

201020008B

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
(H20-一般-008)

平成20年～平成22年度 総合研究報告書

研究代表者 白尾 国昭

平成23(2011)年 4月

目 次

I. 総合研究報告		
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. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	7
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	31

I . 總 合 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書

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 大分大学医学部腫瘍内科学講座 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の結果、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。次期第Ⅲ相試験の候補として weekly paclitaxel または 5-FU/LV + paclitaxel 併用療法を検討中である。

(平成20年度)
研究分担者氏名・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
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 腫瘍内科医長
朴 成和
静岡県立静岡がんセンター
消化器内科部長
加藤 俊介
東北大学病院 腫瘍内科講師
大川 伸一
神奈川県立がんセンター 消化器内科部長
中村 朗
総合病院国保旭中央病院 化学療法科部長
奥野 達哉
神戸大学病院 消化器内科光学診療部医師
山口 研成
埼玉県立がんセンター 消化器内科副部長
矢野 友規
国立がんセンター東病院 内視鏡部医師
山田 康秀
国立がんセンター中央病院 消化器内科

第一領域外来部 第二胃科医長
(平成21年度)
研究分担者氏名・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

(平成22年度)

研究分担者氏名・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 教授

仁科 智裕

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

安井 博史

静岡県立静岡がんセンター

消化器内科医長

田中 正博

大阪市立総合医療センター

放射線腫瘍科医長

A. 研究目的

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った (0106 試験)。加えて、フッ化ピリミジン系抗がん剤を含むレジメンに不応な胃がん腹膜転移例に対する best available 5-FU と weekly paclitaxel を比較した無作為化第

Ⅱ相試験を行った (0407 試験)。これらの試験を通じて、腹膜播種を伴う進行胃がんに対する標準的治療法を確立することが本研究の目的である。

さらに次期第Ⅲ相試験に向けて、腹膜転移例を対象に 5-FU/LV + paclitaxel の第Ⅰ/Ⅱ相試験を行い、推奨用量の決定、安全性の確認を行った。

B. 研究方法

0106 試験：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った。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。

0407 試験：腹膜播種を伴う進行胃癌で、一次治療としてフッ化ピリミジン系抗がん剤を使用し不応となった症例を対象に 5-FU 単独持続静注または MTX+5-FU 時間差急速静注療法 (best available 5-FU) (A 群) vs weekly paclitaxel (B 群) のランダム化比較試験 (第Ⅱ相試験) を行った。Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoint は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。

5-FU/LV + paclitaxel 第Ⅰ/Ⅱ相試験：高度腹水例および経口摂取不能例を対象に Part 1 で推奨用量の決定を行い、Part 2 で推奨用量 2 サイクル完遂率をもとめ、feasibility を検討した。

(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

0106 試験：

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、切除不能胃がん/再発胃がんは 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、胃がん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)。

0407 試験：

A 群 (best available 5-FU) に 49 例、B 群 (weekly paclitaxel) に 51 例、計 100 例が登録された。両群の患者背景には差を認めなかった。生存期間に関して両群に差を認めなかった (中央値は両群とも 7.7 ヶ月)。なお、追加に行った無増悪生存期間は B 群で優位に優っていた (A 群中央値：2.4 ヶ月、B 群中央値：3.7 ヶ月、p=0.004)。grade 3 以上の好中球減少は A 群 28.6%、B 群 11.8%、発熱性好中球減少がそれぞれ 4.1%、0%と A 群で高かった。その他、神経毒性以外は食欲不振が A 群 14.3%、B 群 2%、下痢が A 群 10.2%、B 群 0%と A 群で有害事

象の頻度が高い傾向にあった。

5-FU/LV + paclitaxel 第 I / II 相試験：

Part 1 において（登録 13 例）、推奨用量は 5-FU 500mg/m²（急速静注）、LV(leucovorin) 250mg/m²（2 時間静注）、paclitaxel 60mg/m²（1 時間静注射）で、以上を day1、8、15 に投与し、28 日毎に繰り返すことと決定された。Part 2 において（登録 25 例）、2 サイクル完遂率は 92% と高く、一次治療患者に対しては安全性にも問題がないことが示された。なお、腹水に対する奏効率も 44% と良好であった。

