

201332025A

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野)

腹腔内転移癌を対象としたHB-EGFを分子標的とする  
がん治療薬BK-UMの第2相試験に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩本 亮

平成26(2014)年4月

## 目 次

I. 総括研究報告	
腹腔内転移癌を対象としたHB-EGFを分子標的とするがん治療薬BK-UM の第2相試験に関する研究 岩本 亮	1
II. 分担研究報告	
1. ハムスター及びマウスを用いたHB-EGF毒性に関する研究および胃癌に おけるHB-EGF発現レベルに関する研究 岩本 亮	7
2. ハムスターを用いたHB-EGF毒性に関する研究 目加田 英輔	9
3. 医師主導治験実施における支援体制構築に関する研究 澤 芳樹	11
4. CTによる腹腔内転移癌の画像評価方法に関する研究 富山 憲幸	13
5. 腹膜播種を有する胃癌を対象とした、HB-EGF特異的抑制剤BK-UMと シスプラチン及びTS-1併用療法の第II相臨床試験および、その 事前調査について 沖 英次、前原 喜彦	15
6. 胃がんにおける非臨床試験および臨床研究に関する研究 宮本 新吾	19
7. 胃がんにおける非臨床試験および臨床研究に関する研究 山下 裕一	21
8. 新規がん治療臨床開発の試験デザインと実施体制に関する研究 長村 文孝	23
9. 胃癌におけるHB-EGFの発現に関する研究 篠崎 大	25
10. 難治性がんに対するHB-EGF抑制分子標的薬の開発研究 安井 寛	27
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	29
IV. 研究成果の刊行物・別刷	31

# Ⅰ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野）  
総括研究報告書

腹腔内転移癌を対象としたHB-EGFを分子標的とするがん治療薬BK-UMの  
第2相試験に関する研究

研究代表者 岩本亮 大阪大学微生物病研究所 准教授

研究要旨：腹腔内転移胃癌を対象としたBK-UM腹腔内投与第2相試験を実施するために必要な臨床研究、非臨床試験、プロトコルの検討・立案を行った。また、それらの知見をもとに、PMDA 薬事戦略相談を実施した。薬事戦略相談において、治験実施前に必要な非臨床試験に関する充足性の確認が終了したので、平成26年度からの治験開始に向けて大きく前進することができた。

研究分担者

目加田英輔 大阪大学微生物病研究所・教授  
澤 芳樹 大阪大学医学系研究科・教授  
富山 憲幸 大阪大学医学系研究科・教授  
沖 英次 九州大学・講師  
前原 喜彦 九州大学・教授  
宮本 新吾 福岡大学・教授  
山下 裕一 福岡大学・教授  
長村 文孝 東京大学医科学研究所・教授  
篠崎 大 東京大学医科学研究所・准教授  
安井 寛 東京大学医科学研究所・特任講師

A. 研究目的

本研究課題の目的は、有効な治療法がない腹腔内転移を来した進行癌を対象に、開発中の分子標的薬BK-UMの第2相臨床試験を医師主導治験として実施し、その有効性を確認すると同時に、日本発の癌治療薬としてBK-UMの実用化を推進することである。また、BK-UMの臨床開発、第2相試験実施を通じて、我が国研究機関における創薬開発の基盤整備、人材育成を副次的目的とする。

B. 研究方法

第2相試験実施に向けて、以下の事項を実施した。

1. 非臨床試験の実施

- 1) 毒性試験：ハムスター雄での単回腹腔内投与毒性試験をGLPにて実施。（分担：目加田、岩本）
- 2) 生殖発生毒性試験：ハムスターで実施するための投与経路検討試験を実施。（分担：目加田、岩本）
- 3) 薬理薬効試験：BK-UMとS-1併用投与の有効性試験を実施。（分担：宮本）

- 4) 薬理薬効試験：BK-UMとシスプラチン併用投与の有効性試験を実施。（分担：宮本）
- 5) 安全性薬理試験：シスプラチン、S-1、BK-UM3剤による安全性薬理試験をヒト型HB-EGFマウスで実施。（分担：岩本）

2. 臨床研究の実施

- 1) プロトコル検討のために必要な情報として、単施設における77例の切除不能胃癌の症例と予後調査を行った。（分担：沖、前原）
- 2) 胃癌腹腔内転移症例におけるHB-EGF発現を解析するために、過去の症例から試料を抽出し、HB-EGFの発現レベルをRT-PCRで測定した。（分担：岩本、宮本、沖、篠崎）

3. プロトコルの検討・推進会議

- 1) 治験担当予定医師らによる推進会議を実施し、治験実施に必要な非臨床試験、プロトコルの概要、対象症例数の検討を行った。（分担：宮本、沖、山下、前原、長村、篠崎）
- 2) 参加施設の治験実施体制、規制当局との薬事戦略相談の内容、今後必要な資金、等についての検討を行った。（分担：澤、目加田、岩本）

4. PMDA 薬事戦略相談の実施

対面助言を実施し、1) 非臨床試験の充足性、および2) 臨床試験計画について、PMDAの意見を確認した。（分担：澤、目加田、岩本、宮本、沖）

5. 治験実施体制の整備

- 1) CTによる腹腔内転移癌の画像評価方法に関して、複数の画像評価用コンピュータ端末を

ネットワークに接続し、これらの CT 画像にアクセスして画像表示やサイズ計測が適切に行えるか検討した。また、複数の評価者（放射線診断医）が同じ病変を独立に計測し、評価者間で計測値がどの程度一致するか調べた。

（分担：富山）

2) 治験実施計画書を立案する前に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）への薬事戦略相談事前面談及び対面助言を受け、非臨床試験の充足性の確認、試験デザインについての確認を行った。（分担：澤）

3) 医師主導治験を実施するために必要な手順書が各施設で備わっているかを確認した。

（分担：澤、長村、安井）

（倫理面への配慮）

治験実施計画書策定にあたっては、薬事法及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連通知を遵守して実施する。また、本研究に関する臨床研究あるいは非臨床試験は、各研究機関内の IRB への申請を行い、実施する。動物実験に関しては「動物の保護および管理に関する法律」（昭和 48 年法律第 105 号）および「実験動物の飼育及び保管に関する基準」（昭和 55 年総理府公示第 6 号）の法律および基準の他、「大学等における実験動物について」（文部科学省国際学術局長通知、文学情第 141 号）の通知を踏まえつつ、動物実験が有効かつ適切に行われるよう配慮する。

## C. 研究結果

### 1. 非臨床試験

1) 毒性試験:ハムスター雄での単回腹腔内投与毒性試験を実施した。その結果、すでに完了しているハムスター雌での単回腹腔内投与毒性試験と同様の結果が得られたことから、性差による毒性に大きな違いがないことが示唆された。今後引き続き反復毒性試験を実施し、性差による毒性の差違を検討する。

2) 生殖発生毒性試験:ハムスターで実施するための投与経路検討試験を実施し、静脈内投与が実施可能であると判断した。

3) 薬理薬効試験:BK-UM と S-1 併用投与の有効性試験を実施し、併用による相乗効果が認められた。

4) 薬理薬効試験:BK-UM とシスプラチン併用投与の有効性試験を実施し、併用による相乗効果が認められた。

5) 安全性薬理試験:シスプラチン、S-1、BK-UM 3 剤による安全性薬理試験をヒト型 HB-

EGF マウスで実施した。その結果、シスプラチン、S-1 併用群に比較して、シスプラチン、S-1、BK-UM 3 剤併用群は毒性が高まる可能性が示唆された。今後引き続き検討する。

### 2. 臨床研究

1) 切除不能胃癌の症例と予後調査: (1) 平均年齢は 64.6 歳 (32 歳~86 歳)、男性/女性 53/24 例、組織型は高/中/低分化型腺癌/印環細胞癌/粘液癌/不明: 2/17/47/2/1、化学療法開始前の進行度は、stage I B/III B/III C/IV: 1/4/1/71 であった。1st line として用いた化学療法は、TS-1/CDDP 27 例、TS-1/DOC 20 例、TS-1 単剤 17 例、

Capecitabine+CDDP(+Harceptin) 6 例、PTX 単剤 6 例、UFT+PSK 1 例であった。(2) 非治癒因子は延べ数で、他臓器直接浸潤/領域リンパ節以外のリンパ節転移/遠隔転移 (肝転移含む)/腹膜播種 (細胞診陽性含む): 5/2/1/13 例 (CS 群)、12/23/28/21 例 (CTx 群) であり、非治癒因子数は 1/2/3/4: 19/1/0/0 (CS 群)、30/18/8/1 (CTx 群) であった。(3) 単施設での初回治療時切除不能胃癌の 1 年生存率は 54%、3 年生存率は 28% であった。そのうち腹膜播種をもった症例の 1 年生存率は 42% であった。3 年生存率は 8% であった。

2) 胃癌腹腔内転移症例における HB-EGF 発現解析: パラフィン切片より mRNA を回収し、RT-PCR によって発現レベルを調べた。その結果、多くの症例で、比較として用いた卵巣癌症例よりも高い HB-EGF の発現が認められた。

### 3. プロトコルの検討・推進会議

1) 既存の報告されている文献、あるいは学会及び研究会に参加あるいは発表し、プロトコルの内容について情報を収集した。

2) 治験担当医師らによる推進会議を計 5 回実施した。これにより、治験実施に必要な非臨床試験、プロトコルの概要、対象症例数、参加施設の治験実施体制、規制当局との薬事戦略相談の内容、今後必要な資金、等について検討を行った。各参加機関の役割・業務分担を決定した。

3) 治験実施計画書概要案を作成した。

4) 治験薬概要書の改訂を行った。

5) コンパニオン診断薬の開発を行うために、医薬基盤研究所創薬支援戦略室に支援を申し込み、必要な助言を得ると同時に、今後の進め方について検討した。

#### 4. PMDA 薬事戦略相談

- 1) 対面助言のための事前面談を 2013/10/11 に実施、胃癌第2相試験実施に必要な非臨床試験、および臨床試験計画について、PMDA と意見交換を行った。
- 2) 対面助言実施：2014/1/27 に対面助言実施し、非臨床試験の充足性、および臨床試験計画について、PMDA の意見を確認した。

#### 5. 治験実施体制の整備

- 1) 医師主導治験の体制について、必要な手順書がそろっていることを確認した。しかし施設によっては実施段階で何らかの改訂が必要であること、あるいは多施設の場合に全国的に1つの雛形等による標準化の必要性が、今後の検討事項として抽出された。
- 2) CTによる腹腔内転移癌の画像評価方法に関して、複数のコンピュータと画像情報記録用ハードディスクから成る画像評価システムの構築を行った。画像情報記録用ハードディスクに保存されたテスト用画像を画像評価用コンピュータで表示できること、また病変の計測が可能であることを確認した。これにより、全国の施設からの画像受け入れ準備が整った。

#### D. 考察

1. 腹膜播種を持つ症例の予後は不良であったが、化学療法後に播種陰性となり、切除可能となる場合もある。化学療法後の胃切除術は、比較的安全に施行できると考えられた。
2. BK-UM と Cisplatin との併用治療に、有意な抗腫瘍効果が期待される。播種性の胃癌モデルについても著明な抗腫瘍効果が期待できる。本邦における進行胃癌における標準治療は S1 及び Cisplatin との併用療法が最も予後改善に寄与すると思われるが、今後さらに検討する。
3. BK-UM の腹腔内単回投与における毒性に雌雄差がなかったことから、卵巣癌で実施した第1相試験における推奨投与量で本試験も実施できる可能性が高まった。
4. 医師主導治験の実施体制は概ね整備されていることが確認され、26年度からの治験実施が十分可能であると判断された。

#### E. 結論

胃癌の腹腔内転移症例を対象にした BK-UM の第2相試験の平成26年度開始に向けて、実施に必要な準備を順調に進めることができた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Takemura T, Yoshida Y, Kiso S, Kizu T, Furuta K, Ezaki H, Hamano M, Egawa M, Chatani N, Kamada Y, Imai Y, Higashiyama S, Iwamoto R, Mekada E, Takehara T. Conditional loss of heparin-binding EGF-like growth factor results in enhanced liver fibrosis after bile duct ligation in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* (2013) 437:185-191.
- 2) Odintsova E, van Niel G, Conjeaud H, Raposo G, Iwamoto R, Mekada E, Berditchevski F. Metastasis Suppressor Tetraspanin CD82/KAI1 Regulates Ubiquitylation of Epidermal Growth Factor Receptor. *J Biol Chem.* (2013)288:26323-26334.
- 3) Moribe H, Mekada E. Co-occurrence of tetraspanin and ROS generators: Conservation in protein cross-linking and other developmental processes. *Worm.* (2013) 2:e23415.
- 4) Yotsumoto F, Tokunaga E, Maehara Y, Yamada H, Nakajima K, Nam SO, Miyata K, Koyanagi M, Doi K, Shirasawa S, Kuroki M, Miyamoto S. Molecular Hierarchy of Heparin-Binding EGR-like Growth Factor-Regulated Angiogenesis in Triple-Negative Breast Cancer. *Molecular Cancer Research*, 2013, 11(5):506-517.
- 5) Kato T, Miyata K, Sonobe M, Yamashita S, Tamano M, Miura K, Kanai Y, Miyamoto S, Sakuma T, Yamamoto T, Inui M, Kikusui T, Asahara H, Takada S. Production of Sry knockout mouse using TALEN via oocyte injection. *Scientific Reports*, 2013, 3:3136 (DOI: 10. 1038).
- 6) Sawayama H, Ishimoto T, Watanabe M, Yoshida N, Sugihara H, Kurashige J, Hirashima K, Iwatsuki M, Baba Y, Oki E, Morita M, Shiose Y, Baba H: Small Molecule Agonists of PPAR-gamma Exert Therapeutic Effects in Esophageal Cancer. *Cancer Res.* 2014. 74: 575-585
- 7) Tuul M, Kitao H, Iimori M, Matsuoka K, Kiyonari S, Saeki H, Oki E, Morita M, Maehara Y: Rad9, Rad17, TopBP1 and claspin play essential roles in heat-induced activation of ATR kinase and heat tolerance. *PLoS One.* 2013. 8: e55361
- 8) Tokunaga E, Hisamatsu Y, Taketani K,

- Yamashita N, Akiyoshi S, Okada S, Tanaka K, Saeki H, Okai E, Aishima S, Oda Y, Morita M, Maehara Y: Differential impact of the expression of the androgen receptor by age in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Med*. 2013. 2: 763-773,
- 9) Okai E, Sakaguchi Y, Ohgaki K, Saeki H, Ikegami T, Minami K, Yamashita Y, Toh Y, Soejima Y, Ando K, Mimori K, Watanabe M, Sugimachi K, Uchiyama H, Yoshizumi T, Kawanaka H, Morita M, Ikeda T, Maehara Y: Totally laparoscopic distal gastrectomy for elderly patients with gastric cancer. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013. 104(9): 290-298
- 10) Okai E, Emi Y, Akagi Y, Tokunaga S, Sadanaga N, Tanaka T, Ogata Y, Saeki H, Kakeji Y, Baba H, Nishimaki T, Natsugoe S, Shirouzu K, Maehara Y: Phase II trial of alternating mFOLFOX6 and FOLFIRI regimens in the first-line treatment for unresectable or metastatic colorectal cancer (KSCC0701). *Oncology*. 2013. 84: 233-239
- 11) Nakashima Y, Yoshinaga K, Kitao H, Ando K, Kimura Y, Saeki H, Okai E, Morita M, Kakeji Y, Hirahashi M, Oda Y, Maehara Y: Podoplanin is expressed at the invasive front of esophageal squamous cell carcinomas and is involved in collective cell invasion. *Cancer Sci*. 2013. 104: 1718-1725
- 12) Sasaki T, Kuniyasu H, Luo Y, Kitayoshi M, Tanabe E, Kato D, Shinya S, Fujii K, Ohmori H, Yamashita Y; AKT Activation and Telomerase Reverse Transcriptase Expression are Concurrently Associated with Prognosis of Gastric Cancer, *Pathobiology* 2014;81:36-41.
- 13) Miyake T, Nimura S, Hamada Y, Nabeshima K, Shinohara T, Tanaka S, Yamashita Y, Takeshita M, Iwasaki H; MK-1 Expression in Gastric Carcinoma with Liver Metastasis, *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2013;43:377-382.
- 14) Hashimoto T, Arai K, Yamashita Y, Iwasaki Y, Hishima T; Characteristics of intramural metastasis in gastric cancer, *Gastric Cancer* 2013; 16:537-542.
- 15) Mae H, Ooi J, Takahashi S, Kato S, Kawakita T, Ebihara Y, Tsuji K, Nagamura F, Echizen H, Tojo A. Acute kidney injury after myeloablative cord blood transplantation in adults: the efficacy of strict monitoring of vancomycin serum trough concentrations. *Transplant Infect Dis*. 2013. 15:181-186
- 16) Yamaguchi K, Yamaguchi R, Takahashi N, Ikenoue T, Fujii T, Shinozaki M, Tsurita G, Hata K, Niida A, Imoto S, Miyano S, Nakamura Y, Furukawa Y. Overexpression of Cohesion Establishment Factor DSCC1 through E2F in Colorectal Cancer. *PLoS ONE*. 2014. 9: e85750
2. 学会発表
- 1) 宮田康平、四元房典、南 星旭、宮本新吾. CD36 による卵巣癌標的分子 heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor の発現制御機構. 第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会. 札幌 平成 25 年 5 月 10~12 日
- 2) 南 星旭、四元房典、宮田康平、八木裕史、小林裕明、高野忠夫、大槻健郎、加藤聖子、八重樫伸夫、宮本新吾. 卵巣がん治療標的分子 HB-EGF の化学療法反応性予測バイオマーカーとしての意義. 第 12 回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会. 奈良. 平成 25 年 7 月 5~6 日
- 3) 宮田康平、南 星旭、四元房典、黒木政秀、目加田英輔、宮本新吾. micro RNA array を用いた HB-EGF 標的治療反応性の血中マーカーの検索. 第 12 回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会. 奈良. 平成 25 年 7 月 5~6 日
- 4) Kohei Miyata, Fusanori Yotsumoto, Sung Ouk Nam, Hiroshi Yagi, Hiroaki Kobayashi, Suzuki Fumihiko, Takeo Otsuki, Kiyoko Kato, Nobuo Yaegashi, Masahide Kuroki, Shingo Miyamoto. 卵巣がん患者における予後指標としての血中 HB-EGF の検討  
Study on serum HB-EGF as a prognostic biomarker in ovarian cancer patients. 第 72 回日本癌学会学術集会総会. 横浜. 平成 25 年 10 月 3~5 日
- 5) 南 星旭、四元房典、宮田康平、黒木政秀、宮本新吾. Amphiregulin は大腸癌の腫瘍形成における好氣的解糖系を制御する. 第 72 回日本癌学会学術集会総会. 横浜. 平成 25 年 10 月 3~5 日
- 6) 橋本竜哉、荒井邦佳、岩崎善毅、山下裕一; 「胃癌壁内転移における臨床病理学的特徴および予後についての検討」, 第113回日本外科学会定期学術集会 (福岡) H25. 4. 11-13
- 7) Shibata R, Nimura S, Hashimoto T, Miyake T, Hoshino S, Nabeshima K, Yamashita Y; HER2 EXPRESSION OF PRIMARY AND PAIRED RECURRENCE AND METASTATIC, IGCC 2013 10th INTERNATIONAL GASTRIC CANCER CONGRESS; Verona, Italy; 2013 June 19-22
- 8) Hashimoto T, Arai K, Yamashita Y, Iwasaki Y; INTRAMURAL METASTASIS IN

GASTRIC, IGCC 2013 10th INTERNATIONAL  
GASTRIC CANCER CONGRESS;  
Verona, Italy; 2013 June 19-22

- 9) 武野慎祐、橋本竜哉、柴田亮輔、榎研二、山名一平、星野誠一郎、谷村修、吉田陽一郎、佐々木隆光、山下裕一；「胃癌切除症例におけるmodified Glasgow prognostic Scoreの臨床応用への可能性」, 第68回日本消化器外科学会（宮崎）H25. 7. 17-19
- 10) 柴田亮輔、二村聡、鍋島一樹、三宅徹、橋本竜哉、山下裕一；「胃癌における原発巣と転移巣HER2発現状況の検討」, 第68回日本消化器外科学会（宮崎）H25. 7. 17-19
- 11) 橋本竜哉、柴田亮輔、松本芳子、山名一平、榎研二、武野慎祐、星野誠一郎、山下裕一；「当科での腹腔鏡補助下胃全摘術における再建の変遷と現状」, 第23回九州内視鏡下外科手術研究会（鹿児島）H25. 8. 24
- 12) 橋本竜哉、柴田亮輔、山名一平、榎研二、武野慎祐、星野誠一郎、山下裕一；「Linear staplerを用いた Roux en Y 再建法を安全に行うための導入法と手技の工夫」, 第26回日本内視鏡外科学会総会（福岡）H25. 11. 28-30
- 13) 長村文孝 細胞療法への臨床試験支援組織の取り組み～免疫療法を中心として 造血器腫瘍免疫療法研究会 名古屋 2013年8月24日
- 14) Nojima M, Aoki Y, Yasui H, Maruyama R, Yamamoto E, Asaoku H, Tokino T, Nagamura E, Ishida T, Imai K, Shinomura Y, Suzuki H. 多発性骨髄腫における LINE-1 異常低メチル化と臨床遺伝子学的特徴の相関 日本癌学会学 横浜 2013年10月3日
- 15) 大橋一輝、長村登紀子、長村文孝、東條有伸、宮村耕一、石川淳、森島泰雄、森毅彦、熱田由子、坂巻壽 Effect of graft sources on allo-SCT outcome in adults with CML in the era of Imatinib 日本血液学会 札幌 2013年10月11日
- 16) 須崎友紀, 岩崎幸司. 臨床研究の運営におけるプロジェクトマネジメントに関する知識及びスキルの活用状況に関する調査研究. 第34回日本臨床薬理学会、2013年12月4日、東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

特許出願「ポリペプチド及び抗腫瘍剤」  
発明者：目加田英輔、特願 2014-008675、  
出願日：2014/01/21

##### 2. 実用新案登録：なし

##### 3. その他：なし



## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野）  
腹腔内転移癌を対象としたHB-EGFを分子標的とするがん治療薬BK-UMの第2相試験  
分担研究報告書

ハムスター及びマウスを用いたHB-EGF毒性に関する研究および胃癌における  
HB-EGF発現レベルに関する研究

研究分担者 岩本亮 大阪大学微生物病研究所 准教授

研究要旨：平成26年度から開始予定の胃癌腹腔内転移症例を対象としたBK-UMの第2相試験実施にあたり、ハムスター雄での腹腔内単回毒性試験を実施した。また、ヒト型HB-EGF発現マウスを用いた安全性薬理試験、および胃癌におけるHB-EGF発現レベルに関する研究を行った。

#### A. 研究目的

本研究では、血中HB-EGF値が高値を示す胃癌の腹腔内転移症例を対象にしたBK-UMの第2相試験を実施し、有効な治療薬のない腹腔内転移癌に対して、HB-EGF特異的抑制剤の有効性を検証する臨床試験を実施することが最終ゴールである。そのために必要なGLPによる毒性試験を実施する。また、安全性薬理試験としてシスプラチン、S-1、BK-UM3剤併用試験を実施する。さらに、胃癌腹腔内転移症例におけるHB-EGF発現を解析する。

