

West Japan Oncology Group
西日本がん研究機構

[WJOG18824G]

[切除不能胃・食道胃接合部腺癌間質における Caveolin-1 の発現状況とナブパ
クリタキセル＋ラムシルマブ療法の有効性に関する後方視的検討]
[A retrospective study of stromal Caveolin-1 expression and efficacy of
Nanoparticle albumin-bound paclitaxel plus Ramucirumab therapy for
unresectable advanced gastric/esophagogastric junction adenocarcinoma
(CAPPUCCINO study)]

【WJOG 理事長】

山本 信之 和歌山県立医科大学附属病院 呼吸器内科・腫瘍内科

【グループ代表者】

室 圭 愛知県がんセンター 薬物療法部

【研究代表者】

氏名： 平田 賢郎

施設名 慶應義塾大学病院

住所：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

Tel: 03-5363-3288 (代表: 03-3353-1211, 内線: 67323)

Fax: 03-5363-3288

E-mail: kenro@keio.jp

【研究事務局】

氏名： 宗 英一郎

施設名 慶應義塾大学病院

住所：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

Tel: 03-5363-3288 (代表: 03-3353-1211, 内線: 67303)

Fax: 03-5363-3288

E-mail: eiichiroso@keio.jp

プロトコール作成履歴

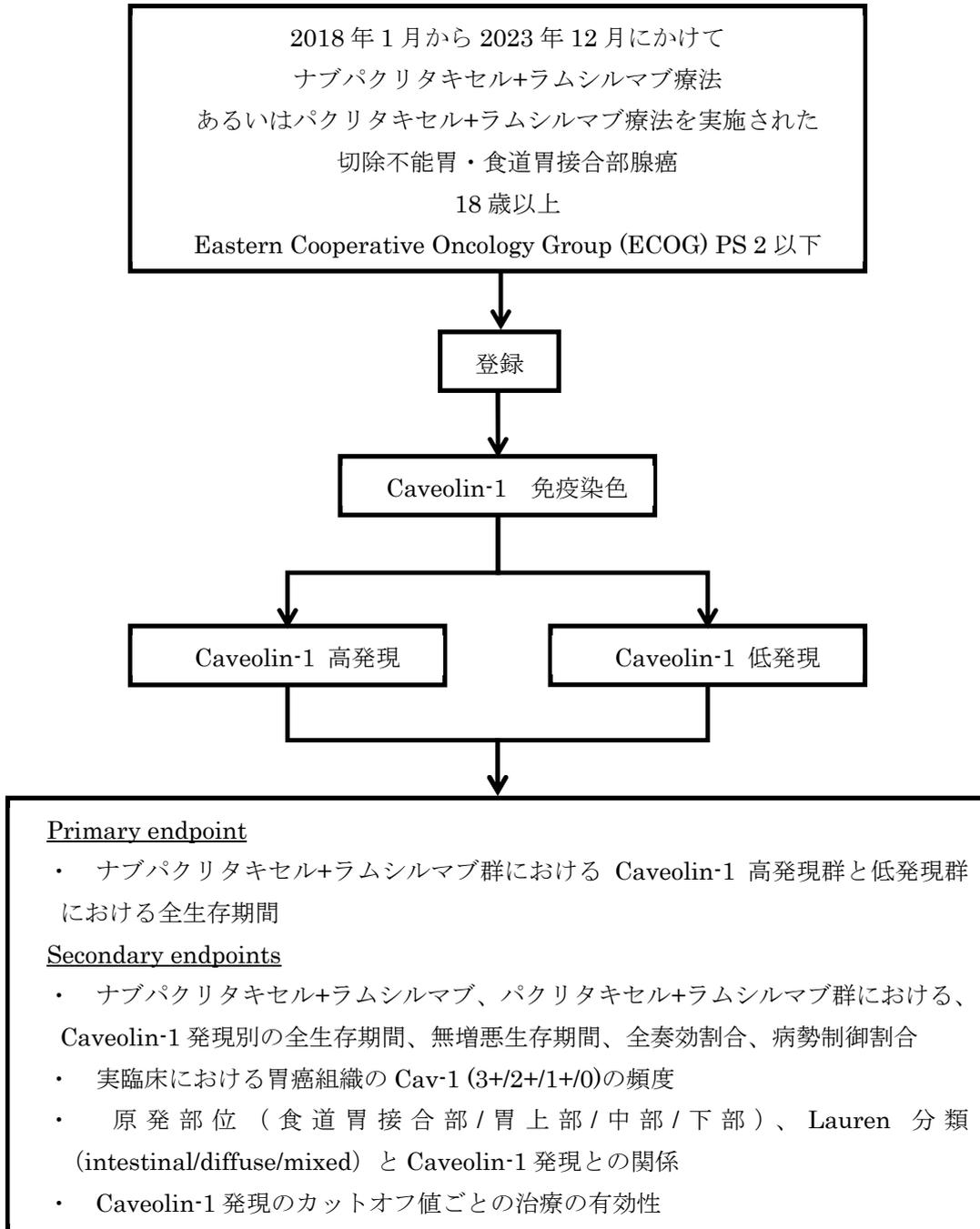
2024年10月29日 常任理事会承認 (ver. 1.10)

(プロトコール改訂履歴は最終頁に記載)

