

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）

切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療と最適化標準治療に関する研究

研究代表者 山田 康秀 国立がん研究センター中央病院

研究要旨

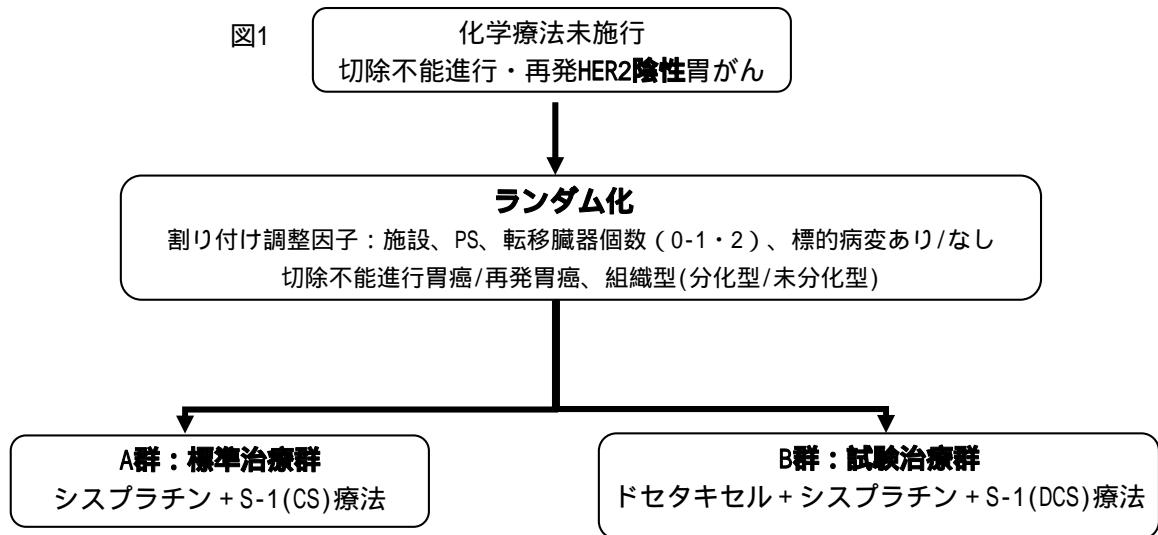
HER2陰性切除不能進行・再発胃癌患者を対象に、ドセタキセル+シスプラチン+S-1併用療法（DCS療法）を試験治療とし、標準治療であるシスプラチン+S-1(CS)療法に対する優越性を検証するためのランダム化比較試験を核として HER2による治療の個別化、クレアチンクリアランスによる治療の個別化、組織型による治療法の個別化、予後予測分子マーカーによる治療法の個別化を目指す。

業務項目の担当責任者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

臨床試験の実施
適格患者の登録

山田 康秀	国立がん研究センター中央病院	消化管内科	外来医長
小泉和二郎	北里大学医学部	消化器内科	教授
高金 明典	函館五稜郭病院	外科/副院長	
行澤 斉悟	栃木県立がんセンター	腫瘍内科	医長
山口 研成	埼玉県立がんセンター	消化器内科	科長兼部長
岡本 渉	国立がん研究センター東病院	消化管内科	医員
前田 義治	がん・感染症センター東京都立駒込病院	化学療法科	部長
陳 勁松	がん研有明病院	消化管内科	医長
中山 昇典	神奈川県立がんセンター	消化器内科	医長
門脇 重憲	愛知県がんセンター中央病院	薬物療法科	医長
安井 久晃	京都医療センター	腫瘍内科	診療科長
後藤 昌弘	大阪医科大学	化学療法センター	センター長
谷口 博一	関西労災病院	消化器外科	副部長
津田 政広	兵庫県立がんセンター	消化器内科	部長
北口 聡一	広島市立安佐市民病院	腫瘍内科	主任部長
平島 詳典	大分大学医学部	腫瘍内科	助教

