

症例報告

PaclitaxelとRamucirumabの併用療法により 長期病勢コントロールが可能であった高齢者再発胃癌の1例

小西 智規, 小菅 敏幸*, 窪田 健, 岡本 和真, 庄田 勝俊
有田 智洋, 小西 博貴, 森村 玲, 村山 康利, 塩崎 敦
栗生 宜明, 生駒 久視, 中西 正芳, 藤原 斉, 大辻 英吾

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器外科学

Chemotherapy with Paclitaxel and Ramucirumab for an Octogenarian with Recurrent Gastric Cancer: A CASE REPORT

Tomoki Konishi, Toshiyuki Kosuga, Takeshi Kubota, Kazuma Okamoto, Katsutoshi Shoda,
Tomohiro Arita, Hiroataka Konishi, Ryo Morimura, Yasutoshi Murayama, Atsushi Shiozaki,
Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Masayoshi Nakanishi, Hitoshi Fujiwara and Eigo Otsuji

*Department of Digestive Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

症例は85歳, 男性. 胃癌, S状結腸癌に対して腹腔鏡下幽門側胃切除, S状結腸切除術を施行したところ, 胃癌はT2N2M1 (LYM: 腹部大動脈周囲リンパ節) Stage IV, S状結腸癌はT2N0M0 Stage Iの最終診断であった. 胃癌に対してS-1による術後補助化学療法を行ったが, 10ヵ月目に腹部大動脈周囲リンパ節再発を認めたため, 一次化学療法としてS-1 + Docetaxel (1年6ヵ月間) を, 二次化学療法としてCPT-11 + Cisplatin (1年8ヵ月間) を施行したが不応となり, 三次化学療法としてPaclitaxel (PTX) + Ramucirumab (Rmab) を行った. 有害事象として好中球減少 (Grade 3), 血小板減少 (Grade 2), 蛋白尿 (Grade 2), 高血圧症 (Grade 2) を認めたが, PTXならびにRmabの投与間隔を延長することでこれらは軽快し, 1年5ヵ月間もの投与継続と病勢コントロールが可能であった. PTX + Rmab療法は, 有害事象に注意すれば高齢者に対しても長期投与が可能であり, 再発胃癌に対する有用なレジメンとなり得る.

キーワード: 胃癌, 高齢者, 化学療法, Ramucirumab.

Abstract

A male in his eighties underwent laparoscopic gastrectomy for gastric cancer and laparoscopic sig-

平成30年2月27日受付 平成30年4月24日受理

*連絡先 小菅敏幸 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地
toti-k@koto.kpu-m.ac.jp

moidectomy for sigmoid colon cancer, and the final diagnosis was T2N2M1 (LYM: Paraaortic lymph nodes) Stage IV for gastric cancer, and T2N0M0 Stage I for sigmoid colon cancer. Although postoperative adjuvant chemotherapy with S-1 was performed to reduce the risk of recurrent gastric cancer, lymph node recurrence was found in the paraaortic lymph nodes 10 months after surgery. Therefore, he was treated with S-1 + docetaxel as first-line chemotherapy for 18 months, and with CPT-11 + cisplatin as second-line chemotherapy for 20 months. However, his recurrent gastric cancer became refractory to these chemotherapeutic regimens, and third-line chemotherapy with paclitaxel (PTX) and ramucirumab (Rmab) was started. Although some adverse events (AEs), such as Grade 3 neutropenia, Grade 2 thrombocytopenia, Grade 2 proteinuria and Grade 2 hypertension, were observed, the prolongation of the PTX and Rmab administration interval reduced the occurrence of these AEs, and his recurrent gastric cancer has been well controlled for 17 months. Chemotherapy with PTX and Rmab may be a useful regimen for recurrent gastric cancer, even in octogenarians, due to its feasibility and efficacy.

Key Words: Gastric cancer, Octogenarian, Chemotherapy, Ramucirumab.

はじめに

切除不能進行・再発胃癌の予後は不良であり、分子標的治療薬を含む新規化学療法の開発が進められている。最近、二次化学療法において、血管内皮細胞増殖因子受容体2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2: VEGFR-2) に対するIgG1完全ヒト型モノクローナル抗体であるRamucirumab (Rmab)の使用が可能となった。しかしながら、高齢者に対するRmab投与の安全性や有効性についての検討は十分ではない。今回われわれは、再発胃癌の三次化学療法としてRmabを使用し、長期の病勢コントロールが可能であった高齢者の1例を経験したので報告する。

なお、本文中の記載は第15版胃癌取り扱い規約¹⁾、第5版胃癌治療ガイドライン²⁾、第8版大腸癌取り扱い規約³⁾、RECISTガイドライン⁴⁾、CTCAE⁵⁾に準じて記載した。

症 例

患者：85歳（三次治療開始時） 男性

主訴：なし

既往歴：高血圧症，前立腺肥大症，虫垂炎手術

現病歴：2012年，検診の上部，下部消化管内視鏡検査で胃体下部から胃角部に0-IIc病変，S状結腸に2型病変を認め，生検結果はそれぞれ

低分化管状腺癌，中分化管状腺癌であった。腹部CT検査では，胃およびS状結腸の領域リンパ節に腫大を認めなかったが，領域外リンパ節（腹部大動脈周囲）に腫大を認めた。しかしながら，PET-CT検査では同腫大リンパ節へのFDGの異常集積を認めず，癌の転移は否定的と考えられた。以上より，胃癌 T2N0M0 cStage I，S状結腸癌 T2N0M0 cStage Iの術前診断のもと，腹腔鏡下に幽門側胃切除・D2，S状結腸切除・D3を施行した²⁾⁶⁾⁷⁾。S状結腸切除の際，術前CTで腫大を指摘されていた腹部大動脈周囲リンパ節も視認できたため，転移の有無を確認する目的で同時に切除した。

病理組織学的所見：胃癌はM，Less，Type 0-IIc，45×23 mm，por2，pT2 (mp)，int，INFb，ly3，v3，pN2 (5/53: No. 1, 3)，pPM0，pDM0，HER2陰性，S状結腸癌はS，Type2，35×32 mm，pT2 (mp)，int，INFb，ly1，v1，pN0 (0/17)，pPM0，pDM0であった。一方，同時に切除した腹部大動脈周囲リンパ節には分化の低い腺癌の転移を認め (2/6)，免疫組織染色 {胃癌原発巣：CK (Cytokeratin) 7+，CK20 (focal+)，大腸癌原発巣：CK7-，CK20+，腹部大動脈周囲リンパ節：CK7+，CK20 (focal+)}により胃癌の転移と診断された。以上の結果から，胃癌はT2N2M1 (LYM) Stage IV，S状結腸癌はT2N0M0 Stage Iの最終診断と

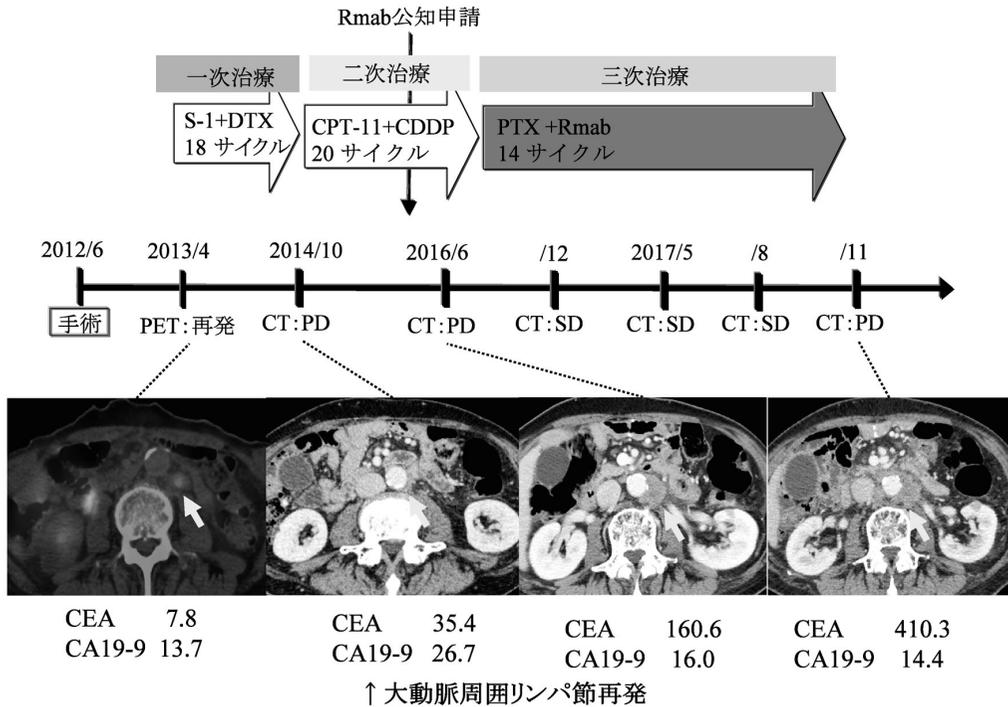


図1：術後経過

DTX：Docetaxel, CPT-11：Irinotecan, CDDP：Cisplatin, PTX：Paclitaxel, Rmab：Ramucirumab, PET：Positron emission tomography, CT：Computed tomography, PD：Progressive Disease, SD：Stable Disease

なった。

術後経過（図1）：胃癌はStage IVであるものの肉眼的な遺残は明らかでないことから（R0），術後1年間を目標にS-1（100 mg/body/day；2週間投与，1週間休薬）による術後補助化学療法を開始した。しかし，術後10ヵ月目のPET-CT検査で，前回切除した腹部大動脈領域のリンパ節へのFDG集積を認め，胃癌のリンパ節再発と診断した。一次化学療法としてS-1 + Docetaxel（DTX）併用療法（S-1：100 mg/body/day；2週間投与 + DTX：40 mg/m²；3週に1回投与）を18サイクル（1年6ヵ月間）施行したが（最良効果判定：Stable Disease（SD）），術後2年4ヵ月目の腹部CT検査で同領域リンパ節の増大を認めPD（Progressive Disease）と判断した。そこで，二次化学療法としてCPT-11 + Cisplatin（CDDP）併用療法（CPT-11：60 mg/m²，

CDDP：30 mg/m²；3週に1回投与）を20サイクル（1年8ヵ月）施行したが（最良効果判定：SD），術後4年目の腹部CT検査で同部位のさらなる増大を認めた（PD）。そのため，三次化学療法としてPaclitaxel（PTX） + Rmab併用療法（PTX：80 mg/m²；第1，8，15日投与 + Rmab：8 mg/kg；第1，15日投与，4週1サイクル）を開始した。本症例における，化学療法開始時の身体情報，血液検査所見を図2に，PTX + Rmab投与方法と有害事象の推移を図3に示す。投与1サイクル目からGrade 3の好中球減少を認めたため，3サイクル目以降からPTXの投与間隔を4週間として継続することとした。Grade 2の蛋白尿を認めたため，Rmabも4週間に1回の投与に変更した。その他の有害事象として，血小板減少（Grade 2），高血圧症（Grade 2），下腿浮腫（Grade 1），口内炎

	初診時	一次治療開始時	二次治療開始時	三次治療開始時
身長 (cm)	171.0	169.0	169.0	169.0
体重 (kg)	61.0	59.0	54.0	56.0
体表面積 (m ²)	1.71	1.68	1.61	1.64
ECOG PS	0	1	1	1
血液検査				
ALB (g/dL)	4.1	4.0	3.7	3.6
ALT (IU/L)	21	28	26	25
AST (IU/L)	12	13	13	13
T-Bil (mg/dL)	1.35	1.27	1.66	0.96
BUN (mg/dL)	10.0	14.1	11.0	10.5
CRE (mg/dL)	0.79	0.63	0.65	0.70
eGFR	70.9	90.8	87.1	80.1
WBC (×10 ³ /μL)	4.4	3.2	3.7	3.1
Neut (×10 ³ /μL)	2.8	2.0	2.4	1.7
HGB (g/dL)	13.3	11.7	11.0	11.0
HCT (%)	39.1	33.8	35.6	34.3
PLT (×10 ⁴ /μL)	14.2	12.8	13.3	11.3
CEA (ng/mL)	12.4	7.8	35.4	160.6
CA19-9 (U/mL)	21.5	13.7	26.7	16.0

図2：化学療法開始時の身体情報，血液検査所見

(Grade 1)，食思不振 (Grade 1) も認めたが，血小板減少，口内炎や食思不振はPTX投与期間の延長で，高血圧症は降圧薬の内服により，下腿浮腫は利尿薬の内服により軽快した。CT検査により再発病変（腹部大動脈周囲リンパ節）の増悪を認めたため後治療に移行したが，PTXとRmabの併用療法により1年5ヵ月もの期間，再発胃癌の病勢コントロールが可能であった。尚，PTXを長期間使用したが，自験例では神経毒性を認めなかった。現在は四次治療を行っているが，開始2ヵ月目のCTで腹部大動脈周囲リンパ節再発のさらなる増悪と，多発肝転移の出現を認めている。

考 察

日本は世界有数の高齢化社会であり，総人口1億2676万6千人に対して，65歳以上が3498万2千人，85歳以上は538万5千人と報告されている（2017年6月1日時点）⁸⁾。また，全胃癌手術症例における高齢者の割合も増加してきており，全国胃癌登録において，全初発胃癌手術症例における80歳以上の割合が1963年では0.7%に

あったのに対し，2009年では10.8%であったと報告されている⁹⁾。高齢者は基礎疾患や臓器機能低下を有していることから¹⁰⁾¹¹⁾，胃癌治療ガイドライン²⁾通りの治療が行われていないことも多い。切除不能進行・再発胃癌には化学療法が考慮されるが，高齢者は低いPerformance status (PS) や臓器機能低下により臨床試験の対象から除かれていることも多く，治療ガイドラインの推奨レジメンが高齢者にも本当に安全で有効かどうかは明らかでない。Tsushima¹²⁾らは進行胃癌に対するS-1単剤投与について75歳以上（高齢者群）と75歳未満とで比較検討した結果，高齢者群ではS-1投与量が標準量の75%程度にとどまる一方，好中球減少や貧血などの有害事象も多く認めるため，高齢者にはS-1単剤投与であっても注意を要すると報告している。

切除不能進行・再発胃癌の一次化学療法では，HER2検査結果によりTrastuzumab (Tmab) を含むかどうか異なるものの，基本的にはS-1 + CDDP (SP療法)，Capecitabine + CDDP (XP療法)，S-1 + Oxaliplatin (SOX療法) や Capecitabine + Oxaliplatin (CapeOX療法) など，

サイクル数	1			2			3~6			7~8			9~12			13~14		
外来治療	1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15
PTX: 80 mg/m ²	↓	↓	×	×	×	↓	×	×	↓	×	×	↓	×	×	↓	×	×	↓
Rmab: 8 mg/kg	↓		×	×		↓	×		↓	×		↓	×		↓	×		↓
有害事象	Grade 3 好中球減少			Grade 2 高血圧 Grade 1 蛋白尿 Grade 2 血小板減少						Grade 2 蛋白尿			Grade 1 口内炎			Grade 1 口内炎		
画像評価判定	SD						SD						SD			PD		

図3：PTX + Rmab投与方法と有害事象の推移

PTX：Paclitaxel, Rmab：Ramucirumab, PD：Progressive Disease, SD：Stable Disease

フッ化ピリミジン系薬剤と白金系薬剤の併用療法が「推奨される」レジメンとなっている²⁾。しかしながら、病態、年齢、臓器機能、合併症などの全身状態、入院の要否、通院距離、頻度、費用などの社会的要因や、副作用に対する患者の希望などにより、「推奨される」レジメンを用いることが困難、あるいはそれ以外のレジメンを行う方がむしろ妥当と判断される場合には、「条件付きで推奨される」レジメンが選択されることもある²⁾。自験例では高齢であるもののPSおよび臓器機能は保たれていた。当時のガイドラインではSP療法が推奨レジメンであったが、高齢者におけるSP療法の安全性や有用性は十分に検証されていなかった¹³⁾。また当時は、S-1投与中の増悪時におけるS-1継続の意義は明らかでなかった（現行のガイドラインではS-1の継続投与は推奨されていない²⁾¹³⁾。通院距離は長いものの本人が外来化学療法を強く希望したためS-1 + DTX¹⁴⁾を用いたところ、一度の入院も要することなく1年6ヵ月間の継続が可能であった。

切除不能進行・再発胃癌の二次化学療法に関して、RAINBOW試験¹⁵⁾とREGARD試験¹⁶⁾でRmab使用による生存期間延長効果が明らかとなり、現行の胃癌治療ガイドラインではPTX + Rmab療法が二次化学療法の第一選択に、Rmab単独療法は二次化学療法の条件付きで推奨されるレジメンの一つに位置付けられている²⁾。大腸癌や肺癌で使用されるBevacizumab (Bmab) が

VEGF-Aに結合するIgG抗体であるのに対し¹⁷⁾、RmabはVEGFR-2に作用しVEGF-A, C, Dのレセプターへの結合を阻害することで腫瘍血管新生の阻害、腫瘍増殖抑制、転移の抑制効果を発揮する¹⁸⁾。VEGF阻害薬に特徴的な有害事象としては高血圧や蛋白尿があり、重篤なものとして動脈・静脈血栓塞栓症 (Grade 3以上; 0.9%/2.1%) のほか消化管出血 (3.4%) や消化管穿孔 (1.2%) が報告されており注意を要する¹⁵⁾。自験例の二次治療開始時に胃癌に対するRmabは承認されておらず、当時の推奨レジメンはDTX, CPT-11あるいはPTXの単剤使用であった¹⁹⁾。すでにDTXを使用しておりCPT-11を単剤で投与する予定であったが、本人よりまだ使用していない白金製剤併用の希望があったため、併用による有効性は明らかでないことを伝えたくてCPT-11 + CDDP²⁰⁾を行った。一方、三次治療開始時点にはPTX + Rmabが二次治療の推奨レジメンであった²⁾。PTX + Rmab療法の三次治療における有効性に関してエビデンスレベルの高い報告はないものの、一次および二次治療ですでにS1, DTX, CDDP, CPT-11を使用しており、本人と相談のうえPTX + Rmab療法を三次治療として選択した。

胃癌に対するRmab使用におけるGrade 3以上の好中球減少の発現割合に関して、Rmab単独療法では2.1%であるのに対し、PTXとRmabの併用療法では40.7%と報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。ま

た、Muroら²¹⁾はRAINBOW試験¹⁵⁾におけるPTX + Rmabの有効性と安全性を年齢別に検討した結果、全有害事象(Grade 3以上)発生率、全生存、無再発生存においては年齢による差を認めなかったが、好中球減少の発生頻度は65歳以上の高齢者で高い傾向にあったと報告している。従って、高齢者へのRmab使用においては、特にPTXとの併用時の骨髄抑制に注意する必要がある、安全かつ長期に使用するためには投与方法にも工夫が必要と思われる。実際、木村ら²²⁾は高齢者へのPTX + Rmab療法において、使用当初はGrade 3の好中球減少を認めていたが、PTXの減量および投与間隔を第1、第15日の隔週投与に変更(第8日のPTXをスキップ)することで有害事象を最小限にし、8ヵ月以上の継続と腫瘍縮小が可能であったと報告している。

自験例も85歳以上の高齢者であったが、三次化学療法として行ったPTX + Rmab療法により1サイクル目でGrade 3の好中球減少を認めた。骨髄抑制はPTXに起因すると判断したためPTXの投与を4週に1回に変更したところ、以降にGrade 3以上の骨髄抑制を認めなかった。通常、Grade 3の好中球減少を認めた場合にはPTXを休薬して次回にPTXを同量で再開、一方でGrade 4の好中球減少が生じた場合にはPTXを休薬して次回はPTXを10 mg/m²減量して投与することが推奨されている。自験例は前治療でGrade 3の好中球減少を認めた際にその回復に長期間を要していたこと、4週に1度の投与のみで病勢コントロールが可能であったことから、適正使用とは異なるがPTXの投与を4週に1回と

した。一方、RmabはGrade 2(尿定性2+)以上を認めた場合は尿定量検査を行い、2 g/日未満であればそのまま継続投与、2 g/日以上であれば休薬し、尿蛋白量が減少することを確認して次回から6 mg/kgへ減量(さらに生じる場合は5 mg/kgへ減量)して投与することが推奨されている。自験例ではGrade 2の蛋白尿を数回認めたがいずれもすぐに消失しており、その投与量に比し予後改善が得られることから²³⁾²⁴⁾Rmabのみ隔週投与にする選択肢もあったが、本人とも相談のうえPTXの投与間隔に合わせて4週に1回の投与とした。

本症例では一次および二次化学療法の奏功期間も長かったことから、胃癌の生物学的悪性度自体が高くなかった可能性を否定できない。一方で、胃癌の三次治療としてPTX + Rmabを選択することや、自験例の投与方法が一般的でなかったことには注意を要する。しかしながら、自験例でのPTXおよびRmabの投与量は推奨量に比し少なかったものの、有害事象を最小限に抑えることで長期投与が可能となり、再発胃癌の病勢コントロールにも寄与したものと思われる。

結 語

PTX + Rmab療法は、有害事象に注意すれば高齢者に対しても長期投与が可能であり、再発胃癌に対する有用なレジメンとなり得る。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 日本胃癌学会. 胃癌取扱い規約 第15版. 東京: 金原出版; 2017.
- 2) 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン 第5版. 東京: 金原出版; 2018.
- 3) 大腸癌研究会. 大腸癌取扱い規約 第8版. 東京: 金原出版; 2013.
- 4) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R,

- Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumors : revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247.
- 5) 国立がん研究センター. "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG版". 日本臨床腫瘍研究グループホームページ.
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20130409.pdf. 2013-4-9, (参照 2017-10-16).

- 6) Katai H, Sasako M, Fukuda H, Nakamura K, Hiki N, Saka M, Yamaue H, Yoshikawa T, Kojima K. Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703). *Gastric Cancer* 2010; 13: 238-244.
- 7) Hiki N, Katai H, Mizusawa J, Nakamura K, Nakamori M, Yoshikawa T, Kojima K, Imamoto H, Ninomiya M, Kitano S, Terashima M. Long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG0703). *Gastric Cancer* 2018; 21: 155-161.
- 8) “人口推定”. 総務局統計局ホームページ.
<http://www.stat.go.jp/>, (参照2017-11-15).
- 9) “胃がん学会全国登録解析結果報告” 胃癌学会ホームページ.
<http://www.jgca.jp/entry.html>, (参照2018-3-29).
- 10) Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, Steer, C, Budman D, Morrison VA, Tranchand B, Shapira I, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients-an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1832-1843.
- 11) Kawagoe T, Maruki Y, Nagoya H, Kosugi Y, Akimoto T, Yamawaki H, Kodaka Y, Shimpuku M, Ueki N, Futagami S, Miyake K, Iwakiri K. Clinical Complete Response from Chemotherapy in an Elderly Patient with Metastatic Gastric Cancer: A Case Report. *J Nippon Med Sch* 2016; 83: 199-202.
- 12) Tsushima T, Hironaka S, Boku N, Machida N, Yamazaki K, Yasui H, Taku K, Fukutomi A, Onozawa Y. Safety and efficacy of S-1 monotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2010; 13: 245-250.
- 13) 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン 第3版. 東京: 金原出版; 2010.
- 14) Koizumi W, Kim YM, Fujii M, Kim HK, Imamura H, Lee KH, Hara T, Chung HC, Satoh T, Cho JY, Hosaka H, Tsuji A, Takagane A, Inokuchi M, Tanabe K, Okuno T, Ogura M, Yoshida K, Takeuchi M, Nakajima T. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 319-328.
- 15) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224-1235.
- 16) Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, Dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31-39.
- 17) Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. 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.
- 18) Clarke JM, Hurwitz HI. Targeted inhibition of VEGF Receptor-2: An update on Ramucirumab. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 1187-1196.
- 19) 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン 第4版. 東京: 金原出版; 2014.
- 20) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1063-1069.
- 21) Muro K, Cho JY, Bodoky G, Goswami, C, Chao Y, Dos Santos LV, Shimada Y, Topuzov E, Van Cutsem E, Tabernero J, Zalberg J, Chau I, Cascinu S, Cheng R, Hsu Y, Emig M, Orlando M, Fuchs C. Age does not influence efficacy of ramucirumab in advanced gastric cancer: subgroup analyses of REGARD and RAINBOW. *J Gastroenterol Hepatol* 2017, doi: 10.1111/jgh.14007.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28960444> (参照2017-10-20).
- 22) Kimura Y, Makari Y, Mikami J, Yoshimura, J, Inoue T, Sawada G, Nakahira S, Yamamura J, Kamigaki S, Nakata K, Yamamoto T, Ikeda N, Tsujie M, Fujita J,

- Ohzato H. A Case of an Elderly Patient with Unresectable Gastric Cancer Treated by Paclitaxel and Ramucirumab. *Gan To Kagaku Ryoho* 2016; 43: 2404-2406.
- 23) Shitara K, Muro K, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Komatsu Y, Nishina T, Yamaguchi K, Segawa Y, Omuro Y, Tamura T, Doi T, Yukisawa S, Yasui H, Nagashima F, Gotoh M, Esaki T, Emig M, Chandrawansa K, Liepa AM, Wilke H, Ichimiya Y, Ohtsu A. Subgroup analyses of the safety and efficacy of ramucirumab in Japanese and Western patients in RAINBOW: a randomized clinical trial in second-line treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016; 19: 927-938.
- 24) Taberero J, Ohtsu A, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Ajani JA, Tomasek J, Safran H, Chandrawansa K, Hsu Y, Heathman M, Khan A, Ni L, Melemed AS, Gao L, Ferry D, Fuchs CS. Exposure-Response Analyses of Ramucirumab from Two Randomized, Phase III Trials of Second-line Treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 2215-2222.