

anced proximal gastric cancer Int J Surg Oncol doi:10.1155/2012/301230, 2012

Nashimoto A: Current status of treatment strategy for elderly patients with gastric cancer. Int J Clin Oncol D OI 10.1007/s10147-012-0498-1, 2012

Yabusaki H, Nashimoto A: Significance of surgical treatment in multimodal therapy for stage IV highly advanced gastric cancer. Hepato-Gastroenterology 60:383-387, 2013

2. 学会発表

梨本篤：進行胃癌に対する臨床重視の術前、術後補助化学療法. 第 67 回日本消化器外科学会総会 (富山市) 2012/7/18

梨本篤：Borderline resectable T4b 胃癌の臨床病理学的検討-特に隣浸潤を中心に-. 第 50 回日本癌治療学会学術集会 (横浜市) 2012/10/27

A Nashimoto: Clinicopathological features and prognosis of T4b gastric cancer patients. 22th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (Bangkok) 2012/12/7

戴崎裕、梨本篤：高度進行胃癌に対する集学的治療における手術療法の意義. 第 84 回日本胃癌学会 (大阪) 2012/2/10

松木淳、梨本篤：高度進行胃癌化学療法奏効例に対する外科切除. 第 84 回日本胃癌学会 (大阪) 2012/2/10

戴崎裕、梨本篤：Stage IV 胃癌に対する集学的治療における手術療法の意義. 第 112 回日本外科学会総会 (千葉市) 2012/4/14

會澤雅樹、梨本篤：P1 and/or CY1 胃癌に対する集学的治療の意義について. 第 10 回日本消化器外科学会大会 (神戸市) 2012/10/13

松木淳、梨本篤：VTR による高度進行胃癌に対する DCS 療法後の手術手技. 第 50 回日本癌治療学会学術集会 (横浜市) 2012/10/25

松木淳、梨本篤：高度進行胃癌に対する DCS 療法後の手術成績. 第 50 回日本癌治療学会学術集会 (横浜市) 2012/10/2

河内保之、梨本篤：局所進行胃癌に対する術前 Docetaxel+Cisplatin+S-1 併用療法+外科切除の第Ⅰ相臨床試験. 第 50 回日本癌治療学会学術集会 (横浜市) 2012/10/26

H Yabusaki, A Nashimoto: Intraperitoneal infusion of docetaxel combined with oral S-1 for metastatic or recurrent gastric cancer with peritoneal metastasis. ESMO Congress 2012 (Vienna) 2012/9/30

N Fukushima, A Nashimoto: A multicenter phase II study of neoadjuvant chemotherapy (NAC) combined with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) for locally advanced gastric cancer. ESMO Congress 2012 (Vienna) 2012/9/30

松木淳、梨本篤：高齢者進行胃癌に対する分割 DCS 療法による術前化学療法の検討. 第 74 回日本臨床外

科学会総会 (東京都) 2012/12/1

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 河内保之

施設名 新潟県厚生連長岡中央総合病院

研究要旨

切除不能進行・再発胃がんに対する本邦での標準治療はcisplatin+S-1療法であるが、新規治療であるdocetaxel+cisplatin+S-1療法の優越性をランダム化第III相試験で検証する。

A. 研究目的

切除不能進行・再発胃がんに対して初回治療として、標準治療あるcisplatin+S-1療法に対する新規治療であるdocetaxel+cisplatin+S-1療法の優越性をランダム化第III相試験で比較する。

Primary end point は全生存期間。

B. 研究方法

定められた適格条件を満たす治療切除不能進行・再発胃がん患者に本研究の趣旨を説明し、参加の同意が得られた場合、JCOGデータセンターに登録し、ランダム化割付を受ける。規定のプロトコールに従って化学療法を行う。

（倫理面への配慮）

患者及び家族に対して十分な説明を行い、その意義、及び不利益を受けないことを説明し、納得の上で本試験を行う。なお、患者や家族から不同意の返事が来ても、その後の医療には全く差のないことも説明する。

