

1. 論文発表

Terui Y, T Sakurai, Mishima Y, Mishima Y, N Sugimura², Co Sasaoka², K Kojima², M Yokoyama, N Mizunuma¹, S Takahashi¹, Y Ito¹, and K Hatake. Blockade of bulky lymphoma-associated CD55 expression by RNA interference overcomes resistance to CDC with rituximab. *Cancer Science*. 97:72-79. 2006.

Shunji Takahashi, Yoshinori Ito, Kiyohiko Hatake, Yoshikazu Sugimoto. Gene therapy for Breast Cancer.- Review of Chincial gene therapy trial for breast cancer and MDR1 gene theapy trial in cancer institute hospital. *Breast Cancer*. 13: 8-15. 2006

Shimura M, Saito A, Matsuyama S, Sakuma T, Terui Y, Ueno K, Yumoto H, Yamauchi K, Yamamura K, Mimura H, Sano Y, Yabashi M, Tamasaku K, Nishio K, Nishino Y, Endo K, Hatake K, Mori Y, Ishizaka Y, Ishikawa T. Element array by scanning X-ray fluorescence microscopy after cis-diamminedichloro-platinum(II) treatment.

Cancer Res. 2005 Jun 15;65(12):4998-5002.

Toi M, Saeki T, Aogi K, Sano M, Hatake K, Asaga T, Tokuda Y, Mitsuyama S, Kimura M, Kobayashi T, Tamura M, Tabei T, Shin E, Nishimura R, Ohno S, Takashima S. Late Phase II Clinical Study of Vinorelbine Monotherapy in Advanced or Recurrent Breast Cancer Previously Treated with Anthracyclines and Taxanes.

Jpn J Clin Oncol. 2005 Jun;35(6):310-5.

2. 学会発表

1. 抗がん剤の適応拡大 畠清彦・伊藤良則

第3回日本臨床腫瘍学会総会 2005/3/4 横浜

2. 外来化学治療法導入と安全効率化 畠清彦 日本癌病態治療研究会ランチョンセミナー2005/6/24 北海道

3. 悪性リンパ腫に対する治療について 畠清彦 沖縄臨床血液研究会 2005/6/17 沖縄

4. 外来化学治療室のマネジメント 畠清彦 東京医科大病院 2005/5/31 東京

5. シグナル伝達系・細胞骨格 畠清彦第9回がん分子標的治療研究会 2005/6/30-7/1 京都

6. 造血器悪性腫瘍に対する抗体治療 畠清彦 日本アポトーシス研究会学術集会 2005/7/30-7/31 岡山

7. 明るい外来化学療法と癒し 畠清彦 第6回癒しの環境研究会全国大会 2005/8/11-8/12 兵庫

8. MDR-1 遺伝子治療を受けた乳癌患者の末梢血で長期に維持されていた遺伝子導入細胞クローンの解析 伊藤良則・畠清彦・高橋俊二他 第64回日本癌学会学術総会 2005/9/14-9/16 北海道

9. 慢性骨髄白血病細胞株 K562 における autophagic cell death 誘導機構の解析 三嶋裕子・照井康仁・三嶋雄二・木村晋也・瀧澤俊宏・畠清彦 第67回日本血液学会 2005/9/17-9/19 横浜

10. Gefitinib 投与中発症した急性前骨髄球形白血病・瀬崎伸夫・畠清彦・日野理彦・仲佐めぐみ・荒谷千登美・中川浩美 第67回日本血液学会 2005/9/17-9/19 横浜

11. CD13/APN 阻害剤による腫瘍血管新生の抑制の機序 三嶋雄二・照井康仁・三嶋裕子・國吉良子・六代顕子・畠清彦 第67回日本血液学会 2005/9/17-9/19

横浜

12. 抗体医薬の問題点と解決 畠清彦 第67回
日本血液学会 2005/9/17-9/19 横浜
14. 抗体医薬の問題点と解決 畠清彦他
日本臨床血液学会合同シンポジウム
2005-9/17-9/19 横浜
15. Inhibitory effect of CD13/APN
antagonists on tumor angiogenesis
三嶋雄二・照井康仁・松本・三嶋・畠清彦
AACR 2005/11/14-11/18 アメリカ
16. IDENTIFICATION OF CD20 MUTATIONS IN
MALIGNANT LYMPHOMA: CAN THEY BE
PREDICTORS OF RESPONSE TO RITUXIMAB?
照井康仁・桜井琢磨・三嶋裕子・杉村夏彦・
小島清嗣・横山雅大・畠清彦 ASH
2005/12/10-12/13 アトランタ
17. 外来化学療法における今後の戦略と改善
畠清彦 第20回冬季札幌センター
2006/2/11-2/12 札幌
18. 切除不能大腸癌に対する化学療法—特別
発言 畠清彦 第106回日本外科学会
2006/3/29 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
新聞、インターネットなどでの発表

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 齋藤 博 山形県立がん・生活習慣病センター 生活習慣病対策部長

研究要旨 胃癌の癌性腹膜炎に対する治療法の確立のために 5FUcon療法と MTX-5FU療法による比較臨床試験を施行し、標準治療法を確立するため

A. 研究目的

腹膜転移を伴う進行胃癌に対する MTX-5FU 時間差療法の有用性を検討するため、手術不能進行胃癌の治療法の一つである 5FU 単独持続静注療法とのランダム化比較試験を行う。

B. 研究方法

予定症例数を 160 例より 236 例に変更し登録期間を 4 年、追跡期間を 1 年に変更する。

（倫理面への配慮）

十分な説明を行い、同意を得られた患者さんに施行する。保険上認められている治療法であるが、十分注意して経過観察を行う。

C. 研究結果

現在まで当院では 3 例登録している。治療効果は両群とも期待した効果が得られた。

D. 考察

既に当初予定されていた 160 症例が登録されたが、中間解析の結果より検出力を計算して 236 症例に変更して比較検討することとなり、今後の結果が待たれる

E. 結論

この比較試験の当初の目的症例数は順調に集積されたが、計画変更せざるを得なくなり、さらなる時間が必要になった。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer.

J. Furuse, T. Okusaka, A. Funakoshi, N. Boku, K. Yamao, S. Ohkawa, H. Saito;
第 41 回 ASCO 2005 May10, Holland Florida

切除不能・再発胃癌に対する Paclitaxel と Cisplatin の第 1/2 相試験
（東日本胃癌研究会） 齋藤 聡、山口 研生、齋藤 博、坂田 優 第 77 回 胃癌学会総会 5 月 4 日 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 朴 成和 静岡県立静岡がんせんたー消化器内科部長

研究要旨:腹膜転移を有する胃癌に対する 5-FU 単独持続静注療法と MTX+5-FU 時間差療法の比較試験で当初予定の症例登録が完了したが、現時点までは大きな問題もなく、ハザード比を小さくするために登録症例数を増加した。

A. 研究目的

腹膜転移を伴う進行胃癌(腹膜転移を伴う術後再発胃癌を含む)に対して、手術不能進行胃癌の治療法のひとつである5-FU単独持続静注療法と比較して、MTX+5-FU時間差療法の有効性を検討する。

B. 研究方法

5-FU 単独持続静注療法をコントロールとし、MTX+5-FU 時間差療法との生存期間を Primary Endpoint とした第 III 相無作為比較試験を施行。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って上記臨床試験を実施する。登録に先立って、担当医は患者本人に施設IRB承認がえられた説明文書を用いて説明し、同意を得る。また、同意拒否と同意撤回は自由であり、その場合も不利益を受けない。

C. 研究結果

これまで当施設より 3 例の登録があり、いずれもプロトコル治療を完了している。H17 年 8 月には当初の予定登録症例数である 162 例(ハザード比 1.6 で計算)が終了したが、試験治療(MTX+5-FU)がコントロールと比較して、ハザード比が 1.4 の延命効果を示し、かつ、経口摂取量の改善が得られるのであれば、将来の腹膜転移胃癌に対する標準的治療とすることができると判断し、予定登録症例数を 236 例に増加し、試験期

間を延長した。本分担研究者は JCOG グループ代表者をつとめており、グループ全体での本試験の進捗管理、推進を図っている。

D. 考察

臨床的に状態の不良な病態を有する症例を対象としているが、これまで重篤な有害事象も予測していたよりも少なく、全体での成績も良好であり、また、症例登録も順調である。今回登録症例数を増加させたことにより、結果が偽陰性となる危険性を減らすことができると考えられ、今回のプロトコル改訂は妥当であると思われる。

E. 結論

H18 年度前期に登録完了し、H19 年度には上記試験の結果が得られ、研究成果を発表予定である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
別紙参照
2. 学会発表
別紙参照

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記すべきことなし

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 滝内 比呂也 竹中 洋 病院長

研究要旨

切除不能・再発胃癌に対する Weekly paclitaxel (PTX) の有効性と副作用の検討

A. 研究目的

前治療の有無を問わない切除不能・再発胃癌に対する weekly PTX の有効性と副作用について retrospective な検討を行った。

B. 研究方法

2001年7月～2003年10月に下記の基準を満たす患者26例を対象とした。

(1) 前治療の有無は問わない、(2) 組織学的に胃癌と確認された症例、(3) 80歳以下である、(4) 主要臓器（骨髄、心、肝、腎）の機能が保持されている、(5) PSは3以下。対象症例26名に対して weekly PTX ; 80mg/m² を点滴静注にて1時間かけて投与し、3週連続投与 (day1, 8, 15)、1週休薬で施行し、これを1サイクルとした。PTX投与前の前投薬として dexamethason 20mg (div)、diphen hydramine 50mg (po)、ranitidine 50mg (div) を施行した。

(倫理面への配慮)

PTXは胃癌に対して適応承認を受けた薬剤であり、weekly PTX投与法は海外で乳癌、卵巣癌等において3週間毎の投与に比較して毒性も軽く、また同等の抗腫瘍活性を有する可能性が示唆されている。薬剤投与における実験的治療の側面はなく、薬剤の使用における倫理的な問題はないと考える。またそのデータから個人を特定するものではなくプライバシーの保護という点においても問題はないと考える。

C. 研究結果

投与サイクルの中央値は2.0サイクルで、測定可能病変のある症例は21例であった。そのうちCRは0%、PRは14.3% (3/21)、NCは52.4% (11/21)、PDは33.3% (7/21)

で、non-PD率は66.7% (14/21)であった。治療成功期間(PTXの治療開始日から最終投与日)の中央値(TTF)は61日、生存期間中央値(MST)は221日であった。また、grade3以上の副作用は認められず、副作用も軽度であった。

D. 考察

今回の retrospective な検討では奏効率は14.3% (3/21)と低いが、non-PD率は66.7% (14/21)と高く、weekly PTX投与日からの全26例のTTFは61日、MSTは221日であった。その中で6サイクル以上の長期投与が行われた症例は27% (7/26)で、中には最長22サイクル投与中の患者もいた。副作用に関してはgrade3以上の副作用は認められなかった。この結果から weekly PTXは非常に認容性の高い治療と考えられる。

E. 結論

weekly PTXは2nd line以降においても、比較的安全に、外来で投与可能なレジメンと考えられ、今後切除不能・再発進行胃癌に対する組み立てる上で重要な選択肢の1つになると思われる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

