

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs
- 研究開発課題名： (日本語) 経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例に対する mFOLFOX6+パクリタキセル腹腔内投与併用療法の臨床試験
(英語) Exploratory study of intraperitoneal paclitaxel plus mFOLFOX6 for gastric cancer patients with peritoneal metastasis and inadequate oral intake
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 東京大学医学部附属病院 外来化学療法部 特任講師 石神 浩徳
(英語) Lecturer, Department of Chemotherapy, The University of Tokyo
Hironori Ishigami
- 実施期間： 平成28年10月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 開発課題名： (日本語) mFOLFOX6 + IP PTX 療法の臨床試験、バイオマーカー探索 (付随研究)
(英語) Clinical study of mFOLFOX6+IP PTX, Biomarker discovery
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 自治医科大学医学部 臨床研究支援センター 教授 北山 丈二
(英語) Professor, Clinical Research Support Center, Jichi Medical University
Joji Kitayama
- 分担研究 開発課題名： (日本語) mFOLFOX6 + IP PTX 療法の臨床試験
(英語) Clinical study of mFOLFOX6+IP PTX
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 愛知県がんセンター中央病院 部長 室 圭
(英語) Chief Director, Aichi Cancer Center Hospital Kei Muro

II. 成果の概要（総括研究報告）

1. mFOLFOX6 + IP PTX 療法の臨床試験

経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例を対象として、mFOLFOX6+パクリタキセル腹腔内投与併用療法の多施設共同探索的臨床試験を実施中である。審査腹腔鏡により腹膜播種の程度を評価し、腹腔ポートを留置する。28日を1コースとして、第1日と第15日にオキサリプラチン 85mg/m² およびレボホリナート 200mg/m² を点滴静注した後、フルオロウラシル 400mg/m² を急速静注し、その後フルオロウラシル 2,400mg/m² を46時間かけて持続静注する（mFOLFOX6療法）。mFOLFOX6療法と併用して、第1日、第8日および第15日にパクリタキセル 20mg/m² を腹腔内投与する。主要評価項目は1年全生存割合、副次評価項目は無増悪生存期間、治療成功期間、奏効率、腹腔洗浄細胞診陰性化率および安全性とする。

2016年1月より症例登録を開始し、2017年4月に予定の36例の登録を完了した。うち2例では原病の進行に伴う腹水の増量や全身状態の悪化のため、プロトコール治療が開始されなかった。全治療例34例の患者背景は、年齢38~79歳（中央値62歳）、男性17例、女性17例、ECOG Performance status (PS) 0 12例、PS1 20例、PS2 2例であった。胃癌取扱い規約第12版による腹膜播種分類ではP1 5例、P2 6例、P3 23例であった。2017年1月の時点において、中央値3コース（範囲1~7コース）のプロトコール治療が実施された。CTCAEグレード3以上の血液毒性を50%、非血液毒性を54%に認め、主な有害事象は好中球減少（46%）、白血球減少（25%）、貧血（8%）、低カリウム血症（13%）、食欲不振（8%）であった。腹腔内投与関連の有害事象はなく、治療関連死亡は認めていない。

今後治療を継続し、登録完了の1年後となる2018年4月をデータカットオフとして、主解析を行う予定である。

2. バイオマーカー探索（付随研究）

1. 癌細胞の定量については、本試験対象患者も含めて計10例の胃癌腹膜播種患者からコース毎に腹腔ポートから腹腔内液を採取し、癌細胞白血球細胞比（Tumor /leukocyte Ratio, TLR）を測定し、臨床経過と比較検討中である。
2. エクソソーム成分については、播種陽性患者11名と陰性患者14名からmicroRNAサンプルを回収、PCRアレーを用いた網羅的解析を施行し、新規バイオマーカーの候補として65個のmicroRNAを選定し、カスタムアレーを作成した。

1. Exploratory study of intraperitoneal paclitaxel plus mFOLFOX6

An exploratory study of intraperitoneal paclitaxel combined with mFOLFOX6 regimen is now being performed in gastric cancer patients with peritoneal metastasis and inadequate oral intake. mFOLFOX6 is administered bi-weekly, and IP PTX is administered at 20 mg/m² through an IP port on days 1, 8 and 15. The treatment course is repeated every 4 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint is the 1-year overall survival (OS) rate. Secondary endpoints are progression-free survival, time to treatment failure, response rate, negative conversion rate on peritoneal cytology and safety.

