormalities compared with placebo plus FOLFIRI in the concurrent phase III study in non-Japanese patients (neutropenia, 68% vs 30%, respectively; thrombocytopenia, 11% vs <1%; and febrile neutropenia, 7% vs 3%).⁽¹²⁾ Moreover, recent studies in Japanese metastatic CRC patients have reported that patients with certain *UGT1A1**28 or *UGT1A1**6 polymorphisms are more susceptible to irinotecan-related neutropenia when treated with FOLFIRI.^(16,24) *UGT1A1* genotype was not evaluated in the present study and all patients received the full irinotecan starting dose (180 mg/m²). This might, in part, have contributed to the high incidence of severe hematologic AEs reported here. Further, findings from the present study suggest that prophylactic use of oral antibacterial agents may be useful in patients receiving this regimen.

In conclusion, sunitinib 37.5 mg/day on Schedule 4/2 combined with FOLFIRI in Japanese patients with unresectable or metastatic CRC showed similar clinical activity (median PFS, ORR) compared with historical findings for 5-FU and irinotecan-containing regimens. The median PFS achieved in this trial did not meet the target of a 35% improvement compared with FOLFIRI alone, indicating that sunitinib did not add to the antitumor activity of FOLFIRI. Additionally, combination treatment was associated with a high incidence of grade 3/4 hematologic AEs that may have impacted the RDIs. We anticipate that further investigation of sunitinib in combination with chemotherapy on Schedule 2/2, together with the identification of biomarkers of response, may be required.

Acknowledgments

This study was funded by Pfizer. Medical writing support was provided by Nicola Crofts at ACUMED (Tytherington, UK) and was funded by Pfizer. The authors would like to thank all of the participating patients and their families, as well as the investigators, research nurses, study coordinators, and operations staff.

Disclosure Statement

Naoko Mizutani and Maria Jose Lechuga are Pfizer employees and hold Pfizer stock. Satoshi Hashigaki is a Pfizer employee. Yasushi Tsuji, Taroh Satoh, Akihito Tsuji, Kei Muro, Motoki Yoshida, Tomohiro Nishina, Michitaka Nagase, Yoshito Komatsu, Takeshi Kato, Yoshinori Miyata, and Tadamichi Denda have no conflicts of interest to disclose.

Abbreviations

5-FU	5-fluorouracil
AE	adverse event
CBR	clinical benefit rate
CI	confidence interval
CRC	colorectal cancer
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FOLFIRI	leucovorin, 5-fluorouracil, and irinotecan
FOLFOX	5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin
mFOLFOX	modified FOLFOX regimen
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PFS	progression-free survival
RDI	relative dose intensity
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
Schedule 2/2	2 weeks on treatment followed by 2 weeks off
Schedule 4/2	4 weeks on treatment followed by 2 weeks off
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor

References

- Goodwin RA, Asmis TR. Overview of systemic therapy for colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; **22**: 251–6.
- Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; **2**: 471–8.
- Kim DW, Jo YS, Jung HS *et al*. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 4070–6.
- Mendel DB, Laird AD, Xin X *et al*. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 327–37.
- Murray LJ, Abrams TJ, Long KR *et al*. SU11248 inhibits tumor growth and CSF-IR-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model. *Clin Exp Metastasis* 2003; **20**: 757–66.
- O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA *et al*. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003; **101**: 3597–605.
- Kodera Y, Katanasaka Y, Kitamura Y *et al*. Sunitinib inhibits lymphatic endothelial cell functions and lymph node metastasis in a breast cancer model through inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 3. *Breast Cancer Res* 2011; **13**: R66.
- Pfizer Inc. SUTENT® (sunitinib) prescribing information. [Cited 4 Feb 2011.] Available from URL: http://www.pfizer.com/files/products/uspi_sutent.pdf.
- Raymond E, Dahan L, Raoul JL *et al*. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; **364**: 501–13.
- Saltz LB, Rosen LS, Marshall JL *et al*. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic colorectal cancer after failure of standard therapy. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 4793–9.
- Starling N, Vázquez F, Cunningham D *et al*. A phase I study of sunitinib in combination with FOLFIRI in patients with untreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2011; **23**: 119–27.
- Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska M *et al*. Final results from a randomized double-blind phase III study of sunitinib plus FOLFIRI vs. placebo plus FOLFIRI in first-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) (abstract). *Ann Oncol* 2010; **21**: O-0026.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA *et al*. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 205–16.
- Tournigand C, Andre T, Achille E *et al*. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 229–37.
- Fuse N, Doi T, Ohtsu A *et al*. Safety of irinotecan and infusional fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) in Japan: a retrospective review of 48 patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; **13**: 144–9.
- Okuyama Y, Hazama S, Nozawa H *et al*. Prospective phase II study of FOLFIRI for mCRC in Japan, including the analysis of UGT1A1*28/*6 polymorphisms. *Jpn J Clin Oncol* 2011; **41**: 477–82.
- Sunakawa Y, Ichikawa W, Fujita KI *et al*. UGT1A1*1/*28 and *1/*6 genotypes have no effects on the efficacy and toxicity of FOLFIRI in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; **68**: 279–84.
- Takahari D, Tsuji Y, Tanaka S *et al*. [Feasibility of modified FOLFIRI regimen for patients with refractory advanced or recurrent colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007; **34**: 207–11.
- Yukawa N, Yamamoto Y, Akaike M *et al*. [Modified FOLFIRI (I-LV, 5-fluorouracil and irinotecan) therapy for Japanese patients with metastatic colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; **37**: 1291–5.
- Sobrero A, Ackland S, Clarke S *et al*. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2009; **77**: 113–9.
- Matsumoto R, Kuroda T, Yamada H, Hasegawa K, Mamiya Y, Kon A. [Chemotherapy with bevacizumab (BV) + modified FOLFOX6 for unresectable colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; **36**: 2207–9.
- Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; **66**: 357–71.
- Hamaguchi T, Yoshino T, Ohtsu A *et al*. Phase I study of first-line sunitinib plus modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. ECCO 15–34th ESMO Multidisciplinary Congress, September 20–24, 2009 (Abstract 6063).
- Ishida H, Fujita KI, Akiyama Y *et al*. Regimen selection for first-line FOLFIRI and FOLFOX based on UGT1A1 genotype and physical background is feasible in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011; **41**: 617–23.

