

## 9. その他の検討

### 9.1 後治療（増悪前に後治療を開始した症例）

該当なし

### 9.2 後治療（中止判定前に後治療を開始した症例）

該当なし

### 9.3 後治療（増悪後もプロトコール治療と同じレジメンを継続している症例）

該当なし

### 9.4 生存状況不明症例

該当なし

### 9.5 死因「原病死」「WJ0G7312Gによる治療関連死」以外の症例

該当なし

### 9.6 増悪状況不明症例

該当なし

### 9.7 二次がんが発現した症例

該当なし

(以下、試験関係者のみ)

### 9.8 TRD発生時 データベースにおけるGrade5への変更

該当なし

### 9.9 登録時の「心電図」の詳細に報告がある症例

| 登録番号  | 登録日        | 検査日       | 異常有無 | 詳細                      | 検討結果詳細 |
|-------|------------|-----------|------|-------------------------|--------|
| 10001 | 2013/10/02 | 2013/9/27 | あり   | 完全右脚ブロック                | 問題なし   |
| 10005 | 2014/03/26 | 2014/3/7  | あり   | 軽度のST-T異常 病的意義は無いと判断した。 | 問題なし   |

### 9.10 臨床所見に「その他」Grade3以上の報告がある症例

| 登録番号  | コース | その他詳細    | Grade | 因果関係     | 詳細                                       | 検討結果詳細                  |
|-------|-----|----------|-------|----------|--|-------------------------|
| 10007 | 2   | 上肢軟部組織壊死 | 3     | possible | 手指の壊疽、皮膚科処置で軽快した(7月2日)                   | AE報告を依頼する<br>⇒AE6で報告された |
| 10009 | 1   | 吐血       | 3     | possible | 内視鏡止血困難で、手術で左胃動脈を結紮した。原因は原発巣増大によるものと考えた。 | 問題なし                    |

### その他

| 登録番号  | 施設名   | 用紙名          | CRF項目                      | CRF記載  | 詳細   | 施設コメント  | 検討結果詳細   |
|-------|-------|--------------|----------------------------|--|--|---|----------|
| 10002 | ■■■■■ | 治療前報告 背景因子   | 9.手術歴/原発切除/あり              | 原発切除「R1」   | 登録時・・・再発胃癌、術後補助化学療法「なし」<br>CRF・・・原発切除「あり、R1」<br>残胃「なし」<br>手術日：2013/07/11<br>登録日：2013/11/07   |   | 問題なし     |
| 10007 | ■■■■■ | 経過記録 治療：2コース | スキップの理由                    | 大腸狭窄による腹部膨満、指壊疽  | 2コースは、day8、22、29、36をスキップしているが、「上肢軟部組織壊死」はday22に発現しており、<br>day8 6/11のスキップ理由の明記がありません。有害事象「発熱」（発現日：2014/06/11、因果関係：possible）によると研究事務局で判断されますか。 |   | 問合せ      |
| 10001 | ■■■■■ | 追跡調査 その1     | 観察期間終了後からプロトコール治療中止までの有害事象 | プロトコール治療終了時点（最終観察日）の状況を記載しています                                     | プロトコール治療終了時点（最終観察日）の状況を記載されているが、問題ないです。  | プロトコール治療終了後直ちに緩和ケア病院へ入院し、まもなく以後の来院が困難となったため、プロトコール治療終了後30日間の有害事象発現状況および腹水排液の有無は不明です（エラー回避のためプロトコール治療終了時点（最終観察日）の状況を記載しています） | データ削除とする |
| 10003 | ■■■■■ | 腹水治療効果報告2    | 腹水の効果判定                    | 【治療前】高度<br>【8週後】高度、施設判定：SD<br>【16週後】高度、施設判定：PD                     | 16週後の効果は、SDでしょうか。  |   | SDとする    |
| 10004 | ■■■■■ | 腹水治療効果報告3    | 腹水の効果判定                    | 【治療前】高度<br>【8週後】なし、施設判定：CR<br>【16週後】なし、施設判定：CR<br>【24週後】少量、施設判定：PR | 少量になった時点でPDでしょうか。  |   | PDとする    |
| 10009 | ■■■■■ | 腹水治療効果報告1    | 腹水の効果判定                    | 【治療前】少量<br>【8週後】少量、施設判定：PR   | 8週後の効果は、SDでしょうか  |   | SDとする    |

**【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)

健康危険情報通報

平成27年3月2日

厚生労働省健康危機管理調整官 殿

FAX 03-3503-0183

健康危険情報について、下記のとおり通報する。

1. 通報者

(1) 主任研究者氏名

厚生労働科学研究費「革新的がん医療実用化研究事業」研究代表者 中島貴子  
独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 26-A-4 主任研究者 飛内賢正

(2) 研究課題名

「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」

(3) 所属施設名

国立がん研究センター

(4) 連絡先

国立がん研究センター研究支援センター JCOG 運営事務局

TEL 03-3542-2511 (内線 2403)

FAX 03-3542-7006

E-mail JCOGoffice@ml.jcog.jp

2. 報告内容

(1) 健康危険情報

胃癌に対する5-FU/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/LV 療法vs. FLTAX (5-FU/LV+PTX)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)

別紙 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 参照

(3) 情報に関する評価・コメント

評価: グレードABC 情報 ( B ) と判断

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。標準治療群5-FU/LV 療法で腫瘍増悪を含む早期死亡が7例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ル改訂案を作成中である。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。

2015年1月23日

## 審査結果通知書

日本臨床腫瘍研究グループ  
Japan Clinical Oncology Group

JCOG1108 研究代表者/  
JCOG 胃がんグループ事務局  
朴成和 先生

Cc : JCOG 胃がんグループ代表者 笹子三津留 先生  
JCOG 胃がんグループ事務局 佐野武 先生  
JCOG1108 研究事務局 山口研成 先生  
JCOG1108 研究事務局 中島貴子 先生  
JCOG データセンター長 福田治彦 先生  
JCOG 運営事務局長 中村健一 先生  
JCOG 代表者 飛内賢正 先生

JCOG 効果・安全性評価委員会  
委員長 西條長宏  
副委員長 岡本浩明



受付番号 JCOG-DSMC-ADR-1472 (2014年12月9日受領)  
研究番号 JCOG1108 (JCOG 胃がんグループ)  
研究課題名 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/LV 療法 vs. FLTAX (5-FU/LV+PTX)療法のランダム化第 II/III 相比較試験  
登録番号 0037  
審査事項 有害事象報告 (急送報告)

上記の事項を、JCOG 効果・安全性評価委員会で審査致しました結果、以下の判定となりましたのでお知らせ致します。

### 委員会判定 (迅速審査)

#### 1) 有害事象とプロトコル治療および死亡の場合は死亡との因果関係の判断

| 有害事象名 (AE)<br>(CTCAE/NCI-CTC) | Grade | 因果関係が<br>疑われる治療法                   | AEと治療との<br>因果関係 | 予期    | 発現時期                  | 転帰 | AEと死亡との<br>因果関係 |
|-------------------------------|-------|------------------------------------|-----------------|-------|-----------------------|----|-----------------|
| 発熱性<br>好中球減少症                 | 5     | 5-FU、<br>レボホリナートカルシウム<br>(プロトコル治療) | definite        | 予期される | プロトコル<br>治療後<br>30日以内 | 死亡 | probable        |
| 脱水                            | 5     | 5-FU、<br>レボホリナートカルシウム<br>(プロトコル治療) | possible        | 予期される | プロトコル<br>治療後<br>30日以内 | 死亡 | probable        |

#### 2) 研究代表者、研究事務局およびグループとしての対応の妥当性

- (1) グループ内への周知の必要性 (要)
- (2) 本症例に対する臨床的対応 (適切)
- (3) プロトコル研究の継続 (一時登録中止)
- (4) プロトコル改訂の必要性 (有)

#### 3) 臨床研究に関する倫理指針に基づく取扱い

- (1) 臨床研究に関連する重篤な有害事象 (該当する)
- (2) 臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象 (該当しない)

2014年12月5日

JCOG 効果・安全性評価委員会 御中

JCOG1108/WJOG7312G

研究代表者 朴成和

研究事務局 山口研成、中島貴子

## JCOG 有害事象審査依頼書／意見書

以下の JCOG 研究において、急送/通常報告の対象となる有害事象が発生しましたので報告します。  
効果・安全性評価委員会にて審査をお願いいたします。

### 1. JCOG 研究情報

研究番号: JCOG11108/WJOG7312

### 2. 報告事項

添付資料参照

- 施設からの有害事象報告書
- 登録番号 0037

### 3. 研究代表者および研究事務局の意見

【当該有害事象に対する見解】

10月31日に本試験登録、A群(5-FU/l-LV群)に割り付けられ10月31日治療開始するも、11月21日にCTにて胸腹水増加を伴う原病増悪が確認され、プロトコル治療中止となった(最終投与11月14日)。当該有害事象は、脱水(11月21日発症)と発熱性好中球減少(FN)(11月22日発症)である。感染源は明らかでないが、同日に血圧が低下し、11月23日に他界された。

FNは最終投与から8日目の発症であるため、プロトコル治療との因果関係はdefiniteと考える。また、FNの発症により死亡の時期を早めた可能性も考えられるため、プロトコル7.4.に従いG4とし、死亡との因果関係はprobableとする。

脱水は原病増悪による胸腹水増加、経口摂取の更なる低下が原因であると推測され、治療との因果関係はなしと判断するが、発症が最終投与から7日目であることから、治療の影響を完全には否定しきれずunlikelyとする。また、原病増悪に伴う血管内脱水であるため、死亡との因果関係はprobableと考え、プロトコル7.4.に従いG4とする。

【講じた対策および今後の対応】

プロトコル14.1.2.(p74)有害事象の許容範囲の記載に、「A群(5-FU/l-LV群)の治療関連死割合の点推定値が5%を越えない」という仮定を設け、「治療関連死が9人となった時点で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報告する」としている。本試験における現時点での治療関連死は当該症例のみである。

しかし本試験における急送報告対象は、WJOGからの報告も含めて当該症例で8例となった。すべて最終治療日から30日以内の死亡であり、8例/全登録56例=14.3%であった(2014/12/8現在)。

研究事務局としては、以下のように考察し、今後の対応をとる予定である。

本試験は、従来の切除不能進行・再発胃癌に対する臨床試験の対象より、進行した病状の患者を対象としている。具体的には、国立がん研究センター中央病院のレトロスペクティブな報告では、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を主とする一次治療における最終投与から30日以内の死亡割合は11%(10/92)、高度腹水を伴う腹膜転移を有する患者を対象の一部に含むJCOG9603(一次治療としてのMF療法)では14%

| JCOG 有害事象報告書<急送/通常報告> |   |   |  |
|-----------------------|---|---|--|
| 報告区分<br>(口にチェック→)     | 72 時間以内<br><input checked="" type="checkbox"/> 急送一次報告 | 15 日以内(詳細添付)<br><input type="checkbox"/> 急送二次報告 <input type="checkbox"/> 通常報告 | 必要時(詳細添付)<br><input type="checkbox"/> 追加報告 |
| 報告日                   | 2014年11月23日   | 年 月 日   | 年 月 日                                      |

1. プロトコルおよび患者に関する情報

研究番号: JCOG1108 登録番号: 37 割付群: A  
性別:  男  女 有害事象発生時年齢: 47歳

2. 有害事象の分類(該当する箇所 口にチェック!)

| 有害事象の重篤度                               | 急送報告  | 通常報告  |
|--|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> 死亡 | <input type="checkbox"/> プロトコル治療中<br><input checked="" type="checkbox"/> 最終プロトコル治療日から 30 日以内<br>◆いずれも因果関係を問わず報告 | <input type="checkbox"/> 最終プロトコル治療日から 31 日以降<br>◆因果関係がある場合に報告   |
| <input type="checkbox"/> Grade4 の有害事象  | <input type="checkbox"/> 予期されない非血液毒性・血液毒性<br>◆いずれも因果関係がある場合に報告  | <input type="checkbox"/> 予期される非血液毒性<br>◆因果関係がある場合に報告<br>◆予期される血液毒性は報告不要   |
| <input type="checkbox"/> Grade3 の有害事象  |   | <input type="checkbox"/> 予期されない非血液毒性・血液毒性<br>◆いずれも因果関係がある場合に報告  |
| <input type="checkbox"/> その他重大な医学的事象   |   | <input type="checkbox"/> 永続的または顕著な障害<br><input type="checkbox"/> 先天異常<br><input type="checkbox"/> JCOG で周知が必要な事象<br>◆いずれも因果関係がある場合に報告 |

3. 有害事象の概要 有害事象発現日: 2014年11月23日

| 有害事象名(AE)<br>(CTCAE/NCI-CTC) | Grade | 因果関係が疑われる<br>治療法 | AE と治療との<br>因果関係* | 予期  | 発現時期<br>(Oコース、O日<br>など) | 転帰 | 死亡の場合<br>AE と死亡との<br>因果関係* |
|------------------------------|-------|------------------|-------------------|---|-------------------------|----|----------------------------|
| 発熱性好中球減少症                    | 4     | 5-FU/i-LV        | definite          | <input checked="" type="checkbox"/> される<br><input type="checkbox"/> されない  | 1コース23日<br>目            | 死亡 | probable                   |
| 脱水                           | 4     | 5-FU/i-LV        | unlikely          | <input checked="" type="checkbox"/> される<br><input type="checkbox"/> されない<br><input type="checkbox"/> される<br><input type="checkbox"/> されない | 1コース22日                 | 死亡 | probable                   |

\*因果関係の程度: 因果関係あり--- definite [明確に]、probable [おそらく、十中八九は]、possible [ありうる]  
因果関係なし--- unlikely [ありそうにない]、not related [関係ない]

「死亡」かつ「上記いずれの有害事象も死亡との因果関係なし(unlikely または not related)」と判断した場合  
→該当する死因(いずれかにチェック→)  腫瘍増悪  急死  事故  自殺  殺人  不明

4. 有害事象の詳細

◆急送二次報告、通常報告、追加報告の場合、当該有害事象の詳細報告書を添付する

- > JCOG 有害事象詳細報告書式: <http://www.jcoq.jp/doctor/todo/researcher/harmfulness.html> よりダウンロード
- > 規制当局あるいは医療機関(臨床研究機関)の長等への報告義務のある有害事象であり、その報告に必要な書式が別途規定されている場合は、当該書式に JCOG で規定する事項も含め記載し添付することで差し支えない  
例) 薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づく医薬品・医療機器安全性情報の報告書式: <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>
- > 報告の際に、患者の個人情報記載しない、もしくは必ずマスキングすること

5. コメント(必要時)

11月21日 FL 1コース4投目目的で来院するも、腹水増加、倦怠感、食欲不振が進行とのことで同日 CT 施行、胸水・腹水の増加を認め PD と判断、プロトコル治療中止、緊急入院とした。11月22日朝 39℃の発熱あり、感染源明らかでなく FN と診断、CFPM とノイトロジン投与開始。その後低血圧、頻脈となり補液を増量するも全身状態悪化し 11月23日早朝死亡。FN は治療との因果関係あり、脱水は原病増悪によるものと判断、死因は腫瘍増悪によるものと原病増悪によるものと考えらる。

6. 医療機関(臨床研究機関)の長への報告

報告済 年 月 日  報告予定 2014年11月25日頃  
 報告対象外(2009年3月31日以前に JCOG プロトコル審査委員会で承認された研究 または Grade3 の有害事象)

研究事務局の記録 本報告受領日: 2014年11月23日

## IV. 学会等発表実績（様式第 19）



## 様式第19

## 学会等発表実績

委託業務題目「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」  
 機関名 聖マリアンナ医科大学

## 1. 学会等における口頭・ポスター発表

| 発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）   | 発表者氏名  | 発表した場所（学会等名）   | 発表した時期   | 国内・外の別 |
|--|--|--|----------|--------|
| A phase II trial of 5-weekly S-1 plus cisplatin (CDDP) combination with trastuzumab (Tmab) for HER2-positive advanced gastric or esophagogastric junction (EGJ) cancer: WJOG7212G (T-SPACE) study.   | Miura Y, Takano T, Sukawa Y, Noshō K, Hironaka S, Mori M, Nishikawa K, Tokunaga S, Okuda H, Tsuda M, Taku K, Nishikawa K, Moriwaki T, Yoshimura K, Boku N, Hyodo.  | 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO.   | 2015年1月  | 国外     |
| ACEIs/ARBs to improve survival in advanced gastric cancer patients receiving S-1 plus cisplatin.   | 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.  | 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO.   | 2015年1月  | 国外     |
| Association between intratumoral HER2 heterogeneity (IHH) and trastuzumab (T-mab) efficacy in HER2 positive-gastric cancer (GC).   | 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, Yamaguchi T, Ishikawa Y.            | 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO.   | 2015年1月  | 国外     |
| First line treatment of metastatic gastric cancer: East vs. West; S-1 doublet therapy is the standard of care (East).  | Hironaka S.  | The 11th Annual Meeting of the International Society Of Gastrointestinal Oncology (ISGIO). | 2014年10月 | 国外     |
| Standard palliative chemotherapy for advanced gastric cancer.  | Hironaka S.  | The 17th Annual Meeting of Chinese Society of Clinical Oncology .                          | 2014年9月  | 国外     |
| Multicenter phase II study of combination therapy with oral S-1 plus cisplatin in elderly patients with advanced gastric cancer.   | Iwasa S, Okasaki S, Sasaki Y, Nagai Y, Asami C, Shimada Y, Hamaguchi T, Nagashima K.   | ESMO 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer.                                       | 2014年6月  | 国外     |
| 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. | 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. | 2014 ASCO Annual Meeting.  | 2014年6月  | 国外     |

|  |   |  |         |    |
|--|---|--|---------|----|
| A prospective multicenter observational study for chemotherapy-induced nausea and vomiting in gastric cancer in Japan.   | 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.   | 2014 ASCO Annual Meeting.                    | 2014年5月 | 国外 |
| Junctional adhesion molecule-a is a contributing factor for gastric cancer cell proliferation and invasion.  | Ikeo Koichi, Oshima Tadayuki, Shan JIn, Nagano Yumiko, Matsui Hirofumi, Yamasaki Takahisa, Tomita Toshihiko, Fukui Hirokazu, Watari Jiro, Miwa Hiroto.                                      | Digestive Disease Week (DDW2014).            | 2014年5月 | 国外 |
| 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.   | 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.                          | 2014 ASCO Annual Meeting                     | 2014年5月 | 国外 |
| Examination of utility in patients of unresectable or recurrent gastric cancer treated with nab-paclitaxel.  | Kii T, Goto M, Terazawa T, Miyamoto T, Asaishi K, Shimamoto F, Kuwakado S, Nishitani H, Yoshida M, Higuchi K.   | 11th Asian Clinical Oncology Society (ACOS). | 2014年5月 | 国外 |
| 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).   | Shitara K, Takahashi S, Nakajima T, Hironaka S, Nagano O, Imamura C, Fukutani M, Hasegawa H, Sato A, Ohtsu A, Saya H, Doi T.  | 2014 ASCO Annual Meeting.                    | 2014年6月 | 国外 |
| Sulfasalazine (SSZ) works cancer stem-like cells (CSCs) via inhibiting xCT signal pathway: Phase 1 study in patients with gastric cancer (EPOC 1205).  | Shitara K, Takahashi S, Nakajima T, Hironaka S, Nagano O, Imamura C, Mushiroda T, Einaga Y, Fukutani M, Sato A, Ohtsy A, Saya H, Doi T.   | 2014 AACR Annual Meeting.                    | 2014年4月 | 国外 |
| 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.                                | Yamaguchi K, Hironaka S, Sugimoto N, Moriwaki T, Komatsu Y, Nishina T, Tsuji A, Nakajima TE, Gotoh M, Machida N, Fuse N, Esaki T, Emi Y, Takinishi Y, Matsumoto S, Boku N, Baba H, Hyodo I. | 2014 ESMO Congress.                          | 2014年9月 | 国外 |
| Safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of rilotumumab (R) combined with cisplatin (C) and capecitabine (X) in Japanese patients (pts) with MET-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. | Doi T, Yamaguchi K, Komatsu Y, Muro K, Nishina T, Nakajima TE, Richard Lizambri, Elwyn Loh, Rui Tang, Yilong Zhang, Yasui H.  | 2014 ASCO Annual Meeting.                    | 2014年5月 | 国外 |

|   |   |  |          |    |
|---|---|--|----------|----|
| Efficacy and safety result of trastuzumab (T-mab) and Paclitaxel for T-mab naïve patients with HER2 positive previously treated advanced or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102): Final report. | Takahashi T, Nishikawa K, Miki A, Noshiro H, Yoshikawa T, Nishida Y, Iwasa S, Miwa H, Masuishi T, Yoshida K, Kodera Y, Boku N, Yamada Y, Morita S, Sasako M, Maehara Y, Kitajima M, Sakamoto J, Saji S, Kitagawa Y. | 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO. | 2014年1月  | 国外 |
| 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).   | 今村博司、後藤昌弘、木村豊、上田修吾、松山仁、西川和宏、藤田淳也、杉本直哉、広田将司、高田晃宏、坂井大介、黒川幸典、下川敏雄、辻仲利政、古河洋.  | 第87回日本胃癌学会.                                    | 2015年3月  | 国内 |
| 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.  | 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.  | 第11回消化管学会総会学術集会.                               | 2015年2月  | 国内 |
| 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.   | 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.  | 第22回消化器関連学会週間 (JDDW2014).                      | 2014年10月 | 国内 |
| 当科における幽門保存胃切除術の適応について.  | 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.  | 第27回日本内視鏡外科学会.                                 | 2014年10月 | 国内 |
| 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.   | 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.  | 第52回日本癌治療学会学術集会.                               | 2014年8月  | 国内 |
| 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.                               | Iwasa S, Yamada Y, Choo SP, Chua C, Rha SY, Yong WP, Ong WS, Ohtsu A.   | 第52回日本癌治療学会学術集会.                               | 2014年8月  | 国内 |
| CY1進行胃癌に対する治療戦略とその成績.   | 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.                               | 2014年8月  | 国内 |
| 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.   | 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.  | 第52回日本癌治療学会学術集会.                               | 2014年8月  | 国内 |
| 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.   | 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.   | 第52回日本癌治療学会学術集会.                               | 2014年8月  | 国内 |

|  |   |                   |         |    |
|--|---|-------------------|---------|----|
| 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.  | 川上賢太郎, 行澤 齊悟, 割田 悦子, 山中 康弘.   | 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会. | 2014年7月 | 国内 |
| A retrospective study of weekly Paclitaxel as second-line treatment for advanced or recurrent esophageal cancer.   | 坂本 岳史、武川 直樹、榑田 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.   | 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会. | 2014年7月 | 国内 |
| 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). | Chin K, Shitara K, Nakajima T, Hironaka S, Nagano O, Imamura C, Fukutani M, Hasegawa H, Sato A, Ohtsu A, Saya H, Doi T. | 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会. | 2014年7月 | 国内 |
| Evaluation of sheet for patient compliance instruction as tool for sharing information on cancer chemotherapy team.  | 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.  | 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会. | 2014年7月 | 国内 |
| Retrospective study for advanced gastric cancer with disseminated intravascular coagulation.   | 坂井 文、武川 直樹、澤井 寛明、三村 卓也、榑田 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.  | 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会. | 2014年7月 | 国内 |
| 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.   | 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.  | 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会. | 2014年7月 | 国内 |
| Randomized phase II study of CPT-11 vs PTX:+/-S1 in advanced gastric cancer refractory to S1+platinum.   | Sugimoto N, Imamura H, Goto M, Kimura Y, Ueda S, Kurokawa Y, Sakai D, Shimokawa T, Tsujinaka T, Furukawa H.             | 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会. | 2014年7月 | 国内 |
| 化学療法にてCR後、局所再発に対し根治切除した胃癌の1例.  | 錦 耕平、曾我部俊介、岩間 密、牧野知紀、白石 治、安田 篤、新海 政幸、今野元博、古河 洋、今本治彦、安田卓司.   | 第36回日本癌局所療法研究会.   | 2014年6月 | 国内 |
| 胃癌微小環境におけるFGF9の胃癌細胞に対する作用について.   | Chao Sun, 福井広一、原 謙、神谷紀子、山崎 尊久、近藤隆、池原久朝、富田寿彦、大島忠之、渡 二郎、三輪洋人.   | 第100回日本消化器病学会.    | 2014年4月 | 国内 |
| 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治癒切除不能進行・再発胃癌に対する当院での治療選択.  | 坂井 文、津田 政広、武川 直樹、澤井 寛明、三村 卓也、榑田 早絵子、津村 英隆、坂本 岳史、飛松 和俊、山本 佳宣、三木 生也、井口 秀人.  | 第100回日本消化器病学会.    | 2014年4月 | 国内 |
| 当院におけるHER2陽性切除不能進行胃癌治療の現状.   | 島本福太郎、浅石 健、後藤昌弘、吉田元樹、紀貴之、桑門 心、西谷 仁、寺沢 哲志、宮本敬大、樋口 和秀.  | 第100回日本消化器病学会.    | 2014年4月 | 国内 |
| 75歳以上の根治切除可能な4型・大型3型胃癌に対する術前TS-1併用化学放射線療法(SRT)の試み.   | 岩間 密、今野元博、加藤 寛章、錦 耕平、牧野知紀、白石 治、安田 篤、新海 政幸、今本治彦、古河 洋、安田卓司.   | 第86回日本胃癌学会.       | 2014年3月 | 国内 |

|   |   |                        |         |    |
|---|---|------------------------|---------|----|
| JCOG1108/WJOG7312G<br>Randomized phase II/III study of 5-fluorouracil /1-leucovorin vs. 5-fluorouracil /1-leucovorin plus paclitaxel in gastric cancer with severe peritoneal metastasis. | 山口研成、中島貴子、朴成和.  | 第86回日本胃癌学会.            | 2014年3月 | 国内 |
| 当院における切除不能進行・再発胃癌のオキサリプラチンとナブパクリタキセルの使用経験.  | 紀貴之、後藤昌弘、西谷仁、桑門心、島本福太郎、寺澤哲志、浅石健、宮本敬大、樋口和秀.  | 第87回日本胃癌学会.            | 2015年3月 | 国内 |
| S-1 and irinotecan versus FOLFOX with or without bevacizumab in colorectal cancer: pooled analysis of 4 phase II studies.   | Iwasa S, Yamada Y, Nagashima K, Yamaguchi T, Ichikawa Y, Goto A, Yasui H, Kato K, Okita TN, Shimada Y.                  | 第73回日本癌学会.             | 2014年9月 | 国内 |
| 現在の胃癌薬物療法 —改訂版胃癌治療ガイドラインを中心に—.  | 朴 成和.   | 第52回日本癌治療学会            | 2014年8月 | 国内 |
| 75歳以上の高齢進行胃癌患者に対する化学療法.   | 廣中秀一、三梨桂子、新井裕之、相馬寧、鈴木拓人、須藤研太郎、中村和貴、原太郎、傳田忠道、山口武人.   | 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会.      | 2014年7月 | 国内 |
| Lower CEA and CA19-9 levels may predict longer PFS in patients with HER2 positive GC treated by T-mab based chemotherapy.   | 若槻尊、陳 勁松、小倉真理子、尾阪 将人、末永光邦、篠崎英司、松阪諭、桑川陽祐、中山巖馬、水沼信之.  | 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会.      | 2014年7月 | 国内 |
| 前治療で増悪した進行胃癌患者を対象としたTAS-102の第Ⅱ相臨床試験.  | 町田望、土井俊彦、坂東英明、室圭、仁科智裕、山口研成、高橋俊二、設楽紘平、佐藤暁洋、大津敦.  | 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会.      | 2014年7月 | 国内 |
| 胃癌に対するCPT-11療法の安全性とUGT1A1遺伝子多型との関連の検討.  | 松本俊彦、仁科智裕、梶原猛史、西出憲史、浅木彰則.   | 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会.      | 2014年7月 | 国内 |
| Sulfasalazine works cancer stem-like cells via inhibiting xCT pathway: Phase 1 study in patients with gastric cancer.   | Chin K, Shitara K, Nakajima T, Hironaka S, Nagano O, Imamura C, Fukutani M, Hasegawa H, Sato A, Ohtsu A, Saya H, Doi T. | 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会.      | 2014年7月 | 国内 |
| Survival analysis of unresectable gastric cancer patients judged resectable by initial CT.  | 桑川陽祐、陳 勁松、中山巖馬、若槻尊、小倉 真理子、尾阪 将人、末永光邦、篠崎英司、水沼信之.   | 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会.      | 2014年7月 | 国内 |
| 進行食道癌と重複した早期胃癌27症例の後方視的検討.  | 大隅 寛木・陳 勁松ら   | 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会.      | 2014年7月 | 国内 |
| 腹膜癌の骨盤内腹膜播種再発によるイレウスに対し内視鏡的大腸ステント留置が有用であった1例.   | 日野佳織、松本俊彦、梶原猛史、仁科智裕、西出憲史、堀伸一郎、浅木彰則、灘野成人、谷水正人.   | 第112回日本消化器内視鏡学会四国支部例会. | 2014年6月 | 国内 |
| 高度腹水/経口摂取不能の腹膜転移胃癌に対する5-FU/1-LV vs FLTAX療法のランダム化第II/III相比較試験.   | 山口研成、原 浩樹、中島貴子、朴 成和.  | 第86回日本胃癌学会.            | 2014年3月 | 国内 |
| 高度リンパ節転移を有するHER2陽性胃癌を対象としたtrastuzumab併用術前化学療法.  | 徳永正則、町田 望、寺島雅典、朴 成和、佐野武、笹子三津留.  | 第86回日本胃癌学会.            | 2014年3月 | 国内 |

|  |   |             |         |    |
|--|---|-------------|---------|----|
| 高齢者(≥75歳)の切除不能・再発胃癌に対するシスプラチン+S1療法とS1単剤療法の検討.                              | 國枝献治、町田 望、戸高明子、横田知哉、山崎健太郎、福富 晃、小野沢祐輔、安井博史、朴成和.          | 第86回日本胃癌学会. | 2014年3月 | 国内 |
| 切除不能進行・再発胃癌におけるexcision repair cross-complementing group 1(ERCC1)と化学療法の効果. | 山田康秀、朴 成和、仁科智裕、山口研成、傳田忠道、辻 晃仁、浜本康夫、高島淳生、水澤純基、中村健一、大津 敦. | 第86回日本胃癌学会. | 2014年3月 | 国内 |
| 切除不能進行・再発胃癌におけるVEGF.   | 山田康秀、朴 成和、仁科智裕、山口研成、傳田忠道、辻 晃仁、浜本康夫、高島淳生、水澤純基、中村健一、大津 敦. | 第86回日本胃癌学会. | 2014年3月 | 国内 |

## 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

| 掲載した論文(発表題目)   | 発表者氏名   | 発表した場所(学会誌・雑誌等名)  | 発表した時期   | 国内・外の別 |
|--|---|-------------------|----------|--------|
| 切除不能・再発胃癌に対して3剤併用療法は有効か?   | 田村真吾、草場仁志、馬場英司  | EBMがん化学療法・分子標的治療. | 2015年    | 国内     |
| Immunosuppressant successfully improved regorafenib-induced severe hepatic injury in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor .  | Kuwayama M, Uchino K, Takayoshi K, Komoda M, Kohjima M, Nakamuta M, Momosaki S, Kusaba H, Akashi K, Baba E.   | Oncology Letters. | 2015年    | 国外     |
| 悪性腫瘍：胃癌.   | 末次王卓、池末裕明、馬場英司.   | 薬と検査 2015.        | 2015年    | 国内     |
| Targeting MET Amplification as a New Oncogenic Driver.   | Kawakami H, Okamoto I, Okamoto W, Tanizaki J, Nakagawa K, Nishio K.   | Cancers (Basel).  | 2014年    | 国内     |
| 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. | 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. | Lancet Oncol.     | 2014年    | 国外     |
| 胃がん幹細胞研究の進歩.   | 有山寛、馬場英司、赤司浩一.  | がん分子標的治療.         | 2014年    | 国内     |
| 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.            | Takashima A, Boku N, Kato K, Nakamura K, Mizusawa J, Fukuda H, Shirao K, Shimada Y, Ohtsu A.  | Gastric Cancer.   | 2014年10月 | 国外     |
| 胃癌.  | 富田寿彦、三輪洋人、笹子三津留.  | 医学と薬学             | 2014年9月  | 国内     |

|  |  |                            |         |    |
|--|--|----------------------------|---------|----|
| Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer.                                   | 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. | Gastric Cancer             | 2014年9月 | 国内 |
| 【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.   | 武田 晃司.   | 消化器外科.                     | 2014年8月 | 国内 |
| IL-22 produced by cancer-associated fibroblasts promotes gastric cancer cell invasion via STAT3 and ERK signaling.   | 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.  | Br J Cancer.               | 2014年6月 | 国外 |
| Overexpression of Ephrin A2 receptors in cancer stromal cells is a prognostic factor for the relapse of gastric cancer.  | Kikuchi S, Kaibe N, Morimoto K, Fukui H, Niwa H, Maeyama Y, Takemura M, Matsumoto M, Nakamori S, Miwa H, Hirota S, Sasako M.   | Gastric Cancer.            | 2014年6月 | 国外 |
| 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. | 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.  | J Clin Oncol               | 2014年5月 | 国外 |
| Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development.  | Watari J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T, Miwa H, Lim KJ, Das KM.  | World J of Gastroenterol.  | 2014年5月 | 国外 |
| Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1).   | 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.   | Br J Cancer. A1            | 2014年5月 | 国外 |
| Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (hangeshashinto) for gastric cancer chemotherapy-induced oral mucositis.  | Aoyama T, Nishikawa K, Takiguchi N, Tanabe K, Imano M, Fukushima R, Sakamoto J, Oba MS, Morita S, Kono T, Tsuburaya A.   | Cancer Chemother Pharmacol | 2014年5月 | 国外 |
| Epithelial-mesenchymal transition in human gastric cancer cell lines induced by TNF- $\alpha$ -inducing protein of Helicobacter pylori.  | Watanabe T, Takahashi A, Suzuki K, Kurusu-Kanno M, Yamaguchi K, Fujiki H, Suganuma M.  | Int J Cancer.              | 2014年5月 | 国外 |

|   |   |                                    |         |    |
|---|---|------------------------------------|---------|----|
| 胃癌治療ガイドライン.   | 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、設楽鋤平、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 医師用 (第4版)               | 2014年5月 | 国内 |
| Phase I study of sunitinib plus S-1 and cisplatin in Japanese patients with advanced or metastatic gastric cancer.                | Boku N, Muro K, Machida N, Hashigaki S, Kimura N, Suzuki M, Lechuga M, Miyata Y.  | Invest New Drugs.                  | 2014年4月 | 国外 |
| スキルス胃がん   | 谷山智子、中島貴子.  | 日本臨床 72 増刊号 最新がん薬物療法学—がん薬物療法の最新知見— | 2014年2月 | 国内 |
| HER2-positive gastric cancer.   | Boku N.   | Gastric Cancer.                    | 2014年1月 | 国外 |
| Comparison of advanced adenocarcinomas of esophagogastric junction and distal stomach in Japanese patients.                       | Kawano A, Nakajima TE, Oda I, Hokamura N, Iwasa S, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Fujii H, Shimada Y.   | Gastric Cancer .                   | 2014年1月 | 国外 |
| 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.   | 水上拓郎、中島貴子.  | 日本臨床 72 増刊号 最新胃癌学 -基礎と臨床の最新研究動向-   | 2014年1月 | 国内 |
| Randomised phase II study of S-1/cisplatin plus TSU-68 vs S-1/cisplatin in patients with advanced gastric cancer                  | 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. | Br J Cancer.                       | 2014年   | 国外 |
| Phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel as second-line chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer. | Sasaki Y, Nishina T, Yasui H, Goto M, Muro K, Tsuji A, Koizumi W, Toh Y, Hara T, Miyata Y.  | Cancer Sci.                        | 2014年   | 国外 |
| Survival analysis of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for stage III gastric cancer.                                  | 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.        | Gastric Cancer.                    | 2014年   | 国外 |



## V. 研究成果の刊行物・別刷

Review

## Targeting *MET* Amplification as a New Oncogenic Driver

Hisato Kawakami <sup>1</sup>, Isamu Okamoto <sup>1,2,\*</sup>, Wataru Okamoto <sup>1,3</sup>, Junko Tanizaki <sup>1,4</sup>,  
Kazuhiko Nakagawa <sup>1</sup> and Kazuto Nishio <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Oncology, Kinki University Faculty of Medicine, 377-2 Ohno-higashi, Osaka-Sayama, Osaka 589-8511, Japan; E-Mails: kawakami\_h@dotd.med.kindai.ac.jp (H.K.); wokamoto@east.ncc.go.jp (W.O.); Junko\_Tanizaki@dfci.harvard.edu (J.T.); nakagawa@med.kindai.ac.jp (K.N.)

<sup>2</sup> Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital, 3-1-1 Maidashi, Higashiku, Fukuoka 812-8582, Japan

<sup>3</sup> Division of Translational Research, Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center, National Cancer Center, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan

<sup>4</sup> Lowe Center for Thoracic Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, HIM223, 450 Brookline Avenue, Boston, MA 02215, USA

<sup>5</sup> Department of Genome Biology, Kinki University Faculty of Medicine, 377-2 Ohno-higashi, Osaka-Sayama, Osaka 589-8511, Japan; E-Mail: knishio@med.kindai.ac.jp

\* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: okamotoi@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp; Tel.: +81-92-642-5378; Fax: +81-92-642-5390.

Received: 21 May 2014; in revised form: 13 July 2014 / Accepted: 15 July 2014 /

Published: 22 July 2014

---

**Abstract:** Certain genetically defined cancers are dependent on a single overactive oncogene for their proliferation and survival, a phenomenon known as “oncogene addiction”. A new generation of drugs that selectively target such “driver oncogenes” manifests a clinical efficacy greater than that of conventional chemotherapy in appropriate genetically defined patients. *MET* is a proto-oncogene that encodes a receptor tyrosine kinase, and aberrant activation of *MET* signaling occurs in a subset of advanced cancers as result of various genetic alterations including gene amplification, polysomy, and gene mutation. Our preclinical studies have shown that inhibition of *MET* signaling either with the small-molecule *MET* inhibitor crizotinib or by RNA interference targeted to *MET* mRNA resulted in marked antitumor effects in cancer cell lines with *MET* amplification both *in vitro* and *in vivo*. Furthermore, patients with non-small cell lung cancer or gastric cancer positive for *MET* amplification have shown a pronounced clinical response to crizotinib. Accumulating

preclinical and clinical evidence thus suggests that *MET* amplification is an “oncogenic driver” and therefore a valid target for treatment. However, the prevalence of *MET* amplification has not been fully determined, possibly in part because of the difficulty in evaluating gene amplification. In this review, we provide a rationale for targeting this genetic alteration in cancer therapy.

**Keywords:** *MET*; gene amplification; non-small cell lung cancer; gastric cancer; fluorescence in situ hybridization (FISH); polymerase chain reaction (PCR); crizotinib

---

## 1. Introduction

Certain genetically defined cancers are dependent on a single overactive oncogene for their proliferation and survival, a phenomenon known as “oncogene addiction” that is exemplified by the *BCR-ABL* fusion gene in chronic myeloid leukemia as well as by mutant forms of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene and by the *EML4-ALK* fusion gene in non-small cell lung cancer (NSCLC). A new generation of drugs that selectively target such “driver oncogenes” and which include tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has shown a therapeutic efficacy greater than that of conventional chemotherapy in individuals with these specific molecular alterations [1,2]. The identification of additional kinase oncogenes would thus be expected to facilitate the development of new molecularly targeted therapies.

The proto-oncogene *MET* encodes the receptor tyrosine kinase c-MET (or MET). The binding of its ligand—the hepatocyte growth factor (HGF)—to MET results in tyrosine phosphorylation of the receptor and activation of downstream signaling pathways mediated by phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and AKT, by signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), or by RAS and mitogen-activated protein kinase (MAPK). Whereas normal activation of MET is essential for wound healing and embryonic development [3,4], excessive activation of MET signaling in a subset of advanced cancers [5–9] results in the up-regulation of cell proliferation, motility, migration, and invasion [3,10]. Although such aberrant MET signaling potentially arises from genetic alteration or dysregulation of *MET* [11], the target potential of *MET* alterations including polysomy, gene amplification, and gene mutation has not been well established.

## 2. Preclinical Findings

To investigate the biological impact of *MET* amplification or mutation, we have examined the effects of a MET-TKI and of a small interfering RNA (siRNA) specific for MET mRNA on cell survival and signal transduction in NSCLC cells with or without such genetic alterations of *MET* [12]. Several types of *MET* mutation, including those that affect the kinase domain or other domains of the encoded protein, have been identified in tumors. The small-molecule drug crizotinib (PF-02341066) inhibits the tyrosine kinase activity of MET as well as that of oncogenic fusion variants of anaplastic lymphoma kinase (ALK) [13,14]. We found that inhibition of MET signaling with crizotinib or MET siRNA induced apoptosis that was accompanied by attenuation of the phosphorylation (activation) of AKT and the MAPK extracellular signal-regulated kinase (ERK) in NSCLC cells with *MET* amplification but not in

those positive for a non-kinase domain mutation (N375S or deletion of exon 14) of *MET* [12]. These results suggest that *MET* signaling is essential for the survival of NSCLC cells with *MET* amplification but not for that of those without this genetic alteration, including those with a non-kinase domain mutation of *MET*, although *MET*-TKIs have been shown to be active against *MET* with mutations in the kinase domain [15]. Crizotinib also showed a marked antitumor effect on lung cancer xenografts positive for *MET* amplification, whereas it had little effect on those negative for *MET* amplification, including those with a *MET* mutation, consistent with our results obtained *in vitro*. Together, these findings suggest that gene amplification, but not gene mutation, renders *MET* active as a driver oncogene.

In gastric cancer, in which gain-of-function mutations of *MET* are exceedingly rare [16–18], activation of *MET* has been attributed to gene amplification [19–21]. A highly selective *MET*-TKI, PHA-665752, was shown to have potential antitumor efficacy in gastric cancer cells with *MET* amplification [22]. We therefore also examined the potential antitumor action of crizotinib or *MET* siRNA in gastric cancer cells positive or negative for *MET* amplification [23]. Consistent with our results obtained with NSCLC cells [12], we found that inhibition of *MET* signaling by either of these agents resulted in induction of apoptosis associated with inhibition of AKT and ERK phosphorylation in gastric cancer cells with *MET* amplification but not in those without it, suggesting that *MET* signaling is essential for the survival of *MET* amplification-positive cells. Crizotinib also manifested a marked antitumor effect on gastric cancer xenografts positive for *MET* amplification, whereas it had little effect on those negative for this genetic change. Crizotinib thus showed a pronounced antitumor action both *in vitro* and *in vivo* specifically in gastric cancer cells positive for *MET* amplification.

In summary, our preclinical studies have shown that gene amplification, but not gene mutation, confers “oncogenic driver” potential on *MET*. Tumor cells positive for *MET* amplification are thus dependent on (“addicted to”) sustained *MET* activity for their growth and survival, with the result that inhibition of *MET* signaling either with a small-molecule *MET* inhibitor or by RNA interference targeted to *MET* mRNA has marked antitumor effects both *in vitro* and *in vivo*. These findings provide a rationale for targeting *MET* amplification with *MET*-TKIs in the clinical setting.

### 3. Prevalence of *MET* Amplification in Cancer Patients

Given the potential of *MET*-targeted therapy for cancer with *MET* amplification, it is important to determine the prevalence of this gene alteration in patients with advanced cancer. Unfortunately, however, different studies have used different methods and criteria to detect *MET* amplification (Tables 1 and 2). Studies based on fluorescence *in situ* hybridization (FISH) analysis have identified *MET* amplification in up to ~5% of patients with NSCLC [24–27] or gastric cancer [20,28,29], whereas an increase in *MET* copy number was found in up to ~20% of NSCLC [30–35] and gastric cancer [36–40] patients by Southern blot analysis or with a polymerase chain reaction (PCR)-based assay. To understand the reason for this discrepancy, it is important to recognize the difference between the two genetic mechanisms—gene amplification and polysomy—that can give rise to an increase in gene copy number in malignant tumors. Gene amplification is defined as a copy number increase for a specific gene (or group of genes) on a given chromosome arm without a change in copy number for genes located in other regions of the chromosome [41]. On the other hand, polysomy gives rise to a copy number gain for a given gene as a result of the presence of extra copies of the entire chromosome. Of note, polysomy for