

201020060A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 康秀

平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 康秀

平成 23 (2011) 年 3 月

研究報告書目次

I. 総括研究報告

切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

山田 康秀1

II. 分担研究報告

1. 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

小泉 和三郎5

2. 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

山口 研成6

3. 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

滝内 比呂也8

4. 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

朴 成和9

5. 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

土井 俊彦10

6. 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

仁科 智裕12

7. 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

中島 貴子14

8. 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

澤木 明16

9. 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

鈴木 康之17

10. 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

辻 晃仁18

11. 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

浜本 康夫19

12. 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

奥野 達哉21

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

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

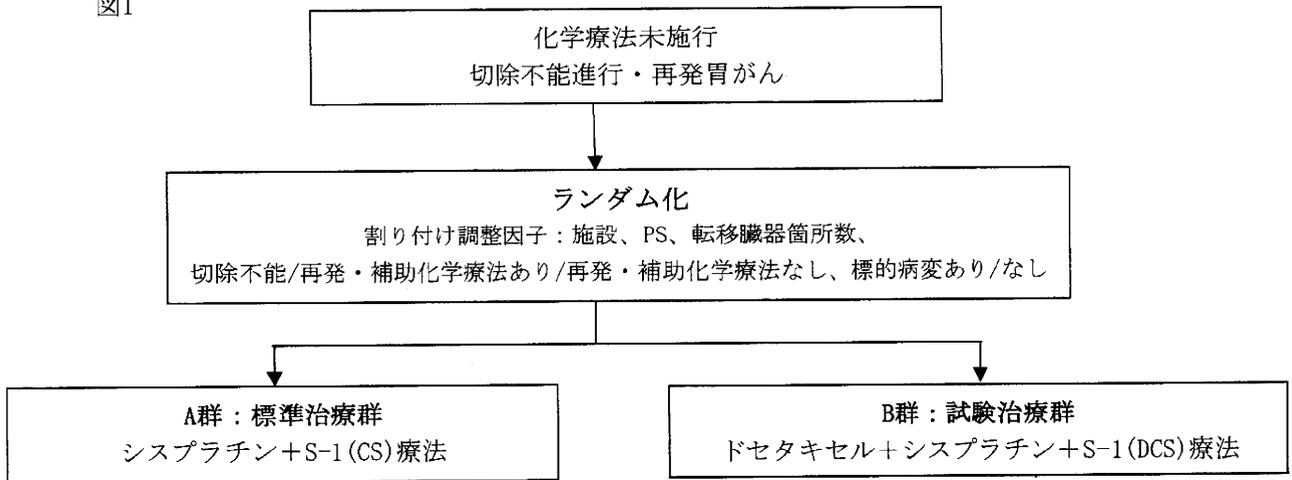
切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

研究代表者 山田 康秀 国立がん研究センター中央病院

研究要旨

切除不能進行再発胃癌患者を対象に、ドセタキセル＋シスプラチン＋S-1 併用療法（DCS 療法）を試験治療とし、標準治療である S-1＋シスプラチン（CS）療法に対する優越性をランダム化比較にて検証する。主評価項目を全生存期間、副次的評価項目を有害事象、奏効割合、無増悪生存期間、1 年および 2 年生存割合、未分化型腺癌での奏効率、未分化型腺癌での無増悪生存期間、未分化型腺癌での全生存期間、1 年および 2 年生存割合、新規効果および薬物有害反応予測分子マーカーの同定および検証とする。

図1



A. 研究目的

図 1 に示すように、切除不能進行再発胃癌患者を対象として、試験治療であるドセタキセル＋シスプラチン＋S-1 併用療法（DCS 療法）と、標準治療である S-1＋シスプラチン（CS）療法に対する優越性をランダム化比較にて検証する。主評価項目は全生存期間とする。DCS 療法は第 II 相試験の結果より、血液毒性の強いことが示唆されるが、奏効割合、生存期間で優れていることが期待される。従って標準治療である CS 療法との治療法の優劣を検証するためには、同時多剤併用療法と逐次的に薬剤を投与する治療法の比較となることから全生存期間による比較が妥当であると考えられる。

副次的評価項目は奏効割合、無増悪生存期間、年次生存割合（1 年生存割合、2 年生存割合）有害事象とする。奏効割合、無増悪生存期間、年次生存割合は有効性の指標として、有害事象は安全性の指標として選択した。

腹膜播種型の転移形式を呈することの多い未分化型腺癌に対する奏効割合、無増悪生存期間、1 年および 2 年生存割合も副次的評価項目とする。JCOG9912 付随研究から予後因子、効果予測因子としての可能性が考えられた ERCC1、チミジル酸合成酵素（TS）、ジヒドロピリミジン脱水素酵素（DPD）、などと抗腫瘍効果の関係も確認する

こととし分子マーカーによる個別化治療の確立を目指す。また本試験内で DCS 療法および CS 療法の効果、および薬物有害反応の予測因子、予後因子を同定し検証する。

B. 研究方法（図 1 参照）

3 剤併用療法である DCS 療法は CS 療法に比べ、Grade3 以上の好中球減少など一般に有害事象の頻度が高く、有害事象に対するマネージメントの違いにより、その抗腫瘍効果が異なってくることが考えられる。腎機能によりシスプラチン、および S-1（CDHP、その結果として 5-FU）の血中濃度が影響を受けることは知られており、安全性の高い CS 療法に比べ、腎機能に従いより慎重な用量調節を行うことが、本併用療法の効果を最大限に引き出すためには必要と考えられる。また重篤な有害事象の頻度を軽減させることができ、より安全に治療を継続できる可能性がある。従って、患者個人にあった安全性の高い DCS 療法の投与量を推定するために、本試験ではクレアチニンクリアランス値（性別、年齢、体重を加味した腎機能を示す値として血清クレアチニン値よりも適した指標と考える）による抗がん剤投与量の個別化を採用することとした。

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべ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、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

研究の第三者的監視：JCOG (Japan Clinical Oncology Group) に所属する研究班は共同で、Peer reviewと外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOGのプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