図1



A. 研究目的

図1に示すように、胃癌(HER2陰性)を対象に、ドセタキセル+シスプラチン+S-1 (DCS) 療法を試験治療とし、標準治療であるシスプラチン+S-1(CS)療法に対する優越性を第 相試験で検証することを目的とする。

1)クレアチニンクリアランス値に従って抗癌剤投与量を変更することにより、重篤な副作用を回避するための腎機能による治療の個別化、2)組織型による治療法の個別化の有用性を確認する。得られた抗癌剤効果予測因子候補である分子マーカー(excision repair cross-complementing group 1 (ERCC1)など)や組織型(未分化型/分化型腺癌)別に、その有用性および妥当性を検証する

JCOG9912付随研究から予後因子、効果予測因子としての可能性が考えられたERCC1、チミジル酸合成酵素(TS)、ジヒドロピリミジン脱水素酵素(DPD)、などと抗癌剤効果の関係も確認することとし分子マーカーによる個別化治療の確立を目指す。また本試験内でDCS療法およびCS療法の効果、および薬物有害反応の予測因子、予後因子を同定し検証する。

B. 研究方法(図1参照)

HER2陰性切除不能進行・再発胃癌患者を対象に、ドセタキセル+シスプラチン+S-1併用療法(DCS療法)を試験治療とし、標準治療であるシスプラチン+S-1(CS)療法に対する優越性をランダム化比較にて検証する。HER2陽性である場合はトラスツマブを抗癌剤に併用することが推奨されるため、本試験の対象とはしない。

主要評価項目は全生存期間、筆頭副次的評価項目は分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の全生存期間(組織型別にDCS群、CS群の治療効果が異なる場合、結果の解釈を事前に定めている)、副次的評価項目は無増悪生存期間、奏効割合、用量強度、有害事象発生割合、Grade 4の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関

連死亡発生割合、分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の無増悪生存期間、分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の奏効割合とする。

試験治療(DCS)群では、第1コース開始前のクレアチニンクリアランス値に応じて、シスプラチンおよびS-1の投与量を変更する。クレアチニンクリアランスはCockcroft-Gault式により推測値を求める。

Cockcroft-Gault式を以下に示す：男性：Ccr = $\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清Cr値}(\text{mg/dL})\}$ 、女性：Ccr = $0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清Cr値}(\text{mg/dL})\}$ 。

ERCC1 など mRNA 定量のための薄切標本の作成は各々の参加施設で行う。原発巣切除標本(ホルマリン固定パラフィン包埋)から mRNA 量を測定する患者では解析用として10枚(10 μm厚) 原発巣内視鏡生検標本を用いて測定する患者では遺伝子発現解析用として15枚を測定施設に送付する。H-E (hematoxylin and eosin) 染色用としての薄切標本は、1検体あたり5μm厚1枚のプレパラートを用意する。mRNA 発現量の測定は、抗癌剤に対する腫瘍反応を規定する因子を解析することにより腫瘍に即した個別化化学療法が可能になるとの考えから、同因子の腫瘍内における mRNA 発現量を RT-PCR 法により北里大学消化器内科で行う。レーザー捕獲顕微鏡を用いて、マーキングした H-E 染色像を参照しながら 10 μm 厚のプレパラート上の腫瘍細胞のみを正確に切り出す。切り出した腫瘍細胞から RNA を抽出し、高精度かつ高感度微量検出可能な Real time RT-PCR 法を用いて mRNA 発現量の解析を行う。従来、このような mRNA 発現解析は新鮮凍結標本を用いることが必要とされてきたが、北里大学は、通常病理検査標本であるホルマリン固定パラフィン包埋薄切標本から解析に十分な RNA を抽出する技術を有している。

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、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、さらに、年2回の定期モニタリングにより治療実施状況・毒性の発現状況等を確認すると共に各参加施設へのフィードバックを行っていることから、試験参加による不利益は最小化される。

また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。現在改訂中の「臨床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。

