

200925039A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

がんの腹膜播種に対する標準的治療の確立に関する研究
(H20-がん臨床-一般-008)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 白尾 国昭

平成22(2010)年 5月

目 次

I. 総括研究報告		
がんの腹膜播種に対する標準的治療の確立に関する研究	-----	1
白尾 国昭		
II. 分担研究報告		
1. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	4
瀧内 比呂也		
2. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	7
那須 淳一郎		
3. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	9
天貝 賢二		
4. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	11
浜本 康夫		
5. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	13
澤木 明		
6. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	14
畠 清彦		
7. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	16
大川 伸一		
8. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	18
宮田 佳典		
9. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	19
奥野 達哉		
10. 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立	-----	21
山口 研成		
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	-----	32

I . 總 括 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書
がんの腹膜播種に対する標準的治療の確立に関する研究

研究代表者 白尾 国昭 大分大学医学部臨床腫瘍医学講座 教授

研究要旨 腹膜播種を伴う進行胃がんを対象に行った第Ⅲ相無作為化比較試験において、現時点の標準治療は 5-FU 単独持続静注療法であるという結論を得た。今後は腹膜転移に対する Taxol 単独または 5-FU+LV+Taxol 併用療法の有用性を検討する予定である。

分担研究者氏名・所属機関名及び職名

瀧内 比呂也

大阪医科大学化学療法センター長・教授

那須 淳一郎

独立行政法人国立病院機構

四国がんセンター 消化器内科医師

天貝 賢二

茨城県立中央病院

茨城県地域がんセンター 消化器内科部長

浜本 康夫

栃木県立がんセンター 化学療法部副部長

澤木 明

愛知県がんセンター中央病院

消化器内科医長

畠 清彦

財団法人癌研究会有明病院

化学療法科・腫瘍内科部長

大川 伸一

神奈川県立がんセンター 消化器内科部長

宮田 佳典

厚生連佐久総合病院 胃腸科医長

奥野 達哉

神戸大学病院 消化器内科特定助教

山口 研成

埼玉県立がんセンター 消化器内科副部長

A. 研究目的

本研究の目的は腹膜播種を伴う進行胃がんを対象に MTX+5-FU 時間差療法と 5-FU

単独持続静注療法の第Ⅲ相無作為化比較試験を行い、腹膜播種を伴う進行胃がんに対する標準的治療を確立することである。

B. 研究方法

腹膜播種を伴う進行胃癌を対象に MTX+5-FU 時間差療法 (B 群) vs 5-FU 単独持続静注療法 (A 群) のランダム化比較試験を行う。Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoint は登録時経口摂取可能例が経口摂取不能となるまでの期間 (経口摂取可能生存期間)、登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合、有害事象発生割合および重篤な有害事象発生割合とした。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」に従い以下を遵守することとした。

- 1) プロトコールの IRB (倫理審査委員会) 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。
- 2) 全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティーを確

保しプライバシー保護を厳守する。

4) 研究の第三者的監視：JCOG を構成する他の研究班の主任研究者等と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

全登録症例数は 237 例であった。119 例が 5-FU 単独持続静注療法 (A 群)、118 例が MTX+5-FU 時間差療法 (B 群) に割り付けられた。年齢の中央値は A 群：61 歳、B 群：59 歳、性別 (男/女) は A 群：66 例/53 例、B 群：70 例/48 例、PS (0/1/2) は A 群：46 例/69 例/4 例、B 群：46 例/68 例/4 例、切除不能胃癌/再発胃癌は A 群：91 例/28 例、B 群：96 例/22 例、登録直前の点滴 (無/有) は A 群：102 例/17 例、B 群：103 例/15 例であった。以上、A 群、B 群間に大きな差は見られなかった。その他、胃癌の原発巣切除の有無、術後補助化学療法の有無、原発巣肉眼型、原発巣の組織型、腹膜転移巣診断根拠 (腸管狭窄、腸管壁の変形、腹膜腫瘍、腹水)、腹膜以外の転移巣の有無、などについても両群に大きな偏りは見られなかった。

全 237 例の生存期間の中央値は 10.1 ヶ月であった。A 群および B 群の全生存期間の中央値はそれぞれ 9.4 ヶ月、10.6 ヶ月であり、両者に有意差は認められなかった (HR 0.94、 $p=0.31$)。登録時経口摂取可能例が経口摂取不能となるまでの期間 (経口摂取可能生存期間) の中央値は A 群、B 群それぞれ 8.1 ヶ月、9.0 ヶ月であり、両者に差はなかった。登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合も A 群 41% (7/17)、B 群 57% (8/14) と両者に有意差は認められなかった。B 群において、Grade 3 以上の白血球減少、好中

