

201119042A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 康秀

平成 24 (2012) 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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 康秀

平成 24 (2012) 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

国立がん研究センター中央病院 山田 康秀 -----1

### II. 分担研究報告

1. 北里大学医学部 小泉 和三郎 -----4
2. 埼玉県立がんセンター 山口 研成 -----5
3. 大阪医科大学 滝内 比呂也 -----7
4. 聖マリアンナ医科大学 朴 成和 -----8
5. 国立がん研究センター東病院 布施 望 -----9
6. 国立病院機構四国がんセンター 仁科 智裕 -----10
7. 高知医療センター 辻 晃仁 -----12
8. 神戸大学医学部 奥野 達哉 -----13
9. 愛知県がんセンター中央病院 高張 大亮 -----15
10. 山形県立中央病院 鈴木 康之 -----16
11. がん・感染症センター都立駒込病院 前田 義治 -----17
12. がん研有明病院 陳 勁松 -----18
13. 神奈川県立がんセンター 中山 昇典 -----19
14. 富山県立中央病院 堀田 洋介 -----20
15. 静岡県立総合病院 多久 佳成 -----21
16. 静岡県立静岡がんセンター 安井 博史 -----22
17. 京都医療センター 安井 久晃 -----23
18. 大阪大学 佐藤 太郎 -----24
19. 大阪府立成人病センター 杉本 直俊 -----25

III.研究成果の刊行に関する一覧表 -----26

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

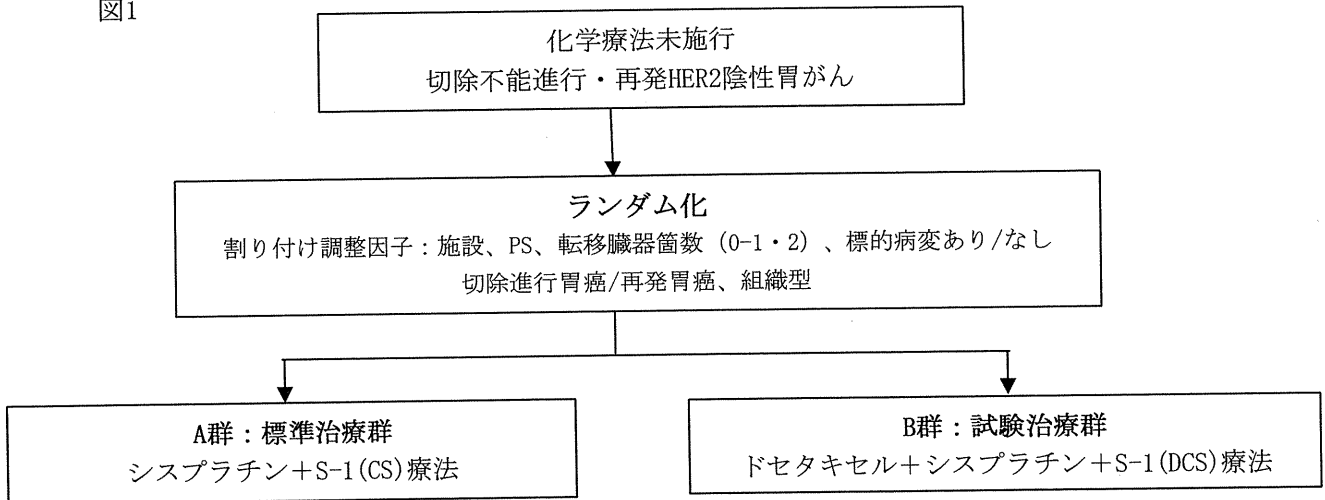
切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

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、筆頭副次的評価項目（Key secondary endpoint）を分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の全生存期間とする。その他の副次的評価項目は、無増悪生存期間、奏効割合（標的病変を有する場合）、用量強度（Dose intensity）、有害事象（有害反応）発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合（TRD 発生割合）、分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の無増悪生存期間、分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の奏効割合（標的病変を有する場合）とする。

図1



A. 研究目的

図1に示すように、胃癌（HER2陰性）を対象に、ドセタキセル+シスプラチン+S-1（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相試験で検証することを目的とする。

1) クレアチニンクリアランスに従って抗癌剤投与量を変更することにより、重篤な副作用を回避するための腎機能による治療の個別化、2) 組織型による治療法の個別化の有用性を確認する。胃癌の組織型別に治療戦略を考えた前向き臨床試験はこれまで国内外で行われたことはない。既存の細胞障害性抗癌剤を適切に組み合わせ、組織型および進展形式に合わせて三剤同時投与か逐次投与かの治療戦略を選別することができれば、今後開発される分子標的治療薬の基礎となる抗癌剤治療を組織型別に選択することが可能となる。

主評価項目は全生存期間とする。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。

DCS 療法は第Ⅱ相試験の結果より、奏効割合、生存期間で優れていることが期待される一方、血液毒性の強いことが予想される。副次的評価項目の内、最も重要視している項目を“Key secondary endpoint”と定義し、分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の全生存期間とする。他の副次的評価項目は、無増悪生存期間、奏効割合（標的病変を有する場合）、用量強度（Dose intensity）、有害事象（有害反応）発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合（TRD 発生割合）、分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の無増悪生存期間、分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の奏効割合（標的病変を有する場合）である。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)