研究の第三者的監視 : JCOG (Japan Clinical Oncology Group) に所属する研究班は共同で、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。本研究も、JCOG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、放射線治療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る。

C . 研究結果

本研究の結果、HER2陰性胃癌に対する新たな標準治療を確立することができる。また、実臨床における高齢癌患者の増加に際し、体表面積に加え年齢、性を考慮した腎機能の指標であるクレアチニンクリアランス値を用い、より適正化した個々の患者の初回抗癌剤投与量を設定することの有用性、重篤な有害事象を回避することによる治療継続性を検証する。

本研究による先行研究の結果、ERCC1は切除不能進行・再発胃癌の独立した予後不良因子であり、ERCC1 mRNA量は分化型腺癌に比べ未分化型腺癌で高い傾向がみられた。本第 相試験では試験対象全体の治療成績の解析に加え、組織型別の対象集団に対する治療効果を確認する。

また本試験の付随研究として、抗癌剤の効果予測法を開発するために、癌部生検組織および血液検体を用いて網羅的遺伝子解析およびプロテオミクス解析などを国立がん研究センター研究所および北里大学で行う。余剰検体はJCOGバイオバンクに保存し、検査法の進歩により新たな解析が必要な場合は再利用する。

D . 考察

H24年度4月より症例登録を開始した。予定登録患者数、750名、登録期間は4.5年、追跡期間は登録終了後2年、総研究期間として6年を予定している。

E . 結論

対照(CS)群の全生存期間中央値は13.5ヶ月と予想される。試験治療(DCS)群がこれを3ヶ月上回るか否かを検出する優越性臨床試験として計画した場合、症例集積期間4.5年、追跡期間2年、有意水準片側5%、検出力80%と仮定すると、この差に必要な症例数は732例となる。若干の不適格、除外症例を見込んで、1群375例、2群併せて750例の症例集積を目標とする。

平成27年3月11日現在、609名(参加施設は50施設)が登録された。試験開始後の症例集積速度(17.4人/月)は既に予定(13.8人/月)を上回っている。

F . 健康危険情報

厚生労働省健康危険管理基本指針による「健康危険情報」が2件あり、以下に記す。

A群(CS療法) : CPK上昇グレード4。同様患者の健康へ影響の可能性は低く、試験の継続およびプロトコル内容については問題ないと判断し、グレードBとして報告した。本情報は、特に緊急の対応を要するものではないと判断した。

B群(DCS療法) : 敗血症グレード4。同様患者の健康へ影響の可能性は低く、試験の継続およびプロト

コール内容については問題ないと判断し、グレード Bとして報告した。本情報は、特に緊急の対応を要するものではないと判断した。（添付資料1）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

1. **Yamada Y**, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. Ann Oncol 1:141-8,2015
2. Lordick F, Lorenzen S, **Yamada Y**, Ilson D. Optimal chemotherapy for advanced gastric cancer: is there a global consensus?. Gastric Cancer 17:213-25, 2014
3. Kawano A, **Yamada Y**, et al. Comparison of advanced adenocarcinomas of esophagogastric junction and distal stomach in Japanese patients. Gastric Cancer 17:54-60, 2014.
4. **Yamada Y**, et al. A phase 1 study of sorafenib in combination with S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer 17:161-172, 2014
5. Takahari D, **Yamada Y**, et al. Determination of prognostic factors in Japanese patients with advanced gastric cancer using the data from a randomized controlled trial, Japan Clinical Oncology Group 9912. Oncologist 19:358-66,2014
6. Shoji H, **Yamada Y**, et al. Clinical impact of c-MET expression and genetic mutational status in colorectal cancer patients after liver resection. Cancer Sci 105:1002-1007, 2014
7. Takahashi N, **Yamada Y**, et al. Clinicopathological features and prognostic roles of KRAS, BRAF, PIK3CA and NRAS mutations in advanced gastric cancer. BMC Res Notes 7: 271-277, 2014

2. 学会発表

なし

3. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし