

20030427

厚生科学研究研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究推進事業研究事業

胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法確立に関する研究

平成 15 年度 総括研究報告書

主任研究者 前原 喜彦

平成 16 年 (2004 年) 5 月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法確立に関する研究	1
前原喜彦	

## II. 分担研究報告

1. 胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法確立に関する研究	5
森 正樹	
2. 胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法確立に関する研究	9
鴻江 俊治	
3. 胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法確立に関する研究	12
馬場 秀夫	
4. 胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法確立に関する研究	16
掛地 吉弘	
5. スキルス胃癌の特異的発現遺伝子 WISP1V に関する研究	20
田中 真二	
6. 消化器癌におけるマイクロサテライト不安定性と ミスマッチ修復異常に関する研究	22
織田 信弥	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	24
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	25
-----------------	----

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
総括研究報告書

研究課題：胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法確立に関する研究  
主任研究者：前原 喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科教授

### 研究要旨

「胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法確立に関する研究」班においては、進行・再発胃癌症例を対象とし、TS-1+biweekly DOC療法の臨床研究を実施してきている。臨床第Ⅰ相試験の結果では、奏効率は42.8%(3/7)であった。続いて、第Ⅱ相試験を開始することとし、平成14～15年度にかけ、プロトコルを作成し、23施設において40症例を目標として現在症例を登録しているところである。当該研究（第Ⅰ相～第Ⅱ相試験）における、プロトコル・同意書作成作業、症例登録作業、データ解析等を行うにあたっては、臨床試験実施チームの研究者が大きく貢献している。折しも昨年度九州大学病院に新設された、治験管理等を一元的に取り扱う「九州大学病院臨床研究センター」の治験遂行機能の向上にも資する研究となっている。

更に、平成15年度は、臨床試験実施チームの資質向上の目的も合わせ持つ追加研究として、進行・再発胃癌を対象とし、近年生存率延長の可能性が強く示唆されているWeekly Paclitaxelの投与に関し、主任研究者が別途取組んできたものを継続する形でこれに参画し、臨床第Ⅱ相試験のプロトコルを実施し、その有用性を確認する臨床第Ⅱ相試験を実施した。

胃癌はアジア地域に特に多い癌腫であり、TS-1は我が国において開発された抗癌剤であることから、当該研究を推進するのは我が国の研究者において他なく、当該研究班及び臨床試験実施チームがこれを実施していることは国際的に重要な研究成果を報告できるものと考えられ、意義深いものと考えられた。

### 分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

森 正樹（九州大学生体防御医学研究所・教授） 鴻江俊治（福岡歯科大学総合医学講座外科分野・教授）、馬場秀夫（九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科・助教授）、掛地吉弘（九州大学病院先端医工学診療部・助教授）、田中真二（九州大学医学部附属病院腫瘍センター・講師） 織田信弥（国立病院九州がんセンター臨床研究部・主任研究官）

### A. 研究目的

胃癌治療の基本は手術であるが、進行癌の予後は不良であり、我が国における胃癌全体の約20%を占めるstageⅣ症例の5年生存率は6%前後である。高度進行胃癌であるstageⅣ症例の切除率は約70%であるが、その大半（約80%）が非治癒切除に終わっている。

このように予後不良な高度進行胃癌に対して、分子生物学的に個々の症例の腫瘍細胞の特徴を捉えて薬剤感受性を利用した効果的な化学療法の確立するため、TS-1+biweekly Docetaxel(DOC)療法及び追加研究としてWeekly Paclitaxel療法の研究を実施し、治療成績の改善を図ることを目的とする。

### B. 研究方法

#### 1 TS-1+biweekly DOC療法

進行・再発胃癌症例を対象疾患として、TS-1+biweekly DOC療法の各投与量における用量制限毒性(DLT: Dose Limiting Toxicity)の発現症例を確認、検討し、最大耐容量(MTD)を決定することにより、臨床第Ⅱ相試験における推奨用量(RD)を決定した。

続いて、進TS-1 + biweekly DOC療法の臨床第Ⅰ相試験で決定された推奨用量における有効性、安全性等について検討することを目的とし、臨床第Ⅱ相試験を実施することとし、プロトコルを作成した。

進行・再発胃癌症例に対して、TS-1 + biweekly DOC療法の臨床第Ⅰ相試験で決定された推奨用量(RD: recommended dose)での有効性、安全性等について検討することを試験の目的とした。

エンドポイントは1) 主要エンドポイントを抗腫瘍効果とし、2) 副次エンドポイントをア) 部位別奏効率、イ) 治療成功期間(TTF: Time to Treatment Failure) ウ) 有害事象及び副作用の種類とGrade、最高Grade発現時期、発現頻度、エ) 生存期間、とした。

予定症例数は40例とした。

選択基準は、

- 1) 組織学的に腺癌であることが確認された、進行または再発胃癌症例
- 2) 測定又は評価可能病変（登録前28日以内に確認されている）を有する症例、ただし、CY1（腹腔細胞診で癌細胞+）のみでStageⅣと診断され、原発巣の切除術を受けた症例でありかつ、臨床症状、腫瘍マーカーの上昇のみで再発と診断された症例は除く
- 3) 前治療（放射線療法、化学療法、ホルモン療法等）が実施されていない症例、ただし、術後補助化学療法は終了日から30日以上経過している症例に限り登録可とするが、TS-1、DOCが投与されていた症例は除く
- 4) 登録前2週間以内の測定データにより、一定の骨髄機能・肝機能・腎機能を有する症例
- 5) Performance Status (ECOG scale) : 0～2の症例

- 6) 登録日より3ヶ月以上の生存が期待される症例
- 7) 年齢：20歳以上75歳未満の症例
- 8) 経口摂取可能な症例
- 9) 本試験の被験者となることを当該併用試験専用の同意説明文を用いて説明し、本人より、文書での同意が当該併用試験専用の同意書により得られている症例、とした。

DOCの投与法は、5mg/m<sup>2</sup>をday1,15に60分以上かけて点滴静注する。

TS-1投与は1.25m<sup>2</sup>未満80mg/日、1.25m<sup>2</sup>~1.50m<sup>2</sup>:100mg/日、1.50m<sup>2</sup>以上:120mg/日とし、day1-14に1日2回に分け経口投与し、28日間を1クールとし可能な限り継続することとした。

## 2 Weekly Paclitaxel療法

平成15年度は、臨床試験実施チームの資質向上の目的も合わせ持つ追加研究として、進行・再発胃癌を対象とし、近年生存率延長の可能性が強く示唆されているWeekly Paclitaxelの投与に関し、主任研究者が別途取組んできたものを継続する形でこれに参画し、臨床第II相試験のプロトコールを実施し、その有用性を確認する臨床第II相試験を実施した。

次に述べるプロトコールに従い、Weekly Paclitaxel療法を行った。

Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>をday 1, 8, 15に1時間かけて点滴。これを4週毎に繰り返す。前投薬として、1) デキサメタゾン(16mg、静脈内投与)、2) ジフェンヒドラミン(50mg、経口投与)、3) ラニチジン(50mg、静脈内投与)またはファモチジン(20mg、静脈内投与)を行うこととし、Paclitaxel投与の30分前までに投与終了することとした。

### (倫理面への配慮)

高度進行胃癌の病態と従来の手術単独の治療法の成績、本臨床試験の理論的背景、安全性に関する成績等に関して十分な説明を患者本人および親族等の理解補助者に対して行い、十分な理解と納得を得た上で本臨床試験の被験者となることについて文書により同意を得る。また、本研究は、臨床研究の倫理指針、ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理方針等の行政指針に則して実施することとする。

## C. 研究結果

### 1 TS-1+biweekly DOC療法

第I相試験の結果より、推奨用量をTS-1 80mg/m<sup>2</sup>、TXT 35mg/m<sup>2</sup>と決定した。

臨床第I相試験の症例のうち7例で臨床効果が評価可能であった。CR 0例、PR 3例、NC 4例、PD 0例で、奏効率は42.8%(3/7)であった。

また、DLTの出現は薬剤強度との関連は低い、一部の症例に骨髄抑制の遷延が認められる、投与1週間以内に発現した下痢を伴った骨髄抑制の場合は重篤化する可能性がある、ことが明らかとなった。

続いて、第II相試験を開始することとし、プロトコールを作成し、23施設において40症例を目標として現在症例を登録しているところである。

### 2 Weekly Paclitaxel療法

現在までの登録症例72例のうち、解析可能症例は58例であった。有効性に関するこれらの症例の内訳は、CR 0例、PR 12例、NC 26例、PD 20例で、全奏効率は20.6%(12/58)であった。また、腹水を有する症例21例において、消失3例、減少7例、不変4例、悪化7例であり、完全消失率は14.3%(3/21)、減少率47.6%(10/21)であった。症状緩和効果に関しては、Performance Status(PS)の改善に関し、有効9例、不変36例、悪化7例、有効率は17.3%(9/52)、栄養摂取に関し、有効9例、不変42例、悪化4例、有効率は16.4%(9/55)、疼痛に関しては、有効3例、不変5例、悪化5例、有効率は23.1%(3/13)であった。Grade3以上の血液毒性は白血球減少が14.2%、好中球減少が20.6%、貧血が6.3%であった。Grade3以上の非血液毒性は倦怠感が1.7%、筋肉痛/関節痛が1.7%であった。平均生存期間(MST)は263日であった。二次治療の役割である症状改善効果や生存延長効果は期待が持てる結果であった。更に、Short PremedicationにおけるWeekly投与法を安全に施行することができた。

## D. 考察

### 1 TS-1+biweekly DOC療法

第I相試験においては、目的である推奨用量をTS-1 80mg/m<sup>2</sup>、TXT 35mg/m<sup>2</sup>と決定することが出来た。臨床第I相試験の症例のうち7例で臨床効果が評価可能であり、CR 0例、PR 3例、NC 4例、PD 0例で、奏効率は42.8%(3/7)であったところ、これは満足できる結果であった。更に、第II相のプロトコールを作成し、症例登録を開始したところであるが、この研究の結果、進行胃癌における治療成績向上に資する化学療法のプロトコールの確立が期待できる。

40症例を予定している臨床II相試験において、臨床効果と安全性の評価が確立できれば、TS-1/biweekly DOC併用療法の評価を公表、普及啓発できるものと考えられる。胃癌はアジア地域に特に多い癌腫であり、TS-1は我が国において開発された抗癌剤であることから、当該研究を推進するのは我が国の研究者において他なく、本研究を実施することは意義深いものと考えられる。

### 2 Weekly Paclitaxel療法

Weekly Paclitaxel療法に関する治験においては、二次治療の役割である症状改善効果や生存延長効果は満足できる結果であった。更に、Short PremedicationによりWeekly投与法は安全に施行できたことは、Paclitaxelの副作用軽減に有用と考

えられた。

## E. 結論

臨床試験実施チームが参画した、当該研究班における治験において予定通り計画が遂行され、臨床第I相試験の結果からTS-1 / biweekly DOC 併用療法は進行再発胃癌の一次治療として有用性が高い可能性が示唆された。現在、推奨用量でのTS-1 / biweekly DOC 併用療法の臨床効果と安全性をさらに評価する為の臨床II相試験を進めており、進行胃癌に対する化学療法の確立が期待できる。Weekly Paclitaxel 療法は二次療法として有用である可能性が示唆された

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1) 和文

1.前原喜彦、掛地吉弘、増田隆明、迫口太郎、今村公一、大垣吉平、谷口浩二、櫻井真人、二木元典、木村和恵、中村俊彦、徳永えり子、沖 英次、後 信、渡邊雅之、織田信弥、田中真二、馬場秀夫 胃癌治療の現況と展開、福岡医学雑誌 94(10):285-295, 2003

2.高橋郁雄、江見泰徳、渡邊雅之、沖 英次、徳永えり子、後 信、掛地吉弘、馬場秀夫、前原喜彦 進行再発胃癌に対するTS-1 単独療法の位置づけと taxotere 併用療法の展望、癌の臨床、49(7):595-598, 2003

3.馬場秀夫、掛地吉弘、沖 英次、徳永えり子、後 信、渡邊雅之、前原喜彦 胃癌に対する化学療法、癌と化学療法 30(12):1881-1888, 2003

4.馬場秀夫、掛地吉弘、迫口太郎、中村俊彦、沖 英次、徳永えり子、後 信、渡邊雅之、岡村 健、前原喜彦 胃癌治療における新規抗癌剤の評価と位置づけ、癌の臨床、49(7):589-593, 2003

5.馬場秀夫、櫻井真人、二木元典、木村和恵、増田隆明、沖 英次、後 信、渡邊雅之、掛地吉弘、前原喜彦 胃癌化学療法の変遷と現状、臨床と研究 80(7):1216-1220, 2003

6.馬場秀夫、沖 英次、徳永えり子、後 信、渡邊雅之、掛地吉弘、前原喜彦 進行再発胃癌の化学療法、消化器外科 26(9):1337-1344, 2003

7.掛地吉弘、織田信弥、櫻井真人、増田隆明、徳永えり子、沖 英次、後 信、渡邊雅之、馬場秀夫、

前原喜彦 高精度マイクロサテライト不安定性解析法の確立と胃・大腸癌における検討、Cytometry Research, 13(1):59-63, 2003

### 2. 学会発表

1.高橋郁雄、江見泰徳、掛地吉弘、前原喜彦、杉町圭蔵、福島正和 ヒト胃癌株-ヌードラット移植モデルを用いたTS-1とDocetaxel 併用療法の有効性に関する研究、第74回日本胃癌学会総会、p86、2002年2月

2.馬場秀夫、遠藤和也、山本 学、池田泰治、藤也寸志、鴻江俊治、岡村 健 胃癌治療におけるTS-1 およびTS-1+CDDP 療法の臨床的意義、第74回日本胃癌学会総会、p86、2002年2月

3.木村和恵、伊藤修平、二木元典、佐伯浩司、大賀丈史、前原喜彦、杉町圭蔵 進行食道癌を伴う重複癌に対するTS-1を用いた放射線化学療法の工夫 第56回日本食道疾患研究会 2002年6月

4.高橋郁雄、掛地吉弘、前原喜彦 TS-1 を中心にした胃癌治療とその併用療法の展開 第40回日本癌治療学会総会 2002年10月

5.高橋郁雄、掛地吉弘、前原喜彦 進行再発胃癌に対するTS-1 単独療法の位置付けとTaxotere 併用療法の展望 第75回日本胃癌学会総会 2003年2月

6.高橋郁雄、徳永えり子、沖 英次、渡邊雅之、江見泰徳、掛地吉弘、馬場秀夫、前原喜彦 進行・再発胃癌に対するTS-1+biweekly Docetaxel 併用療法の検討(臨床第I相試験) 第41回日本癌治療学会総会 2003年10月

7.馬場秀夫、遠藤和也、山本 学、鴻江俊治、岡村 健、高橋郁雄、江見泰徳、掛地吉弘、前原喜彦 胃癌化学療法における抗癌剤選択のevidenceと成績、第58回日本消化器外科学会総会、36(7):355,2003

8.沖 英次、櫻井真人、二木元典、木村和恵、後 信、渡邊雅之、掛地吉弘、馬場秀夫、前原喜彦 胃癌におけるp53 遺伝子変異とPTEN のLOHの臨床的意義、第37回制癌剤適応研究会、p56、2004年2月

9.馬場秀夫、掛地吉弘、沖 英次、徳永えり子、後 信、渡邊雅之、前原喜彦 Chemotherapy for gastric cancer in Japan、第76回日本胃癌学会総会、p92、2004年3月

10.高橋郁雄、野添忠浩、森 恵美子、江崎卓弘 進行再発胃癌に対するweekly taxol 療法の位置付け、第76回日本胃癌学会総会、p247、2004年3月

2) 英文

論文発表

1.Maehara Y: S-1 in gastric cancer: a comprehensive review. *Gastric Cancer* 6(S1):2-8,2003

2.Takahashi I, Kakeji Y, Emi Y, Sakurai M, Yonemura Y, Kimura Y, Maehara Y: S-1 in the treatment of advanced and recurrent gastric cancer: current state and future prospects. *Gastric Cancer* 6(S1):28-33,2003

3.Baba H, Yamamoto M, Endo K, Ikeda Y, Toh Y, Kohnoe S, Okamura T: Clinical efficacy of S-1 combined with cisplatin for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 6(S1):45-49,2003

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし。

## 胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法の確立に関する研究

主任研究者 前原喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科

### 研究要旨

「胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法の確立に関する研究」班においては、平成13年度より、進行・再発胃癌症例を対象とし、TS-1+biweekly DOC療法の臨床研究を実施してきている。臨床第I相試験の結果では、対象症例のうち7例で臨床効果が評価可能であった。CR0例、PR3例、NC4例、PD0例で、奏効率は42.8%(3/7)であった。続いて、第II相試験を開始することとし、平成14~15年度にかけ、プロトコールを作成し、23施設において40症例を目標として現在症例を登録しているところである。当該研究(第I相~第II相試験)における、プロトコール・同意書作成作業、症例登録作業、データ解析等を行うにあたっては、臨床試験実施チームの研究者が大きく貢献している。折しも昨年度九州大学病院に新設された、治験管理等を一元的に取り扱う「九州大学病院臨床研究センター」の治験遂行機能の向上にも資する研究となっている。

更に、平成15年度は、臨床試験実施チームの資質向上の目的も合わせ持つ追加研究として、進行・再発胃癌を対象とし、近年生存率延長の可能性が強く示唆されているWeekly Paclitaxelの投与に関し、主任研究者が別途取組んできたものを継続する形でこれに参画し、臨床第II相試験のプロトコールを実施し、その有用性を確認する臨床第II相試験を実施した。

胃癌はアジア地域に特に多い癌腫であり、TS-1は我が国において開発された抗癌剤であることから、当該研究を推進するのは我が国の研究者において他なく、当該研究班及び臨床試験実施チームがこれを実施していることは国際的に重要な研究成果を報告できるものと考えられ、意義深いものと考えられた。

### 分担研究者:

森 正樹

九州大学別府先進医療センター 教授

### A. 研究目的

胃癌治療の基本は手術であるが、進行癌の予後は不良であり、我が国における胃癌全体の約20%を占めるstageIV症例の5年生存率は6%前後である。高度進行胃癌であるstageIV症例の切除率は約70%であるが、その大半(約80%)が非治癒切除に終わっている。

このように予後不良な高度進行胃癌に対して、分子生物学的に個々の症例の腫瘍細胞の特徴を捉えて薬剤感受性を利用した効果的な化学療法の確立するため、TS-1+biweekly Docetaxel(DOC)療法及び追加研究としてWeekly Paclitaxel療法の研究を実施し、治療成績の改善を図ることを目的とする。

### B. 研究方法

#### 1 TS-1+biweekly DOC療法

進行・再発胃癌症例を対象疾患として、TS-1+biweekly DOC療法の各投与量における用量制限毒性(DLT: Dose Limiting Toxicity)の発現症例を確認、検討し、最大耐容量(MTD)を決定することにより、臨床第II相試験における推奨用量(RD)を決定する。

次に述べるプロトコールに従い、TS-1+biweekly DOC療法を行った。

4週間(day1-28)を1コースとし、DOCはday1, 15に静脈内投与、TS-1はday1~14に連日

経口投与して14日間休薬とする。TS-1の投与量は80mg/m<sup>2</sup>/dayに固定し、DOCは30mg/m<sup>2</sup>から開始し、以後5mg/m<sup>2</sup>ずつ40mg/m<sup>2</sup>まで増量する。

このプロトコールにおいて発症する血液学的、非血液学的毒性を観察する。DLTの定義は以下1)-7)の通りとする。

- 1) Grade 4の白血球(好中球)減少
- 2) 発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少
- 3) Grade 4の血小板減少ならびに出血傾向を伴う血小板減少
- 4) 悪心・嘔吐、脱毛を除くGrade 3以上の非血液毒性
- 5) 有害事象でday 15のDOCを投与できない場合
- 6) 有害事象でday 1-14のTS-1が投与中止の場合
- 7) 有害事象で第2コースの開始が8日以上延期の場合

更に、同様に、進行・再発胃癌症例を対象とし、TS-1+biweekly DOC療法の臨床第I相試験で決定された推奨用量における有効性、安全性等について検討することを目的とし、臨床第II相試験を実施することとし、プロトコールを作成した。

進行・再発胃癌症例に対して、TS-1+biweekly DOC療法の臨床第I相試験で決定された推奨用量(RD: recommended dose)での有効性、安全性等について検討することを試験の目的とした。

エンドポイントは1) 主要エンドポイントを抗腫瘍効果とし、2) 副次エンドポイントをア) 部位別奏効率、イ) 治療成功期間(TTF: Time to Treatment Failure) ウ) 有害事象及び副作用の種

類と Grade、最高 Grade 発現時期、発現頻度、工) 生存期間、とした。

予定症例数は40例とした。

選択基準は、

- 1) 組織学的に腺癌であることが確認された、進行または再発胃癌症例
- 2) 測定又は評価可能病変(登録前28日以内に確認されている)を有する症例、ただし、CY1(腹腔細胞診で癌細胞+)のみでStage IVと診断され、原発巣の切除術を受けた症例でありかつ、臨床症状、腫瘍マーカーの上昇のみで再発と診断された症例は除く
- 3) 前治療(放射線療法、化学療法、ホルモン療法等)が実施されていない症例、ただし、術後補助化学療法は終了日から30日以上経過している症例に限り登録可とするが、TS-1、DOCが投与されていた症例は除く
- 4) 登録前2週間以内の測定データにより、一定の骨髄機能・肝機能・腎機能を有する症例
- 5) Performance Status (ECOG scale) : 0~2の症例
- 6) 登録日より3ヶ月以上の生存が期待される症例
- 7) 年齢: 20歳以上75歳未満の症例
- 8) 経口摂取可能な症例
- 9) 本試験の被験者となることを当該併用試験専用の同意説明文を用いて説明し、本人より、文書での同意が当該併用試験専用の同意書により得られている症例、とした。

DOCの投与法は、5mg/m<sup>2</sup>をday1,15に60分以上かけて点滴静注する。

TS-1投与は1.25m<sup>2</sup>未満80mg/日、1.25m<sup>2</sup>~1.50m<sup>2</sup>:100mg/日、1.50m<sup>2</sup>以上:120mg/日とし、day1-14に1日2回に分け経口投与し、28日間を1クールとし可能な限り継続することとした。

## 2 Weekly Paclitaxel療法

平成15年度は、臨床試験実施チームの資質向上の目的も合わせ持つ追加研究として、進行・再発胃癌を対象とし、近年生存率延長の可能性が強く示唆されているWeekly Paclitaxelの投与に関し、主任研究者が別途取組んできたものを継続する形でこれに参画し、臨床第II相試験のプロトコールを実施し、その有用性を確認する臨床第II相試験を実施した。

次に述べるプロトコールに従い、Weekly Paclitaxel療法を行った。

Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>をday1,8,15に1時間かけて点滴。これを4週毎に繰り返す。前投薬として、1)デキサメタゾン(16mg、静脈内投与)、2)ジフェンヒドラミン(50mg、経口投与)、3)ラニチジン(50mg、静脈内投与)またはファモチジン(20mg、静脈内投与)を行うこととし、Paclitaxel投与の30分前までに投与終了することとした。

(倫理面への配慮)

高度進行胃癌の病態と従来の手術単独の治療法の

成績、本臨床試験の理論的背景、安全性に関する成績等に関して十分な説明を患者本人および親族等の理解補助者に対して行い、十分な理解と納得を得た上で本臨床研究の被験者となることについて文書により同意を得る。また、本研究は、臨床研究の倫理指針、ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理方針等の行政指針に則して実施することとする。

## C. 研究結果

### 1 TS-1+biweekly DOC療法

レベル1(TS-1:80mg/m<sup>2</sup>/day, DOC:40mg/m<sup>2</sup>)において6例中3例にDLTが認められ、DOCをレベル1の30mg/m<sup>2</sup>に減量すると、6例中1例のみにDLTがみられた。レベル0のDOC:35mg/m<sup>2</sup>で3例検討し、DLTを認めなかった。Grade3以上の血液学的毒性としては、白血球減少、好中球減少、Hb値の低下が認められた。Grade3以上の非血液学的毒性としては、食欲不振及び下痢が認められた。この結果より、推奨用量をTS-1 80mg/m<sup>2</sup>, TXT 35mg/m<sup>2</sup>と決定した。

臨床第I相試験の症例のうち7例で臨床効果が評価可能であった。CR0例、PR3例、NC4例、PD0例で、奏効率は42.8%(3/7)であった。

また、DLTの出現は薬剤強度との関連は低い、一部の症例に骨髄抑制の遷延が認められる、投与1週間以内に発現した下痢を伴った骨髄抑制の場合は重篤化する可能性がある、ことが明らかとなった。

続いて、第II相試験を開始することとし、プロトコールを作成し、23施設において40症例を目標として現在症例を登録しているところである。

### 2 Weekly Paclitaxel療法

現在までの登録症例72例のうち、解析可能症例は58例であった。有効性に関するこれらの症例の内訳は、CR0例、PR12例、NC26例、PD20例で、全奏効率は20.6%(12/58)であった。また、腹水を有する症例21例において、消失3例、減少7例、不変4例、悪化7例であり、完全消失率は14.3%(3/21)、減少率47.6%(10/21)であった。症状緩和効果に関しては、Performance Status(PS)の改善に関し、有効9例、不変36例、悪化7例、有効率は17.3%(9/52)、栄養摂取に関し、有効9例、不変42例、悪化4例、有効率は16.4%(9/55)、疼痛に関しては、有効3例、不変5例、悪化5例、有効率は23.1%(3/13)であった。Grade3以上の血液毒性は白血球減少が14.2%、好中球減少が20.6%、貧血が6.3%であった。Grade3以上の非血液毒性は倦怠感が1.7%、筋肉痛/関節痛が1.7%であった。平均生存期間(MST)は263日であった。二次治療の役割である症状改善効果や生存延長効果は期待が持てる結果であった。更に、Short PremedicationにおけるWeekly投与法を安全に施行することができた。

## D. 考察



## 1 TS-1+biweekly DOC 療法

第I相試験においては、目的である推奨用量をTS-1 80mg/m<sup>2</sup>, TXT 35mg/m<sup>2</sup>と決定することが出来た。臨床第I相試験の症例のうち7例で臨床効果が評価可能であり、CR 0例、PR 3例、NC 4例、PD 0例で、奏効率は42.8%(3/7)であったところ、これは満足できる結果であった。更に、第II相のプロトコルを作成し、症例登録を開始したところであるが、この研究の結果、進行胃癌における治療成績向上に資する化学療法のプロトコルの確立が期待できる。

40症例を予定している臨床II相試験において、臨床効果と安全性の評価が確立できれば、TS-1 / biweekly DOC 併用療法の評価を公表、普及啓発できるものと考えられる。胃癌はアジア地域に特に多い癌腫であり、TS-1は我が国において開発された抗癌剤であることから、当該研究を推進するのは我が国の研究者において他なく、本研究を実施することは意義深いものと考えられる。

## 2 Weekly Paclitaxel 療法

Weekly Paclitaxel 療法に関する治験においては、二次治療の役割である症状改善効果や生存延長効果は満足できる結果であった。更に、Short PremedicationによりWeekly投与法は安全に施行できたことは、Paclitaxelの副作用軽減に有用と考えられた。

## E. 結論

臨床試験実施チームが参画した、当該研究班における治験において予定通り計画が遂行され、臨床第I相試験の結果からTS-1 / biweekly DOC 併用療法は進行再発胃癌の一次治療として有用性が高い可能性が示唆された。現在、推奨用量でのTS-1 / biweekly DOC 併用療法の臨床効果と安全性をさらに評価する為の臨床II相試験を進めており、進行胃癌に対する化学療法の確立が期待できる。Weekly Paclitaxel 療法は二次療法として有用である可能性が示唆された

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yoshinaga K, Mimori K, Yamashita K, Utsunomiya T, Inoue H, Mori M. Clinical significance of the expression of activin A in esophageal carcinoma. *Int J Oncol* 22: 75-80, 2003

