

20122/018A

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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 康秀

平成 25 (2013) 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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 康秀

平成 25 (2013) 年 3 月

## 研究組織一覧

国立がん研究センター中央病院	山田 康秀
聖マリアンナ医科大学	朴 成和
北里大学医学部	小泉 和三郎
北里大学医学部	樋口 勝彦
函館厚生院函館五稜郭病院	高金 明典
岩手医科大学	肥田 圭介
宮城県立がんセンター	村川 康子
山形県立中央病院	福島 紀雅
防衛医科大学校	辻本 広紀
埼玉県立がんセンター	山口 研成
国立がん研究センター東病院	布施 望
がん・感染症センター都立駒込病院	前田 義治
東京医科歯科大学	井ノ口 幹人
がん研有明病院	陳 勁松
虎の門病院	高野 利実
神奈川県立がんセンター	中山 昇典
横浜市立大学附属市民総合医療センター	國崎 主税
新潟県立がんセンター新潟病院	梨本 篤
新潟県立がんセンター新潟病院	藪崎 裕
新潟県厚生連長岡中央総合病院	河内 保之
燕労災病院	森岡 伸浩
富山県立中央病院	堀田 洋介
石川県立中央病院	土山 寿志
岐阜大学医学部	吉田 和弘
静岡県立総合病院	多久 佳成
静岡県立静岡がんセンター	安井 博史
愛知県がんセンター中央病院	高張 大亮
名古屋大学医学部	小寺 泰弘
国立病院機構京都医療センター	安井 久晃
大阪大学医学部	黒川 幸典
近畿大学医学部	岡本 渉

大阪府立成人病センター	杉本 直俊
国立病院機構大阪医療センター	藤谷 和正
大阪医科大学	後藤 昌弘
神戸大学医学部	奥野 達哉
関西労災病院	谷口 博一
兵庫医科大学	三輪 洋人
兵庫県立がんセンター	津田 政広
市立伊丹病院	筒井 秀作
和歌山県立医科大学	中森 幹人
島根大学医学部	平原 典幸
広島市立広島市民病院	二宮 基樹
広島市立安佐市民病院	北口 聡一
福山市民病院	遠藤 久之
四国がんセンター	仁科 智裕
大分大学医学部	平島 詳典

## 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. 聖マリアンナ医科大学 朴 成和 .....4
2. 北里大学医学部 樋口 勝彦・小泉 和三郎 .....5
3. 山形県立中央病院 福島 紀雅 .....7
4. 埼玉県立がんセンター 山口 研成 .....8
5. 国立がん研究センター東病院 布施 望 ..... 10
6. がん・感染症センター都立駒込病院 前田 義治 ..... 11
7. がん研有明病院 陳 勁松 ..... 12
8. 神奈川県立がんセンター 中山 昇典 ..... 13
9. 新潟県立がんセンター新潟病院 梨本 篤 ..... 15
10. 厚生連長岡中央総合病院 河内 保之 ..... 17
11. 富山県立中央病院 堀田 洋介 ..... 18
12. 石川県立中央病院 土山 寿志 ..... 19
13. 静岡県立静岡がんセンター 安井 博史 ..... 20
14. 愛知県がんセンター中央病院 高張 大亮 ..... 22
15. 国立病院機構京都医療センター 安井 久晃 ..... 23
16. 大阪大学 黒川 幸典 ..... 24
17. 大阪府立成人病センター 杉本 直俊 ..... 25
18. 神戸大学 奥野 達哉 ..... 26
19. 市立伊丹病院 筒井 秀作 ..... 27
20. 和歌山県立医科大学 中森 幹人 ..... 28
21. 四国がんセンター 仁科 智裕 ..... 30
22. 大分大学医学部 平島 詳典 ..... 32