本研究は当院の倫理委員会によって審議され平成24年5月8日付けで承認された。

C. 研究結果

本研究は現在も継続中である。また、現在まで当院での登録例は1例である。

D. 考察

docetaxel+cisplatin+S-1療法の優越性が証明されれば、新しい標準治療となる。

E. 結論

本研究は現在も継続中であり、結論はでない。

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  
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・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

研究分担者氏名 堀田 洋介 施設名 富山県立中央病院

研究要旨

ドセタキセル+シスプラチン+S1併用療法（DCS療法）を試験治療とし、標準治療であるS1/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相試験にて検証する。

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）

当施設の倫理審査委員会での承認を取得済み、対象患者には書面で同意を得て登録している。

C. 研究結果

平成25年2月14日現在で計2例の登録を行い、治療を実施中。

D. 考察

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、期待される治療法である。本邦で行われてきたS-1を含む胃癌に対する第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ことから、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解析する予定であり、胃癌における個別化治療の重要な先駆けとなる試験と考える。

E. 結論

切除不能・再発胃癌に対するDCS療法は、現時点で本邦で最も有望な治療法の一つであり、個別化治療の選択肢としても期待でき、現在、試験継続中である。

F. 研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

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。

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 土山寿志 施設名 石川県立中央病院消化器内科

研究要旨

5-FU、cisplatin、CPT-11、taxanesの4剤に不応もしくは不耐を示した進行胃癌に対するFOLFOX療法の後方視的検討

A. 研究目的

5-FU、cisplatin、CPT-11、taxanesに不応もしくは不耐を示した進行胃癌に対するFOLFOX療法の治療成績を明らかにすること。

B. 研究方法

静岡県立がんセンターでFOLFOX療法が行われた4剤に不応もしくは不耐を示した進行胃癌14症例を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

FOLFOX療法の投与は原則として、静岡県立がんセンターのクリニカルプラクティクス委員会の承認のもとで行われた。

C. 研究結果

4剤に不応もしくは不耐を示した進行胃癌に対するFOLFOX療法の奏効割合は23.1%、無増悪生存期間の中央値は90日、生存期間の中央値は268日であった。

D. 考察

進行胃癌に対するFOLFOX療法は海外からも有望な治療成績が報告されているが、本検討においては4剤に不応もしくは不耐を示した進行胃癌に対してもほぼ同様の有効性を示した。さらにシスプラチン不応症例にも治療効果があることから、オキサリプラチンは進行胃癌のキードラッグの一つになりうる可能性がある。

E. 結論

FOLFOX療法は4剤に不応もしくは不耐を示した進行胃癌に対して有効な可能性がある。

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

Jpn J Clin Oncol. 2012 Aug;42(8):686-90

2. 学会発表

第9回臨床腫瘍学会 一般口演 02-062

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 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 科部長 安井博史

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。近年では、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療法の有用性が示唆されている。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：ADAPT study）を行う。

（目的）

Primary endpoint: 全生存期間、

key secondary endpoint: 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

（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

胃癌治療においてもHer2陽性胃癌という存在が明らかに成り、それによって治療方法を変える個別化治療が標準化されている。このように癌の性状だけでなく、本試験のよう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

1. 論文発表

1. Yamamoto N, Murakami H, Nishina T, Hirashima T, Sugio K, Muro K, Takahashi T, Naito T, Yasui H, Akinaga S, Koh Y, Boku N. Ann Oncol. 2013 Feb 14. The effect of CYP2C19 polymorphism on the safety, tolerability, and pharmacokinetics of tivantinib (ARQ 197): results from a phase I trial in advanced solid tumors.
2. Tanizawa Y, Terashima M, Tokunaga M, Bando E, Kawamura T, Sugisawa N, Miki Y, Makuuchi R, Yamakawa Y, Kinugasa Y, Kanemoto H, Uesaka K, Yasui H. [Conversion therapy of stage IV gastric cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 2012 Dec;39(13):2469-73. Japanese.
3. Goto H, Tanizawa Y, Bando E, Tokunaga M, Kawamura T, Kanemoto H, Uesaka K, Aramaki T, Yasui H, Terashima M. A case of pathological complete response after chemotherapy for liver metastasis with subcapsular hemorrhage from gastric cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2012 Sep;39(9):1415-7. Japanese.
4. Tokunaga M, Terashima M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Yasui H, Boku N. Survival benefit of palliative gastrectomy in gastric cancer patients with peritoneal metastasis. World J Surg. 2012 Nov;36(11):2637-43. doi: 10.1007/s00268-012-1721-y.
5. Iwasa S, Goto M, Yasui H, Nishina T, Takahari D, Nakayama N, Taira K, Kusaba H, Fuse N, Hironaka S, Shimada Y, Nakajima TE. 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. 2012 Sep;42(9):787-93. doi: 10.1093/jjco/hys111. Epub 2012 Jul 10.