● 各臓器別の最新治療と新薬の動向

胃 がん

* 愛知県がんセンター 中央病院 薬物療法部 ** 同 部長

谷 口 浩 也* 室 圭**

要 旨

切除不能胃がんに対する標準治療は、1次治療がフッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ製剤の併用療法、2次治療は WJOG4007 試験の結果から、パクリタキセル（PTX）療法と考えられる。分子標的薬剤は、HER2 陽性胃がんに対するトラスツズマブの有効性が検証されたが、ベバシズマブ、エベロリムス、パニツムマブは有効性を検証できなかった。治療の個別化と成績改善のため、基礎研究および早期臨床開発から、本邦がリードしていく必要がある。

は じ め に

日本では、年間約 11 万 7 千人が新たに胃がん罹患し、約 5 万人が死亡している。胃がんの死亡率は低下傾向であるが、依然男性では 2 位、女性では 3 位の悪性腫瘍である。胃がんに対する化学療法は、諸外国と本邦で別々に進歩してきた。しかし、近年は国際共同治験（グローバル試験）が行われることも多い。本邦は、胃がん罹患率が欧米先進国の約 10 倍と高く、世界の中で重要な立場にある。本稿では、胃がんに対する臨床試験のエビデンスと分子標的薬剤の開発状況について、概説する。

キーワード：胃がん，化学療法，標準治療，分子標的薬剤

表1 本邦における1次治療に関する第Ⅲ相試験の治療成績

試験名	治療レジメン	例数	RR(%)	PFS(月)	TTF(月)	MST(月)
JCOG9912	5-FU	234	9	2.9	2.3	10.8
	CPT11 + CDDP	236	38	4.8	3.7	12.3
	S-1	234	28	4.2	4.0	11.4
SPIRITS	S-1	148	31	4.0	—	11.0
	S-1 + CDDP	150	54	6.0	—	13.0
GC0301 / TOP002	S-1	160	27	—	3.6	10.5
	S-1 + CPT-11	155	42	—	4.5	12.8
START	S-1	313	18	4.2	—	11.1
	S-1 + DTX	310	30	5.4	—	13.0

RR：奏効割合，PFS：無増悪生存期間，TTF：治療成功期間，MST：全生存期間

切除不能進行・再発胃がんに対する化学療法

1. 1次治療（表1）

切除不能進行・再発胃がんを対象とした緩和医療（BSC）群と化学療法群を比較した複数の試験が海外で行われ，BSC 群の全生存期間（OS）の中央値が3～5ヵ月であるのに対し，5-フルオロウラシル（5-FU）併用化学療法群では10～12ヵ月であったと報告され，化学療法による生存期間の延長が証明された．その後欧米では，数々の臨床試験の結果をもとに，FMTAX [5-FU+ドキシソルビシン+メトトレキサート]，FP [5-FU+シスプラチン（CDDP）]，ECF [エピルビシン+CDDP+5-FU]，EOX [エピルビシン+オキサリプラチン（L-OHP）+カペシタビン]などが，各国の事情により，現在の標準治療となっている．

本邦では，2007～2008年にかけて無作為化比較試験の結果が相次いで報告され，現在の標準治療が確立した．2007年には，当時の標準治療であった5-FU持続静注療法とイリノテカン（CPT-11）+CDDP併用療法，経口フッ化ピリミジン製剤であるS-1単独療法を比較する第Ⅲ相試験（JCOG9912試験）の結果が発表された¹⁾．5-FU群のOS中央値10.8ヵ月に対し，CPT-11+CDDP群が12.3ヵ月（ $p=0.055$ ），S-1群が11.4ヵ月（非劣性 $p<0.001$ ）とCPT-11+CDDP群の5-FUに対する優越性は示されず，S-1療法の非劣性が証明さ

れた。さらに、S-1 単独療法と S-1+CDDP 併用療法（S-1：80 mg / m² day 1～21, CDDP 60 mg / m² day 8, 5 週ごと）を比較する第Ⅲ相試験（SPIRITS 試験）の結果も報告され、OS の中央値は S-1 群 11.0 カ月に対し、S-1+CDDP 群 13.0 カ月（ $p=0.0366$ ）と有意な延長を示した²⁾。一方で、S-1 療法に CPT-11 やドセタキセル（DTX）の併用を行うことは、いずれも S-1 単独療法に対する優越性を示せなかった^{3,4)}。以上から、S-1 のベストパートナーは、現時点では CDDP であると考えられ、現在の標準治療は S-1+CDDP 療法である。また、韓国で行われた FP 療法と XP [カペシタビン+CDDP] 療法（カペシタビン：1,000 mg / m², day 1～14, CDDP 80 mg / m² 3 週ごと）の比較試験では、XP 療法の非劣性が示されている⁵⁾。本邦でも 2011 年に公知申請により、XP 療法が保険承認されており、1 次治療として施行されている。

高用量の CDDP 併用療法は、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器毒性や腎毒性が問題となることが多い。本邦では CDDP 併用療法は、入院のうえ大量補液を行い、腎保護に努めることが多い。同じプラチナ系薬剤である L-OHP は腎毒性、消化器毒性が CDDP より軽度であり、外来投与できる。S-1+CDDP 療法と SOX [S-1+L-OHP] 療法の比較第Ⅲ相試験が進行中であり、SOX 療法の非劣性が証明されれば、SOX 療法が本邦でも標準治療の 1 つとなるだろう。

2. 2 次治療以降

切除不能進行・再発胃がんの 1 次治療に不応になった後の 2 次治療は、欧米では施行率が低く、逆に本邦では有効性が証明されないまま高率に施行されていた。近年、2 次治療に関する無作為化比較試験の結果が報告され、2 次治療の有効性が明らかとなってきた。

2010 年に、2 次治療として CPT-11 療法（250 mg / m²～350 mg / m², 3 週間ごと）と BSC との比較試験の結果がドイツから発表された⁶⁾。集積不良のため試験は途中で中止されたが、OS の中央値は CPT-11 群（21 例）123 日、BSC 群（19 例）73 日と CPT-11 群で有意に延長していた [ハザード比（HR）：0.48, $p=0.023$]。2011 年には韓国から 2～3 次治療として化学療法（CPT-11 もしくは DTX の担当医選択）と BSC との比較試験の結果が報告され⁷⁾、OS