III.研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 35

IV.研究成果の刊行物・別刷

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

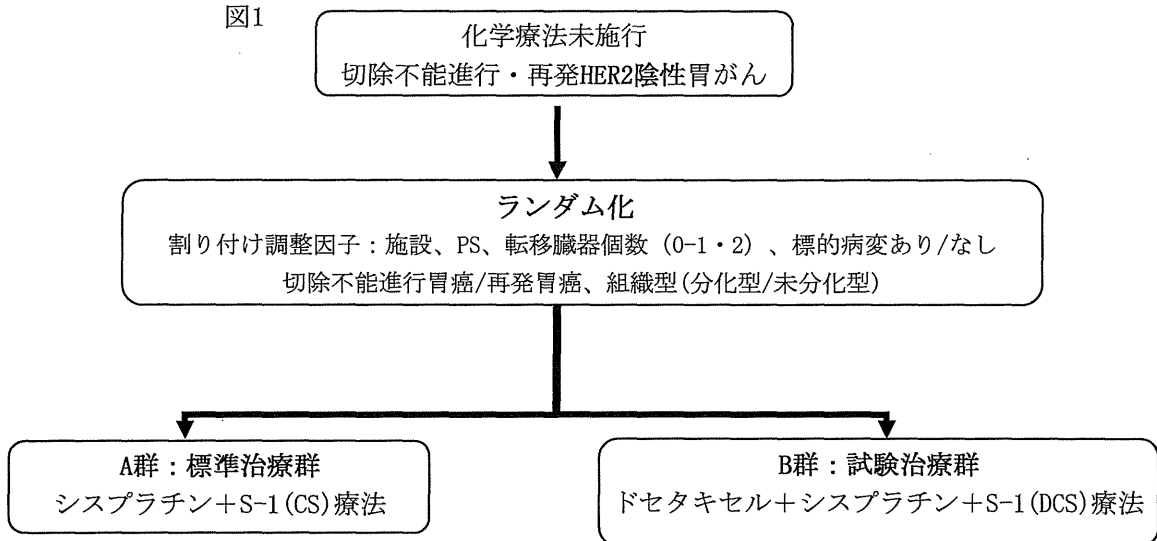
研究代表者 山田 康秀

国立がん研究センター中央病院

研究要旨

HER2陰性切除不能進行・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、標準治療であるシスプラチン+S-1（CS）療法に対する優越性を検証するためのランダム化比較試験を核として ①HER2による治療の個別化、②クレアチニンクリアランスによる治療の個別化、③組織型による治療法の個別化、④予後予測分子マーカーによる治療法の個別化を目指す。

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値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。得られた抗癌剤効果予測因子候補である分子マーカー（excision repair cross-complementing group 1（ERCC1）など）や組織型（未分化型/分化型腺癌）別に、その有用性および妥当性を検証する

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）

HER2陰性切除不能進行・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、標準治療であるシスプラチン+S-1（CS）療法に対する優越性をランダム化比較にて検証する。HER2陽性である場合はトラスツズマブを抗癌剤に併用することが推奨されるため、本試験の対象とはしない。

主要評価項目は全生存期間、筆頭副次的評価項目は分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の全生存期間（組織型別にDCS群、CS群の治療効果が異なる場合、結果の解釈を事前に定めている）、副次的評価項目は無増悪生存期間、奏効割合、用量強度、有害事象発生割合、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、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とする。

試験治療（DCS）群では、第1コース開始前のクレアチニンクリアランス値に応じて、シスプラチンおよびS-1の投与量を変更する。クレアチニンクリアランスはCockcroft-Gault式\*により推測値を求める。

\*Cockcroft-Gault式を以下に示す：男性：Ccr=
$$\frac{\{140 - \text{年齢}\} \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清 Cr 値}}$$

(mg/dL)}、女性： $Ccr=0.85 \times \{(140-\text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清Cr値}(\text{mg/dL})\}$ 。

ERCC1 など mRNA 定量のための薄切標本の作成は各々の参加施設で行う。原発巣切除標本（ホルマリン固定パラフィン包埋）から mRNA 量を測定する患者では解析用として 10 枚（10 μm 厚）、原発巣内視鏡生検標本を用いて測定する患者では遺伝子発現解析用として 15 枚を測定施設に送付する。H-E (hematoxylin and eosin) 染色用としての薄切標本は、1 検体あたり 5μm 厚 1 枚のプレパラートを用意する。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。レーザー捕獲顕微鏡を用いて、マーキングした H-E 染色像を参照しながら 10 μm 厚のプレパラート上の腫瘍細胞のみを正確に切り出す。切り出した腫瘍細胞から RNA を抽出し、高精度かつ高感度微量検出可能な Real time RT-PCR 法を用いて mRNA 発現量の解析を行う。従来、このような mRNA 発現解析は新鮮凍結標本を用いることが必要とされてきたが、北里大学は、通常病理検査標本であるホルマリン固定パラフィン包埋薄切標本から解析に十分な RNA を抽出する技術を有している。

#### （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

本研究の結果、HER2 陰性胃癌に対する新たな標準治療を確立することができる。また、実臨床における高齢癌患者の増加に際し、体表面積に加え年齢、性を考慮した腎機能の指標であるクレアチニンクリアランス値を用い、より適正化した個々の患者の初回抗癌剤投与量を設定することの有用性、重篤な有害事象を回避することによる治療継続性を検証する。

本研究による先行研究の結果、ERCC1 は切除不能進行・再発胃癌の独立した予後不良因子であり、ERCC1 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。本第Ⅲ相試験では試験対象全体の治療成績の解析に加え、組織型別の対象集団に対する治療効果を確認する。

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。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。

#### D. 考察

本年度 4 月より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

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。若干の不適合、除外症例を見込んで、1 群 375 例、2 群併せて 750 例の症例集積を目標とする。

平成 25 年 3 月 5 日現在、186 名（参加施設は 48 施設）が登録された。試験開始後の症例集積速度（16.9 人/月）は既に予定（13.8 人/月）を上回っている。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Satoh T, Yamada Y, Muro K, Hayashi H, Shimada Y, Takahari D, Taku K, Nakajima TE, Shi X, Brown KH, Boku N. 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 Chemo Pharmacol* 69:439-446,2012
2. Kim, HM, Choi IJ, Kim CG, Kim HS, Oshima A, Yamada Y, Arao T, Nishio K, Michalowski A, Green E J. Three-gene predictor of clinical outcome for gastric cancer patients treated with chemotherapy. *Pharmacogenomics Journal*.12:119-127,2012

3. Matsumoto K, Arao T, Hamaguchi T, Shimada Y, Kato K, Oda I, Taniguchi H, Koizumi F, Yanagihara K, Sasaki H, Nishio K, Yamada Y. FGFR2 gene amplification and clinicopathological features in gastric cancer. Br J Cancer 106:727-732, 2012

4. Iwasa S, Nakajima T.E, Nakamura K, Takashima A, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada Y. First-line fluorouracil-based chemotherapy for patients with severe peritoneal disseminated gastric cancer. Gastric Cancer 15: 21-26, 2012

5. Yamaguchi K, Sawaki A, Doi T, Satoh T, Yamada Y, Omuro Y, Nishina T, Boku N, Chin K, Hamamoto Y, Takiuchi H, Komatsu Y, Saji S, Koizumi W, Miyata Y, Sato A, Baba E, Tamura T, Abe T, Ohtsu A. Efficacy and safety of capecitabine plus cisplatin in Japanese patients with advanced or metastatic gastric cancer: subset analyses of the AVAGAST study and the ToGA study. Gastric Cancer. 2012 Jul 11. 【Epub ahead of print】

6. Tanaka K, Arao T, Tamura D, Aomatsu K, Furuta K, Matsumoto K, Kaneda H, Kudo K, Fujita Y, Kimura H, Yanagihara K, Yamada Y, Okamoto I, Nakagawa K, Nishio K. SRPX2 is a novel chondroitin sulfate proteoglycan that is overexpressed in gastrointestinal cancer. PLoS One. 7:e27922,2012

7. Sobrero A, Yamada Y, Douillard JY, Moehler M, Van Cutsem E, Haller DG. The need for a new fluoropyrimidine in advanced gastric cancer treatment. Eur Oncol Haematol 8:232-240,2012

## 2. 学会発表

1. 山田康秀、他. JCOG9912附随研究から得られた進行・再発胃がんにおける予後予測分子マーカー. 第84回日本胃癌学会: S3-2,2012
2. 松本和子、山田康秀、他. 胃がんにおける FGFR2 遺伝子増幅の検討. 第71回日本癌学会: J-3118, 2012
3. Fukahori M, Yamada Y, et al. Analysis of gene mutations in *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* in patients who received systemic chemotherapy with metastatic gastric cancer. ASCO-GI:A27,2013
4. Shirakawa T, Yamada Y, et al. A retrospective comparison study of docetaxel and paclitaxel for patients with advanced or recurrent esophageal cancer who previously received fluoropyrimidine and platinum based chemotherapy. ASCO-GI:112,2013

## 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

研究分担者氏名 朴 成和

施設名 聖マリアンナ医科大学

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相試験の登録が科医師された。JCOG胃癌グループの内科事務局として、小班会議を開催し、試験の進捗管理を行った。

るJCOG1013試験は順調に試験が進捗中である。

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。  
JCOG胃癌グループ全体としての班会議だけでなく、H23年11月30日には、参加施設の化学療法担当者を集めて、試験の進捗管理や、有害事象などの注意点について、周知した。

（倫理面への配慮）

本臨床試験はプロトコル作成中であるが、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

2012年4月3日より登録が開始され、2012年8月末の前期モニタリングレポートレベルでは8月までに43例の登録があった。およそ毎月15例の登録が確認されている。

これまで、5件の有害事象の報告があったが、原病の悪化によるものや、既知の有害事象であった。

D. 考察

症例登録スピードは計画通りであり、報告された重篤な有害事象も、既知または原病の悪化に伴うものであり、これらに対して、安全に対応可能であり、プロトコルの変更などは不要であると考えられる。

E. 結論

切除不能・再発進行胃癌に対する標準治療であるS-1+Cisplatin療法に対するDocetaxel+Cisplatin+S-1併用療法（DCS療法）の優越性を検討する第III相試験であ

F. 研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表  
別紙参照
2. 学会発表  
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  
特記すべきものなし

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

研究分担者氏名 樋口勝彦、小泉和三郎 施設名 北里大学医学部 消化器内科

研究要旨

予後不良とされる、大型3型胃癌、4型胃癌、またはbulky N2 胃癌を対象として、術前補助化学療法としてのDocetaxel+Cisplatin+TS-1 (DCS)療法の有効性と安全性を評価する臨床第II相試験 (KDOG 1001)を計画し、研究を継続している。平成22年5月から登録を開始し、平成25年2月現在18例が登録された。

A. 研究目的

予後不良とされる、大型3型胃癌、4型胃癌、またはbulky N2 胃癌を対象とし、術前補助化学療法としてのDocetaxel+Cisplatin+TS-1 (DCS)療法の有効性と安全性を評価する。Primary endpoint は根治切除割合。Secondary endpoint は3年生存期間、3年無再発生存期間、治療完遂割合、術前化学療法の組織学的奏効割合、有害事象である。

B. 研究方法

対象は前治療歴がなく、20-75歳、PS 0-1で主要臓器能の保たれた根治切除可能な、大型3型胃癌、4型胃癌、またはbulky N2 胃癌患者。審査腹腔鏡にて腹膜播種陰性、腹水細胞診陰性が確認された後に登録され、day1にdocetaxel 40mg/m<sup>2</sup>、cisplatin60mg/m<sup>2</sup>を静注し、同時にday1-14にTS-1 80mg/m<sup>2</sup>を1日2回に分けて経口投与し、4週毎に繰り返した。DCS療法は画像的効果に応じて最大4コースまで行い、その後、根治切除術が行われた。術後はTS-1を1年間経口投与し、経過観察された。目標症例数は40例である。

