

201438143A

厚生労働科学研究委託費  
革新的がん医療実用化研究事業

高度腹膜転移胃癌に対する標準化学療法的确立に関する研究  
平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 中島 貴子

平成 27 (2015) 年 3 月

## 様式第18

### 委託業務成果報告書への標記について

本報告書は、厚生労働省の革新的がん医療実用化研究事業による委託業務として、学校法人聖マリアンナ医科大学が実施した平成26年度「高度腹膜転移胃癌に対する標準化学療法確立に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
高度腹膜転移胃癌に対する標準化学療法の確立に関する研究	1
中島貴子	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 登録促進	21
中島貴子、朴成和、兵頭一之介、山口研成、森脇俊和、仁科智裕、安井博史、岩佐悟、後藤昌弘、津田政広、今本治彦、杉本直俊、陳勁松、行澤齊悟、石岡千加史、武田晃司、廣中秀一、三輪洋人、馬場英司、岡本渉、谷口博一、奥田博介	
2. 有害事象報告	25
中島貴子、朴成和、兵頭一之介、山口研成、森脇俊和、仁科智裕、安井博史、岩佐悟、後藤昌弘、津田政広、今本治彦、杉本直俊、陳勁松、行澤齊悟、石岡千加史、武田晃司、廣中秀一、三輪洋人、馬場英司、岡本渉、谷口博一、奥田博介	
3. プロトコール改訂	37
中島貴子、山口研成	
4. データ(CRF)レビュー、モニタリング対応	45
中島貴子、山口研成	
5. QOL調査管理	49
安藤昌彦	
III. 資料	55
【資料1】 JCOG1108/WJOG7312G 実施計画書	55
【資料2】 JCOG1108/WJOG7312G 説明文書・同意書	151
【資料3】 JCOG1108/WJOG7312G JCOG2014年度前期定期モニタリングレポート	173
【資料4】 JCOG1108/WJOG7312G JCOG2014年度後期定期モニタリングレポート	199
【資料5】 JCOG1108/WJOG7312G WJOG第1回モニタリング報告書	233
【資料6】 JCOG効果・安全性評価委員会 審査結果通知書および当該有害事象報告一式 (DSMC-ADR-1472)	269
IV. 学会等発表実績（様式第19）	275
V. 研究成果の刊行物・別刷	283

# I. 委託業務成果報告（総括）

## 高度腹膜転移胃癌に対する標準化学療法の確立に関する研究

業務主任者 中島 貴子 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 准教授

### 研究要旨

化学療法の対象となる進行・再発胃癌の中には、通常の化学療法を行うことが困難な高度腹膜転移を有する患者が約 16%含まれる。化学療法を行った高度腹膜転移を有する患者の生存期間中央値は 6 カ月であり quality of life(QOL)も不良であるが、今までの臨床試験の対象外となっていたため、今でも 5-fluorouracil (5-FU)/l-leucovorin (5-FU/l-LV) 療法などの 5-FU 単独療法が行われている。そこで我々は高度腹膜転移を有する胃癌患者に対し 5-FU/l-LV+paclitaxel 療法(FLTAX 療法)の安全性確認試験を実施した。推奨用量での初回治療 18 例での生存期間中央値は 9.5 か月と良好であり、有害事象も許容範囲内であった (Iwasa S, et al., *Jap J Clin Oncol* 2012)。

以上より、日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)と西日本がん研究機構(West Japan Oncology Group: WJOG)のインターグループスタディとして、「高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌に対する 5-FU/l-LV 療法 vs FLTAX 療法のランダム化第 II/III 相比較試験」(JCOG1108/WJOG7312G)を計画した。プロトコールは平成 25 年 4 月に承認され、6 月から登録が開始された(臨床試験登録 ID: UMIN000010949)。開始後は、登録の促進、参加施設からの有害事象報告、両グループデータセンターとのデータ (CRF) レビュー・モニタリング対応、QOL 調査管理を継続して行い、その内容に基づきプロトコール遵守の注意喚起を行っている。

平成 26 年 12 月 20 日時点で 59 例 (予定登録数の 17.8%) が登録されているが、プロトコール治療中もしくは最終プロトコール治療日から 30 日以内の死亡が 8 例 (うち登録日から 30 日以内死亡が 4 例) に認められたことから、12 月 20 日 JCOG 効果・安全性評価委員会より、適格規準の見直しを行った後に試験を続行するよう勧告を受けた。これを受け登録を一時停止し、H27 年 2 月に本研究班で改訂内容を検討した。他臓器との瘻孔形成例、また PS2 で経口摂取不能かつ高度腹水の症例を適格規準から除外することとした。これにより試験の安全性をより高め、さらに best supportive care に比し優れた治療効果が期待できる患者集団をより正確に選択できると考えている。2 月現在 JCOG 効果・安全性評価委員会に改訂内容を提出し、承認された後に患者登録を再開する (H27 年 4 月再開予定)。

この優越性試験を通して、希少かつ難治性である高度腹膜転移を有する胃癌患者に対するより有効な化学療法の確立と、治療効果による QOL の向上、さらに国内の効率的な治療開発体制の確立につながると考える。

