

胃癌における分子標的薬治療

中村 路夫

■胃癌の分子標的薬治療：

胃癌に先立ち、大腸癌において生存期間の延長にBevacizumabが寄与するという分子標的薬治療に関する報告があり、それにより大腸癌の治療戦略は大きく変化したが、同じく胃癌領域においても分子標的薬を用いた治療法の開発が進められてきた。しかしながら、胃癌においては現時点で有効性が確認されている分子標的薬は後述するTrastuzumabのみという状況であり今後の開発が期待されている状況である。ここでは胃癌に対する分子標的薬の開発状況およびそれぞれの薬剤に関する治療成績などについてまとめることとする。

■Trastuzumab：

Trastuzumabは、ヒト上皮増殖因子受容体(Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2:HER2)に対するIgG1型のヒト化モノクローナル抗体であり95%のヒト化部分と5%のマウス部分からなる。乳癌に対する治療薬として開発されたが胃癌においてもHER2が過剰発現している症例が認められるため、胃癌においてTrastuzumabが有用であるかどうかを検証するための臨床試験が行われた。化学療法未施行のHER2陽性進行・再発胃癌を対象にtrastuzumabと化学療法(Capecitabine+CDDP(以下XP)療法または5-FU+CDDP(以下FP)療法)との併用群と化学療法単独群を比較したランダム化多施設国際共同第III相比較試験(ToGA試験)が行われ、その結果、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、奏効率(RR)の有意な改善が得られた¹⁾(OS 13.8ヶ月 vs 11.1ヶ月、HR=0.74、P=0.0046、PFS 6.7ヶ月 vs 5.5ヶ月、HR=0.71、P=0.0002、RR 47.3% vs 34.5%、p=0.0017)(図1)。

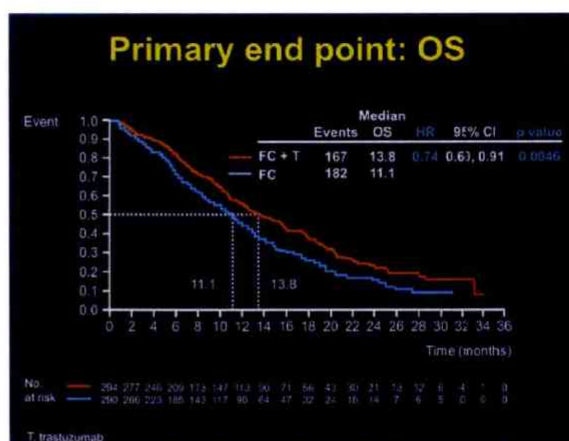


図1

これにより胃癌領域において分子標的薬の有用性が初めて証明され、これを受けて2011年3月に胃癌に対する製造販売承認され実臨床において使用可能となった。これまでの標準治療であるFP療法に対してハザード比0.74という有意なOSの延長を示した結果からは、Trastuzumab+XP/FPはHER2陽性進行胃癌の標準治療と考えるべきで胃癌症例においては積極的にHER2発現状況を検索すべきである。なお、HER2に関しては免疫染色で3+または免疫染色で2+かつFISH+となった症例が治療対象となることに留意が必要であり、実際Trastuzumabを使用できる症例は全胃癌症例のうち15%程度といわれている。

Trastuzumabに関しては大腸癌のBevacizumab(以下Bev)同様、Trastuzumab Beyond Progressionという考え方、すなわちtrastuzumabを併用した1次治療で増悪が認められた症例において2次治療で引き続きtrastuzumabを継続して使用し続けるという治療が成り立つかどうかということが注目されており、現在臨床試験により検証中である。また、このTrastuzumab抵抗性症

例に対しては、rapatinib、pertuzumab、T-DM1、Hsp90阻害薬などに期待が寄せられておりこれらに関しても試験が行われている。

■Bevacizumab :

大腸癌で有用性が示されたBevが胃癌においても有用性が示せるかどうかを検討するため、進行再発胃癌を対象としてXP療法に対するBevの上乗せ効果を検証した臨床試験（AVAGAST試験）が実施されたがBevによる延命効果は示せなかった²⁾。

■Cetuximab :

進行胃癌に対する1次治療としてCetuximab（以下Cmab）をXP療法に併用することによりPFSの延長が得られるかどうかを検証する試験（EXPAND試験）が行われたが、残念ながらPFSの延長は認められなかった。