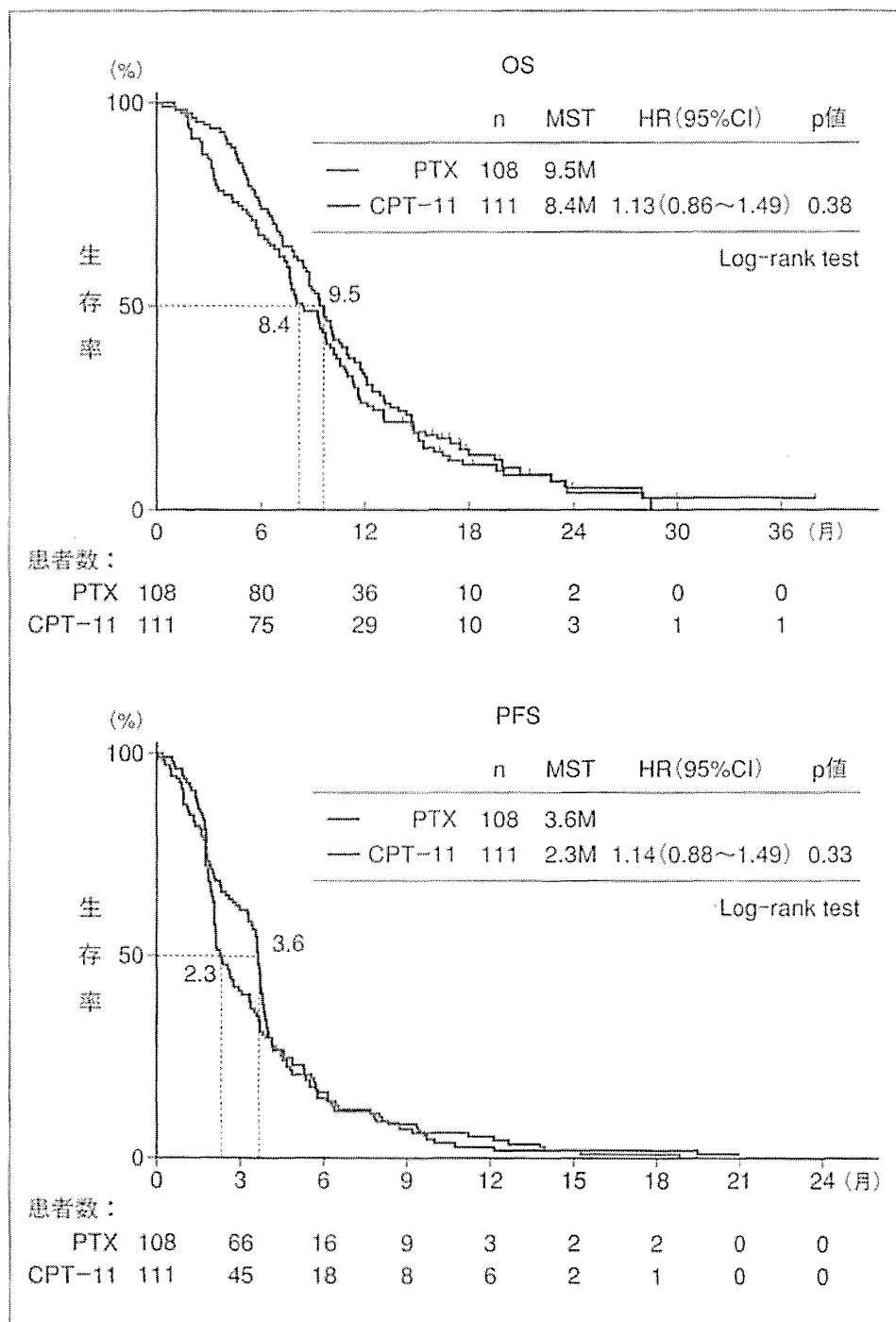
中央値は化学療法群 5.1 ヲ月, BSC 群 3.8 ヲ月であり, 化学療法施行群で有意に良好であった ($p=0.009$).

本邦でも 2 次治療に関する比較試験が幾つか進行中であるが, 2012 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次総会にて, 西日本がん研究機構 (WJOG) 消化器グループで行われた WJOG4007G 試験の結果が発表された⁹⁾. この試験は, フッ化ピリミジン系とプラチナ系薬剤に不応の高度腹膜播種を有しない胃がん患者を対象に, パクリタキセル (PTX) 療法 ($80 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1, 8, 15, 4 週ごと}$) と CPT-11 療法 ($150 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1, 15, 4 週ごと}$) の比較第 III 相試験である. 主要評価項目である OS は, PTX 群で中央値 9.5 ヲ月に対し, CPT-11 群 8.4 ヲ月 (HR: 1.13, $p=0.38$) であり, CPT-11 群の優越性は検証されなかった (図 1). 無増悪生存期間 (PFS) 中央値も PTX 群 3.6 ヲ月, CPT-11 群 2.3 ヲ月 (HR: 1.14, $p=0.33$), 奏効割合は PTX 群 21 %, CPT-11 群 14 % ($p=0.24$) であり, PTX 群で良好な傾向であるものの, 有意差はなかった. また, Grade 3 以上の有害事象は, 血液毒性は両群で差はないものの, 低ナトリウム血症, 食欲不振は CPT-11 群で有意に高く, 末梢神経障害は PTX 群で有意に高かった. 以上の結果から, 2 次治療としては, PTX 療法が有力な治療選択肢であると考えられた. しかし, この試験では両群の OS に差はなく, クロスオーバー割合が高いことから, CPT-11 療法を否定するものではなく, 2 次治療以降で, キードラッグである PTX と CPT-11 を使い切る戦略が重要であると考えられる.

切除可能胃がんに対する術前術後補助療法

切除可能胃がんに対する補助療法は, 手術による治癒の確率を高めることが目的である. 米国では治癒切除が行われた胃がんを対象に手術単独と比較して術後補助化学放射線療法 [5-FU+ロイコボリン+放射線照射 45 Gy] の優越性を検証する第 III 相試験 (INT 0116 試験) の結果⁹⁾ から術後化学放射線療法が標準であり, 欧州では切除可能胃・食道がんを対象に手術単独と術前術後化学療法 [エピルビシン+CDDP+5-FU] とを比較する第 III 相試験 (MAGIC 試験) の結果¹⁰⁾ から, 術前術後化学療法が標準治療となっている. しかし, いずれの

図1 WJOG4007 試験の 全生存期間 / 無増悪生存期間 (OS / PFS)



略語：巻末の「今号の略語」参照

治療も日本の治療成績と比較して不良であり，D1 リンパ節郭清が中心である欧米の結果を，D2 リンパ節郭清が標準である本邦に外挿することはできない。

本邦では，D2 リンパ節郭清による治療切除後の Stage II / III 胃が

表 2 分子標的薬剤を用いた第Ⅲ相試験

	試験名	ベースの治療	薬剤	結果 / 状態
1 次治療	ToGA	XP / FP	トラスツズマブ	Positive
	LOGIC	XELOX	ラパチニブ	On-going
	AVAGAST	XP	ペバシズマブ	Negative
	EXPAND	XP	セツキシマブ	On-going
	REAL-3	EOC	パニツムマブ	Negative
2 次治療以降	TYTAN	PTX	ラパチニブ	On-going
	GRANITE-2	PTX	エベロリムス	On-going
	RAINBOW	PTX	ラムシルマブ	On-going
	GRANITE-1	BSC	エベロリムス	Negative
		BSC	ラムシルマブ	On-going

略語：巻末の「今号の略語」参照

ん患者 1,059 例を対象に、手術単独群と S-1 の 1 年間投与群との比較第Ⅲ相試験（ACTS-GC 試験）が行われた¹¹⁾。結果、5 年生存割合は手術単独群 61.1 % に対し、S-1 群 71.7 % (HR : 0.669, 95 %CI : 0.540 ~ 0.828), 3 年無再発生存割合も手術単独群 59.6 % と比較して S-1 群 72.2 % と、有意に良好であった。よって本邦では、根治切除された stage II / III の胃がんに対する現在の標準治療は、S-1 による 1 年間の術後補助化学療法である。2011 年に韓国から手術単独と XELOX [カペシタビン + L-OHP] 療法による術後補助化学療法を比較した CLASSIC 試験の結果が発表され¹²⁾、3 年無再発生存割合が、手術単独群 59 %, 化学療法群 74 % (HR : 0.56) と有意に XELOX 療法群で良好であった。本邦では、さらなる成績向上のために S-1 と他剤の併用 (CDDP, DTX, L-OHP) による術後化学療法や、術前化学療法に関する臨床試験が進行中である。