D. 考察

胃がん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、胃がん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（0106 試験）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。

0407 試験においても、両群に明らかな差を見出すことはできなかったが、無増悪生存期間の成績、安全性の成績、および第 II 相試験であることを考慮したうえで、weekly paclitaxel は今後の比較試験の候補の一つとして期待の持てる治療法として位置づけられるものと考えられる。

また、JCOG 参加施設で行った胃がん腹膜

転移を対象にした 5-FU/LV + paclitaxel の第 I / II 相試験でも、2 剤併用の推奨用量を示し、その安全性を確認できた。さらに、その良好な結果をもとに比較試験の新しい候補レジメンとして検討しているところである。

以上、二つの候補レジメンの中から、さらなる治療成績の向上を目指した次期第 III 相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。今後の第 III 相試験の候補として weekly paclitaxel または 5-FU/LV + paclitaxel 併用療法を検討中である。

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) Takiuchi H, Yamaguchi K, Shirao K et al. Randomized phase II study of best-available 5-fluorouracil (5-FU) versus weekly paclitaxel in gastric cancer (GC) with peritoneal metastasis (PM) refractory to 5-FU-containing regimens (JCOG0407). 2010 ASCO Annual Meeting Abstract No: 4052

2) 山口研成、白尾国昭、朴成和、山田康

秀、土井俊彦、瀧内比呂也、那須淳一郎、
中村 健一、 福田 治彦、大津 敦、「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、2010 年、
東京

3) Shirao K et al. Randomized phase III
study of 5-fluorouracil continuous
infusion (5FUci) versus methotrexate and
5-FU sequential therapy (MF) in gastric
cancer with peritoneal metastasis
(JCOG0106)」

American Society of Clinical Oncology、
2009 年、Orlando

4) 白尾国昭「消化器がんの Phase III
study」第 3 次対がん 10 カ年総合戦略 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、17、2008 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 . 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
白尾国昭 (分担執筆)	一大腸がんー 大腸がんの抗がん 剤治療革命	渡辺 亨	ベストの 治療法が必ず 見つかる ーがん、最良の 治療選択ー	株式会社 エビデン ス社	東京	2008	136-162
大川伸一	膵・胆道癌に対す る化学療法	市倉 隆	消化器がん化学 療法	日本 メディカル センター	東京	2008	231-237
川部伸一郎、 <u>瀧内比呂也</u>	LV/5-FU/CPT-11	久保田哲郎、 大村健二	オンコロジー クリニカル ガイド 消化器癌化学 療法 食道・胃 ・大腸	南山堂	東京	2008	101-106
<u>瀧内比呂也</u>	胃癌の標準的治療 確立に向けて	中川和彦	NAVIGATOR Cancer Treatment Navigator	メディカ ルレビュー ー社	東京	2008	136-137
<u>瀧内比呂也</u>	結腸・直腸癌の 化学療法	松岡光明	エビデンスに 基づいた 癌化学療法 ハンドブック	メディカ ルレビュー ー社	東京	2008	176-185
渡邊浩一郎、 <u>白尾國昭</u> (分担執筆)	Biochemical modulation	西條長宏 西尾和人	がん化学療法・ 分子標的治療 update	中外医学社	東京都	2009	406-409
平島詳典、 <u>白尾國昭</u> (分担執筆)	消化管	入門腫瘍 内科学編集 委員会	入門腫瘍内科学	篠原出版 新社	東京都	2009	140-143
<u>瀧内比呂也</u>	胃がん	入門腫瘍内 科学編集委 員会	入門腫瘍内科学	篠原出版 新社	東京都	2009	144-147
<u>瀧内比呂也</u>	消化管毒性なぜ 起こる？起こった らどうする？～ 発生機序とその薬 学的対策～下痢	大村健二	がん患者の 栄養管理	南山堂	東京都	2009	35-41