Between January 2016 and April 2017, 36 patients were enrolled in this study from 13 institutions. The median number of courses was 3 (range 1-7) as of January 2017. The incidences of grade 3/4 hematological and non-hematological toxicities were 50% and 54%, respectively. The frequent grade 3/4 toxicities included neutropenia (46%), leukopenia (25%), anemia (8%), hypokalemia (13%) and anorexia (8%). Adverse events related to intraperitoneal administration were not observed. There were no treatment-related deaths.

The primary analysis will be performed in April 2018.

2. Biomarker analysis

The free cells were periodically recovered from peritoneal lavages or ascitic fluids from 10 patients who received intraperitoneal (IP) chemotherapy for the peritoneal metastasis of GC. The cells were immunostained with FITC-conjugated anti-CD45 mAb and PE-conjugated anti-CD326 (EpCAM) mAb and 7-AAD. Using flow cytometry, CD45(-) CD326 (+) and CD45 (+) CD326 (+) cells were classified as either tumor cells (T) or leukocytes (L), respectively, tumor leukocyte ratio (TLR) was calculated as T/L x 100 (%). In each patient, the change of TLR is being monitored in comparison with their clinical features.

Peritoneal fluid samples were obtained from 11 patients with peritoneal metastasis (PM) (+) and 14 patients who received gastrectomy for early gastric cancer PM (-). Exosomal fractions were isolated using ultracentrifuge method and total RNAs were extracted. The pooled RNA samples in both groups were mixed and expression of miRNAs were analyzed with comprehensive miRNA analysis using PCR array. A total of 56 and 54 miRNAs were identified to be positively expressed in exosomes in PM(+) and PM(-) samples, respectively. Based on this result, we constructed the custom miRNA PCR panel and analyzed individual samples for their miRNA profiles.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2件、国際誌 12件）

〈国内誌〉

1. 山口 博紀, 石神 浩徳, 北山 丈二. 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法. 癌と化学療法. 2016, 43(13), 2481-2485.
2. 石神 浩徳, 室 圭. 腹膜播種陽性胃癌に対する腹腔内化学療法の可能性(座談会). GC Expert, 医科学出版社. 2016, 10-14.

〈国際誌〉

1. Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Asakage M, Kitayama J. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings. Gastric Cancer. 2017 Mar;20(Suppl 1):128-134.
2. Emoto S, Ishigami H, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Port-site metastasis after laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer. Surg Today. 2017 Mar;47(3):280-283.
3. Narita Y, Muro K. Challenges in molecular targeted therapy for gastric cancer: considerations for efficacy and safety. Expert Opin Drug Saf 2017 Mar; 6(3):319-327.
4. Satoi S, Fujii T, Yanagimoto H, Matoi F, Kurata M, Takahara N, Yamada S, Yamamoto T, Mizuma M, Honda G, Isayama H, Unno M, Kodera Y, Ishigami H, Kon M. Multicenter Phase II Study of Intravenous and Intraperitoneal Paclitaxel With S-1 for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients With Peritoneal Metastasis. Ann Surg. 2017 Feb;265(2):397-401.
5. Sugiyama K, Narita Y, Kadowaki S, Ura T, Tajika M, Muro K. Platinum-based Doublet Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer with Disseminated Intravascular Coagulation. Anticancer Res. 2017 Jan;37(1):309-313.
6. Narita Y, Muro K. Challenges in molecular targeted therapy for gastric cancer: considerations for efficacy and safety. Expert Opin Drug Saf. 2016 Dec 25:1-9.
7. Takahara N, Isayama H, Nakai Y, Ishigami H, Satoi S, Mizuno S, Kogure H, Matsubara S, Yamamoto N, Yamaguchi H, Tada M, Kitayama J, Watanabe T, Koike K. Intravenous and intraperitoneal paclitaxel with S-1 for treatment of refractory pancreatic cancer with malignant ascites. Invest New Drugs. 2016 Oct;34(5):636-42.
8. Shitara K, Muro K, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Komatsu Y, Nishina T, Yamaguchi K, Segawa Y, Omuro Y, Tamura T, Doi T, Yukisawa S, Yasui H, Nagashima F, Gotoh M, Esaki T, Emig M, Chandrawansa K, Liepa AM, Wilke H, Ichimiya Y, Ohtsu A. Subgroup analyses of the safety and efficacy of ramucirumab in Japanese and Western patients in RAINBOW: a randomized clinical trial in second-line treatment of gastric cancer. Gastric Cancer. 2016 Jul;19(3):927-38.
9. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, Eder JP, Golan T, Le DT, Burtness B, McRee AJ, Lin CC, Pathiraja K, Lunceford J, Emancipator K, Juco J, Koshiji M, Bang YJ. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):717-26.
10. Kitayama J, Yamaguchi H, Ishigami H, Matsuzaki K, Sata N. Intraperitoneal Mesenchymal Cells Promote the Development of Peritoneal Metastasis Partly by Supporting Long Migration of Disseminated Tumor Cells. PLoS One. 2016 May 3;11(5):e0154542.

