

治癒切除不能進行 HER2 陰性胃癌に対するニボルマブ＋化学療法の効果予測マーカーとしての生検検体による PD-L1 発現の妥当性の検討

研究実施計画書

[当院主体の多機関共同研究用]

研究代表者

森脇 俊和

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院
消化器内科

〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

PHONE : 086-422-0210 (代表)

FAX : 086-421-3424 (代表)

E-mail : tm18253@kchnet.or.jp

研究事務局

奥山 駿佑

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院
消化器内科

〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

PHONE : 086-422-0210 (代表)

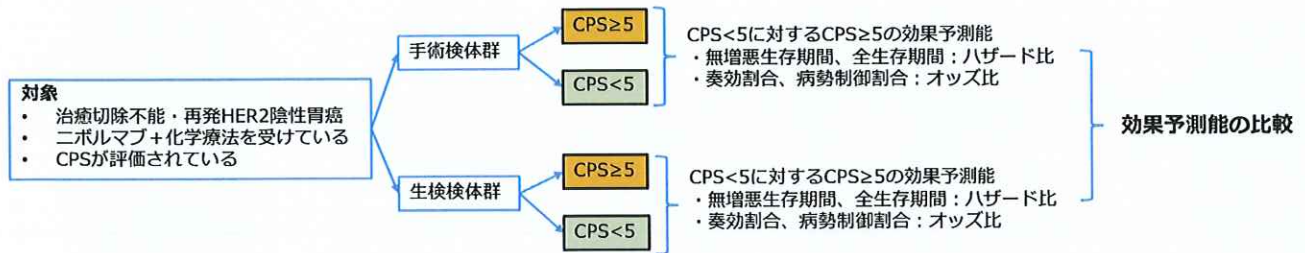
FAX : 086-421-3424 (代表)

E-mail : so16518@kchnet.or.jp

*本研究に関係する全ての研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（2021年3月23日告示、2022年3月10日一部改正、2023年3月27日再改正）」を遵守し、本研究を行う。

0 概要

0.1 シェーマ



CPS=combined positive score.

0.2 試験デザイン

後ろ向き研究

0.3 主要評価項目、副次評価項目

主要評価項目：無増悪生存期間

副次評価項目：全生存期間、奏効割合、病勢制御割合、CPS 陽性*割合、免疫関連有害事象発生割合、二次治療移行割合、生検個数別の評価

*CPS 陽性の定義：CPS \geq 5

0.4 研究対象者（選択基準・除外基準）

0.4.1 選択基準

- (1) 治癒切除不能あるいは再発の胃癌（食道胃接合部癌を含む）と診断されている。
- (2) 2021年11月～2023年11月までに、当院でニボルマブ+化学療法を行った20歳以上の胃癌患者。*臨床的な判断により1コース目にニボルマブが併用されていなくても可とする。
- (3) CPSが評価されている。
- (4) S-1+オキサリプラチン、カペシタビン+オキサリプラチン、または5FU+レボホリナー+オキサリプラチン療法のいずれかとニボルマブの併用療法が行われている。

0.4.2 除外基準

- (1) 胃癌のうち、特殊型に分類される神経内分泌癌、リンパ球浸潤癌、胎児消化管類似癌、肝様腺癌、胃底腺型腺癌、腺扁平上皮癌と診断されている。
- (2) Microsatellite instability (MSI) HighもしくはDeficient mismatch repair (dMMR)と診断されている。
- (3) 担当者が研究対象に不適当と判断している。

0.5 目標症例数

各群 50 例以上（合計 200 例以上）

0.6 研究実施期間

研究実施期間（解析を行う期間を含む）：倫理委員会承認日～2026 年 4 月

症例登録期間：実施承認日～2024 年 11 月

データ登録期間（フォローアップの期間を含む）：実施承認日～2024 年 11 月

予定症例数： 200 例

1 背景

1.1 調査する疾患の概要と現在の治療・問題点について

治癒切除不能・再発胃癌の標準治療は抗悪性腫瘍薬であり、完治ではなく延命を目指した治療である。これまで従来の化学療法であるフッ化ピリミジン系薬剤（5FU、カペシタビン、S-1）とプラチナ系製薬剤（シスプラチン、オキサリプラチン）の併用療法が HER2 陰性胃癌の標準的な治療であったが、免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD-1 抗体のニボルマブと化学療法との併用療法の有効性が報告され、新たな標準治療となっている^{1, 2)}。