瀧内比呂也	胃がんー進行胃がんの標準治療と臨床研究	西條長宏 西尾和人	がん化学療法・分子標的治療 update	中外医学社	東京都	2009	631-634
山口研成	胃癌	日本臨床腫瘍学会	新臨床腫瘍学	南江堂	東京都	2009	483-494
平島詳典、 白尾国昭	胃がん腹水例に全身化学療法は有効か？有効であれば何を選択すればよいのか？	大津敦、 古瀬純司、 中川和彦、 徳田裕、 南博信、 島清彦、 田村和夫	EBM がん化学療法・分子標的治療法	中外医学社	東京	2010	39-44
吉田元樹、 瀧内比呂也	胃がん～切除不能進行胃がんに対する薬物療法の二次治療は必要か？ また、何を選択すればいいのか？	大津敦、 古瀬純司、 中川和彦、 徳田裕、 南博信、 島清彦、 田村和夫	EBM がん化学療法・分子標的治療法	中外医学社	大阪	2010	30-34
仁科智裕	大腸がん二次治療においてペパシズマブの継続投与 (beyond progression) はすべきか？	大津敦、 古瀬純司、 中川和彦、 徳田裕、 南博信、 島清彦、 田村和夫	EBM がん化学療法・分子標的治療法	中外医学社	大阪	2010	79-82
仁科智裕	外来化学療法の実際（システムとマネジメントのポイント）	大津敦	胃癌を診る・治療するー早期発見から緩和ケアまで 消化器 BOOK 01	羊土社	東京	2010	130-138

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sai k, saito Y, itoda M, Fukushima-Uesaka H, Nishimaki-mogami T, Ozawa s, Maekawa k, Kurosw k, kamiwa N, Kawamoto M, <u>Shirao K</u> , hamagoti T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tarura T, Yoshida T, Minami H, Matsumura Y, Ohtsu A, saiyo N, and Sawada J	Genetic variations and haplotypes of ABCC2 encoding MRP2 in a Japanese population	Drug Metab Pharmacokinet	23 (2)	139-147	2008
Matsubara J, Nishina T, <u>Yamada Y</u> , Moriwaki T, Shimoda T, Kajiwara T, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y, Okayama Y, Oka T, <u>Shirao K</u>	Impacts of excision repair cross-complementing gene I (ERCCI), dihydropyrimidine dehydrogenase, and epidermal growth factor receptor on the outcomes of patients with advanced gastric cancer	British Journal of Cancer	98 (4)	832-839	2008
Kimie Sai, Yoshiro Saito, Hiromi Sakamoto, <u>Kuniaki Shirao</u> , Koichi Kurose, Mayumi saeki, Shogo Ozawa, Nahoko kaniwa, Setsuo Hirohashi, Nagahiro Saijo, Jun-ichi Sawada, Teruhiko Yoshida	Importance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1* 6 for irinotecan toxicities in Japanese cancer patients	CANSER Letters	261	165-171	2008
Nakajima TE, Yamada Y, Shimoda T, Matsubara J, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y, Okayama Y, Oka T, <u>Shirao K</u>	Combination of O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase and thymidylate synthase for the prediction of fluoropyrimidine efficacy	EUROPEAN JOURNAL of CANCER	44 (3)	400-407	2008
Nakajima TE, Yasunaga M, Kano Y, Koizumi F, Kato K, Hamaguchi T, <u>Yamada Y</u> , <u>Shirao K</u> , Shimada Y, Matsumura Y	Synergistic antitumor activity of the novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, combined with	Int J Cancer	122 (9)	2148 -2153	2008