C. 研究結果

1) 個別化治療の実現に向けた研究実施計画書コンセプトの作成：研究実施計画作成のための班会議を開催しプロトコルコンセプトを完成した。切除不能進行・再発胃癌のうち、HER2 陽性に対しては、フッ化ピリミジン+シスプラチン+トラスツズマブ併用療法が標準治療である。HER2 陽性症例は、胃癌全体の約 20%を占め、その多くが分化型胃癌に属する。本研究では、HER2 陽性症例を除外した HER2 陰性胃癌を対象に、ドセタキセル+シスプラチン+S-1 併用療法 (DCS 療法) を試験治療とし、標準治療であるシスプラチン+S-1 (CS) 療法に対する優越性を第Ⅲ相試験で検証する。また、JCOG9912 より得られた予後因子および効果予測因子候補である ERCC1、TS、DPD 発現別の OS、PFS、1年および2年生存割合の結果から、それらの有用性も併せて確認する。

2) 組織型別治療結果の比較・解析：分化型腺癌と未分化型腺癌とは、組織学的発育様式、他臓器への進展様式などその臨床病理学的特徴が異なる。腺管を形成する分化型は未分化型癌に比べ、肝転移の頻度が高い。分化型腺癌の多くはp53変異に代表される癌抑制遺伝子の不活化を背景に発生していると考えられる一方、未分化型腺癌ではE-cadherinのメチル化が特徴的な遺伝子異常であり、腹膜播種を起こすことが多い。本研究では異なる特徴をもつ未分化型腺癌と分化型腺癌を分けた解析も行い、DCS療法とCS療法の治療効果を組織型別に各々の治療効果の差を比較する。

D. 考察

本年度、作成したプロトコルコンセプトに基づき、研究計画書を作成し、次年度(2011年度)中より本試験への症例登録を開始する。予定登録患者数、750名、登録期間は4.5年、追跡期間は登録終了後1.5年、総研究期間として6年を予定している。

E. 結論

患者に効果の得られる確率が高い治療法を推奨し、無効な薬剤を投与することによる無用な副作用を与えない薬物療法は、患者と医療者双方の理想であり、腫瘍組織診断 (組織型、HER2のステータス) による治療戦略を確立するための前向き臨床試験を本研究で行う意義がある。

また、腎機能 (クレアチニンクリアランス) により投与量を調節することで副作用を回避し、有効な血中濃度を維持することを目的とする治療戦略も実臨床に極めて重要である。がん組織から得られた情報により治療を個別化する戦略を日常臨床で実用化するためには、現在の画一的な標準治療に対し、この治療戦略が生存期間の延長や短期的な腫瘍縮小効果に寄与するか否かを証明するための比較試験が必要となる。

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

1. K. Sai, Y. Saito, K. Maekawa, S.R. Kim, N. Kaniwa, T.N. Mogami, J. Sawada, K. Shirao, T. Hamaguchi, N. Yamamoto, H. Kunitoh, Y. Ohe, Y. Yamada, T. Tamura, T. Yoshida, Y. Matsumura, A. Ohtsu, N. Saijo, H. Minami. Additive Effects of Drug Transporter Genetic Polymorphisms on Irinotecan Pharmacokinetics/Pharmacodynamics in Japanese Cancer Patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 66:95-105, 2010.
2. A. Takashima, K. Shirao, Y. Hirashima, D. Takahari, N.T. Okita, T.E. Nakajima, K. Kato, T. Hamaguchi, Y. Yamada, Y. Shimada. Sequential chemotherapy with methotrexate and 5-fluorouracil for chemotherapy-naïve advanced gastric cancer with disseminated intravascular coagulation at initial diagnosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 136: 243-248, 2010.
3. Y. Horita, Y. Yamada, Y. Hirashima, K. Kato, T. Nakajima, Y. Shimada. Effects of bevacizumab on plasma concentration of irinotecan and its metabolites in advanced colorectal cancer patients receiving FOLFIRI with bevacizumab as second-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*.65:467-471, 2010.
4. T.E. Nakajima, Y. Yamada, T. Hamano, K. Furuta, I. Oda, H. Kato, K. Kato, T. Hamaguchi, Y. Shimada. Adipocytokines and squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Cancer Res Clin Oncol* 136: 261-266, 2010.
5. A. Sawaki, Y. Yamada, Y. Komatsu, T. Kanda, T. Doi, M.

