

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

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

研究分担者 宮本新吾 福岡大学 教授

研究要旨：腹腔内に転移した胃癌は進行が早く、極めて予後不良で、新たな治療法の開発が切望されている。HB-EGFが卵巣癌、乳癌、胃癌の分子標的で、HB-EGFの特異的抑制剤CRM197が卵巣癌、乳癌、胃癌の腫瘍形成能を抑制する。現在、申請者らは、CRM197を有効成分とする癌治療薬BK-UMの臨床開発を行い、第1相臨床試験からBK-UMは癌治療薬として大いに有望であることが示された。そこで、本研究では、HB-EGFの発現が高い胃癌の腹腔内転移症例を対象にしたBK-UMの第2相試験を新たに実施し、有効な治療薬のない腹腔内転移胃癌に対して、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。

A. 研究目的

平成 26 年度は、第 2 相臨床試験に関連して腹部外科領域の播種性転移を示す癌種の臨床検体を用いた HB-EGF 発現と予後との相関を検討した。

B. 研究方法

1) 胃癌、膵癌、胆管癌症例での癌組織および血清中の HB-EGF タンパク質量を ELISA 法で測定し、予後との相関を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は当該施設の倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1) 膵癌 (n = 6) : 無病生存期間 (disease free survival, DFS) は血液中 HB-EGF 値高値群で有意に短縮した。組織中 HB-EGF 値高値群では DFS は短縮する傾向があった。

2) 肝外胆管癌 (n = 5) : DFS は組織中 HB-EGF 濃度高値群で短縮する傾向があった。有意差はなかった。なお血清が取得できた症例では再発した症例がなかった。

3) 肝内胆管癌 (n = 6) : DFS は血液中 HB-EGF 濃度高値群と組織中 HB-EGF 低値群で短縮する傾向があった。有意差はなかった。

なお、胃癌のデータについては解析中である。

D. 考察

血液中の HB-EGF 濃度が高い症例は概ね無病再発期間が短い傾向にあった。HB-EGF は膜タンパク質として合成され、切断され遊離することによりその活性を示すため、組織中の HB-EGF 濃度に

関してはこの構造的特徴により予後との相関がない可能性がある。

E. 結論

膵癌および胆管癌の症例において、血液中の HB-EGF が高値である症例は無病生存期間が短い傾向にあり、血液中の HB-EGF を低下させることのできる BK-UM はこれらの癌種でも抗腫瘍効果を示す可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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 Research* 2014; 34: 4615-4620

2) 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

2. 学会発表

1) 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
- 2) 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
 - 3) 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
 - 4) 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
 - 5) 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
 - 6) 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
 - 7) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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

胃がんにおけるBK-UMの臨床応用に関する研究

研究分担者 山下 裕一 福岡大学 教授

研究要旨：腹腔内に転移した胃癌は進行が早く、極めて予後不良で、新たな治療法の開発が切望されている。HB-EGFが卵巣癌、乳癌、胃癌の分子標的で、HB-EGFの特異的抑制剤CRM197が卵巣癌、乳癌、胃癌の腫瘍形成能を抑制する。現在、申請者らは、CRM197を有効成分とする癌治療薬BK-UMの臨床開発を行い、第1相臨床試験からBK-UMは癌治療薬として大いに有望であることが示された。そこで、本研究では、HB-EGFの発現が高い胃癌の腹腔内転移症例を対象にしたBK-UMの第2相試験を新たに実施し、有効な治療薬のない腹腔内転移胃癌に対して、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。

A. 研究目的

平成26年度は、第2相臨床試験の実施に向けてプロトコル作製に関する情報の収集を行う。

B. 研究方法

既存の報告されている文献等より情報を収集する。また、学会及び研究会に参加あるいは発表し、治験実施にむけて情報を収集する。

（倫理面への配慮）

特になし。

C. 研究結果

第2相試験のプロトコルの骨子に関する情報収集を終了し、プロトコル作製を終了した。

D. 考察

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（SP療法）が最も予後改善に寄与する。SP療法抵抗性となった場合のsecond-lineには確立したエビデンスはないが、わが国ではpaclitaxelまたはirinotecanが投与され、副作用を考慮すると、paclitaxelが用いられている。

E. 結論

プロトコルの骨子に関する情報を十分に収集し、プロトコルの作製と第2相臨床試験の実施に向けた準備が整った。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Maki K, Takeno S, Aisu N, Yamashita K, Naito M, Hoshino S, Yamashita Y. CD4+ T-lymphocytes are activated by surgical stress following colorectal resection in cancer patients. *Molecular and clinical oncology* 2015; 3: 79-82
- 2) Sasaki T, Kuniyasu H, Luo Y, Yamashita Y et al. AKT Activation and Telomerase Reverse Transcriptase Expression are Concurrently Associated with Prognosis of Gastric Cancer. *Pathobiology* 2014; 81: 36-41
- 3) 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
- 4) Yamada T, Terazaki Y, Sakamoto S, Yoshiyama K, Matsueda S, Komatsu N, Waki K, Yamada A, Sugawara S, Yamashita Y, et al. Feasibility study of personalized peptide vaccination for advanced non-small cell lung cancer patients who failed two or more treatment regimens. *International Journal of Oncology* 2015; 46: 55-62
- 5) Yamana I, Shiraishi T, Shiroshita T, Hoshino S, Sueta T, Nakagawa T, Yamashita Y. Free Jejunal Graft Repair after Pharyngo-Laryngo-Esophagectomy-Risk Factor Analysis for Postoperative Dysphagia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 20: 1-5
- 6) 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