ニボルマブのバイオマーカーとして PD-1 のリガンドである PD-L1 高発現が重要だと考えられており、腫瘍内の PD-L1 陽性細胞の評価が検討されてきた。その評価方法の一つとして PD-L1 陽性の腫瘍細胞および周囲の単核炎症細胞（マクロファージ、リンパ球）の割合を評価する Combined Positive Score (CPS) が開発されている。実際に、CPS \geq 5 の症例でニボルマブ＋化学療法群の生存期間および無増悪生存期間の延長効果が示されている（生存期間ハザード比 0.71, 98.4%CI 0.59-0.86, $P < 0.0001$ ；無増悪生存期間ハザード比 0.68, 98%CI 0.56-0.81, $P < 0.0001$)¹⁾。しかし CPS $<$ 5 の症例を含む全体集団でもニボルマブ＋化学療法群の生存期間の延長効果を認めたことから（生存期間ハザード比 0.80, 99.3%CI 0.68-0.94, $P = 0.0002$ ）、本邦では CPS の結果に関わらず HER2 陰性胃癌に承認され、CPS $<$ 5 の症例にニボルマブを併用することは現場の判断に任されている状況である。

この CPS を評価する上で問題となる点が、手術検体と異なり、腫瘍の一部のみが採取される生検検体では正確に評価できていないことである。PD-L1 陽性細胞は腫瘍組織内で不均一に存在していることが分かっている³⁾。

1.2 過去に行われた研究と、本研究との関係

胃癌における原発巣の手術検体と同一症例の生検検体の間で CPS の一致性を検討した報告によると、手術検体では CPS $<$ 1 と CPS $>$ 10 の頻度がそれぞれ 52.7%と 24.1%であったのに対し、生検検体ではそれぞれ 67.9%と 7.1%であり、偽陰性が多い傾向であった⁴⁾。生検検体個数を増やすことで手術検体での CPS との一致性が高まるかどうかの検討が行われている。胃癌の検体で CPS1 をカットオフとして検討され、生検個数 1 個だと手術検体との一致割合は 49%であったのに対し、2 個以上だと 69%に、さらに 5 個以上に絞ると 75%に上昇しており、生検検体を複数採取することで克服できる可能性が示唆された⁵⁾。

以上のことから生検検体による CPS の評価はニボルマブ＋化学療法の効果を予測するには不適である可能性が示唆される。しかし実際に生検検体による CPS の評価がニボルマブ＋化学療法の効果予測因子として妥当かどうか検討された報告はない。

1.3 引用文献

- 1) Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40.

- 2) Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Feb;23(2):234-247.
- 3) Kim SW, Jeong G, Ryu MH, et al. Comparison of PD-L1 immunohistochemical assays in advanced gastric adenocarcinomas using endoscopic biopsy and paired resected specimens. *Pathology.* 2021 Aug;53(5):586-594.
- 4) Heo YJ, Kim B, Kim H, et al. PD-L1 expression in paired biopsies and surgical specimens in gastric adenocarcinoma: A digital image analysis study. *Pathol Res Pract.* 2021 Feb;218:153338.
- 5) Yamashita K, Iwatsuki M, Harada K, et al. Can PD-L1 expression evaluated by biopsy sample accurately reflect its expression in the whole tumour in gastric cancer? *Br J Cancer.* 2019 Jul;121(3):278-280.

2 研究の目的及び意義

本研究は、生検検体による CPS の評価は胃癌に対するニボルマブ+化学療法における無増悪生存期間の効果予測因子として妥当かどうかを手術検体による CPS の評価を対照として明らかにすることを目的とする。その際、生検検体個数が評価に影響している可能性があるため、生検個数との関連性についても明らかにする。

生検検体の妥当性が乏しいことが明らかとなった場合、PD-L1 陽性細胞がどのような発現状態であれば妥当かの検討、あるいは新たな評価方法などの将来的な検討につながる。日常診療においては、ニボルマブ+化学療法の治療可否を決定する上で、生検検体での CPS 評価の場合の最適な生検個数を推奨できる可能性を示すことができる、あるいは生検個数に関わらず推奨できないことを示すことができる。

3 研究デザイン

3.1 研究期間と予想される症例数

研究実施期間（解析を行う期間を含む）：倫理委員会承認日～2026 年 4 月

症例登録期間：実施承認日～2024 年 11 月

データ登録期間（フォローアップの期間を含む）：実施承認日～2024 年 11 月

予定症例数： 200 例

3.2 研究デザイン

観察研究

- 比較研究（コホート研究またはケースコントロール研究）

*データ取得の方法

- 後ろ向き（既存の診療情報を利用）

4 研究対象者の選定方針

4.1 選択基準

- (1) 治癒切除不能あるいは再発の胃癌（食道胃接合部癌を含む）と診断されている。
- (2) 2021 年 11 月～2023 年 11 月までに、当院でニボルマブ＋化学療法を行った 20 歳以上の胃癌患者。*臨床的な判断により 1 コース目にニボルマブが併用されていなくても可とする。
- (3) CPS が評価されている。
- (4) S-1＋オキサリプラチン（SOX）、カペシタビン＋オキサリプラチン（CAPOX）、または 5FU＋レボホリナート＋オキサリプラチン（FOLFOX）療法のいずれかとニボルマブの併用療法が行われている。

4.2 除外基準

- (1) 胃癌のうち、特殊型に分類される神経内分泌癌、リンパ球浸潤癌、胎児消化管類似癌、肝様腺癌、胃底腺型腺癌、腺扁平上皮癌と診断されている。
- (2) Microsatellite instability（MSI） High もしくは Deficient mismatch repair（dMMR）と診断されている。
- (3) 担当者が研究対象に不相当と判断している。

5 研究の科学的合理性の根拠

5.1 研究方法

- (1) 各施設の倫理審査は、施設の状況に応じて個別審査と倉敷中央病院の倫理審査委員会での一括審査を選択する。個別審査を選択した施設は一括審査で承認された後に審査を実施する。
- (2) 各施設で定められた方法にて抽出したニボルマブ＋化学療法を行った胃癌症例のうち、選択基準を満たし、かつ除外基準を満たさない症例を選定する。
- (3) 選定された症例について、各施設で保管・管理しているカルテ情報から、「5.2.1 調査項目」に記載した情報を収集（データのカットオフ日は 2024 年 7 月末まで）し、本研究で指定する症例報告ファイル（Case Report Form: CRF）に入力する。
- (4) 提出された CRF をもって登録とみなす。
- (5) 研究事務局は収集された CRF の内容を確認し、修正や不足情報について適宜クエリを発行し、CRF データを固定する。
- (6) 完成された CRF の適格性を再度確認し、基準を満たした症例を解析対象とする。
- (7) 解析対象となった CRF を手術検体症例および生検検体症例に分け、それぞれで、CPS 陽性群（CPS \geq 5）と CPS 陰性群（CPS $<$ 5）について有効性の指標（奏効割合、病勢制御割合、無増悪生存期間、生存期間）を比較する。

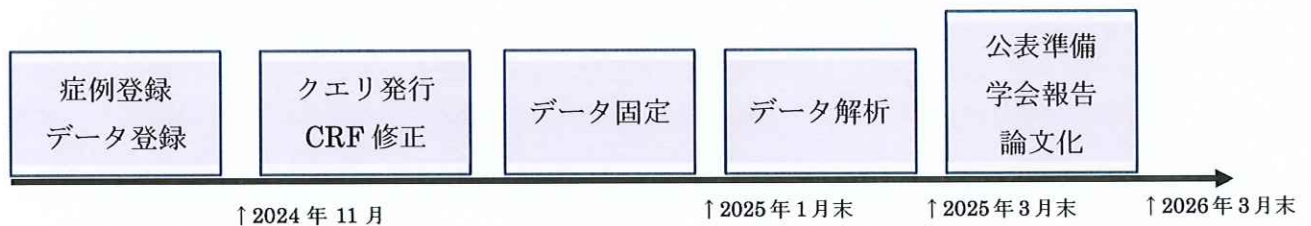
5.2 調査項目とスケジュール

5.2.1 調査項目

- 研究対象者背景：性別、年齢、治療開始時点の ECOG PS、原発巣切除の有無、治療前診断（治癒切除不能/再発）、測定可能病変の有無、転移臓器部位（肝/肺/遠隔リンパ節/腹膜播種/腹水*：高度・中等度・軽度・無/その他）、転移臓器個数
 - *高度：肝表面～骨盤内まで連続する腹水、中等度：肝表面～骨盤内に非連続性の腹水、軽度：肝表面または骨盤内に限局
- 腫瘍組織に関連する因子：検査施設（院内/LSI メディエンス/エスアールエル/ビー・エム・エル）、腫瘍検体採取日、検体の種類（手術/生検（生検の場合、腫瘍を含んだ生検個数）、採取部位（原発巣/転移巣（転移巣の場合、臓器名））、組織型（分化型 Tub/低分化または未分化型 Por, Sig/その他/腺癌のみ/不明）、CPS 評価日、CPS 値（5 以上/1～5 未満/1 未満、1～5 未満か 1 未満か不明の場合は 5 未満）、MSI または dMMR（陽性/陰性/不明）
- 治療内容：術前または術後補助化学療法（レジメン名、治療中または終了 6 ヶ月以内の再発）、ニボルマブ併用レジメン（SOX/CAPOX/FOLFOX）、治療開始直前の好中球・リンパ球比（好中球%・リンパ球%）、血清アルブミン値、血清 CRP 値、血清 ALP 値、ニボルマブ併用レジメン治療開始日、免疫関連有害事象（有りの場合、事象名と CTCAE に基づく Grade）、最良効果（CR/PR/SD/NonCRnonPD/PD/NE）、投与状況、治療中止判定日、増悪の転帰（最新評価日）、二次治療移行（有無、内容）
- 生死の転帰：生死転帰（死亡/生存/転院等で不明）、最新生死転帰確認日

5.2.2 スケジュール

以下のスケジュールで研究をすすめる。



5.3 主要評価項目（主要アウトカム）

無増悪生存期間

5.4 副次評価項目（副次アウトカム）

全生存期間、奏効割合、病勢制御割合、CPS 陽性*割合、免疫関連有害事象発生割合、二次治療移行割合、生検個数別の評価

*CPS 陽性の定義：CPS ≥ 5

5.5 統計解析方法

CPS を手術検体で評価した患者群をコントロールとし、生検検体で評価した患者群における CPS の妥当性について抗腫瘍効果（無増悪生存期間、全生存期間、奏効割合、および病勢制御割合）を指標に効果予測能の群間比較を行う。無増悪生存期間および全生存期間については、Cox 比例ハザードモデルを用い、検体収集法（手術・生検）、CPS（陽性群・陰性群）、両者の交互作用をモデルに含めた linear probability model により、CPS 陽性群に対する陰性群のハザード比を検体収集法間で比較する。奏効割合および病勢制御割合については、CPS 陽性群と陰性群の奏効および病勢制御の有無を応答変数とし、ロジスティック回帰モデルを用い、上記と同様に奏効割合および病勢制御割合のオッズ比を検体収集法間で比較する。尚、両群間の患者背景が著しく異なっているなど、必要に応じて、患者背景因子等で調整した解析を行う。

生検検体個数別の解析についてはカットオフを 4 個以上、5 個以上等で手術検体との比較を同様の手法を行い、交互作用のない個数を探索する。

5.6 データの取り扱い（データマネジメント業務）

各共同研究機関同士でのデータ授受は、本研究で指定する症例報告ファイル（Case Report Form: CRF）の所定欄に研究参加者個人が特定されることに繋がる情報を含まない状態にした上で、メールで行う。その際、当該メールの添付ファイルには、あらかじめ研究者間で定めた共通パスワード（原則 10 文字以上の英数字および記号を用いる）を設定し、パスワード付きのフォルダ（またはファイル）でやり取りを行う。受領後のデータについては倉敷中央病院の PC のみ作業を行い、バックアップ・保管についても倉敷中央病院がセキュリティ管理するフォルダにて保管する。

6 インフォームド・コンセントを受ける手続き

6.1 インフォームド・コンセントの手続き等の簡略化を行う

■ 情報公開+拒否機会

* 研究実施中に、研究参加拒否の知らせを受けた場合は速やかに情報を除外する。

7 試料・情報の提供に関する記録について

本研究計画における試料・情報の提供に関する記録の作成方法は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の第 8 の 3 に従い、以下の方法をとる。

試料・情報の提供の記録の作成・保管の方法

<参考： 試料・情報の提供に関する記録の作成・保管の義務一覧>

記録事項		保管が必要な期間	
		提供元(参加施設)	提供先(当院)
(A) 研究に関して保管が必要な項目	○提供先の研究機関の名称	3 年	
	○提供先の研究機関の研究責任者の氏名	3 年	
	○提供元の機関の名称等		5 年
	○提供元の機関の研究責任者の氏名		5 年
	○試料・情報の項目	3 年	5 年
	○試料・情報の取得の経緯		5 年
(B) 研究対象者に関して保管が必要な項目	○研究対象者の氏名、ID 等	3 年	※
	○研究対象者の同意を受けている旨	3 年	※

※提供先でも特定の個人を識別することができる情報を提供した場合は、提供先でも 5 年間保管

提供される記録の作成・保管方法

■ ①

(A)については、研究計画書を提供先(当院)が保管することで各参加機関の義務を代行する。

(B)について、文書同意を得る場合は、同意文書を各参加機関が保管する。また、オプトアウトの場合は対象者のリストを各参加機関で保管する。

□ ②

(A)(B)とも、提供先(当院)が準備する任意の様式を用いて提供の記録とし、提供先(当院)が保管することで各参加機関の義務を代行する。

* 申請時に任意の様式を添付すること。

* 任意の様式を提供元(各参加機関)から提出された場合、提供先(当院)ではそれを保管し、「実施状況報告」あるいは「終了報告」の際に医の倫理委員会に提出すること。

□ ③

その他(具体的に: _____)

8 個人情報の取り扱い

研究実施に係る試料・情報を取扱う際は研究対象者の秘密保護に十分配慮する。研究対象者個人を直ちに判別できる情報(氏名、住所、生年月日、カルテIDなど)は利用せず、研究対象者には研究用IDを割振り、氏名およびカルテIDのセットと研究用IDとの対応表を作成する。研究に用いる試料・情報からは、研究対象者個人を直ちに判別できる情報を削除する。対応表ファイルはパスワードをかけ、各施設の研究責

任者（もしくは研究責任者が指名する者）が院外に漏洩しないように厳重に保管する。他の共同研究機関においても同様の方法を取り、対応表は各共同研究機関内の施設で作成・保管する。研究参加への拒否の申し出がある場合には、当該施設で対応し、研究主体である倉敷中央病院へ、該当する研究用IDの情報を連絡した上で、解析から除外する。

本研究の結果を公表する際にも、研究対象者個人を直ちに判別できる情報を含めないようにする。また、本研究の目的以外に、本研究で得られた研究対象者の試料・情報を利用しない。

9 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小限にする対策

9.1 予想されるリスクと不利益

本研究は既存情報を用いた研究であり、研究対象者に直接的なリスクや不利益は生じない。

9.2 予想される利益

直接の利益が想定されない場合の例)

本研究へ参加することにより研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により医療の進歩に貢献できる可能性がある。

9.3 研究に関する費用（研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合）

本研究は保険診療範囲内で実施されるため、本研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。

10 臨床研究に関する試料・情報等の保管及び廃棄の方法

研究終了後5年間もしくは、外部発表の後3年間のどちらか遅い日までに適切に保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。保管責任者は研究責任者とする。

