



West Japan Oncology Group
西日本がん研究機構

WJOG7112G

フッ化ピリミジン系薬剤、プラチナ系薬剤、trastuzumab に不応となった
進行・再発 HER2 陽性胃癌・食道胃接合部癌に対する
weekly paclitaxel + trastuzumab 併用療法 vs. weekly paclitaxel 療法
のランダム化第Ⅱ相試験

Randomized phase II study comparing Trastuzumab beyond progression
in combination with weekly Paclitaxel vs. weekly Paclitaxel alone
after failure of a Trastuzumab, fluoropyrimidine and platinum
containing chemotherapy for patients with HER2-positive
advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer.

“Trial to Assess the Concept of using Trastuzumab beyond progression”
T-ACT study

【WJOG 理事長】

中川 和彦
近畿大学医学部附属病院 内科学腫瘍内科部
門

【グループ代表者】

室 圭
愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部

【研究実施責任者】

江崎 泰斗
九州がんセンター 消化管・腫瘍内科
〒811-1395
福岡県福岡市南区野多目 3 丁目 1 番 1 号
Tel: 092-541-3231(代)
Fax: 092-551-4585
E-mail: tesaki@nk-cc. go. jp

【研究事務局】

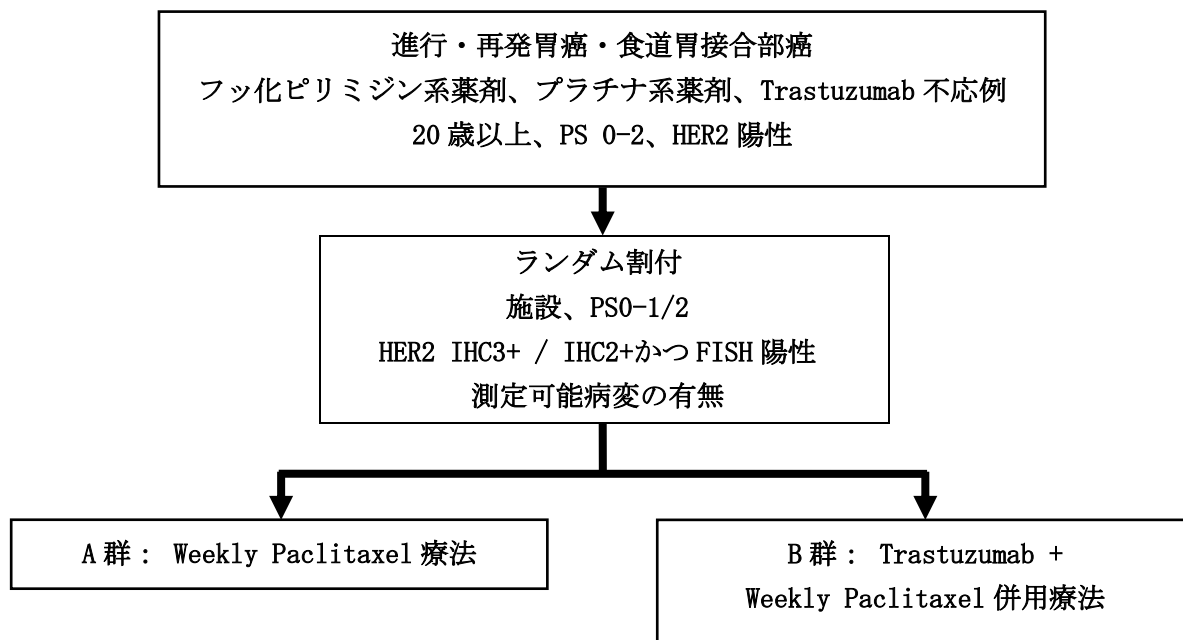
牧山 明資
九州病院 血液・腫瘍内科
〒806-8501
福岡県北九州市八幡西区幸神 1-7-36-403
Tel: 093-641-5111(代)
Fax: 093-642-1868
E-mail: makiyama20@hotmail.com

【TR 研究事務局】

須河 恭敬
慶應義塾大学消化器内科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL: 03-3353-3790
FAX: 03-5363-6247
E-mail: sukawa@keio.jp
能正 勝彦
札幌医科大学 第一内科
〒060-8543
札幌市中央区南 1 条西 16 丁目 291 番地
TEL: 011-611-2111
FAX: 011-611-2282
E-mail: nosho@sapmed. ac. jp

0. 概要

0-1. シェーマ



0-2. 目的

フッ化ピリミジン系薬剤、プラチナ系薬剤、trastuzumab に不応となった進行・再発 HER2 陽性胃癌・食道胃接合部癌を対象とし、weekly paclitaxel + trastuzumab 併用療法の臨床的有用性を、weekly paclitaxel 療法を対照群として探索的に検討する。

- ・ primary endpoint : 無増悪生存期間 (PFS)
- ・ secondary endpoints : 全生存期間 (OS)、治療成功期間 (TTF)、奏効割合 (RR)、病勢コントロール割合、有害事象発生割合、バイオマーカーの検討

0-3. 対象

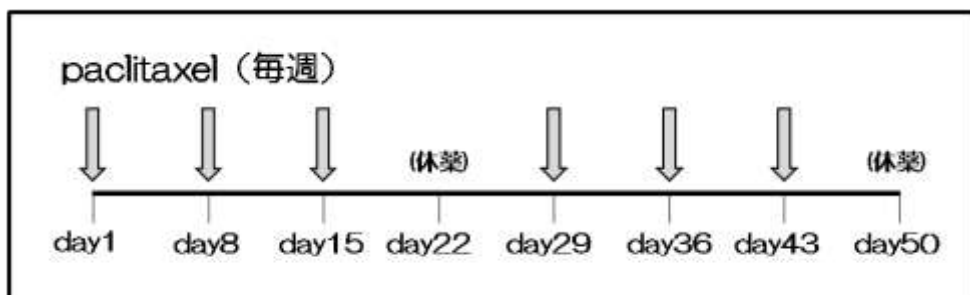
フッ化ピリミジン系薬剤、プラチナ系薬剤、trastuzumab に不応となった進行・再発 HER2 陽性胃癌・食道胃接合部癌

0-4. プロトコール治療

0-4-1. 治療レジメン

A 群 : (対照治療群)

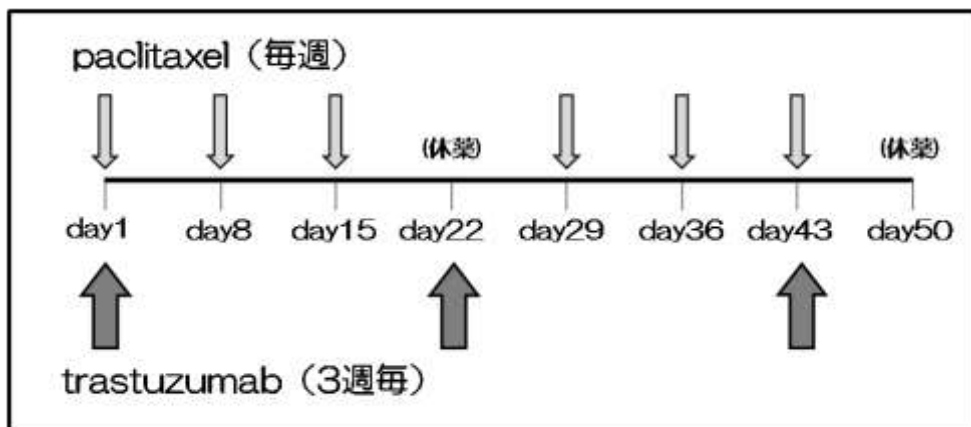
weekly paclitaxel 療法



・初回治療以降は、前回の投与日から1週間後に投与する（祝祭日による延期は許容する。患者の来院都合などによる延期の場合は、3日間まで許容する。短縮は1日までとする）。ただし、休薬なしに3回連続投与された場合は、最終投与日から2週間後に次の治療を行う

B群：(試験治療群)

trastuzumab + weekly paclitaxel 併用療法



・初回投与以降の trastuzumab 投与日は、最終投与日を起算日(1日目)として、3週後の同曜日を規定の投与日とする(祝祭日による延期は許容する。患者の来院都合などによる延期と短縮は7日間まで許容する)

0-5. 適格基準

- ① 組織学的に胃原発腺癌が確認された根治切除不能あるいは再発胃癌症例。なお、食道接合部から前後2cm以内に腫瘍の中心部がある食道胃接合部癌を許容する。
- ② 腫瘍組織におけるHER2検査が行われ、陽性(IHC3+またはIHC2+かつFISHで2.0倍以上の増幅)であることが確認された症例
- ③ フッ化ピリミジン系薬剤(5-FU, capecitabine, S-1 など)と白金製剤(CDDP, oxaliplatin など)およびtrastuzumabを用いた化学療法に不応*な症例

*不応とは、治療中またはいずれかの薬剤の最終投与日から4週以内(最終投与日と同一曜日は可)に画像上増悪が確認された症例、臨床的な増悪を認めた症例を指す。

- ④ 評価可能病変を有する
 - a)測定可能病変は必須とはしない
 - b)体腔液、骨転移、皮膚転移、肺リンパ管症、画像診断により確認できない腹部腫瘍、嚢胞性病変のみの症例は除く
 - ⑤ 前治療としてtrastuzumabが3回以上投与されており、最終投与日より6週間以内の症例
- *適格基準の詳細より抜粋。本文を参照すること。

0-6. バイオマーカー測定予定項目

①組織

免疫染色：HER2（一次治療PD後組織のみ）、HER3、NRG1、C-met

FISH：HER2遺伝子増幅（一次治療PD後組織のみ）

②血清

- ・血清 HER2
- ・NRG1、HGF
- ・cell-free DNA を用いた HER2 遺伝子増幅解析

0-7. 登録数／試験期間

- ・目標登録数： 90 例
- ・試験期間： 6 年
(登録期間：4 年 (2012 年 12 月 3 日～2016 年 12 月 2 日),
追跡期間：最終症例登録日より 1 年, 解析期間：追跡期間終了後 1 年)

0-8. 連絡先

①試験内容に関する連絡先

研究事務局
牧山 明資
九州病院 血液・腫瘍内科
〒806-8501
福岡県北九州市八幡西区幸神 1-7-36-403
Tel: 093-641-5111(代)
Fax: 093-642-1868
E-mail: makiyama20@hotmail.com

②TR に関する連絡先

須河 恭敬
慶應義塾大学消化器内科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL: 03-3353-3790
FAX: 03-5363-6247
E-mail: sukawa@keio.jp

③登録に関する連絡先と受付時間

WJOG データセンター
Tel : 06-6633-7400
Fax : 06-6633-7405
E-mail : datacenter@wjog.jp
受付時間：月～金 9 時～17 時 (祝祭日, 年末年始 12/29-1/3 を除く)

0-9. 試験運営費用

本試験は WJOG 運営資金および一般社団法人日本癌治療学会のがん臨床試験研究助成プログラムからの助成金により運営される。

目次

0. 概要	- 1 -
0-1. シェーマ	- 1 -
0-2. 目的	- 1 -
0-3. 対象	- 1 -
0-4. プロトコール治療	- 1 -
0-5. 適格基準	- 2 -
0-6. バイオマーカー測定予定項目	- 2 -
0-7. 登録数/試験期間	- 3 -
0-8. 連絡先	- 3 -
0-9. 試験運営費用	- 3 -
1. 目的	- 7 -
2. 背景と根拠	- 7 -
2-1. 対象	- 7 -
2-2. 対象に対する標準治療	- 8 -
2-3. バイオマーカー研究の背景と根拠	- 10 -
2-4. プロトコール治療	- 12 -
2-5. エンドポイントの設定根拠	- 13 -
2-6. 登録数・登録期間・追跡期間・解析期間	- 13 -
3. 本試験で用いる基準および定義	- 14 -
4. 患者の選択	- 15 -
4-1. 適格基準	- 15 -
4-2. 除外基準	- 16 -
5. 登録	- 17 -
5-1. 登録前	- 17 -
5-2. 登録手順および注意事項	- 17 -
5-3. 登録連絡先	- 17 -
5-4. 登録時の割付と割付調整因子	- 17 -
6. プロトコール治療計画	- 18 -
6-1. 使用薬剤情報	- 18 -
6-2. 治療開始	- 18 -
6-3. 治療内容	- 19 -
6-4. 投与基準	- 21 -
6-5. 治療終了	- 24 -
6-6. 併用療法および支持療法	- 25 -
6-7. 後治療	- 25 -
6-8. スタディーカレンダー	- 26 -
6-9. 期間の定義	- 27 -
6-10. 観察、検査項目および実施時期	- 27 -
7. 安全性	- 30 -
7-1. 予測される副作用	- 30 -
7-2. 安全性の評価	- 30 -
7-3. 有害事象(adverse event, AE)の定義	- 30 -

7-4. 有害反応(adverse reaction, AR)の定義.....	- 31 -
7-5. 報告義務のある有害事象.....	- 31 -
7-6. 報告後の流れ.....	- 31 -
7-7. 効果安全性評価委員会における検討.....	- 31 -
7-8. 試験期間中の安全性評価.....	- 31 -
8. 有効性.....	- 31 -
8-1. 定義.....	- 31 -
9. 統計的事項.....	- 32 -
9-1. 解析対象集団.....	- 32 -
9-2. データの取扱い.....	- 32 -
9-3. 統計解析手法.....	- 33 -
9-4. 中間解析.....	- 33 -
9-5. 目標症例数およびその設定根拠.....	- 34 -
10. バイオマーカーについての検討.....	- 35 -
10-1. 対象.....	- 35 -
10-2. 検体の種類・量.....	- 35 -
10-3. 測定予定項目.....	- 35 -
10-4. 測定方法.....	- 35 -
10-5. 手順.....	- 36 -
10-6. 検体の保管・廃棄.....	- 38 -
10-7. データの管理.....	- 39 -
10-8. 測定結果の開示.....	- 39 -
10-9. 検体提供に対する同意の撤回.....	- 39 -
10-10. 測定結果の解析方法.....	- 39 -
10-11. WJOG7212GTR 登録症例におけるデータ利用について.....	- 40 -
10-12. 余剰検体の利用について.....	- 40 -
10-13. 再同意および再同意取得困難症例に対する対応.....	- 40 -
11. 試験報告.....	- 41 -
11-1. 登録番号.....	- 41 -
11-2. 症例報告書.....	- 41 -
11-3. 症例報告書の回収方法.....	- 41 -
11-4. 症例報告書の提出期限.....	- 42 -
12. 倫理的事項.....	- 42 -
12-1. 患者のプライバシーの保護.....	- 42 -
12-2. 同意の取得.....	- 42 -
12-3. 同意説明文書による患者への説明事項.....	- 42 -
12-4. 同意説明文書および同意書の作成と改訂.....	- 43 -
12-5. 施設審査機関の承認.....	- 43 -
12-6. 施設審査機関承認の更新.....	- 43 -
12-7. 患者の健康被害に対する責任および補償.....	- 43 -
13. モニタリングと監査.....	- 44 -
13-1. モニタリング.....	- 44 -
13-2. モニタリングの報告.....	- 44 -

