

胃がんに対する薬物療法

水上拓郎

聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 講師

昨今は、胃がんに対する化学療法は周術期および緩和的薬療法のいずれも著しい。周術期ではこれまで標準的とされてきた術後補助化学療法の開発とともに、よりコンプライアンスおよび用量強度を保つことができるような術前補助化学療法の開発が行われている。術前補助化学療法はこれまで標準治療として確立されていないものの、海外を含めて期待できる臨床試験の結果が報告されており今後を期待したい。緩和的薬療法では、後方ラインで用いることができる新規薬剤が登場している。トリフルリジン・チピラシルは、新たな代謝拮抗薬の選択肢としてプラセボ対照第Ⅲ相試験で有効性を示している。また、トラスツズマブ・デルクステカンは、抗HER2抗体薬物複合体として治療歴を有するHER2陽性胃がんに対してランダム化第Ⅱ相試験で有効性を示している。後方ライン以外では、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブの化学療法への上乗せが検証され、また新規の標的分子に対する治療開発が行われるなど、今後も胃がんにおける薬剤開発に注目していきたい。

はじめに

次世代シーケンスなどの包括的遺伝子解析技術の発展により、膨大なゲノム情報を短時間で評価できるようになった。日本でも、2019年6月からがん遺伝子プロファイリング機能を有するOncoGuide™NCCオンコパネルシステムとFoundationOne CDxの2つのがん遺伝子パネルが保険収載された。切除不能進行または再発胃がんでもがん遺伝子パネル検査に基づく分子標的薬治療の有効性が報告されており、胃がんにおける精密医療のさらなる発展が期待される¹⁾。またその一方で、これまでにhuman epidermal growth factor receptor (HER)ファミリーのうちHER2陽性胃がんに対するトラスツ

ズマブ、vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2)を標的としたラムシルマブが切除不能進行または再発胃がんに対して有効性を示してきたが、さらに切除不能進行胃がんにおける分子標的薬の開発も目覚ましい。

周術期ではこれまで術後補助化学療法を行うことが標準とされてきたが、化学療法の発展に伴い、よりコンプライアンスおよび用量強度を保つことができるような術前補助化学療法の開発が行われている。

本稿では、周術期補助化学療法から緩和的薬療法まで、これまでの臨床研究の結果と合わせて胃がんに対する化学療法の最近の動向を概説する。

胃がん周術期の治療開発

胃がん周術期化学療法の標準

日本では、切除可能胃がんに対する周術期化学療法としては、フッ化ピリミジン系経口剤を中心とする単剤、もしくは2剤併用療法の開発が行われるとともに標準治療として確立されてきた。日本と欧米では患者背景および予後が異なること、また定型手術におけるリンパ節郭清範囲が日本ではD2郭清であるのに対して欧米ではD1郭清であることなどから、欧米ではより強度の高い多剤併用療法の開発が行われている。切除不能進行または再発胃がんとは異なり、欧米の臨床試験の結果をそのまま日本に外挿することは難しい。

日本で行われたACT-GC試験では、Stage II (T1を除く)またはⅢ胃がんに対してD2郭清を伴うR0胃切除術が行われた患者を対象として、手術単独に対する術後1年間のS-1療法の有効性が検証された。中間解析において、3年生存割合におけるS-1療法群の良好な成績が報告され(80.1% vs. 70.1%, HR=0.68, p=0.003)、さらに主要評価項目である5年生存割合においても、S-1療法群の手術単独群に対する優越性が示された²³⁾。また、韓国、中国および台湾を中心に、R0切除が行われたStage IIおよびⅢ胃がん患者を対象として、手術単独に対するCAPOX療法の有効性を検証する第Ⅲ相試験であるCLASSIC試験が行われ、主要評価項目である3年無病生存割合において手術単独に対するCAPOX療法の優越性が示された(74% vs. 59%, HR=0.56, p<0.0001)。この2つの第Ⅲ相試験の結果から、Stage IIおよびⅢ胃がんに対する標準治療が確立された。しかし同時に、いずれの試験のサブグループ解析においても特にStage IIIにおいて有効性が不十分である可能性が指摘され、よりStage IIIに対して確かな有効性を示す術後補助化学療法が求められていた。

JACCRO GC-07試験は、R0切除が行われたStage III胃がんを対象として、3年無再発生存割合におけるS-1療法へのドセタキセルの上乗せを検証した第Ⅲ相試験である⁴⁾。二度目の中間解析において、主要評価

項目の3年無再発生存割合はS-1群で49.5%、併用群で65.9%と併用群で有意に高く、試験は有効中止となった(HR=0.63, p=0.0007)。サブグループ解析では、胃癌取り扱い規約におけるStage III Cで無再発生存期間のハザード比が0.693 (95%信頼区間0.466-1.03)であったものの、いずれのStageにおいても有効である可能性が十分に示された。本稿記載時点で、Stage III胃がんに対して最もエビデンスが高い治療であるが、日本からはSOXaGC試験およびJ-CLASSIC試験の2つの第Ⅱ相試験において、Stage IIIに対するSOXもしくはCAPOX療法がそれぞれ70.9%、67.8%という有望な3年無再発生存割合を報告しており、白金製剤併用療法による術後補助化学療法を否定するものではない⁵⁾。また、胃がんの周術期においては術後の体重減少が術後補助化学療法の継続性に寄与する可能性も報告されているなど、日常臨床では標準的な併用療法を行うことが難しい場合も多く経験される。S-1療法を含めて、術後の患者の状態に合わせて適切に術後補助化学療法を選択する姿勢が肝要であろう。

術前補助化学療法の開発

ダウンスレージングを目的とした術前補助化学療法の開発は、Bulky N2および腹部大動脈周囲リンパ節転移を有するためにD2郭清では根治が難しい胃がん、もしくは大型3型/4型胃がんでありD2郭清で根治切除が可能であるものの微小転移が高率である胃がんの、2つの予後不良な集団を対象として開発が行われてきた。

Bulky N2および腹部大動脈周囲リンパ節転移を有する、いわゆる高度リンパ節転移を有する胃がんに対しては、これまでJCOG0001試験、JCOG0405試験、JCOG1002試験の3つの臨床試験において、それぞれイリノテカン+シスプラチン併用療法、S-1+シスプラチン併用療法 (SP療法)、およびドセタキセル+S-1+シスプラチン併用療法が検討されてきた⁶⁹⁾。有効性を示したのはJCOG0405試験で、主要評価項目であるR0切除割合が82%、奏効割合65.0%、5年生存率53%と良好な成績を報告している。JCOG0405試験、またJCOG0405とJCOG1002の統合解析においては、Bulky N2および腹部大動脈周囲リンパ節転移のいずれも有する胃がんでは特に予後が不良であることが報告されており、現時点