(倫理面への配慮)

北里大学医学部 C倫理委員会で承認済み

C. 研究結果

平成22年5月から登録を開始し、平成25年2月現在18例が登録された。中間解析は登録数が20例に達した時点で行うが、中間解析にて20例中、根治切除(R0切除)された症例が12例以下であった場合は早期中止とする。全登録症例の手術結果が確定した後に根治切除割合に関する主たる解析を行うが、その後も、secondary endpoint である3年生存割合、3年無再発生存期間の評価を目的として、登録終了後3年間を追跡期間とし、追跡期間終了後に最終解析を行う予定である。

D. 考察

本試験において、術前DCS療法による良好な治療成績が示されれば、予後不良とされる大型3型胃癌および4型胃癌、高度リンパ節転移を伴う胃がんに対する個別化治療の発展につながると考える。

E. 結論

予後不良な大型3型胃癌、4型胃癌、またはbulky N2 胃癌を対象として、術前補助化学療法としてのDCS療法の有効性と安全性を評価する臨床第II相試験 (KDOG 1001)を計画し、研究を継続している。平成22年5月から登録を開始し、平成25年2月現在18例が登録された。今後も試験を継続し、症例集積を続ける。

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) Nakayama N, Koizumi W, Sasaki T, Higuchi K, Tanabe S, Nishimura K, Katada C, Nakatani K, Takagi S, Saigenji K. 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) Higuchi K, Tanabe S, Azuma M, Sasaki T, Ishido K, Koizumi W. Future perspectives for the development of chemotherapy for advanced gastric cancer: Japanese and global status. Pathobiology. 2011; 78(6):334-42.

3) 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; 69(2): 407-13.

4) 樋口 勝彦, 小泉 和三郎 進行再発胃癌に対する化学療法の現況と展望 北里医学 42(1): 1-8 2012

2. 学会発表

1) 樋口勝彦, 中山昇典, 小泉和三郎, 佐々木徹, 田辺聡, 東瑞智, 西村賢, 高木精一, 堅田親利: 進行・再発胃癌に対するdocetaxel/cisplatin/S-1(DCS)療法の第II相試験(KDOG0601 P2), 第47回日本癌治療学会総会, 2009/10/23, 横浜

2) 樋口 勝彦, 中山 昇典, 佐々木 徹, 田辺 聡, 西村 賢, 高木 精一, 東 瑞智, 堅田親利, 石戸謙次, 小泉和三郎: 一般臨床における一次治療の開発、方向性: 進行・再発胃癌に対するdocetaxel/cisplatin/S-1(DCS)療法の開発: 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2011/7/22, 横浜

3) 三重野浩朗, 桜本信一, 柴田智隆, 根本昌之, 樋口勝彦, 片田夏也, 菊池史郎, 小泉和三郎, 渡邊昌彦: 高度進行胃癌に対する術前化学療法Docetaxel+CDDP+S-1(NAC-DCS)後の切除成績, 第72回日本臨床外科学会総会, 2010/11/21, 横浜

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

研究分担者氏名 山形県立中央病院 外科 福島紀雅

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。

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。さらに今回は個別化治療として組織型に着目し、予め組織型を相別化因子に加えて、未分化型腺癌と分化型腺癌で治療効果に違いが出るのかを探索的に検証する

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）

本試験に関するすべての研究者はヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示415号）」に従って本試験を実施する。

本試験における「医療機関」は上記指針における「臨床研究機関」に対応している

C. 研究結果

現在、本試験の症例登録は順調に行われており、当院からも現在2名の患者が登録され治療を行っている。

D. 考察

E. 結論

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療法は、良好な第Ⅱ相試験の結果が報告されておりこの試験の結果は多いに期待される。さらに組織型により治療効果が変わる可能性を検討することは、臨床においても大変有意義であると考えられる。

F. 研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

2. 学会発表

ESMO2012 : A multicenter phase II study of neoadjuvant chemotherapy (NAC) combined with docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS) for locally advanced gastric cancer (AGC)

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特記すべきこと無し

2. 実用新案登録

特記すべきこと無し

3. その他

特記すべきこと無し

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

研究分担者氏名 山口 研成

施設名 埼玉県立がんセンター

研究要旨

切除不能・再発胃癌に対する現在の標準治療は、全身化学療法であるが、治療法が進歩した現在でもその予後は不良である。抗がん剤、分子標的薬の胃癌に対する感受性をCD-DST法で判定するための条件検討を行い、個別化医療への応用を目指す。また、感受性を予測するバイオマーカーの探索を行う研究を開始した。

A. 研究目的

切除不能・再発胃癌に対する現在の標準治療は、全身化学療法であるが、治療法が進歩した現在でもその予後は不良である。Trastuzumab, CapecitabineおよびOxaliplatinなどの抗がん剤、分子標的薬の胃癌に対する感受性をCD-DST法で判定するための条件検討を行い、個別化医療への応用を目指す。また、感受性を予測するバイオマーカーの探索を行う。

B. 研究方法

CD-DST法の条件設定およびその検証 100例

バイオマーカー探索・検証 400例

胃癌切除後、CD-DST法検討のため、直ちにback tableで検体を開き、新鮮な胃癌検体を十分採取する。

抗がん剤添加群と非添加群の相対増殖比を見ることで各抗がん剤の抗腫瘍効果を評価する。

In vitroでの効果判定基準を確立すべく、HER2発現の有無にかかわらず、Capecitabine, およびOxaliplatinについて、また、HER2発現陽性例では、Trastuzumabについても、判定条件のCut off値の設定について検討を行う。

バイオマーカー探索に関しては、標準的な方法で新鮮凍結検体から高分子ゲノムDNAを採取する。遺伝子解析に関しては、がん細胞における体細胞変異を全ゲノムレベルで検討する。体細胞変異の確認のために、正常組織由来のDNAにおいても同様の解析を行う。

(倫理面への配慮)

1.患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年厚生労働省告示第415号)、科学技術会議「ヒトゲノム研究に関する基本原則」及び3省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って本試験を実施する。

2.インフォームドコンセント

まず、手術前に研究に関する説明を行い、同意を得ておく。参加は任意であること、不利益を受けることなく不参加、撤回可能であること、検体の匿名化などについて十分説明を行う。

3.研究計画書は倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

現在、研究計画書を倫理審査委員会に申請し、承認を得た。CD-DST法を実施してくれる施設との調整を行っており、次年度には、測定を開始する予定である。

D. 考察

切除不能・再発胃癌に対する現在の標準治療は、全身化学療法であるが、治療法が進歩した現在でもその予後は不良である。切除不能・再発胃癌に対する全身化学療法のレジメンのうち、最も長い生存期間中央値(medial survival time: MST)を示すものは、HER2発現陽性胃癌に対するToGA試験の試験治療である。Capecitabine, CDDP, およびTrastuzumab併用療法で、13.8ヶ月のMSTが報告されている。一方でその奏功率は、必ずしも既存のレジメンに比較して高くはない。奏功率が最も高い訳ではないにもかかわらず、最も長いMSTが得られるということは、このレジメンの治療効果が高いということを示すと考えられ、このレジメンに対するresponderの絞り込みができれば、さらにMSTの延長が期待できる。

また、最近、Stage II, IIIの進行胃癌に対して、OxaliplatinとCapecitabineを併用した術後補助化学療法により3年無再発生存(DFS: Disease Free Survival)率が向上したとの第III層試験の報告がある。また、進行再発胃癌に対してS-1との併用療法の第II相試験の結果でも有効性が期待されている。今後、胃癌に対する保険適応が追加されることが期待されているが、Oxaliplatinに関する感受性試験の検討はなされていない。

この研究によって、こうした点が明らかになるものと考えている。

E. 結論

研究計画も倫理審査委員会の承認が得られ、開始する準備がほぼ整った。次年度より

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

Human gastric cancer development with TNF- $\alpha$

inducing protein secreted from *Helicobacter pylori*.  
Suganuma M, Yamaguchi K, et al. *Cancer Lett.* 2012  
Mar 27.

Sawaki A, Yamaguchi K, 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.* 2012 Jul;15(3):  
313-22.

Efficacy and safety of capecitabine plus cisplatin in  
Japanese patients with advanced or metastatic gastric  
cancer: subset analyses of the AVAGAST study and  
the ToGA study. Yamaguchi K, et al. *Gastric Cancer.*  
2012 Jul 11.

A randomized phase II trial to elucidate the efficacy  
of capecitabine plus cisplatin (XP) and S-1 plus  
cisplatin (SP) as a first-line treatment for advanced  
gastric cancer: XP ascertainment vs. SP randomized PII  
trial (XParTS II). Tsuburaya A, Yamaguchi K, et al.  
*BMC Cancer.* 2012 Jul 23;12(1):307.

TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic  
colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-  
controlled phase 2 trial. Yoshino T, Yamaguchi K, et al.  
*Lancet Oncol.* 2012 Aug 27.

A phase I study of intravenous aflibercept with FOLFI  
RI in Japanese patients with previously treated  
metastatic colorectal cancer. Yoshino T, Yamaguchi K,  
et al. *Invest New Drugs.* 2012 Nov 20.

## 2. 学会発表

2013 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium  
Randomized Phase II Study of S-1/CDDP Plus TSU-68  
Versus S-1/CDDP in patients with Advanced Gastric  
Cancer Yamaguchi K et al

Randomized phase III study of S-1 plus oxaliplatin ver  
sus S-1 plus cisplatin for first-line treatment of advanc  
ed gastric cancer. Higuchi K, Yamaguchi K et al.

2012 ASCO Annual Meeting  
Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) ver  
sus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric can  
cer (AGC) refractory to combination chemotherapy

(CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG40  
07 trial. Ueda S, Yamaguchi K et al

Randomized phase II trial of gemcitabine plus S-1 co  
mbination therapy versus S-1 in advanced biliary tract  
cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group  
study (JCOG0805). Morizane N kensei Y et al.

1<sup>st</sup> line treatment in Her2 positive advanced or metastatic  
gastric cancer.

