

## 切除不能・再発胃癌に対する新たな標準治療

ぼく なりかず  
朴 成和

(受付:平成23年1月20日)

## 抄 録

切除不能・再発胃癌に対する Trastuzumab の有効性を検討した ToGA 試験において、Trastuzumab が Her-2 陽性胃癌に対する生存期間における上乗せ効果を示したことにより、進行・再発胃癌においても ①分子標的薬, ②個別化医療の2つの扉が開いた。現在進行中の試験の多くは分子標的薬剤であるが、Bevacizumab の有効性を検証した AVAGAST 試験が成功しなかったことを受けて、今後の治療開発は、個別化を意識した方向に向かいつつある。また、これらの承認のための試験とは別に、承認以降に最適な新薬の使い方を検討することが標準治療確立のためには重要である。

## 新薬承認とスタンダード(標準治療)

日常臨床に新薬が導入されるまでには、単剤および併用療法を含めて、最大耐用量・推奨用量を決定する第 I 相試験から始まり、がん種を特定して主に腫瘍縮小効果をみるための第 II 相試験を経て、既存の標準治療との比較を目的とした第 III 相試験のステップが必要である。第 III 相試験では、それぞれの新薬の特性に合わせたメリットを示すために、様々な指標がプライマリーエンドポイントとして設定され、臨床的な仮説を検証するために適切な試験デザインが用いられる。

まずは、ある新薬があるがん腫に対して有効であることと、標準治療と位置づけられることの違いを認識する必要がある。進行・再発の大腸癌においては、無増悪生存期間を Primary Endpoint とした第 III 相比較試験で良好な結果が得られたことをうけて Bevacizumab<sup>1)</sup> や Cetuximab<sup>2)</sup>, Panitumumab<sup>3)</sup> などが承認された。しかし、進行・再発大腸癌の二次化学療法において、標準治療である Irinotecan 単独療法と Irinotecan + Cetuximab 併用療法を比較した EPIC 試験<sup>4)</sup> では、併用療法が有意に無増悪生

存期間を延長したものの、Irinotecan 単独療法群の半数以上で三次治療において Irinotecan + Cetuximab 併用療法が用いられた(クロスオーバー)ために全生存期間では全く差がなかった。この結果は、Cetuximab は進行・再発大腸癌に対して有効な薬剤ではあるが、Irinotecan + Cetuximab 併用療法は二次治療の確たるスタンダードとしては位置づけられないことを意味している。逆に、一次治療の第 III 相試験においてクロスオーバーを許容しても新薬を含む試験治療群が標準治療群(一部は二次治療以降で新薬が用いられる)よりも延命効果を示した場合には、厳密な意味において一次治療においてその新薬を用いなければならないと結論することができ、その試験治療が一次治療の新たなスタンダードとして確たる地位を得ることができる。

最近まで、胃癌に対する新薬承認においては本邦も含めて世界的にも全生存期間において優越性を示すことが要求されている。しかし、最近の新薬の第 III 相試験では新薬のクロスオーバーが許容されていない。近年、Her-2 陽性胃癌に対して Fluoropyrimidine + Cisplatin に対して全生存期間において上乗せ効果を示した Trastuzumab (ToGA 試験)<sup>5)</sup> についても、一次治療で併用した場合と比較して二次治療以降で Trastuzumab を併用または単独で使用

しても全生存期間が変わらないのか？また、一次・二次治療まで継続して使用 (beyond PD) したほうがいいのか？などの疑問が残る。

この意味において、真にスタンダードとして確たる位置を得るためには、新薬が自由に使用できる状況での比較試験の結果を待たなければならない。例えば、進行・再発胃癌に対して本邦で行われた2つの第III相試験、JCOG9912 (5-FU 持続静注療法 vs Irinotecan+Cisplatin 併用療法 vs S-1 単独療法)<sup>6)</sup> と SPIRITS 試験 (S-1 単独療法 vs S-1+Cisplatin 併用療法)<sup>7)</sup> では、多くの症例でクロスオーバーが行われたにもかかわらず、全生存期間における5-FU 持続静注療法に対するS-1 単独療法の非劣性、ついで、S-1 単独療法に対するS-1+Cisplatin 併用療法の優越性が示された。これによって、S-1+Cisplatin 併用療法が進行・再発胃癌に対する一次治療におけるスタンダードとしての地位を確立した。

現在進行中の試験の多くは新薬承認のためのものである。上述したように、厳密には新薬承認=標準治療ではなく、第III相比較試験により延命効果を示した新薬において最適な使用方法についての検討の余地が残る。しかし、現実問題として、新薬承認後の最適化のエビデンスが得られるまでは、新薬承認の根拠となる第III相試験で用いられた位置と用法・用量がスタンダードとして認識されガイドラインでも推奨されている。