研究代表者、研究分担者および研究協力者は、臨床試験計画を立案し、試験の実施、データ収集および解析、公表を担当する。2011年度中に研究計画書の作成を行い、2011年度3月末までにJCOG胃がんグループの臨床試験として登録を開始する。対照(CS)群の全生存期間中央値は13.5ヶ月と予想される。試験治療(DCS)群がこれを3ヶ月上回るか否かを検出する優越性臨床試験として計画した場合、症例集積期間4.5年、追跡期間1.5年、有意水準片側5%、検出力80%と仮定すると、この差に必要な症例数は732例となる。全対象症例を対象にDCS療法がCS療法に対し、OSで有意差を示せなかった場合、未分化型腺癌で、特にDCS療法の延命効果は高い(HR 0.8以下)が、分化型腺癌ではDCS療法とCS療法よりもCS療法が優っている場合(HR 1.0以上の場合)、未分化型腺癌に対してはDCS療法が有効である可能性があり、組織型別の治療法選択は更なる研究対象となる。また本試験の付随研究として、抗癌剤の効果予測法を開発するために、癌部生検組織および血液検体を用いて網羅的遺伝子解析、遺伝子発現解析、およびプロテオミクス解析などを国立がん研究センター研究所で行う。加えてmRNA発現量の測定は、抗癌剤に対する腫瘍反応を規定する因子を解析することにより腫瘍に即した個別化化学療法が可能になるとの考えから、同因子の腫瘍内におけるmRNA発現量をRT-PCR法により北里大学消化器内科で行う。余剰検体はJCOGバイオバンクに保存し、検査法の進歩により新たな解析が必要な場合は再利用する。参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコー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。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、有害事象に対する支持療法の違いにより、その治療効果は異なる。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。クレアチンクリアランスはCockcroft-Gault式(男性： $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値 (mg/dL)}\}$ 、女性： $Ccr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値 (mg/dL)}\}$ )により推測値を求める。

## (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ー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のプロトコール審査委員会、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) 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、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。

2) 個別化治療の実現に向けた研究実施計画書の作成：研究実施計画作成のための班会議を開催しプロトコールを完成した。切除不能進行・再発胃がんのうち、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、胃がん全体の約12%を占め、その多くが分化型胃がんに属する。本研究では、HER2陽性症例を除外したHER2陰性胃がんを対象に、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。

#### D. 考察

本年度、研究計画書を作成し、本年度末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

患者により有効な治療法を推奨し、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を選択することは、患者と医療者双方の理想であり、腫瘍組織診断（組織型、HER2の発現状況）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、必要十分な有効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。また、予後不良群に対して2剤併用療法から開始する逐次的投与方法と毒性の強い3剤同時併用療法という異なる治療戦略を比較することにより、予後不良群には3剤併用、予後良好群には2剤併用など、患者の状態に応じた治療方法の選別の可能性に重要な情報をもたらす。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Iwasa S, Yamada Y, et al.

Systemic chemotherapy for peritoneal disseminated gastric cancer with inadequate oral intake: a retrospective study. *Int J Clin Oncol* 16:57-62.2011

2. Iwasa S, Yamada Y, et al.

Management of adjuvant S-1 therapy after curative resection of gastric cancer: dose reduction and treatment schedule modification. *Gastric Cancer* 14:28-34.2011

3. Okita NT, Yamada Y, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer* 14:161-165.2011

4. Satoh T, Yamada Y, et al. Phase I study of cediranib in combination with cisplatin plus fluoropyrimidine (S-1 or capecitabine) in Japanese patients with previously untreated advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* [Epub ahead of print]

5. Matsumoto K, Yamada Y, et al. FGFR2 gene amplification and clinicopathological features in gastric cancer. *Br J Cancer* [Epub ahead of print]

##### 2. 学会発表

1. Y. Yamada. Molecular prognostic markers in advanced gastric cancer: Correlative study in the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9912. ASCO2011

2. Y. Yamada, et al. Molecular prognostic markers in advanced gastric cancer: Correlative study in the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9912 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会2011

##### 3. 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 小泉和三郎 北里大学医学部消化器内科教授

研究要旨 切除不能・再発胃癌に対するDocetaxel, CDDPおよびS-1の3剤併用療法(DCS)の有効性および毒性を評価することを目的としてphase II試験を実施した。DCSは進行再発胃癌に対し、耐容可能な、高い効果の期待できるregimenであった。CDDPの量は60mg/m<sup>2</sup>で十分effectiveであると考ええる。また、奏効例48例のうち、9例(18.7%)で腫瘍のdown-staging が得られこれらの化学療法に感受性の高い個別化された症例に対しては追加手術がなされた。

#### A. 研究目的

S-1/CDDPをベースにした更なる効果の向上を目指し、docetaxel (DOC) の上乗せ効果を検証すべく検討を始めた。我々は以前に、docetaxel/CDDP/S-1 (DCS) 療法の安全性の評価および最大耐量 (MTD) と推奨用量 (RD) 決定のためのphase I試験を実施し、毒性も許容し得る程度であり、効果も極めて高く、期待もてる治療法であることを報告した[9]。本結果をもとに我々はphase II試験に移行した。