#### B. 研究方法

ハムスター雌を用いた腹腔内投与による毒性試験は、単回投与試験、反復投与試験のどちらもすでに完了している。そこで今年はハムスター雄を用いた腹腔内投与による単回および反復投与毒性試験について検討した。安全性薬理試験として、シスプラチン、S-1、BK-UM3剤をヒト型HB-EGFマウスに投与し、その安全性を検討した。胃癌腹腔内転移症例におけるHB-EGF発現解析：パラフィン切片よりmRNAを回収し、RT-PCRによって発現レベルを調べた。

#### C. 研究結果

1. ハムスター雄を用いた腹腔内投与による単回毒性試験を完了した。その結果、毒性において雌雄差は認められなかった。さらに、反復投与試験についても実施計画書を作成し、試験の準備まで行ったが、試験開始から終了まで6ヶ月必要であり、試験が会計年度をまたぐことになるので、反復毒性試験については平成26年度に実施することを決定した。

2. 安全性薬理試験：シスプラチン、S-1、BK-UM3剤による安全性薬理試験をヒト型HB-EGFマウスで実施した。その結果、シスプラチン、S-1併用群に比較して、シスプラチン、S-1、BK-UM3剤併用群は毒性が高まる可能性が示唆された。今後引き続き検討することとした。
3. 胃癌腹腔内転移症例におけるHB-EGF発現解析：パラフィン切片よりmRNAを回収し、RT-PCRによって発現レベルを調べた。その結果、多くの症例で、比較として用いた卵巣癌症例よりも高いHB-EGFの発現が認められた。

#### D. 考察

BK-UMの腹腔内単回投与における毒性に雌雄差がなかったことから、卵巣癌で実施した第1相試験における推奨投与量で本試験も実施できる可能性が高まった。一方、安全性薬理試験として実施したシスプラチン、S-1、BK-UM3剤併用群は毒性が高まる可能性が示唆された。今後はこの結果も踏まえて、第2相試験のプロトコル決定、PMDA対応を行っていきたい。

#### E. 結論

胃癌の腹腔内転移症例を対象にしたBK-UMの第2相試験の平成26年度開始に向けて、実施に必要な準備を順調に進めることができた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takemura T, Yoshida Y, Kiso S, Kizu T, Furuta K, Ezaki H, Hamano M, Egawa M, Chatani N, Kamada Y, Imai Y, Higashiyama S, Iwamoto R, Mekada E, Takehara T. Conditional loss of heparin-binding EGF-like growth factor results in enhanced liver fibrosis after bile duct ligation in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* (2013) 437:185-191.
- 2) Odintsova E, van Niel G, Conjeaud H, Raposo G, Iwamoto R, Mekada E, Berditchevski F. Metastasis Suppressor Tetraspanin CD82/KAI1 Regulates Ubiquitylation of Epidermal Growth Factor Receptor. *J Biol Chem.* (2013) 288:26323-26334.

2. 学会発表  
なし

#### 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  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野）  
腹腔内転移癌を対象としたHB-EGFを分子標的とするがん治療薬BK-UMの第2相試験  
分担研究報告書

ハムスターを用いたHB-EGF毒性に関する研究

研究分担者 目加田英輔 大阪大学微生物病研究所 教授

研究要旨：平成26年度から開始予定の胃癌腹腔内転移症例を対象としたBK-UMの第2相試験実施にあたり、ハムスター雄での腹腔内単回毒性試験を実施した。また、関係者による打ち合わせ会議を企画・開催し、プロジェクトの推進と進捗管理を行った。

A. 研究目的

本研究では、血中HB-EGF値が高値を示す胃癌の腹腔内転移症例を対象にしたBK-UMの第2相試験を実施し、有効な治療薬のない腹腔内転移癌に対して、HB-EGF特異的抑制剤の有効性を検証する臨床試験を実施することが最終ゴールである。なお、今回の治験で対象となる胃癌患者には男性および生殖が可能な女性が含まれるため、治験実施に必要な非臨床試験として、雄性動物に対する毒性試験を実施し、その毒性をすでに実施済みの雌性動物と比較する。

B. 研究方法

ハムスター雌を用いた腹腔内投与による毒性試験は、単回投与試験、反復投与試験のどちらもすでに完了している。そこで今年ハムスター雄を用いた腹腔内投与による単回および反復投与毒性試験について検討した。雌雄による毒性の差をできる限り厳密に比較するために、ハムスター雌での毒性試験を実施した施設に依頼し、GLPにて単回毒性試験を実施することとした。

C. 研究結果

1. GLP適合機関関係者との打ち合わせを実施し、実施すべき毒性試験、生殖発生毒性試験の詳細を検討し、試験計画書を作成した。
2. ハムスター雄を用いた腹腔内投与による単回毒性試験を完了した。その結果、毒性において雌雄差は認められなかった。さらに、反復投与試験についても実施計画書を作成し、試験の準備まで行ったが、試験開始から終了まで6ヶ月必要であり、試験が会計年度をまたぐことになるので、反復毒性試験については平成26年度に実施することを決定した。

3. プロジェクトの推進を図るために、関係者による会議を計5回実施し、プロトコルの開発、治験実施施設の検討、PMDA対面助言のための準備を行った。

D. 考察

BK-UMの腹腔内単回投与における毒性に雌雄差がなかったことから、卵巣癌で実施した第1相試験における推奨投与量で本試験も実施できる可能性が高まった。平成26年度に実施予定の反復毒性試験結果を踏まえて、今後は第2相試験のプロトコル決定、PMDA対応を行っていききたい。

E. 結論

胃癌の腹腔内転移症例を対象にしたBK-UMの第2相試験の平成26年度開始に向けて、実施に必要な準備を順調に進めることができた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Takemura T, Yoshida Y, Kiso S, Kizu T, Furuta K, Ezaki H, Hamano M, Egawa M, Chatani N, Kamada Y, Imai Y, Higashiyama S, Iwamoto R, Mekada E, Takehara T. Conditional loss of heparin-binding EGF-like growth factor results in enhanced liver fibrosis after bile duct ligation in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* (2013) 437:185-191.
  - 2) Odintsova E, van Niel G, Conjeaud H, Raposo G, Iwamoto R, Mekada E, Berditchevski F. Metastasis Suppressor Tetraspanin CD82/KAI1 Regulates Ubiquitylation of Epidermal Growth

Factor Receptor. J Biol Chem. (2013)  
288:26323-26334.

