

進行胃がんの治療概略



日本医科大学武蔵小杉病院 腫瘍内科
勝俣範之

切除不能進行/再発例 に対する 化学療法

推奨される化学療法レジメン

一次化学療法

HER2陰性

SP
XP
FP±**ペムブロリズマブ**
SOX±**ニボルマブ**
CapeOX±**ニボルマブ**
CapeOX±**ペムブロリズマブ**
FOLFOX±**ニボルマブ**

HER2陰性、CLDN18.2陽性

FOLFOX+**ゾルベツキシマブ**
CapeOX+**ゾルベツキシマブ**

HER2陽性

XP + **Tmab**
SP + **Tmab**
CapeOX + **Tmab**
SOX + **Tmab**

二次化学療法

HER2陰性

MSI-High
ペムブロリズマブ
or
w.パクリタキセル
+ラムシルマブ
Non MSI-High
w.パクリタキセル
+ラムシルマブ

三次化学療法

- ニボルマブ
- FTD/TPI (ロ
ンサーフ)
- イリノテカン

HER2陽性
トラスツズマブ
デルクスステカン

四次化学療法以降

- 三次化学療法までの
候補薬のうち、
使用しなかった薬
剤
- 遺伝子パネル検査
- BSC

SP : S-1 + シスプラチン, XP : カペシタビン + シスプラチン

FP: 5FU + シスプラチン

SOX : S-1 + オキサリプラチン, CapeOX : カペシタビン + オキサリプラチン

FOLFOX: 5FU + オキサリプラチン

Tmab : トラスツズマブ

一次化学療法：FOLFOX+ゾルベツキシマブ

[SPORLIGHT試験：第III相]

- 切除不能進行再発胃がん
- 化学療法未施行例

* HER2陰性、CLDN18.2陽性 **N = 565**

主要評価項目

無増悪生存期間

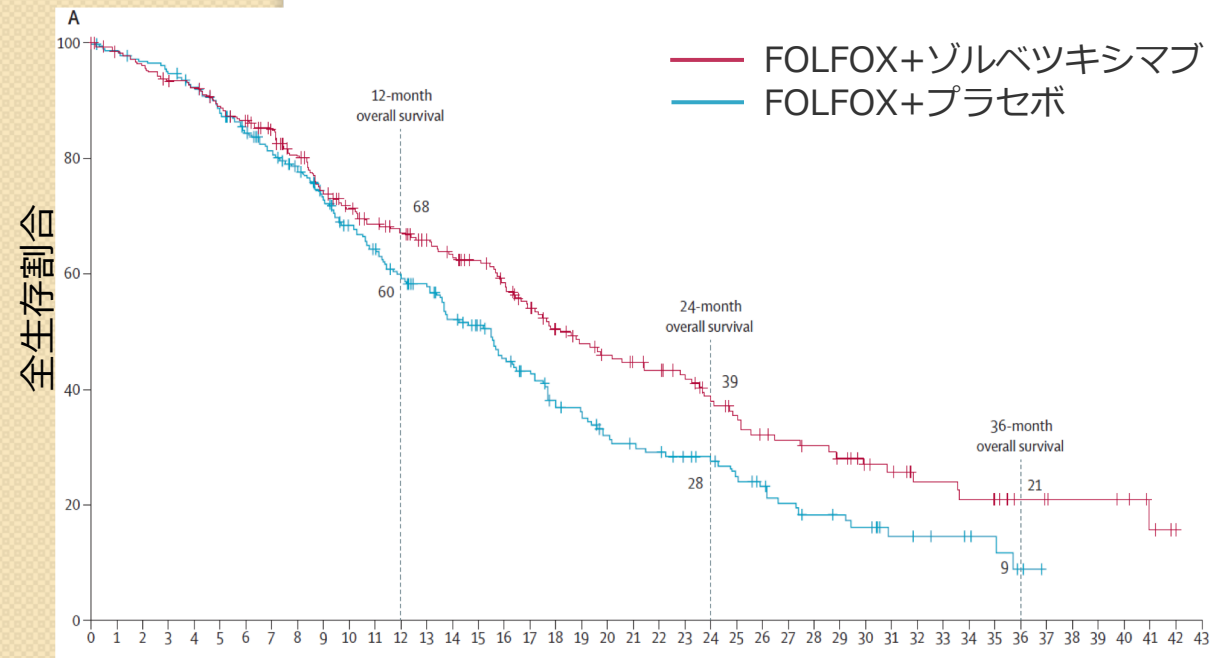
R

FOLFOX+ゾルベツキシマブ

N=283

FOLFOX療法+Placebo

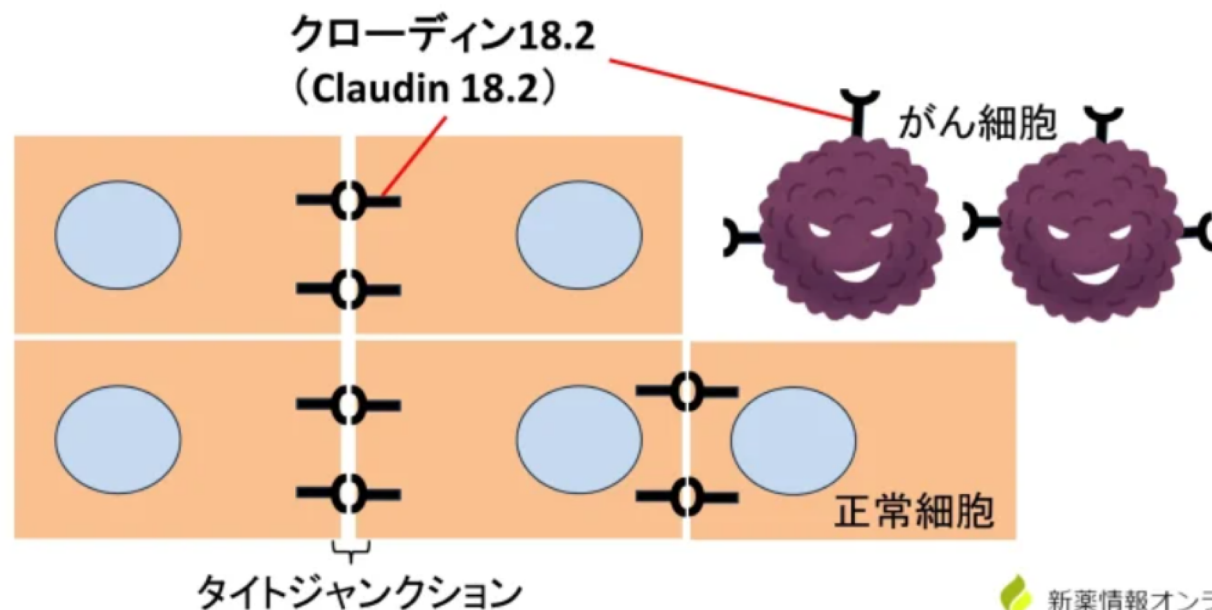
N=282



	中央値	HR (95% C.I.)	p値
FOLFOX	15.5ヶ月	—	—
FOLFOX+ ゾルベツキシ マブ	18.2 ヶ月	0.75 (0.60-0.94)	0.0053

New Standard

Claudin 18.2（クローディン18.2）とは



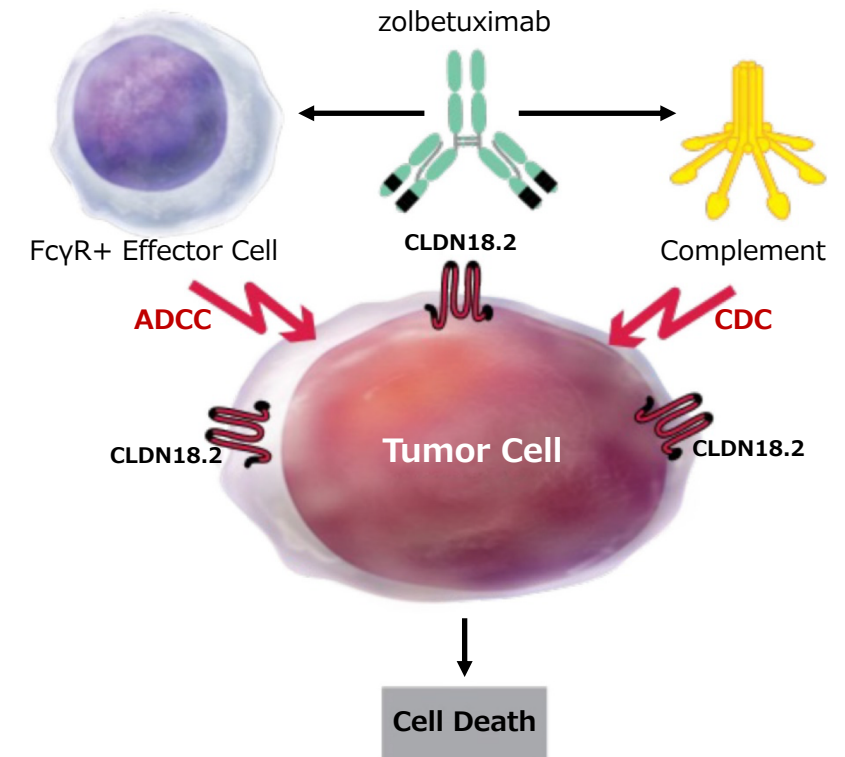
新薬情報オンライン

クローディンは、正常細胞同士の隙間（タイトジャンクション）を埋める役割を担っていて、細胞表面には出現していない。
がん細胞は、正常細胞から独立して増殖するため、クローディンが細胞表面に出現する。

Zolbetuximab ってどんな薬？

- CLDN18.2は “**Tight junction protein**” で、通常は胃粘膜細胞で発現し、胃がん/食道胃接合部がんで保たれる¹⁾⁻⁸⁾
- CLDN18.2は胃がん/食道胃接合部がん細胞の表面に露出しており、有望な標的となる²⁾⁻⁸⁾
- **Zolbetuximab** は **CLDN18.2を標的** とし、ADCC (抗体依存性細胞傷害)/CDC (補体依存性細胞傷害)を誘導する First-in-classのキメラ型IgG1モノクローナル抗体である⁴⁾⁻⁸⁾
- 第IIb相試験である **FAST試験** において、EOX + Zolbetuximabは EOXと比較し、**CLDN18.2高発現** のサブグループで生存期間の延長を示した⁸⁾
 - ・ 無増悪生存期間： 9.0 ヶ月 (EOX + Z) vs 5.7 ヶ月 (EOX)
 - ・ 全生存期間： 16.5 ヶ月 (EOX + Z) vs 8.9 ヶ月 (EOX)

Mechanism of Action of Zolbetuximab



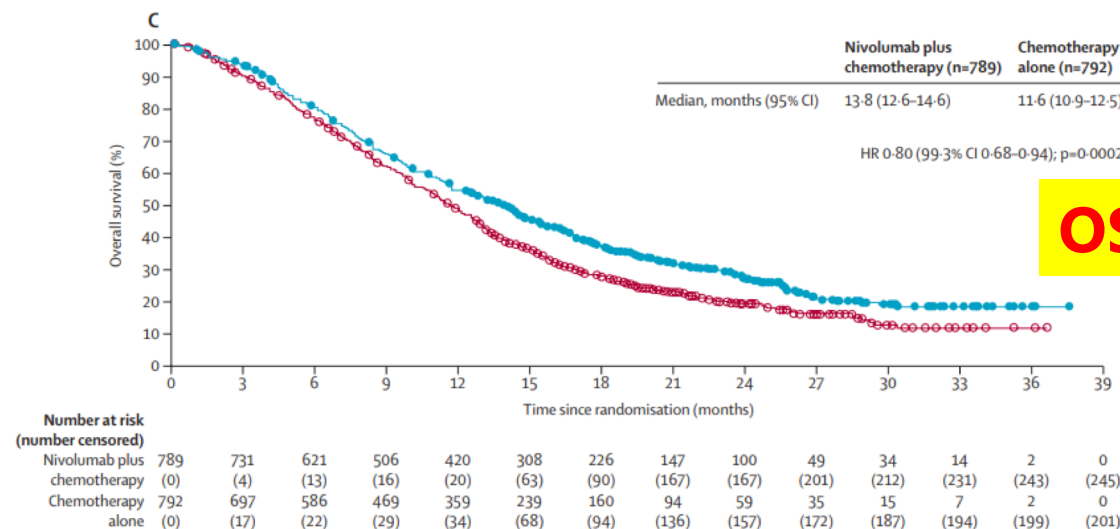
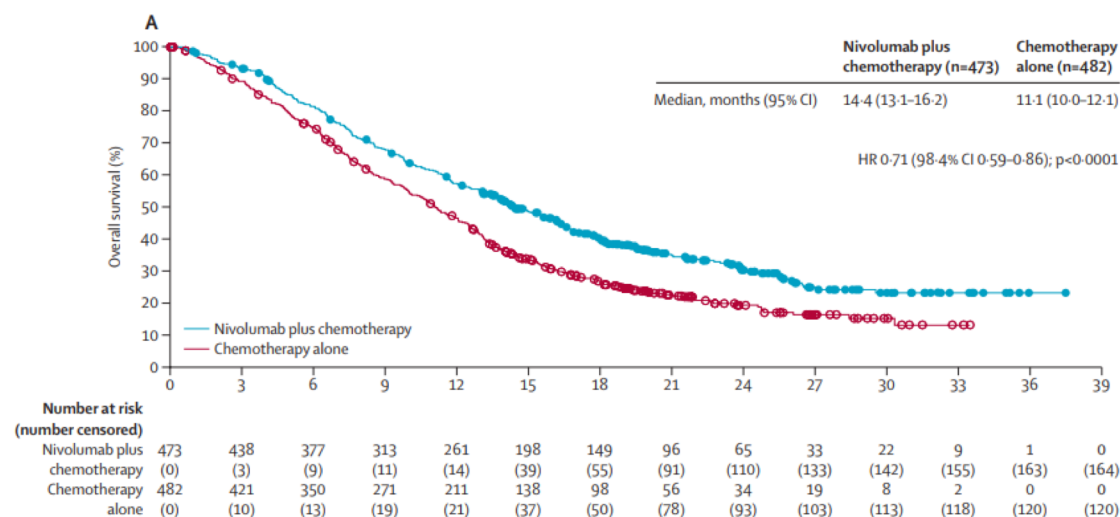
1) Niimi T, et al. Mol Cell Biol. **2001**; 21: 7380-90. 2) Sahin U, et al. Clin Cancer Res. **2008**; 14: 7624-34. 3) Moran D, et al. ESMO. **2018**; #2171.
4) Sahin U, et al. Eur J Cancer. **2018**; 100: 17-26. 5) Rohde C, et al. Jpn J Clin Oncol. **2019**; 49: 870-876. 6) Türeci Ö, et al. Ann Oncol. **2019**; 30: 1487-1495.

7) Pellino A, et al. J Pers Med. **2021**; 11: 1095. 8) Sahin U, et al. Ann Oncol. **2021**; 32: 609-619.

初回治療 Nivo+Chemo vs Chemo

CheckMate649 試験

CPS ≥ 5
Primary endpoint

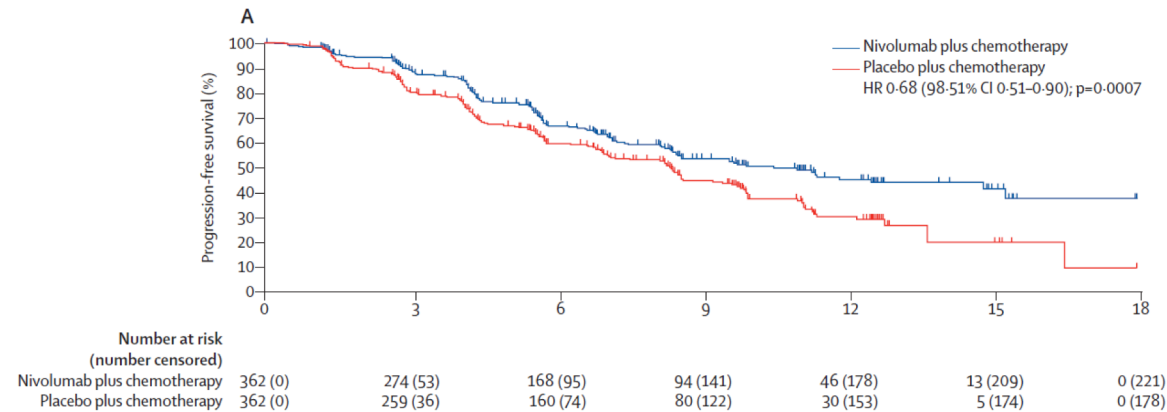


all population

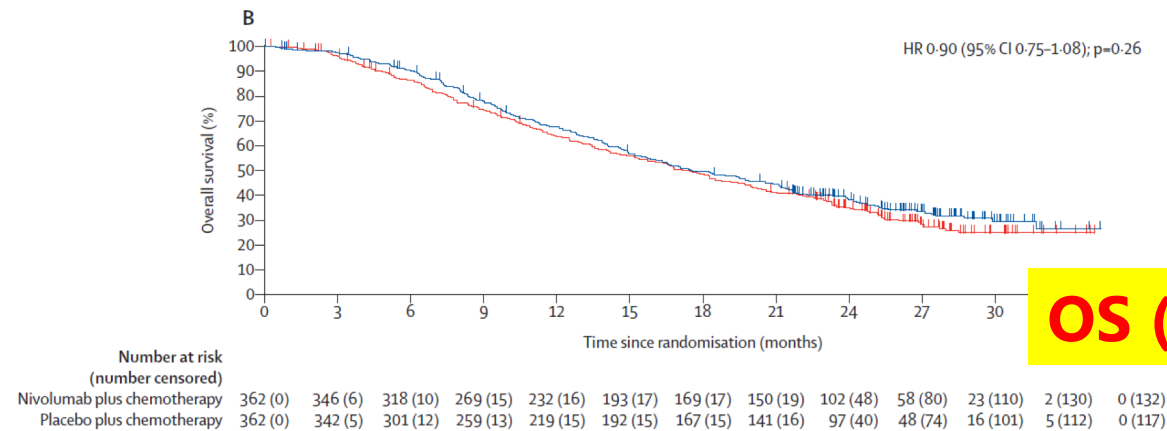
OS (Overall Survival) で優った！

初回治療 Nivo+Chemo vs Chemo

ATTRACTION4試験



PFS

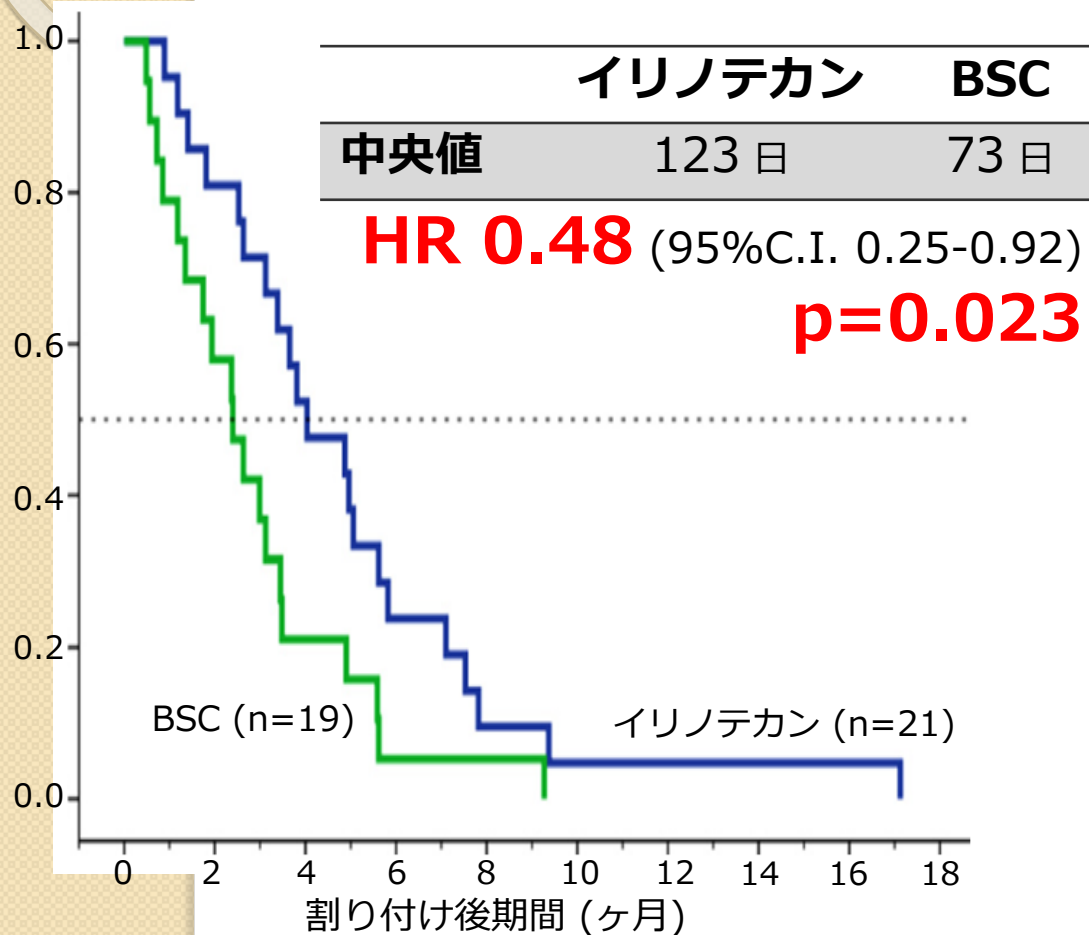


OS

OS (Overall Survival)は有意差なし！

胃がん：二次化学療法 の 意義

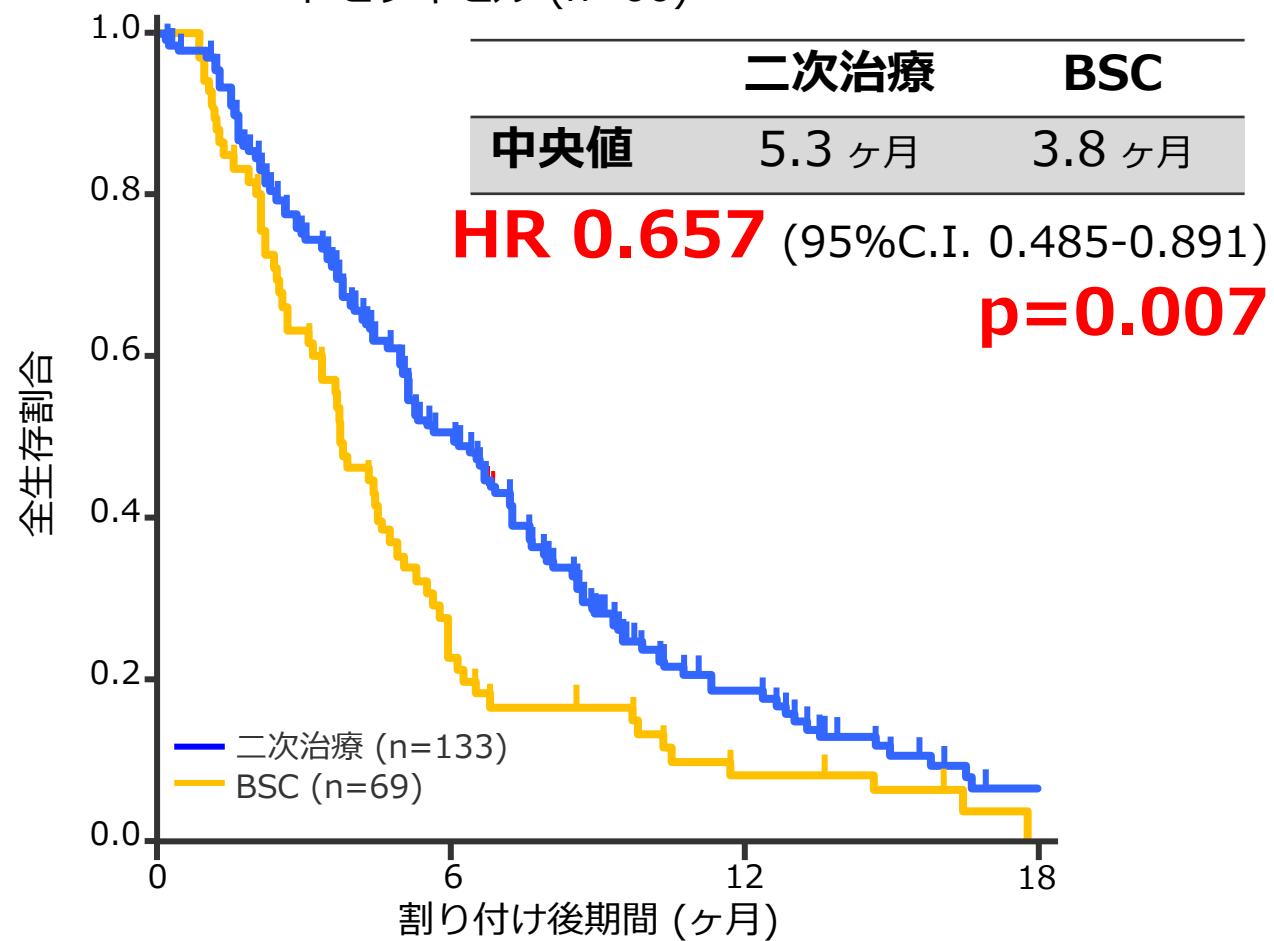
n=120→40¹⁾



n=202²⁾

→イリノテカン (n=60)

→ドセタキセル (n=66)



1) Thuss-Patience PC, et al. Eur J Cancer. 2011; 47: 2306-14. 2) Kang JH, et al. J Clin Oncol. 2012; 30: 1513-18.

二次化学療法：パクリタキセル+ラムシルマブ

[RAINBOW試験：第III相]

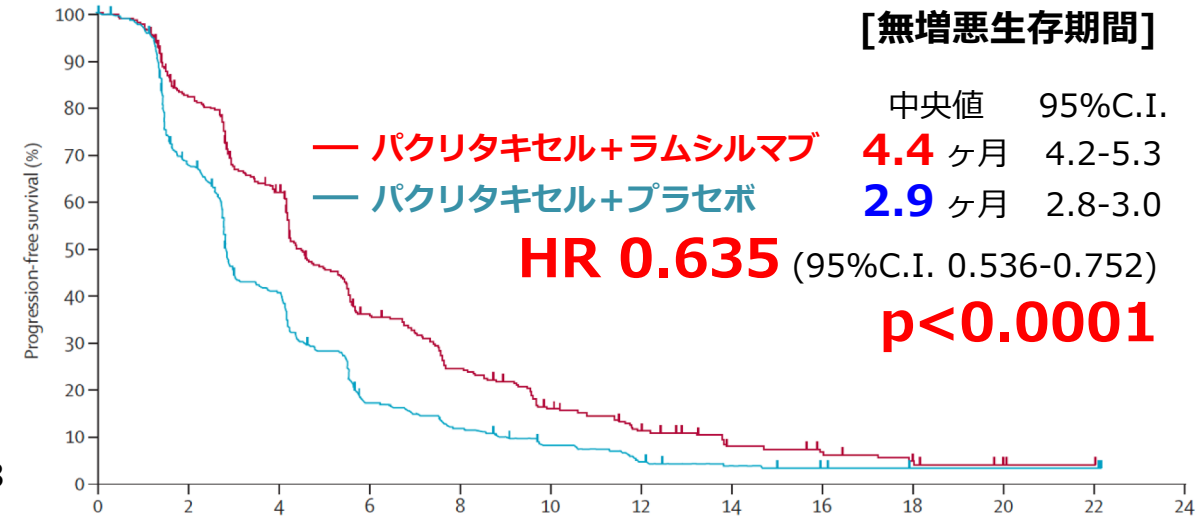
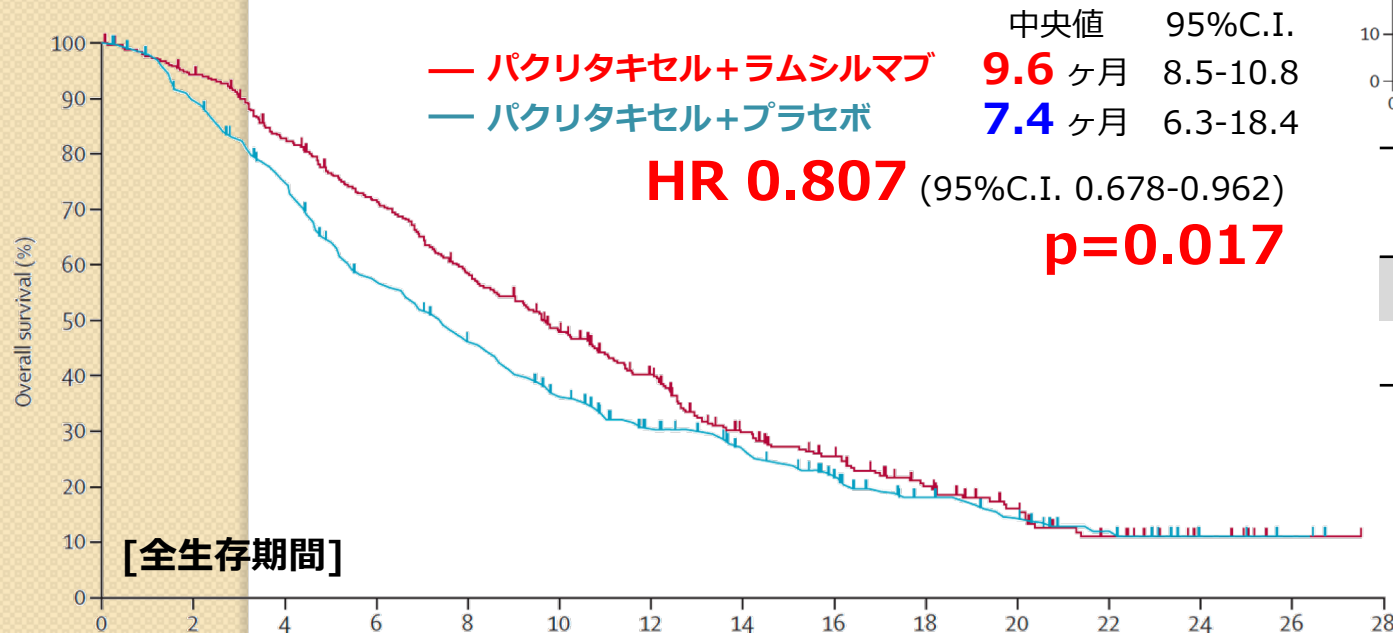
フッ化ピリミジン
・白金製剤 不応

R

パクリタキセル+ラムシルマブ
(n=330)

パクリタキセル+プラセボ
(n=335)

主要評価項目
全生存期間



パクリタキセル+	ラムシルマブ (n=330)	プラセボ (n=335)	p値
奏効割合	28 %	16 %	0.0001
病勢制御割合	80 %	64 %	<0.0001

パクリタキセル+ラムシルマブ
の優越性が示された

MSI-H : 二次化学療法 : ペムブロリズマブ

MSI-High : 胃がんの 6.74 %¹⁾

[KEYNOTE-158試験²⁾ : 第II相]

- 前治療あり
- 大腸がん以外のMSI-H固形がん

	N	奏効割合 (95%C.I.)	無増悪生存期間 (95%C.I.)	全生存期間 (95%C.I.)
全体	233	34.3 % (28.3-40.8)	4.1 ヶ月 (2.4-4.9)	23.5 ヶ月 (13.5-未到達)
胃がん	24	45.8 % (25.6-67.2)	11.0 ヶ月 (2.1-未到達)	未到達 (7.2-未到達)

[KEYNOTE-061試験³⁾ : 第III相]

- 前治療ありの胃がん
- パクリタキセル vs ペムブロリズマブ
- ペムブロリズマブの優越性は示せなかった

	N	奏効割合 (95%C.I.)	全生存期間 (95%C.I.)
全体	196	16 % (11-22)	9.1 ヶ月 (6.2-10.7)
MSI-H	15	46.7 %	未到達 (5.6-未到達)

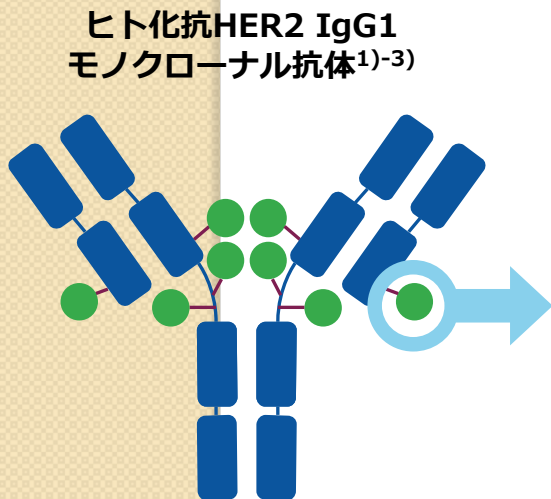
MSI-High 胃がんでは **ペムブロリズマブ** も推奨される。
しかし、一次治療でのニボルマブ使用が承認となった今、**一次治療でのニボルマブ使用例** は **パクリタキセル+ラムシルマブ** が 推奨

新しい 抗体薬物複合体 (ADC)

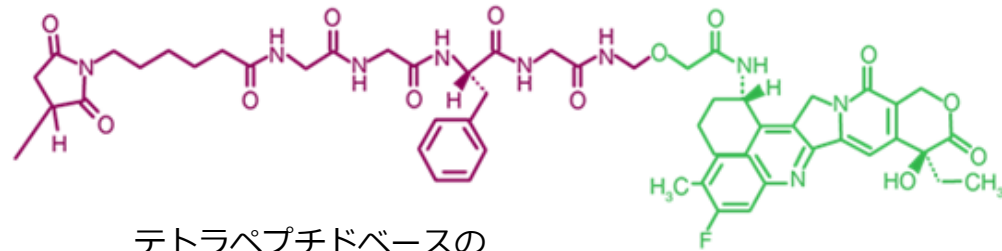
トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd)

: 3つのコンポーネントからなる抗体薬物複合体

- トラスツズマブと同じアミノ酸配列を持つヒト化抗HER2 IgG1モノクローナル抗体
- カンプトデシン誘導体であるトポイソメラーゼI阻害剤 (結合薬剤)
- テトラペプチドベースの切断可能なリンカー



デルクステカン¹⁾²⁾⁴⁾



テトラペプチドベースの
切断可能なリンカー

トポイソメラーゼI阻害剤 (DXd)

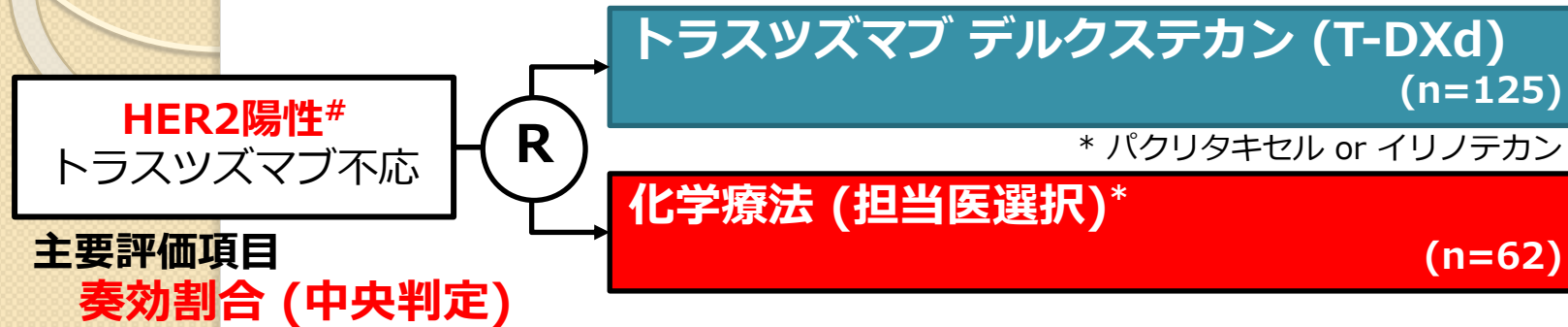
- 異なる作用機序を持った結合薬剤
- 結合薬剤の高い有効性
- 高い薬物-抗体比
- 結合薬剤の半減期が短い
- リンカー-結合薬剤の安定性
- 腫瘍選択的に切断可能なリンカー
- 膜透過性のある結合薬剤

1) Nakada T, et al. Chem Pharm Bull (Tokyo). **2019**; 67: 173-185. 2) Ogitani Y, et al. Clin Cancer Res. **2016**; 22: 5097-5108.

3) Trail PA, et al. Pharmacol Ther. **2018**; 181: 126-142. 4) Ogitani Y, et al. Cancer Sci. **2016**; 107: 1039-1046.

HER2陽性 (三次) : トラスツズマブ デルクステカン

[DESTINY-Gastric01 : 第II相]



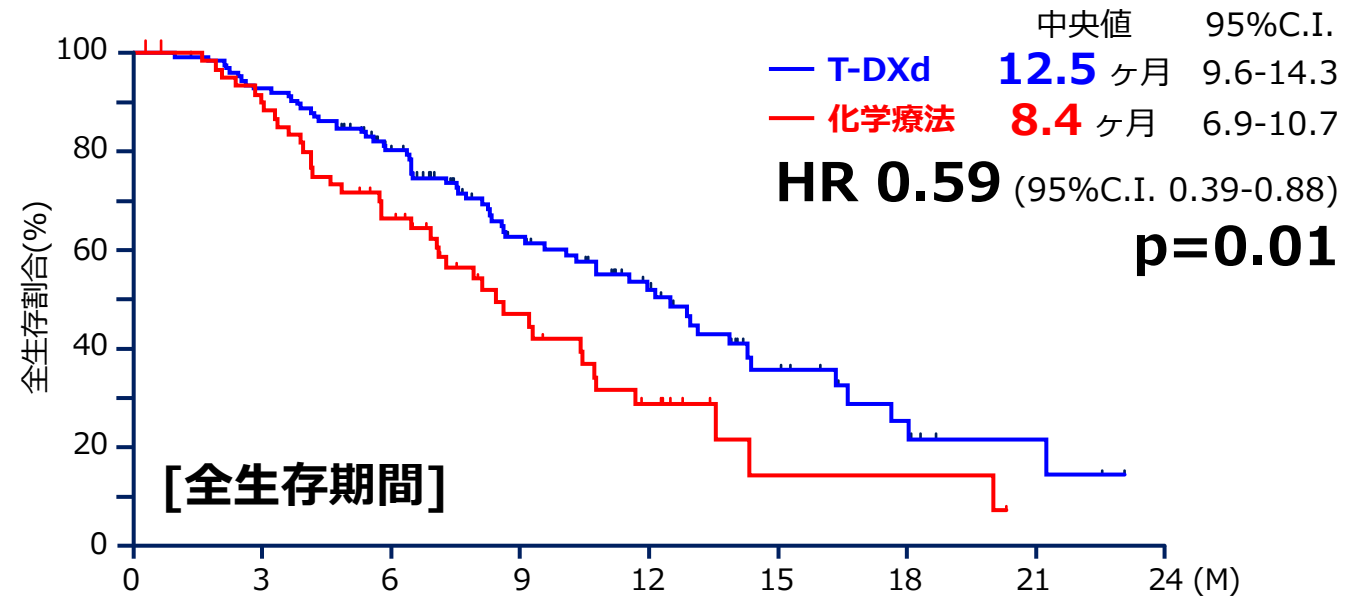
HER2陽性の
三次治療として
T-DXdが標準治療

*Confirmed	T-DXd (n=119)	化学療法 (n=56)
客観的奏効割合 (95%信頼区間)	51 % (42-61)	14 % (6-26)
p値	<0.001	

[無増悪生存期間]

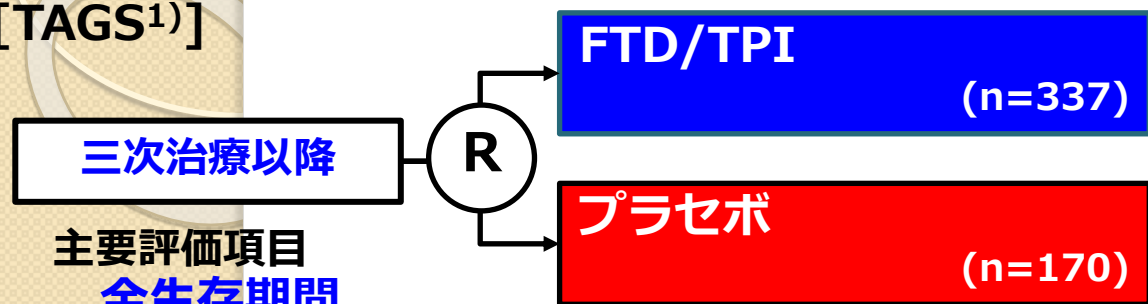
中央値 95%C.I.
T-DXd **5.6** ヶ月 4.3-6.9
化学療法 **3.5** ヶ月 2.0-4.3

HR **0.47** (95%C.I. 0.31-0.71)

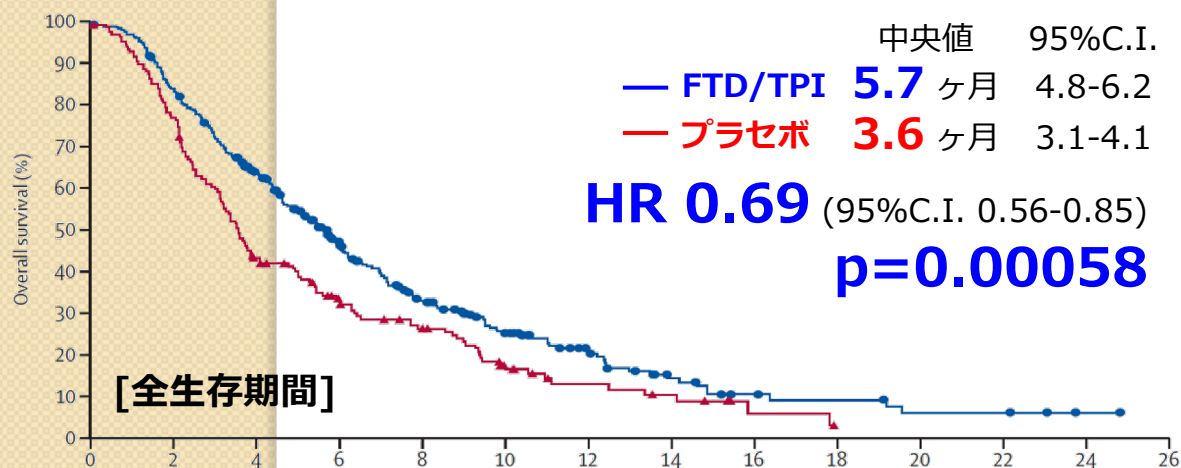


HER2陰性 (三次) : FTD/TPI, ニボルマブ, IRI

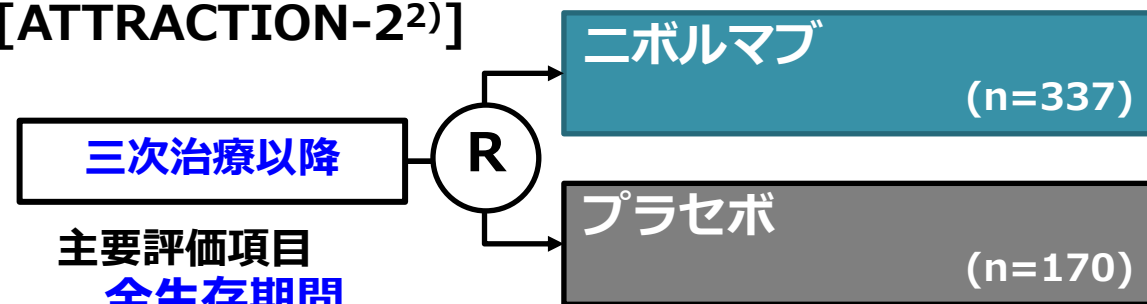
[TAGS¹⁾]



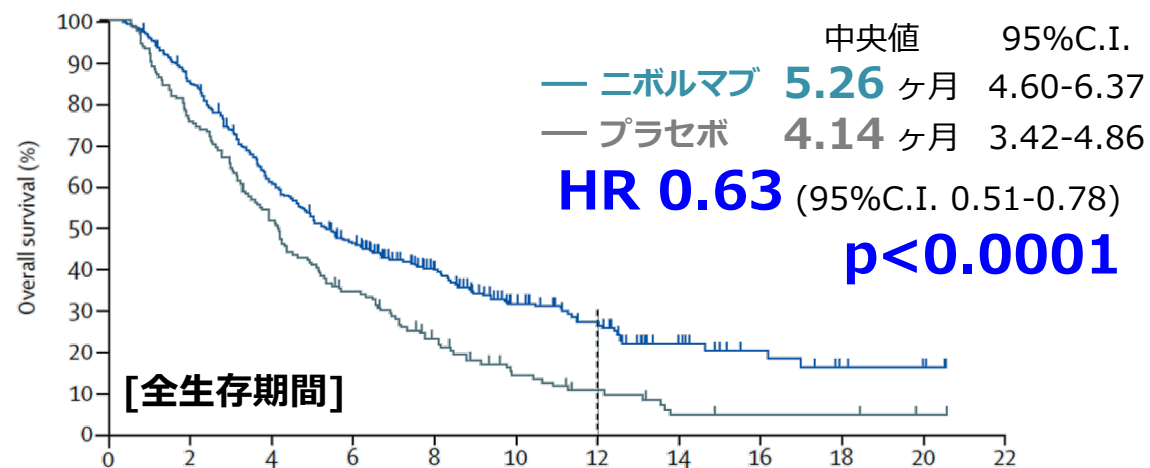
主要評価項目
全生存期間



[ATTRACTION-2²⁾]



主要評価項目
全生存期間



[WJOG4007³⁾]

	N	奏効割合	無増悪生存期間 (95%C.I.)	全生存期間 (95%C.I.)
イリノテカン	111	13.6 %	2.3 ヶ月 (2.2-3.1)	8.4 ヶ月 (7.6-9.8)
パクリタキセル	108	20.9 %	3.6 ヶ月 (3.3-3.8)	9.5 ヶ月 (8.4-10.7)