#### B. 研究方法

組織学的に腺癌であることが確認された切除不能または再発胃癌症例に対して、S-1 (BSA < 1.25m<sup>2</sup>; 40 mg/回、1.25m<sup>2</sup> ≤ < 1.5m<sup>2</sup>; 50mg/回、≥ 1.5m<sup>2</sup>; 60mg/回×2回)は14日間(朝食・夕食後)経口投与、14日間休薬、DOCは1日目に40mg/m<sup>2</sup>を少なくとも60分以上かけて点滴静注し、CDDPは70 or 60 mg/m<sup>2</sup>を少なくとも90分かけて点滴静注で投与した。本治療は最大6コースまで施行し、終了後はDOC+S-1の2剤併用療法を増悪まで繰り返した。

(倫理面への配慮)

本試験の被験者となることについて本人に同意説明文書を用いて説明し、文書にて同意が得られている症例。尚、本研究は参加各施設のethics committees で倫理的、科学的小および医学的妥当性の観点から審議され、実施することを承認された。また、本研究はヘルシンキ宣言に則って実施した。

#### C. 研究結果

Response Rate ( (CR+PR) / overall ); RR は81.3 % (95% CI 80.7 - 91.2) であり、Disease Control Rate ( (CR+PR+SD) / overall ); DCRは98.3% であった。CDDP投与量別のRRを見ると、CDDP 70mg/m<sup>2</sup>: 78.9% (95% CI 60.5 - 97.2)、CDDP 60mg/m<sup>2</sup>: 82.5% (95% CI 70.7 - 94.2) であり、CDDPの減量に伴う効果の減弱は認められなかった (Table 3)。また、奏効例48例のうち、9例(18.7%)で腫瘍のdown-staging が得られた。

#### D. 考察

DCS療法については、我々の他にもTakayamaらがphase Iの結果を報告しており、17例の少数例でのdataではあるが、

RR 88.2%、DCR 100% であったと報告している[13]。regimenは異なるものの、本報告と同等の高い有効性が示されており、これら3剤の高い併用効果は再現性があると考えられる。さらに、paclitaxel + CDDP +S-1 の3剤併用療法(PCS)もIwaseraらがphase IIの結果を報告している[14]。RR 62.8%、DCR 88.4%と、やはり有望な成績が示されており、こちらも今後の報告を期待したい

#### E. 結論

切除不能な進行・再発胃癌に対するDOC、CDDPおよびS-1の3剤併用療法について、有効性と安全性を確認することを目的として本phase II試験を実施した。奏効率81.3%、MST18ヶ月と、他の進行・再発胃癌の初回治療におけるcombination therapyの報告を凌駕する高い有効性を示し、毒性についてもcontrollableであった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Koizumi W, Nakayama N, Tanabe S, Sasaki T, Higuchi K, Nishimura K, Takagi S, Azuma M, Ae T, Ishido K, Nakatani K, Naruke A, Katada C.

A multicenter phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 in patients with unresectable or recurrent gastric cancer (KDOG 0601). Cancer Chemother Pharmacol. 2012 Feb;69(2):407-13. Epub 2011 Jul 28.

##### 2. 学会発表

#### G. 知的財産等の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
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 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：近年、分子標的治療薬の出現により癌の化学療法も大きく変化しつつある。胃癌においてもHER2に対する抗体薬が承認されるなど、今後、治療効果を予測するために遺伝子検査がさらに重要になることが予測される。そこで、ホルマリン固定した組織から遺伝子検査に適した核酸が得られるか、その評価法について検討を行い、DNA, RNAの質を評価するシステムを構築した。

#### A. 研究目的

胃癌の個別化治療においても分子標的治療薬が使われ始め、今後さらに増えてくることが予測される。分子標的治療薬においては、その効果が見込めるかどうかをマーカーとなる遺伝子を調べて判定することが多い。しかし、ホルマリン標本を検体とした場合、核酸の劣化が起り、必ずしも検査結果が得られるとは限らない。検体から得られた核酸が遺伝子検査できるかどうかは、個別化医療にとって重要なテーマである。検体から得られた核酸が遺伝子検査として利用できるクオリティーを持っているかどうかを評価する方法を構築し検討した。

#### B. 研究方法

検体から抽出したDNA, RNAの質を検討するために、検体から得られたDNA/RNAの量、OD260/280値、電気泳動による核酸フラグメント化やPCRにより増幅されるPCR産物のサイズの評価法を構築した。核酸の質量、OD260/280値は、微量測定可能な分光光度計（ナノドロップ）を用いて測定した。核酸断片化については、キャピラリー電気泳動装置により測定した泳動パターンを評価した。また、PCRによる評価法として、DNAに対しては、PCR増幅サイズが100、200、300、400、600dpになるようプライマー設計しマルチプレックスPCRできるシステムを構築した。これは、検体より抽出されたDNAをテンプレートにPCRを行い、どのサイズまでの増幅が可能かを評価できるシステムである。同様に、RNAの場合は、RT-PCRにて何bpのPCR増幅が可能かを評価するシステムとして、ユビキタスに比較的高い発現を認めるβ-アクチン遺伝子に対し、131、291、502、705bpの増幅サイズになるようにプライマーを設計した。PCR後はアガロースゲルにて電気泳動し確認を行った。

（倫理面への配慮）

システムの構築のためには、培養細胞を用いて行った。また、検体は連結不可能匿名化された組織標本を用いて評価した。倫理審査委員会で承認され、書面による同意が得られている検体を用いた。

#### C. 研究結果

核酸の質量の測定、及び電気泳動は方法論が確立しているので、当施設の機器でも測定可能かの評価を行い、良好な結果を得た。また、DNAに対するマルチプレックスPCRでは、培養細胞および凍結組織より抽出した高品質のDNAを用いて、すべてのサイズのPCR増幅が可能かを確認した。その結果、100、200、300、400、600dpのすべてのPCR産物が良好に増幅され、プライマーの濃度を調整することにより、ほぼ均等な増幅効率を得ることができた。これを用いて、ホルマリン固定標本から抽出したDNAを用いて、どのくらいのサイズまでPCR増幅が可能かの検討を行った。検体は、固定条件、保存状態、保存期間により影響を受けたが、当院におけるホルマリン固定パラフィン包埋標本では、5年以内であれば300bpまでの増幅は可能であった。

また、RNA検体からのRT-PCRも、個別に反応させれば、培養細胞、凍結組織からは、131、291、502、705bpの増幅産物を電気泳動で確認できた。しかしながら、こちらの場合、マルチプレックスPCRは、非特異バンドを認め、十分満足のいく結果が得られなかった。

#### D. 考察

電気泳動によるDNAの断片化では、その断片化したDNAの分布状態から、ある程度PCR可能かどうかの判定が可能であった。実際には、DNA全体のうち100bpから500bpの間にDNAが49%以上存在すると、PCR増幅が極端に悪くなることから、DNAをカラム精製し、小さな断片を排除することにより改善する可能性が見出された。また、RNA検体の場合、個々のRT-PCRは、特異的な増幅が得られ、よい結果であった。そこでさらに、マルチプレックスRT-PCRを試みたが、非特異的なバンドが出現する、増幅効率の不均一性等の問題があった。その原因として、1つの遺伝子内にプライマーを設計しており、PCR増幅領域がオーバーラップするために、個々でPCRしたような結果にならなかったものと考えられる。

#### E. 結論

今回、構築したシステムを用いることにより、分子標的治療薬の効果予測のための遺伝子検査が、より適切な方法で行われるようになることが期待される。



## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kato K, Chin K, Yoshikawa T, Yamaguchi K, Tsuji Y, Esaki T, Sakai K, Kimura M, Hamaguchi T, Shimada Y, Matsumura Y, Ikeda R. Phase II study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle, for previously treated advanced or recurrent gastric cancer. Invest New Drugs. 2011 Jul 5
- 2) Satoh T, Yamaguchi K, Boku N, Okamoto W, Shimamura T, Yamazaki K, Shi X, Mishima H. Phase I results from a two-part Phase I/II study of cediranib in combination with mFOLFOX6 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. Invest New Drugs. 2011 May 25.
- 3) Kato T, Muro K, Yamaguchi K, Bando H, Hazama S, Amagai K, Baba H, Denda T, Shi X, Fukase K, Sakamoto J, Mishima H. Cediranib in combination with mFOLFOX6 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: results from the randomised phase II part of a phase I/II study. Ann Oncol. 2011 Aug 9.
- 4) Ishiguro M, Watanabe T, Yamaguchi K, Satoh T, Ito H, Seriu T, Sakata Y, Sugihara K. A Japanese Post-marketing Surveillance of Cetuximab (Erbix®) in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Jpn J Clin Oncol. published 10 February 2012,

### 2. 学会発表

ICGA (国際胃癌学会 韓国 ソウル) Phase II study of nimotuzumab, an anti-EGFR antibody, plus irinotecan in patients with 5-fluorouracil-based regimen-refractory advanced or recurrent gastric cancer in Japan and Korea: Preliminary results (シンポジウム)  
臨床腫瘍学会 (横浜)  
シンポジウム4. 抗HER-2療法の新しい展開: 抗HER2療法 胃がんの現状  
ワークショップ Capecitabine plus cisplatin It can be the option of 1st line therapy in AGC?: Subgroup data from ToGA and AVAGAST trials  
ワークショップ Phase I study of aflibercept plus FOLFIRI in Japanese patients with previously treated metastatic colorectal cancer  
インターナショナルシンポジウム Subgroup data from ToGA and AVAGAST trials How to integrate the data for Japanese practice  
シンポジウム Effectiveness and Limitation of An

ti-angiogenesis Therapy for Advanced Colorectal Cancer

## 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 瀧内比呂也 大阪医科大学 化学療法センター

研究要旨：切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療はS-1+CDDPである。しかし、術後補助化学療法としてS-1治療後の再発症例に対するS-1+CDDPの意義ははっきりしない。今回、当院における術後補助化学療法後再発症例の転帰について検討したところ、早期再発症例はS-1+CDDP療法以外の治療が行われる傾向にあった。非早期再発症例はS-1+CDDP療法が積極的に行われ予後も良好であった。

#### A. 研究目的

Stage II/IIIの胃癌に対する標準治療は、ACTS-GCの結果から根治手術＋術後化学療法（S-1の1年間内服）とされているが、副作用や経過中の再発などにより治療が完遂出来ない症例も存在する。また、再発胃癌の標準治療はSPIRITS試験の結果からS-1+CDDPと考えられているが、術後補助化学療法後の再発症例に対するS-1+CDDP療法の意義ははっきりしない。今回我々は、術後補助化学療法中あるいは治療後再発症例に対する、後治療および、治療効果を検討した。

#### B. 研究方法

当院消化器外科にて手術を行った胃癌症例の中で、下記の適格基準を満たす症例のうち、追跡が可能であった85例について、内服継続状況、後治療、転帰について検討した。

- 2007年1月から2010年12月までの5年間に外科手術が行われた症例
- 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stage II/IIIであることが確認され化学療法センターに紹介された症例
- 術後補助化学療法としてS-1の内服を行った症例
- 年齢制限なし

（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。

#### C. 研究結果

2011年4月末時点で経過が確認できた85例中、S-1の1年間内服を完遂できた率は62%（53/85）であった。再発率は25%（21/85）であった。再発例は、内服終了後6ヶ月以上で4例あり、うち3例はS-1/CDDP、1例はS-1再投与であった。内服終了後6ヶ月未満もしくは内服中の

再発症例は17例あり、S-1/CDDPの症例は0例であった。S-1不完遂であった32例中、増悪中止が14例、副作用中止11例、その他7例であった。再発症例21例中の生存期間中央値は231日（非早期再発611日、早期再発292日、P=0.01）

#### D. 考察

当院でのS-1内服完遂率はACTS-GCと同様な結果であった。再発症例の割合はstage II/IIIの再発割としては、過去の成績と遜色がない結果であった。

再発症例の生存期間中央値は213日であり、切除不能進行胃癌初回治療例と比べ良好とは言えなかった。

再発後治療以降のOSに関して非早期再発群は早期再発群に比べて有意に良好な結果が得られた。

#### E. 結論

ACTS-GC試験（無治療 vs S-1内服）の結果、S-1による胃癌術後補助化学療法後の再発という新たなカテゴリーが生まれた。今後臨床試験により、このカテゴリーを対象とした標準治療の確立が望まれる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
2011年癌治療学会

#### 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 聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座教授

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であり、まもなく登録開始予定である。

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、Docetaxel+Cisplatin+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+Cisplatin療法に対する優越性を第III相試験で検証する。Key Secondary Endpointとして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。さらには、治療前のホルマリン固定組織を用いて抗がん剤感受性因子の遺伝子発現を検索し、治療選択因子を探索的に検索する。

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る予定である。遺伝子検索についても別個に同意を取得する。

C. 研究結果

現在、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の胃癌グループにてプロトコールを作成中である。プロトコールコンセプトはH22年12月18日のJCOG運営委員会にて承認された。その後、班会議などで参加施設の意見を集約しながらほぼ完成しており、JCOGでの二次審査の回答を待っている。遅くとも来年度4月から登録開始予定である。

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。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が標準治療であるが、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。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。さらには、BevacizumabやPanitumumabを用いた一次治療での上乗せ効果は示されなかった。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。本邦で行われたS-1を含む第III相試験を統合すると、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。

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・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究  
研究分担者 布施 望 国立がん研究センター東病院

研究要旨

2009年、固形がん治療効果判定のガイドラインが改訂された。標準的な化学療法であるS-1+シスプラチン療法を受けた胃癌患者を対象としてRECIST改訂の影響を検討した。一次治療、二次治療のベースライン、いずれにおいても標的病変を持つ患者の割合が減少した。一次治療の奏効率に大きな変化はなかった。

A. 研究目的

2009年、固形がん治療効果判定のガイドラインがRECIST ver 1.0からver 1.1へ変更となった。RECIST改訂にあたって検討された16試験6512名には胃癌患者は含まれておらず、ver 1.0からver 1.1に変更した場合の胃癌患者の標的病変もつ割合の変化や総合評価の変化は検討されていない。

奏効率を主要評価項目にする第Ⅱ相試験はもちろんのこと、第Ⅲ相試験においても標的病変を有することを適格基準に持つ試験は少なくなく、RECIST改訂による標的病変の有無の変化が臨床試験に与える影響は大きいと考えられる。また、RECIST改訂による総合評価の変化、奏効率の変化はRECIST改訂前後の試験結果を解釈する上でも重要である。

以上の背景から、切除不能再発胃癌において、RECIST ver1.1改訂による標的病変と奏効率の変化を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2004年から2009年に切除不能・再発胃癌に対し国立がん研究センター東病院においてS-1+シスプラチン療法を行った患者97人のベースラインCTにおける標的病変の有無、および2次治療前の標的病変の有無をRECIST ver 1.0とRECIST ver 1.1で比較し、総合評価判定の変化をRECIST ver 1.0とRECIST ver 1.1で比較した。

（倫理面への配慮）

「疫学研究に関する倫理指針」に従って研究を行った。国立がん研究センター倫理審査委員会事務局に研究許可申請を行い、あらかじめ指名するものによる審査不要の判断がなされ、国立がん研究センター理事長の研究許可を得た。

C. 研究結果

一次治療のベースラインにおいてRECIST ver 1.0では54人の患者の172個のリンパ節が標的病変の候補となった。RECIST ver 1.1では38%が標的病変となり、47%が非標的病変、15%が病変ではないと分類された。一次治療のベースラインにおいて標的病変をもつ患者の割合はRECIST

ver 1.0の判定67%から、RECIST version 1.1の判定53%に減少した。同様に、二次治療のエースラインにおいては62%から49%に減少した。一次治療の奏効率はver 1.0で52%、ver 1.1で55%であった。

D. 考察

標的病変の減少はすべてリンパ節を分類する規定の改定によるものである。RECIST改定前の6,512名の検討では、検討されたリンパ節のうち90.5%が標的病変と分類されたのに対し、本研究ではわずか38%であった。これは胃癌という疾患の特異性かもしれない。標的病変を持つ患者の割合が減ることにより、標的病変をもつことを適格条件とした臨床試験の適格患者が減る可能性がある。

E. 結論

RECIST改訂により、標的病変をもつ患者の割合が減少した。奏効率に明らかな変化は認められなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表  
英文誌に投稿準備中である。
2. 学会発表  
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  
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 仁科 智裕 四国がんセンター 医員

研究要旨 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) 療法に対する新規治療である Docetaxel+CDDO+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癌に対する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癌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：胃癌組織中のジ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. Satoh T, Nishina T, et al.

A genotype-directed, dose-finding study of irinotecan in cancer patients with UGT1A1\*28 and/or UGT1A1\*6 polymorphisms. Cancer Science. 102(10):1868-1873, 2011.

2. Sawaki A, Nishina T, et al. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study. Gastric Cancer. [Epub ahead of print]

##### 2. 学会発表

1. Nishina T, et al. The effect of CYP2C19 polymorphism on the tolerability of ARQ 197: Results from phase I trial in Japanese patients with metastatic solid tumors. ASCO Annual Meeting. Chicago. 2011.

2. Nishina T. Phase II Study of ABI-007 Given as an Every Three Weeks Schedule for Japanese Patients with Unresectable or Recurrent Gastric Cancer Refractory to 5-fluorouracil (5-FU) Containing Regimen. The 2011 Multidisciplinary Cancer Congress. スtockホルム. 2011.

3. Nishina T, et al. Randomized phase II

study of second-line chemotherapy with best-available 5-fluorouracil (5-FU) versus weekly paclitaxel in far advanced gastric cancer (AGC) with peritoneal metastasis (PM) refractory to 5-FU-containing regimens (JCOG0407). 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会. 横浜市. 2011.

4. 仁科智裕, 他. セツキシマブ+塩酸イリノテカン療法が有効であった KRAS 遺伝子 p. G13D 変異を有する切除不能・再発大腸がんの1例. 第96回日本消化器病学会四国支部例会. 松山市. 2011.

5. Nishina T, et al. Regional differences in patient (pt) characteristics of AVAGAST: An exploratory comparison in chemotherapy plus placebo (PL) arm between Japanese (JPN) and the rest of the world (ROW) pts. ASCO-GI. サンフランシスコ. 2012.

6. Nishina T, et al. Therapeutic effect of TAS-102 (A) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory to standard chemotherapy by the Köhne model (Km). ASCO-GI. サンフランシスコ. 2012.

7. 仁科智裕. トラスツズマブの 2011 年 Lesson&Learning. 第84回日本胃癌学会総会. 大阪市. 2012.

#### 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・再発胃癌に対する個別化治療に関する研究  
分担研究者 辻 晃仁 高知医療センター 腫瘍内科科長

研究要旨：個別化治療戦略の開発として、StageIV、再発胃癌患者に対し、分化型腺癌(diffuse)と未分化型腺癌(intestinal)に分けて治療開発を行うこととし、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相試験での検証を開始する。

A. 研究目的

切除不能・再発胃癌患者に対する初回治療の現在の標準治療はS-1/シスプラチン併用(SP)療法である。さらに延命効果をもつことを目的として、SP療法にドセタキセルを併用する多剤併用療法であるDCS療法が開発され、第II相試験で奏効率82.5% (95%CI, 70.7-94.2)、無増悪期間中央値8.7か月(95%CI, 6.7-10.7)、全生存期間中央値18.0か月(95%CI, 15.0-20.9)と有望な治療成績が報告された(Nakayama, ASCO 2009)。しかしながら、3剤を併用するDCS療法は、グレード4の好中球減少が35%、発熱性好中球減少が8%にみられ、消化器症状など非血液毒性の頻度も高く患者にとっての不利益もある。一方、抗がん剤治療の効果を投与前に予測し、無効な抗がん剤投与を回避することにより、患者に無益な副作用を与えずに延命効果をもつ個別化治療戦略の開発がなされている。

今回我々はStageIV、再発胃癌患者に対し、分化型腺癌(diffuse)と未分化型腺癌(intestinal)に分けて治療開発を行うこととし、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(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。

B. 研究方法

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併用療法の無作為化第III相試験(PC1013「胃癌に対するDCS vs CS」)を計画した。

予後不良である未分化型腺癌での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

PC1013「胃癌に対するDCS vs CS」のプロトコールが完成し、現在症例登録準備中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

J Matsubara, Y Shimada, ...A Tsuji. Phase II Study of Bolus 5-Fluorouracil and Leucovorin Combined with Weekly Paclitaxel (FLTAX) as First-line Therapy for Advanced Gastric Cancer. *Oncology* 2011;81:291-297

2. 学会発表

室 圭、佐々木 康綱...辻 晃仁他 切除不能・再発胃癌に対する2次治療としてのABI-007 (3週毎投与法) 第II相試験(最終解析) 日本胃癌学会 2012 Feb.

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 奥野 達哉 神戸大学消化器内科 特定助教

研究要旨

抗がん剤血中濃度、患者遺伝子解析による消化器癌の化学療法に対する治療効果、並びに有害事象出現予測因子の解明

A. 研究目的

近年、消化器癌に対する化学療法（放射線化学療法）の有効性が次第に明らかになってきており、食道癌では手術と同等の成績が示されるようになり、また他の消化器癌でも延命やQOLの向上に寄与できることが明らかになってきている。しかし、化学療法（放射線化学療法）の普及とともに問題点も浮上しており、一つは有害事象の出現予測が困難であること、もう一つは治療効果の個人差が大きいことである。すなわち、同じ容量の薬剤使用、同じ病期であっても有害事象の程度、治療効果は個人差が非常に大きいことが判明している。しかしながら、副作用、治療効果の症例ごとの差異が一体何に起因するのかは未だに解明されておらず、治療前にそれを予測することは困難である。そこで我々は、遺伝子多型、癌組織における癌関連遺伝子の発現や、治療中の患者個々抗がん剤血中濃度と有害事象、治療効果との関連性について検討することとした。

B. 研究方法

説明者が説明文書にのっとり本研究内容を説明し、対象患者がこの内容を十分に理解し、かつ「研究協力への同意書」に自署することにより研究協力への同意を表明した場合、約5mlの血液を通常の静脈採血法で採取する。また消化管内視鏡検査時に生検鉗子により癌組織を約1mm径を1~2カ所採取する。提供された試料は共同研究機関である神戸大学薬剤部に提供され、薬物血中濃度測定、血液と生検組織からのDNA、RNA抽出を行う。消化器癌に対する（放射線）化学療法における有害事象、治療効果と関連の可能性のある遺伝子型

を網羅的に解析し、治療効果や副作用と関連した遺伝子型の同定を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、厚生科学審議会が平成12年に定めた「遺伝子解析研究に付随する倫理的問題等に対応するための指針」並びに平成13年3月29日に文部科学省、厚生労働省、経済産業省の3省庁合同で作成された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準じて、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の特殊性を十分考慮し作成され、当院の倫理委員会も承認している。

C. 研究結果

以前、我々は、食道癌 Stage II/III 患者における FP-RT 療法の治療効果において、CR（腫瘍消失）率からみれば TS 遺伝子の 5'-TSER が 3R である群、3'-TSUTR に 6bp の挿入がある群、GSTP1-105 位が Val である群において CR 率が高く、予後因子である（Favourable genotype）可能性を認めた為、3 遺伝子型のうち 2 個以上を持つ患者群と、1 個以下しか持たない群の生存曲線比較を行った（combined analysis）結果、Stage II/III 食道癌患者の予後を推定でき得る可能性を見出した（ $P=0.0197$ ）為、Favourable genotype を複数伴う事が生存予後に関して重要であるとの論文報告を行った（Am J Clin Oncol. 2007;30(3):252-7）。今回我々は 49 人の食道癌放射線化学療法患者（Stage I/II/III/IV：12/10/19/8）において、治療 1 カ月後の腫瘍消失（CR）を得る事によって、5 年生存の可能性が高まる事を見出した（ $p = 0.001$ ）。その上、抗癌剤化学療法中、2 週間の間行った 8 点（回）の採血によって、血中の 5FU の濃度測



定を行った結果では、5FUの濃度が高い患者の方がより、CRを得る可能性が高く(p = 0.043)、5年生存に結びつく可能性が高い可能性が示唆された(p = 0.321) (J Exp Clin Cancer Res. 2011 Oct 5;30:94.)。

#### D. 考察

5FUの濃度測定と予後の相関は、頭頸部腫瘍や、大腸癌患者において、抗癌剤治療中5FUのAUCと治療効果や生存期間が相関する事が報告されてきた。Gamelinらは大腸癌抗癌剤治療において、5FUの血中濃度を患者個人によって調整する事によって抗癌剤治療効果を高める事が出来る事を報告している (J Clin Oncol. 1998 ;16(4):1470-8.)。今回我々は食道癌化学放射線療法 (FP-RT) においても、治療中の5FUの血中濃度測定が、腫瘍消失 (CR) を指標とした治療効果予測に重要である可能性を見出し報告を行った。

#### E. 結論

食道癌患者におけるFP-R療法の治療効果においてTS遺伝子型や、GSTP遺伝子型が、また、今回の検討では、腫瘍消失 (CR) を得る事が5年生存を得るために重要である点や、治療期間中の抗癌剤5FUの血中濃度測定により、CRを指標とした治療効果予測が可能である点が生唆された。この分野の研究が食道癌化学放射線療法患者だけでなく進行消化器癌患者に対する治療成績向上の一助とするため、今後も検討を重ねる所存である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Effects of plasma concentrations of 5-fluorouracil on long-term survival after treatment with a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell Carcinoma.