	5-fluorouracil in a mouse model of colorectal cancer, as compared with that of irinotecan plus 5-fluorouracil				
Toshiro Nishida, <u>Kuniaki Shirao</u> , Akira Sawaki, Masato Koseki, Takeshi Okamura, Atsushi Ohtsu, Toshiro Sugiyama, Kunihiisa Miyakawa, Seiichi Hirota	Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (ST1571B1202)	The Japan Society of Clinical Oncology	13	244-251	2008
Matsubara J, <u>Yamada Y</u> , Hirashima Y, Takahari D, Okita NT, Kato K, Hamaguchi T, <u>Shirao K</u> , Shimada Y, Shimoda T	Impact of Insulin-Like Growth Factor Type 1 Receptor, Epidermal Growth Factor Receptor, and HER2 Expressions on Outcomes of Patients with Gastric Cancer	Clin Cancer Res	14 (10)	3022 -3029	2008
Yasuo Shima, Atsushi Ohtsu, <u>Kuniaki Shirao</u> , Yasutsuna Sasaki	Clinical Efficacy and Safety of Octreotide (SMS201-995) in Terminally Ill Japanese Cancer Patients with Malignant Bowel Obstruction	Jpn J Clin Oncol	38 (5)	354-359	2008
Tetuya Hamaguchi, <u>Kuniaki Shirao</u> , Noboru Yamamichi, Ichinosuke Hyodo, Wasaburo Koizumi, Shigeki Seki, Tetsuri Imamura, Hisanobu Honma, Atsushi Ohtsu, <u>Narikazu Boku</u> , Toshikazu Mukai, Seiichiro Yamamoto, Haruhiko Fukuda and Shigeaki Yoshida; Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group	A Phase II Study of Sequential Methotrexate and 5-fluorouracil Chemotherapy in Previously Treated Gastric Cancer : A Report from the Gastrointestinal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9207 Trial	Jpn J Clin Oncol	38 (6)	432-437	2008

Sai K, Saito Y, Itoda M, Fukushima-Uesaka H, Nishimaki-Mogami T, Ozawa S, Maekawa K, Kurose K, Kaniwa N, Kawamoto M, Kamatani N, <u>Shirao K</u> , Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, <u>Yamada Y</u> , Tamura T, Yoshida T, Minami H, Matsumura Y, Ohtsu A, Saijo N, Sawada J.	Genetic variations and haplotypes of ABCC2 encoding MRP2 in a Japanese population	Drug Metab Pharmacokinet	3 (2)	139-147	2008
<u>Yamada Y</u> , Tahara M, Miya T, Satoh T, <u>Shirao K</u> , Shimada Y, Ohtsu A, Sasaki Y, Tanigawara Y	Phase I/II study of oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer	Br J Cancer	98 (6)	1034 -1038	2008
Matsubara J, <u>Yamada Y</u> , Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, <u>Shirao K</u> , Shimada Y, Shimoda T	Clinical Significance of Insulin-Like Growth Factor Type 1 Receptor and Epidermal Growth Factor Receptor in Patients with Advanced Gastric Cancer	Oncology	74 (1-2)	76-83	2008
<u>Yasuhide Ymada</u> , Tokuzo Arao, Tkuji Gotoba, Hirokazu Taniguchi, Ichiro Oda, <u>Kuniaki Shirao</u> , Yasuhiro Shimada, Tetsuya Hamaguchi, Ken Kato, Tetsutaro Hamano, Fumiaki Koizumi, Tomohide Tamura, Daizo Saito, Tadekazu Shimoda, Makoto Saka, Takeo Fukagawa, Hitoshi Katai, Takeshi Sano, Mitsuru Sasako, and Kazuto Nishio	Identification of prognostic biomarkers in gastric cancer using endoscopic biopsy samples	Cancer sci	99 (11)	2193 -2199	2008
Matsubara J, Shimada Y, Takashima A, Takahari D, Hirashima Y, Okita	A phase I study of bolus 5-fluorouracil and leucovorin combined with	Jpn J Clin Oncol	38 (8)	540-546	2008

NT, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, <u>Yamada Y</u> , <u>Shirao K</u> .	weekly paclitaxel (FLTAX) as first-line therapy for advanced gastric cancer				
Takashima A, <u>Shirao K</u> , Hirashima Y, Takahari D, Okita N, Akatsuka S, Nakajima TE, Matsubara J, Yasui H, Asakawa T, Kato K, Hamguchi T, Muro K, <u>Yamada Y</u> , Shimada Y	Chemosensitivity of patients with recurrent esophageal cancer receiving perioperative chemotherapy.	Diseases of the Esophagus	21	607-611	2008
Tahara M, <u>Shirao K</u> , <u>Boku N</u> , <u>Yamaguchi K</u> , Komatsu Y, Inaba Y, Arai T, Mizunuma N, Satoh T, <u>Takiuchi H</u> , Nishina T, Sakata Y	Multicenter Phase II Study of Cetuximab Plus Irinotecan in Metastatic Colorectal Carcinoma Refractory to Irinotecan, Oxaliplatin and Fluoropyrimidines	Jpn J Clin Oncol	38 (11)	762-769	2008
Makiko Ono, <u>Kuniaki Shirao</u> , Atuko Takashima, Chigusa Morizane, Natuko Okita, Daisuke Takahari, Yoshinori Hirashima, Takako Rguchi, Nakajima, Ken Kato, Tetuya Hamaguchi, <u>Yasuhide Yamada</u> , Ando Yasuhiro Shimada	Combinetion chemotherapy with cisplatin and irinoteca in patients with adenocarcinoma of the small intestine	Gastric Cancer	11	201-205	2008
Saito Y, Sai K, Maekawa K, Kaniwa N, <u>Shirao K</u> , Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, <u>Yamada Y</u> , Tamura T, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Matsumura Y, Saijo N, Sawada J	Close Association of UGT1A9 IVS1+399C>T with UGT1A1*28, *6 or *60 Haplotype and its Apparent Influence on SN-38 Glucuronidation in Japanese	Drug Metab Dispos	37 (2)	272-276	2008
高張大亮, <u>白尾国昭</u>	消化管癌に対する化学療法の進歩	Annual Review 消化器		67-74	2008
渡邊浩一郎, <u>白尾国昭</u>	薬剤師のための臨床講座—胃がん化学療法の進歩	Pharmavision	12 (3)	2-8	2008

平島詳典, <u>白尾国昭</u>	胃癌—基礎・臨床研究のアップデート—IX. 治療—現状・動向・評価—進行中の大規模臨床試験の概要 日本 JCOG0106 study (5-FU VS 5-FU+MTX)	日本臨牀	66 卷	304-309	2008
大津智, <u>白尾国昭</u>	分子標的治療薬の臨床試験の現状と課題	Frontiers in Gastroenterology	13 (3)	246-253	2008
渡邊浩一郎, <u>白尾国昭</u>	大腸癌化学療法の実際 ファーストライン—どう選ぶ、どう行うか FOLFIRI	消化器の臨床	11 (5)	499-505	2008
石岡千加史、西条康夫、佐々木康綱、 <u>白尾国昭</u> 、柳原一広、矢野聖二、吉岡孝志	大学腫瘍内科のあり方	Jpn J Chemother	35 (6)	1044-1052	2008
森永亮太郎, <u>白尾国昭</u>	国外大規模臨床試験 (REAL-2 試験) の結果とわが国の胃癌診療にもたらす影響	月刊 血液・腫瘍科	57 (5)	524-530	2008
片岡淳朗, <u>那須淳一郎</u> 、筑木隆雄、梶原猛史、森脇俊和、仁科智裕、松原寛、堀伸一郎、谷水正人、西村理恵子	小腸型 Crohn 病の経過中に直腸癌を併発した 1 例	Gastroenterological Endoscopy	1	22-26	2008
谷水正人、河村進、成本勝広、藤井知美、高岡聖子、 <u>那須淳一郎</u> 、菊内由貴、宮脇聡子、西岡順子、船田千秋、関木裕美、小暮友毅、松久哲章	地域医療連携実践ガイドブック 医療連携の地域モデルを疾患別に厳選して収載! がん診療連携拠点病院に期待される 5 大がんの地域連携クリティカルパス	治療	90 (3)	727-731	2008
<u>Boku N</u>	Chemotherapy for metastatic disease: review from JCOG trials	Int J Clin Oncol	13	196-200	2008
<u>Boku N</u>	Chemotherapy for metastatic gastric cancer in Japan	Int J Clin Oncol.	13 (6)	483-487	2008
<u>Boku N</u>	JCOG trials of systemic chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer	Gastric Cancer	12 (suppl 1)	43-49	2008