癌と化学療法 2006年6月 掲載予定

2. 学会発表

第75回日本胃癌学会総会

ポスターセッション

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 田村 孝雄 神戸大学消化器内科 講師

研究要旨：第 III 相試験とランダム割付第 II 相試験を通じて胃癌腹膜転移に対する標準的治療法の確立のための検討を行った。併せて予備的検討としてドセタキセルの腹膜転移への有効性や 5-FU の薬物動態も検討した。

A. 研究目的

胃癌の腹膜転移に対する標準的治療法の確立。

B. 研究方法

主任研究者、共同研究者が研究代表者を務める多施設共同試験に参画すると共に、予備的な検討を併せて施行。すなわち腹膜転移を伴う胃癌に対し 5-FU 持続静注群とメソトレキセート+5-FU 群の 2 群をランダム割付、従来の基準とされる治療法である 5-FU に対するメソトレキセート+5-FU 群の優位性を検討している (JCOG0106-MF)。さらに初回化学療法不応の腹膜転移症例への best available 5FU vs Paclitaxel 少量分割療法のランダム化第 II 相試験を開始した (JCOG0407)。一方でこれらの臨床試験に登録できない条件不良の腹膜転移を伴う胃癌症例に対しては TS-1+ドセタキセルを施行しその有効性の予備的な検討を行った。加えて腹膜転移への key drug の一つである 5-FU の血中動態を検討するとともにその血中動態に影響を及ぼす遺伝子多型に関しても検討した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に従い本研究を施行し、臨床試験に関しては当院 IRB 承認の得られた説明文書を用いて口頭で詳しく説明同意を取る。登録患者の氏名は当院よりデータセンターに開示することはなくプライバシーは厳重に管理されている。

C. 研究結果

JCOG0106-MF については予定登録症例数の 160 症例の登録は終了したが、試験治

療は当初想定していた以上に症状緩和効果があり、統計学的再検討の結果、予定集積症例数を 236 例まで増加させることでより臨床的意義の高い結果が得られることが期待できると判明したため登録症例数を追加して試験を継続することとなった。JCOG0407 に関しては試験を開始したところである。TS-1+ドセタキセルによる治療経験においては顕著な症状緩和効果と 1 年を超える生存症例を複数例得ており次期試験治療群の候補のひとつとなりうることが示唆されている。5-FU の日内変動パターンについてはその規則性を確認できたが個人差に有意に影響する遺伝子多型は今回の検討では明らかにできなかった。

D. 考察

胃癌において腹膜転移は主要な転移形式の一つであり適切な治療法の開発が医療現場において切望されているが、不安定で複雑な病態のため、臨床試験での評価が難しく、今まで世界のいずれの国においても胃癌の腹膜転移に対する大規模な臨床試験は行われてこなかった。今回、全生存期間に加え食物の経口摂取状況を指標として評価することで、病態の改善が客観的に評価できるようになり、さらにパクリタキセルやドセタキセルなどの従来の薬物より腹膜転移に有効である可能性の高い薬剤の出現と併せて今回の研究が腹膜転移に対する治療法の進歩に貢献する可能性が期待できる。

E. 結論

世界ではじめての胃癌腹膜転移に対す

る第 III 相試験の臨床試験を施行中である。この結果が腹膜転移に対する標準的治療のコンセンサスにつながるにより、タキソール、タキソテール等の新規抗がん剤の腹膜転移の標準的治療への早期導入も可能となってくると想定される。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Miki I, Tamura T, Nakamura T, Makimoto H, Hamana N, Uchiyama H, Shirasaka D, Morita Y, Yamada H, Aoyama N, Sakaeda T, Okumura K, Kasuga M.

Circadian Variability of Pharmacokinetics of 5-Fluorouracil and CLOCK T3111C Genetic Polymorphism in Patients With Esophageal Carcinoma.

Ther Drug Monit. 2005 Jun;27(3):369-374.

2. 学会発表

Docetaxel (DOC)+ S-1 療法により著明な腹水減少を認めた胃癌の 2 例

茶屋原菜穂子 田村孝雄 奥野達哉 花房正雄 白坂大輔 森田圭紀 三木生也 日野泰久 津田政弘 山田浩幸 青山伸郎 春日雅人

日本癌治療学会(第 43 回 2005.10.25-27)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

予定なし。

2. 実用新案登録

予定なし。

3. その他

特記事項なし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

胃がんの腹膜播種に対する標準的治療法の確立

分担研究者 那須 淳一郎（四国がんセンター 内科医師）

研究要旨：本研究班における多施設共同臨床試験「腹膜転移を有する進行胃がんに対する 5-FU 持続静注療法対 MTX+5-FU 時間差療法による第三相試験」は胃がんの腹膜播種患者に対して有効な治療法を提供する世界的にも初めての臨床試験である。本年開始された二次治療の二相試験とともに、現在症例の登録を進めている。

A. 研究目的

高度進行胃癌において、腹膜は腹腔内リンパ節、肝とともに頻度の高い転移部位であり、手術不能・再発進行胃癌の約半数を占めており、予後は不良である。腹膜播種を生じた進行胃がん患者に対する標準的化学療法を確立することがこの研究の目的である。

B. 研究方法

JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 消化器がん内科グループが行う多施設共同臨床試験 0106-MF study「腹膜転移を有する進行胃がんに対する 5-FU 持続静注療法対 MTX+5-FU 時間差療法による第三相試験」に参加し症例を集積する。用いられる化学療法レジメンは対照治療法としての 5-FU 持続静注療法と試験治療法としてのメソトレキセート・5-FU 併用時間差療法 (MF 療法) である。本試験の主評価項目は全生存期間で副次的評価項目は経口摂取可能期間、経口摂取改善率ならびに有害事象である。予定症例数は各群 80 例の計 160 例であったが、本年各群 118 例で計 236 例にプロトコル改定された。これに伴い、症例集積期間は 2.5 年から 4 年になった。

さらに本年度は腹膜播種に対する 2 次治

療の臨床試験 0407 study「初回化学療法不応（フッ化ピリミジン系抗がん剤を含む化学療法に対して不応）の腹膜転移を有する進行・再発胃癌に対する best available 5-FU 療法 vs Paclitaxel 少量分割療法によるランダム化第 II 相試験」が JCOG 臨床試験審査委員会で承認され、試験が開始された。

（倫理面への配慮）

施設倫理審査委員会の承認を得た上で文書による同意取得など患者の人権の保護を厳格にプロトコルに規定し実施している。

C. 研究結果

平成 17 年 12 月、当施設の倫理審査委員会で 0106 study のプロトコル改定は承認された。しかし適格症例・同意取得症例がなく、今年度の登録はできていない。平成 14 年 12 月の試験開始からの当院からの全登録症例は 13 例である。

0407 study についても平成 17 年 9 月より当院からの症例登録が可能となったが、現在までに症例登録はできていない。

D. 考察

本研究は腹膜播種を生じた胃がん患者に対して有効な治療法を提供する世界的にも

初めての臨床試験である。今後さらに症例を集積し、早期に結論を得るべく努力する。治療対象は高度に進行したがん患者であり、重篤な有害事象の出現の可能性も考えられるため、安全性には十分配慮して試験を遂行する必要がある。

E. 結論

胃がん腹膜播種に対する臨床試験に症例登録を継続中である。今後も全ての適格例から十分なインフォームドコンセントを得て、さらに症例登録を行う予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

①Hirasaki S, Tanimizu M, Tsubouchi E, Nasu J, Masumoto T. Gastritis cystica polyposa concomitant with gastric inflammatory fibroid polyp occurring in an unoperated stomach. *Internal Medicine*. 44(1):46-9, 2005

②Kohno H, Mizuno M, Nasu J, Makidono C, Hiraoka S, Inaba T, Yamamoto K, Okada H, Fujita T, Shiratori Y. Stool decay-accelerating factor as a marker for monitoring the disease activity during leukocyte apheresis therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 20(1):73-8, 2005

③Nishikawa Y, Chikamori F, Murakami M, Nasu J. Clinical application of an indwelling needle for esophageal varices in endoscopic injection sclerotherapy with simultaneous ligation. *Digestive Endoscopy*. 17(4):331-333, 2005

④Hirasaki S, Tanimizu M, Nasu J, Shinji T, Koide N. Treatment of elderly patients with early gastric cancer by endoscopic submucosal dissection using an insulated-tip diathermic knife.

Internal Medicine. 44(10):1033-8, 2005

⑤Moriwaki T, Hyodo I, Nishina T, Hirao K, Tsuzuki T, Hidaka S, Kajiwarra T, Endo S, Nasu J, Hirasaki S, Masumoto T, Kurita A. A phase I study of doxifluridine combined with weekly paclitaxel for metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 56(2):138-144, 2005

⑥Nasu J, Doi T, Endo H, Nishina T, Hirasaki S, Hyodo I. Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy*. 37(10):990-3, 2005

⑦Hirasaki S, Tanimizu M, Moriwaki T, Nasu J. Acute pancreatitis occurring in gastric aberrant pancreas treated with surgery and proved by histological examination. *Internal Medicine*. 44(11):1169-73, 2005

⑧那須淳一郎、平家勇司、谷水正人、佐々木晴子、山田純子、福岡しのぶ、大住省三、久保義郎、青儀健二郎、新海哲、高嶋成光。家族歴調査のシステム化による家族性腫瘍相談室の運営。家族性腫瘍. 5(1):57-60, 2005

⑨谷水正人、新海哲、兵頭一之介、舛本俊一、那須淳一郎、平崎照士。【がん治療後の患者ケア 家庭医に知ってもらいたいこと】患者ケアにおけるインターネットがん情報の検索。治療. 87(4):1635-1639, 2005

⑩梶原猛史、那須淳一郎、平崎照士、仁科智裕、片岡淳朗、日高聡、森脇俊和、壺内栄治、山内雄介、舛本俊一、谷水正人、兵頭一之介。膵癌に伴う上部消化管病変の検討。日本消化器内視鏡学会雑誌. 47(6):1220-1226, 2005

⑪那須淳一郎、仁科智裕、片岡淳朗、壺内栄治、梶原猛史、森脇俊和、今峰聡、谷水正人、野崎功雄、栗田啓。早期胃癌における遠位胃切除術は残胃癌の危険因子か。消化器科. 41(6):466-470, 2005

2. 学会発表

①仁科智裕、兵頭一之介、片岡淳朗、日高聡、梶原猛史、森脇俊和、壺内栄治、那須淳一郎、山内雄介、平崎照士、舛本俊一、谷水正人. Clinical stage I 食道癌に対する放射線化学療法施行症例の検討. 第 91 回日本消化器病学会総会. 東京、2005

②那須淳一郎、兵頭一之介、片岡淳朗、日高聡、壺内栄治、梶原猛史、森脇俊和、平崎照士、仁科智裕、山内雄介、舛本俊一、谷水正人. 切除不能局所進行膵癌に対する塩酸ゲムシタピン療法および 5-FU 併用放射線療法の検討. 第 91 回日本消化器病学会総会. 東京、2005

③那須淳一郎、平崎照士、片岡淳朗、大道真志、日高聡、梶原猛史、壺内栄治、森脇俊和、仁科智裕、今峰聡、谷水正人、舛本俊一、兵頭一之介. 早期胃癌への EMR 適応拡大にともなう問題～未分化形成分が混在していても根治としてよいか. 第 70 回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸、2005

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 辻 晃仁 高知医療センター 化学療法科 科長

研究要旨

がんの腹膜播種に対する標準的治療法の確立のために、JCOG 消化器内科グループのメンバーとして JCOG9912 を中心とする臨床研究に参加し、積極的に症例登録を行った。平成 18 年度にはその結果の解析も行われ治療法の確立に近づくものと考えられる。

A. 研究目的

がんの腹膜播種に対する標準的治療法の確立に関する研究に参加し、JCOG（Japan Clinical Oncology Group）における新規プロトコルの検討や、その施行を分担している。本年度当院で分担して行った JCOG study およびそれ以外の消化器がん治療を報告する。

B. 研究方法

腹膜播種が予後に大きな影響を及ぼし、再発においてもその最多病変となることが知られている胃がんにおいては、現時点で JCOG 9912「切除不能または再発胃がんに対する 5-FU 持続静注療法(5-FUci)療法/CPT-11+CDDP 併用(CP)療法/ S-1 単独(S-1)療法による第Ⅲ相試験」が施設内 IRB にて承認されて以来、これまでに 5-FUci 群 7 例、CP 群 7 例、S-1 群 6 例、計 20 例の登録を行った。このうち平成 17 年度は 10 例の登録を行った。

C. 研究結果

5-Fuci 群では緊急報告すべき重篤な有害事象の発現を認めなかった。このため 2 コース目よりは留置埋没式中心静脈カテーテルシステムおよび携帯型ディスポーザブルポンプを用い、治療コース全期間を外来通院にて行っている。28 日間の治療コースの内 day1-5 までの外来での抗癌剤のディ

スポーザブルポンプへの補充を行い、外来治療を行うことを可能とし、この治療法の適応を大きく広げることが可能であった。

また S-1 群においても緊急報告すべき重篤な有害事象の発現を認めず外来通院治療に移行している。

ただし CP 群においてはやや有害事象の頻度が高い傾向が感じられ CP 群では特に強力な支持療法を行うこと含めた有害事象の管理を行うことを注意し、臨床試験を施行した。

平成 18 年 1 月 20 日で JCOG9912 は登録を総登録数 704 例で終了した。

平成 19 年にはその結果の解析が予定され、胃癌の標準的治療が決定されることが予想されている。

D. 考察

JCOG9912 の結果に基づき、胃癌の標準的治療が決定されれば、今後がんの腹膜播種に対する標準的治療法の確立勿念と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

【特集】腫瘍マーカーは実地臨床で有用か？ 胃癌の腫瘍マーカーとその活用
成人病と生活習慣病第 35 巻第 6 号 621-626

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 原田 実根

九州大学大学院医学研究院・臓器機能医学部門内科学講座・病態修復内科学分野 教授

研究要旨

進行・再発胃癌に対する有効な治療法の開発を目指して、S-1 と CDDP の併用療法を臨床第 I/II 相試験として実施した。Biochemical modulation の概念による、CDDP による DNA 障害からの修復能が、5-FU 先行投与により抑制される基礎的知見に基づき、S-1 21 日間投与、CDDP 第 22 日投与、5 週 1 コースとするプロトコルを作成した。第 I 相試験ではレベル 4 (S-1 80mg/m², CDDP 70mg/m²) までの有害事象は、Grade 3 以下の白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、Grade 2 以下の悪心・嘔吐、下痢、倦怠感を認めるのみであったが、レベル 5 (S-1 80mg/m², CDDP 80mg/m²) において DLT 2 例 (Grade3 の倦怠感、食欲不振) を認めたため、レベル 4 を推奨用量と決定した。現在、同量を用いた第 II 相試験を実施中である。一方、ヒト由来腫瘍細胞株を用いて、抗癌剤併用療法におけるスケジュール依存性の解析も実施した。各種消化器腫瘍細胞に対する *in vitro* での細胞障害活性は、オキサリプラチンと SN-38 併用ではオキサリプラチン先行投与、オキサリプラチンとパクリタキセル併用ではパクリタキセル先行投与が、より増強されることが示された。

A. 研究目的

近年、新たな抗癌剤や分子標的薬剤が開発され、種々の悪性腫瘍に対する治療効果が報告されている。進行・再発胃癌においてはフッ化ピリミジン製剤、シスプラチン (CDDP)、イリノテカン、タキサン製剤の有効性が示唆されており、臨床的に最も有用な治療法を確立するための臨床試験が継続中である。しかし胃癌の腹膜播種など進行・再発消化器腫瘍に対する治療方法は未だ十分でなく、より効果的な治療法の開発が求められている。当研究グループでは以前より Biochemical modulation の概念に従い、多剤併用療法の際の投与方法による相乗効果発現について解析を行い、より有効な治療プロトコルの開発に努めてきた。CDDP による DNA 障害からの修復能が、5-FU 先行投与により抑制される基礎的知見に基づき、進行・再発胃癌に対して有効性が期待されている S-1 (Tegafur, gimeracil, oteracil potassium) + CDDP 療法において、S-1 先行投与のプロトコルを作成した。本研究では、未治療の進行・再発胃癌患者に対する本療法の臨床第 I/II 相試験を計

画し、安全性と有効性を検討した。さらに他の進行・再発消化器癌に対して用いられる抗癌剤について、併用による相乗効果の発現を探索するため、ヒト由来消化器腫瘍細胞株を用いた基礎的解析も行った。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

組織学的に確認された切除不能あるいは再発の胃癌患者であり、文書による同意を得た患者のみを対象とした。20-75 歳で経口摂取可能、十分な主要臓器機能を有し (ECOG performance status 0-2、肝機能 T.Bil ≤ 1.5mg/dl, AST, ALT ≤ 正常上限の 2 倍、腎機能 Creat. 正常値以内、Ccr 50ml/min 以上)、測定可能あるいは評価可能病変 (胃癌取り扱い規約) を持ち、かつ化学療法、放射線療法を受けていない患者を対象とした (術後補助化学療法のみは可とした)。ただし症状を有する脳転移、間質性肺炎、重篤な心疾患、コントロール不良な糖尿病、重篤な感染症、その他主治医が不適と判断した症例は除外した。第 I 相試験では、Dose limiting toxicity

(DLT)、Maximum-tolerated dose (MTD)および Recommended dose (RD)の決定を行い、第 II 相試験では RD での安全性と効果の評価を行うこととした。投与スケジュールは、5 週を 1 コースとし、第 1 日-第 21 日の間に S-1 内服し、第 22 日に CDDP 投与、以後休薬とした。S-1 用量は 65-80mg/m²、CDDP 用量は 60-80mg/m² の 5 レベルを設定した。治療における有害事象は NCI-CTC ver. 2.0 を用いて判定した。DLT は Grade4 血液毒性、出血を伴う Grade3 血小板減少、Grade3 以上の非血液毒性、第 2 コースの開始が 15 日以上遅れた場合、のいずれかと定義した。第 I 相試験では各レベル 3 例を登録し、DLT1 例の場合更に 3 例の追加検討、DLT2 例以上の場合はそのレベルで中止とした。第 II 相試験は、RD での同一プロトコル治療を 50 例に実施する計画とした。

抗癌剤併用療法による抗腫瘍効果の増強を目指して、ヒト由来消化器癌細胞株を用いた投与スケジュールの *in vitro* での解析を実施した。細胞株はヒト胃癌細胞株 (AZ-521, MKN-45, NUGC-4)、ヒト舌癌細胞株 (HST-1)、ヒト食道癌細胞株 (KSE-1) などを用いた。抗癌剤による *in vitro* での腫瘍細胞への障害活性は、WST-1 法により測定した。複数の抗癌剤の投与スケジュール毎の抗腫瘍効果は、Chou and Talalay の手法に沿って synergism, additivity, antagonism を評価した。細胞周期解析は FACS を用いて行った。

(倫理面への配慮)

患者本人に対して、1)本研究の目的と方法、2)現在の病状と標準的治療、3)期待される効果と予測される副作用、4)他の治療方法の有無と内容について、5)同意しない場合も不利益を受けないこと、6)同意後も撤回可能なこと、7)プライバシーの保護、などについて十分担当医師より説明文書を用いて説明し、同意を得ることを前提とした。また有害事象を認めた場合、患者のリスクを最小限にするよう、速やかに適切な診断と処置を行うこととした。試験責任医師または試験分担医師が、重篤な有害事象ならびに重要な副作用を知った場合、速やかに試験事務局に緊急報告を行うこととした。本研究計画は九州大学倫理委員会により審査され実施に関する承認を受け

た。

C. 研究結果

第 I 相試験では計 15 例が登録された。男性/女性は 9/6 例、年齢中央値は 61 歳、PS 0/1/2 は 8/7/0 例、手術不能/再発は 10/5 例、原発巣のみ/転移巣のみ/両者は 4/4/7 例であった。平均治療コース数は 3.6 コースであった。レベル 4 (S-1 80mg/m², CDDP 70mg/m²)までの全コースにおいて、Grade3 以下の白血球減少 7 例、好中球減少 7 例、ヘモグロビン低下 6 例、Grade 2 以下の嘔気・嘔吐 9 例、下痢 1 例、倦怠感 4 例を認めたが、DLT は認めなかった。レベル 5 (S-1 80mg/m², CDDP 80mg/m²)において、Grade 3 の倦怠感 1 例、食欲不振 2 例が出現した。Grade3 以上の非血液毒性による DLT が 2 例となったため、レベル 5 を MTD として第 I 相試験を中止した。上記のようにレベル 4 までは重篤な有害事象を認めなかったことから、RD はレベル 4 の用量と決定した。第 I 相試験登録した 15 例についての治療効果は、CR 0、PR 3、NC5、PD3、NE4 例であり、奏功率は 20%、また生存中央値は 19.5 か月であった。第 I 相試験で決定した RD を用いた第 II 相試験は現在継続中であり、平成 18 年 3 月時点で 14 例が登録されており、重篤な有害事象、予期されない有害事象は認めていない。

ヒト由来胃癌細胞株 3 種 (AZ-521, MKN-45, NUGC-4) を用いてオキサリプラチンと CPT-11 の活性型である SN-38 の併用療法の基礎的検討を行った。両者同時併用により AZ-521、NUGC-4 細胞において相乗効果を、MKN-45 細胞において相加効果を認めた。特にオキサリプラチン先行投与、SN-38 後投与の場合は、全ての細胞株で相加効果以上の細胞障害活性が認められた。両薬剤の IC(50)投与時の細胞周期解析では、G(0)/G(1)と S 相に集積が認められ、アポトーシスが增強していることから、オキサリプラチンによる G1 ブロックから回復しようとする細胞を、SN-38 が障害していることが示唆された。

一方、オキサリプラチンとパクリタキセルの併用療法の検討では、胃癌細胞株 (AZ-521)、舌扁平上皮癌細胞株 (HST-1)、食道扁平上皮癌 (KSE-1) を用いて解析した。両抗癌剤の同時投与では、いずれの細胞でも相加効果以上

の細胞障害活性が認められた。パクリタキセル先行投与オキサリプラチン後投与の場合、AZ-521 と HST-1 細胞株において細胞障害活性の明らかな相乗効果が認められたが、逆のオキサリプラチン先行投与パクリタキセル後投与の場合、いずれの細胞株でも薬剤の拮抗作用を認めた。細胞周期解析では、パクリタキセルは G(2)/M arrest を引き起こし、アポトーシスを誘導していた。パクリタキセル先行の場合、アポトーシス細胞数は 75%程度に認められたが、オキサリプラチン先行投与では 39% しかなかった。

D. 考察

進行・再発胃癌に対する化学療法については、以前の JCOG9205 試験により標準的な化学療法は 5-FU 持続静注であるとの結論となったが、その後新世代の抗癌剤が用いられるようになり、より有効な治療法が期待されている。JCOG9912 試験を含め、現在第 III 相試験の解析が行われており、その結果が待たれるところである。これらの臨床試験で評価対象となっている S-1 (Tegafur, gimeracil, oteracil potassium) は、CDHP による 5-FU 異化代謝酵素 DPD 阻害作用、消化管組織に分布する orotate phosphoribosyltransferase の選択拮抗阻害作用により、抗腫瘍効果を高め、消化管毒性を軽減する特徴があり、進行・再発胃癌の治療薬剤として有望と考えられている。以前よりその有効性が期待されていた CDDP/5-FU 併用療法に沿った、S-1/CDDP 併用療法については、第 I/II 相試験が 2003 年に報告された (Koizumi et al, Br J Cancer 89:2207, 2003)。S-1 基準量を 21 日間投与し、CDDP を 8 日目に 60mg/m² 投与することにより、73.7% の高い奏効率が報告されている。

我々の研究グループでは、biochemical modulation の概念に基づき、5-FU 先行投与 CDDP 後投与により、5-FU の RNA 機能障害に由来する DNA 関連修飾酵素、細胞内解毒酵素の発現抑制が、CDDP の DNA 障害の修復を阻害することで、CDDP の抗腫瘍効果を増幅することを報告してきた (Esaki et al, Cancer Res 52:6501, 1992 他)。本研究では S-1 先行投与 CDDP 後投与による併用療法の抗腫瘍効果の増強を検討することとした。S-1 単独では grade2

以上の白血球減少および消化管障害が 20-25%、grade3 以上は 7-10% に認められることから、安全性を考慮し、レベル 1-2 では S-1 の投与量を 10mg/回減量の上、CDDP の投与量を増量し、さらにレベル 3 で基準量の S-1 に増量する dose escalation study を組んだ。その結果、レベル 1-5 において、各レベル 3 例に投与を行い、レベル 4 までは DLT 発現症例はなく、レベル 5 (S-1 80mg/m², CDDP 80mg/m²) で Grade3 の悪心・嘔吐、食欲不振各 2 例、全身倦怠感 1 例の発現を認めた。その結果、S-1 80mg/m² day1-21, CDDP 80mg/m² day22 投与で 5 週間 1 サイクルを推奨用量と決定した。この用量で第 II 相試験を実施中である。第 I 相試験は 15 例であり治療効果の判定は本来不能であるが、比較的低い奏効率 (20%) に比べ、生存中央値は 19.5 か月と良好な結果となった。

一方、ヒト由来腫瘍細胞株を用いた抗癌剤併用療法の基礎的研究では、胃癌、食道癌、舌癌などの細胞株において、併用抗癌剤の投与スケジュール依存性の細胞障害活性の増強効果が認められた。オキサリプラチンと SN-38 投与では、オキサリプラチン先行投与がより細胞障害作用の増強をしめし、オキサリプラチンとパクリタキセル投与では、パクリタキセル先行投与がより有効であった。これらのスケジュール依存性の細胞障害活性増強効果の一部は、腫瘍の細胞周期の修飾によることが判明した。これらの基礎的な知見は、今後併用療法を検討してゆく上で重要な知見となると考えられる。

E. 結論

進行・再発胃癌患者に対して、S-1 先行投与 CDDP 後投与の併用化学療法についての第 I/II 相試験を実施した。第 I 相試験にて推奨投与量が決定し、同用量を用いた第 II 相試験が進行中である。難治性悪性固形腫瘍の治療効果増強のためには、抗癌剤併用のスケジュールの検討が有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka R, Ariyama H, Qin B, Takii Y, Baba E, Mitsugi K, Harada M, Nakano S. In vitro Schedule-Dependent Interaction between Paclitaxel and Oxaliplatin in Human Cancer Cell Lines. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 55:595-601, 2005.
2. Tanaka R, Ariyama H, Qin B, Shibata Y, Takii Y, Kusaba H, Baba E, Mitsugi K, Harada M, Nakano S. Synergistic Interaction between Oxaliplatin and SN-38 in Human Gastric Cancer Cell Lines in Vitro. *Oncology Reports*, 14:683-688, 2005.
3. Tanaka R, Takii Y, Shibata Y, Ariyama H, Qin B, Baba E, Kusaba H, Mitsugi K, Harada M, Nakano S. In Vitro Sequence-dependent Interaction between Nedaplatin and Paclitaxel in Human Cancer Cell Lines. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 56:279-285, 2005.
4. Qin B, Kato K, Mitsugi J, Nakamura M, Tanaka R, Baba E, Ariyama H, T Kuroiwa, Harada M, Nakano S. Feasibility study of ambulatory continuous infusion of 5-fluorouracil followed by cisplatin through hepatic artery for metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 57(1):114-119, 2006
5. Ariyama H, Qin B, Baba E, Tanaka R, Mitsugi K, Harada M, Nakano S. Gefitinib, a selective EGFR tyrosine kinase inhibitor, induces apoptosis through activation of Bax in human gallbladder adenocarcinoma cells. *J Cell Biochem.* 97:724-734, 2006
6. Qin B, Ariyama H, Shibata Y, Arita S, Tanaka R, Kusaba H, Baba E, Harada M, Nakano S. In vitro differential metabolism and activity of 5-fluorouracil between short-term high dose and long-term low dose treatments in human squamous carcinoma cells. *Anti-Cancer Drugs* 2006 in press.
7. Qin B, Tanaka R, Shibata Y, Arita S, Ariyama H, Kusaba H, Baba H, Harada M, Nakano S. In Vitro Schedule-dependent Interaction between Oxaliplatin and 5-Fluorouracil in Human Gastric Cancer Cell

Lines. *Anti-Cancer Drugs* 2006 in press.

8. Qin B, Ariyama H, Baba E, Tanaka R, Kusaba H, Mine Harada M, Nakano S. Activated Src and Ras Induce Gefitinib Resistance by Activation of Signaling Pathways Downstream of Epidermal Growth Factor Receptor in Human Gallbladder Adenocarcinoma Cells. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* , 2006, in press.

2. 学会発表

1. Fujishima H, Makiyama A, Miyanao O, Ueda A, Esaki T, Mitsugi K, Baba E, Kusaba H, Harada M, Nakano S. A multicenter phase II study of irinotecan and bolus 5-fluorouracil/1-leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. 41 Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. New Orleans, LA. 2005 (Proc. ASCO Vol.23, 3742, 2005)
2. 磯部大地, 草場仁志, 馬場英司, 中野修治, 原田実根: 全身化学療法が奏効した肝原発小細胞癌の一例; 第271回日本内科学会地方会 2005.11.19 沖縄
3. 秦宝麗, 有山寛, 柴田義宏, 在田修二, 草場仁志, 馬場英司, 原田実根, 中野修治: EGFR 阻害剤イレッサ耐性における EGFR 下流遺伝子の機能; 第42回日本臨床分子医学会 2005.7.22 京都
4. 柴田義宏, 馬場英司, 草場仁志, 池内雅樹, 瀧井康, 栗山拓郎, 有山寛, 在田修二, 秦宝麗, 三ツ木健二, 中野修治, 原田実根, 居石克夫, 八尾隆史, 立元貴, 木村寛: 化学療法が奏効した食道原発小細胞癌の二症例; 消化器病学会支部第85回支部会 2005.6.3 宮崎
5. 柴田義宏・馬場英司・安田桂子・沼田晃彦・福田隆浩・在田修二・秦宝麗・有山寛・草場仁志・中野修治・原田実根・中村昌太郎・八尾隆史・郭英・加留部謙之輔・大島孝一: 浸潤性胸腺腫に対して同種末梢血幹細胞移植 (ミニ移植) を施行し併発した早期胃癌が完全寛解した症例; DDW-Japan 2005.10.5 神戸
6. 馬場英司・藤島弘光・草場仁志・江崎泰斗・有山寛・加藤健・田中吏佐・柴田義宏・在田修二・三ツ木健二・原田実根・中野修治: 進行・再発胃癌に対する S-1+CDDP 併用化学療法

第 I/II 相試験 ; DDW-Japan 2005.10.5 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
矢野友規、 他	胃癌	千葉勉、井廻 道夫	消化器疾患診療実践ガイド	文光堂	東京	2005	487-491

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高張大亮, 辻 靖, 佐川 保, 本多加奈, 住吉徹哉, 由崎直人, 黒岩巖志, 近藤 仁	治療抵抗性進行再発大腸癌に対する Oxaliplatin の使用経験	Jpn J Cancer Chemother	33	49-54	2006
近藤 仁, 本多加奈, 住吉徹哉, 井野明子	胃癌に対する術前・術後補助化学療法の知識とケアポイント	外科看護	1	3-31	2006
近藤 仁, 高張大亮, 由崎直人, 奥山めぐみ, 辻 靖	大腸がんに対する化学療法の知識とケアポイント	外科看護	1	32-44	2006
Yano T, Doi T, Ohtsu A, Boku N, Hashizume K, Nakanishi M, Oshiai S.	Comparison of HER 2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer.	ONCOLOGY REPORTS	15	65-71	2006
Terui Y, Sakurai T, Mishima Yuko, Mishima Yuji, Sugimura N, Sasaoka C, Kojima K, Yokoyama M, Mizunuma N, Takahashi S, Ito Y, Hatake K.	Blockade of bulky lymphoma-associated CD55 expression by RNA interference overcomes resistance to CDC with rituximab.	Cancer Science	97	72-79	2006

Shunji Takahashi, Ito Y, <u>Hatake K</u> , Sugimoto Y.	Gene therapy for Breast Cancer.- Review of Chincial gene therapy trial for breast cancer and MDRI gene theapy trial in cancer institute hospital.	Breast Cancer.	13	8-15	2006
Qin B, Kato K, Mitsugi J, Nakamura M, Tanaka R, Baba E, Ariyama H, T Kuroiwa, <u>Harada M</u> , Nakano S	Feasibility study of ambulatory continuous infusion of 5-fluorouracil followed by cisplatin through hepatic artery for metastatic colorectal cancer.	Cancer Chemotherapy Pharmacology	57(1)	114-119	2006
Ariyama H, Qin B, Baba E, Tanaka R, Mitsugi K, <u>Harada M</u> , Nakano S	Gefitinib, a selective EGFR tyrosine kinase inhibitor, induces apoptosis through activation of Bax in human gallbladder adenocarcinoma cells.	J Cell Biochem	97	724-734	2006
Yamada Y, Ohtsu A, Boku N, Miyata Y, Shimada Y, Doi T, Muro K, Muto M, Hamaguchi T, Mera K, Yano T, Tanigawara Y, <u>Shirao K</u> .	Phase I/II study of oxaliplatin with weekly bolus fluorouracil and high-dose leucovorin as first-line therapy for patients with colorectal cancer.	Jpn J Clin Oncol	in press		2006
<u>Shirao K</u> , Matsumura Y, Yamada Y, Muro K, Gotoh M, Goku N, Ohtsu A, Nagashima F, Sano Y, Mutoh M, Tanigawa Y.	Phase I study of single dose oxaliplatin in Japanese patients with malignant tumors.	Jpn J Clin Oncol	in press		2006
<u>朴 成和</u>	消化器癌化学療法の進歩がもたらした臨床上的変化	G. I. Research	in press		2006
平良高一, <u>朴 成和</u>	抗がん剤の有害事象とその対策	医学のあゆみ	in press		2006