球減少、発熱性好中球減少症、好中球減少を伴う感染、低ナトリウム血症、腹痛、下痢、嘔気などの有害事象の頻度がやや高い傾向にあった。治療関連死亡は 3 例であった (A 群：2 例、B 群：1 例)。治療中止の理由として「原病の悪化」がほとんどであったが、「有害事象による中止」または「有害事象に伴う患者拒否」が B 群でやや多い傾向にあった。

D. 考察

胃癌の腹膜播種はこれまで抗がん剤による強い毒性が懸念され、治療開発が行われてこなかった領域である。しかし一方で、胃癌は今なお世界全体の悪性腫瘍の死因の第二位を占めており、早急に効果的治療法を確立する必要に迫られている。以上のような理由で本研究の結果は世界的にも大きな貢献をもたらすことが予想される。今回の第 III 相試験の結果は、予想に反し MTX+5-FU 時間差療法の有用性を示すことが出来なかったが、腹膜播種を対象に化学療法を行った最初の大規模試験であり、今後のこの領域におけるレファレンスとなるものと考えられる。

現在、第二回目の毒性に関する解析を行っており、平成 21 年度中には全て完了の予定である。平成 22 年度は本研究の結果および胃癌腹膜播種を対象に現在行っている 2 つの臨床試験 (比較第 II 相試験である JCOG0407 : best available 5-FU vs weekly Taxol、および 5-FU/LV+Taxol の第 I 相試験) の結果をもとに、さらなる治療成績の向上を目指した次期第 III 相試験の計画書を作成し、試験を開始する予定である。

E. 結論

腹膜播種を伴う進行胃癌を対象に行った第 III 相無作為化比較試験において、現時

点の標準治療は 5-FU 単独持続静注療法であるという結論を得た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 「消化器がんの Phase III study」

第3次対がん 10 ヶ年総合戦略 第2回
合同シンポジウム、がんの罹患率と死亡
率の激減を目指して、2008年、東京

2) 「Randomized phase III study of 5
-fluorouracil continuous infusion (5F
Uci) versus methotrexate and 5-FU
sequential therapy (MF) in gastric c
ancer with peritoneal metastasis (J
COG0106)」

American Society of Clinical Oncolog
y、2009年、Orlando

3) 「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 (5-FU ci) vs
MTX+5-FU 時間差療法 (MF) 第 III 相
試験 (JCOG0106 試験)」、

第8回日本臨床腫瘍学会学術集会、201
0年、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

なし

II . 分 担 研 究 報 告 書

研究要旨： S-1 の高齢者における薬物動態試験は実施されていない。そこで、高齢者胃癌症例における S-1 投与後のテガフル、フルオロウラシル、ギメラシル濃度を測定し、腎機能および有害事象との関連性を検討した。その結果、高齢者における S-1 投与時に際し、腎機能低下症例は減量・慎重投与が必要であることが示唆された。

A. 研究目的

高齢者に対する 1 次治療としての S-1 の安全性を確認する目的で、高齢者胃癌症例における S-1 投与時のテガフル、フルオロウラシル、ギメラシルの血中濃度を測定し、クレアチニンクリアランス値に準じた S-1 初回投与量の妥当性の検証を行い、薬物動態結果に準じて患者個々に適した S-1 投与量を設定することを目的とした。

B. 研究方法

下記適格条件を満たす適格例において、薬物動態学的検討に対し血液検体を提供することに関しての同意が得られた症例を対象とした。

1. 適格条件

治療開始前 4 週間以内の検査により、以下の基準を満たす症例

- 1) 組織学的に胃癌であることが確認されている症例
- 2) 測定可能病変の有無は問わない
- 3) 登録時年齢が 70 歳以上である症例
- 4) Performance Status(PS)：0~2 の症例
- 5) 経口摂取が可能な症例
- 6) 登録前 2 週間以内の臨床検査値で下記条件が確認されていること
白血球数：4,000/mm³以上 12,000/mm³未満、
血小板数：100,000/mm³以上、血色素量：8.0g/dL 以上、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT)：100IU 以下、総ビリルビン：施設正常値の上限値以下、血清クレアチニン(以下、Cr)：1.2mg/dL 以下、Cockcroft-Gault 式による推定 Ccr 値：30mL/min 以上
- 7) 前治療（放射線治療、化学療法、ホルモン療法等）が実施されていない
- 8) 少なくとも 3 ヶ月以上の生存が期待される症例

9) 被験者本人により文書で同意を得られている症例

10) 十分に服薬コンプライアンスを確保できると考えられる症例

2. 投与スケジュール

身長、体重から DuBois 式³⁾を用いて体表面積を算出し、1.50 m² 以上の場合 120mg/body/day、1.25 m²以上 1.5 m²未満の場合 100 mg/body/day、1.25 m²未満の場合 80 mg/body/day、を 1 日 2 回朝夕食後に投与した。朝食の時間は午前 8 時、夕食の時間は午後 6 時半とした。また、Ccr や患者の状態により、必要に応じて減量をした。決定された投与量において、4 週投与し、その後 2 週休薬を 1 クールとして繰り返すこととした。もしくはシスプラチン(以下、CDDP)、塩酸イリノテカン(以下、CPT-11)併用時は 3 週投与 2 週休薬、ドセタキセル(以下、DOC)併用時は 2 週投与 1 週休薬とした。また、S-1 投与は治療効果の悪化 (PD) が認められない限り、少なくとも 2 コース以上継続することとした。

3. 検体採取方法

採血ポイントは S-1 投与開始直前と、S-1 投与開始第 7 日目の S-1 投与前、投与後 2,4,6,10 時間の 6 ポイントの採血を行った。採血方法は、ヘパリン入りシリンジで血液 5mL を採取し、5℃、3,000rpm で 15 分間遠心分離後、血漿 2.5mL を保存用チューブにて -20℃以下で保存した。

4. 血中濃度の測定

血中濃度の測定は、Matsushima らの方法⁴⁾に従って、契約を締結した外部委託機関フアルコバイオシステムズ(株)で FT, 5-FU, CDHP の血中濃度を測定した。

5. 薬物学的動態において用いた指標

T_{1/2}：the half-life

T_{max}：the maximum plasma concentration time

C_{max}：the maximum plasma concentration

AUC：area under the curve

これらの計測については、ソフト WinNonlin Professional version 4.1 を用い、 C_{max} および T_{max} は実測値を、AUC は線形台形法を用い算出した。 $T_{1/2}$ は血漿中濃度推移の消失相を log 変換し、直線回帰することにより算出した。

(倫理面への配慮)

なお、本試験は大阪医科大学倫理委員会の審査において承認を得て行われた。

C. 研究結果

①患者背景

平成 19 年 10 月～平成 20 年 3 月に登録された症例は 5 症例で、いずれの症例も担当医より研究の目的、方法、予測できる危険性、不測の事態、緊急時の対応法について十分な説明の上、血液検体を提供することに関して文書で同意を得た。

性別は男性 1 名、女性 4 名の胃癌患者で年齢は 71 歳～81

歳 (平均 76 歳)、PS 0～1 (平均 1)、治療前の血清 Cr 値は 0.36～1.05mg/mL (平均 0.60mg/mL)、Ccr 計算値は 51.7～87.5mL/min (平均 67.0mL/min)、S-1 の投与量は 80～120mg (平均 92mg, 65.3mg/m²) であった。効果判定は RECIST に基づき行い、総合評価はすべて不変 (SD) であった。副作用については、NCI-CTCAE v3.0 により評価した。症例 2 の grade3 のヘモグロビン減少を除き、grade1 の副作用のみであった。

②血中濃度

S-1 投与開始第 7 日目における各症例の FT, 5-FU, CDHP の血漿中濃度推移を図 1 に示した。5-FU の S-1 投与前、投与後 2, 4, 6, 10 時間値としては、それぞれ 22.1±16.6, 119.7±51.4, 104.5±31.9, 72.9±21.6, 32.8±17.5ng/mL であった。S-1 投与開始前の血中濃度はすべて測定限界以下であった。

③薬物速度論的パラメータ

各症例の血漿中濃度より $T_{1/2}$, T_{max} , C_{max} , AUC を算出した。非高齢者の薬物動態の値を今回の結果と比較するため、連日投与 28 日目のパラメータをティーエスワン®カプセルインタビューフォームより抜粋した。なお、各薬剤とも、投与後 7 日目には定常状態に達しており、28 日目とのパラメータ比較可能であると考えられた。

