

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（プロトコール作成・先進医療申請）

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。

A. 研究目的

高度リンパ節転移を有する進行胃癌は根治切除が可能であっても極めて予後不良であるが、これまで術前cisplatin+S-1（CS）療法の有効性が示唆されており（JCOG0405：Tsuburaya A, Br J Surg 2014）、さらに現在、術前docetaxel+cisplatin+S-1の3剤併用（DCS）療法の有効性が検討されている（第II相試験JCOG1002：平成25年登録終了追跡中）。しかし、あまりに毒性の強い化学療法を術前に行う事は術後合併症の増加が懸念されるため、毒性を増強することなく抗腫瘍効果が得られる分子標的薬を術前化学療法に組み込む治療戦略に期待が持たれている。

HER2は細胞増殖因子受容体であり、乳がん領域ではHER2陽性乳癌は独立した一つの疾患群として治療開発がなされており、周術期化学療法においてもTmabの併用が推奨されている。

胃癌においても切除不能・再発例でHER2陽性例に

対するTmabの上乗せ延命効果が証明され（ToGA試験：Bang YJ. Lancet. 2010）、切除不能・再発胃癌に対する適応拡大が承認されたが、これまで術前Tmab併用療法に関する報告はなされていない。胃癌に対する手術成績は我が国と他国との間に大きな差があるため、手術が含まれる治療は我が国独自で開発しなければならない。

従って、本研究では、高度リンパ節転移を有するHER2陽性胃癌に対するtrastuzumab（Tmab）併用術前化学療法の安全性と有効性を評価する事を目的とする。ただし、HER2陽性胃癌は全胃癌の12-15%程度と頻度は高くなく、本研究はまずランダム化第II相試験として行い、その結果によって、Tmabの上乗せ効果が有望であるが確定的でない場合には続いて第III相試験を行い、上乗せ効果が極めて高ければそのまま公知申請につなげる。

B. 研究方法

本研究は、高度リンパ節転移を有するHER2陽性胃癌を対象として、術前化学療法としてのCS + Tmab併用療法の安全性と有効性を評価することを目的として実施するランダム化第II相試験である。

対象は、高度リンパ節転移（A：cT2以深（浸潤が粘膜下組織を超える）かつ短径15mm以上の所属リンパ節転移、もしくは、B：bulkyリンパ節転移またはNo.16a2/b1転移）を有する根治切除可能なHER2陽性胃癌である。

適格例を、術前化学療法（CS）群、術前化学療法 + Tmab（CS+Tmab）群にランダム割付する。術前治療終了後、Aに対してはD2郭清を、Bに対してはD2 + 大動脈周囲リンパ節郭清を伴う胃切除術を施行する。術後補助化学療法としてS-1を1年以内服する。

Primary endpointは全生存期間、secondary endpointsは術前化学療法の奏効割合（RECIST v1.1）、根治切除割合、手術までの治療完遂割合、術後補助化学療法までの治療完遂割合、組織学的奏効割合、有害事象発生割合とする。

必要症例数は、CS群の3年生存割合を70%と仮定、CS+Tmab群で10%の上乗せ効果を期待、 $\alpha=0.20$ （片側）、検出力75%とするとランダム化スクリーニングデザインとして1群あたり63例となる。若干の不適格例や追跡不能例をみこみ、片群65例、両群130例とした。登録期間は3年、追跡期間は登録終了後5年とする。主たる解析は登録終了3年後に行う。

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。

本研究事業では、プロトコルを完成させ、先進医療への申請、プロコールの英訳版の作成、UMINへの登録などを行う予定とした。

C. 研究結果

プロトコル作成、先進医療申請事業では、研究計画書を作成し、先進医療Bへの申請を行った。

本研究のプロトコルコンセプトは平成25年6月29日にJCOG運営委員会の承認を得、その後プロトコルの作成に着手した。プロトコルは平成26年4月7日に完成し、JCOG運営委員会の承認も得られた。その後、先進医療Bに申請すべく事前相談に伺ったところ、公知申請に関してPMDAの相談を勧められ、平成26年4月22日にPMDAを訪問。その結果を踏まえて、平成26年7月17日に先進医療Bに申請。平成26年8月21日開催の技術審査部会にて「適」の判定を受け、先進医療会議で審査を受けた。その際、プロトコルの一部修正を要求されたため、プロトコルの一部を改訂。平成26年11月17日に先進医療の承認が得られた（資料1）。

先進医療の承認が得られた後に最終版のプロトコル（資料2）、説明同意文書（資料3）、CRF（資料4）を作成した。また、このプロトコルを元に、論文投稿時に要求される英語版のプロトコルについても翻訳を終了し完成させた（資料5）。

現在、UMINへの登録作業を進めている。

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

<p>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。これまで、HER2陽性胃癌を対象とし、Tmabを併用した臨床第II相試験がドイツやスペインで実施されたが、単一アームの試験のため、その有用性の評価は困難である。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。しかしながら、本試験の結果をもって公知申請が可能か否かについてはグループ内でも議論し、PMDAにも相談に伺ったが、結局のところ解らないという回答であった。最終的な結果をみて判断せざるを得ないため、結果によっては更に大規模な第III相試験を予定する可能性も否定できない。</p>	<p>なし</p> <p>2. 実用新案登録</p> <p>なし</p> <p>3. その他</p> <p>なし</p>
--	--

プロトコール作成、先進医療申請に関しては予定通り進捗したので、今後は患者登録を推進し、なるべく早期に結果を得て今後の方針を決定したい。

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のプロトコールを完成させ、先進医療Bの承認が得られた。今後、患者登録を推進する予定である。

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