13-3. 監査 (WJOG 施設調査)	- 44 -
14. 試験の品質管理および品質保証	- 44 -
14-1. データの品質管理	- 44 -
14-2. データの品質保証	- 44 -
14-3. 記録の閲覧	- 44 -
14-4. データの取扱いおよび記録の保存	- 44 -
15. 試験実施に関する変更、中止ならびに終了	- 45 -
15-1. 試験実施計画書の改訂	- 45 -
15-2. 試験実施計画からの逸脱等	- 45 -
15-3. 試験実施中止および中断	- 45 -
16. 試験終了の報告	- 46 -
17. 試験の費用負担	- 46 -
17-1. 試験運営費用	- 46 -
17-2. プロトコル治療に必要な費用	- 46 -
18. 利益相反 (Conflict of Interest : COI) に関する事項	- 46 -
19. 試験成果の帰属と結果の公表	- 46 -
19-1. 結果の公表	- 46 -
19-2. 最終総括報告	- 46 -
19-3. データの提供	- 46 -
19-4. データの二次利用	- 46 -
19-5. 知的財産権	- 46 -
20. 試験計画の事前登録	- 47 -
21. 試験実施体制	- 47 -
21-0. 試験運営機関	- 47 -
21-1. 試験依頼者	- 47 -
21-2. 研究実施責任者	- 47 -
21-3. 研究事務局 (実施計画書内容に関する問合せ先)	- 47 -
21-4. TR 研究事務局 (TR に関する問合せ先)	- 47 -
21-5. 検体保管ならびに測定施設	- 48 -
21-6. 審査責任者	- 48 -
21-7. 登録および問合せ先	- 49 -
21-8. 施設調査責任者	- 49 -
21-9. 統計解析責任者	- 49 -
21-10. 安全性評価責任者	- 49 -
21-11. 倫理責任者	- 49 -
21-12. 実施施設および施設代表医師名	- 49 -
22. 文献	- 49 -
23. 実施計画書改訂履歴	- 52 -
参考資料	- 53 -

1. 目的

フッ化ピリミジン系薬剤、プラチナ系薬剤、trastuzumab に不応となった進行・再発 HER2 陽性胃癌・食道胃接合部癌を対象とし、weekly paclitaxel + trastuzumab 併用療法の臨床的有用性を、weekly paclitaxel 療法を対照群として探索的に検討する。

- ・ primary endpoint : 無増悪生存期間 (PFS)
- ・ secondary endpoints : 全生存期間 (OS)、治療成功期間 (TTF)、奏効割合 (RR)、病勢コントロール割合、有害事象発生割合、バイオマーカーの検討

2. 背景と根拠

2-1. 対象

2-1-1 対象疾患

- ・ 対象疾患名

フッ化ピリミジン系薬剤、プラチナ系薬剤、trastuzumab に不応となった進行・再発 HER2 陽性胃癌・食道胃接合部癌

- ・ 対象疾患の説明

胃癌は、早期や切除可能な病期であれば内視鏡的切除や外科的切除が標準治療として位置付けられており、治癒も可能である¹⁾。一方、治癒切除不能進行・再発症例に対しては、全身化学療法が標準治療として位置付けられており、その臨床的な意義は、PS0-2 症例を対象とした best supportive care (BSC) 群と化学療法群との無作為化比較試験において、化学療法群に有意な生存期間の延長が認められたことから明らかにされている¹⁾。

HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) は HER family に属する受容体型チロシンキナーゼであり、細胞の分化・増殖などの調節に関与しており、その過剰発現は種々の持続的なシグナル伝達を介して癌形成に関わるとされている。HER2 の過剰発現・遺伝子増幅は、乳癌・子宮癌・頭頸部癌・食道癌など多くの癌腫で認められ、胃癌においてもその一部で HER2 が過剰発現しており、予後不良因子であるとの報告もある²⁻⁴⁾。近年行われた大規模臨床試験である ToGA 試験においては、fluorescence in situ hybridization (FISH) 法, immunohistochemistry (IHC) 法を用いて HER2 発現の有無がスクリーニングされ、進行・再発胃癌・食道胃接合部癌 3,807 例の標本のうち、3,667 例が評価可能であり、そのうち 810 例 (22.1%) が HER2 陽性 (IHC3+ または FISH 陽性) であったと報告されている⁵⁾。

- ・ 疫学的事項

本邦における胃癌の年齢調整罹患率は男性 81.3 (第 1 位)、女性 31.1 (第 4 位) (人口 10 万対) であり、年齢調整死亡率は 1960 年台をピークに減少傾向にあるものの、2007 年の全死亡率は男性では第 2 位、女性では第 3 位と依然高い⁶⁾。このため、切除不能な進行・再発胃癌の治療法の開発はわが国にとって重要な課題となっている。

2-1-2 対象集団選択の根拠

治癒切除不能な進行・再発胃癌に対してフッ化ピリミジン系薬剤、プラチナ系薬剤併用療法を用いた化学療法の生存期間中央値は、国内において施行された第Ⅲ相試験である JCOG9912 試験

や SPIRITS 試験の結果から、約 1 年前後と報告されており、予後不良である⁷⁻⁸⁾。

近年、HER2 陽性進行・再発胃癌・食道胃接合部癌を対象に、抗 HER2 抗体である trastuzumab を含んだ化学療法の有効性が ToGA 試験によって示された。この試験では HER2 陽性症例のうち 584 例がランダム化され、290 例が 5-FU または capecitabine に cisplatin を併用する化学療法のみを行う群に、294 例が同じ化学療法に trastuzumab を上乗せする群に割り付けられ、生存期間中央値は化学療法単独群で 11.1 ヶ月、trastuzumab 併用群で 13.8 ヶ月であり、trastuzumab 併用群で有意に優れていた（ハザード比 [HR] :0.74、p=0.0046）⁵⁾。この試験によって、HER2 陽性進行・再発胃癌・食道胃接合部癌に対しては、trastuzumab を化学療法に上乗せすることによって生存期間の延長が得られることが明らかとなった。

一方、HER2 陽性の転移性乳癌では、trastuzumab は単剤および化学療法との併用において有効性が示され、標準治療となっている。また、一般に trastuzumab を含んだ治療に不応となった場合においても、併用する抗癌剤のみを変更して trastuzumab が継続される。これは、前治療で trastuzumab 不応となった転移性乳癌症例 156 例を対象に、capecitabine 単剤群と trastuzumab と capecitabine の併用群に無作為に割り付けた GGB26/BIG 03-05 試験の結果、primary endpoint である無増悪生存期間がそれぞれ 5.6 ヶ月対 8.2 ヶ月と有意な延長を示し、奏効率や生存期間においても 27%対 48.1%、20.4 ヶ月対 25.5 ヶ月と良好な成績を示したことを元にしており、乳癌診療ガイドラインにおいても推奨されている⁹⁻¹⁰⁾。

同様の有効性は、ToGA 試験により trastuzumab の有効性が示された胃癌領域においても大いに期待され、trastuzumab を含んだ初回化学療法に増悪した後の二次治療においても、併用する抗癌剤のみを変更して trastuzumab を継続使用することにより、継続しない場合と比較してより高い有効性を認め、さらに生存期間の延長が得られる可能性がある。しかしながら TOGA 試験において、後治療が実施された症例では、trastuzumab を継続使用した症例は 1%程度と報告されており、現時点で trastuzumab の継続使用の有用性は明らかではない。

以上より、フッ化ピリミジン系薬剤、プラチナ系薬剤、trastuzumab に不応となった HER2 陽性進行・再発胃癌に対する適切な治療開発は重要な課題であると考えられ、本試験の対象集団として選択した。

2-2. 対象に対する標準治療

【一次治療】

本邦においては切除不能・再発進行胃癌の標準化学療法として、JCOG9205 試験の結果より、長年 5-FU の持続静注が標準治療とされてきた。

2007 年の ASCO にて JCOG9912 試験 および SPIRITS 試験の結果が相次いで発表された⁷⁻⁸⁾。JCOG9912 試験では Control arm である 5FU 持続静注に対する S-1 の非劣性が証明され、SPIRITS 試験においては S-1+CDDP 併用療法が S-1 に対して全生存期間・無増悪生存期間・奏効率全てにおいて有意に上回ることが示された。これらの結果により、現在本邦における切除不能・再発進行胃癌に対する標準一次化学療法は S-1+CDDP 併用療法と考えられている¹⁾。

英国においては、REAL-2 試験¹¹⁾ (epirubicin+CDDP+5-FU (ECF) に対して、epirubicin+CDDP+capecitabine (ECX)、epirubicin+oxaliplatin+5-FU (EOF)、epirubicin+oxaliplatin+capecitabine (EOX) を比較した非劣性デザインの 4arm 第 III 相試験)により oxaliplatin の CDDP に対する、capecitabine の 5FU に対する置き換えが可能であることが示されており、フッ化ピ

リミジン系薬剤、プラチナ系薬剤、アンスラサイクリン系薬剤の併用が標準治療とされている。

米国においては V325 試験¹²⁾において、CDDP+5FU に対する docetaxel+CDDP+ 5 FU (DCF 療法)の優越性が証明されたものの、その毒性の強さから、必ずしも DCF 療法が標準療法とは位置づけられておらず、本邦と同様、フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤の併用療法が推奨されている。

そして、今後は前述の ToGA 試験の結果から、HER2 陽性進行・再発胃癌の標準治療としては、フッ化ピリミジン系薬剤とシスプラチン併用レジメンへの trastuzumab の併用療法が推奨されると考えられる⁵⁾。

【二次治療以降】

一次化学療法不応例に対する治療としては、これまでにフッ化ピリミジン系薬剤およびプラチナ系薬剤不応例を対象とした、化学療法 (Docetaxel 60mg/m² の 3 週毎投与、または CPT-11 150mg/m² の 2 週毎投与) 群 対 best supportive care 群とを比較した第 III 相試験において、化学療法群が生存期間を有意に延長し、有害事象も許容範囲内であったと報告されており¹³⁾、二次化学療法の有用性が示されている。

二次化学療法に使用する薬剤としては、我が国においてタキサン系薬剤または CPT-11 が使用される傾向にあるが、これまでいずれかの薬剤が優れているという検証試験は存在しなかった。その中でも Weekly paclitaxel 療法は、前治療歴を有する切除不能・再発胃癌に対して奏効率が 23.5%、生存期間中央値が 207 日と報告されており、またフッ化ピリミジン系抗癌剤の治療歴を有する切除不能・再発胃癌に対する二次治療では、奏効率 24%、生存期間中央値 151 日と報告されている¹⁴⁾⁻¹⁵⁾。また、JCOG0407 試験では、腹膜転移を主体とした既治療進行再発胃癌において、weekly paclitaxel 療法が 5-FU ベースの化学療法に対して、主要評価項目である全生存期間では有意差を認めなかったが、無増悪生存期間にて有意に上回り (3.7M vs 2.4M, p=0.004, HR=0.568)¹⁶⁾、毒性も軽微であることが報告され、我が国における日常診療における community standard 治療として用いられてきた。一方で CPT-11 療法は、単独あるいは併用療法での既報告で、Weekly paclitaxel 療法を上回る成績が報告され、その有用性が期待されていたが、2012 年の ASCO において、フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤の併用療法に不応となった切除不能・再発胃癌患者を対象とした、CPT-11 単独療法の weekly paclitaxel 療法に対する優越性を検証したランダム化比較第 III 相試験 (WJOG4007 試験) の結果が報告され、CPT-11 が主要評価項目である生存期間の延長を示せず、後治療移行割合も CPT-11 群に比べ paclitaxel 群で良好であったと報告された³⁶⁾。

よって現時点における、フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤不応例に対する二次化学療法として、weekly paclitaxel 療法が、有効性・安全性の面において community standard として広く用いられている治療であり、さらに今後の前向き臨床試験における control arm であると考えられる。

HER2 陽性進行・再発胃癌に対しても、二次治療以降の標準治療は存在しておらず、今後も上記の HER2 発現を規定しない切除不能・再発胃癌と同様の薬剤を用いた二次治療が行われると考えられる。実際に、ToGA 試験の試験治療群 (5-FU または capecitabine + CDDP + trastuzumab 併用療法群) においても、後治療が行われた症例では paclitaxel、docetaxel、5-FU、CPT-11 が主に用いられている⁵⁾。また現在、フッ化ピリミジン系薬剤またはフッ化ピリミジン系薬剤とプラチ

ナ系薬剤併用療法に不応となった HER2 陽性 (FISH 陽性) 胃癌を対象とした weekly paclitaxel 療法に対する weekly paclitaxel+lapatinib (抗 EGFR・抗 HER2 小分子化合物) 併用療法の優越性を検証する TYTAN 試験の登録が終了しているが¹⁷⁾、この試験においても weekly paclitaxel 療法が control arm として採用されている。ただし TYTAN 試験では、一次治療での trastuzumab の使用を規定しておらず、この試験結果如何でフッ化ピリミジン系薬剤、プラチナ系薬剤、trastuzumab 併用療法に不応となった症例に対する標準治療は明らかにはならないと考えられる。

2-3. バイオマーカー研究の背景と根拠

トラスツズマブ (Trastuzumab; 以下 Tmab) は、95%ヒト IgG1 由来で 5%マウス親抗体由来の抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体である。その作用機序として HER2 下流の細胞内シグナルを抑制する機序と、抗体依存性細胞障害 (ADCC) による抗腫瘍効果の二つが考えられている。前述のように ToGA 試験により、HER2 陽性胃癌に対する有用性が証明されたが、①HER2 陽性胃がん全例で効果が期待できるか、②Tmab を含む一次治療に無効となった HER2 陽性胃がんに対して Tmab を継続使用すべきかの疑問は未解決であり、治療効果・耐性を予測するバイオマーカーの探索が今後の課題となっている。

【胃癌組織バイオマーカーの解析】

乳癌でのこれまでの検討で Tmab 耐性機序として、図 1 に示すように①受容体レベル (NRG1, HER3, p95HER2²⁰⁾, MUC4²¹⁾)、②下流シグナル異常活性化 (PIK3CA²²⁾, PTEN²³⁾)、③他シグナルからの影響 (IGF1R²⁴⁾, C-met²⁵⁾) などが報告されており、それらの耐性機序を標的とした治療薬の開発も進められている。しかし、乳癌で指摘されている耐性機序に関してはほとんどが in vitro の実験やレトロスペクティブな解析によるものであるのが現状である。こういった乳癌の状況を踏まえ、今後の治療開発も見据えて、胃癌でも前向き試験において Tmab 耐性機序の検討を行っていく必要がある。本研究では、これらの Tmab 耐性関連因子に関して検討し、HER2 陽性胃癌における発現・変化の頻度を明らかにし、さらに二次治療での Tmab 継続投与の意義、予後予測可能なバイオマーカーを探索的に検討する。