## 研究分担者

朴成和 国立がん研究センター中央病院  
科長

兵頭一之介 筑波大学 教授

森脇俊和 筑波大学 講師

山口研成 埼玉県立がんセンター  
科長兼副部長

仁科智裕 国立病院機構四国がんセンター  
医長

安井博史 静岡県立静岡がんセンター  
部長

岩佐 悟 国立がん研究センター中央病院  
医員

後藤昌弘 大阪医科大学付属病院 准教授

津田政広 兵庫県立がんセンター 部長

今本治彦 近畿大学医学部 教授

杉本直俊 大阪府立成人病センター  
副部長

陳勁松 がん研究会有明病院 医長

行澤齊悟 栃木県立がんセンター 医長

石岡千加史 東北大学(加齢医学研究所)  
教授

武田晃司 大阪市立総合医療センター  
部長

廣中秀一 千葉県がんセンター 部長

三輪洋人 兵庫医科大学 部長

馬場英司 九州大学大学院医学研究院  
教授

岡本涉 国立がん研究センター東病院  
医員

谷口博一 関西労災病院 副部長

奥田博介 恵佑会札幌病院 部長

安藤昌彦 名古屋大学 准教授

## A. 研究目的

胃癌は人口 10 万あたり 98.2 人/年と罹患率は高いが、化学療法の対象となる進行・再発胃癌は約 16%である。この中には通常の化学療法を行うことが困難である高度腹膜転移を有する患者が約 16%(人口 10 万あたり 2.5 人/年)含まれる。化学療法を行った進行・再発胃癌患者の生存期間中央値は 1 年であるが、高度腹膜転移を有する患者では 6 カ月と難治性であり quality of life(QOL)も不良である。

進行・再発胃癌患者を対象とした 2 つの第 III 相試験結果より本邦での標準治療は S-1+cisplatin (CDDP)となった。しかし高度腹膜転移を有する患者では安全に CDDP 併用の化学療法を行うことは困難であるとされていたため対象から除外されていた。従って今でも 1990 年代の標準治療である 5-fluorouracil (5-FU)/ l-leucovorin (5-FU/l-LV)療法などの 5-FU 単独療法が行われている。

そこで我々は高度腹膜転移を有する胃癌患者に対し 5-FU/l-LV+paclitaxel 療法 (FLTAX 療法)の安全性確認試験を実施した (Iwasa S, et al., *Jap J Clin Oncol* 2012)。推奨用量での初回治療 18 例での生存期間中央値は 9.5 か月と良好であり、有害事象も許容範囲内であった。

以上より、高度腹膜転移を有する進行・再発胃癌患者に対する FLTAX 療法の安全性と有効性を検証することを目的として、「高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌に対する 5-FU/l-LV 療

法 vs FLTAX 療法のランダム化第 II/III 比較試験」(JCOG1108/WJOG7312G)を計画した。本研究班は、上記試験を通して、高度腹膜転移胃癌に対する標準化学療法を確立することを目的とする。

「今後のがん研究のあり方に関する有識者会議」による「今後のがん研究のあり方について」の中で、ライフステージやがんの特性に着目した重点研究領域における

「希少がん等に関する研究」が求められている。胃癌はいわゆる希少がんではないが、高度腹膜転移を有する胃癌患者のように希少性が高くかつ難治性の患者は治療開発から除外されてきており、今後もその状況は変わらない。従って本試験は上記提言に貢献しうる独創的な試みと考える。

また本試験は胃癌の中でも希少性の高い集団を対象とするため、胃癌の発生率が高いアジアの中でも、特に胃癌の治療開発を世界に先駆けて行ってきた本邦以外では実施困難である。従って「希少がん等に関する研究」における具体的研究事項「日本をはじめとするアジアに特徴的ながん等に対する新規治療開発研究」に合致する。

さらに本試験は難治性で QOL が不良な患者を対象としており、治療効果によりいかに QOL が改善されるかを科学的に評価する。従って「治療の有効性向上のみならず、安全性や治療中・治療後の QOL 向上をめざした科学的根拠に基づく標準治療の開発を推進すべき」との上記提言中にある内容にも貢献しうる。

一方、本試験は規模の大きい JCOG と

WJOG のインターグループスタディとして行うことから、より効率的な全国規模の多施設共同臨床試験の実施体制・連携体制が構築されることになる。

## B. 研究方法

### 1) エンドポイント

#### 第 II 相部分

Primary endpoints: FLTAX 療法群の 8 週間治療継続割合、生存期間中央値

Secondary endpoints: 5-FU/l-LV 療法群の 8 週間治療継続割合、有害事象発生割合

#### 第 III 相部分

Primary endpoints: 全生存期間

Secondary endpoints: 有害事象発生割合、経口摂取改善割合、QOL 非悪化割合、無腹水処置生存期間、腹水奏効割合・腹水制御割合、無増悪生存期間、治療成功期間、用量強度

### 2) 対象

1. 腹膜転移を有する進行・再発胃腺癌。
2. 高度腹水を伴うまたは経口摂取不能のいずれか、または両方。
3. 20 歳以上、75 歳以下。
4. ECOG Performance status 0-2。
5. HER2 未測定または陰性。
6. 化学療法・放射線療法の既往がない。
7. 十分な臓器機能を有する。
8. 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

### 3) 治療

A 群:5-FU/1-LV 療法

5-FU :600 mg/m<sup>2</sup>、bolus 静注:day 1、8、15、22、29、36

1-LV :250 mg/m<sup>2</sup>、2 時間静注:同上

8 週 1 コース

B 群:FLTAX 療法

5-FU :500 mg/m<sup>2</sup>、bolus 静注:day 1、8、15

1-LV :250 mg/m<sup>2</sup>、2 時間静注:同上

paclitaxel:60 mg/m<sup>2</sup>、1 時間静注:同上

4 週 1 コース

### 4) 試験デザイン

第 II 相部分では、8 週間治療継続割合の閾値を 30%、期待値を 50%、有意水準片側 5%、検出力 80% として両群計 100 例とした。

第 III 相部分では、A 群の生存期間中央値 6 か月、B 群の生存期間中央値 8 か月と仮定し、片側有意水準 5%、検出力 80%、登録期間 3.5 年、追跡期間 1 年として、両群計 330 例を予定登録数とした。

### 5) 研究体制

JCOG と WJOG のインターグループスタディとして行う。各グループの研究代表者は、全体の活動を把握し、迅速な患者登録を推進する。研究事務局（本研究班業務主任者）は進捗管理、モニタリング対応、プロトコル改訂、有害事象報告、参加施設への情報伝達などを行う。担当医は、適格例の登録とプロトコルを遵守した治療の

実施、CRF 記入、有害事象報告などを遅滞なく実施する。登録、ランダム割付、定期モニタリングは JCOG データセンターと WJOG データセンターが行う。データ解析は JCOG データセンターが行う。JCOG および WJOG では、登録中/追跡中のすべての試験に対して、データセンターによる年 2 回の中央モニタリングが行われており、本研究も同様である。登録ペース、適格性の検討、プロトコル逸脱、重篤な有害事象等がモニタリングされ、登録患者のリスク最小化と試験データの品質管理がなされている。なお、JCOG および WJOG では施設訪問監査が定期的に行われており、本試験も平成 26 年度以降、順次監査の対象となる。

### 6) 倫理面への配慮

本研究では、適格条件やプロトコル治療の中止/変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化され、安全性の確保が図られる。また、JCOG、WJOG では、所属する研究班が共同で、peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究においても、JCOG、WJOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努め、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言を遵守する。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に採用さ

れる見込みの Emanuel らの研究倫理 7 要件への対応は以下のとおり。

- 1) **Social/Scientific Value:**医療の進歩に貢献し得る研究課題のみを採択し実施する。
- 2) **Scientific Validity:**広く正しいと認められた科学的原則に基づいて研究を実施する。すなわち 適切な研究デザイン・データマネジメント・統計解析を行うことにより正しい結論を導く。施設からの提出データの正確性は施設訪問監査で確認される。また、収集された症例報告用紙、解析に用いたデータセットおよび解析プログラムは半永久的に JCOG データセンターに保管される。これらにより研究の質及び透明性を確保する。
- 3) **Fair Subject Selection:**被験者選択は公正に行う。適切な患者選択規準を設け、登録時および登録後に適格性の確認を行い不適格例の登録の最小化を図る。適格性は中央モニタリングで検討される。
- 4) **Favorable Risk-Benefit Ratio:**被験者のリスクを最小化し、被験者や社会のベネフィットを最大化し、リスクとベネフィットのバランスを適正に保つよう研究を計画し、中央モニタリングにより継続的に適正化を図る。
- 5) **Independent Review:**研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 6) **Informed Consent:**被験者に、十分な情報を提示し、適切な理解に基づいて、自発的同意を得る。同意のプロセスの適正性は施設訪問監査で確認される。

7) **Respect for Potential and Enrolled Subjects:**被験者スクリーニングの段階から被験者候補に対して、および登録患者に対して、人権およびプライバシーの保護に最大限努める。

## C. 研究結果

### 1. 進捗

プロトコールは平成 25 年 4 月に JCOG および WJOG で承認され、6 月から JCOG にて、9 月から WJOG にて登録が開始された。

平成 26 年 12 月 20 日現在 59 例（予定登録数の 17.8%）が登録された。班会議を開催し、各参加施設における適格患者をスクリーニングするプロセスを確認し、問題点について検討してきたが、登録ペースが 3.2 例/月と、予定の 8.1 例/月を下回っている。対策については考察に述べる。

### 2. 安全性情報・プロトコール改訂

試験開始から平成 27 年 3 月までに、JCOG 効果・安全性評価委員会、WJOG データセンターにて有害事象の審議が行われた症例は、それぞれ 6 例、2 例であった（すべてプロトコール治療中もしくは最終プロトコール治療日から 30 日以内の死亡、うち登録日から 30 日以内死亡が 4 例）。これらの症例の経過については全参加施設に周知され、今後の安全性について十分な注意喚起がなされた。一方、12 月 20 日 JCOG 効果・安全性評価委員会より、試験の安全

性を高めるべく適格規準の見直しを行った後に試験を続行するよう勧告を受けた。これを受け、登録を一時停止しプロトコール改訂を行うこととなった。H27年2月にJCOG、WJOGグループ合同で改訂内容を検討するため班会議を行った。検討・改訂内容については考察で述べる。

### 3. データ (CRF) レビュー、モニタリング対応

本研究では、データ (CRF) レビューを、JCOGにて平成26年10月、WJOGにて平成26年12月に行った。定期モニタリングレポートは、JCOGにて平成26年3月、8月、平成27年1月に、WJOGにて平成27年1月に発行された(添付)。いずれも登録ペース、適格性の検討、プロトコール逸脱、重篤な有害事象等がレビュー、モニタリングされた。定期モニタリングレポートの内容は、発行後の班会議 (JCOG:平成26年5月、9月、平成27年1月、2月、WJOG:平成27年1月、2月) において参加施設と検討し、プロトコールを遵守するよう周知徹底した。