- 3) Moribe H, Mekada E. Co-occurrence of tetraspanin and ROS generators: Conservation in protein cross-linking and other developmental processes. Worm. (2013) 2(2):e23415.

2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

特許出願 「ポリペプチド及び抗腫瘍剤」  
発明者：目加田英輔、特願 2014-008675、  
出願日：2014/01/21

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  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野）  
腹腔内転移癌を対象としたHB-EGFを分子標的とするがん治療薬BK-UMの第2相試験  
分担研究報告書

医師主導治験実施における支援体制構築に関する研究

研究分担者 澤 芳樹 大阪大学大学院医学系研究科・心臓外科学 教授  
大阪大学医学部附属病院未来医療開発部 部長

研究要旨：「腹腔内転移癌を対象としたHB-EGFを分子標的とするがん治療薬BK-UMの第2相試験」を医師主導治験として行うにあたり、関係する法規制を遵守し、規制当局の要求基準を満たす必要がある。今年度は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）への薬事戦略相談事前面談及び対面助言を受け、意見交換した内容をもとに治験実施準備を開始した。

#### A. 研究目的

「腹腔内転移癌を対象としたHB-EGFを分子標的とするがん治療薬BK-UMの第2相試験」は医師主導治験として行うため、その実施、内容については、関係する法規制を遵守し、また規制当局が要求する基準を満たさなければならない。そのため、治験を円滑に実施するための組織体制・手順を整備し、医師主導治験の支援体制構築を行う。

#### B. 研究方法

治験実施計画書を立案する前に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）への薬事戦略相談事前面談及び対面助言を受け、下記事項の確認を行う。

- (1) 非臨床試験の充足性の確認
- (2) 試験デザインについての確認

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）への薬事戦略相談事前面談及び対面助言後、確認内容に基づき、下記治験実施準備を開始する。

- (1) 非臨床試験追加試験実施
- (2) プロトコル会議開催
- (3) 治験実施計画立案

#### C. 研究結果

本年度、2013年10月11日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）での薬事戦略相談事前面談を行い、2014年1月27日に対面助言を受けた。

予定していた非臨床試験の実施によって臨床試験が可能であることを確認し、次年度中に非臨床試験を終え、臨床試験を開始するためのプロジェク

ト管理表（ガントチャート）を作成し、プロジェクトマネジメント活動を開始した。

治験実施準備については、今年度、治験担当医師らによる推進会議を4回、プロトコル会議を1回開催し、治験実施計画の骨子を固めることができた。次年度は、治験実施計画書に基づいた支援体制の構築（Team Building）、同意説明文書の作成、治験薬概要書の改訂、治験届の提出、被験者登録等が円滑に行われるよう、プロジェクトマネジメント体制を構築する。

#### D. 考察

医師主導治験を実施するにあたり、規制当局の要求事項を確認することは重要である。治験実施準備を適切に行うために、規制当局との意見交換をもとに治験実施準備に着手することができた。

#### E. 結論

治験準備段階で規制当局の要求事項を把握し、医師主導治験を円滑に進めるための準備を開始することができた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
1) 須崎友紀、岩崎幸司. 臨床研究の運営におけるプロジェクトマネジメントに関する知識及びスキルの活用状況に関する調査研究、第34

回日本臨床薬理学会、東京、2013年12月4日

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  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野）  
腹腔内転移癌を対象としたHB-EGFを分子標的とするがん治療薬BK-UMの第2相試験  
分担研究報告書

CTによる腹腔内転移癌の画像評価方法に関する研究

研究分担者 富山憲幸 大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学講座 教授

研究要旨：本治験では、多施設から送られる多量のCT画像を正確に評価する必要がある。これを正しく実施することは、治験の正確性を保証する上で重要である。本分担研究「CTによる腹腔内転移癌の画像評価方法に関する研究」では、多施設よりオフラインで送られてくる画像情報を統一的に取扱い、正確に評価するシステムの構築を行った。

#### A. 研究目的

本研究「厚生労働科学研究費補助金：腹腔内転移癌を対象としたHB-EGFを分子標的とするがん治療薬BK-UMの第2相試験」では、治療薬の効果判定をCT検査により行う。腫瘍に対する治療効果判定を実施するガイドラインとして、一般にResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) が用いられており、本研究でもこのガイドラインに沿う。本治験では全国の複数施設で最大64例（被験治療群32例と対照治療群32例）が対象となる予定であり、各対象患者に対して3ヶ月毎にCT検査が実施される。各参加施設で撮影された画像は、CD-ROMまたはDVD-ROMに記録されて大阪大学に送られ、治療効果の中央判定が実施される。すなわち、多施設からおくられる多量のCT画像を正確に評価する必要があるが、これは本治験において極めて重要な役割を有する。本分担研究「CTによる腹腔内転移癌の画像評価方法に関する研究」では、多施設からオフラインで送られてくる画像情報を統一的に取扱い、正確に評価するシステムの構築と検証を行う。

#### B. 研究方法

オフラインメディア（CD-ROM, DVD-ROM, ハードディスク）にCT画像を記録する。画像評価システムのネットワークを構築し、オフラインで提供されるCT画像情報をネットワーク上のハードディスクに移す。複数の画像評価用コンピュータ端末をネットワークに接続し、これらのCT画像にアクセスして画像表示やサイズ計測が適切に行えるか検討する。次に、複数の評価者（放射線診断医）が同じ病変を独立に計測し、評価者間で計測値がどの程度一致する

