
解 説

胃がん化学療法の臨床開発と展望

門脇 重憲*

ゲノム解析技術の進歩に伴い、がんの理解もゲノム情報を中心として格段に進んでいる。胃がんにおいてもゲノム情報に基づく治療に期待が寄せられたが、現時点で特定の分子異常に対して有効な薬剤は HER2 高発現例に対するトラスツズマブのみである。最近になり、免疫チェックポイント阻害剤の有効性が示され、併用療法を中心に臨床開発が活発に進められている。高頻度マイクロサテライト不安定性、EB ウイルスや combined positive score などの PD-L1 発現を中心とした有効性バイオマーカーについても報告がされつつある。分子標的治療薬については、クローディン 18.2 などの新たな標的分子に対する薬剤開発とともに、HER2 についても抗体薬物複合体などの製剤改良によりあらためて治療標的として注目されている。

Clinical development and future prospects of chemotherapy for patients with advanced gastric cancer

Author : Shigenori Kadowaki; Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital

Abstract : With the progress of understanding of cancer centering on genome information, treatment based on genomic alterations has also been expected for advanced gastric cancer. However, the only effective drug for specific molecular abnormalities is trastuzumab for patients with HER2 positive advanced gastric cancer. Recently, the effectiveness of immune checkpoint inhibitors has been demonstrated, and clinical development is being actively promoted with a focus on combination therapies. Efficacy biomarkers such as microsatellite instability high, Epstein-Barr virus and combined positive score of PD-L1 have been reported. As for molecular targeted therapeutics, along with drug development for new target molecules such as claudin 18.2, HER2 is also an attracting attention as a therapeutic target again due to formulation improvements such as antibody drug conjugates.

*愛知県がんセンター 薬物療法部医長

(かどわき しげのり)

キーワード：胃がん、免疫チェックポイント阻害剤、分子標的治療薬、クローディン 18.2、HER2

はじめに

近年、次世代シーケンサーなどのゲノム解析技術が急速に進歩し、多くのがん種でゲノム情報に基づいた治療が可能となりつつある。一方、胃がんにおいては2011年にhuman epidermal growth factor receptor (HER) ファミリーであるHER2陽性進行胃がんに対してトラスツズマブが承認され、受容体型チロシンキナーゼを標的とした分子標的薬に期待されたが、現時点で有効性が証明できた薬剤はvascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2) を標的としたラムシルマブのみである。第2相試験の結果から期待されたmesenchymal epithelial transition (MET) タンパク高発現例に対する抗HGF抗体薬リロツムマブ、前臨床試験で期待されたfibroblast growth factor (FGFR) 増幅例に対するFGFR阻害剤AZD4575、HER2標的薬であるトラスツズマブ・エムタンシン (T-DM1) やラパチニブなど多くの薬剤が有効性を示すことができず、分子標的薬の開発は厳しい状況であった。このような状況の中、2017年に免疫チェックポイント阻害剤である抗programmed cell death 1 (PD-1) 抗体ニボルマブの有用性が示され、免疫チェックポイント阻害剤を中心とした臨床開発が活性化している。その他にも細胞間密着結合における膜貫通タンパク claudin-18 (CLDN18.2) などが新たな標的分子として注目されており、臨床開発が進められている。本稿では、胃がんに対する化学療法の臨床開発状況と今後の展望について概説する。

1. 胃がんに対する標準治療

これまでに行われた臨床試験の結果をもとに、胃癌治療ガイドライン(2018年、第5版)において推奨されている化学療法レジメンを図1に示す¹⁾。1次治療はフッ化ピリミジン+プラチナ併用療法であり、HER2陽性の場合、さらにトラスツズマブを併用する。immunohistochemistry (IHC) 3+ または fluorescence in situ hybridization (FISH) 陽性の進行胃がん (HER2陽性胃がん) を対象に、1次治療として化学療法に対するトラスツズマブのOS上乗せ効果を検証する第3相試験 (ToGA) の結果、トラスツズマブ併用群で有意に良好 (中央値11.1ヵ月 vs. 13.8ヵ月、ハザード比0.74、95%信頼区間0.60-0.91、P=0.0046) であった。HER2高発現例 (IHC2+かつFISH陽性またはIHC3+) においてさらにOS延長効果 (中央値11.8ヶ月 vs. 16.0ヶ月、ハザード比0.65、95%信頼区間0.51-0.83) が示されている²⁾。これらの薬剤の治療に対して不応または不耐となった場合、2次治療としてパクリタキセル+プラセボ併用療法とパクリタキセル+ラムシルマブ併用療法を比較した第3相試験 (RAINBOW) の結果、ラムシルマブ併用群が無増悪生存期間 (PFS: progression-free survival) および全生存期間 (OS: overall survival) を有意に延長したことからパクリタキセル+ラムシルマブ併用療法が推奨されている³⁾。3次治療においてはニボルマブとプラセボを比較した第3相試験 (ATTRACTION-02) の結果、ニボルマブによるOS延長効果が検証されており⁴⁾、3次治療以降の標準治療として推奨されてい