6. Tsuji K, Yasui H, Onozawa Y, Boku N, Doyama H, Fukutomi A, Yamazaki K, Machida N, Todaka A, Taniguchi H, Tsushima T, Yokota T. Modified FOLFOX-6 therapy for heavily pretreated advanced gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, cisplatin and taxanes: a retrospective study. Jpn J Clin Oncol. 2012 Aug;42(8):686-90. Epub 2012 Jun 11.
7. Fujisaka Y, Onozawa Y, Kurata T, Yasui H, Goto I, Yamazaki K, Machida N, Watanabe J, Shimada H, Shi X, Boku N. First report of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of the Src kinase inhibitor saracatinib (AZD0530) in Japanese patients with advanced solid tumours. Invest New Drugs. 2012 Mar 14.

## 2. 学会発表

1. 第 35 回日本眼科手術学会総会 シンポジウム 7: 増えています。抗がん剤による眼表面と涙道障害。「消化器がん化学療法における S-1」
2. 第 50 回日本癌治療学会総会、「既治療の進行再発胃癌患者を対象とする選択的 c-MET 阻害剤 ARQ 197 単剤の第 II 相臨床試験」
3. 第 10 回日本臨床腫瘍学会総会 International session 「A Phase 2 Trial of Ixabepilone in Asian Patients with Advanced Gastric Cancer Previously Treated with Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy」

## 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・再発胃癌に対する個別化治療に関する研究

研究分担者氏名 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相試験を開始、症例集積中である。

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、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（CS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。

C. 研究結果

班会議などを通じてプロトコルを作成し、H24年2月14日の日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）プロトコル審査委員会にて承認された。同年4月3日試験開始、現在症例登録中である。

D. 考察

現在、本邦ではCS療法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療法の良い第II相試験の結果が報告されており、DCS療法は次の標準治療として最も有望な治療法と考えられる。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治療を含むDCS療法は、次の標準治療として最も有望な治療法であると思われる。現在、多施設共同ランダム化比較第III相試験を開始、症例集積中である。

F. 研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

別紙参照。

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

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 安井久晃 施設名 国立病院機構 京都医療センター

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ランダム化比較第III相試験が、H24年4月3日より開始された。

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12例を登録した。

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。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）

1. 論文発表

「HER2に対する抗体薬」安井久晃、新臨床腫瘍学（改訂第3版）p304-307

2. 学会発表

第10回日本臨床腫瘍学会学術集会（2012年7月26-28日）「Efficacy and safety of S-1 combined with weekly cisplatin for metastatic gastric cancer.」村上隆英、安井久晃、岡崎俊介

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

黒川 幸典

施設名

大阪大学

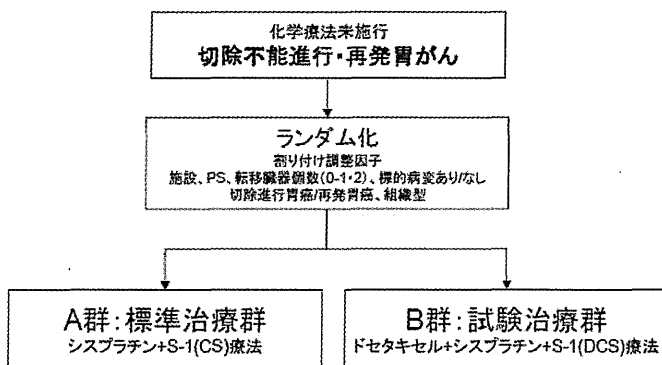
研究要旨

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。また、分化型腺癌と未分化型腺癌でDCS療法のCS療法に対する上乗せ延命効果に違いがあるかどうかの探索的仮説の検討も行う。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法