か調べる。さらに、個々の評価者が時間を置いて同一病変を計測した場合の（評価者内）一致についても検討する。

（倫理面への配慮）

個人情報の保護が十分に行われることが重要である。このため、患者氏名などの個人情報を削除した画像データを用いる。

#### C. 研究結果

複数のコンピュータと画像情報記録用ハードディスクから成る画像評価システムの構築を行った。画像情報記録用ハードディスクに保存されたテスト用画像を画像評価用コンピュータで表示できること、また病変の計測が可能であることを確認した。これにより、全国の施設からの画像受け入れ準備が整った。平成26年2月時点で、他施設から送付された画像がなく、次年度に研究を繰り越すこととなった。

#### D. 考察

多施設からオフラインで送付されてくる画像を統一的なシステムで評価することが可能となった。評価者間、評価者内で計測値がよく一致することは、治療成績を評価する上で重要であるが、今年度内は十分に検討できなかった。来年度以降、我々の画像評価システムが十分な評価者間および評価者内一致を示すことを確認した上で、がん治療薬BK-UMの治療効果を評価・判定する必要がある。

#### E. 結論

多施設よりオフラインで送られてくる画像情報を統一的に取扱い、正確に評価するシステムの構築を行った。



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：なし
2. 学会発表：なし

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  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野）  
腹腔内転移癌を対象としたHB-EGFを分子標的とするがん治療薬BK-UMの第2相試験  
分担研究報告書

腹膜播種を有する胃癌を対象とした、HB-EGF特異的抑制剤BK-UMとシスプラチン及びTS-1併用療法の  
第II相臨床試験および、その事前調査について

研究分担者 沖 英次 九州大学大学院消化器・総合外科 講師  
研究分担者 前原喜彦 九州大学大学院消化器・総合外科 教授

研究要旨：腹膜播種を有する胃癌を対象として、HB-EGF特異的抑制剤BK-UMの有効性と安全性を確認するため、Phase II試験を計画した。現在プロトコールの詳細の検討までは至っていないが、本年度末までにプロトコール確定する予定である。今回単アーム試験を行うための事前調査として、単施設における77例の切除不能胃癌の予後調査を行った。

#### A. 研究目的

新治療薬BK-UMと胃癌標準治療の併用療法を被験治療とし、多施設共同非盲検デザイン試験にて有効性を評価する臨床試験を計画中である。今回単アーム試験を行うための事前調査として2005年～2013年の切除不能進行胃癌77例の予後および治療について検討した。

#### B. 研究方法

今回の試験は、BK-UM投与による腹膜播種を有する胃癌患者の血中HB-EGF値の変化と有効性の関係を調べる探索的試験である。日本人を対象に行われた前述のSPIRITS試験によると、現在の標準治療であるS-1+シスプラチン併用患者の生存期間中央値13ヵ月、無増悪生存期間は6.0ヶ月、1年生存率は54.1%であった。これら試験は、腹膜播種を有する患者だけでなく、すべての切除不能進行・再発胃癌を対象としており、過去に腹膜播種症例のみを対象とした大規模第III相試験は行われていない。したがって今回、実態調査として当科における2005年1月～2013年8月に、切除不能進行胃癌、残胃癌に対し、化学療法を開始した77例についての治療法および予後について検討した

（倫理面への配慮）

臨床試験は、実施に先立ち、治験実施の適否について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から、治験実施医療機関が指定する治験審査委員会で審査を受け、承認されたうえで実施する。今回の事前調査は、施設での審査を得た後ろ向きの観察研究として行った。

#### C. 研究結果

1. 平均年齢は64.6歳（32歳～86歳）、男性/女性53/24例、組織型は高/中/低分化型腺癌/印環細胞癌/粘液癌/不明：2/17/47/2/1、化学療法開始前の進行度は、stage I B/III B/III C/IV：1/4/1/71であった。  
1st lineとして用いた化学療法は、TS-1/CDDP 27例、TS-1/DOC 20例、TS-1単剤 17例、Capecitabine+CDDP(+Harceptin) 6例、PTX単剤 6例、UFT+PSK 1例であった。
2. 非治癒因子は延べ数で、他臓器直接浸潤/領域リンパ節以外のリンパ節転移/遠隔転移（肝転移含む）/腹膜播種（細胞診陽性含む）：5/2/1/13例（CS群）、12/23/28/21例（CTx群）であり、非治癒因子数は1/2/3/4：19/1/0/0（CS群）、30/18/8/1（CTx群）であった。
3. 単施設での初回治療時切除不能胃癌の1年生存率は54%、3年生存率は28%であった。そのうち腹膜播種をもった症例の1年生存率は42%であった。3年生存率は8%であった。

#### D. 考察

腹膜播種を持つ症例の予後は不良であったが、化学療法後に播種陰性となり、切除可能となる場合もある。化学療法後の胃切除術は、比較的 safely 施行できると考えられた。