④Ccr との相関

Ccr と腎排泄型薬剤である CDHP の

AUC₀₋₁₀ は強い相関を示しており、それに伴って、5-FU の AUC₀₋₁₀ も相関を示していた。

D. 考察

今回の結果では、高齢者における血清 Cr 値から計算される Ccr は 80mL/min 以上が 1 症例、50～80mL/min が 4 症例であり、加齢による軽度腎機能障害を示した。このことは、年齢と Ccr 値は負の相関を示すとの報告⁶⁾ と相違しなかった。

S-1 の全がん種における前後期臨床第 II 相試験および臨床薬理試験の結果によると、少数 (14/578) ではあるが、75 歳以上の症例があり、食欲不振、下痢、口内炎、白血球減少、血色素減少において、他の年齢層よりも発現率が高い傾向がみられている。これらの結果から、75 歳以上の症例を対象とする場合には、より安全性を考慮した対象の選択、投与計画の設定が求められている。今回の結果では、Ccr が 50～60mL/min である症例 3, 5 において副作用の発現項目が多くみられ、5-FU の血中濃度は、 C_{max} , AUC₀₋₁₀ ともに腎機能正常者に比べ上昇していた。このことから、5-FU の血中濃度と副作用の発現には正の相関があることが示唆される。

S-1 の配合成分である CDHP が腎排泄型薬剤であり⁷⁾、腎機能低下が予測される高齢者においては CDHP の血中濃度が高くなると推測されるが、今回の結果では、 $T_{1/2}$ が 4.2±1.4 h r から 5.7±3.5 h r と延長しているものの、 C_{max} は 276.0±141.8ng/mL から 176.1±89.3ng/mL と逆に低い値であり、51.7～87.5mL/min (平均 67.0mL/min) においては、特に CDHP の生体内蓄積は見当たらなかった。また、Ccr と CDHP の AUC₀₋₁₀ の相関においても、腎機能低下による CDHP の AUC₀₋₁₀ の増加が認められるものの、加齢による CDHP の蓄積は認められなかった。

E. 結論

高齢者における PK パラメータは非高齢者におけるパラメータと大きな相違はなく、高齢者においても、腎機能低下に留意した上で、通常の減量基準で S-1 投与が可能であると考えられる。今回は Ccr 50mL/min 以下の症例がなく、高齢者の中度～高度腎機能障害における薬物動態は不明であったため、今後は高齢者かつ腎機能低下症例における薬物動態の検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

日本病院薬剤師会雑誌 44 (11): 1658-1661,
2008.

2. 学会発表

なし

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の確立

研究分担者 那須 淳一郎 四国がんセンター 医員

研究要旨 本研究班における多施設共同臨床試験「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」は胃癌の腹膜播種患者に対する有効な治療法を確立するための臨床試験である。症例登録が終了し、経過観察を行った。

A. 研究目的

近年消化器癌の化学療法は発達し、幾つかの臨床試験の結果、S-1/CDDP 療法は日本において手術不能・再発進行胃癌に対する標準的化学療法として認知されている。しかし手術不能・再発進行胃癌の約半数を占める腹膜転移（腹膜播種）を主とする症例には S-1/CDDP の投与は困難である。腹膜転移（腹膜播種）を主とする手術不能・再発進行胃癌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

腹膜転移を有する進行胃がんを対象とした JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 消化器がん内科グループによる多施設共同臨床試験 JCOG0407 study に参加した。

先行する JCOG0106study「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 1 次治療における比較試験であったのに対して、JCOG0407 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」は 2 次治療の臨床研究である。1 次治療の 5-FU 系抗がん剤の投与法を考慮し、2 次治療で best available 5-FU 療法と Paclitaxel 少量分割療法を比較するランダム化第 II 相試験である。Primary endpoint は全生存期

間であり、予定症例数は 100 例である。

（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ールに規定し実施している。

C. 研究結果

2008 年 11 月に 100 例の登録が終了し、2009 年度はプロトコール治療と経過観察を行った。当院から 12 例を登録し、全例でプロトコール治療を終了した。1 次治療と比較して、全身状態が良好でないため、治療終了 30 日以内死亡や治療関連死が発生しないように留意した。

D. 考察

2 つの研究は腹膜転移（腹膜播種）を主とする胃がん患者に対する世界的にも初めての臨床試験である。今後症例の臨床データを集積し、解析する予定である。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

腹膜転移（腹膜播種）を主とする手術不能・再発進行胃癌に対する臨床試験の症例登録を終了し、経過観察中である。

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

1. Kajiwara T, Nasu J, et al. High orotate phosphoribosyltransferase gene expression predicts complete response to chemoradiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Oncology*. 76(5) : 342-9, 2009
2. Boku N, Nasu J, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 10(11): 1063-9, 2009
3. 那須淳一郎, 他. 一般ウェブ閲覧者および医師の家族歴聴取に関する意識調査. 家族性腫瘍. 9(1): 17-23, 2009
4. 那須淳一郎. 高齢者の消化器がんの治療. 腫瘍内科. 3(5): 530-534, 2009

2. 学会発表

1. 那須淳一郎. Undertreatment of ESD and overtreatment of surgical gastrectomy in cases with differentiated early gastric cancer. 第 81 回日本胃癌学会総会. 東京、2009
2. 高岡聖子, 那須淳一郎, 他. 膵がんにおける緩和ケアのアプローチ. 第 95 回日本消化器病学会総会. 札幌、2009
3. 池田宜央, 那須淳一郎, 他. 消化管間質腫瘍に対する分子標的治療の現状. 第 95 回日本消化器病学会総会. 札幌、2009
4. 浅木彰則, 那須淳一郎, 他. 右膝窩への転移をきたした G-CSF、PTHrP 産生肝内胆管癌の 1 例. 第 95 回日本消化器病学会総会. 札幌、2009

5. 那須淳一郎, 他. 一般ウェブ閲覧者の家族歴聴取に関する意識調査. 第 15 回日本家族性腫瘍学会学術集会. 東京、2009
6. 田所かおり, 那須淳一郎, 他. 家族性腫瘍の病棟看護師への啓発. 第 15 回日本家族性腫瘍学会学術集会. 東京、2009
7. 堀伸一郎, 那須淳一郎, 他. 内視鏡的粘膜下層剥離術で切除した 0-IIa 型下咽頭表在癌の 1 例. 第 5 回頭頸部表在癌研究会. 札幌、2009
8. 浅木彰則, 那須淳一郎, 他. Groove Pancreatitis との鑑別が困難であった膵癌の 1 例. 第 40 回日本膵臓学会大会. 東京、2009
9. 那須淳一郎, 他. 塩酸ゲムシタビンによる膵癌術後化学療法中に発症した腎障害の 1 例. 第 40 回日本膵臓学会大会. 東京、2009
10. 浅木彰則, 那須淳一郎, 他. 膵癌における血清中 hTERT レベルの検討. 第 51 回日本消化器病学会大会. 京都、2009
11. 那須淳一郎, 他. 術前生検診断で分化型腺癌と未分化型腺癌が混在する粘膜内早期胃癌の治療選択. 第 47 回日本癌治療学会学術集会. 横浜、2009

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の確立

研究分担者 天貝 賢二 茨城県立中病院・茨城県地域がんセンター 消化器内科部長

研究要旨 切除不能進行・再発胃癌に対する TS-1+CDDP 分割投与法の有効性と安全性を当院にて治療した症例について検討した。

A. 研究目的

既に報告された JCOG9912 試験や SPIRITS 試験の結果により、TS-1 単独療法あるいは TS-1+CDDP 療法が切除不能進行・再発胃癌の一次治療における標準治療と位置づけられた。当院にて実施した TS-1+CDDP 療法を行った症例を後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

一次治療として TS-1+CDDP 併用療法を行った切除不能進行・再発胃癌症例についてその有効性と安全性を後ろ向きに検討した。投与方法は 28 日を 1 クールとし TS-1 80mg/m²/day を基本に 2 週投与 2 週休薬、CDDP は第 1 日、第 8 日に 30mg/m² で投与した。

（倫理面への配慮）

一次治療において高い奏効割合が期待できる症例に限り、十分なインフォームドコンセントを得て治療を実施した。

C. 研究結果

2004 年 4 月から 2008 年 9 月までの対象症例は 41 例（男性 32 例、女性 9 例）、平均年齢 63.3 歳（41-78）、Performance Status (PS) は 0/1/2/3 で 33 例/6 例/1 例/1 例であった。平均施行コースは 4.9 コース（1-14）。全生存期間中央値は 16.0 ヶ月、無増悪生存期間中央値は 8.8 ヶ月、治療成功期間中央値は 6.0 ヶ月、全奏効率 49%、病勢コントロール率

76% (CR3 例 PR17 例 SD11 例 PD8 例 NE2 例) であった。有害事象は Grade 3 以上の血液学的毒性は白血球減少が 7%、貧血が 14%、非血液学的毒性についてはビリルビン上昇が 2%、全身倦怠感が 2% の症例に見られた。治療関連死は見られなかった。