分子標的薬剤による化学療法（表 2）

1. ヒト上皮成長因子受容体 2 型 (HER2) を標的とした分子標的薬剤

胃がんでは約 15 % に、HER2 の過剰発現が認められる。HER2 陽性の切除不能進行・再発胃がんを対象に、抗 HER2 抗体であるトラスツズマブのフッ化ピリミジン抗がん剤 + プラチナ製剤への上乗せを検証するための国際共同第Ⅲ相試験（ToGA 試験）が行われた¹³⁾。

3,807 例がスクリーニングされ、HER2 陽性 810 例を FP 療法 / XP 療法単独群とトラスツズマブ併用群（初回 8 mg / kg, 以後 6 mg / kg 3 週ごと）に無作為割付けされた。主要評価項目の OS において、化学療法単独群で中央値 11.1 ヶ月に対しトラスツズマブ併用群 13.8 ヶ月と、有意な延長を認めた (HR : 0.74, $p = 0.0046$)。有害事象は心毒性を含め、両群間に有意差がなかった。この試験での HER2 陽性の判定基準は、免疫組織化学法 (IHC) 3+ もしくは蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法陽性であったが、試験後の探索的解析にて、IHC 2+ かつ FISH 陽性もしくは IHC 3+ の群で、トラスツズマブの上乗せ効果が大きかった (図 2)。

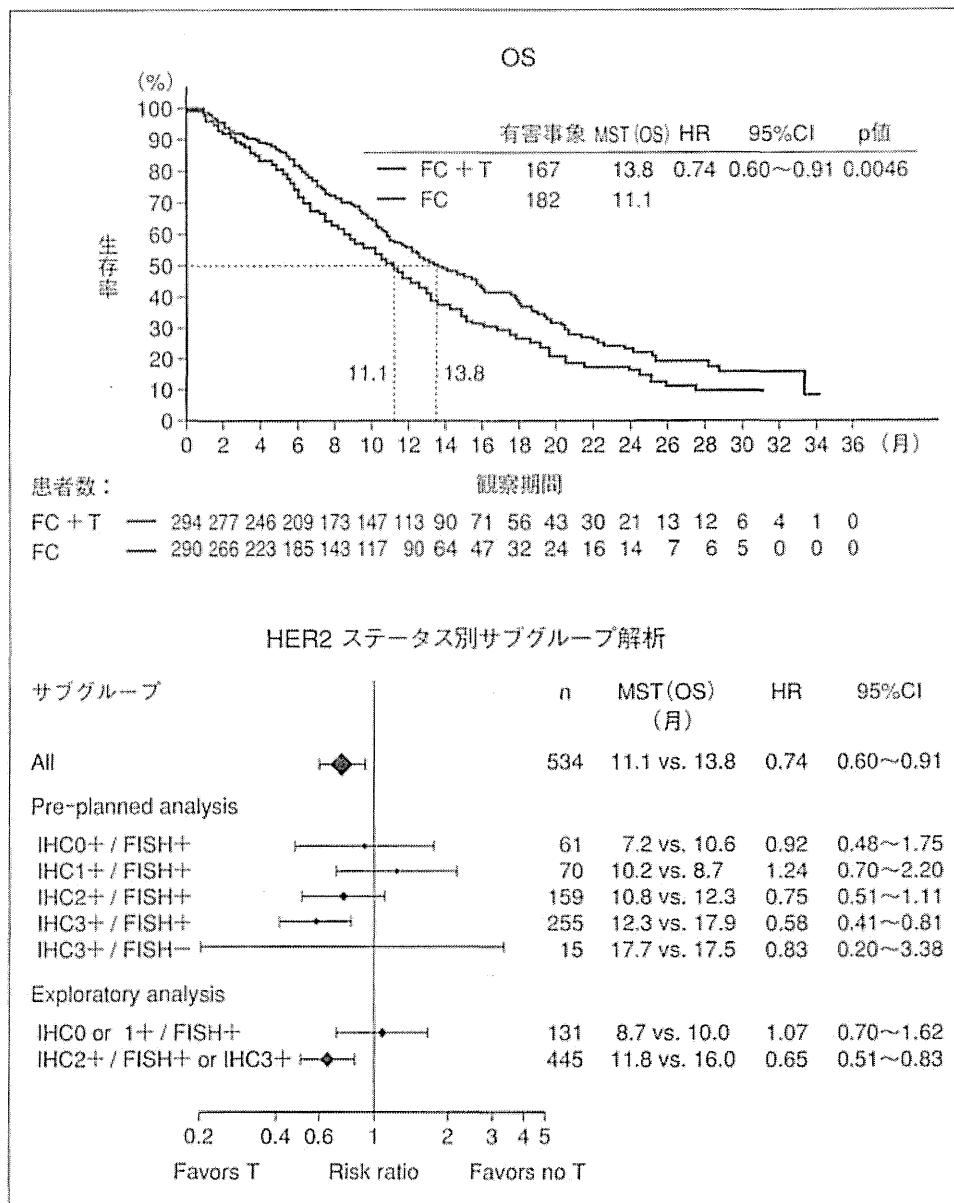
以上の結果から、切除不能胃がんは、化学療法選択前に HER2 検査を実施し、HER2 陽性かどうかを確認しておくことが推奨されている。HER2 陽性は、食道胃接合部や分化型がんにも頻度が高いものの、未分化型がんでも認められる。原則、全例に HER2 の評価を行うべきである。評価はまず IHC により行い、IHC 2+ の場合のみ、FISH 法を行うことが推奨される。注意すべきトラスツズマブの有害事象として、心機能低下があり、治療開始前、中、後に心機能への留意が必要である。ToGA 試験では XP / FP 療法とトラスツズマブの併用であったことから、現時点ではこれらのレジメンとの併用が推奨される。S-1 + CDDP 療法へのトラスツズマブ併用の有効性と安全性については現在進行中の臨床試験によって評価されるであろう。

HER2 を標的とした薬剤には、ほかにもラパチニブ、ペルツズマブ、trastuzumab emtansine (T-DM1) が HER2 陽性乳がんを対象に開発中・使用可能である。追従するように HER2 陽性胃がんに対しても開発が進んでおり、2 次治療として、PTX 療法に対するラパチニブの上乗せを検証する第Ⅲ相試験 (TYTAN 試験) の結果が間もなく公表される。また、トラスツズマブの術前・術後療法への応用や、2 次治療での継続使用の有効性についても、臨床試験が計画・進行中である。

2. 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) / VEGF 受容体 (VEGFR) を標的とした分子標的薬剤