#### E. 結論

腹膜播種胃癌の予後の推定は難しいが、少なくとも当科における手術不能胃癌の予後の結果から、少なくとも1年生存率は42%以下と想像される。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Taketani K, Tokunaga E, Yamashita N, Tanaka K, Akiyoshi S, Okada S, Ando K, Kimura Y, Saeki H, Oki E, Morita M, Kusumoto T, Maehara Y: The early discontinuation of adjuvant hormone therapy is associated with a poor prognosis in Japanese breast cancer patients. Surg Today in press.
- 2) Saeki H, Emi Y, Kumashiro R, Otsu H, Kawano H, Ando K, Ida S, Kimura Y, Tokunaga E, Oki E, Morita M, Shimokawa M, Maehara Y: Impact of second-line and later cetuximab-containing therapy and KRAS genotypes in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter study in Japan. Surg Today in press.
- 3) Oki E, Emi Y, Kusumoto T, Sakaguchi Y, Yamamoto M, Sadanaga N, Shimokawa M, Yamanaka T, Saeki H, Morita M, Takahashi I, Hirabayashi N, Sakai K, Orita H, Aishima S, Kakeji Y, Yamaguchi K, Yoshida K, Baba H, Maehara Y: Phase II study of docetaxel and S-1 (DS) as neoadjuvant chemotherapy for potentially R0 advanced gastric cancer. Ann Surg Oncol in press.
- 4) Nakanoko T, Saeki H, Morita M, Nakashima Y, Ando K, Oki E, Ohga T, Kakeji Y, Toh Y, Maehara Y: Erratum to: Rad51 Expression Is a Useful Predictive Factor for the Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. Ann Surg Oncol in press.
- 5) Murata A, Baba Y, Watanabe M, Shigaki H, Miyake K, Ishimoto T, Iwatsuki M, Iwagami S, Yoshida N, Oki E, Morita M, Nakao M, Baba H: IGF2 DMR0 Methylation, Loss of Imprinting, and Patient Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Ann Surg Oncol in press.
- 6) Morita M, Saeki H, Ito S, Kimura Y, Yamashita N, Ando K, Hiyoshi Y, Tokunaga E, Oki E, Ikeda T, Yoshida S, Nakashima T, Maehara Y: Surgical strategies for esophageal cancer associated with head and neck cancer. Surg Today in press.
- 7) Morita M, Saeki H, Ito S, Ikeda K, Yamashita N, Ando K, Hiyoshi Y, Ida S, Tokunaga E, Uchiyama H, Oki E, Ikeda T, Yoshida S, Nakashima T, Maehara Y: Technical Improvement of Total Pharyngo-Laryngo-Esophagectomy for Esophageal Cancer and Head and Neck Cancer. Ann Surg Oncol in press.
- 8) Morita M, Otsu H, Kawano H, Kasagi Y, Kimura Y, Saeki H, Ando K, Ida S, Oki E, Tokunaga E, Ikeda T, Kusumoto T, Maehara Y: Gender differences in prognosis after esophagectomy for esophageal cancer. Surg Today in press.
- 9) Kubo N, Morita M, Nakashima Y, Kitao H, Egashira A, Saeki H, Oki E, Kakeji Y, Oda Y, Maehara Y: Oxidative DNA damage in human esophageal cancer: clinicopathological analysis of 8-hydroxydeoxyguanosine and its repair

- enzyme. *Dis Esophagus* in press.
- 10) Ida S, Morita M, Hiyoshi Y, Ikeda K, Ando K, Kimura Y, Saeki H, Oki E, Kusumoto T, Yoshida S, Nakashima T, Watanabe M, Baba H, Maehara Y: Surgical Resection of Hypopharynx and Cervical Esophageal Cancer with a History of Esophagectomy for Thoracic Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* in press.
- 11) Baba Y, Watanabe M, Murata A, Shigaki H, Miyake K, Ishimoto T, Iwatsuki M, Iwagami S, Yoshida N, Oki E, Sakamaki K, Nakao M, Baba H: LINE-1 Hypomethylation, DNA Copy Number Alterations, and CDK6 Amplification in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* in press.
- 12) Sawayama H, Ishimoto T, Watanabe M, Yoshida N, Sugihara H, Kurashige J, Hirashima K, Iwatsuki M, Baba Y, Oki E, Morita M, Shiose Y, Baba H: Small Molecule Agonists of PPAR-gamma Exert Therapeutic Effects in Esophageal Cancer. *Cancer Res* 74: 575-585, 2014.
- 13) Tuul M, Kitao H, Iimori M, Matsuoka K, Kiyonari S, Saeki H, Oki E, Morita M, Maehara Y: Rad9, Rad17, TopBP1 and claspin play essential roles in heat-induced activation of ATR kinase and heat tolerance. *PLoS One* 8: e55361, 2013.
- 14) Tsutsumi S, Oki E, Ida S, Ando K, Kimura Y, Saeki H, Morita M, Kusumoto T, Ikeda T, Maehara Y: Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer with peritoneal dissemination after induction chemotherapy. *Case Rep Gastroenterol* 7: 516-521, 2013.
- 15) Tokunaga E, Hisamatsu Y, Taketani K, Yamashita N, Akiyoshi S, Okada S, Tanaka K, Saeki H, Oki E, Aishima S, Oda Y, Morita M, Maehara Y: Differential impact of the expression of the androgen receptor by age in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Med* 2: 763-773, 2013.
- 16) Saeki H, Oki E, Kawano H, Ando K, Ida S, Kimura Y, Morita M, Kusumoto T, Ikeda T, Maehara Y: Newly developed liver-retraction method for laparoscopic gastric surgery using a silicone disc: the phi-shaped technique. *J Am Coll Surg* 216: e43-46, 2013.
- 17) Saeki H, Morita M, Tsuda Y, Hidaka G, Kasagi Y, Kawano H, Otsu H, Ando K, Kimura Y, Oki E, Kusumoto T, Maehara Y: Multimodal treatment strategy for clinical T3 thoracic esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 20: 4267-4273, 2013.
- 18) Oki E, Sakaguchi Y, Ohgaki K, Saeki H, Ikegami T, Minami K, Yamashita Y, Toh Y, Soejima Y, Ando K, Mimori K, Watanabe M, Sugimachi K, Uchiyama H, Yoshizumi T, Kawanaka H, Morita M, Ikeda T, Maehara Y: Totally laparoscopic distal gastrectomy for elderly patients with gastric cancer. *Fukuoka Igaku Zasshi* 104(9): 290-298, 2013.
- 19) Oki E, Emi Y, Akagi Y, Tokunaga S, Sadanaga N, Tanaka T, Ogata Y, Saeki H, Kakeji Y, Baba H, Nishimaki T, Natsugoe S, Shirouzu K, Maehara Y: Phase II trial of alternating mFOLFOX6 and FOLFIRI regimens in the first-line treatment for