- Koseki, H. Baba, YN. Sun, K. Murakami, T. Nishida. Phase II study of motesanib in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors with prior exposure to imatinib mesylate. *Cancer Chemother Pharmacol* 65: 961-967, 2010.
6. K. Yamada, N. Yamamoto, Y. Yamada, T. Mukohara, H. Minami, T. Tamura. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, albumin-bound paclitaxel, administered every 3 weeks in Japanese patients with solid tumors. *Jpn J Clin Oncol* 40:404-411, 2010.
 7. Y. Fujisaka, Y. Yamada, N. Yamamoto, T. Shimizu, Y. Fujiwara, K. Yamada, T. Tamura, H. Watanabe, YN. Sun, MB. Bass, M. Seki. Phase I study of the investigational, oral angiogenesis inhibitor motesanib in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 66:935-943, 2010.
 8. W. Koizumi, H. Takiuchi, Y. Yamada, N. Boku, N. Fuse, K. Muro, Y. Komatsu, A. Tsuburaya. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). *Ann Oncol*.21:1001-1005, 2010.
 9. TE. Nakajima, Y. Yamada, T. Hamano, K. Furuta, T. Matsuda, S. Fujita, K. Kato, T. Hamaguchi, Y. Shimada. Adipocytokines as new promising markers of colorectal tumors: Adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer. *Cancer Sci*. 101:1286-1291, 2010.
 10. T. Doi, K. Muro, N. Boku, Y. Yamada, T. Nishina, H. Takiuchi, Y. Komatsu, Y. Hamamoto, N. Ohno, Y. Fujita, M. Robson, A. Ohtsu. Multicenter Phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol*. 28:1904-1910, 2010.
 11. K. Hashimoto, A. Takashima, K. Nagashima, S. Okazaki, TE. Nakajima, K. Kato, T. Hamaguchi, Y. Yamada, Y. Shimada. Progression-free survival in first-line chemotherapy is a prognostic factor in second-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 136:1059-1064, 2010.
 12. Y. Yamada, T. Arao, K. Matsumoto, V. Gupta, W. Tan, J. Fedynshyn, TE. Nakajima, Y. Shimada, T. Hamaguchi, K. Kato, H. Taniguchi, Y. Saito, T. Matsuda, Y. Moriya, T. Akasu, S. Fujira, S. Yamamoto, K. Nishio. Plasma concentrations of VCAM-1 and PAI-1: A predictive biomarker for post-operative recurrence in colorectal cancer. *Cancer Sci*. 101:1886-1890, 2010.
 13. Y. Fujisaka, Y. Yamada, N. Yamamoto, A. Horiike, T. Tamura. A Phase I clinical study of temsirolimus (CCI-779) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Jpn J Clin Oncol*. 40:732-738, 2010.
 14. H. Kaneda, T. Arao, K. Tanaka, D. Tamura, K. Aomatsu, K. Kudo, K. Sakai, MA.Velasco, K. Matsumoto, Y. Fujita, Y. Yamada, J. Tsurutani, I. Okamoto, K. Nakagawa, K. Nishio. FOXQ1 is overexpressed in colorectal cancer and enhances tumorigenicity and tumor growth. *Cancer Res*. 70:2053-2063, 2010.
 15. S. Iwasa, TE. Nakajima, K. Nakamura, A. Takashima, K. Kato, T. Hamaguchi, Y. Yamada, Y. Shimada. Systemic chemotherapy for peritoneal disseminated gastric cancer with inadequate oral intake: a retrospective study. *Int J Clin Oncol*.16:57-62, 2011.
 16. D. Takahari, Y. Shimada, S. Takeshita, H. Nishitani, A. Takashima, N. Okita, Y. Hirashima, K. Kato, T. Hamaguchi, Y. Yamada, K. Shirao. Second-line chemotherapy with irinotecan plus cisplatin after the failure of S-1 monotherapy for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*.13:186-190, 2010.
 17. HK. Kim, IJ. Choi, CG. Kim, HS. Kim, A. Oshima, Y. Yamada, T. Arao, K. Nishio, A. Michalowski, JE. Green. Three-gene predictor of clinical patients treated with chemotherapy. *Pharmacogenomics Journal*. E-pub, 2010.
2. 学会発表
 1. 加藤 健、山田康秀、島田安博. 切除不能大腸癌に対する化学療法の医療経済. 第96回日本消化器病学会: PD9-7, 2010.
 2. T. Nishida, A. Sawaki, T. Doi, Y. Yamada, Y. Komatsu, T. Kanda Y. Kakeji, Y. Onozawa, M. Yamasaki, A. Ohtsu. Phase II trial of nilotinib as third-line therapy for gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients in Japan. *ASCO*:10015, 2010.
 3. 山田康秀. がんに対する分子標的治療(低分子阻害薬) 第69回日本癌学会: IC5-2, 2010.
 4. 青柳一彦、三梨桂子、山田康秀、加藤 健、馬淵智子、西村公男、武藤 学、大津 敦、吉田輝彦、佐々木博己. 食道がんの治療効果予測へ向けた生検サンプルの網羅的遺伝子発現解析. 第69回日本癌学会: P-1302, 2010.
 5. 山田康秀. 胃癌・大腸癌における治療個別化の現状と展望. 第69回日本癌治療学会: LS-15, 2010.
 6. 山田康秀. 消化管腫瘍における分子標的治療—現状と展望—. 第48回日本癌治療学会: LS-21, 2010.
 7. S. Iwasa, T. Hamaguchi, K. Tada, T. Yanai, H. Hashimoto, T.E. Nakajima, K. Kato, Y. Yamada, Y. Shimada. Prophylactic administration of epinephrine in oxaliplatin-related hypersensitivity reaction. *ASCO-GI*: 610, 2011.
 8. Y. Hirashima, Y. Yamada, U. Tateishi, K. Kato, M. Miyake, K. Akiyoshi, Y. Horita, K. Nagashima, T. Nakajima, T. Hamaguchi, Y. Shimada, K. Shirao. New analysis of the hypertension mechanism in bevacizumab-treated patients using

3-Tesla dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging.ASCO-GI:450 2011.

G. 知的財産等の出願・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
切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

研究分担者 小泉和三郎 北里大学医学部消化器内科教授

研究要旨

進行・再発胃がんに対する docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) 療法の第II相試験 (KDOG0601 P2) : 59例(男性47例、女性12例)が登録された。奏効率は81.3%、無増悪生存期間中央値は8.7ヶ月、全生存期間中央値は18.5ヶ月であった。DCS療法は優れた有効性と認容性を示し、個別化治療としての組織別の奏効率は未分化型：分化型85.5%：76%であった。

A. 研究目的

我々はすでに docetaxel, cisplatin (CDDP), S-1 の3剤併用療法 (DCS) の臨床第I相試験において、認容性と至適投与量を報告した (Oncology 75:1-7, 2008)。今回、臨床第II相試験を行い、有効性と安全性を評価した。個別化の観点から組織型別検討も加えた。

B. 研究方法

対象は前治療歴がなく、測定可能病変を有し、PS0-2 で主要臓器能の保たれた切除不能進行・再発胃がん患者。day1に docetaxel 40mg/m²、CDDP 60-70mg/m² を静注し、同時に day1-14に S-1 80mg/m² を1日2回に分けて経口投与し、4週毎に繰り返した。DCS療法は最大6コースまでとし、その後は docetaxel, S-1 の2剤併用療法を継続した。主要エンドポイントは奏効率とした。

(倫理面への配慮)

北里大学医学部C倫理委員会承認済

C. 研究結果

2006年10月から2008年7月までに59例(男性47例、女性12例)が登録された。PSは0/1/2 : 40/18/1例であった。試験の途中で骨髄抑制と腎毒性のためCDDPの容量を70mg/m²から60mg/m²に減量した。CDDP 70mg/m²を投与された症例は19例、60mg/m²は40例であった。全体の奏効率は81.3% (95% CI, 80.7-91.2%) で、CDDP 70mg/m²では78.9% (95% CI, 60.5-97.2%)、60mg/m²では82.5% (95% CI, 70.7-94.2%)であった。無増悪生存期間中央値は8.7ヶ月、現時点の全生存期間中央値は18.5ヶ月であった。Grade 3以上の主要な有害事象は好中球減少72.8%、貧血15.2%、発熱性好中球減少症13.5%、食欲低下6.7%、悪心・嘔吐5.1%、下痢5.1%であった。組織別の奏効率は未分化型：分化型85.5%：76%であった。