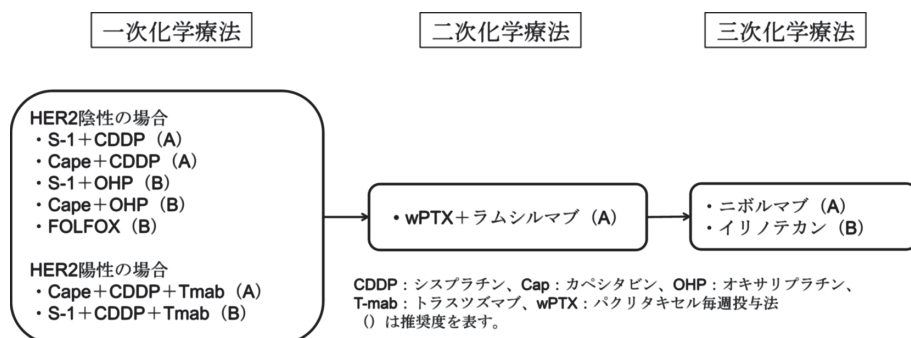


図1 胃癌ガイドラインで推奨されている化学療法レジメン

る。また、2次治療においてイリノテカンとパクリタキセルを比較した第3相試験(WJOG4007)の結果、イリノテカンのOSにおける優越性は示されなかったが、両群のOSは良好であり、3次治療以降割合がパクリタキセル群で89%(イリノテカン使用が74%)、イリノテカン群で71%(タキサン使用が60%)と高かった⁵⁾。この結果から2次治療でパクリタキセル施行後に3次治療以降にイリノ

テカンを使用することも推奨されている。

2. 最近の臨床試験データ

上記のガイドラインの根拠となった、もしくはガイドライン発出後に報告された主な第3相臨床試験の結果を表1(殺細胞薬)および表2(分子標的治療薬)に示す。

a) 1次治療

表1 殺細胞薬の主な第3相臨床試験

治療ライン	臨床試験	治療群	主要評価項目	中央(月)	ハザード比[95% CI]	P値
1	SPIRITS	S-1	OS	11.0	-	0.04
		S-1+シスプラチン		13.0	0.77 [0.61-0.98]	
	G-SOX	S-1+シスプラチン	OS*	13.1	-	-
		S-1+オキサリプラチン		14.1	0.96 [0.80-1.14]	
	JCOG1013	S-1+シスプラチン	OS	15.3	-	0.47
		S-1+シスプラチン+ドセタキセル		14.2	0.99 [0.85-1.16]	
2	SOLAR	S-1+シスプラチン	OS	15.1	-	0.039
		TAS118+オキサリプラチン		16.0	0.83 [0.69-0.99]	
	WJOG4007	パクリタキセル	OS	9.5	-	0.38
		イリノテカン		8.4	1.13 [0.86-1.49]	
		パクリタキセル	OS*	10.9	-	
		ナブパクリタキセル(3週投与法)		10.3	1.06 [95%CI; 0.87-1.31]	
3以降	TAGS	ナブパクリタキセル(毎週投与法)		11.1	0.97 [97.5%CI; 0.76-1.23]	0.062
		プラセボ	OS	3.6	-	0.0085
3以降	TAGS	トリフルリジン・チピラシル		5.7	0.69 [0.56-0.85]	<0.001

*非劣性デザイン

Positive試験は下線で示す。

表2 分子標的薬(免疫チェックポイント阻害剤含む)の主な第3相臨床試験

治療ライン	標的分子	臨床試験	治療群	主要評価項目	中央（月）	ハザード比 [95% CI]	P値
1	HER1 (EGFR)	EXPAND	カベシタビン+シスプラチン (XP)	PFS	5.6	-	0.32
			XP+セツキシマブ		4.4	1.09 [0.92-1.29]	
		REAL-3	エビルピシン+オキサリプラチン+カベシタビン (EOX)	OS	11.3	-	0.013
		EOX+パニツムマブ		8.8	1.37 [1.07-1.76]		
	HER2	ToGA	5-FU+シスプラチン (FP)/XP	OS	11.1	-	0.0046
			FP/XP+トラスツズマブ		13.8	0.74 [0.60-0.91]	
		LOGIC	カベシタビン+オキサリプラチン (CapeOx)+プラセボ	OS	10.5	-	0.349
			CapeOx+ラパチニブ		12.2	0.91 [0.73-1.12]	
		JACOB	XP+トラスツズマブ+プラセボ	OS	14.2	-	0.057
		XP+トラスツズマブ+ペルツズマブ		17.5	0.84 [0.71-1.00]		
	VEGF	AVAGAST	XP+プラセボ	OS	10.2	-	0.100
	VEGFR2	RAINFALL	XP+ペバシズマブ		12.1	0.87 [0.73-1.03]	
			XP+プラセボ	PFS	5.4	-	0.01
			XP+ラムシルマブ		5.7	0.75 [0.61-0.94]	
HGF	RILOMET-1	エビルピシン+シスプラチン+カベシタビン (ECX)+プラセボ	OS	11.5	-	0.021	
		ECX+リロツムマブ		9.6	1.36 [1.05-1.75]		
MET	METGastric	5-FU/レボホリナート+オキサリプラチン (mFOLFOX6)+プラセボ	OS	11.3	-	0.244	
		mFOLFOX6+オナルツズマブ		11.0	0.82 [0.59-1.15]		
2	HER2	TyTAN	FP/XP+プラセボ	OS*	11.1	-	0.046
			FP/XP+ペムブロリズマブ		12.5	0.85 [0.70-1.03]	
		ペムブロリズマブ		10.6*	0.91 [0.69-1.18]		
	GATSBY	タキサン系薬	OS	8.9	-	0.104	
			トラスツズマブ・エムタンシン		11.0		0.84 [0.64-1.11]
	VEGFR2	RAINBOW	パクリタキセル+プラセボ	OS	7.9	-	0.859
パクリタキセル+ラムシルマブ				8.6	1.15 [0.87-1.51]		
PARP	GOLD	パクリタキセル+プラセボ	OS	7.4	0.807	0.017	
		パクリタキセル+オラパリブ		9.6	[0.68-0.96]		
3以降	PD-1 (CPS ≥1)	KEYNOTE-061	パクリタキセル	OS	6.9	-	0.026
			パクリタキセル+オラパリブ		8.8	0.79 [97.5%CI; 0.63-1.00]	
	mTOR	GRANITE	パクリタキセル	OS	8.3	-	0.042
			ペムブロリズマブ		9.1	0.82 [0.66-1.03]	
	VEGFR2	ANGEL	パクリタキセル	OS	8.9	-	0.124
			エベロリムス		11.0	0.84 [0.64-1.11]	
PD-1	ATTRACTION-2	プラセボ	OS	5.1	-	0.485	
		ニボルマブ		5.8	0.93 [0.74-1.15]		

*非劣性デザイン

Positive試験は下線で示す。

1次治療に関しては、JCOG1013試験の結果、S-1 + シスプラチンにドセタキセルを上乗せする意義は検証されなかったが⁶⁾、S-1とロイコボリンの合剤であるTAS118 + オキサリプラチン併用療法と標準治療のひとつであるS-1 + シスプラチン併用療法の第3相比較試験(SOLAR)の結果、前者のOSにおける優越性が検証され、今後標準治療のひとつとなる可能性がある⁷⁾。分子標的治療薬についてもHERファミリーであるHER1 (EGFR) やHER2を標的とした薬剤開発が行なわれてきたが、トラスツズマブを除いてOSの上乗せを示すことができなかった(表2)。2次治療においてOS延長効果を示しているラムシルマブの有効性を検証した第3相試験(RAINFALL)においても、主要評価項目であるPFSは延長したが、OS (中央値10.7 vs. 11.2ヵ月、ハザード比0.962、95%信頼区間0.801-1.156、 $P=0.6757$)の延長は認めなかった⁸⁾。