- 2) Mimori K, Inoue H, Shiraishi T, Matsuyama A, Mafune K, Tanaka Y, Mori M. Microsatellite instability is often observed in esophageal carcinoma patients with allelic loss in the FHIT/FRA3B locus. *Oncology* 64: 275-279, 2003
- 3) Kuroki T, Trapasso F, Yendamuri S, Matsuyama A, Alder H, Mori M., and Croce CM. Promoter hypermethylation of RASSF1A in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 9: 1441-1445, 2003
- 4) Yamashita K, Sunil Upadhyay, Mimori K, Inoue H, Mori M. Clinical significance of secreted protein acidic rich cysteine in esophageal carcinoma and its relation to carcinoma progression. *Cancer* 97(10): 2412-2419, 2003
- 5) Mimori K, Shiraishi T, Mashino K, Sonoda H, Yamashita K, Yoshinaga K, Masuda T, Utsunomiya T, Alonso MA, Inoue H, Mori M. MAL gene expression in esophageal cancer suppresses motility, invasion and tumorigenicity and enhances apoptosis through the Fas pathway. *Oncogene* 22: 3463-3471, 2003
- 6) Yoshinaga K, Inoue H, Tanaka F, Mimori K, Utsunomiya T, Mori M. Platelet-derived endothelial cell growth factor mediates Rho-associated coiled-coil domain kinase messenger mRNA expression and promotes cell motility. *Ann Surg Oncol* 10(5): 582-587, 2003
- 7) Isomoto H, Tomita M, Sugimachi K, Ogawa M, Yamada K, Nakagoe T, Mori M., Takano S, Kakegawa T. Pre-and post-operative adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Int J Oncol* 23(4): 1103-1108, 2003
- 8) Kuroki T, Trapasso F, Yendamuri S, Matsuyama A, Alder H, Mori M., and Croce CM. Allele loss and promoter hypermethylation of VHL, RAR- $\beta$ , RASSF1A, and FHIT tumor suppressor genes on chromosome 3p in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 63: 3724-3728, 2003
- 9) Yamaguchi H, Tanaka F, Sadanaga N, Ohta M, Inoue H, Mori M. Stimulation of CD40 Inhibits Fas- or chemotherapy-mediated apoptosis and Increases cell motility in human gastric carcinoma cells. *Int J Oncol* 23: 1697-1702, 2003
- 10) Yamashita K, Mimori K, Inoue H, Mori M., Sidransky D. A tumor-suppressive role for trypsin in

- human cancer progression.  
Cancer Res 63(20): 6575-6578, 2003
- 11) Masuda T, Inoue H, Nishida K, Sonoda H, Yoshikawa Y, Kakeji Y, Utsunomiya T, Mori M.  
Cyclin-dependent kinase 1 gene expression is associated with poor prognosis in gastric cancer.  
Clinical Cancer Research 9(15): 5693-5698, 2003
- 12) Mimori K, Tanaka Y, Yoshinaga K, Masuda T, Yamashita K, Okamoto M, Inoue H, Mori M.  
Clinical significance of the overexpression of the candidate oncogene CYP24 in esophageal cancer.  
Ann Oncol 15: 236-241, 2004
- 13) Yamashita K, Tanaka Y, Mimori K, Inoue H, Mori M.  
Differential expression of MMP and uPA systems and prognostic relevance of their expression in esophageal squamous cell carcinoma.  
Int J Cancer 110(2): 201-207, 2004
- 14) Yoshinaga K, Sonoda H, Masuda T, Yamashita K, Mimori K, Utsunomiya T, Inoue H, Mori M:  
N-cadherin mediated by activin A in vitro and in vivo and associated with tumor aggressiveness in esophageal carcinoma.  
Clin Cancer Res (in press)
- 15) Haraguchi N, Inoue H, Mimori K, Tanaka F, Utsunomiya T, Yoshikawa K, Mori M:  
Analysis of gastric cancer with cDNA microarray.  
Cancer Chemoth Pharm (in press)
- 16) Ogawa K, Utsunomiya T, Mimori K, Tanaka Y, Tanaka F, Inoue H, Murayama S, Mori M:  
Clinical significance of elongation factor-1 delta mRNA expression esophageal carcinoma.  
Br J Cancer(in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし。

胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法の確立に関する研究

主任研究者 前原喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科

研究要旨

「胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法の確立に関する研究」班においては、平成13年度より、進行・再発胃癌症例を対象とし、TS-1+biweekly DOC療法の臨床研究を実施してきている。臨床第I相試験の結果では、対象症例のうち7例で臨床効果が評価可能であった。CR 0例、PR 3例、NC 4例、PD 0例で、奏効率は42.8%(3/7)であった。続いて、第II相試験を開始することとし、平成14~15年度にかけ、プロトコールを作成し、23施設において40症例を目標として現在症例を登録しているところである。当該研究(第I相~第II相試験)における、プロトコール・同意書作成作業、症例登録作業、データ解析等を行うにあたっては、臨床試験実施チームの研究者が大きく貢献している。折しも昨年度九州大学病院に新設された、治験管理等を一元的に取り扱う「九州大学病院臨床研究センター」の治験遂行機能の向上にも資する研究となっている。

更に、平成15年度は、臨床試験実施チームの資質向上の目的も合わせ持つ追加研究として、進行・再発胃癌を対象とし、近年生存率延長の可能性が強く示唆されているWeekly Paclitaxelの投与に関し、主任研究者が別途取組んできたものを継続する形でこれに参画し、臨床第II相試験のプロトコールを実施し、その有用性を確認する臨床第II相試験を実施した。

胃癌はアジア地域に特に多い癌腫であり、TS-1は我が国において開発された抗癌剤であることから、当該研究を推進するのは我が国の研究者において他なく、当該研究班及び臨床試験実施チームがこれを実施していることは国際的に重要な研究成果を報告できるものと考えられ、意義深いものと考えられた。

分担研究者；

鴻江 俊治

福岡歯科大学総合医学講座外科分野 教授

A. 研究目的

胃癌治療の基本は手術であるが、進行癌の予後は不良であり、我が国における胃癌全体の約20%を占めるstageIV症例の5年生存率は6%前後である。高度進行胃癌であるstageIV症例の切除率は約70%であるが、その大半(約80%)が非治癒切除に終わっている。

このように予後不良な高度進行胃癌に対して、分子生物学的に個々の症例の腫瘍細胞の特徴を捉えて薬剤感受性を利用した効果的な化学療法の確立するため、TS-1+biweekly Docetaxel(DOC)療法及び追加研究としてWeekly Paclitaxel療法の研究を実施し、治療成績の改善を図ることを目的とする。

B. 研究方法

1 TS-1+biweekly DOC療法

進行・再発胃癌症例を対象疾患として、TS-1+biweekly DOC療法の各投与量における用量制限毒性(DLT: Dose Limiting Toxicity)の発現症例を確認、検討し、最大耐容量(MTD)を決定することにより、臨床第II相試験における推奨用量(RD)を決定する。

次に述べるプロトコールに従い、TS-1+biweekly DOC療法を行った。

4週間(day1-28)を1コースとし、DOCはday1, 15に静脈内投与、TS-1はday1~14に連日

経口投与して14日間休薬とする。TS-1の投与量は80mg/m<sup>2</sup>/dayに固定し、DOCは30mg/m<sup>2</sup>から開始し、以後5mg/m<sup>2</sup>ずつ40mg/m<sup>2</sup>まで増量する。

このプロトコールにおいて発症する血液学的、非血液学的毒性を観察する。DLTの定義は以下1)-7)の通りとする。

- 1) Grade 4の白血球(好中球)減少
- 2) 発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少
- 3) Grade 4の血小板減少ならびに出血傾向を伴う血小板減少
- 4) 悪心・嘔吐、脱毛を除くGrade 3以上の非血液毒性
- 5) 有害事象でday 15のDOCを投与できない場合
- 6) 有害事象でday 1-14のTS-1が投与中止の場合
- 7) 有害事象で第2コースの開始が8日以上延期の場合

更に、同様に、進行・再発胃癌症例を対象とし、TS-1 + biweekly DOC療法の臨床第I相試験で決定された推奨用量における有効性、安全性等について検討することを目的とし、臨床第II相試験を実施することとし、プロトコールを作成した。

進行・再発胃癌症例に対して、TS-1 + biweekly DOC療法の臨床第I相試験で決定された推奨用量(RD: recommended dose)での有効性、安全性等について検討することを試験の目的とした。

エンドポイントは1) 主要エンドポイントを抗腫瘍効果とし、2) 副次エンドポイントをア) 部位別奏効率、イ) 治療成功期間(TTF: Time to Treatment Failure) ウ) 有害事象及び副作用の種

類とGrade、最高Grade発現時期、発現頻度、工) 生存期間、とした。

予定症例数は40例とした。

選択基準は、

- 1) 組織学的に腺癌であることが確認された、進行または再発胃癌症例
- 2) 測定又は評価可能病変(登録前28日以内に確認されている)を有する症例、ただし、CY1(腹腔細胞診で癌細胞+)のみでStage IVと診断され、原発巣の切除術を受けた症例でありかつ、臨床症状、腫瘍マーカーの上昇のみで再発と診断された症例は除く
- 3) 前治療(放射線療法、化学療法、ホルモン療法等)が実施されていない症例、ただし、術後補助化学療法は終了日から30日以上経過している症例に限り登録可とするが、TS-1、DOCが投与されていた症例は除く
- 4) 登録前2週間以内の測定データにより、一定の骨髄機能・肝機能・腎機能を有する症例
- 5) Performance Status (ECOG scale) : 0~2の症例
- 6) 登録日より3ヶ月以上の生存が期待される症例
- 7) 年齢: 20歳以上75歳未満の症例
- 8) 経口摂取可能な症例
- 9) 本試験の被験者となることを当該併用試験専用の同意説明文を用いて説明し、本人より、文書での同意が当該併用試験専用の同意書により得られている症例、とした。

DOCの投与法は、5mg/m<sup>2</sup>をday1,15に60分以上かけて点滴静注する。

TS-1投与は1.25m<sup>2</sup>未満80mg/日、1.25m<sup>2</sup>~1.50m<sup>2</sup>:100mg/日、1.50m<sup>2</sup>以上:120mg/日とし、day1-14に1日2回に分け経口投与し、28日間を1クールとし可能な限り継続することとした。

## 2 Weekly Paclitaxel療法

平成15年度は、臨床試験実施チームの資質向上の目的も合わせ持つ追加研究として、進行・再発胃癌を対象とし、近年生存率延長の可能性が強く示唆されているWeekly Paclitaxelの投与に関し、主任研究者が別途取組んできたものを継続する形でこれに参画し、臨床第II相試験のプロトコルを実施し、その有用性を確認する臨床第II相試験を実施した。