- 7) Yoshida Y, Hoshino S, Aisu N, Naito M, Tanimura S, Sasaki T, Takeno S, Yamashita Y. Efficacy of XELOX plus Bevacizumab in Brain Metastasis from Rectal Cancer. Case Rep Oncol. 2014; 7: 117-121
- 8) Yamamoto K, Yamamoto F, Maeda A, Igimi H, Yamamoto M, Yamaguchi R, Yamashita Y. Tubulopapillary adenoma of the gallbladder accompanied by bile duct tumor thrombus. World J Gastroenterol. 2014; 20(26): 8736-39
- 9) Yamana I, Takeno S, Shibata R, Shiwaku H, Maki K, Hashimoto T, Shiraishi T, Iwasaki A, Yamashita Y. Esophagectomy and combined lobectomy with a covering latissimus dorsi muscle flap for an esophagopulmonary fistula due to advanced esophageal cancer: report of two cases. Esophagus 2014; 11:277-281
- 10) Hashimoto T, Yamashita Y, Shibata R, Satou K, Yamana I, Maki K, Takeno S, Nimura S. A Patient with a Large Gastric Tumor and Protein-Losing Gastroenteropathy Successfully Treated with Neoadjuvant TS-1 Combined with CDDP Therapy. Case Reports in Oncology 2014; 7: 758-763
- 11) Yoshida Y, Hoshino S, Yamashita Y. Timing of Initiation of Chemotherapy after Primary Colorectal Cancer Resection. The Research and Biology of Cancer, 2014

2. 学会発表

- 1) Yoshida Y, Yamashita Y et al. Chemotherapy for dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient. ESMO, (Madrid, Spain) 2014年9月26-30日
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 吉田陽一郎、山下裕一他 Dihydroyrimidine 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
- 5) 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

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

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

研究分担者 石塚賢治 福岡大学 講師

研究要旨：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相医師主導多施設共同試験に参加するにあたって、プロトコルの検討、学内での体制整備とIRB申請を行った。
試験開始後早い時期に患者登録可能となるよう整備する。

A. 研究目的

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相医師主導試験の参加体制を整備する。

B. 研究方法

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相医師主導試験参加施設として、患者登録のための準備を進める。

（倫理面への配慮）

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、臨床試験に関する倫理指針を遵守する。

C. 研究結果

プロトコル作成に協力し、スタートアップミーティングに参加した。

事務局から送付される書類を確認し、学内での試験実施の問題点を整理し、IRB申請を行った。

D. 考察

医師主導試験実施時には、候補患者への説明と同意、倫理性、安全性の確保は言うまでもないが、施設内での支援体制の整備が重要である。

筆者は厚生労働研究補助金事業、同委託金事業で造血器腫瘍に対する医師主導試験を実施してきた。医師主導試験の品質の向上のためには、施設内の研究支援部門の積極的な介入による、協力体制の構築が必要である。

E. 結論

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相医師主導試験参加施設として、患者登録のための準備を進めた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

本研究に直接関連した論文はない

2. 学会発表

本研究に直接関連した発表はない

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

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

研究分担者 篠崎 大 東京大学医科学研究所 外科 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 3 例～12 例、第 II 相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

平成 27 年 2 月 26 日に東京大学医科学研究所治験倫理審査委員会において審査が行われた。

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 ヶ月、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 ヶ月、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 Phase III 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 Phase III 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として計画した。

E. 結論

審査結果から修正を行い、4 月より治験が開始できる見込みである。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

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

難治性がんに対するHB-EGF抑制分子標的薬の開発研究

研究分担者 安井 寛 東京大学医科学研究所 附属病院抗体・ワクチンセンター 特任講師

研究要旨：本研究は、難治性がんを対象にHB-EGFを標的とした分子標的薬の開発を目的とする。第一に、探索的なバイオマーカーを開発すべく、HB-EGFおよびその関連分子の検出系の開発を継続した。第二に、腹膜播種胃がんを対象としたHB-EGF抑制分子標的薬BK-UMの早期臨床試験を医師主導治験として行うため、実施施設としての院内体制を整備した。当試験は治験審査委員会に承認後、治験届に反映の予定である。