C. 研究結果

現在登録中。

D. 考察

現在登録中。

E. 結論

現在登録中。

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

(\*equally contributed first author) Imamura H\*, Kurokawa Y\*, Tsujinaka T, Inoue K, Kimura Y, Iijima S, Shimokawa T, Furukawa H. Intraoperative versus extended antimicrobial prophylaxis after gastric cancer surgery: a phase 3, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 12:381-387, 2012

2. 学会発表

Survival impact of HER2 status in patients with gastric cancer: A multicenter large-scale study in Japan. Sep 2012, ESMO Congress (Vienna)

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・再発胃癌に対する個別化治療に関する研究

研究分担者 大阪府立成人病センター 臨床腫瘍科 副部長 杉本直俊

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。近年では、このCS療法の効果をさらに向上することを目的に、ドセタキセルを併用したDCS療法の有用性が示唆されている。本研究は、現在の標準治療であるCS療法に対して試験治療であるDCS療法の優越性を検証する第III相比較試験である。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ことも目的としている。

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。

(目的)

Primary endpoint:全生存期間、

key secondary endpoint: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

(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

本試験は開始され、登録集積中である。当施設も1例登録した。

D. 考察

E. 結論

現在は、胃癌治療においてHer2陽性胃癌という存在が明らかに成り、それによって治療方法を変えることの必要性も証明されている。このように、癌の性状、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、大変有意義であると考えられる。

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下記する。

杉本直俊、他：切除不能胃癌における Second-line 化学療法としての S-1 Based Sequential Chemotherapy の有用性. 癌と化学療法 36 : 417-424 , 2009

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下記する。

1. Kazumasa Fujitani, Naotoshi Sugimoto et al.  
A randomized phase II trial of S1 plus irinotecan versus S1 plus paclitaxel in advanced gastric cancer as a first-line treatment (OGSG0402). ASCO 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium (San Francisco) 2009.1.15-17 Oral presentation
2. 杉本直俊、他：支持療法の進歩により、S-1+シスプラチン併用療法（SP療法）はより認容性が向上した 第84回日本胃癌学会総会ポスターセッション
3. 杉本直俊、他：進行胃癌に対するFU系+白金製剤併用療法の治療効果はサブタイプ毎に異なるか？ 第50回日本癌治療学会総会 パネルディスカッション

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 奥野 達哉

施設名 神戸大学 消化器内科

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。本研究班は胃がんに対する個別化治療に関する研究であり、同様の上部消化器癌疾患である食道癌放射線化学療法患者において、患者遺伝子多型や、治療中の患者個々の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更に検討することとした。

B. 研究方法

説明の後、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。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、血液からのDNA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が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'-T SUTR 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 I I/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Stage I-IV食道癌放射線化学療法患者において、VEGF遺伝子-634C/G遺伝子型は、治療効果が高く、予後予測が可能である事を見出した。(Int J Med Sci. 2012;9(10):833-7.)

D. 考察

既報の如く、食道癌放射線化学療法患者においては、複数遺伝子型の組み合わせで、患者予後予測が可能になり治療の個別化が可能になると考えた。

E. 結論

VEGF遺伝子-634C/G遺伝子型は、予後が良い可能性が高く、予後予測が可能である事を見出した。

F. 研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

VEGF -634C/G genotype is predictive of long-term survival after treatment with a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma. Tamura T, Kuwahara A, Yamamori M, Nishiguchi K, Nakamura T, Okuno T, Miki I, Manabe Y, Sakaeda T. (Int J Med Sci. 2012;9(10):833-7.)

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

研究分担者氏名 筒井秀作

施設名 市立伊丹病院

研究要旨

切除不能進行・再発胃癌患者に対する、ドセタキセル+シスプラチン+S-1併用療法  
のS-1+シスプラチン併用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)を試験治とし、  
標準値量であるS-1+シスプラチン療法(CS療法)に対する  
優越性をランダム化比較にて検証する。

B. 研究方法

DCS療法のCS療法に対する優越性をPrimary endpoint:生  
存期間、Key secondary endpoint: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、secondary endp  
oints:無象悪生存期間、奏功割合、用量強度、有害事  
象発生割合、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・奏功割合を指標にランダム  
化比較試験を行う。

(倫理面への配慮)

本臨床研究に係る研究者は「ヘルシンキ宣言」およ  
び「臨床研究に関する倫理指針」に従って試験を実施す  
る。

C. 研究結果

現在研究は進行中である。

D. 考察

現在研究は進行中である。

E. 結論

現在研究は進行中である。

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

Endoscopy. 2012 Dec;44(12):1139-48.

Esophageal submucosal dissection under steady  
pressure automatically controlled endoscopy (SPACE): a  
randomized preclinical trial.

Nakajima K, Tsutsui S, et al.

Hepatol Res. 2013 Mar;43(3):238-48.

Adiponectin negatively correlates with alcoholic and non-  
alcoholic liver dysfunction: Health check-up study of  
Japanese men.

Hamano M,, Tsutsui S et al.

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012 Apr  
15;302(8):G773-80.

Protective role of adiponectin against ethanol-induced  
gastric injury in mice.

Yamamoto S,, Tsutsui S et al.

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・再発胃がんに対する個別化治療に関する研究

研究分担者氏名 中森 幹人

施設名 和歌山県立医科大学外科学第2講座

研究要旨

切除不能進行・再発胃がんに対する腫瘍微小環境の観点から、新たな治療開発のための基礎的・臨床的研究を行った。

A. 研究目的

胃がんの外科切除標本から、腫瘍微小環境理論に基づく分子の同定ならびにその臨床病理学的データとの相関を見出すこと、ならびに、その分子を応用した新しい治療戦略の開発を研究目的とした。

B. 研究方法

胃がんの外科切除標本を、腫瘍微小環境において発現の報告されている分子に対する抗体を用いて免疫組織学的染色を行い、臨床病理学的データとの相関を調べた。

また、これらの分子が、腫瘍免疫療法、ウイルス療法に適用可能か否かについても基礎的実験を行った。

（倫理面への配慮）

外科切除標本に使用に関しては症例より同意を得ており、また、包括同意としての文書も交わしている。

C. 研究結果

腫瘍におけるオートファジーの誘導や、腫瘍微小環境におけるthrombospondin-1の発現と胃がんの予後に関連が認められた。

また、thrombospondin-1を発現する腫瘍溶解型ヘルペスウイルスの作成に成功し、マウス治療モデルにおいて、その効果を確認した。

D. 考察

切除不能・進行再発胃がんに対する新規治療特に、個別化治療に向けて、症例個々より得られるサンプルをいかに活用するかが極めて重要と考える。

E. 結論

切除不能・進行再発胃がんに対する新規治療開発は胃がん症例個々の分子生物学的特徴に十分留意すべきである。

F. 研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

Tsuji T, Nakamori M, Iwahashi M, Nakamura M, Ojima T, Iida T, Katsuda M, Hayata K, Ino Y, Todo T, Yamaue H:

An armed oncolytic herpes simplex virus expressing thrombospondin-1 has an enhanced in vivo antitumor effect against human gastric cancer.

Int J Cancer. 2013 Jan 15;132(2):485-94.

2. 学会発表

(1)中森幹人, 辻 俊明, 岩橋 誠, 中村公紀, 尾島敏康, 飯田 武, 勝田将裕, 松村修一, 早田啓治, 谷 眞至, 川井 学, 瀧藤克也, 山上裕機:

固形癌の環境破壊機能を有する腫瘍溶解ウイルス製剤の開発。

第112回日本外科学会, 2012. 4, 幕張

(2)中村公紀, 岩橋 誠, 中森幹人, 尾島敏康, 勝田将裕, 飯田 武, 辻 俊明, 早田啓治, 松村修一, 川井 学, 谷 眞至, 瀧藤克也, 山上裕機:

胃癌に対する脾門リンパ節転移の予測因子と郭清の意義。

第112回日本外科学会, 2012. 4, 幕張

(3)早田啓治, 岩橋 誠, 尾島敏康, 勝田将裕, 飯田 武, 中森幹人, 中村公紀, 上田健太郎, 宮澤基樹, 辻 俊明, 川井 学, 谷 眞至, 瀧藤克也, 山上裕機: 癌微小環境で産生される炎症性サイトカインIL-17を標的とした新規腫瘍免疫療法の開発。