VEGF は、腫瘍血管新生や透過性に関与する因子であり、胃がん

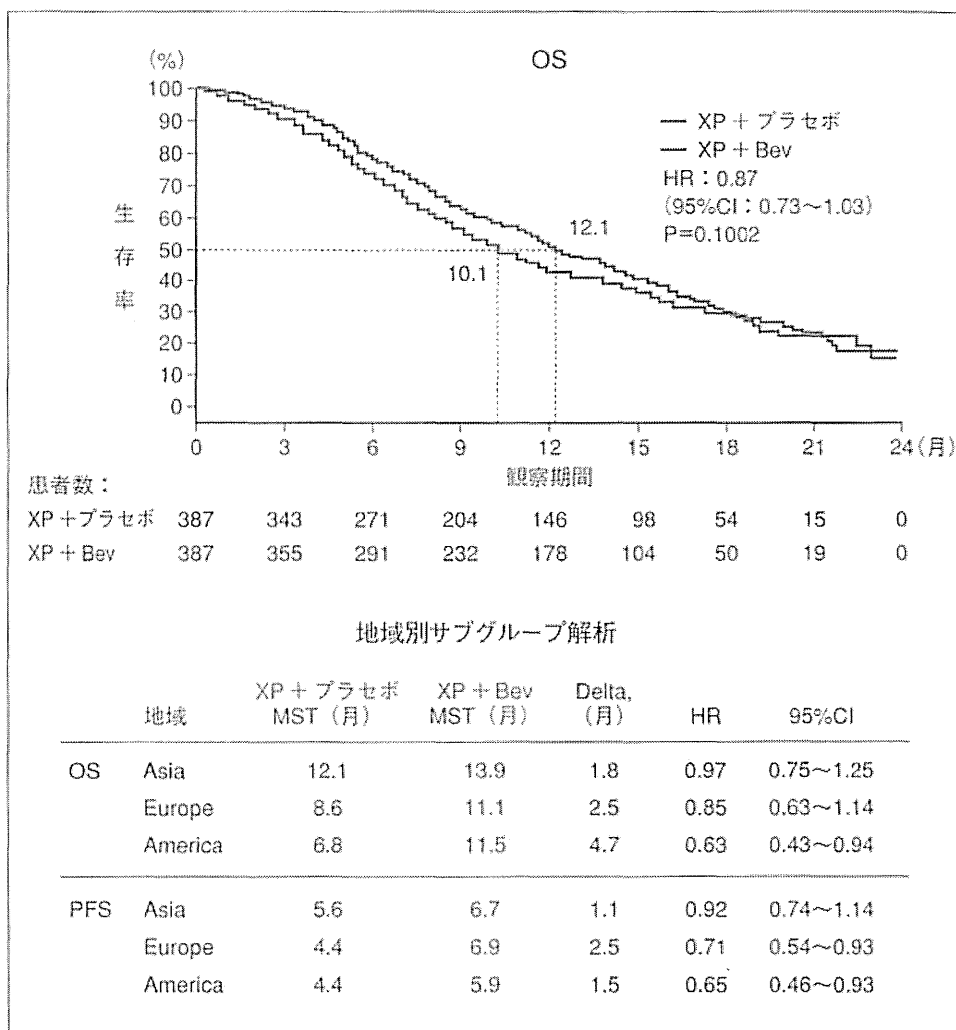
図 2 ToGA 試験



T: トラスツズマブ, その他の略語: 巻末の略語集参照

においても VEGF の高発現は、予後不良因子であることが知られている。ベバシズマブは VEGF に対する IgG1 ヒト型モノクローナル抗体である。2009 年、胃がんに対する 1 次治療におけるベバシズマブの上乗せ効果を検証する、国際共同第Ⅲ相試験 (AVAGAST 試験) の結果が発表された¹⁰⁾。この試験は、FP/XP 療法 (94 % が XP 療法) を併用レジメンとして、ベバシズマブまたはプラセボの併用群に割り付けられた。主要評価項目の OS は、FP/XP+プラセボ群 10.1 ヶ月に対し、FP/XP+ベバシズマブ群 12.1 ヶ月 (HR: 0.87, $p=0.1002$)

図3 AVAGAST 試験



Bev：ベバシズマブ、その他の略語：巻末の略語集参照

であり、統計学的に有意な延長を認めなかった。本試験ではサブグループ解析にて日本、韓国などアジアでは OS, PFS, 奏効割合 (RR) へのベバシズマブの上乗せがなかった一方、非アジア地域では上乗せが認められた。地域差の原因として、胃がんの生物学的差異、腫瘍量の違い、2次治療以降の導入割合など医療環境の違い、などが指摘されている (図3)。

ラムシルマブは、VEGFR-2 に対する完全ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体である。VEGFR のうち VEGFR-2 が最も腫瘍血管新生に関与していると考えられている。現在、2次治療の PTX 療法へのラムシルマブの上乗せを検証する第Ⅲ相試験 (RAINBOW 試験) や、BSC とラムシルマブ単独投与を比較する第Ⅲ相試験 (日本は不参加)

が行われている。

3. 上皮増殖因子受容体 (EGFR) を標的とした分子標的薬剤

EGFR は、がんの増殖・転移に関与しており、胃がんにおいては報告によりばらつきが大きいものの、10～90% で過剰発現が認められ、予後不良因子であることが報告されている。EGFR を標的とした抗体製剤として、セツキシマブ、パニツムマブ、ニモツズマブが、胃がんに対して検討されている。

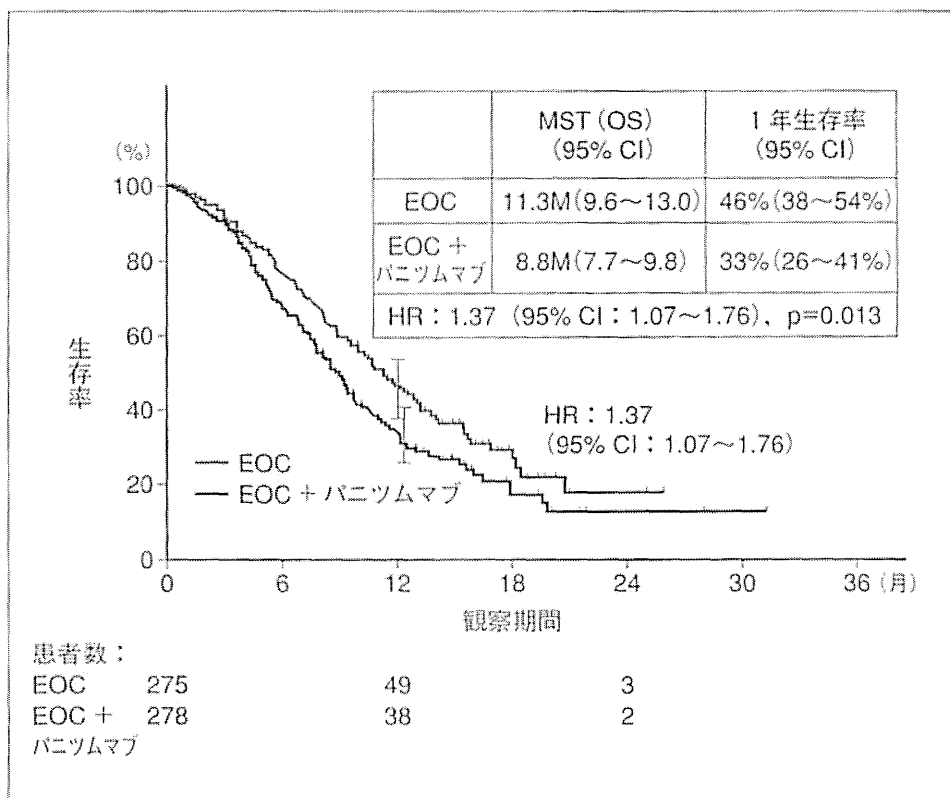
2012 年の ASCO 年次総会にて、切除不能胃がんに対する、1 次治療へのパニツムマブの上乗せ効果を検証する、第Ⅲ相試験 (REAL-3 試験) の結果が発表された¹⁵⁾。553 例が登録され、EOC 群 (エピルビシン 50 mg/m², L-OHP 130 mg/m², カペシタビン 1,250 mg/m²/day) と modified EOC+パニツムマブ群 (エピルビシン 50 mg/m², L-OHP 100 mg/m², カペシタビン 1,000 mg/m²/day, パニツムマブ 9 mg/kg) に割付けされた。結果、主要評価項目である OS の中央値は、EOC 群 11.3 カ月に対しパニツムマブ併用群 8.8 カ月であり、有意に劣る傾向であった (HR: 1.37, p=0.013)。PFS 中央値も、EOC 群 7.4 カ月に対しパニツムマブ併用群は 6.0 カ月 (HR: 1.22, p=0.068) であった。Grade 3～4 の有害事象は、下痢、粘膜炎、皮疹、低マグネシウム血症が、パニツムマブ併用群で高く、好中球減少、発熱性好中球減少、末梢神経障害は EOC 群で高かった。探索的なバイオマーカーの検討では、KRAS 変異 (HR: 2.1, p=0.025) と PIK3CA 変異 (HR: 3.2, p=0.048) が負の効果予測因子であった。以上の結果より、EOC 療法へのパニツムマブ併用による生存期間延長は認めなかった。パニツムマブ併用群でカペシタビン、オキサリプラチンの用量が少ないこと、適切なバイオマーカーが発見できていないことが、問題点として指摘されている (図 4)。

