

201411048A

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業(革新的がん医療実用化研究事業)

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩本 亮

平成27(2015)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. 第2相試験実施に必要な非臨床試験に関する研究

目加田 英輔 7

2. 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 9

3. 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 11

4. 初回化学療法不応の腹膜播種を有する進行・再発胃癌を対象とした, HB-EGF特異的
抑制剤BK-UMとパクリタキセル少量分割併用療法の第I/II相臨床試験

前原 喜彦、沖 英次 13

5. 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 17

6. 胃がんにおけるBK-UMの臨床応用に関する研究

山下 裕一 19

7. 腹膜播種を有する進行・再発胃癌を対象としたがん治療薬BK-UMの第2相試験に関する
研究

石塚 賢治 21

8. 東京大学医科学研究所附属病院における初回化学療法不応の腹膜播種を有する進行
・再発胃癌を対象とした, HB-EGF特異的抑制剤BK-UMとパクリタキセル少量分割
併用療法の第I/II相臨床試験

篠崎 大 23

9. 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 25

10. 初回化学療法不応の腹膜播種を有する進行・再発胃癌を対象とした, HB-EGF特異的
抑制剤BK-UMとパクリタキセル少量分割併用療法の第I/II相臨床試験

江見 泰徳 27

11. 初回化学療法不応の腹膜播種を有する進行・再発胃癌を対象とした, HB-EGF特異的
抑制剤BK-UMとパクリタキセル少量分割併用療法の第I/II相臨床試験

室 圭 31

12. 初回化学療法不応の腹膜播種を有する進行・再発胃癌を対象とした, HB-EGF特異的
抑制剤BK-UMとパクリタキセル少量分割併用療法の第I/II相臨床試験

楠本 哲也 35

13. 初回化学療法不応の腹膜播種を有する進行・再発胃癌を対象とした, HB-EGF特異的
抑制剤BK-UMとパクリタキセル少量分割併用療法の第I/II相臨床試験

江崎 泰斗 39

14. 初回化学療法不応の腹膜播種を有する進行・再発胃癌を対象とした、HB-EGF特異的抑制剤BK-UMとパクリタキセル少量分割併用療法の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 辻 晃仁	43
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	47
IV. 研究成果の別刷	51

1. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）
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
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：増殖因子HB-EGFは卵巣癌、胃癌等において強く発現し、癌細胞の増殖や悪性化に深く関わっている分子である。臨床開発中のBK-UMは、HB-EGFに結合し、HB-EGFの増殖因子活性を阻害する薬剤である。本研究の目的は、HB-EGFの発現が高く、現在有効な治療法がない腹腔内転移を来した胃癌を対象にBK-UMの第2相試験を実施し、その有効性を調べることである。この目的を達成するため、今年度は、第2相試験を実施するにあたり必要な非臨床試験、臨床試験実施計画書の作成、PMDAとの薬事戦略相談、治験実施予定施設での治験実施体制の整備を実施し、最終的に医師主導治験実施に向けての準備を完了した。

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 大阪大学大学院医学系研究科
・教授
富山 憲幸 大阪大学大学院医学系研究科
・教授
沖 英次 九州大学・准教授
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
石塚 賢治 福岡大学・講師
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
江見 泰徳 福岡県済生会福岡総合病院
・外科部長
室 圭 愛知県がんセンター
・薬物療法部部长
楠本 哲也 九州医療センター
・がん臨床研究部部长
江崎 泰斗 九州がんセンター
・消化管・腫瘍内科部長
辻 晃仁 神戸市立医療センター
中央市民病院・腫瘍内科部長

A. 研究目的

増殖因子HB-EGFは卵巣癌、胃癌等において強く発現し、癌細胞の増殖や悪性化に深く関わっている分子である。BK-UMはCRM197を有効成分とする癌治療薬であり、HB-EGFに結合し、HB-EGFの増殖因子活性を阻害する作用がある。これまでに、進行・再発卵巣癌を対象としたBK-UMの第1相臨床試

験を医師主導治験として福岡大学で実施し完了している。第1相臨床試験では、開発の障害となる有害事象は認められず、一部の症例で腫瘍マーカーの減少や腫瘍の縮小が認められ、今後の開発が期待されている。本研究の目的は、HB-EGFの発現が高く、現在有効な治療法がない腹腔内転移を来した胃癌を対象にBK-UMの第2相試験を実施し、その有効性を調べることである。そこで今年度は、第2相試験を実施するにあたり必要な非臨床試験、臨床試験実施計画書の作成、PMDAとの薬事戦略相談、治験実施予定施設での治験実施体制の整備を実施した。

B. 研究方法

研究方法は各分担研究者の報告書に記載の方法にて実施した。

（倫理面への配慮）

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して実施した。遺伝子組み換え実験においては「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」（平成15年法律第97号）を遵守して実施した。今後の治験実施にあたっては、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、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。

C. 研究結果

(非臨床試験、臨床研究)

(1) 胃がんでの HB-EGF 発現を今後より詳しく調べるために、パラフィン包埋組織で HB-EGF の染色ができる抗体の探索を行い、パラフィン切片を染色できる候補抗体を得た。

(2) 雄性動物に対する腹腔内投与による反復投与毒性試験 (GLP 準拠) を実施した。その結果、すでに実施済みの雌性動物での腹腔内投与による反復投与毒性試験と同程度の毒性が認められ、BK-UM の毒性に雌雄差は認められないことが明らかとなった。

(3) ノードマウス皮下に接種したヒト胃癌細胞に対するパクリタキセル (静脈内投与) と BK-UM (腹腔内投与) 併用薬効試験を実施し、併用投与の有効性を確認した。

(4) ハムスターを用いてパクリタキセル (静脈内投与) と BK-UM (腹腔内投与) 併用毒性試験を実施した。その結果、併用による特別な毒性上昇は認められなかった。

(5) ハムスターを用いた生殖発生毒性試験 (GLP 準拠) を実施するための予備試験に着手した。本試験を実施するためには BK-UM を全身に暴露する必要があるが、ハムスターでは反復全身投与するための投与経路確保が難しいこと、全身反復投与した場合の毒性試験が未実施であることから、今年度「反復頸静脈内及び皮下投与毒性検討試験」「ハムスターにおける 14 日間反復頸静脈内投与毒性検討試験」試験を実施し、本試験を実施するために必要なデータを取得した。

(薬事、行政対応)

(1) PMDA と医薬品戦略相談対面助言を平成 26 年 10 月 16 日に実施した。その結果、計画している臨床試験を実施するために必要な非臨床試験の充足性に関して問題ないとの回答を得た。また、提示した臨床試験デザインに対して、一定の合意が得られた。

(治験実施準備、治験体制の整備)

(1) 治験実施計画書の作成

PMDA との対面助言をもとに、治験計画のブラッシュアップをはかり、平成 25 年度に作成した第 2 相試験のための治験実施計画書を改訂した。

(2) 上記と並行して治験薬概要書、同意説明文書の改訂を行った。

(3) 予定されている治験実施施設での医師主

導治験実施体制の整備 (必須文書、手順書の確認等) を行った。

D. 考察

今年度行った非臨床試験、臨床試験実施計画書の作成、PMDA との薬事戦略相談、治験実施体制の整備によって医師主導治験実施に向けての準備を完了した。今後は臨床試験をできるだけ早期に実施・完了し、BK-UM の実用化を図りたい。

E. 結論

今年度の研究成果に基づき、今年度末からの治験実施準備が整った。予定されている試験はパクリタキセルと BK-UM の併用を単アームの多施設共同非盲検試験として行う。予定症例数は、第 1 相試験部分が 3-1 2 例、第 2 相試験部分が 30 例である。本試験を実施することで、BK-UM の胃癌腹膜播種症例に対する有効性を見積もることが可能となり、BK-UM の実用化に向けて大きな前進が見込まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki K, Mizushima H, Abe H, Iwamoto R, Nakamura H, Mekada E. Identification of diphtheria toxin R domain mutants with enhanced inhibitory activity against HB-EGF. *J Biochem.* 2014, doi:10.1093/jb/mvu 079.
- 2) Nam SO, Yotsumoto F, Miyata K, Suzaki Y, Yagi H, Odawara T, Manabe S, Ishikawa T, Kuroki M, Mekada E, Miyamoto S. Pre-clinical study of BK-UM, a novel inhibitor of HB-EGF, for ovarian cancer therapy. *Anticancer Res.* 2014, 34(8):4615-4620.
- 3) Okamoto A, Asai T, Kato H, Ando H, Minamino T, Mekada E, Oku N. Antibody-modified lipid nanoparticles for selective delivery of siRNA to tumors expressing membrane-anchored form of HB-EGF. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014, 449(4):460-465.
- 4) Ando K, Okii E, Zhao Y, Ikawa-Yoshida A, Kitao H, Saeki H, Kimura Y, Ida S, Morita M, Kusumoto T, Maehara Y. Mortalin is a prognostic factor of gastric cancer with normal p53 function. *Gastric Cancer* 2014; 17(2):255-62.
- 5) Honma K, Nakanishi R, Nakanoko T, Ando K, Saeki H, Okii E, Iimori M, Kitao H, Kakeji Y, Maehara Y. Contribution of Aurora-A and -B expression to DNA aneuploidy in gastric cancers.

- Surg Today 2014; 44(3):454-461.
- 6) 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 2014; 20(5):1114-24.
 - 7) Kimura Y, Oki E, Yoshida A, Aishima S, Zaitso Y, Ohtsu H, Ando K, Ida S, Saeki H, Morita M, Kusumoto T, Oda Y, Maehara Y. Significance of accurate human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) evaluation as a new biomarker in gastric cancer. Anticancer Res 2014; 34(8):4207-12.
 - 8) 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 clinical stage III resectable gastric cancer. Ann Surg Oncol 2014; 21(7):2340-6.
 - 9) Zaitso Y, Oki E, Ando K, Ida S, Kimura Y, Saeki H, Morita M, Hirahashi M, Oda Y, Maehara Y. Loss of Heterozygosity of PTEN (Encoding Phosphate and Tensin Homolog) Associated with Elevated HER2 Expression Is an Adverse Prognostic Indicator in Gastric Cancer. Oncology 2015; 88(3):189-194.
 - 10) Masuda T, Nakashima Y, Ando K, Yoshinaga K, Saeki H, Oki E, Morita M, Oda Y, Maehara Y. Nuclear expression of chemokine receptor CXCR4 indicates poorer prognosis in gastric cancer. Anticancer Res 2014; 34(11):6397-403.
 - 11) Ando K, Oki E, Saeki H, Yan Z, Tsuda Y, Hidaka G, Kasagi Y, Otsu H, Kawano H, Kitao H, Morita M, Maehara Y. Discrimination of p53 immunohistochemistry-positive tumors by its staining pattern in gastric cancer. Cancer Med 2015;4(1)75-83.
 - 12) Miyata K, Yotsumoto F, Nam SO, Odawara T, Manabe S, Ishikawa T, Itamochi H, Kigawa J, Takada S, Asahara H, Kuroki M, Miyamoto S.: Contribution of transcription factor, SP1, to the promotion of HB-EGF expression in defense mechanism against the treatment of irinotecan in ovarian clear cell carcinoma. Cancer Medicine 2014; 3: 1159-1169
 - 13) 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
 - 14) Shibata R, Nimura S, Hashimoto T, Miyake T, Takeno S, Hoshino S, Nabeshima K, Yamashita Y. Expression of human epidermal growth factor receptor 2 in primary and paired parenchymal recurrent and/or metastatic sites of gastric cancer. Molecular and Clinical Oncology 2014; 2:751-755
 - 15) Takeno S, Hashimoto T, Maki K, Shibata R, Shiwaku H, Yamana I, Yamashita R, Yamashita Y. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: A review. World J Gastroenterology 2014; 20(38): 13734-40
 - 16) Yasui H, Tsurita G, Imai K. DNA synthesis inhibitors for the treatment of gastrointestinal cancer. Expert Opin. Pharmacother. 2014 Nov;15(16):2361-72.
 - 17) Shigematsu A, Kobayashi N, Yasui H, Shindo M, Kakinoki Y, Koda K, Iyama S, Kuroda H, Tsutsumi Y, Imamura M, Teshima T. High level of serum soluble interleukin-2 receptor at transplantation predicts poor outcome of allogeneic stem cell transplantation for adult T cell leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(6):801-5
 - 18) Takeuchi M, Sato Y, Yasui H, Ozawa H, Ohno K, Takata K, Iwaki N, Orita Y, Asano N, Nakamura S, Swerdlow SH, Yoshino T. Epstein-Barr virus-infected cells in IgG4-related lymphadenopathy with comparison with extranodal IgG4-related disease. Am J Surg Pathol. 2014;38(7):946-55
 - 19) Imai K, Emi Y, Iyama K, Beppu T, Ogata Y, Kakeji Y, Samura H, Oki E, Akagi Y, Maehara Y, Baba H. Splenic volume may be a useful indicator of the protective effect of bevacizumab against oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. Eur J Surg Oncology 2014; 40:559-566.
 - 20) Beppu T, Emi Y, Tokunaga S, Oki E, Shirabe K, Ueno S, Kuramoto M, Kabashima A, Takahashi I, Samura H, Eguchi S, Akagi Y, Natsugoe S, Ogata Y, Kakeji Y, Baba H, Maehara Y; Kyushu Study group of Clinical Cancer (KSCC). Liver resectability of advanced liver-limited colorectal liver metastases following mFOLFOX6 with bevacizumab (KSCC0802 Study). Anticancer Res. 2014 Nov;34(11):6655-62. PMID:25368271[PubMed - indexed for MEDLINE]
 - 21) Kang YK, Muro K, Ryu MH, Yasui H, Nishina T, Ryoo BY, Kamiya Y, Akinaga S,

- Boku N: A phase II trial of a selective c-Met inhibitor tivantinib (ARQ 197) monotherapy as a second- or third-line therapy in the patients with metastatic gastric cancer. *Invest New Drugs* 32(2):355-61, 2014.
- 22) Boku N, Muro K, Machida N, Hashigaki S, Kimura N, Suzuki M, Lechuga M, Miyata Y: Phase I study of sunitinib plus S-1 and cisplatin in Japanese patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Invest New Drugs* 32(2):261-70, 2014.
- 23) Shitara K, Matsuo K, Muro K, Doi T, Ohtsu A: Correlation between overall survival and other endpoints in clinical trials of second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 17(2):362-70, 2014.
- 24) Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M: Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer* 17(2):206-12, 2014.
- 25) Sasaki Y, Nishina T, Yasui H, Goto M, Muro K, Tsuji A, Koizumi W, Toh Y, Hara T, Miyata Y: Phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel as second-line chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer. *Cancer Sci* 105(7):812-7, 2014.
- 26) Kadowaki S, Komori A, Narita Y, Nitta S, Yamaguchi K, Kondo C, Taniguchi H, Takahari D, Ura T, Ando M, Muro K: Long-term outcomes and prognostic factors of patients with advanced gastric cancer treated with S-1 plus cisplatin combination chemotherapy as a first-line treatment. *Int J Clin Oncol* 19(4), 656-61, 2014.
- 27) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A; RAINBOW Study Group: Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15(11):1224-35, 2014.
- 28) Ando K, Oki E, Ikeda T, Saeki H, Ida S, Kimura Y, Soejima Y, Morita M, Shirabe K, Kusumoto T, Maehara Y. Simultaneous resection of colorectal cancer and liver metastases in the right lobe using pure laparoscopic surgery. *Surg Today*. 2014; 44(8):1588-92.
- 29) 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*. 2014; 44(10):1841-6.
- 30) 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*. 2014; 44(3):505-12.
- 31) Ida S, Oki E, Ando K, Kimura Y, Yamashita Y, Saeki H, Ikegami T, Yoshizumi T, Watanabe M, Morita M, Shirabe K, Kusumoto T, Ikeda T, Baba H, Maehara Y. Pure laparoscopic right-sided hepatectomy in the semi-prone position for synchronous colorectal cancer with liver metastases. *Asian J Endosc Surg*. 2014 ; 7(2):133-7.
- 32) 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*. 2014; 21(4):1175-81.
- 33) Isobe T, Uchino K, Makiyama C, Ariyama H, Arita S, Tamura S, Komoda M, Kusaba H, Shirakawa T, Esaki T, Mitsugi K, Takaishi S, Akashi K, Baba E. Analysis of adverse events of bevacizumab-containing systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer in Japan. *Anticancer Research*. 2014; 34(4): 2035-2040
- 34) Yasui H, Muro K, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, Yamaguchi K, Esaki T, Tokunaga S, Kuwano H, Boku N, Komatsu Y, Watanabe M, Hyodo I, Morita S, Sugihara K. A phase 3 non-inferiority study of 5-FU/leucovorin/irinotecan (FOLFIRI) versus irinotecan/S-1 (IRIS) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: updated results of the FIRIS study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015; 141: 153-160
- 35) Hirano G, Makiyama A, Makiyama C, Esaki T, Oda H, Uchino K, Komoda M, Tanaka R, Matsushita Y, Mitsugi K, Shibata Y, Kumagai H, Arita S, Ariyama H, Kusaba H, Akashi K, Baba E. Reduced Dose of Salvage-line