第112回日本外科学会, 2012. 4, 幕張

(4)松村修一, 中森幹人, 岩橋 誠, 中村公紀, 尾島敏康, 飯田 武, 勝田将裕, 辻 俊明, 早田啓治, 山上裕機:

胃癌におけるBeclin-1の発現とオートファジー誘導に関する基礎的・臨床的検討。

- 第112回日本外科学会, 2012. 4, 幕張
- (5) 辻 俊明, 岩橋 誠, 中森幹人, 中村公紀,  
尾島敏康, 勝田将裕, 飯田 武, 早田啓治,  
松村修一, 山口俊介, 谷 眞至, 川井 学,  
瀧藤克也, 山上裕機:  
CY陽性単独の非治癒切除胃癌症例の臨床病理学的検討.  
第112回日本外科学会, 2012. 4, 幕張
- (6) 早田啓治, 岩橋 誠, 尾島敏康, 勝田将裕,  
飯田 武, 中森幹人, 中村公紀, 宮澤基樹,  
辻 俊明, 上田健太郎, 山上裕機:  
癌微小環境で産生される炎症性サイトカインIL-17  
の制御は腫瘍浸潤リンパ球の細胞傷害活性を  
増強する.  
第33回癌免疫外科研究会, 2012. 5, 横浜
- (7) 中森幹人, 岩橋 誠, 辻 俊明, 松村修一,  
中村公紀, 尾島敏康, 飯田 武, 勝田将裕,  
早田啓治, 山上裕機:  
消化器癌に対する機能付加型ウイルス製剤の基礎的研  
究開発.  
第67回日本消化器外科学会, 2012. 7, 富山
- (8) 辻 俊明, 岩橋 誠, 中森幹人, 中村公紀,  
尾島敏康, 飯田 武, 勝田将裕, 早田啓治,  
松村修一, 山上裕機:  
審査腹腔鏡による胃癌腹膜播種診断と治療成績.  
第67回日本消化器外科学会, 2012. 7, 富山
- (9) 竹内昭博, 中村公紀, 飯田 武, 岩橋 誠,  
中森幹人, 尾島敏康, 勝田将裕, 辻 俊明,  
松村修一, 山上裕機:  
CDDP投与を契機にSIADHを発症した進行胃癌の2例.  
第67回日本消化器外科学会, 2012. 7, 富山
- (10) 中村公紀, 岩橋 誠, 中森幹人, 尾島敏康,  
勝田将裕, 飯田 武, 辻 俊明, 松村修一,  
瀧藤克也, 山上裕機:  
超音波内視鏡は胃癌の術前診断に有用か?—1044例か  
らの解析—  
第67回日本消化器外科学会, 2012. 7, 富山
- (11) 尾島敏康, 瀧藤克也, 中村公紀, 岩橋 誠,  
中森幹人, 勝田将裕, 飯田 武, 山上裕機:  
胃ESDに伴う合併症の解析.  
第84回日本消化器内視鏡学会, 2012. 10,  
神戸
- (12) Mikihiro Nakamori, Makoto Iwahashi, Toshiaki Tsu  
ji, Shuichi Matsumura, Toshiyasu Ojima, Takeshi Iida,  
Masaki Nakamura, Masahiro Katsuda, Keiji Hayata, Yasu  
shi Ino, Tomoki Todo, Hiroki Yamaue:  
Therapeutic enhancement via an armed oncolytic  
herpes simplex virus expressing thrombospondin-1  
for human gastric cancer.  
The 71<sup>st</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Asso  
ciation, 2012. 9, Sapporo
- (13) Shuichi Matsumura, Mikihiro Nakamori, Makoto I  
wahashi, Masaki Nakamura, Toshiyasu Ojima, Takeshi  
Iida, Masahiro Katsuda, Toshiaki Tsuji, Keiji Haya  
ta, Hiroki Yamaue:  
The relationship between expression of Beclin-1 an  
d autophagy in human gastric cancer.  
The 71<sup>st</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Asso  
ciation, 2012. 9, Sapporo
- (14) Toshiyasu Ojima, Makoto Iwahashi, Mikihiro Nak  
amori, Masaki Nakamura, Masahiro Katsuda, Takeshi I  
ida, Keiji Hayata, Teiji Naka, Toshiaki Tsuji,  
Shuichi Matsumura, Tomoya Kato, Kentaro Ueda,  
Hiroki Yamaue:  
Association of allogeneic blood transfusions and l  
ong-term survival of gastric cancer patients.  
The 71<sup>st</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Asso  
ciation, 2012. 9, Sapporo
- 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・再発胃癌に対する個別化治療に関する研究