■Panitumumab :

Panitumumab（以下Pmab）の有用性を検証する目的でREAL-3試験が実施された。この試験は英国における標準治療の1つであるEOC療法（Epirubicin+Oxaliplatin+Capecitabine）に対するPmabの上乗せ効果を検証した第II/III相試験であったが、Pmab併用群において有意な生存期間の短縮が見られたため試験は途中で打ち切りとなっている。

■Lapatinib :

lapatinibはHER1/2の細胞内ATP結合部位に結合する低分子化合物（チロシンキナーゼ阻害薬）であるが、HER2陽性進行胃癌の1次治療としてlapatinibをCapeOX療法に併用することによりOSの延長が得られるかどうかを検証する試験（LOGiC試験）およびHER2陽性進行胃癌の2次治療としてweekly paclitaxel（wPTX）療法にlapatinibを併用することでOSの延長が得られるかどうかを検証する試験（TyTAN試験）が現在行われており結果が待たれるところである。

■Ramucirumab :

ramucirumabはanti-VEGFR2抗体であるが、1次治療としてFP療法に不応となった進行再発

胃癌の2次治療においてwPTXとの併用よりOSの上乗せ効果があるかどうかを検証する臨床試験（RAINBOW試験）が現在進行中である。

■Nimotuzumab :

nimotuzumabはEGFRをターゲットとしたヒト化モノクローナル抗体であるが、EGFR陽性胃癌を対象とした2次治療においてCPT-11との併用によりPFSにおける上乗せ効果があるかどうかを検証する第II相試験が行われ、この中でEGFR高発現群でPFSの良好な傾向が見られたため現在第III相比較試験が検討されているところである。

■Everolimus :

mTOR阻害剤であるeverolimus（RAD001）の有用性を検討する目的で、2次治療または3次治療の進行胃癌に対しプラセボとの比較を行った第III相臨床試験（GRANITE-1試験）が行われたがOSの延長は認められなかった。しかしながら、PFSでは有意な延長が認められたため現在バイオマーカーの解析が進行中である。

■Rilotumumab :

METは肝細胞増殖因子（HGF）に対する受容体であるが胃癌において26-74%に発現し、胃食道接合部癌では80-100%に発現するとされ、このシグナルを介して細胞増殖促進や抗アポトーシス、血管新生などが誘導されるが、rilotumumab（AMG102）はこのHGFに対するモノクローナル抗体である。未治療の進行再発胃癌症例に対してrilotumumabをECX療法（Epirubicin+Cisplatin+Capecitabine）との併用することにより生存期間の延長が得られるかどうかを検証した二重盲検ランダム化比較試験が行われたが、この試験ではPFSでは有意な延長が得られたがOSでは差は認められなかった。しかしながらMET高発現症例において予後が良好な傾向が見られたため現在はMET陽性の胃・胃食道接合部癌を対象にECX療法に対するrilotumumabの上乗せ効果を見る第III相試験が計画されている。

■AUY922 :

タンパク質の安定化にかかわる分子シャペロンとして知られるHsp90は癌細胞の増殖や生存との

関連が示唆されており新たな癌治療のターゲットとして期待されている。進行胃癌の2次治療としてこのHsp90阻害剤であるAUY922とtrastuzumabとの併用による有用性および安全性を検証する第II相試験が現在進行中である。

■T-DM1 (trastuzumabemtansine) :

T-DM1とは抗HER2モノクローナル抗体薬であるtrastuzumabと微小管重合体阻害剤誘導体であるDM1を結合させた抗体-薬剤複合体であるが、このT-DM1が治療歴のあるHER2陽性進行胃癌に対して有用であるかをタキサン (paclitaxelまたはdocetaxel) との比較により検証する第II/III相試験が実施されている。

以上のように様々な臨床試験が行われているが第III相試験として明らかな生存期間の延長を得られる分子標的薬は現在のところはTrastuzumabのみという状況ではある。同じ消化器がんである大腸癌に比べて未だ抗がん剤による延命効果はま

だまだ発展途上の状態ではあるが、治療効果が期待される新薬も次々と開発されており今後の結果が期待される。

参考文献

- 1) 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
- 2) 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 2011 ; 29 : 3968-3976