Nakashima K, Hironaka S, <u>Boku N</u> , Onozawa Y, Fukutomi A, Yamazaki K, Yasui H, Taku K, Kojima T, Machida N	Irinotecan Plus Cisplatin Therapy and S-1 Plus Cisplatin Therapy for Advanced or Recurrent Gastric Cancer in a Single Institution	Jpn J Clin Oncol	38 (12)	810-815	2008
Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, <u>Boku N</u> , Yamao K, <u>Ohkawa S</u> , Saito H	A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer	Cancer Chemother Pharmacol	61	615-621	2008
<u>大川伸一</u>	局所進行膵癌に対する化学療法	内科	102	729-732	2008
村田依子, <u>大川伸一</u> , 天野歩, 上野誠, 宮川薫, 塩澤学, 杉政征夫, 林宏行, 宮城洋平	遺伝子解析により確認された、盲腸癌術後膵転移の1切除例	日本消化器病学会誌	105	1070-1077	2008
Niwa T, Ueno M, <u>Ohkawa S</u> , Yoshida T, Doiuchi T, Ito K, Inoue T	Advanced pancreatic cancer: the use of the apparent diffusion coefficient to predict response to chemotherapy	Br J Radiol	82	28-34	2009
Fuse N, Doi T, Ohtsu A, <u>Yano T</u> , <u>Hamamoto Y</u> , Minashi K, Tahara M, Muto M, Asaka M, Yoshida S.	Safety of irinotecan and infusional fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) in Japan: a retrospective review of 48 patients with metastatic colorectal cancer	Int J Clin Oncol	13 (2)	144-149	2008
<u>Yano T</u> , Muto M, Hattori S, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Ohtsu A, Yoshida S	Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma	Endoscopy	40 (9)	712-721	2008
Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Minashi K, <u>Yano T</u> , Muto M, Ohtsu A, Ogino T	Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma	Radiother Oncol	24		2008

	of the thoracic esophagus				
Sakaeda T, Yamamori M, Kuwahara A, Hiroe S, Nakamura T, Okumura K, <u>Okuno T</u> , Miki I, Chayahara N, Okamura N, Tamura T	VEGF G-1154A is predictive of severe acute toxicities during chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese patients	Ther Drug Monit	30 (4)	497-503	2008
栞原晶子、山森元博、門脇祐子、八木敬子、中村任、 <u>奥野達哉</u> 、茶屋原菜穂子、三木生也、田村孝雄、平井みどり、柴田敏之	食道がん化学放射線療法における 5-フルオロウラシル血漿中濃度と治療効果との相関	TDM 研究	25 (4)	145-151	2008
栞原晶子、山森元博、楨本博雄、西口工司、八木敬子、 <u>奥野達哉</u> 、茶屋原菜穂子、三木生也、田村孝雄、平井みどり、柴田敏之、	食道がん化学放射線療法における病期、奏効と予後との相関	医療薬学	34 (1)	13-19	2008
Berglind H, Pawitan Y, <u>Kato S</u> , Ishioka C, Soussi T.	Analysis of p53 mutation status in human cancer cell lines: a paradigm for cell line cross-contamination	Cancer Biology and Therapy	7	699-708	2008
Suganuma M, <u>Yamaguchi K</u> , Ono Y, Matsumoto H, Hayashi T, Ogawa T, Imai K, Kuzuhara T, Nishizono A, Fujiki H.	TNF-alpha-inducing protein, a carcinogenic factor secreted from H. pylori, enters gastric cancer cells	Int J Cancer	123 (1)	117-122	2008
Asaka SI, Arai Y, Nishimura Y, <u>Yamaguchi K</u> , Ishikubo T, Yatsuoka T, Tanaka Y, Akagi K	Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B	Carcinogenesis	Jan 15		2009
大関瑞治, <u>天貝賢二</u> , 荒井康之, 白土綾佳, 中塚俊之, 荒木眞裕, 五頭三秀	当院における切除不能・進行胃癌に対する TS-1・CDDP 併用療法の検討	日本消化器病学会雑誌	105	766	2008

