

研究課題：StageⅢ治癒切除胃癌症例におけるTS-1 術後補助化学療法の

予後予測因子および副作用発現の危険因子についての探索的研究

に関する計画書

研究実施責任者

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

持木彫人

1. 背景と根拠

1.1 対象疾患の背景

胃癌診療ガイドライン第3版によれば、胃癌取扱い規約第13版による根治A,B手術（D2以上のリンパ節郭清）を受けたpStageⅡ、ⅢA、ⅢB 症例（ただしT1 症例を除く）にはTS-1補助化学療法がACTS-GCの結果を踏まえて推奨されている。しかしながら、TS-1 投与群における3年無再発生存率は72.2%（StageⅡ：83.7%、StageⅢA：69.1%、StageⅢB：49.9%）であり、さらに有効な治療法の開発が望まれる。そこでJACCROではTS-1+Docetaxel併用療法の術後補助化学療法としての評価を行うJACCRO GC-07試験を、研究者主導の第Ⅲ相臨床試験として開始した。

また現在、TS-1術後補助化学療法の効果が得られる患者を選択し、有効かつ安全な治療を行うために、症例毎の抗がん剤に対する感受性を検討するACTS-GCバイオマーカー研究が実施された[1]。ACTS-GCのような大規模な第Ⅲ相試験の病理標本を用いた測定研究は、胃癌を対象としたものとしては世界でも類を見ず、将来のがん化学療法におけるテーラーメイド治療の確立に貢献すると思われる。しかしながら、本手法は採取した腫瘍組織等を用いて測定を実施するため実臨床への一般化という観点で課題も少なくない。

一方、上記のような測定研究以外にも、好中球数およびクレアチニンクリアランス値などの抗がん剤による副作用発現の危険因子やアルブミンおよびリンパ球数を用いた予後栄養指数（PNI：prognostic nutritional index）や好中球/リンパ球比率（NLR：neutrophil/lymphocyte ratio）などの因子により、予後を化学療法開始以前に予測する方法が報告されているが[2-4]、統一された見解には至っていない。

1.2 本研究の対象の標準治療について

胃癌治療ガイドライン（医師用2010年10月改訂【第3版】）では、治癒手術には『胃の2/3以上切除とD2 リンパ節郭清を行う定型手術』と『進行度に応じて切除範囲やリンパ節郭清範囲を変えて行う非定型手術（縮小手術、拡大手術）』があると記載されている。2006年、ACTS-GC試験によりTS-1の有効性が示され、T3（SS漿膜下層）N0を除くStageⅡ、Ⅲの胃癌患者に対して、治癒切除後にTS-1の1年間投与がわが国における標準治療となった。

StageⅢに対しては、TS-1ベースの併用療法を術後もしくは術前に行うことが、今後の新しい治療戦略になってくると考えられており、術後療法としてのTS-1+CDDP併用療法およびTS-1+Docetaxel併用療法の検討もなされている。

1.3 試験治療の設定根拠

このような背景を踏まえ、本研究では、被験者の背景や治療が均一であるJACCRO GC-07第Ⅲ相試験の登録症例を対象として、胃癌化学療法の予後因子および副作用リスクマーカーの探索を目的とした付随研究を実施することとした。本研究では、治療開始前の臨床検査値等の各種の因子と無再発生存期間、生存期間、安全性の関連性、およびTS-1投与に際し、しばしば問題となる投与継続性（ACTS-GCにおける1年継続率65.8%）との関連についても解析する。また、本研究で用いられるTS-1カプセルは発売されてから約14年が経過し、副作用等に関するより正確な情報が得られてきてはいるものの、近年登場したTS-1の顆粒剤および有核型口腔内崩壊錠（OD錠）については大規模研究等の背景因子が整った集団のデータはまだ少ない。そこで本研究では、TS-1の製剤による影響についても解析することとした。

1.4 本試験の目的

以上より、今回我々は、「StageⅢの治癒切除胃癌に対する術後補助化学療法としてのTS-1+Docetaxel併用療法とTS-1単独療法のランダム化比較第Ⅲ相試験」に登録された症例の治療開始前臨床検査値等の背景因子および投与薬剤の製剤情報を用いて下記検討を行い、最終的に予測モデルを構築する。

- (1) TS-1を含む術後補助化学療法の予後予測因子
- (2) TS-1を含む術後補助化学療法の副作用発現の危険因子
- (3) TS-1を含む術後補助化学療法の投与継続性に影響する因子

2. 方法

試験の全体的デザイン：治癒切除手術後に術後補助化学療法が施行された胃癌症例における予後予測因子、投与薬剤の継続性に影響する因子、および副作用発現の危険因子を検討する探索的研究

対象症例：JACCRO GC-07に登録された症例

JACCRO GC-07の評価項目：

- (1) 主要評価項目
3年無再発生存期間（RFS：Relapse-Free Survival）
- (2) 副次評価項目
3年、5年全生存期間（OS：Overall Survival）
5年無再発生存期間（RFS）
治療成功期間（TTF：Time to Treatment Failure）
有害事象の発生割合

JACCRO GC-07ARで新たに評価する項目：

- (1) TS-1の投与継続性
評価項目との関連を検討する項目

- (1) 単独項目

- 1) 臨床検査値

白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数、ヘモグロビン、血中ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、アルブミン値、CRP、eGFR値、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス

- 2) 登録時年齢
 - 3) 性別
 - 4) 身長
 - 5) 体重
 - 6) 手術方法、術式、再建術式
 - 7) 郭清リンパ節個数、転移リンパ節個数
 - 8) 進行度 (Stage)
 - 9) 病理組織学的分類 (組織型)
 - 10) リンパ管侵襲、静脈侵襲
 - 11) 腫瘍マーカー
 - 12) PS
 - 13) TS-1 の投与状況と製剤
 - 14) Docetaxel の投与状況
- (2) 組み合わせより算出される項目
- 1) 予後栄養指数 (PNI : prognostic nutritional index)
 - 2) Glasgow Prognostic Score (GPS)
 - 3) 好中球/リンパ球比率 (NLR : neutrophil/lymphocyte ratio)
 - 4) Body weight loss (BWL)
 - 5) 肥満指数 (BMI : Body Mass Index)

3. 研究期間

登録期間：倫理委員会承認後～2016年3月

試験期間：倫理委員会承認後～2021年3月

4. 予定症例数

目標集積症例数：880 例

当センター予定症例数：10 例

5. 研究の実施場所

埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科の病棟、外来

6. 被験者の選択基準・除外規準

5.1 選択基準

- (1) JACCRO GC-07に登録された症例のうち、以下の規準を満たす症例を適格とする。
 - (1) 手術前14日以内の以下の項目が確認されている症例
 - 1) 臨床検査値 (白血球数、好中球数、リンパ球数、ALP、アルブミン値、CRP)
 - 2) 体重
 - (2) 手術前28日以内の腫瘍マーカー (CEA、CA19-9) が確認されている症例

(3) 本研究内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている症例

5.2 除外基準

(1) 研究責任医師が本研究への参加は不適切と判断した症例

7. 被験者に同意を求める方法

本試験は、ヘルシンキ宣言（平成20年10月改定（ソウル））、および「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年7月31日厚生労働省）に則って実施する。

研究責任医師または分担医師は、患者に対し、十分な理解が得られるよう、必要な事項を記載した説明文書を提供し、その内容を文書および口頭で詳しく説明を行う。患者が質問する機会と、研究に参加するか否かを判断するのに必要な時間を与えた上で、参加について同意を得る。患者本人が自由意志で研究参加に同意した場合、規定の同意文書もしくは当施設で承認を得た書式の本研究の同意文書に、説明を行った医師の氏名、説明を受け同意した患者本人の氏名を、同意した日付とともに各々が記入する。