D. 考察

第 II 相、第 III 相試験で行われた既報の TS-1+CDDP 療法と比較して、奏効割合、生存期間、有害事象において大差なく、CDDP を分割投与することにより、多くの例で外来化学療法の継続が可能であった。

E. 結論

切除不能進行・再発胃癌に対する TS-1+CDDP 分割投与法は有効であり、副作用は制御可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

S-1 combined with weekly cisplatin for metastatic gastric cancer (ECCO 15th/ESMO 34th – Berline, Sep. 2009)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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の確立

研究分担者 浜本康夫 栃木県立がんセンター 腫瘍内科

研究要旨 FOLFIRI+Bevacizumab(Bv)療法は国際標準量で実施可能である。安全性に関しては許容される範疇であった。

A. 研究目的

FOLFIRI+Bevacizumab(Bv)療法の原法ではイリノテカン（CPT）の推奨投与量は180mg/m²とされているが本邦ではCPT150mg/m²が保険適応用量として採用されているため低用量のFOLFIRI療法が普及している。FOLFIRI療法は過小評価されている可能性があるものの安全性の情報も乏しいのが現状である。国際標準量でのFOLFIRI（+Bv）療法について実地診療における安全性を評価する。

B. 研究方法

当院にて2004年9月から2009年8月までに初回治療としてFOLFIRI（+Bv）療法をCPT180mg/m²で実施した例について診療録を元にレトロスペクティブに検討。主要評価項目を開始後4コースでの相対的用量強度、二次的評価項目を治療完遂率および有害事象とした。

（倫理面への配慮）

包括的な同意を取得しプライバシーの保護に留意し検討、報告を行った。

C. 研究結果

当院にて化学療法を行った大腸癌313例中、FOLFIRI（+Bv）療法を初回治療として施行した例は71例。うちCPT180mg/m²例は53例(75%)。4コースのCPTの用量強度中央値は80.0mg/m²/週（相対用量強度：

88.9%）、治療完遂率は69.8%。G3/4の有害事象は白血球減少5.7%、貧血3.8%、血小板減少1.9%、好中球減少30.2%、感染5.7%、発熱性好中球減少1.9%、食欲不振3.8%、下痢3.8%。いずれも適切な支持療法で改善した。

D. 考察

海外との乖離を埋めるには新規薬剤承認・治療開発・臨床試験の普及のみならず忠実な推奨用量の再現も必要である。

E. 結論

FOLFIRI療法は国際標準量で実地診療でも実施可能であった。

F. 健康危険情報

一定の頻度の有害事象は有するものの安全に治療可能な範疇と判断される。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1) FOLFIRI療法は国際標準治療で安全に実施可能である。日本臨床腫瘍学会 2010年、東京

2) Multicenter phase II study of RAD001 for previously treated metastatic gastric cancer (MGC): Main results
ASCO GI 2009

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の確立

分担研究者 澤木 明 愛知県がんセンター中央病院 医長

研究要旨 切除不能 GIST の二次治療としてのスニチニブの効果と安全性を日常臨床において評価をおこなった。投与量の調節により認容性が高く、臨床試験と同様の治療期間を得ることができると考えられる。

A. 研究目的

転移および局所進行 GIST にたいするイマチニブに不応あるいは耐性患者に対するスニチニブ治療が臨床応用されているが、日常臨床における効果および毒性を明らかにする目的で検討を行った。

B. 研究方法

対象は 2008 年 7 月～2009 年 2 月までに、スニチニブ治療を行ったイマチニブ耐性あるいは不応 GIST 患者 16 名を後方視的に検討を行った。検討項目は治療成功期間(TTF)、奏効率、有害事象であった。奏効率は RECIST で、有害事象は CTCAE3.0 で評価をおこなった。

(倫理面への配慮)

スニチニブによる治療は全例治療前に化学療法を行う説明と同意を書面で取得している。

C. 研究結果

患者の平均年齢は 59 歳、男女比は 11 : 5 であった。原発部位は胃:十二指腸:小腸:大腸:その他=2:2:8:1:3 であった。イマチニブ治療の治療期間の中央値は 39 ヶ月であった。TTF の中央値は 6 ヶ月、奏効率は著効 0 例、有効 1 例(6.3%)であった。血液毒性はおよび非血液毒性は grade4 はなく、血液毒性では血小板減少(grade3)を最も多く認めた。非血液毒性で grade3 となったものは全身倦怠感、肝機能障害、出血でそれぞれ 2 例、3 例、1 例であった。