研究責任者は倉敷中央病院の臨床研究に関する標準業務手順書に基づき、臨床研究に関する情報等は所属部署の長が指定する鍵のかかるロッカー、書棚等、電子ファイルは院内PC等で保管する。鍵に関しては部署で取り扱いを定める。廃棄については各共同研究機関の情報セキュリティポリシーに準じて行う。また、共同研究機関において、当該機関ごとに臨床研究に関する標準業務手順書が定められている場合は、それに従う。

11 研究機関の長への報告内容及び方法

11.1 研究の進捗状況の報告

研究責任者は、毎年1回、本研究の進捗状況、試料・情報等の保管状況を院長に報告する。

11.2 研究実施計画書の改訂、改訂時の医の倫理委員会承認

研究中に研究実施計画書もしくは研究対象者への説明文書の改訂がなされた場合は、改訂され

た研究実施計画書及び説明文書が、実施承認を受けた倫理委員会において承認されなければならない。

11.3 研究の終了（中止の場合を含む、以下同じ。）の報告

研究責任者は、研究を終了したときは、その旨及び研究の結果を院長に報告する。

12 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究にかかる利益相反に関する状況

・研究の資金等

本研究の資金源はない。

・本研究の計画、実施、解析、発表に関する意思決定は本研究の研究責任者が行う。本研究に用いる医薬品（医療機器）を製造販売する企業等が、本研究の計画、実施、解析、発表のいずれにも関与することはなく、本研究の科学的な成果に影響するような利害関係は想定していない。研究者は、各共同研究機関の利益相反マネジメントポリシーに従い適切にこれを管理し、研究成果の発表を予定する学会や医学雑誌の求めに応じて適切に開示することとする。尚、研究に関する費用の発生はない。

13 研究に関する登録・情報公開の方法

本研究で得られた研究成果は、学会発表等に公表することがある。原則として、学会発表の筆頭演者は症例数が最も多い施設順に権利を与え、その他の共同研究機関の研究者を可能な限り共同演者に含める。尚、研究責任者および研究事務局は共同演者として含めることを必須とする。論文の筆頭著者については研究責任者または研究事務局とし、共同研究機関の研究者を可能な限り共著者に含める。この場合も、研究対象者のプライバシーの保全には最大の注意を払い、適切に個人情報加工されていることを確認した上で行う。

14 研究により得られた結果等の取り扱い

当該結果等が研究対象者の健康状態等を評価するための情報として、その精度や確実性は十分ではなく、当該研究対象者の健康等にとって重要な事実であると断言できないため、研究対象者個人には当該個人に関する結果等を伝えない。

15 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、下記相談窓口にて対応する。

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構

倉敷中央病院 消化器内科 氏名 森脇 俊和

PHONE : 086-422-0210

16 本研究に関する知的財産について

知的財産について本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表医師、研究事務局、に帰属する。具体的な取扱いや配分については該当者間で協議して決定するものとする。研究代表医師、研究事務局、に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属研究機関とするかは、所属研究機関の取り決めに従う。

17 試料・情報の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の試料・情報を統合解析・メタアナリシス等に二次利用することが有益と判断した場合は、倫理委員会の承認後に試料・情報の二次利用ができるものとする。

18 実施体制

18.1 研究代表者

公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構

倉敷中央病院 消化器内科 森脇 俊和

〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

PHONE : 086-422-0210

研究事務局

公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構

倉敷中央病院 消化器内科 奥山 駿佑

〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

PHONE : 086-422-0210

18.2 実施医療機関

共同研究機関（研究責任者）

別添リスト参照

別紙：参加施設一覧

施設	診療科	代表者
独立行政法人国立病院機構四国がんセンター	消化器内科	仁科智裕
岡山大学病院	消化器内科	河野吉泰
住友別子病院	消化器内科	松原稔
福山医療センター	消化器内科	豊川達也
岡山市立市民病院	消化器内科	西村 守
津山中央病院	消化器内科	竹中龍太
姫路赤十字病院	内科	筑木 隆雄
広島市立広島市民病院	内視鏡内科	中川昌浩
福山市民病院	内科	小林沙代
倉敷中央病院	消化器内科	森脇俊和
岡山済生会総合病院	内科	那須淳一郎