Kuwahara A, Yamamori M, Kadoyama K, Nishiguchi K, Nakamura T, Miki I, Tamura T, Okuno T, Omatsu H, Sakaeda T. (J Exp Clin Cancer Res. 2011 Oct 5;30:94)

#### 2. 学会発表

第9回日本臨床腫瘍学会学術集会  
2011/07/21 (木) シンポジウム3:  
StageII/III 進行食道癌患者における化学放射線療法の長期予後と予測因子であると考えられる遺伝子型について

#### 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 高張 大亮 愛知県がんセンター中央病院 医長

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検証する多施設共同ランダム化比較第III相試験のプロトコールを作成した。来年度早期に試験開始予定である。

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多施設共同ランダム化比較第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を作成し、H24年2月14日の日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）プロトコール審査委員会にて承認された。JCOG胃癌グループ参加各施設におけるIRBにて承認され次第を待って研究が開始される予定である。

D. 考察

現在、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。本試験にて、DCS療法の優越性が示されれば、切除不能胃癌に対して現在の標準治療であるCS療法よりも有効な新しい標準治療が確立されることになる。また本試験では、組織型によるサブグループ解析を行い、分化型腺癌と未分化型腺癌とでDCS療法のCS療法に対する上乗せ延命効果を比較する。分化型腺癌と未分化型腺癌とで上乗せ延命効果が異なった場合、今後の胃癌の治療開発を組織型別に行うことで、それぞれの組織型により適した標準治療の確立に貢献し得る。さらに、本試験では附随研究としてトランスレーショナルリサーチを行い、治療効果予測に有用なバイオマーカーの探索も併せて行う。これらの検討は、「がん治療の個別化」につながるものと考えられる。

E. 結論

切除不能・再発胃癌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。

- 高張大亮, 設楽紘平, 溝田綾子, 近藤千紘, 野村基雄, 横田知哉, 宇良敬, 室圭. 高齢者として特別扱いは必要か? 当院における高齢者胃癌症例に対する化学療法の現況. 第83回日本胃癌学会, W9-8, 2011.
- 設楽紘平, 澤木明, 近藤千紘, 高張大亮, 宇良敬, 田近正洋, 丹羽康正, 室圭. 進行再発胃癌に対するS1+cisplatin療法とcapecitabine+cisplatin療法の後方視的検討. 第49回日本癌治療学会, OS6-5, 2011.
- 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・再発胃癌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

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る予定である。遺伝子検索についても別個に同意を取得する。

C. 研究結果

現在、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の胃がんグループにてプロトコールを作成中である。プロトコールコンセプトはH22年12月18日のJCOG運営委員会にて承認された。その後、班会議などで参加施設の意見を集約しながらほぼ完成しており、JCOGでの二次審査の回答を待っている。遅くとも来年度4月から登録開始予定である。

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ッ化ピリミジン+プラチナ製剤の併用（CF）療法である。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が標準治療であるが、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。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。さらには、BevacizumabやPanitumumabを用いた一次治療での上乗せ効果は示されなかった。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。本邦で行われたS-1を含む第III相試験を統合すると、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。

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。

2. 学会発表

本研究に直接関連するものなし。

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。

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 前田 義治 がん・感染症センター都立駒込病院化学療法科

研究要旨

切除不能進行・再発胃がんの中でも特にHER2陽性胃癌に対するトラスツズマブの有効性を当科の症例で検討した。特に1次治療に無効となった場合の2次治療以降の治療成績を検討することにより、より予後を改善するための知見を得ることを目的とした。今後は前向き臨床研究による検討が必要である。

A. 研究目的

HER2陽性胃癌に対する標準治療はTOGA試験の結果よりトラスツズマブ（T）＋カペシタビン/シスプラチン（XP）療法である。しかしそれに無効となった場合の2次治療以降の治療方針については未だ十分な知見が得られていない。今回当科で治療を行ったHER2陽性胃癌について、特に2次治療以降の治療成績を検討することにより、この群の胃がん患者の予後をより改善するための知見を得ることを目的とした。

B. 研究方法

当科からToGA試験に登録された胃癌患者63例のうちHER2陽性であった13例の2次化学療法以降の治療成績を後方視的に解析した。

（倫理面への配慮）

今回検討の対象とした症例はすべてToGA試験における同意取得者であり、倫理面には問題ないと考えます。

C. 研究結果

13例の全生存期間中央値は20.1カ月であり、これまでの胃がんの標準治療とされるTS-1/シスプラチン療法を凌駕する成績であった。ただし治療法別にみるとT+XP療法（5例）12.1カ月、XP療法（8例）28.6カ月とTを併用しない群の方がむしろ予後が良いという結果となった。2次化学療法以降の全生存期間中央値は11.6カ月でT/XP群8.8カ月、XP群16.6カ月であった。臓器転移別の全生存期間は肺転移のみ（3例）35.1カ月、肝転移のみ（3例）29.9カ月、腹膜転移（3例）15.2カ月で転移部位により生存期間の違いが見られたが、これは2次化学療法以降においても同様の傾向であった。今後実地医療で治療した症例も含め検討を継続する予定である。

D. 考察

すでにHER2陽性胃がんに対するTの有効性が示されている中で我々の検討では逆とも言える結果であった。症例数が少数であることからのバイアスはあるが、予後が

短かった原因を検討することにより、たとえHER2陽性胃がんであってもTが適応とならない亜群が存在する可能性を示せるかもしれない。また今後は2次治療以降の薬剤選択、さらに乳癌で示されているTの継続投与の有効性などに関して前向き臨床試験での評価が必要と考えられた。

E. 結論

HER2陽性胃がんに対する2次治療以降の検討が予後をさらに改善するために必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

①HER2陽性胃癌に対する2次化学療法の後方視的検討  
（2012年2月10日第84回胃癌学会総会）

②The use of Trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced or metastatic gastric cancer.

（2011年7月21日第9回日本臨床腫瘍学会学術集会）

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