11. Okuno T, Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, Nishikawa T, Tanaka J, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Kawai K, Kazama S, Ishihara S, Sunami E, Watanabe T. A case of disseminated carcinomatosis of the bone marrow originating from gastric cancer 3 years after intraperitoneal chemotherapy against peritoneal carcinomatosis. World J Surg Oncol. 2016 Apr 14;14:107.
12. Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, Emoto S, Nishikawa T, Tanaka J, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Nozawa H, Kazama S, Ishihara S, Sunami E, Watanabe T. A patient with gastric cancer with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal chemotherapy who survived more than 5 years receiving repeated laparoscopic examinations: a case report. J Med Case Rep. 2016 Jan 19;10:14.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Gastrectomy after intraperitoneal and systemic chemotherapy for P1 or CY1 gastric cancer, シンポジウム, 石神 浩徳, 山口 博紀, 山下 裕玄, 朝蔭 正弘, 北山 丈二, 第 89 回日本胃癌学会総会, 2017/3/9, 国内.
2. IP PTX plus S-1/PTX compared with SP in gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC trial, 口演, Daisuke Kobayashi, Hironori Ishigami, Yoshiyuki Fujiwara, Ryoji Fukushima, Atsushi Nashimoto, Hiroshi Yabusaki, Haruhiko Imamoto, Motohiro Imano, Yasuhiro Kodera, Yoshikazu Uenosono, Kenji Amagai, Shigenori Kadowaki, Hiroto Miwa, Hironori Yamaguchi, Takuhiro Yamaguchi, Joji Kitayama, 第 89 回日本胃癌学会総会, 2017/3/10, 国内.
3. Low density granulocytes in peritoneal exudates may assist peritoneal recurrence after gastrectomy, 口演, Joji Kitayama, Rihito Kanamaru, Hidenori Tsukui, Shiro Matsumoto, Kentaro Kurashina, Shin Saito, Yoshinori Hosoya, Hironori Yamaguchi, Hironori Ishigami, Naohiro Sata, 第 89 回日本胃癌学会総会, 2017/3/10, 国内.
4. 腹腔内化学療法の経験のない施設における新規導入, ポスター, 山口 博紀, 北山 丈二, 大澤 英之, 金丸 理人, 松本 志郎, 森 美鈴, 齋藤 心, 倉科 憲太郎, 上田 真寿, 細谷 好則, 藤井 博文, 佐田 尚宏, 第 89 回日本胃癌学会総会, 2017/3/9, 国内.
5. 腹腔内洗浄細胞診陽性症例に対するパクリタキセル腹腔内投与+S-1/パクリタキセル静脈投与法の第Ⅱ相臨床試験, ポスター, 今野 元博, 石神 浩徳, 梨本 篤, 藪崎 裕, 今本 治彦, 山下 裕玄, 岸 健太郎, 小寺 泰弘, 上之園 芳一, 藤原 義之, 秀村 晃生, 田村 茂行, 福島 亮治, 山口 博紀, 北山 丈二, 第 89 回日本胃癌学会総会, 2017/3/9, 国内.
6. 腹膜播種陽性胃癌に対する化学療法奏効後胃切除, シンポジウム, 石神 浩徳, 山口 博紀, 北山 丈二, 第 78 回日本臨床外科学会総会, 2016/11/24, 国内.
7. Intraperitoneal Mesenchymal Cells (PMC) assist the development of peritoneal metastasis of gastric cancer. 胃癌腹膜転移の成立における腹腔内間葉系細胞の意義, インターナショナルセッション, 北山 丈二, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6-8, 国内.
8. 消化管癌(食道・胃・大腸癌)における免疫チェックポイント阻害薬の可能性, 教育シンポジウム, 室 圭, 第 54 回日本癌治療学会学術集会, 2016/10/20-22, 国内.
9. 開腹術後の腹腔内滲出液中 low density granulocytes (LDG) の臨床的意義(続報), シンポジウム, 北山 丈二, 金丸 理人, 津久井 英則, 山口 博紀, 細谷 好則, 堀江 久永, 石神 浩徳, 佐田 尚宏, 第 27 回日本消化器癌発生学会総会, 2016/9/15-16, 国内.

10. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. シンポジウム, 石神 浩徳, 山口 博紀, 北山 丈二, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/28, 国内.
11. 腹膜播種を伴う胃癌に対する S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法, ポスター, 小林 大介, 石神 浩徳, 神田 光郎, 田中 千恵, 山口 博紀, 北山 丈二, 小寺 泰弘, 第 71 回日本消化器外科学会総会, 2016/7/14, 国内.
12. 腹膜播種の成立における腹腔内遊離間葉系細胞 (Intraperitoneal mesenchymal cell : PMC) の役割, ワークショップ, 北山 丈二, 山口 博紀, 石神 浩徳, 佐田 尚宏, 第 25 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2016/7/21-22, 国内.
13. 腹膜播種陽性胃癌に対する腹腔内化学療法, ワークショップ, 石神 浩徳, 山口 博紀, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 第 71 回日本消化器外科学会総会, 2016/7/14, 国内.
14. 薬事承認を目指した外科医主導臨床試験, 教育セミナー, 石神 浩徳, 第 28 回日本肝胆膵外科学会・学術集会, 2016/6/2, 国内.
15. 進行胃癌に対する集学的治療の現状と展望 腹膜播種陽性胃癌に対する集学的治療, パネルディスカッション, 石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 渡邊 聡明, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/16, 国内.
16. 胃癌腹膜播種における腹腔内化学療法奏功後の胃切除 (Interval devalking gastrectomy) の意義, 北山 丈二, 石神 浩徳, 山口 博紀, 佐藤 優実子, 矢富 裕, 渡邊 聡明, 新しい外科学の価値の創造 (1) IST-1, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/14-16, 国内.
17. Intraperitoneal mesenchymal cells (PMC) cooperate with tumor cells to develop the peritoneal metastasis of gastric cancer. Keynote Lecture, Joji Kitayama, International Conference on Updates in Cancer Prevention and Research (ICUCPR-2017), 2017/2/14, 海外.
18. Exploratory study of intraperitoneal paclitaxel plus mFOLFOX6 for gastric cancer patients with peritoneal metastasis and inadequate oral intake. Poster session, Shuntaro Yoshida, Hironori Ishigami, Kei Muro, Shigenori Kadowaki, Yasushi Tsuji, Yumiko Ohta, Hiroharu Yamashita, Hironori Yamaguchi, Joji Kitayama, 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2017/1/19, 海外.
19. Phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus S-1/paclitaxel for gastric cancer with positive peritoneal cytology: CY-PHOENIX trial. Poster session, Masaki Aizawa, Hironori Ishigami, Hiroshi Yabusaki, Atsushi Nashimoto, Haruhiko Imamoto, Motohiro Imano, Hiroharu Yamashita, Kentaro Kishi, Yasuhiro Kodera, Yoshikazu Uenosono, Yoshiyuki Fujiwara, Akio Hidemura, Shigeyuki Tamura, Ryoji Fukushima, Hironori Yamaguchi, Joji Kitayama, 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2017/1/19, 海外.
20. Impact of sarcopenia on survival outcomes in patients (pts) with metastatic gastric cancer (mGC). Poster Session, Sugiyama K, Narita Y, Mitani S, Honda K, Masuishi T, Taniguchi H, Kadowaki S, Ura T, Ando M, Tajika M, Muro K, 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2017/1/19, 海外.
21. Efficacy and safety of ramucirumab (RAM) for metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma across age subgroups in two global phase 3 trials. Oral abstract session, Kei Muro, Jae Yong Cho, Gyorgy Bodoky, Chanchal Goswami, Yee Chao, Lucas Vieira dos Santos, Yasuhiro Shimada, Eldar Topuzov, Eric Van Cutsem, Josep Taberner, John Raymond Zalcborg, Ian Chau, Rebecca Cheng, Yanzhi Hsu, Michael Emig, Mauro Orlando, Hansjochen Wilke, Charles S, Fuchs, 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2017/1/19, 海外.
22. PHOENIX-GC: Intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. Invited lecture, Hironori Ishigami, 10th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies, 2016/11/17-19, 海外.