ほかの抗 EGFR 抗体に関しては、XP 療法にセツキシマブの上乗せを検証する第Ⅲ相試験 (EXPAND 試験) や、EGFR 陽性患者を対象とした CPT-11 とニモツズマブの併用療法に関する試験 (計画中) が行われている。

4. ほ乳類ラパマイシン標的タンパク (mTOR) を標的とした薬剤

PI3K/Akt 経路の下流に位置する mTOR はセリン/スレオニンキ

図4 REAL-3 試験の全生存期間（OS）

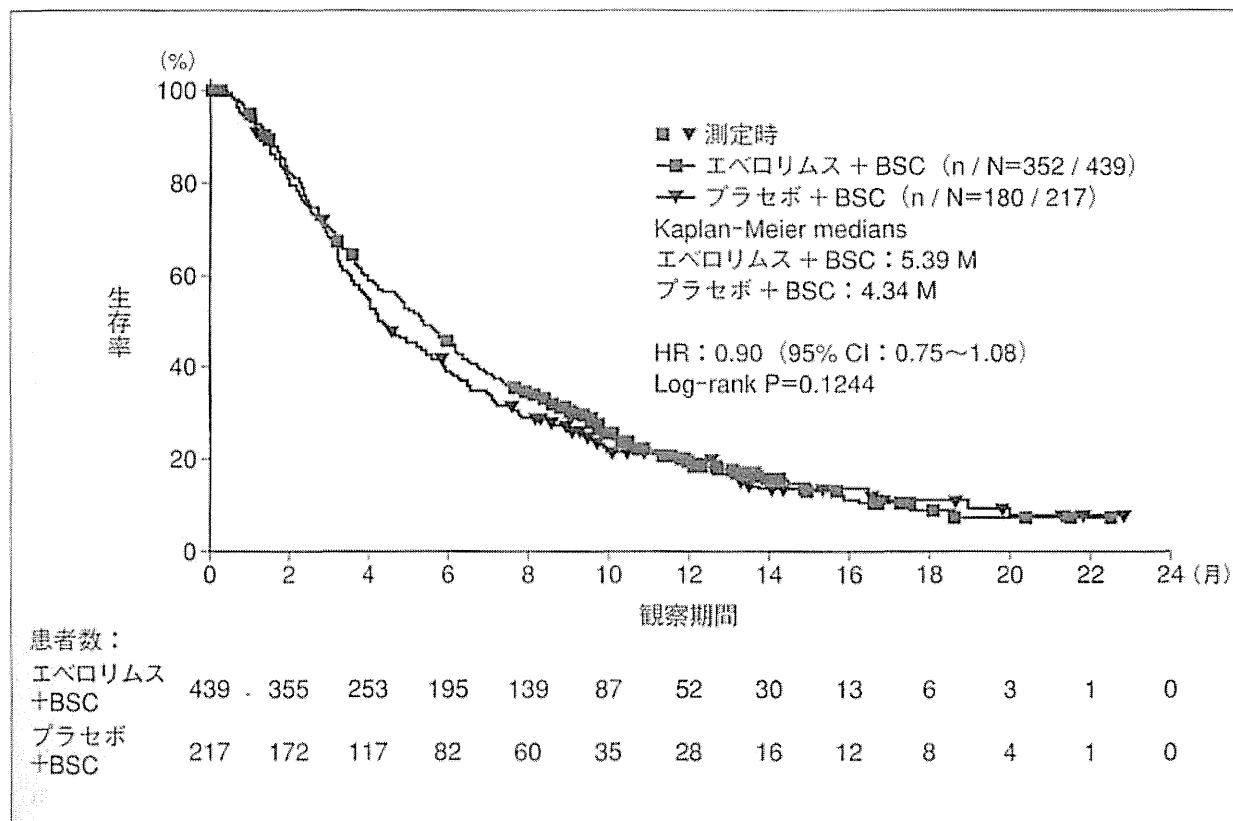


ナーゼであり、その活性化はさまざまながん種において増殖・転移に関与する。約 60% の胃がんで mTOR の活性化が見られ、予後不良因子であるとの報告が散見される。mTOR 阻害薬であるエベロリムスは、2 次 / 3 次治療を対象に本邦で行われた第 II 相試験で病勢制御割合 56% と成績良好であったため、国際共同第 III 相試験（GRANITE-1 試験）が行われた¹⁰⁾。2 次 / 3 次治療の胃がん患者 656 例を対象に、エベロリムス群とプラセボ群に 2 対 1 で無作為割付けした。主要評価項目である OS の中央値は、エベロリムス群 5.39 ヶ月、プラセボ群 4.34 ヶ月であり、有意な延長は示されなかった（HR : 0.90, 95%CI : 0.755 ~ 1.08, p=0.1244）。現在、バイオマーカーの解析が進行中である（図 5）。

今後の展望

ToGA 試験により“HER2 陽性胃がん”という新しい疾患概念が確立し、治療の個別化に成功した。しかし、その後は AVAGAST 試験、GRANITE-1 試験、REAL-3 試験と期待されながらも、有効性

図5 GRANITE-1 試験の全生存期間 (OS)