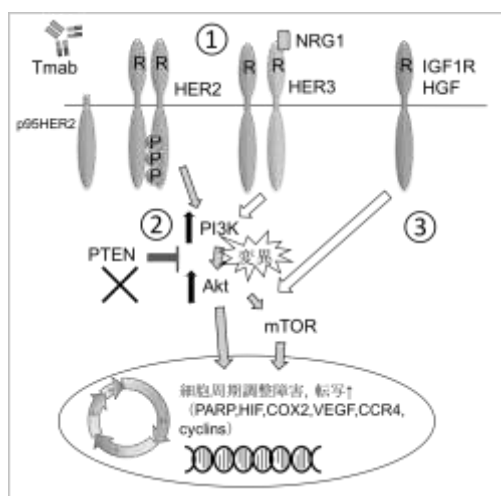


図 1 Trastuzumab 耐性機序：①膜レベル耐性、②下流シグナル異常、③他シグナルとのクロストーク

<一次耐性、二次耐性の評価：二次治療開始前の組織採取について>

本試験は二次治療を対象にした試験であることから二次耐性について評価する必要がある。二次耐性の評価には、一次治療 PD 後に上部消化管内視鏡検査を施行し生検により原発部組織を採取する必要がある。一次治療 PD 後の内視鏡検査は原発巣を評価するために必要な検査であるが、病変部からの生検に関しては、直接治療選択に寄与するものではなく臨床的意義は明らかではない。しかし、二次治療前の組織を採取し一次治療前のものと比較することにより、Tmab beyond PD (TBP) のバイオマーカーを明らかにすることができれば、余計な治療を受けるリスクを減らし、さらには今後の新規分子標的薬の開発に関しても重要な知見が得られる。上部消化管内視鏡検査は検査による苦痛を伴い、さらに病変部からの生検は出血の合併症のリスクもある。しかし、検査の苦痛は sedation や経鼻内視鏡を使用することで軽減可能であり、生検のリスクに関しても問題となるような出血がおきすることは非常にまれであり、安全面に関しても問題ないと考えられる。本研究により得られるメリットはこれらの患者に対するデメリットを十分上回るものと考えられる。内視鏡検査、生検は侵襲的な検査であるため必須とはせず、胃原発病変が残っている患者で同意が得られた症例に対してのみ組織採取をお願いすることとした。

【探索的血清マーカー解析】

血液は低侵襲で容易に複数ポイントで測定することが可能であり、バイオマーカーとしての有用性が極めて高い検体である。本試験は二次治療を対象としており、全ての症例で組織採取が可能なわけではないため、より汎用性の高い Tmab 獲得耐性のバイオマーカー検索として探索的に血清マーカーの解析を行うこととした。

<血清 HER2>

HER2 受容体は細胞外ドメイン (ECD) が切断酵素により切断され、切断された細胞外ドメインが血中に放出される。乳がんにおいて血清 HER2 が HER2 発現の代替マーカーや予後予測/治療効果予測因子となりうるか検討されてきた。治療効果予測に関しては Wolfgang らが治療前の値が基準値以上かどうかで Tmab を含む治療に対する PFS や OS はかわらないものの、奏効率に有意差があったと報告している (35% vs 7% P=0.045)²⁹⁾。PD のマーカーとしての有効性に関しては、Lennon らが転移性乳癌 322 例の検討で、治療前の血清 HER2 が正常の群では増悪時の血清 HER2 値の変化はないものの、高値群の多くでは血清 HER2 値の変動を認めたと報告している²²⁾。しかしこの報告を含め、これまでに PD 時の変化が TBP にどのように影響するかを検討した報告はない。

<EGFR ファミリーのリガンドと Tmab 耐性>

HER2 は他の EGFR ファミリーと heterodimer を形成することが知られており、特に HER2/HER3 が最も細胞分裂促進的な作用を持つことがわかっている。Agus らは Tmab ではリガンド依存性の EGFR、HER3 との heterodimer 形成を阻害することができないと報告しており³³⁾、Ritter らは EGFR、HER3、HER4 のリガンド発現亢進と Tmab 耐性に関連を認めたと報告している³⁴⁾。これらの結果を裏付けるように、HER2/EGFR あるいは HER2/HER3 の heterodimer 形成を阻害する Pertuzumab の Tmab 耐性乳癌に対する有効性が報告され³⁵⁾、現在乳癌を対象として臨床試験が進められている。このことから EGFR、HER3 のリガンドである NRG1 が新規のバイオマーカーとなることが期待される。

<他シグナルのリガンドとの関連>

Tmab の耐性機序として他シグナルとの cross talk が指摘されている。IGF1R は HER2 同様 PI3K/Akt や Ras/MAPK シグナル伝達系を介するが、IGF1 の発現している患者群では Tmab の奏効率が低いとい

われている²⁴⁾。また、Hepatocyte growth factor (HGF) の受容体である C-met も下流に PI3K をもち、C-met および HGF と Tmab 耐性の関連も報告されている²⁵⁾。これらの増殖因子についても Tmab 耐性との関連が期待できるため、本研究で探索的に検討を行うこととした。

<血清中 cell-free DNA を用いた HER2 遺伝子増幅解析>

近年、血液中の主要由来組織や DNA を用いた Liquid biopsy が注目されている。Liquid biopsy は採血という低侵襲な方法で腫瘍の特徴を解析することを可能にし、今後のバイオマーカー研究を大きく飛躍させることが期待される。

胃がん組織における HER2 発現には Heterogeneity があることが以前から知られており、既存の免疫染色や FISH による HER2 発現の評価が真の患者における HER2 発現を反映していない可能性が危惧されている。さらに、HER2 発現は治療中に変化する可能性も示唆されており、採取部位によるバイアスのない経時的な HER2 発現解析が必要と考えられる。血清中の cell-free DNA を用いて腫瘍細胞における遺伝子コピー数を解析可能であり、本研究により収集された血清を用いて二次治療開始前の HER2 遺伝子増幅を評価することとした。

2-4. プロトコール治療

2-4-1. 治療レジメン

A 群：(対照治療群)

weekly paclitaxel 療法

B 群：(試験治療群)

trastuzumab + weekly paclitaxel 併用療法

2-4-2. 治療レジメン設定の根拠

【HER2 陽性胃癌・食道胃接合部癌における trastuzumab の位置付け】

前述のように、ToGA 試験は、HER2 陽性 (IHC3+または FISH 陽性) 胃癌・食道胃接合部癌に対しての trastuzumab の併用効果を検証した世界初のランダム化比較第Ⅲ相試験である。その結果、5-FU または capecitabine+CDDP 併用療法群 (C 群) に対して trastuzumab を上乗せした群 (C+T 群) は、生存期間で 13.8 ヶ月と C 群の 11.1 ヶ月に比し有意に上回った ($p=0.0046$, HR 0.75)⁵⁾。また副次評価項目である無増悪生存期間 (6.7 ヶ月 vs 5.6 ヶ月, $p=0.0002$, HR=0.71)、奏効率も有意に上回り、QOL も低下させないことより、HER2 陽性胃癌・食道胃接合部癌における trastuzumab の有用性が証明された。さらに、後層別解析で IHC3+、または IHC 2+かつ FISH 陽性の集団では trastuzumab を併用した群は 16.0 カ月、標準療法単独群は 11.8 カ月と生存期間に明確な差がみられ (HR=0.65、95%信頼区間 0.51-0.83)、乳癌と同様に HER2 高発現症例における効果がより期待される。

2011 年 3 月、我が国において trastuzumab は胃癌・食道胃接合部癌に対し承認され、今後フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤との併用により、「HER2 陽性進行・再発胃癌・食道胃接合部癌」に対する一次化学療法として位置付けられると考えられる。しかし、一次化学療法不応後の二次化学療法としてエビデンスのある治療が確立されておらず、安全かつ有効な治療開発が必要である。

【trastuzumab の beyond progression】

trastuzumab 既治療の HER2 陽性乳癌に対し、GBG26/BIG 03-05 試験では、trastuzumab を増悪後も継続使用した capecitabine+trastuzumab 併用群は、capecitabine 単剤群に比し無増悪生存期間を有意に延長した (8.2 ヶ月 vs 5.6 ヶ月, $p=0.034$, $HR=0.69$)⁹⁾。また、EGF104900 試験では、trastuzumab 投与中に進行した症例に対して lapatinib+trastuzumab 併用療法が lapatinib 単剤療法に比し無増悪生存期間を有意に延長 (12.0 週 vs 8.1 週, $p=0.008$, $HR=0.73$) した¹⁸⁾。いずれの試験においても安全性の検討がなされており、GBG26/BIG 03-05 試験では、trastuzumab の継続による有害事象の有意な増加は認めなかった。また、EGF104900 試験では、trastuzumab 併用群において、心イベント発現率が軽度増加する傾向 (症候性イベント 2%、無症候性イベント 3.4%) にあったが有意ではなく、これまでの trastuzumab による有害事象の報告と同等の発現率であった。これらの結果より HER2 陽性乳癌で、trastuzumab 投与中及び投与後に病状が進行した場合の trastuzumab の継続投与 (beyond progression) は安全かつ有用と考えられ、乳癌診療ガイドラインにおいても推奨されている¹⁰⁾。

同様に、trastuzumab 継続投与の有効性は、ToGA 試験により trastuzumab の有効性が示された HER2 陽性胃癌・食道胃接合部癌においても大いに期待される。また、2012 年 4 月現在、計画中及び登録開始がなされている trastuzumab 継続投与の有効性を検討した試験は存在しない。

以上より、一次治療においてフッ化ピリミジン系薬剤、プラチナ系薬剤、trastuzumab に不応となった進行・再発 HER2 陽性胃癌・食道胃接合部癌に対し、二次治療として、community standard 治療である weekly paclitaxel 療法に trastuzumab を上乘せした治療の臨床的有用性を探索的に検討し、またその安全性を明らかにするために本試験を計画するものである。

2-5. エンドポイントの設定根拠

- ・ primary endpoint : 無増悪生存期間 (PFS)
- ・ secondary endpoints : 全生存期間 (OS)、治療成功期間 (TTF)、奏効割合 (RR)、病勢コントロール割合、有害事象発生割合、バイオマーカーの検討

本試験では後治療を規定しておらず、本治療施行後に増悪した場合の後治療として、Arm A では trastuzumab 単剤あるいは他剤との併用療法が行われることにより cross-over の可能性が否定できない。PFS は両レジメンの治療効果を直接反映する指標であり、後治療の影響を受けないこと、また第 II 相試験であるため短期評価が可能な指標が求められることから PFS をプライマリーエンドポイントとした。過去の報告との比較も容易であることなども利点であると考えられる。

バイオマーカー研究については「2-3. バイオマーカー研究の背景と根拠」に述べたとおり、これまで HER2 陽性胃癌二次治療における trastuzumab 併用試験のバイオマーカー研究の報告がないため、探索的な検討を行うこととした。

2-6 登録数・登録期間・追跡期間・解析期間

- ・ 目標登録数 : 90 例
- ・ 試験期間 : 6 年
(登録期間 : 4 年 (2012 年 12 月 3 日～2016 年 12 月 2 日),
追跡期間 : 最終症例登録日より 1 年, 解析期間 : 追跡期間終了後 1 年)

3. 本試験で用いる基準および定義

① 組織型分類

本試験における胃癌の組織型分類、進行期分類は、胃癌取扱い規約第14版¹⁹⁾に従う。
胃癌取扱い規約第14版 8ページに記載のある「2. 悪性上皮性腫瘍 1) 一般型」を適格とする。
以下に抜粋する。

一般型 Common Type

乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)

管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)

高分化型 well differentiated (tub1)

中分化型 moderately differentiated (tub2)

低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por)

充実型 solid type (por1)

非充実型 non-solid type (por2)

印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)

粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)

② HER2 判定基準

HER2 検査における、IHC 法、FISH 法の判定基準については、巻末の資料を参照とする。

③ 治療変更基準

治療変更基準については以下の用語を用いる。

延期：治療開始や試験治療薬の投与を規定より遅らせること。

休薬：治療の再開がある投与の一時的中断。

中止：治療の再開がない投与の中止

④ RECIST 基準による測定可能病変

RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: ver 1.1) 基準に準ずる。

⑤ 有害事象の評価

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 を用いて評価を行う。

4. 患者の選択

4-1. 適格基準

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 組織学的に(「3. 本試験で用いる基準および定義 ①病理学的事項」を参照)胃原発腺癌が確認された根治切除不能あるいは再発胃癌症例である。なお、食道接合部から前後 2cm 以内に腫瘍の中心部がある食道胃接合部癌を許容する。
- 2) 腫瘍組織における HER2 検査が行われ、陽性 (IHC3+または IHC2+かつ FISH で 2.0 倍以上の増幅) であることが確認されている。なお、HER2 の判定に関しては、巻末の資料を参照する。
- 3) 評価可能病変を有する
 - a) 測定可能病変は必須とはしない
 - b) 体腔液、骨転移、皮膚転移、肺リンパ管症、画像診断により確認できない腹部腫瘍、嚢胞性病変のみの症例は除く
- 4) 胃癌以外の悪性腫瘍に対する化学療法の既往がない、および対象疾患を問わず腹部を照射野に含む放射線治療の既往がない
- 5) フッ化ピリミジン系薬剤 (5-FU, capecitabine, S-1 など) と白金製剤 (CDDP, oxaliplatin など) および trastuzumab を用いた化学療法に不応*である

*不応とは、治療中またはいずれかの薬剤の最終投与日から 4 週以内 (最終投与日と同一曜日は可) に画像上増悪が確認された症例、臨床的な増悪を認めた症例を指す。

不応例には、フッ化ピリミジン系、プラチナ系、trastuzumab を用いた化学療法で、毒性等の理由によりフッ化ピリミジン系、プラチナ系の継続投与が困難になったのち、残りの薬剤で治療中に増悪したものも含む
- 6) 前治療として trastuzumab が 3 回以上投与されており、最終投与日より 6 週間以内である
- 7) タキサン系抗癌剤 (paclitaxel, docetaxel など) の治療の既往がない (術中の腹腔内投与も他癌腫に対する投与の既往もない)
- 8) trastuzumab 以外の抗 HER2 薬の治療歴がない
- 9) 臨床的に腸閉塞、重腸閉塞の所見を認めない
- 10) 同意取得時の年齢が 20 歳以上
- 11) ECOG Performance status が 0-2
- 12) 投与開始日より 90 日以上生存が期待される
- 13) 主要臓器 (骨髄, 心, 肺, 肝, 腎など) に高度な障害がなく、治療開始時の臨床検査が以下の基準を満たしている (登録日から 14 日以内のデータで直近のものを登録に用いる。登録日を基準とし、2 週前の同一曜日は可)

白血球数 $\geq 3000/\text{mm}^3$

好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$

ヘモグロビン $\geq 8.0\text{g/dL}$

血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$

AST・ALT $\leq 100\text{IU/L}$ (肝転移症例に関しては $\leq 200\text{IU/L}$ 許容)

総ビリルビン $\leq 1.5\text{mg/dL}$

クレアチニン $\leq 2.0\text{mg/dL}$

- 14) 登録前直近の心臓超音波検査もしくは MUGA スキャン (Multi Gated Acquisition Scan) にて測定した左室駆出率 (LVEF) が 50%以上
- 15) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている

4-2. 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

- 1) trastuzumab の有害事象により投与中止に至った
- 2) 活動性の重複がん^{※1}を有する
- 3) 重篤な合併症^{※2}を有する
- 4) 処置を要する局所または全身性の活動性感染症を有する
- 5) 重篤な過敏症の既往を有する
- 6) 胸部単純 X 線写真にて、明らかな間質性肺臓炎または肺線維症を認める
- 7) 症状を有する中枢神経系への転移、または癌性髄膜炎を有する
- 8) ドレナージ等の治療を必要とする心嚢水・胸水・腹水を有する
ただし、ドレナージ治療後 2 週間以上経過して、症状安定している症例は登録可能
体腔への抗癌剤注入症例は登録不可、ピシバニール注入症例は登録可能
- 9) CTCAE v4.0 の Grade2 以上の末梢性感覚ニューロパチーを有する
- 10) ステロイド剤の継続的な全身投与を受けている
- 11) HBs 抗原陽性である
- 12) 繰り返し輸血を要する活動性の消化管出血を認める
- 13) 臨床上問題となる精神疾患により本試験への登録が困難と判断される
- 14) 妊婦、授乳婦、現在妊娠している可能性がある女性、または避妊する意思がない
- 15) その他、担当医師が不相当と判断した

※1 重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がんであり、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まないこととする

※2 十分な内科的・外科的治療でコントロール不良な消化管出血・心疾患・糖尿病など

5. 登録

5-1. 登録前

施設代表医師は、参加申込書を WJOG 宛に提出した後、試験実施計画書および同意説明文書が施設審査機関に承認されたことを示す文書を WJOG に FAX 送信する。

WJOG は受領した書類の内容を確認した後、登録を受け付ける。

また、WJOG はその写しを研究事務局に送付する。

5-2. 登録手順および注意事項

5-2-1. 登録手順

対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、登録票に必要事項をすべて記入の上、WJOG に登録票を FAX 送信する。FAX した登録票は施設において保管すること。

WJOG は、適格性を確認し、割付を実施した後、登録番号、治療群および薬剤投与量を明記した「登録結果通知」を登録医師宛てに発行する。この送付をもって登録とする。

5-2-2. 注意事項

- 1) WJOG から送付された「登録結果通知」は、登録施設にて保管する。
- 2) 一度登録された患者は、登録取消しされない（データベースから抹消されない）。重複登録の場合には、原則として初回の登録情報（登録番号）を採用する。誤登録および重複登録が判明した場合は、速やかに WJOG に連絡する。
- 3) 登録時に WJOG から伝えられる体表面積と薬剤投与量は藤本式による参考量である。必ず施設採用の計算式で確認の上、投与量を決定する。

5-3. 登録連絡先

WJOG データセンター

TEL : 06-6633-7400

FAX : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間 : 月～金、9時～17時（祝祭日、年末年始 12/29-1/3 を除く）

5-4. 登録時の割付と割付調整因子

割付は、割付調整因子における群間の症例数のアンバランスを最小限におさえられるよう治療群を決定する方法（最小化法）を用いる。

各治療群は、WJOG において割付けられる。

【割り付け調整因子】

- ①施設
- ②PS0-1 or 2
- ③HER2 IHC3+ or IHC2+かつ FISH 陽性
- ④測定可能病変の有無

※補足・・・ToGA 試験における、HER2 発現状況別の後解析において、IHC 3+ 症例における生

存期間中央値は、化学療法単独群と trastuzumab 併用群それぞれ 17.9 ヶ月対 12.3 ヶ月 (HR=0.58, 95%CI=0.41-0.81) であったのに対し、IHC2+かつ FISH 陽性症例においては、それぞれ 12.3 ヶ月対 10.8 ヶ月 (HR=0.75, 95%CI=0.51-1.11) と報告されており、IHC3+症例と IHC2+かつ FISH 陽性症例において、予後が異なっている可能性が示唆されるため、これを割り付け調整因子とした。

6. プロトコール治療計画

6-1. 使用薬剤情報

本試験で使用する薬剤は、医療機関において使用されている市販薬を使用するものとする。各薬剤の一般名と略名を表に記す。

一般名	略名
パクリタキセル	PTX
トラスツズマブ	Tmab

6-1-1. paclitaxel

最新の添付文書情報を参照

6-1-2. trastuzumab

最新の添付文書情報を参照

6-2. 治療開始

6-2-1. 治療開始規定

- ・原則として登録日から 14 日以内 (同一曜日は可) にプロトコール治療を開始する。祝祭日による遅延は許容する。前治療の最終投与日からは、少なくとも 7 日間以上の休薬を設ける。
- ・治療開始前 7 日以内 (同一曜日は可) に臨床所見 (PS を含む) および臨床検査値が、適格基準を満たしていることを確認した上で開始する。適格基準に抵触している場合は回復まで治療開始を延期する。

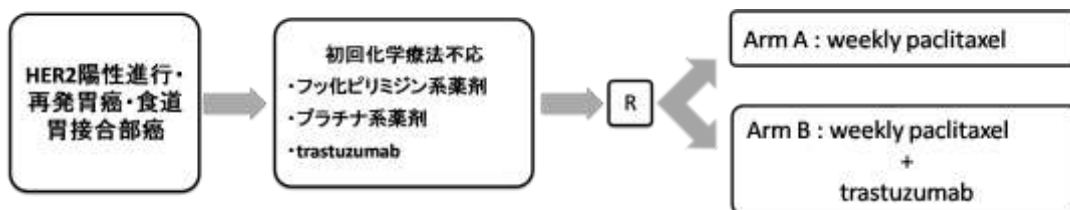
6-2-2. 治療前中止

登録日より 15 日以上 (登録日より 2 週後の同一曜日は治療開始可) 経過して治療を開始できない場合は原則として治療前中止とする。祝祭日による遅延は許容する。

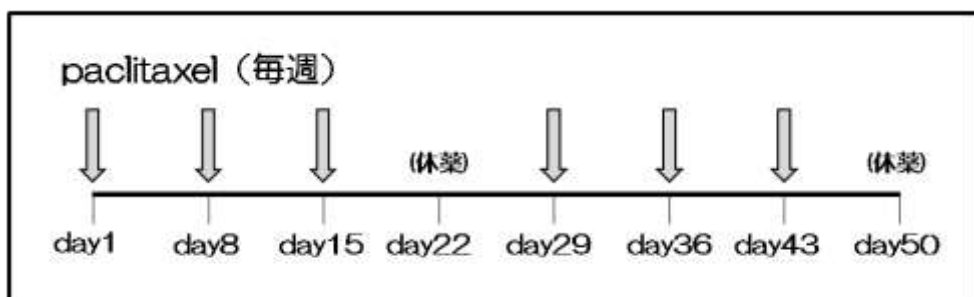
6-3. 治療内容

個々の薬剤の投与方法は、添付文書に準拠する。
投与スケジュールは、試験実施計画書を遵守すること。

6-3-1. 試験シエーマ



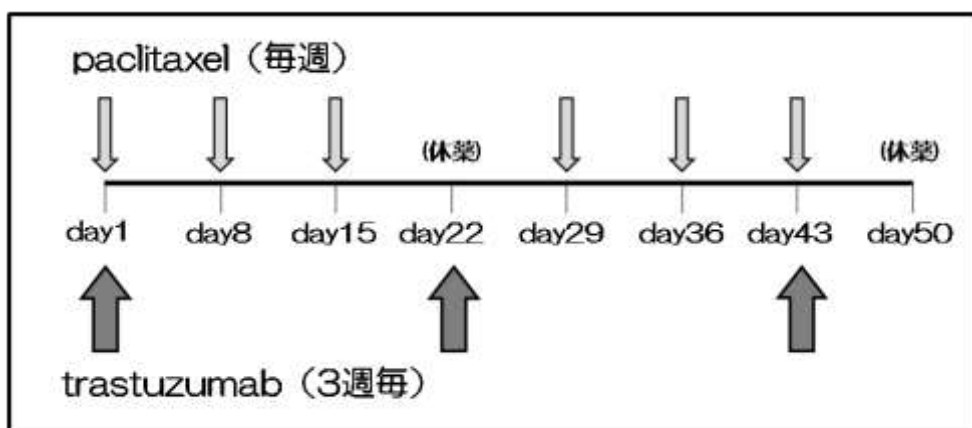
6-3-2. Arm A (対照治療群): paclitaxel 投与スケジュール



paclitaxel : 80mg/m² day1 毎週投与

- ・ paclitaxel 80mg/m² は1回1時間以上かけて静脈内投与する。
- ・ 週に1回、毎週投与を原則とする。
- ・ 初回治療以降は、前回の投与日から1週間後に投与する（祝祭日や患者の来院都合などによる短縮は1日、延期は3日間まで許容する）。
- ・ 下記に定める「休薬」条件に該当する場合、最終投与日から2週間後に次の治療を行う。
 - ①3日を超える延期があった場合（→延期のあった週が「休薬」となる。）
 - ②休薬無しに3回連続投与された場合（→最終投与日の翌週が「休薬」となる。）
- ・ 重度の過敏症反応を予防するため、前投薬は必須とする（実施医療機関の標準的手法に従う）。前投薬では、paclitaxel 投与約30分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（デキサメタゾンとして8mg）及びラニチジン塩酸塩注射液（ラニチジンとして50mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして20mg）を静脈内投与、ジフェンヒドรามイン塩酸塩錠（ジフェンヒドรามイン塩酸塩として50mg）を経口投与する等が考えられる。

6-3-3. Arm B (試験治療群):paclitaxel+trastuzumab 併用療法投与スケジュール



trastuzumab : 6mg/kg day1 3週毎投与

- ・ trastuzumab 6mg/kg (体重)は1回30分以上かけて静脈内投与する(一次治療において忍容性の確認された投与時間を推奨する)。添付の日局注射用水により溶解してトラスツズマブ 21 mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに添付の日局生理食塩液 250 mLに希釈し、点滴静注する。
- ・ 初回投与以降の trastuzumab 投与日は、最終投与日を起算日(1日目)として、3週後の同曜日を規定の投与日とする(祝祭日や患者の来院都合などによる延期と短縮は7日間まで許容する)。
- ・ 短縮・延期された場合は、投与日を day1 とし、以降のスケジュールはこれに従う。
- ・ 最終投与日(前治療含む)からの期間が4週を超えて投与する際は、原則として 8mg/kg で投与を行う(投与日から4週後の同一曜日は 6mg/kg で可)。
- ・ trastuzumab および paclitaxel を同日に投与する場合には、その投与順は問わない。
- ・ paclitaxel 投与が中止された場合、プロトコール中止基準を満たすまでは trastuzumab 単剤で治療継続する。

paclitaxel : 80mg/m² day1 毎週投与

- ・ arm A と同様
- ・ trastuzumab 投与が中止された場合、プロトコール中止基準を満たすまでは paclitaxel 単剤で治療継続する。

6-3-4. 一般的注意事項

- ・ 体重変動に伴う投与量の変更は施設に一任する。

6-4. 投与基準

6-4-1. 2回目以降 paclitaxel 投与開始基準

投与日投与前もしくはその前日に、以下の基準をすべて満たすことを確認後に治療を開始する。基準を1項目でも満たしていない場合は、投与を延期し、以下の全ての基準を満たすことを確認後に、投与を開始する(祝祭日や患者の来院都合などによる短縮は1日、延期は3日間まで許容する)。また、paclitaxel 休薬期間中、trastuzumab の投与は継続する。

項目	基準
白血球数	$\geq 2,000/\text{mm}^3$
好中球数	$\geq 1,000/\text{mm}^3$
血小板	$\geq 75,000/\text{mm}^3$
AST/ALT	$\leq 100\text{IU/L}$ (肝転移症例に関しては $\leq 200\text{IU/L}$ まで許容)
総ビリルビン	$\leq 1.5\text{mg/dL}$
クレアチニン	$\leq 2.0\text{mg/dL}$
発熱	腋窩温で 38°C 以上の発熱がない
悪心/嘔吐/口腔粘膜炎	Grade1 以下
下痢/末梢性感覚ニューロパチー/ 関節痛/筋肉痛	Grade2 以下
上記以外の有害事象発現により、担当医が延期を必要と判断した場合は延期できる (症例報告書に理由を明記すること)	

6-4-2. paclitaxel 減量基準

2 回目以降の投与で、前回投与日から投与日までの間に、以下の有害反応が認められた場合は paclitaxel の減量を行う。

項目	基準
白血球数	<1,000/mm ³
血小板	<25,000 /mm ³
好中球数	好中球数<500 /mm ³ が2回以上 発現した場合
発熱性好中球減少症	Grade 3
下痢、口腔粘膜炎、末梢性感覚ニューロパチー、関節痛、筋肉痛	Grade 3
AST、ALT 上昇	Grade 3
その他	投与基準を満たさず連続2回の延期を要した場合
上記以外の有害事象発現により、担当医が減量が必要と判断した場合 (症例報告書に理由を明記すること)	

6-4-3. paclitaxel 減量レベル

減量基準に抵触した際の次回以降の減量レベルは以下の通りとする。減量後の増量は許容しない。

	用量レベル	用量
paclitaxel	初回用量	80mg/m ²
	減量レベル 1	65mg/m ²
	減量レベル 2	50mg/m ²
	減量レベル 3	paclitaxel 中止

6-4-4. 2回目以降 trastuzumab 投与基準

trastuzumab 投与日投与前もしくはその前日に、以下の基準をすべて満たすことを確認後に治療を開始する。基準を1項目でも満たしていない場合は、投与を延期し、以下の全ての基準を満たすことを確認後に、投与を開始する。また、trastuzumab 休薬期間中、paclitaxel の投与は継続する。

項目	投与基準
心不全	明らかな症状・所見がない
定期的な心機能評価* (LVEF)	50%以上
上記以外の有害事象発現により、担当医が延期必要と判断した場合は延期できる。 (症例報告書に理由を明記すること)	

* LVEF は、投与毎に測定する必要はなく、6-10-2.プロトコール治療期間中の検査 2) ②で定められた範囲で実施し、これを満たさない場合は投与延期とする。また、再開時には左室駆出率 50%以上である事を確認する。

6-4-5. trastuzumab の減量基準

トラスツズマブを休薬した場合、再開時に減量を行わない。

6-5. 治療終了

6-5-1. 薬剤毎の治療中止基準

各薬剤別の投与中止基準は以下のように定める。各薬剤が投与中止基準に該当した場合は当該薬剤の以降の投与を行わない。

6-5-1-1. paclitaxel の投与中止基準

- ① 投与量減量基準により、paclitaxel の 3 回以上の減量が必要となった場合
- ② 有害反応により paclitaxel の最終投与日を day1 として、day22 以内に paclitaxel 開始基準を満たさなかった場合。開始基準を満たしても、day23 以降の投与は不可とする。ただし祝祭日による遅延は許容する。
- ③ Grade3 以上の Infusion reactions (アレルギー反応・注入に伴う反応・アナフィラキシー・サイトカイン放出症候群) が出現した場合、または Grade1,2 の Infusion reactions が発現して延期した場合で、次回以降の投与の際に必要な対策を行っても Grade2 以上の Infusion reactions が再び出現した場合。

6-5-1-2. trastuzumab の投与中止基準

- ① trastuzumab に起因すると考えられる Grade 2 以上の毒性のために、担当医が trastuzumab 中止を妥当と判断した場合。
- ② Grade3 以上の Infusion reactions が出現した場合。または Grade1,2 の Infusion reactions が発現した場合で、次回以降の投与の際に必要な対策を行っても Grade2 以上の Infusion reactions が再び出現した場合
- ③ trastuzumab に起因すると考えられる毒性を理由に、患者が trastuzumab 中止を希望した場合。
- ④ 有害反応により trastuzumab の最終投与日を day1 として、day43 以内に投与を再開できなかった場合。開始基準を満たしても、day44 以降の投与は不可とする。ただし祝祭日による遅延は許容する。

6-5-2. プロトコール治療中止

以下の基準に該当した場合にプロトコール治療中止とする。

- ① プロトコール治療が無効と判断された場合
- ② プロトコール治療が継続できない場合

1) Grade4 の非血液毒性*が認められた場合 (ただし、以下の有害事象を除く)