#### 近年の分子標的薬の試験から学ぶ

近年の分子標的薬の他がん種での成功を受けて、SPIRITS 試験<sup>7)</sup>以降、進行・再発胃癌に対してメタファーマによる Global Trial として分子標的薬の臨床試験が積極的に展開された。現在までに結果が得られたのは上述した ToGA 試験<sup>5)</sup>と Bevacizumab の上乗せ効果を検証した AVAGAST 試験<sup>8)</sup>であるが、AVAGAST 試験の失敗から学ぶべき点が多くある。

まずは、アジア、欧米、その他の南米を中心とする地域間の差について注意が必要である。AVAGAST が発表された際に、各地域での二次治療が施行された患者の割合の違いが注目された。確かに二次治療以降を積極的に行うことによって一次治療での差が薄まることは事実であり、AVAGAST 試験からアジア(日本、韓国)が除かれていれば、Bevacizumab は延命効果を示すことができたかも

しれない。しかし、一次治療における無増悪生存期間についてもアジアでは Bevacizumab の上乗せ効果は小さく、逆に南米を中心とするアジアや欧米以外の地域で示された大きな Bevacizumab の上乗せ効果はむしろ標準治療群の不良な成績によるものであった(比較相手が悪いために試験治療の効果が相対的に大きくなる)。これは、新薬の意義がベースの医療によって異なることを示している。もし、以前のように我が国から Global Trial に参加せず、海外行われた第III相試験の結果をうけて国内の第II相試験の結果で新薬が承認されていたならば、Bevacizumab のように真実としては本邦において上乗せ効果の小さな新薬がスタンダードとして位置づけられていたかもしれないと想像すると、今後も積極的に Global Trial に参加することの重要性が再認識される。

ToGA 試験と AVAGAST 試験の違いを考察すると、近年個別化医療が注目されているが、ToGA 試験では Her-2 陽性胃癌に限定したことが成功の鍵であったことは間違いない。ここには注目すべき点が2つある。1つ目は、進行・再発胃癌の生存期間は1年を越えており、全胃癌を対象として一次治療のみで延命効果を示すことは困難であり、個別化医療にて大きな効果が期待できる対象を特定することの重要性と、2つ目は、6コース以降の Trastuzumab 単独療法(標準治療群では増悪するまで無治療)の効果が上乗せされたことである。今後、特に Cisplatin などの累積投与量に制限があることを考慮すると、治療の継続性を高めるためには新薬単独でも効果の発揮できる対象を特定(個別化)し、副作用が少なく単独で抗腫瘍効果を維持することも重要であると思われる。

#### 新たなスタンダードとして期待される分子標的薬

##### 1. 抗 VEGF 薬

2007年以降、最も注目されたのが、抗 VEGF 製剤である。上述したように、AVAGAST 試験は Bevacizumab の一次治療における全生存期間へのの上乗せ効果を示すことができなかった。他のがん種で効果を示した、Sunitinib<sup>9)</sup>、Sorafenib<sup>10)</sup> や Cediranib<sup>11)</sup> などの multi-target の小分子化合物は Fluoropyrimidine+Platinum との併用では毒性が強く、さらに、上述したように AVAGAST 試験において Fluoropyrimidine+Platinum に対する Bev-

acizumabの上乗せ効果を示せなかったことを受けて、多くの抗 VEGF 薬の臨床開発が止まっている。現在は、比較的毒性の少ない TSU-68<sup>12)</sup> と S-1 + Cisplatin の併用試験が進行中である。今後、二次治療での抗 VEGF 薬の効果も検討する価値があると思われる。

## 2. 抗 Her-2 薬

一次治療における Trastuzumab と Fluoropyrimidine + Cisplatin との併用については ToGA 試験の結果、Her-2 陽性、進行・再発胃癌に対する標準治療として位置づけられた。この ToGA 試験のもつ意義は大きく、①胃癌に対して分子標的薬を初めて有効性を示した、② Her-2 陽性胃癌という個別化医療の扉を開いた、③ Her-2 陽性癌として、乳癌と同様の治療戦略が胃癌にも適応可能であることが示された。Lapatinib は Her-1, Her-2 のどちらも抑制するが、Her-2 陽性進行・再発乳癌患者の Trastuzumab を含む前化学療法後において、Lapatinib は Capecitabine との併用によりカペシタビン単独と比較して無増悪生存期間の延長をもたらした<sup>13)</sup>。現在、Her-2 陽性胃癌の二次治療において、パクリタキセル毎週投与療法と Lapatinib 併用療法とパクリタキセル毎週投与療法との第 III 相比較 (TYTAN) 試験が進行中である。また、本邦からは試験に参加していないが、世界的には進行・再発胃癌の一次治療における XELOX (Capecitabine + Oxaliplatin) ± Lapatinib および ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) ± Lapatinib の第 III 相比較試験も行われている。また、乳癌においては、Trastuzumab を含む一次治療にて増悪した後も、Trastuzumab 継続することの有用性も報告されている。胃癌でもこれらの治療戦略が応用される可能性が考えられる。