A. 研究目的

難治性がんに対するHB-EGF抑制分子標的薬の開発を目的とする。

B. 研究方法

本研究では、難治性がんに対するHB-EGF抑制分子標的薬BK-UMの開発を目的としたバイオマーカーの開発と臨床試験を行う。

1) バイオマーカー

標的分子であるHB-EGFおよびその関連分子に対して、遺伝子および蛋白質の発現の検出系を開発する。

2) 医師主導治験とその支援

臨床試験は、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目的で行う。当試験を医師主導治験として行うため、実施施設としての当院の実施体制を整備する。

（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

1) バイオマーカー

HB-EGFおよびその関連分子に対して、遺伝子および蛋白質の発現を検出する系を開発中であ

る。とくに、HB-EGFのプロセッシングに着目した新たなバイオマーカーの遺伝子発現系とイムノアッセイ系での確立を進めている。

2) 臨床試験

院内の治験実施体制の整備、強化を目的に、トランスレーショナルリサーチに精通し多職種連携を可能とする医師、看護師、薬剤師、臨床試験コーディネーター、臨床検査技師、臨床心理士、緩和ケア担当者、薬事・臨床薬理学・生物統計学等の専門家、事務局担当等を配置し、教育リソース等の整備を行った。

当治験は、2015年2月の治験審査委員会で審議され、承認通知後、治験届に反映の予定である。

D. 考察

新規に開発する抗がん剤では、有効性や安全性を一層高めるために、その使用対象患者に該当するかを精査するバイオマーカーの開発が期待されている。BK-UMは、HB-EGFに特異的に結合し、その作用を阻害する分子標的薬であり、HB-EGFおよびその関連分子がバイオマーカー候補として、有望と考えられる。研究者らはとくに、HB-EGFの機能改変に着目したバイオマーカー研究に取り組んでおり、そのアッセイ系を開発している。

一方、非臨床試験の進行と並行して、院内の治験実施体制の整備を行った結果、治験開始に向けた院内体制整備は概ね順調に進捗しているといえる。今後は、治験実施と並行しながらの人材育成を進めることで、当治験を円滑に実施できるように取り組みたい。

E. 結論

BK-UMの臨床開発と並行して、探索的なバイ

オマーカー開発を行っている。非臨床試験の進行と並行して、院内の治験実施体制の整備を進めており、順調に治験が開始できる体制となっている。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Yasui H**, Tsurita G, Imai K. DNA synthesis inhibitors for the treatment of gastrointestinal cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Nov;15(16):2361-72.
- 2) 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
- 3) 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 to extranodal IgG4-related disease. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(7):946-55

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)

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 江見 泰徳 福岡県済生会福岡総合病院 外科部長

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/I-LV療法 vs. FLTAX (5-FU/I-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) 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.
- 2) 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 Clin Oncology* 2014; 40:559-566.
- 3) 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]

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 室 圭 愛知県がんセンター 薬物療法部部長

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ツ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 ヶ月、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 ヶ月、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 Phase III 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 Phase III 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) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

- 5) Sasaki Y, Nishina T, Yasui H, Goto M, Muro K, Tsuji A, Koizumi W, Toh Y, Takuo H, 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.
- 6) 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.
- 7) 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.

2. 学会発表

- 1) Muro K: Chemotherapy for Gastric Cancer in Japan – Overview – . Hungarian Society of Clinical Oncology, Educational Lecture Overseas Invited Speaker, Hungary, 2014. 11月
- 2) 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. 1月
- 3) Muro K: RAINBOW: A global, phase 3, 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. 1月

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 楠本 哲也 国立病院機構九州医療センター がん臨床研究部長

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：治験参加8施設の合計で最大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、2015年2月18日に九州医療センターでの施設治験審査委員会の承認を受けた。

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 ヶ月、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 ヶ月、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 Phase III 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 Phase III 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、2015年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) Kimura Y, Oki E, Yoshida A, Aishima S, Zaito 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.
- 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 clinical stage III resectable

gastric cancer. Ann Surg Oncol 2014;
21(7):2340-6.

なし

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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

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

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 江崎 泰斗 九州がんセンター 消化管・腫瘍内科部長

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

試験デザイン：第 I/II 相試験。本試験は，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，本試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) 本試験への参加につき，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 ヶ月、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 ヶ月、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 Phase III 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 Phase III 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/I-LV 療法 vs. FLTAX (5-FU/I-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) Isobe T, Uchino K, Makiyama C, Ariyama H, Arita S, Tamura S, Komoda M, Kusaba H, Shirakawa T, Esaki T, Mitsugi K, Takaihi 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
- 2) Koizumi W, Yamaguchi K, Hosaka H, Takinishi Y, Nakayama N, Hara T, Muro K, Baba H, Sasaki Y, Nishina T, Fuse N, Esaki T, Takagi M, Gotoh M, Sasaki T. Randomised phase II study of S-1/cisplatin plus TSU-68 vs S-1/cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *British Journal of Cancer*.2014;111: 2382-2382
- 3) 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.