

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）

委託業務成果報告（総括）

高度リンパ節転移を有する HER2 陽性胃癌に対する術前 trastuzumab 併用化学療法の意義に関する
臨床試験

研究代表者 寺島 雅典 静岡県立静岡がんセンター 胃外科部長

高度リンパ節転移を有するHER2陽性胃癌を対象として、Tmab併用による術前化学療法の安全性、有効性を検討する、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の多施設共同ランダム化第II相試験を企画した。本研究では企業から薬剤の無償提供を受けて、先進医療Bに申請して実施する事とし、予定登録症例数は130例、予定登録期間は3年とし、登録終了3年後に主たる解析を実施する予定である。平成26年度中にプロトコールは完成し、先進医療Bの承認も得られた。今後、患者登録を推進していく予定である。また、Tmabの効果予測因子を検索する附随研究も併せて実施する予定である。

プロトコール作成・先進医療申請	副院長
a. プロジェクト推進	藤谷和正 大阪府立急性期・総合医療センター
b. プロトコール作成	消化器外科主任部長
寺島雅典 静岡県立静岡がんセンター 胃外科 部長	平尾素宏 国立病院機構大阪医療センター 上 部消化器外科 科長
徳永正則 静岡県立静岡がんセンター 胃外科 医長	井上健太郎 関西医科大学付属枚方病院 外科 准教授
町田 望 静岡県立静岡がんセンター 消化器 内科医長	稲木紀幸 石川県立中央病院 消化器外科 診 療部長
c. 先進医療への申請	掛地吉弘 神戸大学大学院 食道胃腸外科学分 野 教授
笹子三津留 兵庫医科大学 上部消化管外科 教授	大野 聡 福山市民病院 外科 がん診療統括 部長
臨床試験推進	
a. 症例登録の推進	今本治彦 近畿大学医学部 外科 教授
b. 登録状況の確認	岩崎善毅 東京都立駒込病院 外科 部長
滝口伸浩 千葉県がんセンター 消化器外科 臨床検査部長	桜本信一 埼玉医科大学国際医療センター上部 消化管外科 教授
田邊和照 広島大学病院 歯薬保健学研究院 講師	衛藤 剛 大分大学医学部消化器外科・小児外科 講師
高木正和 静岡県立総合病院 消化器センター	藤谷恒明 宮城県立がんセンター消化器外科

医療局長

春田 周宇介 虎の門病院

長 晴彦 神奈川県立がんセンター 消化器外科
科医長

附随研究事業

谷口浩也 愛知県立がんセンター中央病院薬物
療法部 医長

A．研究目的

高度リンパ節転移を有する進行胃癌は予後不良であり、現在、治療成績の向上を目指して三剤併用療法による術前化学療法の効果が検討されている。

一方、human epidermal growth factor receptor type2 (HER2) は細胞増殖因子受容体であり、HER2 陽性乳癌においては抗HER2抗体trastuzumab (Tmab) の有効性が確認され、独立した疾患群として治療法が開発されてきた。

胃癌においてもHER2陽性の切除不能・再発例でTmabの上乗せ効果が証明され、今後HER2陽性胃癌も独立した疾患群として治療開発が進むものと考えられる。そこで、本研究では、高度リンパ節転移を有するHER2陽性胃癌を対象として、Tmab併用による術前化学療法の安全性、有効性を検討する。

B．研究方法

対象は、高度リンパ節転移を有する HER2 陽性胃癌とし、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) の多施設共同ランダム化第 II 相試験として実施する。対象患者を、術前化学療法群、術前化学療法 + Tmab 群にランダム化し、術前治療を実施する。腫瘍縮小効果を評価した後に、リンパ節郭清を伴う胃切除術を施行する。術後は S-1 補助化学療法を 1 年間行う。

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は奏効割合、根治切除割合、治療完遂割合、組織学的奏効割合、有害事象発生割合。予定患者登録数は両群で 130 例である。

本研究は企業から薬剤の無償提供を受けて、先進医療 B に申請して実施する。予定登録期間は 3 年とし、登録終了 3 年後に主たる解析を実施する。本研究の結果、Tmab の大きな上乗せ効果が認められ、医学薬学上公知とみなし得る状況であれば公知申請を行う。一方、Tmab の上乗せ効果が公知とみなし得る状況にない場合は第 III 相試験を計画・実施する。

また、Tmab の効果予測因子を検索する附随研究も併せて実施する。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針にしたがって本試験を実施し、説明と同意、個人情報の保護、第三者による監視について厳守する。

C．研究結果

本研究では プロトコール作成・先進医療申請事業、臨床試験推進事業、付随研究事業に分けて研究を推進してきた。詳細に関しては各事業の報告書に譲り、ここではその要約のみ記載する。

プロトコール推進。先進医療申請事業においては、プロトコールは予定通りに完成し、平成 26 年 8 月に先進医療 B に申請し、平成 26 年 12 月に先進医療の承認が得られた。論文投稿時に要求されるプロトコールの英文翻訳に関しても完成させた。

臨床試験推進事業では、主たる施設の先進医療承認を受け、協力施設に対して IRB 申請、先進医療申請の援助を実施している。また、インターネットを利用した電子登録システムを整備した。

附随研究実施事業に関しては、効果予測、治療抵抗性予測因子の探索方法について検討し、患者血清並びに、腫瘍組織を用いた網羅的遺伝子解析を実施する方針を決定した。

D . 考察

本試験は、これまで予後不良とされてきた高度リンパ節転移症例に対する周術期の分子標的治療薬の効果を我が国で初めて検討する画期的な臨床試験である。HER2陽性胃癌を対象とし、Tmabを併用した同様な臨床第II相試験がドイツやスペインで実施された。単一アームの試験であったものの、病理学的完全奏効(pCR)割合が10~20%と高く、生存期間の延長が期待される。本試験はランダム化試験であるため、Tmabの上乗せ効果を直接的に評価できる点で意義が大きいものと考えられる。また、附随研究として網羅的な遺伝子発現解析を実施する事により、Tmabに対する効果予測因子、治療抵抗性因子を探索する事が可能となり、今後の実地臨床に大きなインパクトを与えるものと思われる。

研究そのものの進捗状況は概ね計画通りであり、次年度以降患者登録を推進していく予定である。

E . 結論

高度リンパ節転移を有するHER2陽性胃癌に対する術前trastuzumab 併用化学療法の意義に関する臨床試験を企画し、先進医療Bの承認が得られた。今後、患者登録を推進するとともに、バイオマーカー探索を目的とした不随研究も行う予定である。

F . 健康危険情報

報告すべき事項なし。

G . 研究発表

別紙参照

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし