

## 臨床研究

# 「当院における治癒切除不能進行 HER2 陰性胃癌に対するニボルマブ+化学療法の使用経験について」

## 実施計画書 第 1.0 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

消化器内科 河合 大介

作成日：第 1.0 版 2025 年 3 月 14 日

### (1) 研究の目的及び意義

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法であったが、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。

今回当院でのニボルマブ+化学療法を行った症例を後ろ向きに検討することによってどのような背景の患者に対して有用な治療であるかを検討する一助になることが期待できる。

### (2) 研究の科学的合理性の根拠

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,  $P<0.0001$ ）。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。

### (3) 方法

#### 3-1) 研究デザイン

本研究は当院単独の後ろ向きの観察研究として行う。

#### 3-2) 研究対象及び選定方針

2021 年 11 月 1 日から 2024 年 11 月 30 日間に、当院にてニボルマブ+化学療法を行った、治癒切除不能進行 HER2 陰性胃癌患者。ただし、本研究へ不参加の申し出があった患者は除外する。

### 3-3) 研究方法

上記の条件にあてはまる患者を研究対象者として登録し、下記の診療情報を診療録より取得する。これらは全て日常診療で実施される項目であり、追加の検査等を必要としない。

- ① 年齢、性別、performance status
- ② 原発巣切除の有無
- ③ 治療前診断（治癒切除不能/再発）
- ④ 病理学的所見（CPS）
- ⑤ ニボルマブ併用化学療法の種類
- ⑥ 最良効果（CR/PR/SD/PD）
- ⑦ 合併症・予後

### 3-4) 中止基準及び中止時の対応

該当しない

### 3-5) 評価

評価項目：全生存期間

副次的評価項目：奏功期間、有害事象

### (4) 研究対象となる治療等

該当しない

### (5) 予定症例数及び根拠

約 30 例

症例集積期間中の治癒切除不能進行 HER2 陰性胃癌患者は 30 例程度であり、殆どがニボルマブ＋化学療法を行っていることから集積可能例数とした。

### (6) 研究期間

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日 ～ 2025 年 10 月 31 日

### (7) インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上 ([http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical\\_research-2/](http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research-2/)) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から 2025 年 8 月 31 日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場

合は、直ちに当該研究対象者の試料等及び診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

#### (8)代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

該当しない

#### (9)インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない

#### (10)データの集計方法、解析方法

解析ソフト SPSS を用いて、評価項目をもとに収集情報の中央値の算出、比較、図示、相関係数の算出を行う。

#### (11)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負担とリスクを最小化する対策

##### 11-1)負担及びリスク

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、経済的・時間的負担も発生しない。

##### 11-2)利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来、医療の進歩に貢献できる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

#### (12)有害事象への対応、補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の収集に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

#### (13)研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない

#### (14)個人情報の取り扱い

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」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。

診療情報の取得、解析の際には、患者氏名、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号は消去し、代替する症例番号を割り当てどの研究対象者か直ちに判別できないよう加工した状態で行う。症例番号と氏名・カルテIDを連結する対応表ファイルにはパスワードを設定し漏洩しないように研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

#### **(15) 記録の保管**

本研究により得られた情報および試料は、研究の中止あるいは終了後5年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、施錠できる部屋、パスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。

また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

#### **(16) 研究の資金源、利益相反**

本研究にて発生する経費はなく、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

#### **(17) 研究情報、結果の公開**

研究対象者より希望があった場合には他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

#### **(18) 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い**

該当しない

#### **(19) 委託業務内容及び委託先**

該当しない

#### **(20) 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性**

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて実施計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を受ける。

#### (21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究ではモニタリング、監査は実施しない。

#### (22) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難であると判断した場合、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった場合には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した場合には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

#### (23) 他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない

#### (24) 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録しない。

#### (25) 研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院及び岡山済生会外来センター病院・内科

責任者：岡山済生会総合病院・消化器内科・河合大介

分担者：岡山済生会総合病院・消化器内科・那須淳一郎

#### (26) 相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町2番25号

消化器内科・河合大介      Tel : 086-252-2211 (大代表)

#### (27) 参考資料

・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.

・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.