### 4. QOL 調査管理

調査票の回収は問題なく行われており、逸脱は少なかった。

### D. 考察

班会議において、以下の点について検討、考察し、プロトコール改訂案を作成した。

現在、JCOG 効果・安全性評価委員会にて改定案について審議中である。

### 1. 進捗

後述する適格規準・除外規準の見直しにより、PS2 かつ高度腹水・経口摂取不能の2因子をもつ症例を今回のプロトコール改訂で除外することとした。そのような患者は59例中6例(10.1%)であったため、この改訂により適格患者数が10%程度少なくなると予測する。すなわち、今までの登録ペースである3.2例/月から2.9例/月へ低下すると考えられる。

第II相部分は残り41例の登録が必要であるが、2.9例/月のペースで登録が継続されたとすると14ヶ月で登録終了となる

(2015年4月に登録が再開されたとして2016年5月まで、すなわち登録開始から3年)。よって、今回の患者登録停止の期間を含めて第II相部分の登録期間を3年へ延長する。また第III相部分については、中間解析の結果によって登録期間、参加施設数をもう一度検討することとする。従って総研究期間は5年のままとすることとした。

### 2. 安全性情報・プロトコール改訂

#### (1) 適格規準・除外規準の変更

#### ①他臓器との瘻孔形成例の除外

A群における登録日から30日以内死亡4例のうち、1例は登録時に胃横行結腸瘻を有しており、同部位からの出血がコントロールできずに登録日から4日後、最終プロトコール治療日から3日後という短期間で死亡された。瘻孔形成例は、出血だけでな

く感染のリスクも高く、たとえ化学療法が奏効した場合でも瘻孔増大の危険性もあるため、本試験の安全性を高めるべく除外規準に追加することとした。

## ②PS2 かつ高度腹水・経口摂取不能の2因子を有する症例の除外

A群における登録日から30日以内に死亡している症例が4例報告された。そのうち上述の瘻孔形成例と、原発巣からの出血例を除く2例は、PS2 かつ高度腹水・経口摂取不能の2因子を有する症例であり、また同時に両側胸水を有する症例であった。早期死亡、特に、登録日から30日以内の極早期に死亡する状態の悪い症例には化学療法を行うべきではないとの考えもあり、グループ内での議論を経て、本臨床試験の対象からそのようなリスクのある症例を除外すべきであると判断した。登録日から30日以内に死亡するリスクの高い症例を登録時に予測するのは困難であるが、現在までにPS2 かつ高度腹水・経口摂取不能の2因子をもつ症例は、6例（A群: 3例、B群: 3例）登録されており、A群の3例中2例が登録日から30日以内の死亡に至っていることから、このような患者集団は特に予後不良であると予測される。従って今後、本試験対象からPS2 かつ高度腹水・経口摂取不能の2因子をもつ症例を除外することとした。

## (2) 有害事象の許容範囲の変更

①「治療開始日から30日以内死亡」の許容範囲の新たな設定と、「治療関連死亡」の許

## 容範囲の削除

過去のデータから、本試験対象に化学療法を行わなかった場合の生存期間中央値は3ヶ月、A群のそれは6ヶ月、B群のそれは8ヶ月と予測し、本試験の対象となる全身状態の悪い症例においても化学療法による生存期間延長というメリットがあると考え本試験を行っている。ただし、治療関連死亡は問題視すべきと考えていたため、プロトコルに「治療関連死亡」による許容範囲を定めていた。

しかし、効果安全性評価委員会からは、本試験対象のように後治療に有効な治療法がなく、プロトコル治療中止後の病状増悪の速度が急速であることが多い場合には、「最終プロトコル治療日から30日以内死亡のプロトコル治療との因果関係を判断するのは困難であり、治療関連死亡ではなく早期死亡割合で中止を検討してはどうか」との御意見をいただいた。

これらを鑑みると、「治療関連死亡の割合」は、本試験における患者のメリット、安全性を保つための判断項目としては適切ではないと考える。

しかし、過去のデータをみると、FLTAX群では一次治療終了後には安全かつ有効な薬剤がないため増悪後には緩和治療に移行する症例が多く、一方5-FU/LV群の2次治療移行割合は約40%である。このように、治療群にかかわらず2次治療を行えない場合には、たとえ本試験治療が一時的に著効し十分な利益が得られた患者においても、本試験のプロトコル治療終了後に急速に

病状が悪化する場合があります、自然経過としての最終プロトコール治療日から 30 日以内死亡も少なくないと考えられる。また、2015 年 2 月 13 日の班会議でも、「本試験の対象において増悪後に何等かの介入をすることによって早期死亡を防ぐことは困難である」との意見があった。このように、通常の臨床試験と異なり、本試験のように化学療法開始時点の全身状態が不良であり、かつ、有効な後治療がない場合には、最終投与後 30 日以内死亡割合が必ずしも安全性の指標とはならないと考えられる。

一方、本試験対象のような予後不良な患者においても、治療との因果関係に関わらず、治療開始日から 30 日以内に死亡した場合には、そもそも化学療法の適応であったかどうかを慎重に検討すべきであり、試験に参加したことによる患者の不利益を最も反映すると考えられる。2015 年 2 月 13 日の班会議でも、「治療開始日から 30 日以内死亡は避けるべきである」との合意が得られた。