D. 考察

現在のところ、S-1+CDDP併用療法が本邦における標準的化学療法であるが、現在施行されている第III相試験の結果によって、いくつかの標準的化学療法が存在する可能性もでてくる。しかし、いずれも2剤併用療法が中心

である。今後行われる3剤併用療法と2剤併用療法との比較試験の臨床試験の結果によっては、切除不能胃癌だけでなく、術前化学療法においても3剤併用療法の有用性が証明されるかもしれない。本療法は未分化型にやや効果が高いものと考えられた。

E. 結論

DCS療法は初回化学療法として優れた有効性と認容性を示し、CDDP 60mg/m²が推奨容量になった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakayama N, Koizumi W, Sasaki T, et al. A multicenter, phase I dose-escalating study of docetaxel, cisplatin and S-1 for advanced gastric cancer (KDOG0601). Oncology 2008;75(1-2):1-7.

2. 学会発表

Nakayama N, Koizumi W, Sasaki T, et al. Phase II study of combination therapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) for advanced gastric cancer: (KDOG 0601) (abstract). J Clin Oncol 27:15s, 2009

G. 知的財産等の出願・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
切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

研究分担者 山口 研成 埼玉県立がんセンター 消化器内科 副部長

研究要旨

家族性大腸癌の分子スクリーニングを用いて、家族制大腸癌から派生する胃癌についての分子メカニズムを検討中である。MSI検査、*BRAF*変異、*KRAS*変異が大腸癌治療の抗がん剤治療効果に関連することから、本検討が胃癌の個別化治療にも結びつくことが期待される。

A. 研究目的

遺伝性大腸癌のLynch症候群においては、大腸癌のみならず、子宮内膜、卵巣、胃、小腸、肝胆道などの癌を併発する。疾患のクライテリアは家族歴による診断が主であるが、近年の小家族化が問題になっている。

そのために遺伝性大腸癌の分子スクリーニングを行い、発症された胃癌についても解析し検討を行っている。

B. 研究方法

MSI検査、*BRAF*変異、*KRAS*変異を調べた。MSI-H症例に対してはさらに、*MLH1*プロモーターメチレーション、MMRs (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* sequencing, MLPA for *MLH1* and *MSH2*)の遺伝学的検査を行った。

現在、大腸癌944症例のうち11症例（1.2%）にMMRの病的変異を認めた。現在家族制大腸癌に付随する癌（ときに胃癌）の解析を検討中である。

（倫理面への配慮）

遺伝性腫瘍から解析を行っているために、患者情報の管理は厳重に行っている。解析に際してはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し執り行っている。また、遺伝子カウンセリングを適時施行し、患者への指導に当たっている。

C. 研究結果

大腸がん組織における*MLH1* promoter methylation, *BRAF*変異の有無から、MSI-H大腸癌を*MLH1* methylation/*BRAF* mutation -/+、-/-、+/-、+/+の4群に分け、deleterious mutationが見つかったLS患者の大腸癌がどの群に属するかを検討した。その結果、11例中9例（82%）が-/-に、1例が-/+、1例が+/-の群にあり、+/+からはdeleterious mutationは認めなかった。-/-症例を中心に検討を実施することにより効率よく遺伝性大腸癌のLynch症候群を同定できる事が推察された

D. 考察

今後、遺伝性大腸癌から派生する胃癌を検討し、そのメカニズムを解明することで、胃癌の個別化を行う基礎検討を行う予定である。

E. 結論

MSI-H大腸癌から、分子スクリーニングを行い、効率的に遺伝性大腸癌発見できる可能性が見いだせた。今後、付随する胃癌における分子メカニズムを検討し基礎検討

を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Watanabe T, Yamaguchi K, et al. Nucleolin as cell surface receptor for tumor necrosis factor-alpha inducing protein: a carcinogenic factor of Helicobacter pylori. J Cancer Res Clin Oncol. 2010 Jan 5.

Doi T, Yamaguchi K, et al. Phase I/II Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin (XELOX) Plus Bevacizumab As First-line Therapy in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2010 May 12.

Muro K, Yamaguchi K, et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). Lancet Oncol. 2010 Aug 12.

2. 学会発表

Yamaguchi K et al. The final report of post-marketing surveillance for cetuximab in colorectal cancer in Japan. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 4; abstr 590)

Yamazaki K, Yamaguchi K et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetics study of intravenous aflibercept plus irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid (FOLFIRI) in patients with metastatic colorectal cancer. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract No: 538

Chin K, Yamaguchi K et al. Phase II study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle as second-line treatment for advanced or recurrent gastric cancer. 2010 ASCO Annual Meeting Abstract No: 4041

Takiuchi H, Yamaguchi 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

G. 知的財産等の出願・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
 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

研究分担者 瀧内比呂也 大阪医科大学 化学療法センター

研究要旨：胃癌腹膜転移症例の予後は不良であり、手術を施行する意義は不明である。一方化学療法に関しては様々な薬剤開発により予後は確実に改善しつつある。今回我々は、当院における腹膜転移症例に対する治療成績をretrospectiveに検討した。胃切除の有無は予後因子とならず、化学療法の有無、S-1+CDDP療法の有無が有意な予後因子となった。

A. 研究目的

胃癌腹膜転移症例の予後は不良であり、手術を施行する意義は不明である。一方化学療法に関しては様々な薬剤開発により予後は確実に改善しつつある。今回我々は、当院における腹膜転移症例の治療内容と予後との関連を調査し、腹膜転移を有する胃癌患者の手術意義を検討した。

5FU:5)であった。手術後化学療法開始までの期間中央値(試験開腹(腹腔鏡)症例:18日, 胃切除症例:33日)であり、化学療法を開始できない症例は2例であった。胃切除症群の生存期間中央値は20.7ヶ月、審査腹腔鏡群の生存期間中央値は16.5ヶ月であった(P=0.652)。胃切除の有無は予後因子とならなかった。S-1+CDDP療法を行った群の生存期間中央値は35.8ヶ月、その他の化学療法を行った群の中央値は16.5ヶ月(p=0.018)であった。化学療法の有無、S-1+CDDP療法が有意な予後因子となった。胃切除群に3例(9.6%)無再発の長期生存例を認めた。