ALP, γ -GTP、高血糖、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症

*非血液毒性: CTCAE v4.0 における下記以外の有害反応を指す

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

2) 対照治療群において、paclitaxel が投与中止となった場合。

3) 試験治療群において、paclitaxel・trastuzumab 両薬剤が投与中止となった場合。

4) 担当医師または施設代表医師が安全性を考慮し、プロトコール治療を継続できないと判断した場合

- ③ 患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - 1) 有害事象との関連が否定できない理由により中止を希望した場合
 - 2) 有害事象との関連のない理由により中止を希望した場合
 - 3) 同意を撤回*した場合（患者が本試験の意義を否定した場合）
 - *同意の撤回は以後のデータの収集が不可能となる。(TR 研究においても検体を廃棄する。)
 - プロトコール治療拒否または同意撤回のどちらであるか患者の意思を十分確認すること。
- ④ プロトコール治療中に死亡した場合
- ⑤ 登録後、不適格が判明しプロトコール治療続行が患者の不利益になると判断された場合
- ⑥ プロトコール治療期間中の何らかの事情による転院
- ⑦ その他、対象から除外すべき事項が登録後に判明した場合。

6-6. 併用療法および支持療法

6-6-1. 推奨される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。

行わなかった場合も逸脱とはしない。

1) G-CSF

G-CSF 製剤は、保険適応に従って投与する。

2) 制吐剤

5-HT3 拮抗剤、NK1 受容体拮抗剤、副腎皮質ホルモン、メトクロプラミド等を症状に応じ投与する。

3) その他

ビスホスホネート系薬剤、合併症に対する治療薬、モルヒネなどの症状緩和を目的とした治療薬の併用は用いている抗がん剤との相互作用がない限り可能とする。

6-6-2. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療に影響がある治験薬は許容しない。

また、プロトコール治療に影響がある抗がん剤、BRM 製剤、ホルモン剤、放射線療法、温熱療法も許容しない。

6-7. 後治療

原則としてプロトコール治療を終了した後は、原疾患の悪化を確認するまでは、原疾患に対する治療は実施しない。ただし、患者の希望および利益を優先する場合にはこの限りではない。後治療を行う場合、その治療内容は自由とする。

6-8. スタディーカレンダー

項目	登録前	同意後 治療開始前	プロトコール治療 観察期間			追跡期間
			毎週	4週毎	6週毎	
同意取得	●					
患者背景	●					
X線写真	●		○			
画像検査*1	●				●	○*4
心電図	●		○			○
心エコーもし くは MUGA	●				●	○
身長	●		○			○
体重	●					○
臨床所見	●		●*2			○
血算	●		●*3			○
血液生化学	●		●*3			○
HER2	●					
HBs 抗原	●					
腫瘍マーカー	●				●	○
TR 研究用組 織・血液採取		◎*5				

●：必須

○：日常診療に準ずる

*1：個別に行うことも許容する。

*2：PTX、trastuzumab 投与日投与前もしくはその前日のみで可。

*3：PTX 投与日投与前もしくはその前日のみで可。

*4：PD 以外の理由で中止された場合は、必須項目として6週毎(±1週)に実施する。

*5：TR 研究は実施可能な施設でかつ同意の得られた症例のみを対象とする。組織は一次治療開始前および一次治療 PD 確認後の組織があればその組織を用いる。血清は同意取得後治療開始前に採取することとする。

6-9. 期間の定義

本試験の期間に関して以下に定義する。

試験期間	登録開始日から解析期間終了まで
登録期間	登録開始日から最終登録日まで
追跡期間	最終登録日から1年後まで（ただし、追跡期間終了後も生存、増悪、後治療についての調査は継続する。）
解析期間	追跡期間終了から1年後まで

6-10. 観察、検査項目および実施時期

6-10-1. 登録前検査および評価項目

1) 患者背景

- a) 患者識別コード（患者識別コードについては「12-1」を参照。）
- b) 生年月日（「*（アスタリスク）」「仮生年月日」で代用可）
- c) 同意取得日
- d) 性別（男・女）
- e) PS
- f) 身長、体重
- g) 原発巣の占拠部位（胃、食道胃接合部、その他）（複数選択可能）
- h) 転移臓器個数^{※1}

※1: 原発巣・所属リンパ節を含めず、遠隔リンパ節は複数あっても1臓器とする。

- i) 転移臓器名（肝臓、肺、リンパ節、腹膜、骨、その他）
- j) 組織型^{※2}（確定診断日）（pap、tub1、tub2、por1、por2、sig、muc、その他）

※2: 複数認められた場合は優勢像を1つ選択

- k) HER2 status (IHC score、FISH HER2/CEP17 比)
- l) 主な既往歴の有無
- m) 主な合併症の有無
- n) 薬剤アレルギーの有無
- o) 原疾患に対する手術歴（治療内容、最終手術日）
- p) 術後補助化学療法の有無（治療内容、投与期間）
- q) 放射線治療歴の有無（治療内容）
- r) 標的病変、非標的病変
- s) フッ化ピリミジン系薬剤（5-FU、capecitabine、S-1 など）と白金製剤（CDDP、oxaliplatin など）および trastuzumab を用いた化学療法（初回治療）の開始日、終了日、増悪確認日
- t) 初回治療における trastuzumab 投与期間（開始日と終了日）
- u) 初回治療における最良総合効果

2) 画像検査

画像検査は登録前 28 日以内（登録日と同一曜日は可）に実施する。

なお、測定可能病変の画像データは治療開始前 14 日以内（登録日と同一曜日は可）のものが望ましい。

必要な項目は以下の通りである。

- a) 胸部 X 線写真
- b) 胸腹部 CT(原則としてスライス幅 5mm 以下、造影 CT が望ましい。MRI も許容)
- c) 脳 CT または脳 MRI(脳転移が疑われる場合)
- d) 骨シンチ（骨転移が疑われる場合。PET 検査を行った場合は、骨シンチは不要）

3) 臨床所見

登録前 14 日以内（登録日と同一曜日は可）に確認する。

PS、発熱、高血圧、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、口腔粘膜炎、発熱性好中球減少症、感染、注入に伴う反応、サイトカイン放出症候群、腹痛、アナフィラキシー、脱毛症、斑状丘疹状皮疹、疲労、浮腫、末梢性感覚ニューロパチー、心不全、アレルギー反応、関節痛、筋肉痛、その他の Grade3 以上の有害事象

4) 臨床検査

①登録前

HBs 抗原

②登録前 28 日以内（登録日と同一曜日は可）に実施する。

- a) 心電図
- b) 心エコーもしくは MUGA スキャンによる左室駆出率(LVEF)算出
- c) 腫瘍マーカー：CEA(必須)、CA19-9(必須)、AFP(任意)、CA125(任意)

②登録前 14 日以内（登録日と同一曜日は可）に実施する。

- a) 末梢血算：白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板
- b) 血液生化学：
 - ①実施すべき検査項目
(Alb、ALP、T-bil、AST、ALT、Cre、Na、K、Ca、TP、LDH、BUN、Cl、CRP)
 - ②症例報告書に記載すべき検査項目
(Alb、ALP、T-bil、AST、ALT、Cre、Na、K、Ca)

5) バイオマーカー測定

①組織

腫瘍組織は一次治療開始前および一次治療 PD 後から二次治療開始前までに採取されたものを用いる。一次治療開始前の組織は、原発切除症例では切除後ホルマリン固定標本、原発非切除症例では診断時の生検検体を用いる。一次治療 PD 後の組織は、原発が残っており患者の同意が得られ検査施行可能であった症例を対象とする。

臨床試験登録以前に採取された検体も同意を得られた場合は、本試験の検体として登録可能とする。

②血清

同意取得日から試験治療開始前までに実施する。

6-10-2. プロトコール治療期間中の検査および評価項目

治療開始後の検査と臨床所見は、プロトコール治療最終日を day1 として day31 まで、または day31 以内に後治療を開始した場合その開始日まで報告すること。

ただし、延期の許容制限を超えることによってプロトコール治療を中止した場合は、その許容制限までの検査と臨床所見を報告すること。

1) 画像検査、腫瘍マーカー（6週に1回）

a) 画像検査：腫瘍評価判定のための画像検査として、胸腹部 CT（必要時は MRI や内視鏡なども許容）を行う。全症例とも 6 週（±2 週を許容）に 1 回の画像検査を実施し、増悪（新病変の出現を含む）が判定されるまで行う。最良総合効果の CR、PR の判定には必ずしも 4 週以上の効果持続期間による確定を必要としない。ただし、最良総合効果の SD の判定には、登録時から 6 週時の判定まで総合効果が SD である事を必要とする。b) 腫瘍マーカー：全症例とも 6 週間（±2 週を許容）に 1 回の腫瘍マーカーを増悪（新病変の出現を含む）が判定されるまで行う。

2) 臨床検査

①paclitaxel 投与日投与前もしくはその前日

a) 末梢血算：白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板

b) 血液生化学：

①実施すべき検査項目

(Alb、ALP、T-bil、AST、ALT、Cre、Na、K、Ca、TP、LDH、BUN、Cl、CRP)

②症例報告書に記載すべき検査項目

(Alb、ALP、T-bil、AST、ALT、Cre、Na、K、Ca)

②6 週間（±2 週を許容）に 1 回

心エコーもしくは MUGA スキャンによる左室駆出率 (LVEF) 算出

3) 臨床所見 paclitaxel、trastuzumab 投与日投与前もしくはその前日

PS、発熱、高血圧、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、口腔粘膜炎、発熱性好中球減少症、感染、注入に伴う反応、サイトカイン放出症候群、腹痛、アナフィラキシー、脱毛症、斑状丘疹状皮疹、疲労、浮腫、末梢性感覚ニューロパチー、心不全、アレルギー反応、関節痛、筋肉痛、その他の Grade3 以上の有害事象

6-10-3. 追跡期間中の検査、評価項目

1) 予後情報

全例に対してプロトコール治療終了時のPS、後治療の有無（薬剤名等・治療開始日・治療終了日・trastuzumab再投与の有無およびその期間）、死亡日または最終生存確認日、死亡例では死因を調査する。

2) 増悪情報、画像検査

原疾患の増悪（PD）なしにプロトコール治療を終了した患者は、可能な限り6週間（±2週を許容）に1回、増悪の有無（増悪日、部位）を調査する。

PD診断前に後治療が行われた場合も、その後のPD診断日を追跡する。

3) 臨床検査

通常の診療に準ずる。

4) 臨床所見

通常の診療に準ずる。

7. 安全性

7-1. 予測される副作用

使用薬剤の添付文書を参照する。

7-2. 安全性の評価

有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0)、日本語訳JCOG/JSCO版における、各コースの最悪Gradeの頻度を求める。

なお、有害事象のgradingに際しては、それぞれGrade1~4の定義内容にもっとも近いものにgradingする。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAEでは原因となった有害事象を「Grade5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade5」とせず、「Grade4」とする。

治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、有害事象報告を行い、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述する。（事後の検討においてGrade5とするかどうかは決定される）

7-3. 有害事象(adverse event, AE)の定義

プロトコール治療（医薬品、放射線、手術）を開始した患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該プロトコールとの因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、プロトコール治療を実施した際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査の異常値を含む）、症状又は病気のことであり、当該プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。

本試験では、Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAEv4.0)、日本語訳JCOG/JSCO版のグレードに従う。

7-4. 有害反応(adverse reaction, AR)の定義

有害事象のうち、プロトコール治療（医薬品、放射線、手術）との因果関係が否定できないもの。

7-5. 報告義務のある有害事象

WJOG有害事象報告取扱い規程に従う。

7-6. 報告後の流れ

WJOG有害事象報告取扱い規程に従う。

7-7. 効果安全性評価委員会における検討

効果安全性評価委員会の運営規程に従い検討される。

7-8. 試験期間中の安全性評価

試験期間中の安全性評価は、WJOG のモニタリングの定期報告に含める。

8. 有効性

8-1. 定義

8-1-1. 全生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間。解析を行う時点で生存している患者や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。

8-1-2. 無増悪生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日、または、増悪が確認された画像検査日、あるいは、臨床で増悪と診断した日のいずれか早い日までの期間。

増悪は、画像検査による明らかな増悪、または患者の症状、身体所見による明らかな悪化(臨床的増悪)とする。

解析を行う時点で死亡または増悪が確認されていない患者や、これらのイベントに達した日が不明の患者は、追跡不能となる前の最も新しい外来受診日または入院中の診療日をもって打ち切りとする。

8-1-3. 奏効割合

腫瘍縮小効果の判定の最良総合効果は、Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) version 1.1 日本語訳 JCOG 版を用いて標的病変を有する症例のみで評価を実施する。最良総合効果のCR、PRの判定には必ずしも4週以上の効果持続期間による確定を必要としない。ただし、最良総合効果のSDの判定には、登録時から6週時の判定まで総合効果がSDである事を必要とする。各時点での効果は、RECIST version 1.1「4.4.1.各時点での効果」の表1および表2に従い評価する。

効果判定に腫瘍マーカーを単独で用いない。

ベースライン評価は、治療開始前の画像検査を用いて行う。

8-1-4. 治療成功期間

登録日より、死亡または増悪またはプロトコル治療中止のうち一番早い日とする。治療中止の原因は問わない。

最終解析を行う時点でプロトコル治療が継続されている場合(死亡も増悪もない症例)は、プロトコル治療最終投与日を打ちきりとする。

9. 統計的事項

統計解析の概要を示す。より詳細な解析方法については、別途定める統計解析計画書に記載する。

9-1. 解析対象集団

本試験における解析対象集団の定義は以下の通りとする。各症例の取り扱いは、データ固定前にWJOG データセンターと研究事務局および統計解析責任者が協議を行い決定する。

解析対象集団	定義
全登録例	本試験に登録されたすべての症例。
最大の解析対象集団 (FAS)	登録例のうち、登録後に本試験の適格性基準を満たしていないことが判明し、解析に含めることが不適當であると判断された症例を除いた症例。
試験実施計画書適合例 (PPS)	最大の解析対象集団のうち、以下の基準を満たす症例を除いた症例。 1. 観測不備等により有効性が評価できない症例。 2. 投与量、投与スケジュール、併用療法などにおいて試験実施計画書の規定から重大な逸脱・違反をした症例。
安全性解析対象集団	登録された症例のうち、割り付けされた治療を開始して試験薬が1度でも投与された症例。

9-2. データの取扱い

9-2-1. 試験実施計画書逸脱データの取扱い

9-1 の表に記載する基準にて取り扱いが特定できない症例が認められた場合は、臓器委員会において検討し、取扱いを決定する。

9-2-2. 欠落、不採用および異常データの取扱い

検査、観察項目の中で、検査、観察が一度もなされなかった項目については、欠測として取り扱う。欠測に対し推定値または計算値などによるデータの補完は行わない。

9-3. 統計解析手法

有効性評価項目は、全登録例および FAS、PPS における解析を行い、FAS における解析を主とする。安全性評価項目は、安全性解析対象集団について解析を行う。患者背景は、全登録例および FAS、PPS について解析を行う。それ以外の項目は FAS について解析を行う。

9-3-1. 患者背景

患者背景について、要約統計量を算出する。

9-3-2. 主解析と判断基準

両群の無増悪生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、割付調整因子を層とした層別ログランク検定により行う。

生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行う。群間比較には割付調整因子を層とした層別ログランク検定を用いる。検定の有意水準は片側 10%とする。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。

9-3-3. 副次的解析

① 全生存期間

生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行う。参考として、割付調整因子を層とした層別ログランク検定を用いて、群間比較を行う。