## 3. EGFR 阻害剤

Gefitinib<sup>14)</sup> は胃癌に対して最初に試みられた分子標的薬であったが、第 II 相試験では期待された効果が得られなかった。これまで、単独で胃癌に効果を示した EGFR 阻害薬の第 II 相試験の結果は報告されていないが、殺細胞性薬剤との併用の第 II 相試験では良好な成績が報告されている。現在、Capecitabine + Cisplatin ± Cetuximab の第 III 相比較 (EXPAND) 試験が行われている。また、大腸癌

では Cetuximab と Irinotecan の相乗効果が臨床試験でも確認されているが、同様に EGFR に対する抗体薬である Nimotuzumab は、二次治療において Irinotecan ± Nimotuzumab の無作為化比較第 II 相試験が行われている<sup>15)</sup>。これらの結果次第では、大腸癌と同様に胃癌においても抗 EGFR 抗体薬が標準治療の 1 つになることが期待される。さらに、肺癌では、EGFR 阻害剤と EGFR 遺伝子増幅との効果の関連性についての報告がある。胃癌においてはどのような結果になるか、将来的な個別化医療の可能性も含めて興味を持たれるが、これらの臨床試験と並行している Translational Research の結果を待ちたい。

## 4. その他の分子標的薬

Evelorimun は signal transduction の下流に位置する mTOR (mammalian target of rapamycin) の阻害剤であり、腎がんに対して保険承認されている。本邦を中心に進行・再発胃癌の二次治療以降での単剤の第 II 相試験が行われた。奏効割合は 0% であったが、病態制御割合 56%、無増悪生存期間中央値は 2.7 ケ月であった<sup>16)</sup>。これらの成績は現在日常診療において二次治療以降で広く用いられているパクリタキセルやイリノテカン単剤の治療成績と同等であると思われる。現在、二次治療以降において Best Supportive Care をコントロールにおいた単剤での第 III 相比較試験が進行中である。今後は、殺細胞性薬剤との併用の検討が待たれる。また、Hepatocyte Growth Factor の receptor である cMet 阻害剤の ARQ197 の第 II 相試験も進行中である。

## 文 献

- 1) Saltz LB, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019.
- 2) Van Cutsem, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1048-1417.
- 3) Douillard JY, et al. Randomized phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in pa-

- tients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697–4705.
- 4) Sobrero AF, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 2311–2319.
  - 5) Bang YJ, 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*. 2010; 376: 687–697.
  - 6) Boku N, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: randomised phase 3 study *Lancet Oncology* 2009; 10: 1063–1069.
  - 7) 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* 2008; 9: 215–221.
  - 8) Kang Y, et al. AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). Annual Meeting of ASCO, abstract #LBA4007 (2010)
  - 9) Bang YJ, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs*. 2010 May 12. [Epub ahead of print]
  - 10) Kim C, et al. Phase I dose-finding study of sorafenib in combination with capecitabine and cisplatin as a first-line treatment in patients with advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2010 Sep 14. [Epub ahead of print]
  - 11) Nakajima T, et al. Phase I study of cediranib in combination with cisplatin plus fluoropyrimidine (S-1 or capecitabine) in Japanese patients with untreated advanced gastric cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium abstract #166* (2011)
  - 12) Ueda Y, et al. Phase I and pharmacokinetic study of TSU-68, a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor, by twice daily oral administration between meals in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010 Jul 30. [Epub ahead of print]
  - 13) Geyer CE, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733–2743.
  - 14) Rojo F, et al. Pharmacodynamic studies of gefitinib in tumor biopsy specimens from patients with advanced gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4309–4315.
  - 15) Y. H. Kim, et al. Randomized phase II study of nimotuzumab, an anti-EGFR antibody, plus irinotecan in patients with 5-fluorouracil-based regimen-refractory advanced or recurrent gastric cancer in Korea and Japan: Preliminary results. *Gastrointestinal Cancers Symposium abstract #87* (2011)
  - 16) Doi T, Multicenter Phase II Study of Everolimus in Patients With Previously Treated Metastatic Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1904–1910.