B. 研究方法

2004年1月から2008年12月までの5年間に当院一般消化器外科にて手術が施行された胃癌症例の内、下記の適格基準を満たす症例をretrospectiveに検討した。

- 胃癌(組織型分類の一般型のいずれか)であることが確認された症例
- 手術所見でP0-3 and/or CY1が確認され化学療法センターに紹介された症例
- 他の非治癒因子の有無は問わない
- 年齢制限なし
- 外科治療以外の前治療(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
- 2004年1月から2008年12月までの5年間に外科手術が行われた症例

D. 考察

腹膜転移症例に対して胃切除術は必ずしも有用とはいえない。S-1+CDDP療法で良好な結果が得られたことから、非切除群も化学療法が奏効することにより予後改善が得られたことが示唆された。

E. 結論

腹膜転移症例に対しての胃切除術が優れているという結果には至らなかった。S-1+CDDP療法で良好な結果が得られた。

(倫理面への配慮)

今回の対象症例に対しては、個人情報特定し得ない形で将来的に臨床情報を医学的研究に利用する可能性がある旨を説明し同意を得ている。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
2010年 胃癌学会

C. 研究結果

この5年間に当院一般消化器外科にて手術が施行された腹膜転移症例は93例であった。そのうち術後化学療法センターに紹介された症例数は51例{試験開腹(腹腔鏡):17例, バイパス術:3例, 胃切除術:31例(CureB:4, CureC:27)}であった。初回化学療法は経口抗がん剤を含むレジメン42例(S-1:21, S-1+CDDP:12, S-1+CPT11:4, その他:5例), 点滴のみのレジメン7例(CPT-11+CDDP:2,

G. 知的財産等の出願・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
 切除不能進行・再発胃癌に対する個別化治療に関する研究

研究分担者 朴 成和 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科部長

研究要旨

ドセタキセル+シスプラチン+S-1併用療法（DCS療法）を試験治療とし、標準治療であるS-1/シスプラチン療法に対する優越性をランダム化比較第III相試験のプロトコールを作成中。

A. 研究目的

切除不能・再発進行胃癌に対する新たな標準治療を確立するために、ドセタキセル+シスプラチン+S-1併用療法（DCS療法）を試験治療とし、標準治療であるS-1/シスプラチン療法に対する優越性をランダム化比較第II相試験で検証する。

さらには、個別化医療を目指して組織型別による効果の差も検討する。

B. 研究方法

前向き多施設共同ランダム化比較第III相試験。

（倫理面への配慮）

本臨床試験はプロトコール作成中であるが、参加施設の倫理審査委員会の承認を必須とし、対象患者には同意を得て登録する予定である。

C. 研究結果

現在、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の消化器がん内科にてプロトコールを検討中である。班会議などを通じてプロトコールコンセプトを作成し、H22年12月18日のJCOG運営委員会にて承認された。プロトコールを作成中である。

D. 考察

現在、世界的に切除不能・再発胃癌に対する標準的化学療法はフルオロピリジン+プラチン製剤の併用（CF）療法であると認識されている。この2剤併用療法にDocetaxelを加えたDCF療法のみがCF療法に対して全生存期間において優越性を示したが、高い毒性のため一般的には受け入れられていない。本邦ではS-1+Cisplatinが標準治療と認識されているが、Docetaxelを加えたDCS療法の良好な第II相試験の結果が報告されている。切除不能・再発胃癌に対する分子標的薬としてHerceptinの有効性が報告されたが、Her-2陽性胃癌は10%程度であり、胃癌全体の成績向上にはつながらない。これらの状況を考えると現時点ではDCS療法が最も期待の持てる治療法である。

しかし、DCS療法が毒性を伴うことは明らかであり、3剤併用療法により大きな効果が得られる症例を選択することは重要な課題である。本邦で行われてきたS-1を含む第III相試験を統合してみると、組織型による治療選択の可能性が考えられるため、本試験においても検討することとした。

E. 結論

切除不能・再発胃癌に対する化学療法の進歩を考えると、個別化を含むDCS療法は、現時点で本邦にて実行可能な最も有望な治療法であると思われる。来年度早期から症例登録を開始する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

本研究に直接関連するものなし。

本研究に間接的ではあるが関連するものについては別紙参照。

2. 学会発表

本研究に直接関連するものなし。

本研究に間接的ではあるが関連するものについては別紙参照。

G. 知的財産等の出願・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。

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
 切除不能進行・再発胃癌に対する個別化治療に関する研究
 研究分担者 土井 俊彦 国立がん研究センター東病院

研究要旨

HER2陽性胃癌に対する治療体系は、TOGA試験の結果により大きく変化しようとしている。しかし、現時点では、臨床試験として本試験しか存在せず、臨床応用のためにも検討が必要である。今年度、以下の研究について臨床研究を開始した。1) HER2分子の予後因子としての意義を検討するため胃癌治療切除症例のHER2発現状況を測定し、予後との関連についてレトロスペクティブに解析する。2) HER2分子は、胃食道接合部がんや食道がんにおいても発現増強が確認される。欧米で胃食道接合部がんの中心である食道バレット粘膜から腺癌の発生機序については不明な点が多いが、腸上皮化生、異形成を経ていく過程で、細胞周期や分化に関連する遺伝子などの異常が蓄積される。発生母地即ち由来上皮が異なる場合にどのような遺伝子異常が認められるかを検討するため、バレット食道腺癌と食道胃接合部癌の胃粘膜から生じた腺癌との間での遺伝子異常の違いを明らかにする。

A. 研究目的

切除不能・再発HER2陽性胃癌患者に対するトラスツズマブの有効性が示されているが、治療切除を受けたHER2陽性胃癌を対象とした術後補助化学療法におけるトラスツズマブの有効性を検証する上で、HER2発現状況と予後の関連を明らかにすることは重要である。HER2分子については、乳癌と同様に胃癌切除例においては負の予後因子であることが数多く報告されているものの、予後因子ではないという報告もあり、一定の見解は得られていない。HER2陽性胃癌の生物学的予後を検討するため治療切除を受けたHER2陽性胃癌を対象とし、HER2発現状況と予後の関連を明らかにする。(1)