② 安全性

1) 臨床所見

全有害事象発現頻度、最悪 Grade を算出する。

2) 臨床検査値

血液学的検査、生化学検査データの各項目の最悪の異常低値あるいは最悪の異常高値の要約統計量を集計する。

③ バイオマーカーの検討

個々のバイオマーカーと奏効割合、病勢制御割合、無増悪生存期間、および全生存期間との関連をロジスティック回帰モデル、Cox 比例ハザードモデルなどを用いて評価する。主として個々のバイオマーカーごとに事前に定めたカットオフ値を用いて評価を行う。副次的に、データに基づきカットオフ値を探索する。この際にはクロスバリデーション法を用いて調整 p 値を算出する。

9-4. 中間解析

本試験では有効性の中間解析は実施しない。

理由は第 II 相試験であること、登録途中に判断に資するだけのイベント数が得られないことが予測されるためである。

9-5. 目標症例数およびその設定根拠

目標症例数 90 例 (各群 45 例)

(登録期間：4 年 (2012 年 12 月 3 日～2016 年 12 月 2 日),

追跡期間：最終症例登録日より 1 年, 解析期間：追跡期間終了後 1 年)

[根拠]

標準治療である wPTX 療法は、前治療歴を有する切除不能・再発胃癌に対する検討において、奏効率が約 20%前後、無増悪生存期間中央値 (mPFS) が約 3 ヶ月前後と報告されている¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。ただし、HER2 陽性例に限った場合の wPTX 療法の成績はこれまで報告されておらず、また、HER2 は胃癌における予後因子の可能性があるので全生存期間や無増悪生存期間の成績も全体集団と異なっている可能性がある。したがって、wPTX 療法の mPFS を 3 ヶ月と考えてはいるが、不確定な要素を含んでいるため、試験治療である wPTX + HER2 療法の有効性の探索には wPTX 療法を同時対照においた評価が必須と考えている。

試験治療 wPTX+trastuzumab 療法によって、対象集団における mPFS がどの程度延長可能かに関するまとまった報告はこれまでにない。未治療 HER2 陽性 (IHC3+または FISH 陽性) 胃癌・食道胃接合部癌を対象に trastuzumab の併用効果を検証した ToGA 試験では trastuzumab 併用群で PFS 1.1 ヶ月の延長 (6.7 vs 5.6 ヶ月, HR=0.71)⁵⁾、trastuzumab 既治療の HER2 陽性乳癌を対象に trastuzumab の併用効果を検証した GBG26/BIG 03-05 試験では trastuzumab 継続併用群で PFS 2.6 ヶ月の延長 (8.2 vs 5.6 ヶ月, HR=0.69)⁹⁾を認めており、ともに統計的に有意な延長効果が確認された。本試験の対象集団に対して trastuzumab の継続使用が臨床的に意味をもつためには、これらの試験と同様、2 ヶ月程度の mPFS の延長が必要な最小差であると考えている。そこで本試験の wPTX +trastuzumab 療法の期待 mPFS を 5 ヶ月と設定し、2 ヶ月の差を十分な検出力で見出すデザインとすることにした。

第 I 種過誤率 $\alpha = 0.1$ (片側)、検出力 $1 - \beta = 0.8$ でログランク検定を行うためにはイベント数 69 件が必要となる。本試験では副次エンドポイントである全生存期間の評価も重要であるため最終症例の登録から 1 年後までを追跡期間としており、約 70 症例 (1 群 35 例) でこのイベント数が観測される計算である。ただし、実際の試験では途中打ち切り、観測不備、不適格例などの存在は不可避であるため、検出力を担保する目的で 90 症例 (1 群 45 例) を予定登録数とする。本邦における HER2 陽性割合を 20%と仮定すれば、約 450 例のスクリーニングが必要になる。

10. バイオマーカーについての検討

10-1. 対象

バイオマーカーの測定は、患者の同意が得られかつ実施可能な施設のみで行う。

10-2. 検体の種類・量

1) 組織

一次治療開始前および一次治療 PD 後に得られた内視鏡下生検組織あるいは手術検体の腫瘍組織検体を用いる。パラフィン包埋標本より、4 μ m に薄切し、スライドグラスに固定した標本を 12 枚用いる。

2) 血清

末梢静脈血 9ml を採血し、血清を分離して測定に用いる。

10-3. 測定予定項目

①組織

免疫染色：HER2（一次治療 PD 後組織のみ）、HER3、NRG1、C-met

FISH：HER2 遺伝子増幅（一次治療 PD 後組織のみ）

②血清

- ・血清 HER2
- ・NRG1、HGF
- ・cell-free DNA を用いた HER2 遺伝子増幅解析

10-4. 測定方法

<免疫組織学的検討>

HER2 の免疫染色・FISH に関しては SRL へ委託し、その他の項目については株式会社モルフォテクノロジーへ委託する。いずれも各測定機関で標準化されたプロトコールに則り、クオリティコントロールされた環境下で測定することによりバイアスの少ない組織解析を行う。HER2 はガイドラインに則り発現および増幅を評価する。その他の項目に関しては既報告に基づいて発現強度を評価する。

<ELISA について>

各蛋白の測定は、市販の ELISA キットを用いて測定を行う。ELISA は抗原抗体反応の間接法を利用してサンプル中の特定の蛋白について定量するものである。

測定の手順は、各 ELISA キットのプロトコールに従って行う。

<cell-free DNA を用いた HER2 遺伝子増幅解析>

本解析は近畿大学へ委託する。標準化されたプロトコールに則り、血清サンプルより cell-free DNA 抽出を行い、デジタル PCR 法を用いて HER2 のコピー数を算出し遺伝子増幅の有無についての解析を行う。

<測定機関における測定時期>

① 組織

測定時期、切り出しからの時間の影響を避けるため、症例集積終了時点で回収し解析を行う。

② 血清

血清 HER2 は SRL へ外注しており、検体自体は適宜回収されるため、血清 HER2 に関しては SRL にて適宜測定を行う。それ以外の項目に関しては、本研究では血清マーカーの測定にキット化された試薬を使用する予定であり、同時期にまとめて測定することが望ましいため症例集積終了後にまとめて測定を行うこととする。

10-5. 手順

10-5-1. 検体採取時期

①組織

腫瘍組織は一次治療開始前および一次治療 PD 後から二次治療開始前までに採取されたものを用いる。一次治療 PD 後の組織は必須とはせず、原発が残っており患者の同意が得られ検査施行可能であった症例のみを対象とする。

臨床試験登録以前に採取された検体も同意を得られた場合は、本試験の検体として登録可能とする。

②血清

同意取得後から治療開始直前までに採血する。

10-5-2. 検体の取扱い手順

1) 組織

組織診断に使用されたサンプルを用いる。病理部門への申込用紙を必要に応じて使用する。施設にて保管されているパラフィン包埋サンプルを、4 ミクロンの切片で切り出し、12 枚を室温で保管する。尚、12 枚に満たない場合はその枚数を記載する。

2) 血清

- ① 検体の処理に必要な採血管、保存チューブ、2 種の依頼用紙（測定用、保存用）は予め（本試験に参加申し込みされた時点で）株式会社エスアールエル（SRL）より各施設の窓口医師に 3 検体分届けられる。ただし、資材到着まで約 2 週間を要するため、到着までの間に採血する場合は、各施設の採血管、保存チューブの使用も可とする。
- ② 血液を全血として 9 mL 採取し、SRL より提供される採血管に注入し転倒混和する。
- ③ 採血後室温下で 30 分静置した後、遠心分離をおこなう。遠心分離の条件は、1200g（回転半径 12cm の場合、回転数 3000 rpm）で 10 分間とする。
- ④ 分離された上澄み液（血清）を **2 本**の保存チューブに 1mL、ずつ分注する。
- ⑤ 2 本の専用保存チューブそれぞれに登録番号を記載する。
- ⑥ $-20\sim-80^{\circ}\text{C}$ のフリーザーに凍結保存する。
- ⑦ SRL の担当者が適宜、保存チューブを回収する。その際、専用の 2 種の依頼用紙（測定用、保存用）に登録番号を記載し提出する。

参加施設での検体の保管期間は 6 ヶ月まで可とするが、できるだけ速やかに SRL に回収してもらう。本試験には HCV 感染者が登録される可能性がある。血液検体の取り扱いについては、各医療施設内の院内感染症対策基準に従い、原則的にスタンダードプリコーションに基づいて業務を行う。

10-5-3. 検体の送付手順

WJOG データセンターは症例登録手続き完了後、参加施設、SRL および TR 事務局（札幌医大第一内科教室）に登録番号を記載した登録結果通知（SRL および測定機関に対しては符号化）を FAX する。検体は以下の手続きに従い、参加施設から登録番号で符号化された状態で各測定機関へ転送される。

1) 病理スライド

腫瘍組織の解析は切り出しからのタイムラグによるサンプルのばらつきを避けるため、WJOG7112G 試験の症例集積終了後にまとめて解析を行う。症例集積終了確認後、検体送付依頼のメールを WJOG データセンターより送付する。

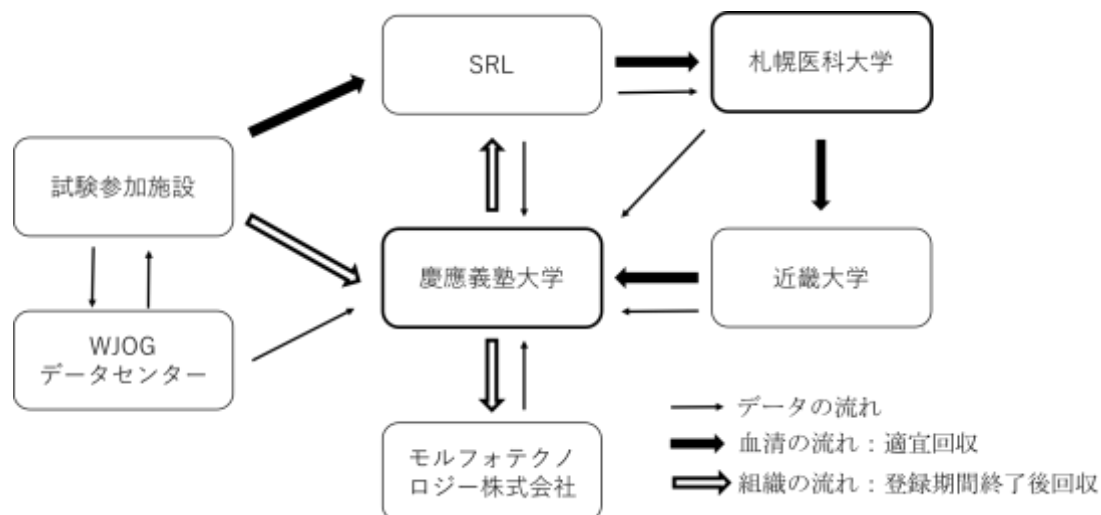
通常の宅急便で割れ物として送付する。その際、標本が破損しないようにスライドグラスケースに入れること。移送にかかる諸費用は WJOG の負担とする。

2) 血清サンプル

本試験への登録時に WJOG データセンターから SRL に登録結果通知を FAX する。SRL は担当医師に電話連絡し、速やかに検体を回収する。その際、専用の依頼用紙に登録番号を記入する。SRL は、専用チューブに納められた2本の検体のうち1本を用いて血清中のHER2蛋白濃度を測定する。SRL は測定機関用の1本と血清 HER2 測定後に残った検体を併せて TR 事務局（札幌医科大学）に転送する。SRL との取引のある施設では SRL 担当者の定期訪問時に回収するため主治医からの連絡は不要。SRL との取引のない施設では、担当医師より SRL（担当営業所）もしくは TR 事務局に連絡し検体回収を依頼する。

3) データ・サンプルの流れ

本研究におけるデータ・サンプルの流れを下図に示す。



1. データ：SRL で測定された血清 HER2 の結果に関しては TR 事務局（札幌医科大学）へ送られる。札幌医科大学でまとめられたデータ、および各測定機関で測定された結果に関しては、慶應義塾大学へ送付され、WJOG データセンターから提供される臨床データと統合して統計解析を行う。
2. 組織検体：各参加施設より慶應義塾大学へ送付され、慶應義塾大学から HER2 の免疫染色、FISH 測定用の一次治療 PD 後の組織は SRL へ、その他の測定項目はモルフォテクノロジー株式会社へ検体を送付する。
3. 血清検体：SRL は1本の専用チューブで測定し、測定機関用の1本および残検体を TR 事務局

に転送する。札幌医科大学にてサンプルを管理し、測定時期にサンプルをまとめて測定施設である近畿大学へ転送する。近畿大学にて cell-free DNA 抽出、血清 NRG1 測定後、慶應義塾大学へ血清 HGF 測定用検体 (120 μ L/sample) を転送する。残余検体に関しては近畿大学で保存される。

10-5-4. 検体に関する連絡先

須河 恭敬
慶應義塾大学消化器内科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL: 03-3353-3790
FAX: 03-5363-6247
E-mail: sukawa@keio.jp

10-6. 検体の保管・廃棄

<組織>

染色済み検体および測定後に未使用のまま残った病理スライドに関しては各測定機関より慶應義塾大学へ送付され、慶應義塾大学にて本試験の最終解析より最低 3 年保管される。検体保管責任者を慶應義塾大学消化器内科須河恭敬とする。保管期間を過ぎた検体は破棄される。

<血清>

検体保管場所は、登録期間中は札幌医科大学とする。検体は-80℃ディープフリーザーに保管する。保管場所のセキュリティは施設の入り口、および研究室の入り口のロックにより保たれる。検体保管責任者を札幌医科大学内科学第一講座 能正勝彦とする。

一部検体が SRL での測定に利用されるが、測定終了後に残った検体は測定機関用の検体と併せて札幌医科大学へ転送される。したがって SRL では各施設から検体を回収後、札幌医科大学へ検体を転送するまでの期間の保管となる。登録期間終了後血清検体は近畿大学へ転送される。近畿大学へ転送された検体の一部は、慶應義塾大学へ転送される。近畿大学、慶應義塾大学における検体の保管期間は本試験の最終解析より 3 年とする。

検体の破棄は、検体等提供患者より同意の撤回があった場合、登録番号（符号化番号）が（ラベルやコンピューターの異常などにより）認識できなくなった場合、検体の取り違え・混入が起こった場合、その他研究者が破棄の必要性を認めた場合に行なわれる。

検体の破棄の際は、ラベルの登録番号（符号化番号）を消去する。同意の撤回等により破棄すべき検体が、各施設に保管されている場合には、各施設において担当医師が破棄する。

<*バイオバンク参加可能な施設のみ>

バイオバンク登録に同意が得られた症例では、血液検体および腫瘍組織の余剰検体は検体管理表と共に WJOG TR-BB (Translational Research and Bio Bank) に保管される。保管期間は 10 年とする。保管期間を過ぎた検体は、特に理由のない限り、匿名化されたまま廃棄される。保管場所のセキュリティは研究棟の入り口、常時ロックされた研究室のドア、ディープフリーザーの鍵で 3 重に保護される。試料保存責任者は近畿大学ライフサイエンス研究所ゲノムセンター西尾和人とする。患者より同意の撤回があった場合、匿名化番号がラベルやコンピューターの異常などにより認識できなくなった場合、試料の取り違いや混入が起きるか、またはそれが強く疑われる場合、その他研究者が廃棄の必要性を認めた場合には匿名化番号を削除した上で近畿大学の規定に従って適切に廃

棄する。最終解析より 10 年の保管期間が過ぎた検体には、特に理由の無い限り廃棄される。

10-7. データの管理

症例報告書（背景、治療経過等）、符号化対応表（登録番号と各施設 ID の対応表）を WJOG データセンターに保管する。検体保管表（登録番号、検体採取日時、採取条件、保管場所など記載）を札幌医科大学第一内科講座および慶應義塾大学消化器内科にて保管する。

10-7-1. WJOG データセンターの役割

WJOG データセンターは、WJOG7112G に登録受付可能かつ、TR 研究に参加できる施設に対して、予め採血管、保存チューブ、2 種の依頼用紙（測定用、保存用）を SRL を通じて 3 検体分届ける。SRL および測定機関には符号化した「WJOG7112G 登録結果通知」を FAX する。

10-7-2. 測定機関の役割

札幌医科大学第一内科教室では TR 事務局として血清検体を回収・管理し、測定開始時期に測定機関へ検体を転送する。

各測定項目については下記の機関で測定されるものとする。

SRL：血清 HER2、組織 HER2 免疫染色、FISH

近畿大学医学部内科学部門腫瘍内科：血清 NRG1、cell-free DNA を用いた HER2 遺伝子増幅解析
株式会社モルフォテクノロジー：組織 HER3、NRG1、C-met 免疫染色

慶應義塾大学消化器内科：血清 HGF

10-8. 測定結果の開示

本 TR 研究は胃癌における治療効果予測、予後予測に関する探索的研究であり、得られる情報の再現性はさらなる臨床試験を通じて評価されるべきである。すなわち得られた結果の精度や確実性の点において、提供者に還元する情報としては未完成である。従って、提供者に測定結果を開示しない。

10-9. 検体提供に対する同意の撤回

患者は自らが与えた同意について、随時、不利益を受けることなく撤回することができる。TR 研究事務局は提供者から同意の撤回があった場合には、10-6 の記載に従い、当該患者に関わる検体や測定結果を廃棄する。ただし、すでに結果が公表されている場合には、測定結果については廃棄しなくてもよい。

10-10. 測定結果の解析方法

統計解析は TR 研究事務局とは独立に統計解析責任者が実施する。個々のバイオマーカー、臨床病理学的なパラメーターの無増悪生存期間ならびに全生存期間との関連を Cox 比例ハザードモデルを用いて評価する。個々のバイオマーカー、臨床病理学的なパラメーター、奏効割合（CR+PR の FAS 中の割合）、病勢制御割合（CR+PR+SD の FAS 中の割合）との関連をロジスティックモデル等を用いて評価する。副次的に、データに基づきカットオフ値を探索する。最小の p 値が得られるカットオフ値をデータに基づく最適カットオフ値とする。この際に多重性が生じるため、クロス＝バリデーション法を用いて調整 p 値を算出する

10-11. WJOG7212GTR 登録症例におけるデータ利用について

HER2 陽性胃癌の一次治療における S-1+CDDP 療法の有効性をみる WJOG7212G 試験に登録された症例が、一次治療 PD 後に本試験へ登録されることが予想される。付随研究として計画されている WJOG7212GTR にて本試験と同項目の血清マーカーを検討する予定である。WJOG7212GTR では PD 時点での血清マーカーを測定することになっており、これは本試験の血清採取のポイントは同じものになる。そのため WJOG7212GTR に登録され PD 時の血清が採取可能であった症例に関しては、データ利用の同意を得た上で WJOG7212GTR のデータを利用することとし、本試験で改めて血清採取を行わないこととする。

10-12. 余剰検体の二次利用について

< *バイオバンク登録可能な施設のみ >

バイオバンクへの登録の同意が得られた症例では WJOG のバイオバンクである WJOG TR-BB へ登録し検体を保管、二次利用する。バイオバンク登録検体の本プロトコル外の利用は(1)研究プロトコルが WJOG で承認され、かつ検体提供施設の倫理審査委員会などで承認されていること(2)生殖細胞系の遺伝子解析は行わないように制限する。

10-13. 再同意および再同意取得困難症例に対する対応

本研究はプロトコル ver. 1.30 にて測定項目および測定施設の変更を行っている。そのため、ver. 1.30 の承認が得られた施設においては ver. 1.20 以前の内容で同意を得ていた症例に関して、再同意取得可能な症例については順次再同意を取得する必要がある。ただし、本試験では試験対象集団の特徴から ver.1.30 が承認された時点で多くの症例が死亡などにより再同意取得困難となることが想定される。ver. 1.30 における測定項目の変更に関しては当初の研究目的から逸脱しておらず、生殖細胞系列の遺伝子変異を調べるような項目も含まれていないため、原則として再同意は必要としない。ただし、各施設において倫理委員会が必要と判断した場合には、施設の方針に従い、遺族に対するオプトアウトなどによる対応を行う。

< *バイオバンク登録可能な施設のみ >

余剰検体の二次利用を目的とした WJOG-BB へのサンプル登録に関しては、本研究とは異なる目的で使用される可能性があり、原則として再同意が得られた症例のサンプルを WJOG-BB へ登録するものとする。

11. 試験報告

11-1. 登録番号

患者の識別には、WJOGにて登録時に付与された登録番号を用いる。

11-2. 症例報告書

施設代表医師および試験担当医師等は、症例報告書を試験実施計画書の規定に従い作成し、記名押印または署名の上、WJOGに提出する。

11-2-1. 症例報告書の種類

- 1) 登録時記録用紙
- 2) 治療経過記録用紙
治療記録
臨床所見
臨床検査
併用・支持療法
- 3) 治療終了報告用紙
- 4) 画像検査記録用紙
- 5) 追跡調査用紙

11-2-2. 症例報告書の記載

- 1) 施設代表医師又は試験担当医師等は、症例報告書を作成し所定の欄に記名押印又は署名の上、WJOGに提出しその写しを保管する。
- 2) 施設代表医師は、WJOGに提出する症例報告書が正確、完全で、読みやすく、提出期限が適切であること、および患者の識別に登録番号を用いていることを保証する。
- 3) 症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。
原資料と何らかの矛盾がある場合には、施設代表医師又は試験担当医師等はその理由を説明する記録を作成してWJOGに提出し、その写しを保存する。
- 4) 施設代表医師又は試験担当医師等は、症例報告書のいかなる変更又は修正にも日付の記入および署名をし、重大な変更又は修正については説明を記す。
また、変更又は修正は当初の記載内容を不明瞭にするものであってはならない。
- 5) 施設代表医師又は試験担当医師等は、症例報告書の変更および修正の記録をWJOGに提出し、その写しを保管する。

11-3. 症例報告書の回収方法

症例報告書の回収は、原則として郵送によるものとする。

11-4. 症例報告書の提出期限

- 1) 登録時記録用紙： 登録後 21 日以内
- 2) 治療経過記録用紙： 各用紙の最終治療日から 2 週間以内
- 3) 治療終了報告用紙： プロトコール治療終了から 2 週間以内
- 4) 腫瘍縮小効果報告用紙： 効果判定から 2 週間以内
- 5) 追跡調査用紙： WJOG が指定する提出日まで

12. 倫理的事項

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(2008年10月、ソウル改訂版)、および臨床研究に関する倫理指針(平成15年厚生労働省告示第255号、平成16年12月28日全部改正、平成20年7月31日全部改正)に従って本試験を実施する。

また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

12-1. 患者のプライバシーの保護

患者の氏名は参加施設から WJOG へ知らされることはない。

患者の同定や照会は、登録時に発行される患者識別コード、イニシャル、性別、生年月日等を用いて行われ、患者名など、第三者が患者を容易に識別できる情報が WJOG データベースに登録されることはない。

※患者識別コード・・・患者識別コードとは、施設が患者情報を外部に提供する際に使用している番号(符号)のことをいう。カルテ番号も含まれる。

12-2. 同意の取得

試験担当医師は、患者の登録の前に、施設審査機関の承認を得た同意説明文書を用いて 11-3 の項目の十分な説明を行う。また、患者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。

患者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、患者本人の自由意思による試験参加の同意を文書により取得する。

担当医師は、記名押印又は署名し、日付を記入された同意書の写しを患者に速やかに手渡す。

同意書の原本は適切に保管する。

12-3. 同意説明文書による患者への説明事項

- 1) はじめに
- 2) 病気について
- 3) 病気の治療法について
- 4) 目的
- 5) 内容
- 6) 参加する予定の患者さんの人数
- 7) 参加することによる利益と不利益
- 8) 他の治療法
- 9) 参加の同意と撤回

- 10) 中止について
- 11) 倫理面について
- 12) 直接閲覧およびデータの二次利用
- 13) プライバシーの保護
- 14) 知的財産権
- 15) 運営費用
- 16) 利益相反
- 17) 費用負担と補償
- 18) 健康被害が発生した場合
- 19) 質問の自由
- 20) 守っていただきたいこと
- 21) 問合せ窓口
- 22) 文書による同意

12-4. 同意説明文書および同意書の作成と改訂

各参加施設の施設代表医師は、WJOG 同意説明文書雛型および同意書雛型を参考に、施設版の同意説明文書および同意書を作成する。

12-5. 施設審査機関の承認

本試験の参加に際しては、本試験実施計画書および患者への同意説明文書、同意書が各施設審査機関で承認されなければならない。

承認が得られた場合、承認文書の原本は施設にて適切に保管し、その写しを WJOG へ送付する。WJOG は、承認文書の写しを研究事務局に送付する。研究事務局はその写しを適切に保管する。

12-6. 施設審査機関承認の更新

原則として、本試験承認の更新については、各施設の定めるところに従う。

更新した場合は、承認文書の写しを WJOG へ送付する。

文書受領後は、研究事務局にて承認文書の写しを保管する。

12-7. 患者の健康被害に対する責任および補償

施設代表医師あるいは試験担当医師、実施施設は、本試験の実施に起因して患者に何らかの健康被害が発生した場合は、治療その他必要な措置を行うこととする。

試験期間中の観察・検査・使用薬剤等は患者の健康保険が適用される。また、健康被害に対するその他必要な措置も患者の健康保険が適用される。

13. モニタリングと監査

13-1. モニタリング

研究事務局は、WJOG の協力のもと、試験の進捗状況を把握し、回収された症例報告書を閲覧することで、各施設の試験実施計画遵守状況を把握する。

また、WJOG は、試験が安全に、かつ試験実施計画遵守で実施されているかを確認する目的で、モニタリングの定期報告を行う。

13-2. モニタリングの報告

本試験の進捗状況、登録適格性、安全性、不具合等は、WJOG モニタリング定期報告として施設代表医師に配布する。

13-3. 監査 (WJOG 施設調査)

本試験の質の確保を目的として、WJOG 施設調査委員会による調査を行った場合、各施設は、調査に協力し、その要求に応じて試験に関する記録（カルテ、同意書、画像、施設審査機関承認書類等）を直接閲覧に供するものとする。

WJOG 施設調査実施報告は、文書にて理事長並びに施設長に提出され、理事会にて報告される。

14. 試験の品質管理および品質保証

14-1. データの品質管理

本試験の実施およびデータの安全性、正確性、信頼性を確保するため、WJOG は WJOG 標準手順書に従い、本試験の品質管理を実施し、その管理記録を記録・保存する。

14-2. データの品質保証

本試験の品質は、13 および 14-1 で得られる情報内で、これを保証する。

14-3. 記録の閲覧

施設代表医師および実施施設は、WJOG のモニタリングおよび監査時に原資料等の全ての試験関連記録を直接閲覧に供する。

14-4. データの取扱いおよび記録の保存

14-4-1. 症例報告書およびデータの取扱い

試験実施施設および WJOG は、本試験に係る文書または記録、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。

14-4-2. 記録の保存

試験実施施設および WJOG は、本試験に係る文書または記録、あるいはその写しの保管に関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。以下に定める期日まで保管する。

1) 試験実施施設

試験の中止又は終了後3年が経過した日まで保管する。
保管責任者は、施設代表医師とする。

2) WJOG

試験の中止又は終了後3年が経過した日まで保管する。
保管責任者は、データセンター長とする。

15. 試験実施に関する変更、中止ならびに終了

15-1. 試験実施計画書の改訂

WJOGは、試験の事務的事項（例：電話番号の変更等文言の修正）以外の試験実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性および試験の評価への影響について、必要に応じ効果安全性評価委員会等と協議した上で改訂を行う。

WJOGは、協議の内容、改訂の有無およびその理由などを文書にて記録し、保管する。

WJOGは、試験実施計画書の改訂した内容を速やかに各施設代表医師に連絡し、各施設で定められた手続きを行う。

なお、試験実施体制、付録、3か月以内の登録期間延長に関する変更は、試験実施計画書の改訂には該当しないこととする。

15-2. 試験実施計画からの逸脱等

各施設の施設代表医師または試験担当医師は、施設代表医師がWJOGとの事前の文書による合意および施設審査機関の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、試験実施計画書からの逸脱を行ってはならない。

ただし、患者の緊急の危険を回避するためのものであるなど医療上やむを得ない場合、この限りではない。

15-3. 試験実施中止および中断

WJOGは、試験自体を中止又は中断する場合には、その旨とその理由の詳細を速やかに施設代表医師に通知する。

なお、中止とは以下のいずれかの理由により、予定より早く試験を終了することを指す。

また、中断とは以下の理由が疑われた場合等に、症例登録を一時的に停止することを指す。

- 1) 本試験の目的が達成されたと判断された場合
- 2) 本試験の目的の達成確立が極めて小さいと判断された場合
- 3) 本試験施行中の情報により、本試験の安全性に問題があると判断された場合
- 4) 本試験以外の情報に基づき、本試験の安全性に問題があると判定された場合
- 5) 本試験以外の情報にもとづき、本試験の意義が否定された場合
- 6) 症例登録の遅延等により、本試験の完遂が困難と判断された場合

中止となった場合の追跡期間及び解析期間は最終登録日を起点として、本実施計画書の記述に従う。

16. 試験終了の報告

本試験終了時は、WJOG より速やかにその旨を施設代表医師に通知する。

17. 試験の費用負担

17-1. 試験運営費用

本試験は WJOG 運営資金および一般社団法人日本癌治療学会のがん臨床試験研究助成プログラムからの助成金により運営される。

17-2. プロトコール治療に必要な費用

本試験は、通常健康保険の範囲内で行われ、試験期間中の観察・検査は患者の健康保険が適用される。

18. 利益相反 (Conflict of Interest : COI) に関する事項

本試験に関わる研究者や WJOG 臨床試験を支援する者の利益相反は以下のように管理する。

1) 施設代表医師あるいは試験担当医師等参加施設での診療において、本試験に関わる者の利益相反については、参加施設の定めるところに従う。

2) 研究実施責任者や研究事務局、グループ代表者、理事長、データセンター長等 本試験に中心的な役割をもって関わる者の利益相反に関しては、WJOG 倫理委員会が管理する。

この他、WJOG の効果安全性評価委員会等の委員や、個々の WJOG 臨床試験に関わる WJOG 事務局スタッフの利益相反に関しても同様に管理する。

19. 試験成果の帰属と結果の公表

19-1. 結果の公表

試験終了後、WJOG の規程に準じ、その成果をまとめ、しかるべき国内外の学会および英文誌に発表する。

19-2. 最終総括報告

最終総括報告は、英文誌に発表した論文をもってこれに換えるものとする。

19-3. データの提供

試験終了後、規制当局の指示・指導もしくは関係企業などの希望により、個人情報を除いた本試験データを有償または無償で提供することがある。

19-4. データの二次利用

本試験で得られたデータを二次利用することが有益であると WJOG が判断した場合は、個人情報の保護に細心の注意を払い、データの二次利用をできる。

19-5. 知的財産権

本試験の実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、試験実行の結果作成したデータベースファ

イルおよびそこから得られる帳票類はWJOGに帰属する。

本試験の施行において特許権などを含む知的財産権が発生した場合は、WJOGと参加施設の間でその寄与度に応じて分配する。

20. 試験計画の事前登録

本試験は、試験実施に先立ち、WJOGが事前にUMIN臨床試験登録システム(UMIN-CTR)に登録する。

21. 試験実施体制

21-0. 試験運営機関

西日本がん研究機構(WJOG)が本試験を運営する。

WJOGは、がんに対する臨床試験の実施および支援を主な目的として医療専門家が中心となって設立された特定非営利活動法人であり、会員からの会費、企業および個人からの寄付ならびに企業からの受託研究による収益を主たる資金源として活動している。