BSC: 緩和医療, CI: 信頼区間

が検証できなかった試験が相次いでいる。その理由の1つとして、第Ⅲ相試験までに、より有効な集団を絞り込むための適切なバイオマーカーが確立できなかったことが考えられる。胃がんは組織学的にも臨床的にも不均質性、個人差が大きいがんであり、治療レジメンや2次治療移行率の地域差も大きい。しかし、その不均質性や地域差の要因や意義については不明な部分も多い。現在は、肝細胞増殖因子 (HGF) / c-met 経路や線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) を標的とした薬剤の開発が進んでいる。これらの薬剤の評価を適切に行うためにも、本邦が世界をリードして基礎研究、早期臨床開発を進めていく必要がある。

文 献

- 1) Boku N, et al: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 10 (11): 1063-1069, 2009.
- 2) Koizumi W, 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 (3): 215-221, 2008.
- 3) Narahara 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 (1): 72-80, 2011.
 - 4) Kim Y H, et al: Randomized phase III study of S-1 versus S-1 plus docetaxel in the treatment for advanced gastric cancer (The START trial). *J Clin Oncol* 29 (suppl 4): abstr 7, 2011.
 - 5) Kang Y K, et al: Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferilrity trial. *Ann Oncol* 20 (4): 666-673, 2009.
 - 6) Thuss-Patience P C, 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 (15): 2306-2314, 2011.
 - 7) Kang J H, 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 (13): 1513-1518, 2012.
 - 8) Ueda S, et al: Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial. *J Clin Oncol* 30 (suppl): abstr 4002, 2012.
 - 9) Macdonald J S, et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345 (10): 725-730, 2001.
 - 10) Cunningham D, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355 (1): 11-20, 2006.
 - 11) Sasako M, et al: Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 29 (33): 4387-4393, 2011.
 - 12) Bang Y J, et al: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 379 (9813): 315-321, 2012.
 - 13) Bang Y J, et al: 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* 376 (9742): 687-697, 2010.
 - 14) Ohtsu A, et al: Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 29 (30): 3968-3976, 2011.
 - 15) Waddell T S, et al: A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric

cancer (REAL3). J Clin Oncol 30 (suppl): abstr LBA4000, 2012.

- 16) Van Cutsem E. et al: Phase III trial of everolimus (EVE) in previously treated patients with advanced gastric cancer (AGC): GRANITE-1. J Clin Oncol 30 (4): suppl LBA3, 2012.

Cytotoxic and Targeted Agents for Gastric Cancer : Current Status

Hiroya Taniguchi, Kei Muro

Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital

分子標的治療薬による 消化器がん治療

Gastrointestinal cancers by molecularly targeted therapy

室 圭 Kei Muro

消化器がん領域の薬物療法は、従来、効かない、治らない、副作用ばかりが強いなどと忌み嫌われていたが、標的に対する新たな分子標的治療薬の臨床導入がその状況を一変させ、消化器がん治療の成績向上に大きく寄与している。

表1は現在のがん種別の薬物療法の有効性の相違(治療目標の相違)を4グループに分けたものである。2010年版では2000年出版時と比べてカテゴリー分類に大きな相違は認められないが、それでもこの10年で大腸がんがC群からB群に、肝臓がん、脳腫瘍、腎がんがD群からC群にそれぞれ「格上げ」されていることがわかる。この変化はこの10年の薬物療法の進歩、特に分子標的治療薬の導入の賜物といえる。消化器がん治療に対する分子標的治療薬の中ですでに承認された薬剤として、大腸がんに対するベバシズマブとセツキシマブ/パニツムマブ、胃がん(HER2陽性胃がん)に対するトラスツズマブ、消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor; GIST)に対するイマチニブ、スニチニブ、肝細胞がんに対するソラフェニブ、膵がんに対するエルロチニブが挙げられ、これらのがん種ではいずれも標準的治療に組み入れられるようになった。

大腸がんにおける 分子標的治療薬

10年前までは大腸がんにおける抗がん剤といえば5-FU®(5-fluorouracil)しかなく、化学療法では奏効がほとんど期待できないがん種の代表であったが、最近10年で格段の進歩を遂げた。すなわち、イリノテカン(CPT-11: FOLFIRI療法)やオキサリプラチ

ン(L-OHP: FOLFOX療法)の新規抗がん剤治療による標準的治療レジメンの開発、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(S-1)やカペシタビンなど経口5-FU系薬剤の開発による利便性の向上、そして、ここ数年の分子標的治療薬の導入による治療成績の向上である。治療成績(生存期間中央値)はかつての12か月前後から24か月程度まで大きく延長した。現在大腸がん承認されている分子標的治療薬は、抗VEGF(vascular endothelial growth factor)抗体薬のベバシズマブ、抗EGFR(epidermal growth factor receptor)抗体薬のセツキシマブ、およびパニツムマブの2種類がある。

図1はわが国の『大腸癌治療ガイドライン2010年版』における全身化学療法のアプローチを示したものである。複雑な大腸がんの標準的化学療法をわかりやすく体系化したものであり、実地臨床の治療指針として広く活用されている。注目すべきは、あらゆるラインのほとんどすべての抗がん剤治療レジメンにベバシズマブ、セツキシマブ/パニツムマブの分子標的治療薬が付加されている点である。これら分子標的治療薬の導入と大腸がんの治療成績向上には密接な関係があり、現在の大腸がんの全身化学療法に分子標的治療薬は不可欠なものになっていることを物語っている。

留意すべき副作用を以下に挙げる。ベバシズマブでは高血圧(降圧薬が必要になることも少なくないが重篤例は少ない)、タンパク尿、出血(多くは鼻出血など軽微なことが多い)、血栓・塞栓症(重篤例は1~2%)、消化

表1 ● がん薬物療法の有効性の相違(2010年版)

A群 治癒が期待できる	急性骨髄性白血病, 急性リンパ性白血病, ホジキン病, 非ホジキンリンパ腫(中・高悪性度), 胚細胞腫瘍, 絨毛がん
B群 延命が期待できる	乳がん, 卵巣がん, 小細胞肺がん, 多発性骨髄腫, 非ホジキンリンパ腫(低悪性度), 慢性骨髄性白血病, 骨肉腫, 大腸がん
C群 症状緩和が期待できる	軟部組織腫瘍, 頭頸部がん, 食道がん, 子宮がん, 非小細胞肺がん, 胃がん, 膀胱がん, 前立腺がん, 脾臓がん, 肝臓がん, 脳腫瘍, 腎がん
D群 効果の期待が少ない	悪性黒色腫, 甲状腺がん

(国立がんセンター内科レジデント編：がん診療レジデントマニュアル 第1版, 医学書院, 東京, 2000より引用, 一部改変) / 国立がん研究センター内科レジデント編：がん診療レジデントマニュアル 第5版, 医学書院, 東京, 2010より引用, 一部改変)