以上より、本試験における有害事象の許容範囲は、「治療開始日から 30 日以内死亡」を指標として設定することとした。

今回のプロトコール改訂により、適格患者から PS2 かつ高度腹水・経口摂取不能の 2 因子ありの症例と、瘻孔形成例を除外する予定としているため、本試験における今後の有害事象の許容範囲は、「PS2/2 因子ありの症例と瘻孔例を除いた場合の治療開始日から 30 日以内死亡」として設定する。本試験対象とほぼ同様の対象に対して

5-FU/LV 療法を行った埼玉県立がんセンターのレトロスペクティブデータでは、

「PS2/2 因子ありの症例と瘻孔例を除いた場合の治療開始日から 30 日以内死亡」の割合は 10.0%である。ただし、これは、胃癌に対して最も多く 5-FU/LV 療法を施行していると思われるがん専門施設（ISO-5FU10 試験の最多登録施設）でのデータであるため、本試験のような多施設第 III 相試験においては、これよりも高い頻度が予測される。また、本試験対象が緩和治療のみを受けた場合の生存期間中央値を約 3 ヶ月と予測し、第 II 相部分での生存期間中央値の閾値を 3 か月と設定している。生存期間中央値が 3 か月である患者集団を設定して生存曲線をシミュレーションすると、治療開始日から 30 日以内に死亡する割合は約 20%であると想定される。従って、治療開始日から 30 日以内死亡が 20%を超えた場合には、上記閾値をクリアすることができない可能性が高いため、本試験における有害事象の許容範囲は、「両群ともに、PS2/2 因子ありの症例と瘻孔例を除いた場合の治療開始日から 30 日以内死亡の割合の点推定値が 20%を超えない」ことを、安全性からみた本試験全体の中止規準とすることとした。今回の改訂において、両群ともに、PS2/2 因子ありの症例と瘻孔例を除いた場合の治療開始日から 30 日以内死亡が、第 II 相部分では 11 人、第 III 相では 34 人となった時点で治療開始日から 30 日以内の死亡の割合が 20%を超えるため、即刻登録を一時中止して試験中止の是非を効果・安全性評価

委員会に諮ることとする。

### (3) 治療変更規準の変更

JCOG 2014 年後期モニタリングレポート、WJOG 第 1 回モニタリング報告書における集計を統合した結果、毒性プロファイルの中で、特に好中球減少が予測を大きく上回っていた。A 群においては Grade3 以上の好中球減少は 20%前後と予測していたが（プロトコール P.44 を参照）、モニタリングレポートでは 40.9%であった。B 群においては 10%前後と予測していたが（プロトコール P.45 を参照）、モニタリングレポートでは 18.2%であった。Grade3 以上の好中球減少が早期死亡の直接死因ではないが、A 群の最終プロトコール治療日から 30 日以内死亡 7 例のうち 2 例、B 群の 1 例のうち 1 例で Grade3 以上の好中球減少を伴っていたこと、また、本試験対象では高度腹膜転移による（サブ）イレウスが多くの場合併存しており、嘔吐からの誤嚥性肺炎が併発する危険性が高く、同時に好中球減少を伴っている場合には肺炎が重篤化する危険性が高まると予想される。そのため、安全性を高める意味で、好中球減少の頻度を下げる努力をすべきと判断した。両群ともにコース内投与規準を好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ としていたが、好中球数 $\geq 1,200/\text{mm}^3$ とすることで、その後の Grade3 以上の好中球減少の発生を防げる可能性が高いと考え、変更することとした。この投薬規準の変更により治療強度および治療効果が弱まる可能性は否定できないが、本試験においては

患者における安全性を高めたいと考える。

### E. 結論

このように本研究では、「高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌に対する 5-FU/l-LV 療法 vs FLT AX 療法のランダム化第 II/III 相比較試験」(JCOG1108/WJOG7312G)を通して、今まで治療開発対象から除外されてきた希少性が高くかつ難治性の高度腹膜転移を有する患者を対象とした、有効で安全、かつ治療中・治療後の QOL 向上をめざした科学的根拠に基づく標準治療の開発を行っている。

平成 26 年度は特に、すでに登録された患者における安全性における検討から、プロトコール改訂が必要と判断し、現在改訂作業が進行中である。平成 27 年 4 月には登録が再開され、改訂後のより安全性の高いプロトコールにて試験が続行されることが考えられる。

### F. 健康危険情報

平成 27 年 3 月 2 日付けで、下記 1 例を厚生労働省健康危機管理調整官に通報した。

#### (1) 健康危険情報

胃癌に対する 5-FU/l-LV 療法後に生じた有害事象（発熱性好中球減少症、脱水）

#### (2) 情報源

「高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌に対する 5-FU/l-LV 療法 vs FLTAX 療法のランダム化第 II/III

相比較試験：JCOG1108」における JCOG 効果・安全性評価委員会に対する有害事象報告（DSMC-ADR-1472）

(3) 情報に関する評価・コメント

評価：グレード B

コメント：胃癌に対する 5-FU/LV 療法後に生じた発熱性好中球減少症と脱水である。標準治療 5-FU/LV 療法群で腫瘍増悪を含む早期死亡が 7 例（JCOG にて）発生したことを受け、JCOG 効果・安全性評価委員会より登録の一時中止と適格規準等を変更するプロトコール改訂が勧告されている。現在、登録を一時中止し、より安全に試験を実施するためのプロトコール改訂作業中である。試験開始時に見込んでいた死亡割合は超えておらず、また現在登録も一時中止されており、緊急性は高くない。従ってグレード B とした。