D. 考察

スニチニブは一次治療のイマチニブに比

較すると毒性が強いことが知られている。当院では grade3 でなくとも患者の苦痛が見られたり、grade3 になると予想されれば、たとえ軽度な有害事象であってもスニチニブを休薬する方針で治療を行った。上記の方針でも TTF6 ヶ月と臨床試験と遜色ない治療効果が得られており、重篤な有害事象も比較的少ない治療を行うことができた。

E. 結論

スニチニブの長期投与を目指して毒性コントロールを行うことで十分な TTF を得ることができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

当院における消化管間葉系腫瘍(GIST)に対するスニチニブによる治療経験 臨床腫瘍学会、プログラム, P255 2009

(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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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の確立

研究分担者 島清彦 財団法人癌研究会有明病院化学療法科 部長

研究要旨

胃癌における第1選択治療、第2選択治療についての安全と奏効について予測できるかどうか研究した。奏効判定に内視鏡的判定と画像による比較を報告した。

A. 研究目的

胃癌における標準治療での奏効判定に、末梢循環血中腫瘍細胞の有無、抗がん剤治療の前後での測定により、予測が可能であることを示す。また安全性の高い治療を選択できるようになることを示す。

B. 研究方法

胃癌治療前後に、末梢循環血中腫瘍細胞を測定し、S1+CDDPまたはPaclitaxelによる治療を行い、その後2週間で測定した。3ヶ月間毎に奏効であるかどうかを、画像で測定し、内視鏡でも判定を試みた。また腹水中から同意の得られた患者からスフェロイドの培養を開始した。

（倫理面への配慮）

施設内のIRBの審査及び承認を得ている

C. 研究結果

抗がん剤治療前後で後方視的解析として、末梢循環血中腫瘍細胞(CTC)を測定したところ、治療開始後2週間および4週間目のCTCが4個以上検出された群ではPFS、OS共に短く、予後不良であった。また当科で全身化学療法を施行した原発巣非切除の根治切除不能進行胃癌175例のうち、化学療法開始後に内視鏡とCTで治療効果判定を行い、両検査が2週間以内の施行であった141回(74例)を対象とした。内視鏡とCTによる原発巣効果判定は87.2%(123回)で一致していた。効果判定不一致は7.1%(10回)で、全例で内視鏡はPDであったがCTではIR/SDであった。肉眼型4型の増悪所見をCTでよりとらえにくいと

いう傾向が見られた(P=0.007)。効果判定の不一致は5.7%(8回)で、全例内視鏡による原発巣効果判定を加えたことでPD判定となった。原発巣PD判定32回中10回(31.3%)はCTのみではIR/SDとなり、総合判定PDの判断も52回中8回(15.4%)はCTのみではSDとなっていた。

D. 考察

まずCTCは抗がん剤治療のsurrogate markerとなりうると考えられた。効果判定については、内視鏡なしでもCTを行えば効果判定に多くの場合は変化が生じないと考えられるが、CTのみでは原発巣の進行を判断できない場合があり、内視鏡による評価を適宜行うことが必要と思われた。

E. 結論

胃癌全体で以上の結果が得られたが、今後腹膜播種を有する群とない群との比較解析が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsusaka S, Chin K, Ogura M, Suenaga M, Shinozaki E, Mishima Y, Terui Y, Mizunuma N, Hatake K. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. Cancer Sci. in

press.2010

2) Suenaga M, Mizunuma N, Kobayashi K, Shinozaki E, Matsusaka S, Chin K, Kuboki Y, Ichimura T, Ozaka M, Ogura M, Fujiwara Y, Matsueda K, Konishi F, Hatake K. Management of venous thromboembolism in colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *Med Oncol*. 2009 in press.

3) Suenaga M, Mizunuma N, Shinozaki E, Matsusaka S, Chin K, Muto T, Konishi F, Hatake K. Management of allergic reactions to oxaliplatin in colorectal cancer patients. *J Support Oncol*. 6(8):373-8.2008

4) Suenaga M, Mizunuma N, Chin K, Matsusaka S, Shinozaki E, Oya M, Ueno M, Yamaguchi T, Muto T, Konishi F, Hatake K. Chemotherapy for small-bowel Adenocarcinoma at a single institution. *Surg Today*. 39(1):27-31. 2009

5) Suenaga M, Mizunuma N, Shouji D, Shinozaki E, Matsusaka S, Chin K, Oya M, Yamaguchi T, Muto T, Hatake K. Modified irinotecan plus bolus 5-fluorouracil/L-leucovorin for metastatic colorectal cancer at a single institution in Japan. *J Gastroenterol*.;43(11):842-8. 2008.