山口研成、大木暁、山田透子、原浩樹、朝山雅子、多田  
正弘 第10回臨床腫瘍学会学術総会

## 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

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

研究分担者氏名 布施 望 施設名 国立がん研究センター東病院

研究要旨

HER2陰性切除不能進行・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、標準治療であるシスプラチン+ S-1 (CS) 療法に対する優越性を検証するためのランダム化比較試験を核として ①HER2による治療の個別化、②クレアチニンクリアランスによる治療の個別化、③組織型による治療法の個別化、④予後予測分子マーカーによる治療法の個別化を目指す。

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、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

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が検討された。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H24年2月に完成し、同年4月3日より試験が開始された。H25年2月14日現在174例が登録され、うち当施設より10例を登録した。

D. 考察

平成25年2月21日現在、当施設より11例を登録した。

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。既に試験が開始され、順調に症例登録が進んでいる。

F. 研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

Fuse N, Nagahisa-Oku E, Doi T, Sasaki T, Nomura S, Kojima T, et al. Effect of RECIST revision on classification of target lesions and overall response in advanced gastric cancer patients. Gastric Cancer. 2012 Aug 22. Epub 2012/08/23.

Doi T, Takiuchi H, Ohtsu A, Fuse N, Goto M, Yoshida M, et al. Phase I first-in-human study of TAK-285, a novel investigational dual HER2/EGFR inhibitor, in cancer patients. Br J Cancer. 2012 Feb 14;106(4):666-72.

2. 学会発表

布施 望, 池田 公, 土井 俊. グローバルスタディの現状と未来 新薬グローバル開発試験における地域格差 胃癌、肝細胞癌. 日本癌治療学会誌. 2012 2012. 10;47

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

研究分担者氏名 前田 義治 施設名 がん感染症センター都立駒込病院化学療法科

研究要旨

HER2陽性胃癌に対するトラスツズマブ (T) を含めた化学療法の有効性を当科の症例で後方視的に検討した。HER2陽性胃癌の治療成績はHER2陰性胃癌に比較し良好であったが、2次化学療法の効果は必ずしも十分ではなく、薬剤の選択およびTの継続投与の有効性に関する今後の前向き臨床試験での評価が期待される。

A. 研究目的

HER2陽性胃癌に対する標準化学療法として、トラスツズマブ(T)+カペシタビン/シスプラチン(XP)療法が広く実地医療に導入されるようになった。当科におけるHER2陽性胃癌に対する化学療法の治療成績をまとめ、この群の胃癌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

当科で2012年4月までにHER2陽性と診断された進行胃癌患者29名の化学療法の治療成績を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

今回検討の対象とした症例のうち13例はToGA試験における同意取得者であり、残りの16例についても当院の規定に基づき同意を取得している。

C. 研究結果

患者背景は、年齢中央値は67 (58-76) 歳、男性/女性=22/7、PS0/1/2=20/7/2、組織型 腸管型/びまん型/混合型=18/4/7、転移部位 リンパ節/肝/肺/腹膜/骨=26/19/11/11/2。予後判明例のMSTはT+XP療法 (16例) 598日、XP療法 (8例) 786日と同時期におけるHER2陰性例でのティーエスワン/シスプラチン(SP)療法のMSTより良好であった。2次治療以降の化学療法の成績をMSTでみた場合もHER2陽性ではHER2陰性より良好であったが、TTFはPTX (11例) 120日、CPT-11 (6例) 128日、5-FU (10名) 63日と、いずれの治療においても十分とはいえなかった。組織型別のMSTでは腸管型がびまん・混合型より有意に延長していた。また、転移臓器別のMSTは肺転移のみ1214日、肝転移549例、腹膜転移のある例303日と肺転移のみの例で明らかに生存期間が長かった。

D. 考察

HER2陽性胃癌のMSTはHER2陰性胃癌と比較し良好であった。当科におけるHER2陽性胃癌においてT+XP療法よりXP療法の方が治療成績が良かった理由は不明である。ま

た1次治療において良好な成績を得た半面、2次治療以降での延命効果は十分ではなかった。乳癌においてはTの継続投与の有効性が示されているが、胃癌においても外挿することができるか、などの今後の検討が予後をさらに延ばすために必要であると考ええる。

E. 結論

HER2陽性胃癌の治療成績はHER2陰性胃癌に比較し良好であったが、2次化学療法の効果は必ずしも十分ではなく、薬剤の選択およびTの継続投与の有効性に関する今後の前向き臨床試験での評価が期待される。

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

①HER2陽性胃癌に対する化学療法の検討

(2012年7月27日第10回日本臨床腫瘍学会学術集会)

②HER2陽性胃癌に対する化学療法の検討

(2012年10月26日第50回日本癌治療学会学術集会)

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。



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

研究分担者氏名 陳 勁松

施設名 がん研有明病院

研究要旨

前化学療法無効の進行再発胃癌の化学療法としてEvelorimus とプラセボを無作為比較試験が国際共同試験として行われた。全生存期間を主評価項目として検討された。この試験についての日本人でのサブグループの結果を発表したが全生存期間に統計学的に両群間に有意な差を示せなかった。全体での結果と同様であった

A. 研究目的

To clarify the survival benefit of everolimus compared with best supportive care in patients with advanced or metastatic previously treated gastric cancer patients.