21-1. 試験依頼者

特定非営利活動法人 西日本がん研究機構 West Japan Oncology Group (WJOG)

理事長 中川 和彦

〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町1丁目5番7号 ナンバプラザビル304号

Tel : 06-6633-7400

Fax : 06-6633-7405

21-2. 研究実施責任者

江崎 泰斗

九州がんセンター 消化管・腫瘍内科

住所 〒811-1395 福岡県福岡市南区野多目3丁目1番1号

Tel: 092-541-3231(代)

Fax: 092-551-4585

E-mail: tesaki@nk-cc.go.jp

21-3. 研究事務局 (実施計画書内容に関する問合せ先)

牧山 明資

九州病院 血液・腫瘍内科

〒806-8501

福岡県北九州市八幡西区幸神1-7-36-403

Tel: 093-641-5111(代)

Fax: 093-642-1868

E-mail: makiyama20@hotmail.com

21-4. TR研究事務局 (TRに関する問合せ先)

須河 恭敬

慶應義塾大学消化器内科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

TEL: 03-3353-3790

FAX: 03-5363-6247

E-mail: sukawa@keio.jp

21-5. 検体保管ならびに測定施設

【血清測定開始前保管】

札幌医科大学 第一内科

〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目291番地

TEL: 011-611-2111(代)、FAX: 011-611-2282

能正 勝彦 (検体保管責任者)

【血清測定: HGF, 組織保管】

慶應義塾大学消化器内科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

TEL: 03-3353-3790、FAX: 03-5363-6247

須河 恭敬 (測定責任者, 検体保管責任者)

【血清測定: NRG1, HER2 遺伝子増幅】

〒589-8511 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

大阪府大阪狭山市大野東377-2

TEL: 072-366-0221

鶴谷 純司 (測定責任者)

【血清測定: HER2, 組織免疫染色・FISH: HER2】

株式会社エスアールエル

東京都八王子市小宮町5-1

免疫化学部

TEL: 042-648-4055

板橋 光春 (測定責任者)

株式会社エスアールエル

東京都新宿区西新宿二丁目1番1号

特販営業部

TEL: 03-6279-0953

栗生 健男 (検体転送責任者)

【組織免疫染色: HER3, NRG1, C-met】

株式会社モルフォテクノロジー

北海道札幌市東区北35条東15丁目1-17

TEL: 011-688-7156

船山 貴智 (測定責任者)

21-6. 審査責任者

プロトコル審査委員長	武田 晃司	大阪市立総合医療センター
副委員長	室 圭	愛知県がんセンター中央病院
副委員長	青儀 健二郎	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター

WJOG7112G プロトコール審査委員

浜本 康夫 慶應義塾大学(Primary Reviewer)
設楽 紘平 国立がん研究センター東病院
仁科 智裕 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター
西村 尚志 京都桂病院
細川 歩 富山大学附属病院
増田 慎三 大阪医療センター

21-7. 登録および問合せ先

WJOG データセンター

Tel : 06-6633-7400

Fax : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間：月～金 9時～17時（祝祭日，年末年始 12/29-1/3 を除く）

データセンター責任者： 中村 慎一郎

21-8. 施設調査責任者

多田 弘人 沖縄徳州会吹田病院

21-9. 統計解析責任者

山中 竹春 横浜市立大学大学院医学研究科臨床統計学

21-10. 安全性評価責任者

工藤 新三 大阪社会医療センター附属病院

WJOG 効果安全性評価委員一覧は別添とする。

21-11. 倫理責任者

福岡 正博 和泉市立病院

21-12. 実施施設および施設代表医師名

症例登録終了までの期間、毎月、最新の情報が記載された一覧を WJOG より施設代表医師に報告する。

22. 文献

1. 日本胃癌学会／編. 胃癌治療ガイドライン 医師用【第3版】:2010.
2. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. Ann Oncol. 2008; 19:1523-29.
3. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology. 2008; 52: 797-805.

4. Tanner M, Hollmen M, Junntila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol.* 2005; 16: 273-8.
5. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376: 687-97.
6. 厚生労働省ホームページ: 平成 19 年人口動態統計月報年計(概数)の概況. Available from: URL:<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai07/index.html>.
7. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1063-1069.
8. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 215-222.
9. Minckwitz G, Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1999-2006.
10. 日本乳癌学会／編. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン ①薬物療法 2010 年度版: 2010.
11. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358: 36-46.
12. Van Cutsem E, Moiseyenko EM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4991-4997.
13. Kang JH, Lee SI, Lim do H, et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 1513-8.
14. T. Arai, T. Hamaguchi, K. Shirao, et al. Weekly paclitaxel in patients with heavily treated advanced gastric cancer. *Proc ASCO* 2003. #1291.
15. Hironaka S, Zenda S, Boku N, et al. Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2006; 9: 14-8.
16. Takiuchi H, Fukuda H, Boku N, et al. Randomized phase II study of best-available 5-fluorouracil (5-FU) versus weekly paclitaxel in gastric cancer (GC) with peritoneal metastasis (PM) refractory to 5-FU-containing regimens (JCOG0407). *J Clin Oncol.* 28: 15s, 2010(suppl: abstr 4052).
17. Satoh T, Bang Y, Wang J, et al. Interim safety analysis from TYTAN: A phase III Asian study of lapatinib in combination with paclitaxel as second-line therapy in gastric cancer. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl: abstr 4057)
18. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1124-30..
19. 日本胃癌学会／編. 胃癌取り扱い規約【第 14 版】:2010.
20. Maurizio Scaltriti et al, Expression of p95HER2, a Truncated Form of the HER2 Receptor, and Response to Anti - HER2 Therapies in Breast Cancer, *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 628 – 38
21. Peter Nagy, Decreased Accessibility and Lack of Activation of ErbB2 in JIMT-1, a Herceptin-Resistant, MUC4-Expressing Breast Cancer Cell Line, *Cancer Res* 2005; 65:

- (2). January 15, 2005
22. Berns K, Horlings HM, Hennessy BT et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell* 2007; 12: 395–402.
 23. Nagata Y, Lan KH, Zhou X et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004; 6: 117–127.
 24. Yuhong LU et al, MOLECULAR MECHANISMS UNDERLYING IGF-I-INDUCED ATTENUATION OF THE GROWTH-INHIBITORY ACTIVITY OF TRASTUZUMAB (HERCEPTIN) ON SKBR3 BREAST CANCER CELLS, *Int. J. Cancer*: 108, 334–341 (2004)
 25. David L et al, Met Receptor Contributes to Trastuzumab Resistance of Her2-Overexpressing Breast Cancer Cells, *Cancer Res* 2008; 68: (5). March 1, 2008
 26. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004; 304: 554.
 27. Y.Kataoka et al, Association between gain-of-function mutations in PIK3CA and resistance to HER2-targeted agents in HER2-amplified breast cancer cell lines, *Annals of Oncology* 21: 255–262, 2010
 28. Eichhorn PJ, Gili M, Scaltriti M et al. Phosphatidylinositol 3-kinase hyperactivation results in lapatinib resistance that is reversed by the mTOR/ phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor NVP-BE235. *Cancer Res* 2008; 68: 9221–9230.
 29. Wolfgang J et al : Monitoring of Serum Her-2/neu Predicts Response and Progression-Free Survival to Trastuzumab-Based Treatment in Patients with Metastatic Breast Cancer, *Clin Cancer Res* 2004;10:1618-1624
 30. Sian Lennon et al : Utility of Serum HER2 Extracellular Domain Assessment in Clinical Decision Making: Pooled Analysis of Four Trials of Trastuzumab in Metastatic Breast Cancer, *J Clin Oncol* 27:1685-1693
 31. Phillip C.C. Liu et al : Identification of ADAM10 as a Major Source of HER2 Ectodomain Sheddase Activity in HER2 Overexpressing Breast Cancer Cells, *Cancer Biology & Therapy* 5:6, 657-664, June 2006
 32. Miguel A et al : Trastuzumab (Herceptin), a Humanized Anti-HER2 Receptor Monoclonal Antibody, Inhibits Basal and Activated HER2 Ectodomain Cleavage in Breast Cancer Cells, *Cancer Res* 2001;61:4744-4749
 33. Agus, D.B., Akita, R.W., Fox, W.D., Lewis, G.D., Higgins, B., Pisacane, P.I., Lofgren, J.A., Tindell, C., Evans, D.P., Maiese, K., et al. (2002). Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell* 2, 127–137.
 34. Ritter CA, Perez-Torres M, Rinehart C, Guix M, Dugger T, EngelmaJA, et al. Human breast cancer cells selected for resistance to trastuzumab in vivo overexpress epidermal growth factor receptor and ErbB ligands and remain dependent on the ErbB receptor network. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 4909–19 .
 35. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al : Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 28 : 1138-1144, 2010
 36. Shinya Ueda, Shuichi Hironaka, Hirofumi Yasui, et al. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial. *Proc ASCO* 2012. #4002.

23. 実施計画書改訂履歴

2011年02月19日 (コンセプト) 消化器委員会提出
2011年04月02日 (コンセプト) 消化器委員会 プロトコール審査委員会提出承認
2011年11月08日 (コンセプト) プロトコール審査委員会 理事会提出承認
2012年01月07日 (コンセプト) 理事会承認
2012年06月13日 (実施計画書および関連書類) 消化器委員会提出、プロトコール審査委員会提出承認
2012年07月31日 (実施計画書および関連書類) プロトコール審査委員会 理事会提出承認
2012年09月28日 (実施計画書および関連書類) 倫理委員会承認
2012年10月20日 (実施計画書および関連書類) 理事会承認(ver. 1.00)
2012年12月22日 (実施計画書) 理事会承認(ver. 1.10)
2013年12月08日 (実施計画書) 理事会承認(ver. 1.20)

参考資料

HER2 検査を自施設で実施する際の留意点

1. HER2 検査における理想的な検体

可能な限り、以下の検体を用いて HER2 検査を行う。(HER2 検査ガイド 胃癌編[34]より)

【検討対象となる胃癌組織】

胃癌の原発巣または転移巣の組織が検討対象となる（切除標本および生検標本）。

ホルマリン固定パラフィン包埋組織から未染薄切切片を作製し、シランコートスライド（あるいは APS コート）またはニューシランコートスライド（あるいは MAS コート）にのせたもの。

【過去の検体】

再発胃癌では転移巣の新たな組織採取が困難な場合がある。そのような場合は過去の手術もしくは内視鏡生検による原発巣の組織ブロックが検討対象となる。

また、6 週より長く保管した未染標本は使用せず、新たに薄切を実施し染色に供する。

【組織標本の準備と選択】

理想的には、以下の条件で作製されたホルマリン固定パラフィン包埋組織ブロックが望ましい。

－推奨固定液：10%中性緩衝ホルマリン

－推奨固定時間：切除標本；6 時間以上 48 時間程度

：生検標本；検体の大きさに準ずる

（固定液の浸透は、標準的には 1 mm/hr と報告されている）

－薄切後の未染色スライドの放置を避ける（6 週間以内）

組織ブロックの選択は日本病理学会認定病理専門医が行い、浸潤部分を含んだブロックを HE 染色で選び、その隣接の組織切片を作製する。切片の厚さは IHC 法ならびに FISH 法ともに 4 μm が最適である。

FISH 法の際には試薬を有効に使用するために、あらかじめ鏡検にて癌の部分や、可能なら免疫染色で陽性の部分を選び、10 mm×10 mm 程度の面積に組織切片をトリミングしてから行うことも選択肢とする。

過去の種々の条件で作製された標本では FISH 法検査をする場合、その条件によっては必ずしもすべての標本で FISH 法検査が可能であるとは限らないことも理解しておくべきである。

2. 各施設での IHC 法判定手順

IHC 法の判定基準[34]

胃癌における判定方法は乳癌の場合と同様、細胞質における反応は判定の対象外とし、細胞膜における染色性およびその染色強度によって判定する。5 個以上の癌細胞のクラスターが確認されれば陽性とする。

染色強度 スコア	切除標本の染色パターン	生検標本の染色パターン	HER2 過剰発 現判定
0	細胞膜に陽性染色なし、あるいは細胞膜の陽性染色がある癌細胞が一切片に 10%未満である。	陽性染色なし、あるいは細胞膜の陽性染色がある癌細胞なし。	陰性
1+	弱/ほとんど識別できないほどかすかな細胞膜の染色がある癌細胞が一切片に 10%以上認められる。癌細胞は細胞膜のみが部分的に染色されている	癌細胞の染色割合に関係なく、弱/ほとんど識別できないほどかすかな細胞膜の陽性染色がある癌細胞クラスター（集塊）*が 1 つ以上あり。	陰性
2+	弱～中程度の完全な側方あるいは側方・基底膜側の細胞膜の陽性染色がある癌細胞が一切片に 10 % 以上認められる。	癌細胞の染色割合に関係なく、弱～中程度の完全な側方あるいは側方・基底膜側の細胞膜の陽性染色がある癌細胞クラスター（集塊）*が 1 つ以上あり。	境界域 (Equivocal)
3+	強い完全な側方あるいは側方・基底膜側の細胞膜の陽性染色がある癌細胞が一切片に 10%以上認められる。全周性に認められない場合もある	癌細胞の染色割合に関係なく、強い完全な側方あるいは側方・基底膜側の細胞膜の陽性染色がある癌細胞クラスター（集塊）*が 1 つ以上あり。	陽性

*5 個以上の癌細胞の集塊と定義される

3. 各施設での FISH 法判定手順

FISH 法手順：

本試験では IHC 法にて染色スコア 2+ の症例のみを対象とする。コントロールスライドを必ず入れ、診断キットの説明書に記載された手順に厳密に従う。

判定手順と判定基準[34]：

- (1) あらかじめ結果の判明している標本を参照し、切片上の壊死のない癌細胞の多い部分を選んで計測する。核が重なった部分での計測は避ける。
- (2) シグナルが近接している場合や、シグナルの大小などの計測に関する問題については添付文書を参照する。
- (3) HER2/CEP17 が 1.8 以上 2.2 以下 (equivocal) の時は、さらに 20 個の癌細胞で計測し 40 個で合わせて判定することが望ましい。
- (4) 判定は細胞同定能力を有する観察者が行う。可能であれば複数の観察者で行い、不一致の場合は再検討することが望ましい。また、組織形態をベースとした検査であるので、判定は日本病理学会認定病理専門医によるダブルチェックを行うことが推奨される。

判定	内容
HER2 増幅陽性 (FISH 法陽性)	HER2 シグナル総数/CEP17 シグナル総数 ≥ 2.0
HER2 増幅陰性 (FISH 法陰性)	HER2 シグナル総数/CEP17 シグナル総数 < 2.0