研究分担者氏名 仁科智裕

施設名 四国がんセンター

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+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。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検索。
- 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の上乗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) 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（JCOG1013）のプロトコール作成に参画する。
- 2) JCOG1013の症例登録を行う。

（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う。

#### C. 研究結果

- 1) 24年度はJCOG1013試験への登録2例行なった。

#### 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、JCOG1013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. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 大津敦、仁科智裕、他. 新しいシグナル伝達阻害剤、がん分子標的治療、10(2):90-100, 2012.
2. Tsushima T, Nishina T, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. *Oncologist*. 17(9):1163-70, 2012.
3. 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*. 15(3):313-22, 2012.
4. Tsuji Y, Nishina T, et al. First-line sunitinib plus FOLFIRI in Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer: A phase II study. *Cancer Science*. 103(8):1502-7, 2012.
5. Iwasa S, Nishina T, et al. 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.
6. Yoshino T, Nishina T, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 13(10):993-1001, 2012.
7. Yamaguchi K, Nishina T, et al. Efficacy and saf

ety 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 [Epub ahead of print]

8. 仁科智裕、Question1高度肥満患者の抗がん剤用量をどう決めるか? Question2シスプラチンを含んだレジメンにおける腎障害軽減のための補液量・前投薬などは? Question3抗EGFR抗体薬使用時の低マグネシウム血症のマネジメントは?、消化器がん化学療法レジメンブック、216-221、2012、日本医事新報社、東京

9. Bando H, Nishina T, et al. Clinical Outcome of Japanese Metastatic Colorectal Cancer Patients Harboring the KRAS p.G13D Mutation Treated with Cetuximab + Irinotecan. Jpn J Clin Oncol. 42(12):1146-51, 2012.

## 2. 学会発表

1. Muro K, Nishina T, et al. A phase II study of tivantinib monotherapy in patients with previously treated advanced or recurrent gastric cancer. ASCOシカゴ. 2012.

2. Ueda S, Nishina T, et al. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial. ASCOシカゴ. 2012.

3. 松本俊彦、仁科智裕、他. 5-FU/CDDP併用療法 (FP療法) に抵抗性の食道癌に対するDocetaxel単剤療法の治療成績の検討. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. 大阪. 2012.

4. 小暮友毅、仁科智裕、他. 消化器癌におけるS-1使用患者に対するアクティブアセスメントの試み. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. 大阪. 2012.

5. 仁科智裕. 胃癌における抗EGFR療法の臨床開発. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. 大阪. 2012.

6. 小暮友毅、仁科智裕、他. 消化器癌におけるS-1使用患者に対するアクティブアセスメントの試み. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. 大阪. 2012.

7. Nishina T, et al. Final analysis of randomized phase III study WJOG4007 comparing irinotecan (CPT-11) with weekly paclitaxel (wPTX) in advanced gastric cancer (AGC) refractory to chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP). ESMO .ウイーン. 2012.

8. Shinozaki E, Nishina T, et al. Clinical outcome of cetuximab for metastatic colorectal cancer patients harboring KRAS codon61, KRAS codon146, BRAF, NRAS or PIK3CA mutations. ESMOウイーン. 2012.

9. 仁科智裕. がん薬物療法の個別化医療の現況と展望—

医師の立場から—. 第66回国立病院総合医学会. 神戸. 2012.