B. 研究方法

In a randomized, double-blind, multicenter, phase 3 study, patients aged  $\geq 18$  years with confirmed AGC and disease progression after 1 or 2 lines of systemic chemotherapy were randomized 2:1 to oral EVE 10 mg/d plus best supportive care (BSC) or placebo (PBO) plus BSC. Randomization was stratified by region (Asia vs rest of world) and previous lines of chemotherapy (1 vs. 2). Study drug was discontinued upon progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint was overall survival (OS). Secondary endpoints included progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR), and safety. The final analysis was performed when 526 deaths occurred.

We present the results with the Japanese population (n=116).

(倫理面への配慮)

Written informed consent is needed at enrollment.

C. 研究結果

To compare the efficacy results between overall and Japanese population, in Japanese population, the efficacy results were consistent with that of overall.

Everolimus did not improve OS but it was associated with a reduced the risk of progression and death compared with placebo.

OS in both arm and PFS in everolimus group in the Japanese population likely to be better than that of overall

population.

Although OS did not reach statistical significance, everolimus was associated with a reduced the risk of progression or death compared with the placebo. Concerning the efficacy in everolimus arm, it was likely to be more effective in Japanese population than that of overall population, but OS in both arm in Japanese were better than that of overall population.

D. 考察

To compare the prognostic factors between the Japanese and non-J population, there were more PS0 patients in the Japanese patients.

E. 結論

In Japanese population, the efficacy results were consistent with that of overall; Everolimus monotherapy improved PFS, but did not significantly improve OS in patients with AGC previously treated with 1 or 2 lines of systemic chemotherapy.

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

未

2. 学会発表

第10回日本臨床腫瘍学会学術集会

GRANITE-1;全身性化学療法による前治療後に進行を来した進行性胃癌患者におけるエベロリムスの第III相試験：日本人解析

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 いずれも該当なし

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 神奈川県立がんセンター 消化器内科 医長 中山昇典

研究要旨

Her2 陰性の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、Her2 陰性例での標準治療である 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第三相試験にて検証するとともに、組織型における治療効果の違いについても探索的な検討を行う。

A. 研究目的

現在のHer2陰性の切除不能進行胃癌に対する標準化学療法はS-1＋シスプラチン（CS）療法である。我々は北里大学との共同研究で、このCS療法の効果をさらに向上することを目的に、ドセタキセルを上乗せしたDCS療法の有用性を報告してきた。本研究の主目的は、現在の標準治療であるCS療法に対するDCS試験療法の優越性を検証する第III相比較試験である。また、今回は個別化治療として組織型に着目し、予め組織型を相別化因子に加えて、未分化型腺癌と分化型腺癌で治療効果に違いが出るのかを探索的に検証することも目的とした試験である。我々も本試験に参加している。

B. 研究方法

JCOG胃がんグループによる多施設共同の第III相比較試験（JCOG1013）を行う。

（倫理面への配慮）

本試験に関するすべての研究者はヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示415号）」に従って本試験を実施する。

本試験における「医療機関」は上記指針における「臨床研究機関」に対応している。

C. 研究結果

本試験登録中であり、当院では4例登録している。

D. 考察

Her2陰性の切除不能進行胃癌の更なる治療開発は重要である。現在S-1＋Cisplatinが標準治療であるが、我々はDocetaxelを加えたDCS療法について第I/II相試験を行い有用性について報告してきた。また第II相試験の少数であるが、このため現在の標準治療に対するDCS療法について第III相試験で検討することは重要である。

E. 結論

この試験の結果で、DCS療法が標準治療と位置付けられる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

本研究に直接関連するものなし。本研究に間接的に関連するものについては下記

1. Satoru Iwasa, Masahiro Goto, Hirofumi Yasui, Tomohiro Nishina, Daisuke Takahari, Norisuke Nakayama, Koichi Taira, Hitoshi Kusaba, Nozomu Fuse, Shuichi Hironaka, Yasuhiro Shimada, Takako Eguchi Nakajima : Multicenter feasibility study of combination therapy with fluorouracil, leucovorin and paclitaxel (FLTAX) for peritoneal disseminated gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. Jpn J Clin Oncol. 42 (9):787-93, 2012

2. 学会発表

本研究に直接関連するものなし。本研究に間接的に関連するものについては下記

1. Ken Shimada, Katsuhiko Higuchi, Naoshi Hosaka, Eisaku Sasaki, Norisuke Nakayama, Kenji Amagai, Yuiti Takeda, Toshikazu Moriwaki, Takashi Sekikawa, Toshikazu Sakuyama, Kazuhito Yajima, Satoshi Tanabe, Yusuke Saito, Yoshiharu Maeda, Ken Nishimura, Tohru Sasaki, Kouji Kobayashi, Tatsu Shimoyama, Ichinosuke Hyodo, Wasaburo Koizumi; The Tokyo Cooperative Oncology Group: Randomized phase III trial of irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone after S-1 based chemotherapy failure for patients with advanced and recurrent gastric cancer (AGC) (TCOG GI-0801). 2013 ASCO-GI
2. Kensei Yamaguchi, Wasaburo Koizumi, Hisashi Hosaka, Yasutaka Takinishi, Norisuke Nakayama, Takuo Hara, Kei Muro, Hideo Baba, Yasutsuna Sasaki, Tomohiro Nishina, Nozomu Fuse, Taito Esaki, Masakazu Takagi, Masahiro Gotoh, Ryuichi Kitamura, Hideki Matsumoto, Tsuneo Sasaki: Randomized phase II study of S-1/CDDP plus TSU-68 versus S-1/CDDP in patients with