TOGA試験における欧米との差として海外では、胃食道接合部がんの占める割合が高いことも指摘されアジアとの背景の差が指摘されている。同時にバレット食道癌においてもHER2発現増強を認めるとの報告もあり、バレット食道腺癌と食道胃接合部癌の胃粘膜から生じた腺癌との遺伝子異常の間での遺伝子異常の違いを検討することは、領域がんの概念からも今後の治療展開で必要になってくる。上記の2つの研究からHER2の発現による領域がんの個別化について検討する。(2)

B. 研究方法

(1) HER2陽性胃癌の生物学的予後の検討

研究対象

- 1) 組織学的に胃の腺癌と診断されている
- 2) 1992年～2004年に国立がん研究センター東病院にて胃癌の手術を受けた
- 3) 胃癌取り扱い規約による総合ステージⅡ/Ⅲ(T1を除く)、根治度B以上
- 4) 術前、術中および術後に補助化学療法を受けていない
- 5) 年齢 20歳以上、80歳以下
- 6) 胃癌手術時に活動性の重複癌がない
- 7) 手術切除癌組織のパラフィン包埋病理標本が保管されている

評価項目

- 1) 手術切除癌組織のパラフィン包埋病理薄切標本利用し、以下の検査を行う。免疫組織化学染色にてHER2タンパク発現を判定し、FISH法にてHER2遺伝子増幅を解析する。

- 2) 診療録より研究対象となる患者の臨床情報を収集する

目標症例数

550例

データの解析

HER2陽性/陰性や他の患者背景と全生存期間や無再発生存期間の関連について、 Kaplan-Meier法、コックスハザードモデル、ログランク検定などの統計学的手法を用いて探索する。

- (2) バレット食道腺癌と食道胃接合部癌におけるHER2を含む遺伝子異常の検討

研究対象

- 1) 2003年1月から2010年3月までの症例
- 2) 内視鏡的にバレット食道と診断された後に、当院にて異形成、バレット食道腺癌と段階的に経過を追えた症例と当院にてバレット食道を背景として異形成、腺癌と診断された症例、ならびに食道胃接合部の胃粘膜から生じた腺癌と診断された症例

評価項目

組織のパラフィン切片を使用してVysis Esophageal FISH Probe Kitにより遺伝子異常を検出する。

目標症例数

60例

(倫理面への配慮)

両研究とも国立がん研究センター倫理委員会の疫学研究に関する倫理指針に従う

C. 研究結果

(1) HER2陽性胃癌の生物学的予後の検討

1992年～2000年に外科手術を受けた分化型腺癌患者

102例で、予備的な解析を行った。なお、これらの症例についてはすでに先行研究によりHER2が測定済みであった(Yano, Oncol Rep. 2006)。患者背景：男/女，74/28；年齢中央値66（範囲40-80）；T2/T3/T4，49/53/0；N0/N1/N2，9/59/34；ステージ2/3A/3B，46/34/22。HER2結果：免疫染色0/1+/2+/3+，65/15/4/18；FISH+/-，74/27；HER2+/-，20/82。HER2+/-それぞれの3年生存率，5年生存率は65/78%，60/67%。死亡のハザード比，1.314；95% CI，0.625-2.761であった。今後、症例数を増やして検討する。

(2)バレット食道腺癌と食道胃接合部癌におけるHER2を含む遺伝子異常の検討

現在、倫理委員会通過後、試験を開始した。

D. 考察

両者とも実施症例数が少なく、現時点で結論を出すことは難しい。目標症例数まで解析を行う。

E. 結論

中間報告の時点では、解析に至っていないが、両研究とも研究が開始された。

F. 研究発表

1. 論文発表

上記に関連する論文はなし。

2. 学会発表

布施望，矢野友規，吉野孝之，土井俊彦，落合淳志，大津敦 胃癌術後総合ステージ2/3症例におけるHER2 statusと予後の関連 第48会日本癌治療学会学術総会

G. 知的財産等の出願・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

(別紙3)

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
切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

研究分担者 仁科 智裕 四国がんセンター 医師

研究要旨 切除不能・進行再発胃がんの初回化学療法症例を対象として標準治療である CDDP+S-1 (CS) 療法に対する新規治療である Docetaxel+CDD0+S-1 (DCS) 療法の優越性をランダム化第Ⅲ相試験で評価する。副次的解析として Docetaxel を併用することがより望ましい症例の効果予測因子を探索し胃癌化学療法の個別化治療を確立する。

A. 研究目的

- 1) 切除不能進行・再発胃癌に対する初回化学療法における個別化治療の確立のための効果予測因子の探索。
- 2) 切除不能進行・再発胃癌の初回化学療法症例を対象として、標準治療である CDDP+S-1 (CS) 療法に対して新規治療である Docetaxel+CDDP+S-1 (DCS) 療法の優越性をランダム化第Ⅲ相試験で評価する。また、Docetaxel の上乘を行うことが生存期間の延長に寄与する症例を選別するための個別化因子の探索を行う。

B. 研究方法

- 1) JCOG9912「切除不能または再発胃がんに対する5-FU持続静注療法/イリノテカン+シスプラチン(IP)療法/ S-1単独療法による第Ⅲ相試験」の登録患者のうちから、約400例の内視鏡生検により得られた胃がん組織中の核酸代謝および薬物代謝関連酵素を中心にmRNA発現量を測定し、治療の効果予測因子や予後因子を探索する研究であるJCOG9912A1に当院から22例の登録を行った。
- 2) 切除不能進行・再発胃癌に対するDCS療法とCS療法のランダム化第Ⅲ相試験のプロトコール作成に参画した。

(倫理面への配慮)

- 1) 施設倫理審査委員会の承認を得た上で、疫学研究の倫理指針に準じ患者の人権の保護を厳格に行った。

C. 研究結果

- 1) JCOG9912A1の結果：胃がん組織中のジヒドロピリミジン脱水素酵素 (DPD) の mRNA が高値の症例では、S-1 単剤の奏効率が高く無増悪生存期間も長い一方で、DPD が低値の症例では IP 療法の奏効率が高く無増悪生存期間も長かったことから、DPD の mRNA 発現量が S-1 単剤か IP 療法かの選択に有用な効果予測因子である可能性が示された。一方、DPD の mRNA 量は分化型腺癌に比べ未分化型腺癌で高い傾向がみられた。
- 2) 現在プロトコール作成段階であり試験結果はまだでていない。