Regorafenib Monotherapy for Metastatic Colorectal Cancer in Japan. *Anticancer Research*. 2015;35: 371-377

- 36) Hironaga Satake, Akihito Tsuji, Takeshi Kotake, Mikio Fujita Feasibility of Outpatient Chemotherapy with S-1 and Cisplatin for Gastric Cancer *Journal of Cancer Therapy*, 2014, 5, 759-765

2. 学会発表

- 1) 坪井 謙之介、須崎 友紀、齋藤 勝久、名井 陽. 医師主導治験におけるプロジェクトマネジメントに関する取り組み. 第35回日本臨床薬理学会、2014年12月4日、松山
- 2) 須崎 友紀、小居 秀紀、松山 琴音、川口 敦弘、岩崎 幸司、山本 学. 「医師主導臨床試験におけるモニタリング計画書テンプレート作成に関する取り組み」におけるプロジェクトマネジメント. 第35回日本臨床薬理学会、2014年12月4日、松山
- 3) 浅野 健人、林 宏至、高橋 睦、稲野 彰洋、伊藤 久裕、矢野 岬、安藤 幸子、須崎 友紀、丸山 秩弘、久米 学、稲田 実枝子、上村 尚人. 医師主導臨床試験におけるモニタリング計画書テンプレート作成に関する取り組み. 第35回日本臨床薬理学会、2014年12月4日、松山
- 4) 沖 英次、笠木勇太、佐伯浩司他 第86回 腹膜播種症例に対する治療法の現状と新しい薬物療法の開発 日本胃癌学会総会 2014年 3月 20-22日 ワークショップ CY1 胃癌に対する治療戦略
- 5) Oki E, Kasagi Y, Tsuda Y et al. Enhanced chemoresistance and tumor sphere formation as a role for peritoneal dissemination 第8回国際消化器癌発生会議、2014年11月13、14日
- 6) 宮田康平、四元房典、深川怜史、南星旭、黒木政秀、宮本新吾、癌治療標的分子 HB-EGF の翻訳制御にかかわる分子の同定. 第18回バイオ治療法研究会学術集会、高松、2014年12月13日
- 7) 南星旭、四元房典、宮田康平、黒木政秀、宮本新吾、神経芽細胞腫の新規標的分子としての HB-EGF の妥当性. 第18回バイオ治療法研究会学術集会、高松、2014年12月13日
- 8) 宮原大輔、勝田隆博、清島千尋、伊東智宏、阿南春分、勝田隆博、高橋庸子、伊東裕子、近藤晴彦、城田京子、宮本新吾、子宮体癌に対するドセタキセル、シスプラチン併用療法についての検討. 第18回バイオ治療法研究会学術集会、高松、2014年12月13日
- 9) 勝田隆博、宮原大輔、清島千尋、伊東智宏、

阿南春分、高橋庸子、伊東裕子、近藤晴彦、城田京子、宮本新吾、 晩期再発をきたした卵巣腫瘍の検討. 第18回バイオ治療法研究会学術集会、高松、2014年12月13日

- 10) Nam SO, Yotsumoto F, Miyata K, Fukagawa S, Kanamori Y, Kuroki M, Miyamoto S, AREG regulate Warburg effect in colorectal cancer through the binding of MLX to ChoRE in the AREG promoter. 第73回日本癌学会学術総会、横浜、2014年9月25-27日
- 11) Fukagawa S, Nam SO, Yotsumoto F, Miyata K, Kuroki M, Miyamoto S, Antitumor effect of intravenous injection of an HB-EGF inhibitor, CRM197, in triple negative breast cancer. 第73回日本癌学会学術総会、横浜、2014年9月25-27日
- 12) Miyata K, Yotsumoto F, Nam SO, Fukagawa S, Kuroki M, Miyamoto S: Regulation of HB-EGF expression via a translational regulator, RBM8A. 第73回日本癌学会学術総会、横浜、2014年9月25-27日
- 13) Yoshida Y, Yamashita Y et al. Chemotherapy for dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient. ESMO, Madrid, Spain 2014年9月26-30日
- 14) Takeno S, Yamashita Y, et al. Prognostic Impact of Tumor Location in Patients with Surgically Resected esophageal Squamous Cell Carcinoma. ISDE, Vancouver, Canada 2014年9月22-24日
- 15) 山田哲平、山下裕一他 Feasibility study of personalized peptide vaccination for advanced non-small cell lung cancer patients who failed in two or more regimens. 第52回日本癌治療学会学術集会、横浜 2014年8月28-30日
- 16) 吉田陽一郎、山下裕一他 Dihydroxyrimidine dehydrogenase(DPD) 欠損症に対する化学療法. 第52回日本癌治療学会学術集会、横浜 2014年8月28-30日
- 17) Yamana I, Yamashita Y, et al. The Geriatric Nutritional Risk Index is a significant predictor of postoperative respiratory complications patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy and gastric tube reconstruction. ESSR 2014, Budapest, Hungary 2014年5月21-24日
- 18) Muro K: Chemotherapy for Gastric Cancer in Japan—Overview—. Hungarian Society of Clinical Oncology, Educational Lecture Overseas Invited Speaker, Hungary, 2014年11月
- 19) Muro K: Relationship between PD-L1 expression and clinical outcomes in patients (Pts) with advanced gastric cancer treated with the

- anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab(Pembro;MK-3475) in KEYNOTE-012. ASCO, General Session, San Francisco, 2015年1月
- 20) Muro K:RAINBOW:A global, phase3, double-blind study of ramucirumab(RAM) plus paclitaxel(PTX) versus placebo(PL) plus PTX in the treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction(GEL) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum-and fluoropyrimidine-containing combination therapy-An age-grope analysis. ASCO, General Poster Session, San Francisco, 2015年1月
- 21) 楠本哲也、太田光彦、杉山雅彦他. HER2 陽性胃癌に対する trastuzumab 併用化学療法および surgical conversion 症例の検討 第114回日本外科学会学術集会 2014年4月3-5日
- 22) Kusumoto T, Kimura Y, Tsutsumi N et al. Trastuzumab plus chemotherapy based on the accurate HER2-positivity testing for patients with advanced gastric cancer ASCO Annual Meeting 2014, 2014年5月30~6月3日
- 23) Hironaka S, Shimada Y, Sugimoto N, Komatsu Y, Nishina T, Yamaguchi K, Segawa Y, Omuro Y, Tamura T, Doi T, Yukisawa S, Yasui H, Nagashima F, Gotoh M, Esaki T, Emig M, Chandrawansa K, Muro K, Wilke H, Ohtsu A. RAINBOW:A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab(RAM) plus paclitaxel(PTX) versus placebo(PL) plus PTX in the treatment of metastatic gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma(mGC) following disease progression on first-line platinum -and fluoropyrimidine-containing combination therapy-Efficacy analysis in Japanese and Western patients. 2014 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Chicago. 140530-0603
- 24) Yamaguchi K, Hironaka S, Sugimoto N, Moriwaki T, Komatsu Y, Nishina T, Tsuji A, Nakajima T, Gotoh M, Machida N, Fuse N, Esaki T, Emi Y, Takinishi Y, Matsumoto S, Boku N, Baba H, Hyodo I. Randomized phase II study of S-1 plus oral leucovorin(SL) versus SL plus Oxaliplatin(SOL) versus S-1 plus cisplatin(SP) in patients with advanced gastric cancer(AGC): updated overall survival data. 2014 European society for medical oncology. Madrid. 140926-140930
- 25) Toshikazu Moriwaki, Shuichi Hironaka, Naotoshi Sugimoto, Kensei Yamaguchi, Yoshito Komatsu, Tomohiro Nishina, Akihito Tsuji,

Narikazu Boku, Hideo Baba, Ichinosuke Hyodo. Randomized phase II study of S-1+leucovorin (SL) vs. SL+oxaliplatin (SOL) vs. S-1+cisplatin for advanced gastric cancer 20140718 福岡市 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会

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

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）
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

第2相試験実施に必要な非臨床試験に関する研究

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：増殖因子HB-EGFは卵巣癌、胃癌等において強く発現し、癌細胞の増殖や悪性化に深く関わっている分子である。臨床開発中のBK-UMは、HB-EGFに結合し、HB-EGFの増殖因子活性を阻害する薬剤である。本研究の目的は、HB-EGFの発現が高く、現在有効な治療法がない腹腔内転移を来した胃癌を対象にBK-UMの第2相試験を実施し、その有効性を調べることである。この目的を達成するため、分担者は、第2相試験を実施するにあたり必要な非臨床試験を担当し、完了した。得られた結果をもとに、臨床試験実施計画書を他の分担者とともに作成し、PMDAとの薬事戦略相談を実施し、最終的に医師主導治験実施に向けての準備を完了した。

A. 研究目的

増殖因子HB-EGFは卵巣癌、胃癌等において強く発現し、癌細胞の増殖や悪性化に深く関わっている分子である。BK-UMは分担者らによって臨床開発が進められてきた癌治療薬であり、HB-EGFに結合し、HB-EGFの増殖因子活性を阻害する作用がある。これまでに、進行・再発卵巣癌を対象としたBK-UMの第1相臨床試験を医師主導治験として福岡大学で実施し完了している。第1相臨床試験では、開発の障害となる有害事象は認められず、一部の症例で腫瘍マーカーの減少や腫瘍の縮小が認められ、今後の開発が期待されている。本研究の目的は、HB-EGFの発現が高く、現在有効な治療法がない腹腔内転移を来した胃癌を対象にBK-UMの第2相試験を実施し、その有効性を調べることである。そこで分担者は、第2相試験を実施するにあたり必要な非臨床試験を以下のごとく実施した。

B. 研究方法

(1) 雄性動物に対する腹腔内投与による反復投与毒性試験をGLP準拠にて以下の要領で実施した。CRM197を0.16, 1及び6 mg/kg/dayの投与量でそれぞれSlc: Syrian雄ハムスターに2週間連日腹腔内投与し、その反復投与毒性及び投与終了後6週間の回復性を調べた。また、被験物質の全身の暴露及び被験物質に対する抗体の産生について検査した。

(2) ハムスターを用いてパクリタキセル（静脈内投与）とBK-UM（腹腔内投与）併用毒性試験を以下の要領で実施した。CRM197及び抗がん剤（パクリタキセル）をSlc: Syrianハムスタ

ーに併用投与した場合の毒性を調べた。投与量及び投与方法は、CRM197: 1 mg/kg/dayで14日間連日腹腔内投与（Day 1～14）、パクリタキセル: 12 mg/kg/dayで1回/週で3回静脈内投与（Day 1, 8及び15）とした。観察期間は投与期間を含め4週間とした。

(3) ハムスターを用いた生殖発生毒性試験（GLP準拠）を実施するための予備試験に着手した。本試験を実施するためにはBK-UMを全身に暴露する必要があるが、ハムスターでは反復全身投与するための投与経路確保が難しいこと、全身反復投与した場合の毒性試験が未実施であることから、今年度「反復頸静脈内及び皮下投与毒性検討試験」「ハムスターにおける14日間反復頸静脈内投与毒性検討試験」試験を実施した。

（倫理面への配慮）

本試験は、「動物の愛護及び管理に関する法律」及び「株式会社イナリサーチ動物実験指針」を遵守し、試験施設の動物実験審査委員会（IACUC）による審査を受けた試験計画書に従って適正に実施した。

C. 研究結果

(1) 雄性動物に対する腹腔内投与による反復投与毒性試験。毒性所見として、1 mg/kg以上の用量で認められた動脈炎、膀胱の移行上皮の過形成、副腎皮質細胞の変性・壊死、体重及び摂餌量の減少、6 mg/kgの用量で認められた神経、肝臓、腎臓、心臓、骨髄を主とする病理組織学的検査所見が認められた。その結果、本試

験条件下での CRM197 の無毒性量は、0.16 mg/kg であると判断した。

(2) ハムスターを用いてパクリタキセル（静脈内投与）と BK-UM（腹腔内投与）併用毒性試験。実験の結果、CRM197 の毒性が明瞭化されたと考えられる所見として、不規則呼吸並びに体重及び摂餌量の減少の程度の増強が、併用による交互作用として認められたが、観察期間終了までにいずれも消失し、回復性が確認された。その他、それぞれの単剤投与で認められた臨床検査及び病理組織学的検査における所見に、併用投与によって明らかに増強されるものはなかった。

(3) ハムスターを用いた生殖発生毒性試験 (GLP 準拠) を実施するための予備試験に着手した。「反復頸静脈内及び皮下投与毒性検討試験」「ハムスターにおける 14 日間反復頸静脈内投与毒性検討試験」試験を実施し、本試験を実施するに必要なデータを取得した。

(4) 上記の非臨床試験結果をもとに治験薬概要書の改訂を行った。

D. 考察

雄性動物に対する腹腔内投与による反復投与毒性試験では、すでに実施済みの雌性動物での腹腔内投与による反復投与毒性試験と同程度の毒性が認められ、BK-UM の毒性に雌雄差は認められないことが明らかとなった。また、パクリタキセル（静脈内投与）と BK-UM（腹腔内投与）併用毒性試験では、それぞれの単剤投与で認められた臨床検査及び病理組織学的検査における所見は認められたが、併用投与によって明らかに増強されるものはなかった。

E. 結論

今年度の非臨床試験により、治験実施に必要な毒性試験関係のデータが整った。BK-UM とパクリタキセルの併用による毒性の増強が認められなかったことから、予定されているパクリタキセルと BK-UM の併用試験を今年度末から実施できることとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki K, Mizushima H, Abe H, Iwamoto R, Nakamura H, Mekada E. Identification of diphtheria toxin R domain mutants with enhanced inhibitory activity against HB-EGF.

J Biochem. 2014.

- 2) Nam SO, Yotsumoto F, Miyata K, Suzuki Y, Yagi H, Odawara T, Manabe S, Ishikawa T, Kuroki M, Mekada E, Miyamoto S. Pre-clinical study of BK-UM, a novel inhibitor of HB-EGF, for ovarian cancer therapy. *Anticancer Res.* 2014, 34(8):4615-20.
- 3) Okamoto A, Asai T, Kato H, Ando H, Minamino T, Mekada E, Oku N. Antibody-modified lipid nanoparticles for selective delivery of siRNA to tumors expressing membrane-anchored form of HB-EGF. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014, 449(4):460-5.

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
がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）
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、治験実施に必要な手順書の作成支援、治験実施計画書案作成支援、説明文書・同意書案作成支援等を行い、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（治験審査委員会審査依頼準備及び治験計画届書作成準備等）を開始した。最終的に治験実施計画書の課題名は、「初回化学療法不応の腹膜播種を有する進行・再発胃癌を対象とした、HB-EGF特異的抑制剤BK-UMとパクリタキセル少量分割併用療法の第I/II相臨床試験」となった。平成27年2月19日にPMDAへ治験計画届書を提出し、平成27年3月5日より治験開始可能となった。

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にあたり、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

治験実施計画書を作成する前に、治験実施に必要な手順書の作成支援を行う。

治験実施計画書を立案するにあたり、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) 非臨床試験項目の充足性についての確認
- (2) 臨床試験デザインについての確認
- (3) 臨床試験デザインにおける症例数設定についての確認

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を受けて、確認内容に基づき、下記治験実施準備を開始する。

- (1) プロトコル会議開催
- (2) 治験実施支援体制の構築
- (3) 治験実施計画書作成
- (4) 説明文書・同意書案作成
- (5) 治験審査委員会審査必要資料準備支援
- (6) 治験計画届書準備支援

C. 研究結果

本年度、2014年6月16日にPMDAでの薬事戦略相談事前面談を行い、2014年10月16日に対面助言を受けた。

予定していた非臨床試験を終えたことにより、臨床試験が可能であることを最終確認した。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）に従い、プロジェクトマネジメント活動の進捗を管理した。

治験実施準備については、今年度、治験実施に必要な下記手順書を作成した。

- ・治験調整医師への委嘱に関する手順書
- ・治験調整医師の業務に関する手順書
- ・治験実施計画書及び症例報告書見本の作成に関する手順書
- ・治験薬概要書作成に関する手順書
- ・説明文書及び同意文書作成に関する手順書
- ・被験者の健康被害補償に関する手順書
- ・安全性情報の取り扱いに関する手順書
- ・記録の保存に関する手順書
- ・被験薬の管理に関する手順書
- ・併用治療薬の管理に関する手順書
- ・モニタリングに関する手順書
- ・監査の実施に関する手順書
- ・開発業務委託に関する手順書
- ・精度管理の確認に関する手順書
- ・総括報告書作成に関する手順書
- ・治験調整事務局における併用治療薬の管理に

関する手順書

- ・検体の処理及び提出に関する手引き
- ・緊急時ジフテリアウマ抗毒素供給依頼に関する手引き
- ・腹腔ポート挿入及び管理に関する手引き

また、今年度、治験担当医師らによるプロトコル会議を3回開催し、治験実施計画書を作成することができた。治験実施計画書に基づいた支援体制の構築するために、モニタリング業務、監査業務、データマネジメント業務については、開発業務受託機関（CRO）への業務委託支援を行った。また、説明文書・同意書の作成、治験薬概要書の改訂支援、補償賠償保険加入支援等を行い、治験審査委員会必要資料の作成支援を行った。さらに、PMDAへの治験計画届書の作成支援を行った。治験審査委員会への承認を受け、平成27年2月19日に治験計画届書をPMDAへ提出し、平成27年3月5日より治験開始可能となった。

D. 考察

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を円滑に行うことができた。

E. 結論

規制当局との意見交換を元に、医師主導治験を円滑に進めるための準備を円滑に行うことができ、今年度、治験実施が可能となった。

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) 坪井 謙之介、須崎 友紀、斎藤 勝久、名井 陽、医師主導治験におけるプロジェクトマネジメントに関する取り組み。第35回日本臨床薬理学会、2014年12月4日、松山
- 2) 須崎 友紀、小居 秀紀、松山 琴音、川口 敦弘、岩崎 幸司、山本 学、「医師主導臨床試験におけるモニタリング計画書テンプレート作成に関する取り組み」におけるプロジェクトマネジメント。第35回日本臨床薬理学会、2014年12月4日、松山
- 3) 浅野 健人、林 宏至、高橋 睦、稲野 彰洋、伊藤 久裕、矢野 岬、安藤 幸子、須

崎 友紀、丸山 秩弘、久米 学、稲田 実枝子、上村 尚人、医師主導臨床試験におけるモニタリング計画書テンプレート作成に関する取り組み。第35回日本臨床薬理学会、2014年12月4日、松山

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
がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）
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：本試験では、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、試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。本試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、これは本試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27年2月時点で、参加施設から計11症例が送付され画像評価を行った。次年度も引き続き残りの症例の画像評価を行う。

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。今回3人の読影者で読影を施行したが、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。がん治療薬BK-UMの治療効果をこのシステムを用いて評価・判定する妥当性が証明され、最終評価に向けた環境が整ったと考えられる。

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
がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）
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

初回化学療法不応の腹膜播種を有する進行・再発胃癌を対象とした、
HB-EGF特異的抑制剤BK-UMとパクリタキセル少量分割併用療法の第I/II相臨床試験

研究分担者 前原喜彦 九州大学 消化器・総合外科 外科分子治療学 教授
研究分担者 沖 英次 九州大学 消化器・総合外科 外科分子治療学 准教授

研究要旨：BK-UMとパクリタキセル少量分割療法を被験治療とした，単アームの多施設共同非盲検試験デザインとし，プロトコル治療の有効性がヒストリカルデータ（JCOG0407試験治療のパクリタキセル単独治療）より優れている可能性を評価する。

A. 研究目的

BK-UM とパクリタキセル少量分割療法を被験治療とした，単アームの多施設共同非盲検試験デザインとし，プロトコル治療の有効性がヒストリカルデータ（JCOG0407 試験治療のパクリタキセル単独治療）より優れている可能性を評価する。

B. 研究方法

治験デザイン：第 I/II 相試験。本治験は，BK-UM とパクリタキセル少量分割投与をプロトコル治療とする，多施設共同非盲検デザインとする。
対象：初回化学療法としてフッ化ピリミジン系抗癌剤を投与されたにもかかわらず，腹腔内に播種・転移を示した進行・再発胃癌患者を対象とする。

目標症例数：最大 42 例（第 I 相部 3 例～12 例，第 II 相部の推奨用量投与患者は，30 例とする。）

適格基準：以下の条件を全て満たす場合のみ，本治験の組み入れ対象とする。

- (1) 組織学的に胃原発の腺癌（組織型分類の一般型のいずれか）であることが確認されている患者
- (2) 切除不能胃癌または再発胃癌である患者
- (3) 腹膜転移を有する患者（腹膜以外の他臓器への転移の有無及び測定可能病変の有無は問わない。）
- (4) ECOG Performance Status (PS) が 0, 1, 2 の患者
- (5) 次の①, ②のいずれか一方に該当する患者（①と②両方に該当する場合は不適格とする。）

- ① 4 週間以上継続されたフッ化ピリミジン系抗癌剤を含む術後補助化学療法が，投与中もしくは最終抗癌剤投与日から 24 週以内に臨床的に増悪と判断されて中止された（術前化学療法から継続して施行されている症例を含む）
- ② 術後補助化学療法ではない，4 週間以上継続されたフッ化ピリミジン系抗癌剤を含む初回化学療法が，投与中もしくは最終抗癌剤投与日から 4 週間以内に臨床的に増悪と判断されて中止※注 2 された
- (6) 腹腔内投与を行うため，腹腔内へのポートの留置可能な患者
- (7) 十分な主要臓器能を保持している患者（検査値は登録前 14 日以内の値とする）
 - ① 白血球数 3,000/mm³ 以上かつ 12,000/mm³ 以下
 - ② 血小板数 100,000/mm³ 以上
 - ③ ヘモグロビン 8.0g/dL 以上
 - ④ AST 100U/L (IU/l) 以下
 - ⑤ ALT 100U/L (IU/l) 以下
 - ⑥ 血清総ビリルビン 1.5mg/dL 以下
 - ⑦ 血清クレアチニン 1.5mg/dL 以下
 - ⑧ CRP 10mg/dL 以下
 - ⑨ 心機能障害：治療を要する心疾患のない患者
 - ⑩ 神経障害：Grade 3 以上の神経障害を認めない患者
- (8) 同意取得時，年齢 20 歳以上 75 歳以下の患者
- (9) 胃癌以外の悪性腫瘍に対する抗癌剤による化学療法，または胃癌を含む悪性腫瘍に対する放射線療法の既往がない患者

(10) 本治験への参加につき、本人から自由意思による文書同意が得られた患者

治験参加施設

九州大学病院 消化管外科 (2)
福岡大学病院 腫瘍・血液・感染症内科
済生会福岡総合病院 外科
九州医療センター がん臨床研究部
九州がんセンター 消化管・腫瘍内科
神戸市立医療センター 腫瘍内科
愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部
東京大学医科学研究所附属病院 外科