山岡正治, 天貝賢二, 砂田圭二郎, 五頭三秀, 大関瑞治, 荒木眞裕, 斉藤仁昭, 飯嶋達生, 矢野智則, 新城雅行, 宮田知彦, 山本博徳, 菅野健太郎, 金井信行	小腸、大腸に多発転移を認め た胃原発表在型低分化型癌 の1例	Gastroenterolog ical Endoscopy	50	2284	2008
後藤愛実、小林豊英、鈴 木典子、鈴木薫、西原雅 美、瀧内比呂也、玉井浩	外来化学療法センター開設 における取り組みと薬剤師 の関わり	日本病院薬剤師 会雑誌	44	93-96	2008
後藤愛実、後藤昌弘、瀧 内比呂也、細見誠、西原 雅美、玉井浩	高齢者(70歳以上)胃がん症 例に対するS-1薬物対内動態	日本病院薬剤師 会雑誌	44	1658 -1661	2008
Y. Hirashima, Y. Yamada, J. Matsubara, D. Takahari, N. Okita, A. Takashima, K. Kato, T. Hamaguchi, K. Shirao, Y. Shimada, H. Taniguchi, T. Shimoda	Impact of vascular endothelial growth factor receptor 1, 2, and 3 expression on the outcome of patients with gastric cancer	Cancer Sci	100	310-315	2009
Shirao K, Yoshino T, Boku N, Kato K, Hamaguchi T, Yasui H, Yamamoto N, Tanigawara Y, Nolting A, Yoshino S	A phase I escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab pharmacokinetics in Japanese patients with solid tumors	Cancer Chemother Pharmacol	64 (3)	557-64	2009
Takahari D, Yamada Y, Okita NT, Honda T, Hirashima Y, Matsubara J, Takashima A, Kato K, Hamaguchi T, Shirao K, Shimada Y, Shimoda T	Relationships of insulin-like growth factor-1 receptor and epidermal growth factor receptor expression to clinical outcomes in patients with colorectal cancer	oncology	76 (1)	42-48	2009
Muro K, Yoshino T, Doi T, Shirao K, Takiuchi H, Hamamoto Y, Watanabe H, B B Yang, Asahi D	A Phase 2 Clinical Trial of Panitumumab Monotherapy in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer	Int J Clin Oncol	14 (2)	143-9	2009
Hirashima Y, Yamada Y, Matsubara J, Takahari D, Okita N, Takashima A, Kato K, Hamaguchi T, Shirao K, Shimada Y,	Impact of vascular endothelial growth factor receptor 1, 2, and 3 expression on the outcome of patients with gastric	Cancer Sci	100 (2)	310-315	2009

Taniguchi H, Shimoda T	cancer				
Nishida T, Takahashi T, Nishitani A, Doi T, <u>Shirao K</u> , Komatsu Y, Nakajima K, Hirota S	Sunitinib-resistant gastrointestinal stromal tumors harbor cis-mutations in the activation loop of the KIT gene	Int J Clin Oncol	14 (2)	143-9	2009
Natsuko Tsuda Okita, Yasuhide Yamada, Daisuke Takahari, Yosinori Hirashima, Junichi Matsubara, Ken Kato, Tetsuya Hamaguchi, <u>Kuniaki Shirao</u> , Yasuhiro Shimada, Hirokazu Taniguchi and Tadakazu Shimoda	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Expression as a Prognostic Marker for Survival in Colorectal Cancer	Jpn J Clin Oncol	39 (5)	595-600	2009
Toshihiko Doi, Atsushi Ohtsu, Makoto Tahara, Tomohide Tamura, <u>Kuniaki Shirao</u> , Yasuhide Yamada, Satoru Otani, Bing-Bing Yang, Masayuki Ohkura, Tomoko Ohtsu	Safety and pharmacokinetics of panitumumab in Japanese patients with advanced solid tumors	Int J Clin Oncol	14	307-314	2009
Takashima A, <u>Shirao K</u> , Hirashima Y, Takahari D, Okita NT, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada Y	Sequential chemotherapy with methotrexate and 5-fluorouracil for chemotherapy-naive advanced gastric cancer with disseminated intravascular coagulation at initial diagnosis	J Cancer Res Clin Oncol	136 (2)	243-248	2009
Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, <u>Shirao K</u> , Doi T, <u>Sawaki A</u> , Koizumi W, Saito H, <u>Yamaguchi K</u> , <u>Takiuchi H</u> , <u>Nasu J</u> , Ohtsu A	Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study	Lancet Oncol	10 (11)	1063-1069	2009
坂下博之、 <u>白尾国昭</u>	腫瘍内科の現状と展開 1. がん薬物療法の展開 4. 固形がんの標準的薬物療法 2) 消化器癌	日本内科学会雑誌	98 卷 8 号	30-37	2009