## 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

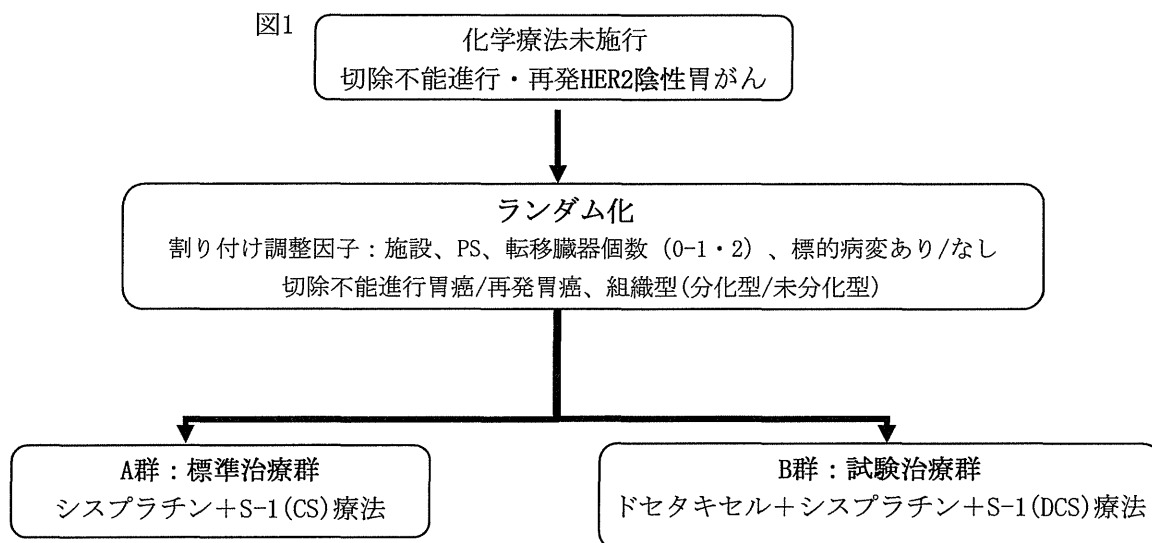
研究分担者氏名 平島詳典

施設名 大分大学医学部腫瘍内科学講座

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

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

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。当院からの予定登録患者は3名で、試験全体の予定登録患者数は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。若干の不適格、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2月18日現在、当院から2名登録され、そのどちらもCS群に割り当てられて治療を行っている。

#### 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. Hirashima Y, Shirao K. Predicting drug efficacy-fluorinated pyrimidines (fluorouracil, s-1 and capecitabine). Gan To Kagaku Ryoho. 2012 Nov;39 (11):1603-1607.

##### 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

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
堀田 洋介	Q&A 進行胃癌でパクリタキセル不応後のドセタキセル、またはドセタキセル不応後のパクリタキセル投与は意味があるのか？	室 圭	消化器がん化学療法レジメ ンブック	日本医事 新報社	東京	2012	224-226
安井久晃	HER2に対する抗体薬	日本臨床腫 瘍学会	新臨床腫瘍学(改訂第3版)	南江堂	東京	2012	304-307
仁科智裕	Question1高度肥満患者の抗がん剤用量をどう決めるか？ Question2シスプラチンを含んだレジメンにおける腎障害軽減のための補液量・前投薬などは？ Question3抗EGFR抗体薬使用時の低マグネシウム血症のマネジメントは？	室圭	消化器がん化学療法レジメ ンブック	日本医事 新報社	東京	2012	216-221

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshida S, Matsumoto K, Arao T, Taniguchi H, Goto I, Hanafusa T, Nishio K, <b>Yamada Y</b>	Gene amplification of ribosomal protein S6 kinase-1 and -2 in gastric cancer	Anticancer Res	33	469-476	2013
Kawakami H, Okamoto I, Arao T, Okamoto W, Matsumoto K, Taniguchi H, Kuwata K, Yamaguchi H, Nishio K, Nakagawa K, <b>Yamada Y</b>	MET amplification as a potential therapeutic target in gastric cancer	Oncotarget	4	4-17	2013
Satoh T, <b>Yamada Y</b> , Muro K, Hayashi H, Shimada Y, <b>Takahari D</b> , <b>Taku K</b> , Nakajima TE, Shi X, Brown KH, <b>Boku N</b> .	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	69	439-446	2012