(倫理面への配慮)

治験責任医師及び治験に係わるすべての関係者は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法、GCP 及び関連する通知、並びに本治験実施計画書に従って治験を実施する。

C. 研究結果

現在、プロトコールが完成し、3月20日に九州医療センターでの治験倫理審査委員会の承認後、治験届けを提出した。

D. 考察

本邦における癌による死亡の原因として、胃癌は肺癌に次ぐ第2位となっている。胃癌の罹患率は過去と比べると減少しているものの、胃癌の発生率は依然として高く、胃癌罹患患者数は年間約10万人、死亡者数は約5万人である。現在、切除不能あるいは再発胃癌には初回治療としてフッ化ピリミジン系抗癌剤を含む化学療法が標準治療として行われている。日本人を対象として行われたSPIRITS試験では現在の標準治療がS-1及びシスプラチンの併用療法であることが決定づけられたが、その効果は十分とは言えず、S-1及び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%である。海外で行われたFLAGS試験によると、S-1及びシスプラチン併用患者の生存期間中央値は8.6ヵ月、無増悪生存期間4.8ヶ月、1年生存率は40%以下であった。一方、胃癌の転移、再発形式には播種性、リンパ行性、血行性と大きく3つの経路が知られている。この中でも最も頻度が高く、予後を左右する転移・再発形式が腹膜播種である。腹膜播種は、癌細胞が胃壁の外へ浸潤し、腹膜に多数拡散するように転移した状態である。腹膜播種は、腹水貯留、消化管閉塞などをきたすため、患者のQOL(生活の質)を著しく低下させるとともに、予後を悪化させる重要な因子となる。

しかしながら腹膜播種のみを対象とした治療法の開発は最近まで行われておらず、これまでの胃癌に対する臨床試験の多くは、高度の腹膜播種症例を対象としていない。JCOG0106試験は画像上の腹膜播種がある症例に対して5-FUの持続静注療法と5-FU/Methotrexate療法を比較した唯一のPhaseIII試験であるが、経口摂取可能例の1年生存率は、30.1%から33.3%と極めて低い。このように明らかな腹膜播種を呈する症例の予後は極めて悪いことが予想される。したがってこれら予後の悪い集団を対象とした新たな治療法の開発が急務である。現在腹膜播種症例を対象とした2つのPhaseIII試験が行われている。Phoenix-GC試験は腹膜播種初回治療例を対象として現在の標準治療であるS-1/CDDP併用療法とS-1/パクリタキセル静注および腹腔内併用療法を比較しており、既に登録が終了している。また、さらに予後の悪い高度の腹膜播種の初回治療例を対象として、5-FU/1-LV療法 vs. FLTAX (5-FU/1-LV+PTX)療法のランダム化第II/III相比較試験がJCOG1108試験として行われている。本試験ではこれまでほとんど行われていない初回治療を行った後の腹膜播種症例を対象とした試験を計画した。

E. 結論

前臨床試験が終了とほぼ同時進行で臨床治験開始の準備を行い、4月より治験が開始できる状況となった。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ando K, Oki E, Zhao Y, Ikawa-Yoshida A, Kitao H, Saeki H, Kimura Y, Ida S, Morita M, Kusumoto T, Maehara Y. Mortalin is a prognostic factor of gastric cancer with normal p53 function. *Gastric Cancer* 2014; 17(2):255-62.
- 2) Honma K, Nakanishi R, Nakanoko T, Ando K, Saeki H, Oki E, Iimori M, Kitao H, Kakeji Y, Maehara Y. Contribution of Aurora-A and -B expression to DNA aneuploidy in gastric cancers. *Surg Today* 2014; 44(3):454-461.
- 3) 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* 2014; 20(5):1114-24.

- 4) Kimura Y, Okie E, Yoshida A, Aishima S, Zaitu Y, Ohtsu H, Ando K, Ida S, Saeki H, Morita M, Kusumoto T, Oda Y, Maehara Y. Significance of accurate human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) evaluation as a new biomarker in gastric cancer. Anticancer Res 2014; 34(8):4207-12.
- 5) Okie 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 clinical stage III resectable gastric cancer. Ann Surg Oncol 2014; 21(7):2340-6.
- 6) Zaitu Y, Okie E, Ando K, Ida S, Kimura Y, Saeki H, Morita M, Hirahashi M, Oda Y, Maehara Y. Loss of Heterozygosity of PTEN (Encoding Phosphate and Tensin Homolog) Associated with Elevated HER2 Expression Is an Adverse Prognostic Indicator in Gastric Cancer. Oncology 2014; 88(3):189-194.
- 7) Masuda T, Nakashima Y, Ando K, Yoshinaga K, Saeki H, Okie E, Morita M, Oda Y, Maehara Y. Nuclear expression of chemokine receptor CXCR4 indicates poorer prognosis in gastric cancer. Anticancer Res 2014; 34(11):6397-403.
- 8) Ando K, Okie E, Saeki H, Yan Z, Tsuda Y, Hidaka G, Kasagi Y, Otsu H, Kawano H, Kitao H, Morita M, Maehara Y. Discrimination of p53 immunohistochemistry-positive tumors by its staining pattern in gastric cancer. Cancer Med 2014.

2. 学会発表

- 1) 沖 英次、笠木勇太、佐伯浩司他 第86回 腹膜播種症例に対する治療法の現状と新しい薬物療法の開発 日本胃癌学会総会 2014年3月20-22日 ワークショップ CY1 胃癌に対する治療戦略
- 2) Okie E, Kasagi Y, Tsuda Y et al. Enhanced chemoresistance and tumor sphere formation as a role for peritoneal dissemination 第8回国際消化器癌発生会議, 2014年11月13、14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