一方で免疫チェックポイント阻害剤については有望な結果が報告されている。2019年の米国臨床腫瘍学会において、combined positive score (CPS) 1以上の患者を対象に化学療法 + プラセボ併用療法を対照群としてペムブロリズマブ単剤もしくは併用療法の有効性を検証する第3相試験(KEYNOTE-062)の結果が報告された⁹⁾。化学療法 + ペムブロリズマブ併用療法のOSにおける優越性はCPS1以上(中央値11.1 vs. 12.5ヵ月、ハザード比0.85、95%信頼区間0.70-1.03、 $P=0.046$)およびCPS10以上(中央値11.1 vs. 12.3ヵ月、ハザード比0.85、95%信頼区間0.62-1.17、 $P=0.158$)いずれのグループにおいてもOS延長効果を示すことができなかった(図2A)。ペムブロリズマブ単剤については、OSにおける非劣性(中央値11.1 vs. 10.6ヵ月、ハザード比0.91、95%信頼区間0.69-1.18、非劣性マージン1.2)が示された(図2B)。しかし、 Kaplan-Meier 曲線は途中で交差しており、長期成績についてはペムブロリズマブが良好であるものの短期成績が不良であることから、CPS(1以上)はペムブロリズマブのバイオマーカーとしては不完全であることが示唆された。さ

らに2019年の欧州臨床腫瘍学会で高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)を有するサブグループの結果が報告された。ペムブロリズマブとの比較においてCPS 1以上のOS (中央値8.5ヵ月 vs. 未達、ハザード比0.29、95%信頼区間0.11-0.81)およびCPS 10以上のOS (中央値13.6ヵ月 vs. 未達、ハザード比0.21、95%信頼区間0.06-0.83)ともにペムブロリズマブが良好な成績であった¹⁰⁾。また、標準化学療法 + ペムブロリズマブとの比較においても同様に、CPS 1以上のOS (中央値8.5ヵ月 vs. 未達、ハザード比0.37、95%信頼区間0.14-0.97)およびCPS 10以上のOS (中央値13.6ヵ月 vs. 未達、ハザード比0.26、95%信頼区間0.07-0.99)ともにペムブロリズマブで良好な成績であったものの上乗せ効果はペムブロリズマブ単独と同等であった。この結果から、MSI-Hを有する場合、初回治療としてペムブロリズマブ単剤もしくは併用療法が治療選択肢になりうること、ペムブロリズマブに化学療法を上乗せする意義は乏しいことが示唆されている。

b) 2次治療

2次治療において有効性が示されている分子標的治療薬は前述の通り、ラムシルマブのみである。HER2、Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)、PD-1を標的とする薬剤の臨床試験が行われたものの有効性を示すことができなかった(表2)。PARPはDNA損傷修復に関わる分子であり、PARP阻害薬であるオラパリブはBRCA変異を有する乳がんや卵巣がんに対する有効性が報告されている。2次治療としてパクリタキセルに対するオラパリブの上乗せ効果を検討するランダム化第2相試験の結果、主要評価項目のPFSに関しては有意な差を認めなかったが(中央値3.55ヶ月 vs. 3.91ヶ月、ハザード比0.80)、OSは併用群が有意に良好(中央値8.3ヶ月 vs. 13.1ヶ月、ハザード比0.56、80%信頼区間0.35-0.87、 $P=0.01$)であった¹¹⁾。さらにATMはDNAの損傷に反応しDNA損傷応答機構を活性化させる蛋白質であるが、ATM低発現例でさらにOS上乗せが示唆された(中央値8.2ヶ月 vs. 未到達、ハザード比0.35、

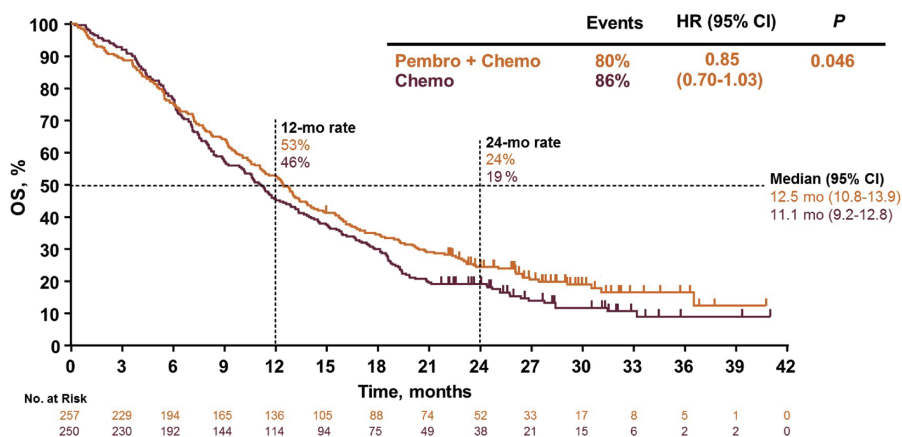
80%信頼区間0.22-0.56, $P=0.002$)。この結果から治療効果に期待されたが、プラセボ対照第3相試験(GOLD)の結果、オラパリブ併用群で有効性が示唆されたものの、統計学的に有意なOS延長を認めなかった¹²⁾。

PD-1抗体ペムブロリズマブとパクリタキセルを比較する第3相試験(KEYNOTE-061)の結果、CPS1以上の患者において、主要評価項目であるPFS(中央値4.1ヵ月 vs. 1.5ヵ月、ハザード比1.27、95%信頼区間1.03-1.57)およびOS(中央値8.3ヵ月 vs. 9.1ヵ月、ハザード比0.82、95%信頼区間

0.66-1.03)ともに改善することができなかった¹³⁾。一方、MSI-Hを有するサブグループでの奏効割合(16.7% vs. 46.7%)とOS(中央値8.1ヵ月 vs. 未達、ハザード比0.42、95%信頼区間0.13-1.31)、CPS10以上でのOS(中央値8.0ヵ月 vs. 10.4ヵ月、ハザード比0.64、95%信頼区間0.41-1.02)においてペムブロリズマブが良好な成績を示しており、CPS10やMSI-Hはペムブロリズマブの有効性のバイオマーカーになり得ることが示唆されている。

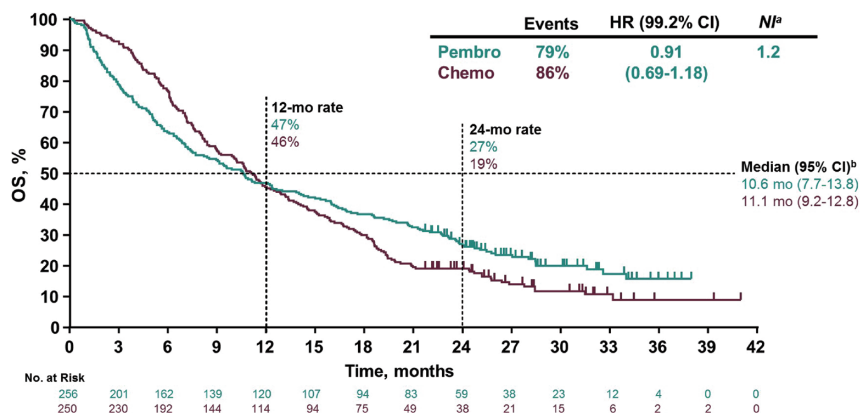
VEGF/VEGFR経路は制御性T細胞(Treg)、M2マクロファージや骨髄由来免疫抑制細胞

A ペムブロリズマブ＋標準化学療法 vs. 標準化学療法



Data cutoff: March 26, 2019.

B ペムブロリズマブ vs. 標準化学療法



^aNI, non-inferiority margin; ^bHR (95% CI) = 0.91 (0.74-1.10), $P = 0.162$ for superiority of P vs C; Data cutoff: March 26, 2019.