6) Shouji D, Matsusaka S, Watanabe C, Suenaga M, Shinozaki E, Matsuda M, Kuboki K, Ogura M, Ichimura T, Keisho C, Mizunuma N, Hatake K. Relative dose intensity of FOLFOX4 regimen. *Gan To Kagaku Ryoho*.

35(11):1895-900. 2008 Japanese.

7) Chin K, Baba S, Hosaka H, Ishiyama A, Mizunuma N, Shinozaki E, Suenaga M, Kozuka T, Seto Y, Yamamoto N, Hatake K. Irinotecan plus cisplatin for therapy of small-cell carcinoma of the esophagus: report of 12 cases from single institution experience. *Jpn J Clin Oncol*. 38(6):426-31. 2008

8) Kuboki Y, Ichimura T, Ogura M, Matsuda M, Suenaga M, Shinozaki E, Matsuzaka S, Chin K, Mizunuma N, Hatake K. Safety and efficacy analysis of FOLFOX4 regimen in elderly compared to younger colorectal cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho*. 35(5):781-5. 2008 Japanese.

9) Matsuda M, Matsusaka S, Kuboki Y, Itimura T, Ogura M, Suenaga M, Syouji D, Watanabe C, Chin K, Mizunuma N, Hatake K. Retrospective analysis of FOLFOX4 neurotoxicity for recovery from advanced colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 35(3):461-6. 2008 Japanese.

2. 学会発表
なし

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の確立

分担研究者	大川 伸一	神奈川県立がんセンター消化器内科
研究協力者	中山 昇典	神奈川県立がんセンター消化器内科
研究協力者	西村 賢	神奈川県立がんセンター消化器内科
研究協力者	高木 精一	神奈川県立がんセンター消化器内科

研究要旨 進行胃癌・再発胃癌に対する標準的化学療法は確立していない。その予後も大変厳しく QOL も低下していることが多いため有効且つ安全な治療法の開発は重要である。我々は docetaxel, cisplatin, S-1 併用化学療法を考案し第 I 相試験を経たのち第 II 相試験をおこなった。

A. 研究目的

切除不能進行・再発胃癌に対して、docetaxel, cisplatin (CDDP) および S-1 の 3 剤併用療法における抗腫瘍効果と安全性を検討した

B. 研究方法

対象は進行・再発胃癌と組織学的に確定診断が行われた症例。投与方法は、S-1 40mg/m² の一日 2 回経口投与を 2 週間投与し、2 週を休薬とした。docetaxel 40mg/m² と CDDP 70-60mg/m² を 1 日目に点滴静注し、4 週間を 1 サイクルとし、3 剤の投与は最大 6 サイクル、引き続いて S-1 と docetaxel (DS) を同様に繰り返し投与した。主要評価項目は objective response rate。

(倫理面への配慮)

IRB の許可を受け、GCP に則り研究を行った。

C. 研究結果

59 例 (男性 47 例、女性 12 例) の登録がなされた。年齢中央値は 62 歳。ECOG PS は 0/1/2 が 40/18/1 例。投与サイクル数中央値は 7 (DCS が 6、DS が 1)。overall response rate は 81.3% (48/59)。MST と PFS は未評価。Level 3 の 80 mg/m² であり Grade 3/4 の有害事象は白血球減少(44%)、好中球減少(72.8%)、貧血 (15.2%)、発熱性好中球減少 (13.5%)、食欲不振 (6.7%)、嘔気 (5.1%)、嘔吐 (5.1%)、倦怠感 (1.6%)、

下痢 (5.1%) であった。治療関連死は 1 例 (原病部位の穿孔、手術拒否) であった。

D. 考察

CDDP の投与量は骨髄抑制、腎機能低下の点から 60mg/m² と変更したが抗腫瘍効果に遜色はなかった。有害事象の結果から比較的安全に投与できるレジメンと考えられる。

E. 結論

進行・再発胃癌に対する DCS のば抗腫瘍効果は高く、かつ安全に投与することが出来ると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Miyakawa K, Tarao K, Ohshige K, Morinaga S, Ohkawa, S, Okamoto N, Shibuya A, Adachi S, Miura Y, Fujiyama S, Miyase S, Tomita K High serum alanine aminotransferase levels for the first three successive years can predict very high incidence of hepatocellular carcinoma in patients with Child Stage A HCV-associated liver cirrhosis Scand J Gastroentero 44 : 1340-1348, 2009