D. 考察

S-1 と Docetaxel+S-1 の比較臨床試験の結果が 2011 年に報告された。副次評価項目の無増悪生存期間では有意な差を認めたものの、主要評価項目である S-1 に対する Docetaxel の生存期間の上乗せの効果は認められなかった。生存期間の有意な差に結びつかなかった理由の一つとして、S-1 群の 2 次治療に Paclitaxel が多くの症例で投与されていることがあげられている。このようにシーケンシャルな治療戦略かコンビネーション治療のどちらがよいのか、また、どのような症例にお

いてコンビネーション治療がよいのかということが臨床における疑問点としてあげられている。

欧米では3剤併用療法の有用性が報告されているが、毒性が強く標準的治療とはなりきれていない。患者の生活の質も重要である緩和的化学療法において、どのような症例にCDDP+S-1療法にDocetaxelの上乗せ効果があるのかを、今回計画中の試験において探索する必要があると考えられる。

E. 結論

今後、切除不能進行・再発胃癌に対するDCS療法とCS療法のランダム化第Ⅲ相試験を行い、治療における個別化因子を探索する。

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. Muro K, Nishina T, et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). *Lancet Oncol.* 11(9): 853-60, 2010.
2. Doi T, Nishina T, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol.* 28(11): 1904-10, 2010.
3. Koizumi W, Nishina T, et al. Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann*

Oncol. 21(4): 766-71, 2010.

2. 学会発表

1. Takiuchi H, Nishina T, et al. Multicenter feasibility study of 5-FU, leucovorin, plus paclitaxel (FLTAX) for peritoneal disseminated gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. ASCO-GI. *Orland.* 2011.
2. 梶原猛史, 仁科智裕, 他. フッ化ピリミジン系抗がん剤を含む化学療法に不応となった高度腹水を有する腹膜転移胃癌に対するpaclitaxel少量分割療法. 第8回日本臨床腫瘍学会学術集会. 東京, 2010.
3. 佐藤太郎, 仁科智裕, 他. FIRIS Study: 切除不能大腸癌の二次治療例に対するFOLFIRI療法とIRIS療法との第Ⅲ相臨床試験[FIRIS study group]. 第8回日本臨床腫瘍学会学術集会. 東京, 2010.
4. 仁科智裕. 無治療の進行・転移性胃癌患者を対象としたベバシズマブの第Ⅲ相試験(AVAGAST試験). 第48回日本癌治療学会. 京都, 2010.
5. 仁科智裕. クリニカルパスによるがん化学療法のマネジメントの現状と今後の課題. 第11回日本クリニカルパス学会学術集会 松山, 2010.

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
 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究
 研究分担者 中島 貴子 聖マリアンナ医科大学 講師

研究要旨

ドセタキセル+シスプラチン+S-1併用療法（DCS療法）を試験治療とし、標準治療であるS-1/シスプラチン療法に対する優越性をランダム化比較第III相試験のプロトコールを作成中。

A. 研究目的

切除不能・再発進行胃がんに対する新たな標準治療を確立するために、ドセタキセル+シスプラチン+S-1併用療法（DCS療法）を試験治療とし、標準治療であるS-1/シスプラチン療法に対する優越性をランダム化比較第III相試験で検証する。また、個別化医療を目指して組織型別による効果の差も検討する。

B. 研究方法

多施設共同ランダム化比較第III相試験。

（倫理面への配慮）

参加施設の倫理審査委員会の承認を必須とし、対象患者には書面で同意を得て登録する予定である。

C. 研究結果

班会議などを通じてプロトコールコンセプトを作成し、H22年12月18日のJCOG運営委員会にて承認された。現在、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の消化器がん内科グループにてフルプロトコールを検討・作成中である。

D. 考察

現在、世界的に切除不能・再発胃がんに対する標準的化学療法はフッ化ピリミジン+プラチナ製剤の併用（CF）療法であると認識されている。この2剤併用療法にドセタキセルを加えたDCF療法のみがCF療法に対して全生存期間において優越性を示したが、高い毒性のため一般的には受け入れられていない。本邦ではS-1+シスプラチンが標準治療と認識されているが、ドセタキセルを加えたDCS療法の良好な第II相試験の結果が報告されており、最も有望な試験治療と考えられる。

しかし、DCS療法が毒性の増強を伴うことは明らかであり、3剤併用療法により大きな効果が得られる症例を選択することは重要な課題である。本邦で行われてきたS-1を含む胃がんに対する第III相試験を統合してみると組織型による治療選択の可能性が考えられるため、本試験においては治療効果を組織型によるサブグループでも解析し、個別化治療の実現に向けたデータを出していく予定である。

E. 結論

切除不能・再発胃がんに対する個別化を含むDCS療法は、現時点で本邦にて最も有望な治療法であると思われる。来年度早期にフルプロトコールを確定し、症例登録を開始する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

本研究に直接関連するものなし。

本研究に間接的ではあるが関連するものについては別紙参照。

2. 学会発表

本研究に直接関連するものなし。

本研究に間接的ではあるが関連するものについては下記参照。

1. 濱口哲弥、高張大亮、吉村健一、宇良敬、室 圭、中島貴子、島田安博、布施望、大津敦、広中秀一、朴成和、後藤昌弘、瀧内比呂也、白尾国昭、笹子三津留. 胃癌術後補助化学療法としての S-1+CDDP 併用療法の feasibility 試験. 第 8 回臨床腫瘍学会、01-031, 2010.
2. 岡崎俊介、中島貴子、橋本淳、高張大亮、岩佐悟、西谷仁、加藤健、濱口哲弥、山田康秀、島田安博、田村研治. 進行胃癌に対する S-1+CDDP (SP) 療法の外来投与の他施設共同安全性確認試験. 第 8 回臨床腫瘍学会、01-035, 2010.
3. 田辺裕子、中島貴子、橋本堅治、高島淳生、岡崎俊介、西谷仁、岩佐悟、加藤健、濱口哲弥、山田康秀、島田安博. フッ化ピリミジン、シスプラチン、タキサン系、イリノテカンの使用と胃癌患者の生存期間との相関. 第 8 回臨床腫瘍学会、P1-146, 2010.
4. 岩佐悟、中島貴子、中村健一、高島淳生、加藤健、濱口哲弥、山田康秀、島田安博. 経口摂取不能な腹膜転移胃癌に対する全身化学療法. 第 8 回臨床腫瘍学会、P1-147, 2010.
5. 河野 晶子、中島 貴子、外村 修一、秋吉 宏平、

- 関. 第8回臨床腫瘍学会、P1-146, 2010.
4. 岩佐悟、中島貴子、中村健一、高島淳生、加藤健、濱口哲弥、山田康秀、島田安博 経口摂取不能な腹膜転移胃癌に対する全身化学療法. 第8回臨床腫瘍学会、P1-147, 2010.
 5. 河野 晶子、中島 貴子、外村 修一、秋吉 宏平、岩佐 悟、西谷 仁、加藤 健、濱口 哲弥、山田康秀、島田 安博. 切除不能・再発食道胃接合部癌に対する化学療法の現状. 第48回日本癌治療学会 OS086-1, 2010, 京都
 6. H. Takiuchi, H. Yasui, T. Nishina, D. Takahari, N. Nakayama, K. Taira, H. Kusaba, N. Fuse, S. Hironaka, T. E. Nakajima. Multicenter feasibility study of 5-FU, leucovorin, plus paclitaxel (FLTAX) for peritoneal disseminated gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. ASCO-GI Symposium: 119, 2011.

G. 知的財産等の出願・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。

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
切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

研究分担者 澤木 明 愛知県がんセンター中央病院 消化器内科部

研究要旨

胃癌の二次治療における毎週投与のパクリタキセル治療を行った患者242名を後方視的に検討を行った。その結果、好中球減少の発現と生存期間に関連があることが判明した。

A. 研究目的

胃癌の二次治療では奏効期間も長くないことから適切な治療薬の選択が求められる。二次治療薬として頻用される毎週投与のパクリタキセル治療における個別化治療の可能性を求めて、パクリタキセルによる好中球減少が患者の生存を予測する因子となりうるかを検討した。

Muro K. Neutropenia as a prognostic factor in advanced gastric cancer patients undergoing second-line chemotherapy with weekly paclitaxel. Ann Oncol. 21(12);2403-9: 2010

B. 研究方法

胃癌の二次治療として毎週投与のパクリタキセル治療を行った242人を対象とした。検討は、後方視的な検討で、患者の背景因子と好中球減少と患者の予後との関係について検討を行った。

2. 学会発表
なし

（倫理面への配慮）

患者の個人情報漏えいに対して院内の個人情報保護に対する規定に遵守してデータの収集、解析をおこなった。

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

C. 研究結果

242人の患者の中で、101人(41.2%)にGrade 1-2、63人(26.0%)にGrade 3-4の好中球減少を認めた。78人(32.2%)には好中球減少を認めなかった。好中球減少を認めなかった患者にたいしてGrade 1-2およびGrade3-4の好中球減少を認めた患者の全生存期間のハザード比はともに0.61であった。

2. 実用新案登録
なし

D. 考察

胃癌の二次治療における毎週のパクリタキセル治療において、好中球減少は患者の予後に関連する指標になりうると思われる。好中球減少を認めるまでパクリタキセルを増量する前向き試験で、より良い治療成績が期待できる可能性がある。

E. 結論

胃癌に二次化学療法におけるパクリタキセル治療では、好中球減少が予後により相関を示す。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shitara K, Matsuo K, Takahari D, Yokota T, Shibata T, Ura T, Ito S, Sawaki A, Tajika M, Kawai H,

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
切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

研究分担者 鈴木 康之 山形県立中央病院 内科医長

研究要旨

切除不能、再発胃癌患者に対し、分化型腺癌と未分化型腺癌に分けて治療開発を行う。未分化型腺癌、分化型腺癌ともに、ドセタキセル+シスプラチン+S-1併用療法を試験治療とし、標準治療であるS-1/シスプラチン療法に対する優越性をランダム化比較第Ⅲ相試験で検証する。

A. 研究目的

胃癌の初回化学療法はフッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤の併用療法（SP療法）が標準治療であると考えられている。分化型腺癌と未分化型腺癌とでは、組織学的発育様式、他臓器への進展様式などその臨床病理学的特徴が異なる。腺管を形成する分化型は未分化型癌に比べ比較的予後が良い。分化型の中でも高分化管状腺癌は予後がよく乳頭状腺癌の生物学的悪性度は高い。また腺管形成のない未分化型腺癌や粘液癌の予後は不良であることが知られている。また近年結果が得られた進行・再発胃癌の第Ⅲ相試験の結果から、抗がん剤に対する効果も異なる可能性が示唆されている。本試験で各組織型に最適な薬剤の組み合わせが得られれば、組織型による化学療法の個別化を実現することができる。がん組織から得られた情報により治療を個別化する戦略を日常臨床で実用化するためには、現在の画一的な標準治療に対し、この治療戦略が生存期間の延長や短期的な腫瘍縮小効果に寄与するか否かを証明するための比較試験が必要となる。患者に効果の得られる確率が高い治療法を推奨し、無効な薬剤を投与することによる無用な副作用を与えない薬物療法は、患者と医療者双方の理想であり、腫瘍組織診断による治療戦略を確立するための前向き臨床試験を本研究で行う。

B. 研究方法

切除不能・再発胃癌に対し、DCS療法のSP療法に対する優越性を検証する。ランダム化比較試

験により確立された二次治療はないものの、本邦では多くの症例でSP療法後にパクリタキセルまたはドセタキセルが投与されており、クロスオーバー効果がOSに及ぼす影響を無視できない。予後不良である未分化型腺癌では、JCOG9912とTOP002/GC0301の二つの臨床試験でS-1単独療法よりも併用療法の優越性がみられている。そのため、特に未分化型腺癌でのDCS療法の優越性を検証するデザインとした。また複数の遡及的検討から、TS高発現が予後不良因子であることも示されており、高TS群でのDCS療法の優越性に関して併せて検証する。

C. 研究結果

切除不能進行・再発胃癌の組織型による個別化化学療法に関するS-1/シスプラチン併用療法とドセタキセル/シスプラチン/S-1併用療法のプロトコールコンセプトをJCOG運営委員会での検討・承認を受け、現在プロトコールを作成中である。

F. 研究発表

本研究に直接関連する発表はなし。

G. 知的財産等の出願・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