図2 KEYNOTE-062試験のOS結果(CPS1以上)

(MDSC)などの免疫抑制細胞の誘導や樹状細胞の成熟阻害や機能抑制に関与することが知られている¹⁴⁾。同経路を阻害することにより免疫学的に腫瘍微小環境を改善することにより免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強することが示唆されており、多くのがん種で併用療法の開発が進められている。2次治療においてラムシルマブ+ニボルマブ併用療法の第1/2相試験の結果、奏効割合26.7%、PFS中央値2.89ヶ月、OS中央値17.05ヶ月と有望な結果が報告されている¹⁵⁾。さらにパクリタキセル+ラムシルマブ+ニボルマブ併用療法の第1/2相試験も報告されており、奏効割合37.2%、PFS中央値5.1ヶ月と有望な結果が得られており¹⁶⁾、今後の治療開発に期待される。

b) 3次治療以降

3次治療以降においてmammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤やVEGFR2阻害剤アパチニブの有効性を検証する臨床試験が行われたが、いずれも失敗に終わっている(表2)。3次治療において初めてOS延長を証明した薬剤は先述したニボルマブであり、ATTRACTION-2試験の結果、PFS(中央値1.45ヵ月 vs. 1.61ヵ月、ハザード比0.63、95%信頼区間0.51-0.78)およびOS(中央値4.14ヵ月 vs. 5.26ヵ月、ハザード比0.60、95%信頼区間0.49-0.75)の有意な延長を示している⁴⁾。さらに2レジメンの治療歴を有する患者を対象にプラセボ対照のトリフルリジン・チビラシルの第3相試験(TAGS)の結果、OS延長(中央値3.6ヵ月 vs. 5.7ヵ月、ハザード比0.69、95%信頼区間0.56-0.85)が検証され¹⁷⁾、薬事承認に至っている(表1)。

先述したVEGF/VEGFR経路に加えて、RETやRAF遺伝子は下流のMAPK経路やJAK1/2-STAT1経路を介して免疫抑制に関与するため、レゴラフェニブなどのマルチキナーゼ阻害剤(VEGFR、B-RAF、RET、KITなど)も免疫チェックポイント阻害剤との併用療法は有望と考えられている¹⁸⁾。標準治療不能・不耐の胃がん、大腸がんを対象に行われたレゴラフェニブ+ニボルマブの第1b相試験の結果、胃がんコホートにおいて

奏効割合44%と極めて有望な結果が報告されており¹⁹⁾、今後の臨床開発に期待される。

3. 今後の期待される治療と展望

a) 免疫チェックポイント阻害剤

前述のKEYNOTE-062試験の結果、1次治療において免疫チェックポイント阻害剤のOS延長効果は示されなかったが、標準化学療法をオキサリプラチンベースとしてニボルマブの生存延長効果を検証する2つの大規模な第3相試験(ATTRACTION-4/CheckMate-649)は症例集積が終了し、結果が期待される。また、HER2陽性胃がんを対象に標準化学療法にベムプロリズマブの上乗せ効果を検証する第3相試験(KEYNOTE-811)も進行中である。

b) 抗HER2 ADC

前述の通り、ラパチニブ、トラスツズマブ・エムタンシン、ペルツズマブなど多くの薬剤が臨床開発されたが、有効性を示すことができなかった。このような状況の中、製剤改良により有望な薬剤が登場している。HER2に対する抗体薬物複合体であるトラスツズマブ・デルクステカン(DS-8201)はトラスツズマブにペイロードとしてトポイソメラーゼI阻害剤であるエキサテカン誘導体が安定したリンカーを介して結合した薬剤で、薬物抗体比が7~8と高く、バイスタンダー効果によりHER2低発現腫瘍にも有効であるとされている。第1相試験の胃がんコホートの結果、治療歴を有するHER2陽性例おける奏効割合43.2%(19/44)と有望な結果を示した²⁰⁾。現在、3次治療以降のHER2陽性胃がんを対象に化学療法を対照とするランダム化第2相試験(DESTINY-Gastric01)の登録が終了し、その結果が期待されている。

c) 抗クロードイン(CLDN) 18.2抗体

クロードイン(CLDN) 18.2は細胞間密着結合に関わるたんぱく質である。ゾルベツキシマブはCLDN 18.2に対するIgG1キメラモノクローナル抗体である。1次治療においてCLDN 18.2陽性(腫瘍細胞の40%以上で中~強陽性)進行胃がんを対