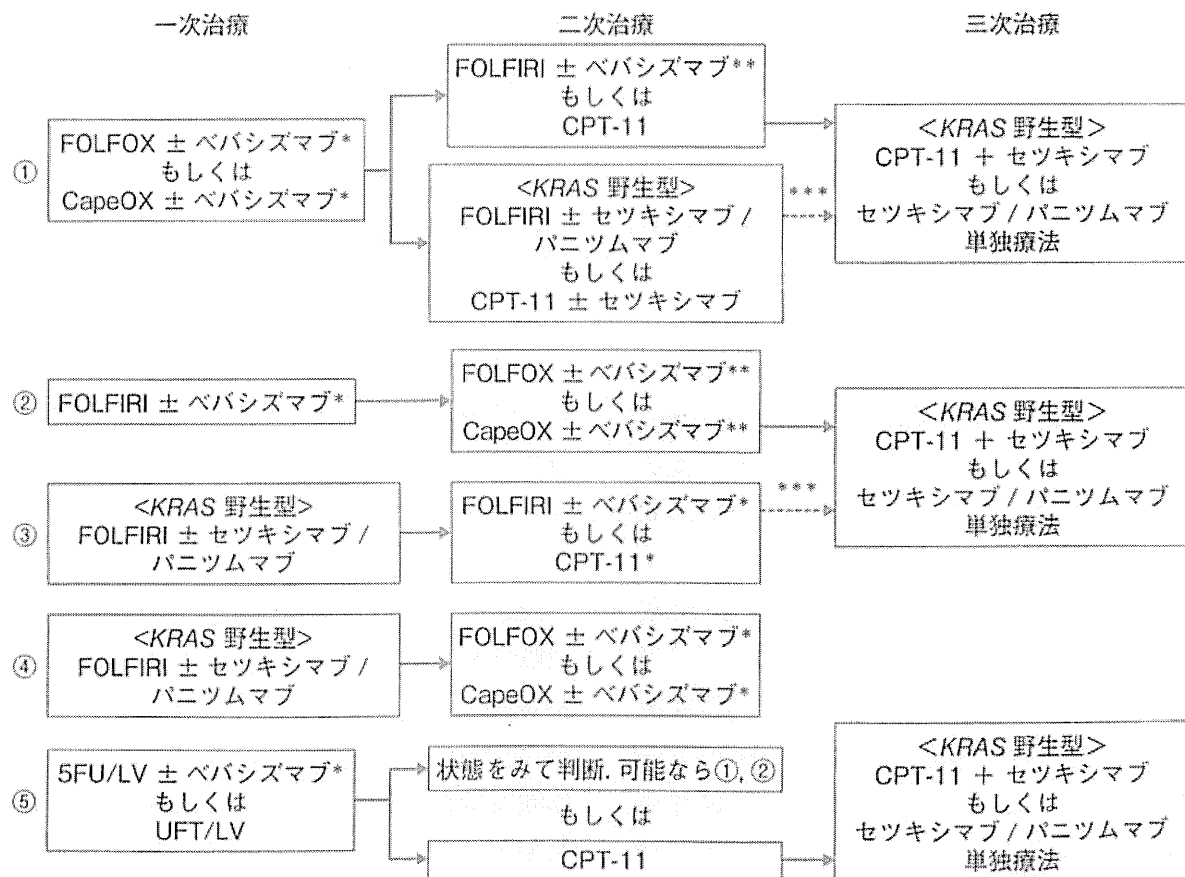


図1 ● 大腸がんにおける全身化学療法のアルゴリズム

*: ベバシズマブの投与が推奨されるが, 投与の適応でないとは判断した場合はその限りではない。

**: 一次治療においてベバシズマブを投与していない場合, および一次治療の効果が持続しているがCPT-11やL-OHPの毒性のために投与を中止した場合は, 二次治療でベバシズマブの投与が推奨される。

***: 二次治療までに抗EGFR抗体薬を未使用の場合。

(大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン-医師用 2010年版, 金原出版, 東京, 2010: 26より引用)

管穿孔(重篤例は1~2%)などが挙げられ、セツキシマブ/パニツムマブに共通する副作用としては皮膚毒性(ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥・痒痒、発疹、爪囲炎、手指・足趾末端の皮膚裂創など)、下痢、低マグネシウム血症(症状を伴わないことが多い)、急性輸注反応(インフュージョンリアクション:セツキシマブに多い)、間質性肺炎(1%前後)などである。

胃がんにおける分子標的治療薬

わが国では、CPT-11、S-1、ドセタキセル、パクリタキセルといった新規抗がん剤が、1990年代半ばから2000年前後にかけて次々と胃がんへの承認を獲得し、2000年代以降にこれらの薬剤が実地臨床現場で広く使われるようになった。

図2は当院の実地臨床における大腸がんとう胃がんの化学療法成績を、2000年以降の2世代(2000年代前半と後半)で比較したものである。大腸がんでは、2000年代前半と比較して後半において治療成績の向上が認められているのに対して、胃がんでは、2000年以降の世代間で治療成績の相違はみられていない。つまり、誤解を恐れずに言えば、最近10年間で胃がん化学療法は全く進歩していないのである。

この要因として、大腸がんでは2000年代後半にL-OHP、ベバシズマブ、セツキシマブなどと次々に新規薬剤が承認されている状況であったのに比し、胃がんでは2001年のパクリタキセル以降新薬の承認がみられていないことが考えられる(図2)。進行消化器がん治療の成績向上には新規薬剤の承認と臨床導入が不可欠のものであり、それがいかに重要であるかを物語っている。

このような状況の胃がんでも一筋の光明がある。乳がんの化学療法に大きな変革をもたらした、その治療成績向上に寄与した分子標的治療薬、トラスツズマブの臨床導入(2011年)である。HER2陽性胃がんは胃がん全体の約

15%を占めるが、このタイプの胃がんを対象にしたToGA試験において、従来の標準的化学療法にトラスツズマブを上乗せすることによる明らかな生存期間の延長が認められたのである。ToGA試験における生存期間中央値は化学療法単独(5-FU[®]もしくはカペシタビン+シスプラチン)のコントロール群が11.1か月に対して、化学療法+トラスツズマブ群が13.8か月であり、優越性が検証された(ハザード比:0.74, 95%信頼区間:0.60~0.91, $p=0.0046$)。乳がんではHER2をターゲットにした薬剤が次々と開発され、有望な臨床試験結果が得られていることから、今後の胃がん治療においてもHER2陽性という新たなカテゴリーによる個別化治療の実践と治療成績向上に期待がかかる。トラスツズマブで留意すべき副作用として、重篤なものは少ないが、初回投与時のインフュージョンリアクション(悪寒、発熱)の頻度は高い(約30%)。それ以外、総じて副作用は軽度である。アンスラサイクリン系薬剤使用による影響のためか、乳がんでは心機能低下の報告が少なくなく、胃がんでも留意すべきであるが報告例は少ない。

GISTにおける分子標的治療薬

GISTは、主に消化管の粘膜下に発生する組織学的に紡錘形ないし類上皮型の腫瘍細胞からなる間葉系腫瘍である。GISTが消化器がん全体に占める割合は0.2~0.5%で、発症頻度は低いが、化学療法も放射線療法も効果がなく、従来治療に非常に難渋していた代表的な腫瘍であった。しかし近年、最も分子病態が解明され、治療法、特に分子標的治療薬による治療の進歩が著しい腫瘍となった。GISTの分子生物学的な特徴を理解し、適切に投与することが、患者のQOLの改善と長期生存につながる。

先述したようにGISTに有効な分子標的治療薬として、イマチニブとスニチニブがある。