次に述べるプロトコルに従い、Weekly Paclitaxel療法を行った。

Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>をday 1, 8, 15に1時間かけて点滴。これを4週毎に繰り返す。前投薬として、1) デキサメタゾン(16mg、静脈内投与)、2) ジフェンヒドラミン(50mg、経口投与)、3) ラニチジン(50mg、静脈内投与)またはファモチジン(20mg、静脈内投与)を行うこととし、Paclitaxel投与の30分前までに投与終了することとした。

(倫理面への配慮)

高度進行胃癌の病態と従来の手術単独の治療法の

成績、本臨床試験の理論的背景、安全性に関する成績等に関して十分な説明を患者本人および親族等の理解補助者に対して行い、十分な理解と納得を得た上で本臨床研究の被験者となることについて文書により同意を得る。また、本研究は、臨床研究の倫理指針、ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理方針等の行政指針に則して実施することとする。

## C. 研究結果

### 1 TS-1+biweekly DOC療法

レベル1(TS-1: 80mg/m<sup>2</sup>/day, DOC: 40mg/m<sup>2</sup>)において6例中3例にDLTが認められ、DOCをレベル-1の30mg/m<sup>2</sup>に減量すると、6例中1例のみにDLTがみられた。レベル0のDOC: 35mg/m<sup>2</sup>で3例検討し、DLTを認めなかった。Grade 3以上の血液学的毒性としては、白血球減少、好中球減少、Hb値の低下が認められた。Grade 3以上の非血液学的毒性としては、食欲不振及び下痢が認められた。この結果より、推奨用量をTS-1 80mg/m<sup>2</sup>, TXT 35mg/m<sup>2</sup>と決定した。

臨床第I相試験の症例のうち7例で臨床効果が評価可能であった。CR 0例、PR 3例、NC 4例、PD 0例で、奏効率は42.8%(3/7)であった。

また、DLTの出現は薬剤強度との関連は低い、一部の症例に骨髄抑制の遷延が認められる、投与1週間以内に発現した下痢を伴った骨髄抑制の場合は重篤化する可能性がある、ことが明らかとなった。

続いて、第II相試験を開始することとし、プロトコルを作成し、23施設において40症例を目標として現在症例を登録しているところである。

### 2 Weekly Paclitaxel療法

現在までの登録症例72例のうち、解析可能症例は58例であった。有効性に関するこれらの症例の内訳は、CR 0例、PR 12例、NC 26例、PD 20例で、全奏効率は20.6%(12/58)であった。また、腹水を有する症例21例において、消失3例、減少7例、不変4例、悪化7例であり、完全消失率は14.3%(3/21)、減少率47.6%(10/21)であった。症状緩和効果に関しては、Performance Status(PS)の改善に関し、有効9例、不変36例、悪化7例、有効率は17.3%(9/52)、栄養摂取に関し、有効9例、不変42例、悪化4例、有効率は16.4%(9/55)、疼痛に関しては、有効3例、不変5例、悪化5例、有効率は23.1%(3/13)であった。Grade3以上の血液毒性は白血球減少が14.2%、好中球減少が20.6%、貧血が6.3%であった。Grade3以上の非血液毒性は倦怠感が1.7%、筋肉痛/関節痛が1.7%であった。平均生存期間(MST)は263日であった。二次治療の役割である症状改善効果や生存延長効果は期待が持てる結果であった。更に、Short PremedicationにおけるWeekly投与法を安全に施行することができた。

## D. 考察

## 1 TS-1+biweekly DOC 療法

第I相試験においては、目的である推奨用量をTS-1 80mg/m<sup>2</sup>, TXT 35mg/m<sup>2</sup>と決定することが出来た。臨床第I相試験の症例のうち7例で臨床効果が評価可能であり、CR 0例、PR 3例、NC 4例、PD 0例で、奏効率は42.8%(3/7)であったところ、これは満足できる結果であった。更に、第II相のプロトコールを作成し、症例登録を開始したところであるが、この研究の結果、進行胃癌における治療成績向上に資する化学療法のプロトコールの確立が期待できる。

40症例を予定している臨床II相試験において、臨床効果と安全性の評価が確立できれば、TS-1 / biweekly DOC 併用療法の評価を公表、普及啓発できるものと考えられる。胃癌はアジア地域に特に多い癌腫であり、TS-1 は我が国において開発された抗癌剤であることから、当該研究を推進するのは我が国の研究者において他なく、本研究を実施することは意義深いものと考えられる。

## 2 Weekly Paclitaxel 療法

Weekly Paclitaxel 療法に関する治験においては、二次治療の役割である症状改善効果や生存延長効果は満足できる結果であった。更に、Short Premedication によりWeekly 投与法は安全に施行できたことは、Paclitaxel の副作用軽減に有用と考えられた。

## E. 結論

臨床試験実施チームが参画した、当該研究班における治験において予定通り計画が遂行され、臨床第I相試験の結果からTS-1 / biweekly DOC 併用療法は進行再発胃癌の一次治療として有用性が高い可能性が示唆された。現在、推奨用量でのTS-1 / biweekly DOC 併用療法の臨床効果と安全性をさらに評価する為の臨床II相試験を進めており、進行胃癌に対する化学療法の確立が期待できる。Weekly Paclitaxel 療法は二次療法として有用である可能性が示唆された

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Histone H4 acetylation and histone deacetylase 1 expression in esophageal squamous cell carcinoma. (Oncol Rep 10: 333-338, 2003.)  
Toh Y, Yamamoto M, Endo K, Ikeda Y, Baba H, Kohnoe S, Yonemasu H, Hachitanda Y, O

kamura T, Sugimachi K.

- 2) Clinical efficacy of S-1 combined with cisplatin for advanced gastric cancer. (Gastric Cancer 6: 45-49, 2003.)  
Baba H, Yamamoto M, Endo K, Ikeda Y, Toh Y, Kohnoe S, Okamura T.
- 3) Tumor dormancy therapy : 食道癌 (癌の臨床 49 (4) : 289-295, 2003.)  
馬場秀夫、藤也寸志、遠藤和也、山本学、池田泰治、鴻江俊治、岡村健

## 2. 学会発表

- 1) 第1回九州大腸癌セミナー (平成15年9月20日、福岡)  
大腸癌肝転移治療の現況 : 肝動注化学療法  
鴻江俊治
- 2) 西区消化器病懇談会 (平成15年10月15日、福岡)  
特別講演 最新の大腸癌治療 : 手術と化学療法  
鴻江俊治
- 3) 第41回日本癌治療学会総会 (平成15年10月24日、札幌)  
進行・再発大腸癌に対するCPT-11併用の低用量化学療法 : Active dose modificationによる Tailored therapy  
鴻江俊治、犬塚貞明、中島秀彰、本田雅之、廣重彰二、遠藤和也、藤也寸志、岡村健
- 4) 第51回日本化学療法学会西日本支部総会 (平成15年12月5日、福岡)  
進行・再発大腸癌に対するCPT-11併用化学療法 : Active dose modificationによる実践的 Tailoring  
鴻江俊治

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし。

胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法の確立に関する研究

主任研究者 前原喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科

研究要旨

「胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法の確立に関する研究」班においては、平成13年度より、進行・再発胃癌症例を対象とし、TS-1+biweekly DOC療法の臨床研究を実施してきている。臨床第I相試験の結果では、対象症例のうち7例で臨床効果が評価可能であった。CR0例、PR3例、NC4例、PD0例で、奏効率は42.8%(3/7)であった。続いて、第II相試験を開始することとし、平成14~15年度にかけ、プロトコールを作成し、23施設において40症例を目標として現在症例を登録しているところである。当該研究(第I相~第II相試験)における、プロトコール・同意書作成作業、症例登録作業、データ解析等を行うにあたっては、臨床試験実施チームの研究者が大きく貢献している。折しも昨年度九州大学病院に新設された、治験管理等を一元的に取り扱う「九州大学病院臨床研究センター」の治験遂行機能の向上にも資する研究となっている。

更に、平成15年度は、臨床試験実施チームの資質向上の目的も合わせ持つ追加研究として、進行・再発胃癌を対象とし、近年生存率延長の可能性が強く示唆されているWeekly Paclitaxelの投与に関し、主任研究者が別途取組んできたものを継続する形でこれに参画し、臨床第II相試験のプロトコールを実施し、その有用性を確認する臨床第II相試験を実施した。

胃癌はアジア地域に特に多い癌腫であり、TS-1は我が国において開発された抗癌剤であることから、当該研究を推進するのは我が国の研究者において他なく、当該研究班及び臨床試験実施チームがこれを実施していることは国際的に重要な研究成果を報告できるものと考えられ、意義深いものと考えられた。

分担研究者；

馬場 秀夫

九州大学大学院 消化器・総合外科 助教授

A. 研究目的

胃癌治療の基本は手術であるが、進行癌の予後は不良であり、我が国における胃癌全体の約20%を占めるstageIV症例の5年生存率は6%前後である。高度進行胃癌であるstageIV症例の切除率は約70%であるが、その大半(約80%)が非治癒切除に終わっている。

このように予後不良な高度進行胃癌に対して、分子生物学的に個々の症例の腫瘍細胞の特徴を捉えて薬剤感受性を利用した効果的な化学療法の確立するため、TS-1+biweekly Docetaxel(DOC)療法及び追加研究としてWeekly Paclitaxel療法の研究を実施し、治療成績の改善を図ることを目的とする。

B. 研究方法

1 TS-1+biweekly DOC療法

進行・再発胃癌症例を対象疾患として、TS-1+biweekly DOC療法の各投与量における用量制限毒性(DLT: Dose Limiting Toxicity)の発現症例を確認、検討し、最大耐容量(MTD)を決定することにより、臨床第II相試験における推奨用量(RD)を決定する。

次に述べるプロトコールに従い、TS-1+biweekly DOC療法を行った。

4週間(day1-28)を1コースとし、DOCはday1, 15に静脈内投与、TS-1はday1~14に連日

経口投与して14日間休薬とする。TS-1の投与量は80mg/m<sup>2</sup>/dayに固定し、DOCは30mg/m<sup>2</sup>から開始し、以後5mg/m<sup>2</sup>ずつ40mg/m<sup>2</sup>まで増量する。

このプロトコールにおいて発症する血液学的、非血液学的毒性を観察する。DLTの定義は以下1)-7)の通りとする。

- 1) Grade 4の白血球(好中球)減少
- 2) 発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少
- 3) Grade 4の血小板減少ならびに出血傾向を伴う血小板減少
- 4) 悪心・嘔吐、脱毛を除くGrade 3以上の非血液毒性
- 5) 有害事象でday 15のDOCを投与できない場合
- 6) 有害事象でday 1-14のTS-1が投与中止の場合
- 7) 有害事象で第2コースの開始が8日以上延期の場合

更に、同様に、進行・再発胃癌症例を対象とし、TS-1+biweekly DOC療法の臨床第I相試験で決定された推奨用量における有効性、安全性等について検討することを目的とし、臨床第II相試験を実施することとし、プロトコールを作成した。

進行・再発胃癌症例に対して、TS-1+biweekly DOC療法の臨床第I相試験で決定された推奨用量(RD: recommended dose)での有効性、安全性等について検討することを試験の目的とした。

エンドポイントは1) 主要エンドポイントを抗腫瘍効果とし、2) 副次エンドポイントをア) 部位別奏効率、イ) 治療成功期間(TTF: Time to Treatment Failure) ウ) 有害事象及び副作用の種

類と Grade、最高 Grade 発現時期、発現頻度、工) 生存期間、とした。

予定症例数は 40 例とした。

選択基準は、

- 1) 組織学的に腺癌であることが確認された、進行または再発胃癌症例
- 2) 測定又は評価可能病変（登録前 28 日以内に確認されている）を有する症例、ただし、CY1（腹腔細胞診で癌細胞+）のみで Stage IV と診断され、原発巣の切除術を受けた症例でありかつ、臨床症状、腫瘍マーカーの上昇のみで再発と診断された症例は除く
- 3) 前治療（放射線療法、化学療法、ホルモン療法等）が実施されていない症例、ただし、術後補助化学療法は終了日から 30 日以上経過している症例に限り登録可とするが、TS-1、DOC が投与されていた症例は除く
- 4) 登録前 2 週間以内の測定データにより、一定の骨髄機能・肝機能・腎機能を有する症例
- 5) Performance Status (ECOG scale) : 0~2 の症例
- 6) 登録日より 3 ヶ月以上の生存が期待される症例
- 7) 年齢 : 20 歳以上 75 歳未満の症例
- 8) 経口摂取可能な症例
- 9) 本試験の被験者となることを当該併用試験専用の同意説明文を用いて説明し、本人より、文書での同意が当該併用試験専用の同意書により得られている症例、とした。

DOC の投与法は、5mg/m<sup>2</sup> を day 1, 15 に 60 分以上かけて点滴静注する。

TS-1 投与は 1.25m<sup>2</sup> 未満 80mg/日、1.25m<sup>2</sup>~1.50m<sup>2</sup> : 100mg/日、1.50m<sup>2</sup> 以上 : 120mg/日とし、day 1-14 に 1 日 2 回に分け経口投与し、28 日間を 1 クールとし可能な限り継続することとした。

## 2 Weekly Paclitaxel 療法

平成 15 年度は、臨床試験実施チームの資質向上の目的も合わせ持つ追加研究として、進行・再発胃癌を対象とし、近年生存率延長の可能性が強く示唆されている Weekly Paclitaxel の投与に関し、主任研究者が別途取組んできたものを継続する形でこれに参画し、臨床第 II 相試験のプロトコルを実施し、その有用性を確認する臨床第 II 相試験を実施した。

次に述べるプロトコルに従い、Weekly Paclitaxel 療法を行った。

Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> を day 1, 8, 15 に 1 時間かけて点滴。これを 4 週毎に繰り返す。前投薬として、1) デキサメタゾン (16mg、静脈内投与)、2) ジフェンヒドรามミン (50mg、経口投与)、3) ラニチジン (50mg、静脈内投与) または ファモチジン (20mg、静脈内投与) を行うこととし、Paclitaxel 投与の 30 分前までに投与終了することとした。

(倫理面への配慮)

高度進行胃癌の病態と従来の手術単独の治療法の

成績、本臨床試験の理論的背景、安全性に関する成績等に関して十分な説明を患者本人および親族等の理解補助者に対して行い、十分な理解と納得を得た上で本臨床研究の被験者となることについて文書により同意を得る。また、本研究は、臨床研究の倫理指針、ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理方針等の行政指針に則して実施することとする。

## C. 研究結果

### 1 TS-1+biweekly DOC 療法

レベル 1 (TS-1: 80mg/m<sup>2</sup>/day, DOC: 40mg/m<sup>2</sup>) において 6 例中 3 例に DLT が認められ、DOC をレベル-1 の 30mg/m<sup>2</sup> に減量すると、6 例中 1 例のみに DLT がみられた。レベル 0 の DOC: 35mg/m<sup>2</sup> で 3 例検討し、DLT を認めなかった。Grade 3 以上の血液学的毒性としては、白血球減少、好中球減少、Hb 値の低下が認められた。Grade 3 以上の非血液学的毒性としては、食欲不振及び下痢が認められた。この結果より、推奨用量を TS-1 80mg/m<sup>2</sup>, TXT 35mg/m<sup>2</sup> と決定した。

臨床第 I 相試験の症例のうち 7 例で臨床効果が評価可能であった。CR 0 例、PR 3 例、NC 4 例、PD 0 例で、奏効率は 42.8%(3/7) であった。

また、DLT の出現は薬剤強度との関連は低い、一部の症例に骨髄抑制の遷延が認められる、投与 1 週間以内に発現した下痢を伴った骨髄抑制の場合は重篤化する可能性がある、ことが明らかとなった。

続いて、第 II 相試験を開始することとし、プロトコルを作成し、23 施設において 40 症例を目標として現在症例を登録しているところである。

### 2 Weekly Paclitaxel 療法

現在までの登録症例 72 例のうち、解析可能症例は 58 例であった。有効性に関するこれらの症例の内訳は、CR 0 例、PR 12 例、NC 26 例、PD 20 例で、全奏効率は 20.6%(12/58) であった。また、腹水を有する症例 21 例において、消失 3 例、減少 7 例、不変 4 例、悪化 7 例であり、完全消失率は 14.3%(3/21)、減少率 47.6%(10/21) であった。症状緩和効果に関しては、Performance Status (PS) の改善に関し、有効 9 例、不変 36 例、悪化 7 例、有効率は 17.3%(9/52)、栄養摂取に関し、有効 9 例、不変 42 例、悪化 4 例、有効率は 16.4%(9/55)、疼痛に関しては、有効 3 例、不変 5 例、悪化 5 例、有効率は 23.1%(3/13) であった。Grade 3 以上の血液毒性は白血球減少が 14.2%、好中球減少が 20.6%、貧血が 6.3% であった。Grade 3 以上の非血液毒性は倦怠感が 1.7%、筋肉痛/関節痛が 1.7% であった。平均生存期間 (MST) は 263 日であった。二次治療の役割である症状改善効果や生存延長効果は期待が持てる結果であった。更に、Short Premedication における Weekly 投与法を安全に施行することができた。

## D. 考察

## 1 TS-1+biweekly DOC 療法

第I相試験においては、目的である推奨用量をTS-1 80mg/m<sup>2</sup>, TXT 35mg/m<sup>2</sup>と決定することが出来た。臨床第I相試験の症例のうち7例で臨床効果が評価可能であり、CR 0例、PR 3例、NC 4例、PD 0例で、奏効率は42.8%(3/7)であったところ、これは満足できる結果であった。更に、第II相のプロトコールを作成し、症例登録を開始したところであるが、この研究の結果、進行胃癌における治療成績向上に資する化学療法のプロトコールの確立が期待できる。

40症例を予定している臨床II相試験において、臨床効果と安全性の評価が確立できれば、TS-1 / biweekly DOC 併用療法の評価を公表、普及啓発できるものと考えられる。胃癌はアジア地域に特に多い癌腫であり、TS-1は我が国において開発された抗癌剤であることから、当該研究を推進するのは我が国の研究者において他なく、本研究を実施することは意義深いものと考えられる。

## 2 Weekly Pclitaxel 療法

Weekly Pclitaxel療法に関する治験においては、二次治療の役割である症状改善効果や生存延長効果は満足できる結果であった。更に、Short PremedicationによりWeekly投与法は安全に施行できたことは、Paclitaxelの副作用軽減に有用と考えられた。

## E. 結論

臨床試験実施チームが参画した、当該研究班における治験において予定通り計画が遂行され、臨床第I相試験の結果からTS-1 / biweekly DOC 併用療法は進行再発胃癌の一次治療として有用性が高い可能性が示唆された。現在、推奨用量でのTS-1 / biweekly DOC 併用療法の臨床効果と安全性をさらに評価する為の臨床II相試験を進めており、進行胃癌に対する化学療法の確立が期待できる。Weekly Paclitaxel療法は二次療法として有用である可能性が示唆された

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Baba H, Yamamoto M, Endo K, Ikeda Y, Toh Y, Kohnoe S, Okamura. T: Clinical efficacy of S-1 combined with cisplatin for advanced gastric cancer. Gastric Cancer 6:45-49,2003

- 2) 馬場秀夫、櫻井真人、二木元典、木村和恵、増田隆明、沖 英次、後 信、渡邊雅之、掛地吉弘、前原喜彦:  
胃癌化学療法の変遷と現状.  
臨床と研究 80(7): 1216-1220, 2003
  - 3) 馬場秀夫、藤也寸志、遠藤和也、山本 学、池田泰治、鴻江俊治、岡村 健:  
Tumor Dormancy Therapy: 食道癌.  
癌の臨床 49(4): 289-295, 2003
  - 4) 馬場秀夫、沖 英次、徳永えり子、後 信、渡邊雅之、掛地吉弘、前原喜彦:  
進行再発胃癌の化学療法.  
消化器外科 26(9): 1337-1344, 2003
  - 5) 馬場秀夫、掛地吉弘、沖 英次、徳永えり子、後 信、渡邊雅之、前原喜彦:  
胃癌に対する化学療法.  
癌と化学療法 30(12):1881-1888, 2003
  - 6) 馬場秀夫、掛地吉弘、迫口太朗、中村俊彦、沖 英次、徳永えり子、後 信、渡邊雅之、岡村 健、前原喜彦  
胃癌治療における新規抗癌剤の評価と位置付け  
癌の臨床 49(7): 589-593, 2003
  - 7) 馬場秀夫、掛地吉弘、沖 英次、後 信、渡邊雅之、織田信弥、前原喜彦:  
胃癌に対する術後補助化学療法、術前補助化学療法の意義.  
臨床消化器内科 (印刷中)
  - 8) 馬場秀夫、掛地吉弘、前原喜彦:  
胃癌に対する標準的術後補助化学療法の確立に向けた取り組み.  
消化器病セミナー・93/ガイドライン時代の胃癌の治療  
へるす出版 139-151,2003
  - 9) 馬場秀夫:  
再発胃癌治療ガイドブック  
南江堂 (印刷中)
- ## 2. 学会発表
- 1) 第75回日本胃癌学会総会  
(平成15年2月6日~8日、東京)  
シンポジウム  
胃癌治療における新規抗癌剤の評価と位置づけ  
馬場秀夫、遠藤和也、山本 学、池田泰治、藤也寸志、鴻江俊治、岡村 健
  - 2) 第75回日本胃癌学会総会  
(平成15年2月6日~8日、東京)  
ランチョンセミナー  
生存からみた胃癌化学療法の進歩  
馬場秀夫
  - 3) 平成15年度福岡県臨床外科医学会北九州支部総会  
(平成15年5月17日、北九州)  
特別講演  
消化器癌の化学療法  
馬場秀夫
  - 4) 第4回北海道CPT-11 FORUM  
(平成15年7月11日、北海道)



特別講演

胃癌・大腸癌治療の最前線

馬場秀夫

- 5) 第58回日本消化器外科学会総会  
(平成15年7月16日~18日 東京)  
口演  
胃癌化学療法における抗癌剤選択のevidence  
と成績  
馬場秀夫、遠藤和也、山本 学、鴻江俊治、  
岡村 健、高橋郁雄、江見泰徳、掛地吉弘、  
前原喜彦
- 6) 第14回北陸臨床腫瘍研究会  
(平成15年7月19日、金沢)  
特別講演  
消化器癌に対する治療法の進歩  
馬場秀夫
- 7) 第3回胃癌治療勉強会  
(平成15年9月12日、名古屋)  
特別講演  
スキルス胃癌に対する治療戦略  
馬場秀夫
- 8) 第41回日本癌治療学会総会  
(平成15年10月22日~24日、札幌)  
シンポジウム  
消化器癌補助化学療法における低用量化学療法  
の意義  
馬場秀夫、迫口太郎、桜井真人、二木元典、  
木村和恵、増田隆明、徳永えり子、沖 英次、  
渡邊雅之、織田信弥、掛地吉弘、前原喜彦
- 9) 第10回大分 Biochemical Modulation 研究会  
(平成15年11月7日、大分)  
特別講演  
大腸癌化学療法の現状と展望  
馬場秀夫
- 10) 日本外科学会第25回公開市民講座  
(平成15年11月15日、福岡)  
消化器癌の早期発見と治療 - 専門医に聞く  
- 胃癌  
馬場秀夫

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし。

胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法の確立に関する研究

主任研究者 前原喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科

研究要旨

「胃癌の分子診断に基づいた術前化学療法の確立に関する研究」班においては、平成13年度より、進行・再発胃癌症例を対象とし、TS-1+biweekly DOC療法の臨床研究を実施してきている。臨床第Ⅰ相試験の結果では、対象症例のうち7例で臨床効果が評価可能であった。CR 0例、PR 3例、NC 4例、PD 0例で、奏効率は42.8%(3/7)であった。続いて、第Ⅱ相試験を開始することとし、平成14~15年度にかけ、プロトコールを作成し、23施設において40症例を目標として現在症例を登録しているところである。当該研究(第Ⅰ相~第Ⅱ相試験)における、プロトコール・同意書作成作業、症例登録作業、データ解析等を行うにあたっては、臨床試験実施チームの研究者が大きく貢献している。折しも昨年度九州大学病院に新設された、治験管理等を一元的に取り扱う「九州大学病院臨床研究センター」の治験遂行機能の向上にも資する研究となっている。

更に、平成15年度は、臨床試験実施チームの資質向上の目的も合わせ持つ追加研究として、進行・再発胃癌を対象とし、近年生存率延長の可能性が強く示唆されているWeekly Paclitaxelの投与に関し、主任研究者が別途取組んできたものを継続する形でこれに参画し、臨床第Ⅱ相試験のプロトコールを実施し、その有用性を確認する臨床第Ⅱ相試験を実施した。

胃癌はアジア地域に特に多い癌腫であり、TS-1は我が国において開発された抗癌剤であることから、当該研究を推進するのは我が国の研究者において他なく、当該研究班及び臨床試験実施チームがこれを実施していることは国際的に重要な研究成果を報告できるものと考えられ、意義深いものと考えられた。

分担研究者：

掛地 吉弘

九州大学病院 先端医工学診療部 助教授

A. 研究目的

胃癌治療の基本は手術であるが、進行癌の予後は不良であり、我が国における胃癌全体の約20%を占めるstageⅣ症例の5年生存率は6%前後である。高度進行胃癌であるstageⅣ症例の切除率は約70%であるが、その大半(約80%)が非治癒切除に終わっている。

このように予後不良な高度進行胃癌に対して、分子生物学的に個々の症例の腫瘍細胞の特徴を捉えて薬剤感受性を利用した効果的な化学療法の確立するため、TS-1+biweekly Docetaxel(DOC)療法及び追加研究としてWeekly Paclitaxel療法の研究を実施し、治療成績の改善を図ることを目的とする。

B. 研究方法

1 TS-1+biweekly DOC 療法

進行・再発胃癌症例を対象疾患として、TS-1+biweekly DOC療法の各投与量における用量制限毒性(DLT: Dose Limiting Toxicity)の発現症例を確認、検討し、最大耐容量(MTD)を決定することにより、臨床第Ⅱ相試験における推奨用量(RD)を決定する。

次に述べるプロトコールに従い、TS-1+biweekly DOC療法を行った。

4週間(day1-28)を1コースとし、DOCはday1, 15に静脈内投与、TS-1はday1~14に連日

経口投与して14日間休薬とする。TS-1の投与用量は80mg/m<sup>2</sup>/dayに固定し、DOCは30mg/m<sup>2</sup>から開始し、以後5mg/m<sup>2</sup>ずつ40mg/m<sup>2</sup>まで増量する。

このプロトコールにおいて発症する血液学的、非血液学的毒性を観察する。DLTの定義は以下1)-7)の通りとする。

- 1) Grade 4の白血球(好中球)減少
- 2) 発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少
- 3) Grade 4の血小板減少ならびに出血傾向を伴う血小板減少
- 4) 悪心・嘔吐、脱毛を除くGrade 3以上の非血液毒性
- 5) 有害事象でday 15のDOCを投与できない場合
- 6) 有害事象でday 1-14のTS-1が投与中止の場合
- 7) 有害事象で第2コースの開始が8日以上延期の場合

更に、同様に、進行・再発胃癌症例を対象とし、TS-1+biweekly DOC療法の臨床第Ⅰ相試験で決定された推奨用量における有効性、安全性等について検討することを目的とし、臨床第Ⅱ相試験を実施することとし、プロトコールを作成した。

進行・再発胃癌症例に対して、TS-1+biweekly DOC療法の臨床第Ⅰ相試験で決定された推奨用量(RD: recommended dose)での有効性、安全性等について検討することを試験の目的とした。

エンドポイントは1) 主要エンドポイントを抗腫瘍効果とし、2) 副次エンドポイントをア) 部位別奏効率、イ) 治療成功期間(TTF: Time to Treatment Failure) ウ) 有害事象及び副作用の種

類とGrade、最高Grade発現時期、発現頻度、エ) 生存期間、とした。

予定症例数は40例とした。

選択基準は、

- 1) 組織学的に腺癌であることが確認された、進行または再発胃癌症例
- 2) 測定又は評価可能病変(登録前28日以内に確認されている)を有する症例、ただし、CY1(腹腔細胞診で癌細胞+)のみでStage IVと診断され、原発巣の切除術を受けた症例でありかつ、臨床症状、腫瘍マーカーの上昇のみで再発と診断された症例は除く
- 3) 前治療(放射線療法、化学療法、ホルモン療法等)が実施されていない症例、ただし、術後補助化学療法は終了日から30日以上経過している症例に限り登録可とするが、TS-1、DOCが投与されていた症例は除く
- 4) 登録前2週間以内の測定データにより、一定の骨髄機能・肝機能・腎機能を有する症例
- 5) Performance Status (ECOG scale) : 0~2の症例
- 6) 登録日より3ヶ月以上の生存が期待される症例
- 7) 年齢 : 20歳以上75歳未満の症例
- 8) 経口摂取可能な症例
- 9) 本試験の被験者となることを当該併用試験専用の同意説明文を用いて説明し、本人より、文書での同意が当該併用試験専用の同意書により得られている症例、とした。

DOCの投与法は、5mg/m<sup>2</sup>をday1,15に60分以上かけて点滴静注する。

TS-1投与は1.25m<sup>2</sup>未満80mg/日、1.25m<sup>2</sup>~1.50m<sup>2</sup>:100mg/日、1.50m<sup>2</sup>以上:120mg/日とし、day1-14に1日2回に分け経口投与し、28日間を1クールとし可能な限り継続することとした。

## 2 Weekly Paclitaxel 療法

平成15年度は、臨床試験実施チームの資質向上の目的も合わせ持つ追加研究として、進行・再発胃癌を対象とし、近年生存率延長の可能性が強く示唆されているWeekly Paclitaxelの投与に関し、主任研究者が別途取組んできたものを継続する形でこれに参画し、臨床第II相試験のプロトコルを実施し、その有用性を確認する臨床第II相試験を実施した。

次に述べるプロトコルに従い、Weekly Paclitaxel 療法を行った。

Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>をday 1, 8, 15に1時間かけて点滴。これを4週毎に繰り返す。前投薬として、1) デキサメタゾン(16mg、静脈内投与)、2) ジフェンヒドラミン(50mg、経口投与)、3) ラニチジン(50mg、静脈内投与)またはファモチジン(20mg、静脈内投与)を行うこととし、Paclitaxel投与の30分前までに投与終了することとした。

(倫理面への配慮)

高度進行胃癌の病態と従来の手術単独の治療法の

成績、本臨床試験の理論的背景、安全性に関する成績等に関して十分な説明を患者本人および親族等の理解補助者に対して行い、十分な理解と納得を得た上で本臨床研究の被験者となることについて文書により同意を得る。また、本研究は、臨床研究の倫理指針、ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理方針等の行政指針に則して実施することとする。

## C. 研究結果

### 1 TS-1+biweekly DOC 療法

レベル1 (TS-1: 80mg/m<sup>2</sup>/day, DOC: 40mg/m<sup>2</sup>)において6例中3例にDLTが認められ、DOCをレベル1の30mg/m<sup>2</sup>に減量すると、6例中1例のみにDLTがみられた。レベル0のDOC: 35mg/m<sup>2</sup>で3例検討し、DLTを認めなかった。Grade 3以上の血液学的毒性としては、白血球減少、好中球減少、Hb値の低下が認められた。Grade 3以上の非血液学的毒性としては、食欲不振及び下痢が認められた。この結果より、推奨用量をTS-1 80mg/m<sup>2</sup>, TXT 35mg/m<sup>2</sup>と決定した。

臨床第I相試験の症例のうち7例で臨床効果が評価可能であった。CR 0例、PR 3例、NC 4例、PD 0例で、奏効率は42.8%(3/7)であった。

また、DLTの出現は薬剤強度との関連は低い、一部の症例に骨髄抑制の遷延が認められる、投与1週間以内に発現した下痢を伴った骨髄抑制の場合は重篤化する可能性がある、ことが明らかとなった。

続いて、第II相試験を開始することとし、プロトコルを作成し、23施設において40症例を目標として現在症例を登録しているところである。

### 2 Weekly Paclitaxel 療法

現在までの登録症例72例のうち、解析可能症例は58例であった。有効性に関するこれらの症例の内訳は、CR 0例、PR 12例、NC 26例、PD 20例で、全奏効率は20.6%(12/58)であった。また、腹水を有する症例21例において、消失3例、減少7例、不変4例、悪化7例であり、完全消失率は14.3%(3/21)、減少率47.6%(10/21)であった。症状緩和効果に関しては、Performance Status(PS)の改善に関し、有効9例、不変36例、悪化7例、有効率は17.3%(9/52)、栄養摂取に関し、有効9例、不変42例、悪化4例、有効率は16.4%(9/55)、疼痛に関しては、有効3例、不変5例、悪化5例、有効率は23.1%(3/13)であった。Grade3以上の血液毒性は白血球減少が14.2%、好中球減少が20.6%、貧血が6.3%であった。Grade3以上の非血液毒性は倦怠感が1.7%、筋肉痛/関節痛が1.7%であった。平均生存期間(MST)は263日であった。二次治療の役割である症状改善効果や生存延長効果は期待が持てる結果であった。更に、Short PremedicationにおけるWeekly投与法を安全に施行することができた。

## D. 考察

## 1 TS-1+biweekly DOC 療法

第I相試験においては、目的である推奨用量をTS-1 80mg/m<sup>2</sup>, TXT 35mg/m<sup>2</sup>と決定することが出来た。臨床第I相試験の症例のうち7例で臨床効果が評価可能であり、CR 0例、PR 3例、NC 4例、PD 0例で、奏効率は42.8%(3/7)であったところ、これは満足できる結果であった。更に、第II相のプロトコルを作成し、症例登録を開始したところであるが、この研究の結果、進行胃癌における治療成績向上に資する化学療法のプロトコルの確立が期待できる。

40症例を予定している臨床II相試験において、臨床効果と安全性の評価が確立できれば、TS-1 / biweekly DOC 併用療法の評価を公表、普及啓発できるものと考えられる。胃癌はアジア地域に特に多い癌腫であり、TS-1は我が国において開発された抗癌剤であることから、当該研究を推進するのは我が国の研究者において他なく、本研究を実施することは意義深いものと考えられる。

## 2 Weekly Paclitaxel 療法

Weekly Paclitaxel 療法に関する治験においては、二次治療の役割である症状改善効果や生存延長効果は満足できる結果であった。更に、Short PremedicationによりWeekly投与法は安全に施行できたことは、Paclitaxelの副作用軽減に有用と考えられた。

## E. 結論

臨床試験実施チームが参画した、当該研究班における治験において予定通り計画が遂行され、臨床第I相試験の結果からTS-1 / biweekly DOC 併用療法は進行再発胃癌の一次治療として有用性が高い可能性が示唆された。現在、推奨用量でのTS-1 / biweekly DOC 併用療法の臨床効果と安全性をさらに評価する為の臨床II相試験を進めており、進行胃癌に対する化学療法の確立が期待できる。Weekly Paclitaxel 療法は二次療法として有用である可能性が示唆された

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kimura Y, Watanabe M, Ohga T, Saeki H, \_\_\_ Takeji Y, Baba H, Maehara Y: Vascular endothelial growth factor C expression correlates with lymphatic involvement and poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma.

Oncol Rep 10:1747-1751,2003

- 2) Kimura Y, Oda S, Egashira A, Takeji Y, Baba H, Nakabeppu Y, Maehara Y: A variant form of *hMTH1*, a human homologue of *E. coli mutT* gene, correlates with somatic mutation in *p53* tumour suppressor gene in gastric cancer patients. J Med Genet (in press)
- 3) 馬場秀夫、櫻井真人、二木元典、木村和恵、増田隆明、沖 英次、後 信、渡邊雅之、掛地吉弘、前原喜彦: 胃癌化学療法の変遷と現状。臨床と研究 80(7): 1216-1220, 2003
- 4) 馬場秀夫、沖 英次、徳永えり子、後 信、渡邊雅之、掛地吉弘、前原喜彦: 進行再発胃癌の化学療法。消化器外科 26(9): 1337-1344, 2003
- 5) 掛地吉弘、櫻井真人、古賀 聡、馬場秀夫、前原喜彦: 胃切除術のクリニカルパス。消化器外科 26(4): 407-414, 2003
- 6) 掛地吉弘、徳永えり子、沖 英次、馬場秀夫、前原喜彦: Tumor Dormancy Therapy: 胃癌。癌の臨床 49(4): 297-301, 2003
- 7) 掛地吉弘、織田信弥、櫻井真人、増田隆明、木村和恵、徳永えり子、沖 英次、後 信、渡邊雅之、馬場秀夫、前原喜彦: 高精度マイクロサテライト不安定性解析法の確立と胃癌・大腸癌における検討。Cytometry Research 13(1): 59-63, 2003
- 8) 高橋郁雄、江見泰徳、渡邊雅之、沖英次、徳永えり子、後 信、掛地吉弘、馬場秀夫、前原喜彦: 進行再発胃癌に対するTS-1単独療法の位置付けとtaxotere併用療法の展望。癌の臨床 49(7):595-598, 2003
- 9) 馬場秀夫、掛地吉弘、沖 英次、徳永えり子、後 信、渡邊雅之、前原喜彦: 胃癌に対する化学療法。癌と化学療法 30(12):1881-1888, 2003
- 10) 前原喜彦、掛地吉弘、増田隆明、迫口太朗、今村公一、大垣吉平、谷口浩二、櫻井真人、二木元典、木村和恵、中村俊彦、徳永えり子、沖 英次、後 信、渡邊雅之、織田信弥、田中真二、馬場秀夫: 胃癌治療の現況と展開。福岡医学雑誌 94(10):285-295, 2003
- 11) 馬場秀夫、掛地吉弘、迫口太朗、中村俊彦、沖 英次、徳永えり子、後 信、渡邊雅之、岡村 健、前原喜彦: 胃癌治療における新規抗癌剤の評価と位置付け。癌の臨床 49(7): 589-593, 2003
- 12) 馬場秀夫、掛地吉弘、沖 英次、後 信、渡邊雅之、織田信弥、前原喜彦: 胃癌に対する術後補助化学療法、術前補助化学療法の意義。臨床消化器内科 (印刷中)