象として、標準化学療法（エピルビシン＋オキサリプラチン＋カペシタビン）と標準化学療法＋ゾルベツキシマブを比較するランダム化第2相試験（FAST）の結果、主要評価項目であるPFS（中央値4.8ヵ月 vs. 7.9ヵ月、ハザード比0.47、95%信頼区間0.31-0.70）は併用群で有意に良好であり、OS（中央値8.4ヵ月 vs. 13.2ヵ月、ハザード比0.51、95%信頼区間0.36-0.73）に関しても良好な成績を示した²¹⁾。この有望な結果により、1次治療のCLDN 18.2陽性（腫瘍細胞の75%以上で中～強陽性）進行胃がんを対象に2つの第3相試験（GLOW、Spotlight）が進行中である。

おわりに

胃がんにおいてはこれまでに多くの分子標的治療薬の臨床試験が失敗に終わったが、最近になり免疫チェックポイント阻害剤やトリフルリジン・チピラシルの有効性が示され、さらに免疫チェックポイント阻害は併用療法としていくつかの有望な結果が示されつつある。新たな標的分子CLDN18.2に対する標的治療薬の開発も進められており、今後の治療開発が大いに期待される。

COI disclosure

講演料：日本イーライリリー、中外製薬、小野薬品工業、エーザイ、メルク、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ、バイエル薬品

治験研究費（施設：愛知県がんセンター）：イーライリリー、大鵬薬品工業、小野薬品工業、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ

【文献】

- 1) 胃癌治療ガイドライン 医師用2018年1月改訂 第5版、胃癌学会編、金原出版
- 2) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric cancer. *Lancet* 2010; 376 : 687-97.
- 3) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW) : a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 : 1224-35.
- 4) Kang, YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390 : 2461-71.
- 5) Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31 : 4438-44.
- 6) Yamada Y, Boku N, Mizusawa J, et al. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013) : an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4 : 501-10.
- 7) Kang Y, Chin K, Chung H, et al. A phase III study of TAS-118 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR study) . *Ann Oncol* 2019; 30 (suppl_4) : Abstract LBA-003.
- 8) Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL) : a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20 : 420-35.
- 9) Tabernero J, Van Cutsem E, Bang Y-J, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (suppl; abstr LBA4007) .
- 10) Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Pembrolizumab

- with or without chemotherapy vs chemotherapy in patients with advanced G/GEJ cancer (GC) including outcomes according to microsatellite instability-high (MSI-H) status in KEYNOTE-062. *Ann Oncol* 2019; 30 (suppl_5) : Abstract LBA44.
- 11) Bang YJ, Im SA, Lee KW, et al. Randomized, double-blind phase II trial with prospective classification by ATM protein level to evaluate the efficacy and tolerability of olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33 : 3858-65.
- 12) Bang YJ, Xu RH, Chin K, et al. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD) : a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 : 1637-51.
- 13) Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061) : a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392 : 123-33.
- 14) Motz GT, Coukos G. The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales. *Nat Rev Immunol* 2011; 11 : 702-11.
- 15) Hara H, Shoji H, Takahari T, et al. Phase I/II study of ramucirumab plus nivolumab in patients in second line treatment for advanced gastric adenocarcinoma (NivoRam study). *J Clin Oncol* 2019; 37 (suppl; abstr 129).
- 16) Kadowaki S, Izawa N, Minashi K, et al. Multicenter phase I/II study of nivolumab combined with paclitaxel plus ramucirumab as the second-line treatment in patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (suppl_4) : Abstract SO-001.
- 17) Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 : 1437-48.
- 18) Wu RY, Kong PF, Xia LP, et al. Regorafenib promotes antitumor immunity via inhibiting PD-L1 and IDO1 expression in melanoma. *Clin Cancer Res.* 2019; 25 : 4530-41.
- 19) Hara H, Fukuoka S, Takahashi N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced colorectal or gastric cancer: an open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603). *Ann Oncol* 2019; 30 (suppl_4) : Abstract SO-007.
- 20) Shitara K, Iwata H, Takahashi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase I study. *Lancet Oncol* 2019; 20 : 827-36.
- 21) Al-Batran SE, Schuler MH, Zvirbulis Z, et al. FAST: an international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr LBA4001).