8. 期待される利益及び不利益

被験者本人に対する直接的な利益はない。また、本研究参加に伴う新たな検査や費用は発生しないため、被験者本人への特別な不利益はないと考えられる。

9. 有害事象への対応

本研究は、JACCRO GC-07に付随するものであり、被験者の背景情報、臨床検査値、予後情報、および副作用等の情報を用いるものである。そのため、本研究への参加により、被験者に健康被害が発生することはない。したがって補償の準備もない。

10. 費用負担について

本研究への参加により、被験者に新たな費用負担が生じることはない。

11. 個人情報の取扱い

研究責任医師または分担医師が、関連データを当該医療機関外に提供する場合、被験者データのやりとりは匿名化された JACCRO GC-07 の症例番号を用いる方法によって行われる。匿名化はデータマネージャーの資格を有する医局秘書(小山覚巳)が准教授(石橋敬一郎)の監督のもとで行い、対応表はインターネットに接続されていない消化管・一般外科のコンピューター内に保管される。匿名化されたデータベースは解析時を除き、当院の個人情報保護責任者である 病理部 田丸淳一教授のもとで厳重に管理される。

被験者の氏名がJACCRO研究事務局に知らされることはなく、登録被験者の同定や照会は、JACCRO GC-07 の症例番号を用いて行う。本研究ではインターネットを介して登録・報告を行う方式を採用しており、通信プロトコールはSSL によって暗号化され、データの取り扱いなど、プライバシーの保護は、十分配慮されている。また、病院外に提出される症例報告書等では、個人情報保護のために最大限の努力をする。

12. 利益相反

本試験（JACCRO GC-07）は、特定非営利活動法人日本がん臨床試験推進機構（JACCRO）の資金によりJACCRO が実施するものであるが、本研究（JACCRO GC-07 AR）は、大鵬薬品工業株式会社から資金提供を受け、JACCRO が実施するものである。

13. 試料の取扱い

本試験では、試料の扱いはない。

14. 期待される成果、医学上の貢献の予測について

StageⅢ胃癌の TS-1 を含む術後補助化学療法の予後予測因子、副作用発現の危険因子および投与継続性に影響する因子を検索することで、抗がん剤の有効性と安全性が事前に推定でき、術後補助化学療法の治療選択における、医師・コメディカル、患者に対する本邦での貴重な知見となりうる。

15. 知的財産権

研究成果はJACCROに帰属するものとする。

本研究によって得られた成果は、結果の如何を問わず公表される。

結果の公表にあたっては、研究参加施設の共同発表として報告する。研究代表者、統計解析責任者（分担者）、企画推進委員、代表的参加施設の研究者の連名とする。研究代表者は、企画推進委員および統計解析責任者（分担者）と協議して論文著者を選出する。筆頭著者は症例登録数を考慮して選出する。

16. 研究代表者、当センター研究責任者・実施者

<研究代表者>

がん研有明病院 消化器外科 部長 佐野 武

<当センター研究責任者>

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 教授 持木 彫人 （実施責任者）

<研究実施者>

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 教授 石田 秀行

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 准教授 熊谷 洋一

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 講師 福地 稔

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 傍島 潤

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 石畝 亨

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 松澤 岳晃

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 鈴木 興秀

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 幡野 哲

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 今泉 英子

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 小野澤 寿志

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 渡辺 雄一郎

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 田島 雄介

埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	近 範泰
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	山本 梓
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	牟田 優
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	柴田 和恵

参考文献

- 1) Terashima M, Kitada K, Ochiai A, Ichikawa W, Kurahashi I, Sakuramoto S, et al. Impact of expression of human epidermal growth factor receptors EGFR and ERBB2 on survival in stage II/III gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2012; 18: 5992-6000.
- 2) Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. Safety evaluation of oral fluoropyrimidine S-1 for short- and long-term delivery in advanced gastric cancer: analysis of 3,758 patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 61: 335-43.
- 3) Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda I. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2010;13:170-6.
- 4) Kubota T, Hiki N, Nunobe S, Kumagai K, Aikou S, Watanabe R, et al. Significance of the inflammation-based glasgow prognostic score for short and long-term outcomes after curative resection of gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16: 2037-44.