23. Current Treatment Options for Management of Gastric Cancer with Peritoneal Metastases. Invited lecture, Joji Kitayama, 10th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies, 2016/11/17-19, 海外.
24. Novel Approaches to Intraperitoneal Drug Delivery. Post-Conference Satellite Symposia, Joji Kitayama, 10th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies, 2016/11/17-19, 海外.
25. Phase III study comparing intraperitoneal paclitaxel plus S-1/paclitaxel with S-1/cisplatin in gastric cancer patients with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC trial. Poster discussion session, Yoshiyuki Fujiwara, Hironori Ishigami, Ryoji Fukushima, Atsushi Nashimoto, Hiroshi Yabusaki, Haruhiko Imamoto, Motohiro Imano, Yasuhiro Koderu, Yoshikazu Uenosono, Kenji Amagai, Shigenori Kadowaki, Hiroto Miwa, Hironori Yamaguchi, Takuhiro Yamaguchi, Joji Kitayama, ESMO 2016 Congress, 2016/10/7-11, 海外.
26. The final results of a multicenter phase II study of TAS-102 monotherapy in patients with pre-treated advanced gastric cancer (EPOC1201). Poster session, Bando H, Doi T, Kei Muro, Yasui H, Nishina T, Yamaguchi K, Takahashi S, Hasegawa H, Nomura S, Kuno H, Shitara K, Sato A, Ohtsu A, ESMO 2016 Congress, 2016/10/7-11, 海外.
27. Multidisciplinary treatment for gastric cancer with peritoneal metastasis, Invited lecture, Kick-off meeting of clinical trial of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer Hironori Ishigami, 2016/8/5, 海外.
28. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. Invited lecture, Hironori Ishigami, China-Japan Exchange Summit on Gastric Cancer Treatment, 2016/8/6, 海外.
29. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. Invited lecture, Hironori Ishigami, 10th Annual Meeting of the Korean Society of Peritoneal Surface Malignancy, 2016/8/27, 海外.
30. Phase III study of intraperitoneal paclitaxel plus S-1/paclitaxel compared with S-1/cisplatin in gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC trial. Poster discussion session, Hironori Ishigami, Yoshiyuki Fujiwara, Ryoji Fukushima, Atsushi Nashimoto, Hiroshi Yabusaki, Haruhiko Imamoto, Motohiro Imano, Yasuhiro Koderu, Yoshikazu Uenosono, Kenji Amagai, Shigenori Kadowaki, Hiroto Miwa, Takuhiro Yamaguchi, Hironori Yamaguchi, Toshiaki Watanabe, Joji Kitayama, 2016 ASCO Annual Meeting, 2016/6/4, 海外.
31. Phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus S-1/oxaliplatin for gastric cancer with peritoneal metastasis: SOX+IP PTX trial. Poster session, Yoshiyuki Fujiwara, Hironori Ishigami, Hiroto Miwa, Tsutomu Tanaka, Yasuhiro Koderu, Haruhiko Imamoto, Motohiro Imano, Ryoji Fukushima, Akio Hidemura, Shugo Ueda, Atsushi Nashimoto, Hiroshi Yabusaki, Tetsuya Kusumoto, Yoshikazu Uenosono, Hiroharu Yamashita, Hironori Yamaguchi, Toshiaki Watanabe, Joji Kitayama, 2016 ASCO Annual Meeting, 2016/6/4, 海外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし。

(4) 特許出願

なし。