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特記すべきことなし

2. 実用新案登録

特記すべきことなし

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

研究分担者氏名 梨本篤

施設名 新潟県立がんセンター新潟病院外科

研究要旨：高度進行胃癌に対するDCS療法は80%を超える奏効率が期待されるが、血液毒性、腎機能障害など有害事象が高度であり、慎重な管理が要求される。そこで術前化学療法としてドセタキセル+シスプラチンを分割投与することにより、75歳以上の高齢者に対しても奏効率を維持したまま安全にDCS療法が施行できるか検証した。Grade 3以上の有害事象は好中球減少27.3%、貧血18.2%、嘔気、食欲不振9.1%あった。また、臨床奏効率は81.8%、組織学的効果は54.5%と高率であり、全例に手術が施行された。

（結語）PSが良好であれば分割DCS療法は術前化学療法として、75歳以上の高齢者に対しても奏効率を維持したまま安全に施行することができる。

#### A. 研究目的

高度進行胃癌に対するドセタキセル(DOC)+シスプラチン(CDDP)+S-1併用療法(DCS療法)は80%を超える奏効率が期待される。しかし、血液毒性、腎機能障害等有害事象が高度であり、慎重な管理が要求される。そこで術前化学療法としてDOC+CDDPを分割投与することにより、75歳以上の高齢者に対しても奏効率を維持したまま安全にDCS療法が施行できるか検証した。

#### B. 研究方法

cStage IIIまたはcT4a 進行胃癌患者37例に対し、術前化学療法として分割DCS療法を施行した。対象は75歳以上の高齢者群11例：年齢中央値77歳（75-83歳）と対象群26例：年齢中央値63歳（52-74歳）であり、分割DCS療法の安全性と効果について比較検討した。効果判定は胃癌取扱い規約第13版を用いた。

（倫理面への配慮）

安全確保のために適格条件や中止規準を厳しく設けるとともに、全ての患者に十分説明し、理解していただくように努めた。

#### C. 研究結果

化療数は原則2コース、80歳以上は1コースでも可とした。2コースの完遂率は36.4%、対照群は89.9%であった。治療関連死は両群ともに認められなかった。Grade 3以上の有害事象は高齢者群/対照群で好中球減少27.3%/69.2%、貧血18.2%/11.5%、嘔気、食欲不振9.1%/11.5%であった。奏効率は高齢者群81.8%、対照群84.6%と高率であり、全例に手術が施行された。術後合併症は高齢者群3例、対照群5例に認められたが、全例保存的治療にて軽快した。術後在院日数は両軍とも11日であった。Grade 1b以上の組織学的効果は高齢者群54.5%、対照群76.9%と高率であった。全37例を対象に化療数別に奏効率をみると1コースでは50%、2コースでは77.8%であった。観察期間は中央値が17.6ヶ月（7.3-37.3ヶ月）とまだ短い。2生率は高齢者群8.9%、対照群81.4%であった。

#### D. 考察

本邦における高度進行胃癌に対するfirst-line化学療法はS-1+CDDP(CS)療法である。V325 studyにてCDDP+5FUに対し3剤併用であるDCFの有効性が示されたが、grade3/4好中球減少が82%と高率であった。同様にDCS療法第II相試験でも生存期間中央値687日、奏効率87.1%と高い抗腫瘍効果を示したが、grade3/4好中球減少が77.4%と高率であった。高齢者進行胃癌に対する化学療法の臨床試験は多くはないが、主に抗腫瘍効果と有害事象の兼ね合いが検討されている。本邦では75歳以上高齢者に対するS-1の有効性を示した第II相試験があり、生存期間中央値15.7か月、奏効率21.2%、grade3/4好中球減少は3%であった。SPIRITS trialの subgroup解析で、60歳未満はハザード比0.75、70歳から74歳は0.95と有意差はないが、高齢者ではCDDP上乘せによる生存率改善は期待しにくいことが示唆された。一方、ECF療法において70歳以上と70歳未満を比較したところ全生存期間、奏効率、grade3/4有害事象発現に差はなく、予後因子は年齢ではなく、PS、局所進行度であるとしている。したがって、PSが良好であれば、高齢者も若年者と同等にCDDPを含む多剤併用化学療法を適応可能と考えられる。

血液毒性に対しては、GCS-Fなどの支持療法があり管理可能だが、食欲不振や嘔吐などの消化器症状や末梢神経障害はQOLを低下させ、治療継続困難となる。PSが良好であれば高齢者に対しても、注意深く経過観察することにより分割DCS療法は施行可能であり、1コースでも組織学的効果が期待できる。抗癌剤の分割投与により副作用を軽減し、頻回検査により迅速な対処が可能である。

#### E. 結論

分割DCS療法は術前化学療法として、75歳以上の高齢者に対しても奏効率を維持したまま安全に施行することができる。

#### F. 研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

##### 1. 論文発表

Nashimoto A: The significance of splenectomy for adv