(4) その他

本情報は、特に緊急の対応を要するものではないと判断する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawakami H, Okamoto I, Okamoto W, Tanizaki J, Nakagawa K, Nishio K. Targeting MET Amplification as a New Oncogenic Driver. *Cancers*, 6:1540-1552, 2014.
2. 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; for the 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 Oncology*, 15:1224-1235, 2014

3. 有山寛、馬場英司、赤司浩一. 胃がん幹細胞研究の進歩. *がん分子標的治療*, 12(3):40-43, 2014.
4. Takashima A, Boku N, Kato K, Nakamura K, Mizusawa J, Fukuda H, Shirao K, Shimada Y, Ohtsu A. Survival prolongation after treatment failure of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: combined analysis of the Japan Clinical Oncology Group Trials JCOG9205 and JCOG9912. *Gastric Cancer*, 17:522-528, 2014.
5. 富田寿彦, 三輪洋人, 笹子三津留. 胃癌. *医学と薬学*, 71(10):1761-1767, 2014.
6. Satoh T, Lee KH, Rha SY, Sasaki Y, Park SH, Komatsu Y, Yasui H, Kim TY, Yamaguchi K, Fuse N, Yamada Y,

- Ura T, Kim SY, Munakata M, Saitoh S, Nishio K, Morita S, Yamamoto E, Zhang Q, Kim JM, Kim YH, Sakata Y. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2014 ; in press [Epub ahead of print]
7. 武田 晃司. 【高齢者に対する癌治療ベストプラクティス】 化学療法 実際の治療と臨床研究. *消化器外科*, 37(9):1391-1397, 2014.
  8. Fukui H, Zhang X, Sun C, Hara K, Kikuchi S, Yamasaki T, Kondo T, Tomita T, Oshima T, Watari J, Imura J, Fujimori T, Sasako M, Miwa H. IL-22 produced by cancer-associated fibroblasts promotes gastric cancer cell invasion via STAT3 and ERK signaling. *Br J Cancer*, 111(4):763-71, 2014.
  9. Kikuchi S, Kaibe N, Morimoto K, Fukui H, Niwa H, Maeyama Y, Takemura M, Matsumoto M, Nakamori S, Miwa H, Hirota S, Sasako M. Overexpression of Ephrin A2 receptors in cancer stromal cells is a prognostic factor for the relapse of gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2014 ; in press [Epub ahead of print]
  10. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, Tsuji A, Omuro Y, Li J, Wang JW, Miwa H, Qin SK, Chung IJ, Yeh KH, Feng JF, Mukaiyama A, Kobayashi M, Ohtsu A, Bang YJ. Lapatinib Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Alone in the Second-Line Treatment of HER2-Amplified Advanced Gastric Cancer in Asian Populations: TyTAN- A Randomized, Phase III Study. *J Clin Oncol*, 32(19):2039-2049, 2014.
  11. Watari J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T, Miwa H, Lim KJ, Das KM. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World Journal of Gastroenterology*, 20(18):5461-5473, 2014.
  12. Kurokawa Y, Sugimoto N, Miwa H, Tsuda M, Nishina S, Okuda H, Imamura H, Gamoh M, Sakai D, Shimokawa T, Komatsu Y, Doki Y, Tsujinaka T, Furukawa H. Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1). *Br J Cancer*, 110:1163-1168, 2014
  13. Aoyama T, Nishikawa K, Takiguchi N, Tanabe K, Imano M, Fukushima R, Sakamoto J, Oba MS, Morita S, Kono T, Tsuburaya A. Double-blind,

- placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (hangeshashinto) for gastric cancer chemotherapy-induced oral mucositis. *Cancer Chemother Pharmacol*, 73:1047-1054, 2014.
14. Watanabe T, Takahashi A, Suzuki K, Kurusu-Kanno M, Yamaguchi K, Fujiki H, Suganuma M. Epithelial-mesenchymal transition in human gastric cancer cell lines induced by TNF- $\alpha$ -inducing protein of *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*, 134:2373-82, 2014.
  15. 日本胃癌学会 (佐野 武、小野裕之、荒井邦佳、落合敦志、小泉和三郎、小嶋一幸、小寺泰弘、笹子三津留、設楽 鉦平、島田安博、瀬戸泰之、円谷 彰、梨本 篤、二宮基樹、馬場英司、馬場 秀夫、深川剛生、藤城光弘、朴 成和、室 圭、矢作直久、他) . 胃癌治療ガイドライン. 胃癌治療ガイドライン 医師用 (第4版)
  16. 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: 261-270, 2014.
  17. 谷山智子、中島貴子. スキルス胃がん. 日本臨床増刊号 最新がん薬物療法学—がん薬物療法の最新知見—72: 369-372, 2014.
  18. Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer*, 17:1-12, 2014.
  19. Kawano A, Nakajima TE, Oda I, Hokamura N, Iwasa S, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Fujii H, Shimada Y. Comparison of advanced adenocarcinomas of esophagogastric junction and distal stomach in Japanese patients. *Gastric Cancer*, 17: 54-60, 2014.
  20. 水上拓郎、中島貴子. 胃癌の治療戦略 化学療法 一次治療・二次治療のレジメン選択. 日本臨床増刊号 最新胃癌学—基礎と臨床の最新研究動向—72: 445-452, 2014.
  21. 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. *Br J Cancer*, 109:2079-2086, 2014.
  22. 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): 812-817, 2014.
23. Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, Katai H, Ito S, Fuse N, Konishi M, Yasui H, Terashima M, Goto M, Tanigawa N, Shirao K, Sano T, Sasako M. Survival analysis of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for stage III gastric cancer. *Gastric Cancer*, 17:383-386, 2014.
  24. 末次王卓、池末裕明、馬場英司. 悪性腫瘍: 胃癌. 薬と検査 2015. 2015; in press.
  25. 田村真吾、草場仁志、馬場英司. 切除不能・再発胃癌に対して3剤併用療法は有効か? EBM がん化学療法・分子標的治療. 2015; in press.
  26. Kuwayama M, Uchino K, Takayoshi K, Komoda M, Kohjima M, Nakamuta M, Momosaki S, Kusaba H, Akashi K, Baba E. Immunosuppressant successfully improved regorafenib-induced severe hepatic injury in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Oncology Letters*. 2015; in press.
2. 学会発表
1. Miura Y, Takano T, Sukawa Y, Nosho K, Hironaka S, Mori M, Nishikawa K, Tokunaga S, Okuda H, Tsuda M, Taku K, Nishikawa K, Moriwaki T, Yoshimura K, Boku N, Hyodo. S-1 plus cisplatin (CDDP) combination with trastuzumab (Tmab) for HER2-positive advanced gastric or esophagogastric junction (EGJ) cancer: WJOG7212G (T-SPACE) study. General Poster Session. 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO
  2. Kumakawa Y, Wakatsuki T, Osumi H, Matsushima T, Nakayama I, Ogura M, Ichimura T, Takahari D, Ozaka M, Suenaga M, Shinozaki E, Chin K, Mizunuma N. ACEIs/ARBs to improve survival in advanced gastric cancer patients receiving S-1 plus cisplatin. General Poster Session. 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO.
  3. Wakatsuki T, Yamamoto N, Chin K, Ogura M, Shinozaki E, Suenaga M, Masato O, Matsusaka S, Takahari D, Ichimura T, Kumekawa Y, Nakayama I, Matsushima T, Mizunuma N, Sano T, Yamagushi T, Ishikawa Y. Association between intratumoral HER2 heterogeneity (IHH) and trastuzumab (T-mab) efficacy in HER2 positive-gastric cancer (GC). General Poster Session. 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO.
  4. Hironaka S. First line treatment of

- metastatic gastric cancer: East vs. West: S-1 doublet therapy is the standard of care (East). oral presentation. The 11th Annual Meeting of the International Society Of Gastrointestinal Oncology (ISGIO).
5. Hironaka S. Standard palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. oral presentation. The 17th Annual Meeting of Chinese Society of Clinical Oncology.
  6. Iwasa S, Okasaki S, Sasaki Y, Nagai Y, Asami C, Shimada Y, Hamaguchi T, Nagashima K. Multicenter phase II study of combination therapy with oral S-1 plus cisplatin in elderly patients with advanced gastric cancer. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2014.
  7. Hironaka S, Shimada Y, Suhimoto 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, Wike 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. (oral presentation). 2014 ASCO Annual Meeting
  8. Imagami S, Baba H, Hirabayashi N, Sugiyama Y, Nakajima G, Tsuji Y, Kunisaki C, Tsuburaya A, Goto M, Maehara Y, Takeda K, Yoshida K, Aiba K. A prospective multicenter observational study for chemotherapy-induced nausea and vomiting in gastric cancer in Japan. Poster. 2014 ASCO Annual Meeting.
  9. Ikeo Koichi, Oshima Tadayuki, Shan JIn, Nagano Yumiko, Matsui Hirofumi, Yamasaki Takahisa, Tomita Toshihiko, Fukui Hirokazu, Watari Jiro, Miwa Hiroto. Junctional adhesion molecule-a is a contributing factor for gastric cancer cell proliferation and invasion. (Poster Session) . Digestive Disease Week (DDW2014).
  10. Gamoh M, Sugimoto N, Miwa H, Tsuda M, Nishina S, Okuda H, Imamura H, Matsuyama J, Shimokawa T, Sakai D, Kurokawa Y, Komatsu Y, Tsujinaka T, Ishioka C, Furukawa H. Updated analysis of

- HERBIS-1: A phase II study of trastuzumab (T-mab) in combination with tri-weekly S-1 plus CDDP in HER2-positive advanced gastric cancer. General Poster Session. 2014 ASCO Annual Meeting.
11. Kii T, Goto M, Terazawa T, Miyamoto T, Asaishi K, Shimamoto F, Kuwakado S, Nishitani H, Yoshida M, Higuchi K. Examination of utility in patients of unresectable or recurrent gastric cancer treated with nab-paclitaxel. 11th Asian Clinical Oncology Society(ACOS)
  12. 三村 卓也, 武川 直樹, 澤井 寛明, 坂井 文, 櫛田 早絵子, 津村 英隆, 坂本 岳史, 飛松 和俊, 山本 佳宣, 三木 生也, 津田 政広, 井口 秀人. S-1 単独または S-1/CDDP 併用治療抵抗性進行・再発胃癌に対する二次治療のランダム化第 II 相試験 (OGSG0701). 第 87 回日本胃癌学会.
  13. 紀貴之、後藤昌弘、寺澤哲志、宮本敬大、浅石健、島本福太郎、桑門心、西谷 仁、吉田元樹、樋口和秀. 切除不能進行・再発胃癌治療におけるナブパクリタキセルの安全性、有用性の検討. 第 11 回消化管学会総会学術集会.
  14. 三村 卓也, 武川 直樹, 澤井 寛明, 坂井 文, 櫛田 早絵子, 津村 英隆, 坂本 岳史, 飛松 和俊, 山本 佳宣, 三木 生也, 津田 政広, 井口 秀人. Trastuzumab 併用 1 次化学療法不応の HER2 陽性進行再発胃癌に対する weekly Paclitaxel 療法の検討. 第 22 回消化器関連学会週間 (JDDW2014).
  15. 安田 篤, 今本 治彦, 曾我部 俊介, 錦 耕平, 岩間 密, 白石 治, 新海 政幸, 今野 元博, 古河 洋, 安田 卓司, 奥野 清隆. 当科における幽門保存胃切除術の適応について. 第 27 回日本内視鏡外科学会
  16. 島田安博、山口研成、畝川芳彦、小室 泰司、田村孝雄、土井俊彦、行澤斉悟、安井博史、長島文夫、後藤昌弘、江崎 泰斗、前田開治郎、Chandrawansa Kumari、Wilke Hansjochen、大津敦. 進行胃癌における RAM/PTX 併用第三相試験 (RAINBOW) : 日本人及び欧米人の部分集団解析. 第 52 回日本癌治療学会学術集会.
  17. Iwasa S, Yamada Y, Choo SP, Chua C, Rha SY, Yong WP, Ong WS, Ohtsu. A phase 2 study of trastuzumab in combination with S-1 and cisplatin in first-line Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 2- positive advanced gastric cancer. 第 52 回日本癌治療学会学術集会. 新海政幸、今野 元博、村瀬貴昭、曾我部俊介、錦 耕平、牧野知紀、岩間 密、白石 治、安田 篤、今本治彦、奥野清隆、古河 洋、安田 卓司. 新海政幸、今野元博、村瀬貴昭、曾我部俊介、錦 耕平、牧野知紀、岩間 密、白石 治、安田 篤、今本治彦、奥野清隆、古河 洋、安田

- 卓司. 第 52 回日本癌治療学会学術集会.
18. 岩佐悟、濱口哲弥、後藤昌弘、岡崎俊介、笹木有佑、長井祐志、浅見千佳、長島健悟、島田安博. 高齢者切除不能の進行・再発胃癌を対象とした S-1/CDDP 療法の多施設共同第 II 相試験. 第 52 回日本癌治療学会学術集会.
  19. 豊島史彦, 富田寿彦, 田村彰朗, 小川智広, 滝正登, 河野友彰, 戸澤勝之, 池原久朝, 應田義雄, 大島忠之, 福井広一, 渡二郎, 笹子三津留, 三輪洋人. 当院における HER2 陽性胃癌に対するトラスツズマブ併用化学療法の現状. (ポスターセッション). 第 52 回日本癌治療学会学術集会.
  20. 川上賢太郎, 行澤 斉悟, 割田 悦子, 山中 康弘. 実地臨床における胃癌術後補助化学療法後の早期再発に対するカペシタビン+シスプラチン療法の治療成績. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会.
  21. 坂本 岳史、武川 直樹、櫛田 早絵子、津村 英隆、三村 卓也、飛松 和俊、山本 佳宣、三木 生也、津田 政広、井口 秀人. A retrospective study of weekly Paclitaxel as second-line treatment for advanced or recurrent esophageal Cancer. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会.
  22. Chin K, Shitara K, Nakajima T, Hironaka S, Nagano O, Imamura C, Fukutani M, Hasegawa H, Sato A, Ohtsu A, Saya H, Doi T. Effect of sulfasalazine (SSZ) on cancer stem-like cells (CSCs) via inhibiting xCT signal pathway: Phase 1 study in patients with gastric cancer (EPOC 1205). 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会.
  23. 内田 まやこ、大畠 俊一、亀崎 健次郎、加藤 光次、宮本 敏浩、馬場 英司、池末 裕明、江頭 伸昭、赤司 浩一、増田 智先. Evaluation of sheet for patient compliance instruction as tool for sharing information on cancer chemotherapy team. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会.
  24. 坂井 文、武川 直樹、澤井 寛明、三村 卓也、櫛田 早絵子、津村 英隆、坂本 岳史、飛松 和俊、山本 佳宣、三木 生也、津田 政広、井口 秀人. Retrospective study for advanced gastric cancer with disseminated intravascular coagulation. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会.
  25. 紀貴之、後藤昌弘、寺澤哲志、宮本敬大、浅石健、島本福太郎、桑門心、西谷 仁、吉田元樹、樋口和秀. 切除不能進行・再発胃癌治療におけるナブパクリタキセルの安全性、有用性の検討. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会.
  26. Sugimoto N, Imamura H, Goto M, Kimura Y, Ueda S, Kurokawa Y, Sakai D, Shimokawa T, Tsujinaka T, Furukawa H. Randomized phase II