UMIN ID : UMIN000055721

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

実地臨床における切除不能胃・食道胃接合部腺癌間質の Cav-1 の発現状況と

nab-PTX+RAM 療法の有効性の関連について明らかにすることを目的とする。

Primary endpoint

- ・ nab-PTX+RAM 群における Cav-1 高発現群 (3+)と低発現群 (3+未満)における全生存期間 (OS)

Secondary endpoints

- ・ nab-PTX+RAM、パクリタキセル (PTX)+RAM 群における、Cav-1 発現別の全生存期間、無増悪生存期間 (PFS)、客観的奏効割合 (ORR)、病勢制御割合 (DCR)
- ・ 実臨床における胃癌組織の Cav-1 (3+/2+/1+/0)の頻度
- ・ 原発部位 (食道胃接合部/胃上部/中部/下部)、Lauren 分類 (intestinal/diffuse/mixed) と Cav-1 発現との関係
- ・ Cav-1 発現のカットオフ値ごとの治療の有効性

0.3. 対象

2018 年 1 月から 2023 年 12 月にかけて nab-PTX+RAM 療法あるいは PTX+RAM 療法が開始された切除不能胃・食道胃接合部腺癌患者のうち、18 歳以上、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 2 以下の症例。緩和的化学療法開始前の胃癌病理組織の未染色スライドを提供可能である症例を対象とする。

0.4. 方法

本研究では、切除不能胃・食道胃接合部腺癌に対して nab-PTX+RAM 療法あるいは PTX+RAM 療法を実施した症例を後方視的に多施設で収集し、病理組織検体における Cav-1 の免疫染色を行う。発現スコアごとの治療の有効性、患者背景との比較・解析を行う。また P-SELECT 試験で確認された Cav-1 のカットオフ値に関する再検討を行う。

<適格基準>

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 本研究への参加に同意の得られた症例。

[※ただし、死亡や転居により医療機関が有効な連絡先を有していない等の理由により、当該研究対象者等と連絡を取ることが困難な場合には、本研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を WJOG ホームページ内及び、各研究参加施設のホームページ等に公開して、研究対象者が当該試料等の利用を拒否できる機会を保障する (適切にオプトアウトを行う) ことにより、当該試料等を利用することができるものとする。本措置は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫

理指針」を遵守するものである。]

- 2) 組織学的に胃または食道胃接合部原発の腺癌と診断されている。
- 3) 切除不能または再発である。
- 4) nab-PTX+RAM 療法または PTX+RAM 療法開始時の年齢が 18 歳以上である。
- 5) nab-PTX+RAM 療法または PTX+RAM 療法開始時の ECOG Performance status (PS)0、1、2 である。
- 6) 2018 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日の間に nab-PTX+RAM 療法または PTX+RAM 療法を開始された。
- 7) 初回化学療法前の診断時に得られた内視鏡下生検組織あるいは手術検体の胃癌病理組織のスライドを提供可能である。

<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) nab-PTX+RAM 療法あるいは PTX+RAM 療法開始時、活動性の重複がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 3 年以内の異時性重複がん/多発がん)。ただし、局所治療により治癒可能と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない。
- 2) nab-PTX+RAM 療法あるいは PTX+RAM 療法開始前に緩和的化学療法としてタキサン系薬剤の使用歴がある(術後補助化学療法としてのタキサン系薬剤の使用歴は許容する)。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数： nab-PTX+RAM 療法 500 例、PTX+RAM 療法 500 例
研究期間： 1 年 6 か月
登録期間： 6 か月
解析期間： 登録終了後 1 年

0.6. 連絡先

試験内容に関する連絡先

研究事務局

氏名： 宗 英一郎

施設名 慶應義塾大学 病院内科学教室 (消化器)

住所：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

Tel : 03-5363-3288 (代表: 03-3353-1211, 内線: 67303)

Fax : 03-3353-6247

E-mail : wjog18824g@gmail.com

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)

0.7. 試験運営費用

慶應義塾大学医学部内科学教室 (消化器)、慶應義塾大学病院腫瘍センターの教室費及び、WJOG データセンターの内部資金で賄う。本研究に対する特定の資金援助は受けていない。

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	3
0.4. 方法	3
0.5. 予定登録数と研究期間	4
0.6. 連絡先	4
0.7. 試験運営費用	5
1. 目的	10
2. 背景と研究計画の根拠	10
2.1. 対象	10
2.1.1. 対象疾患	10
2.1.2. 対象集団	11
2.1.3. 対象集団選択の根拠	11
2.2. 対象に対する標準治療	12
2.2.1. 切除不能胃・食道胃接合部腺癌に対する標準治療	12
2.2.2. nab-PTX+RAM 療法の位置づけ	13
2.2.3. Caveolin-1 と nab-PTX について	14
2.3. 研究デザイン	17
2.3.1. 本研究の臨床的仮説と研究デザイン	17
2.3.2. 本研究の意義	18
2.3.3. エンドポイントの設定根拠	18
2.3.4. 登録数設定根拠	19
2.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	20
2.5. 予定登録数と研究期間	20
3. 本試験で用いる基準および定義	21
3.1. 期間の定義	21
3.2. 病理診断の定義	21
3.3. 原発巣占拠部位の定義	21
3.3.1. 食道胃接合部領域	21
3.3.2. 胃領域	21
3.4. 生存期間・治療効果の定義	22
3.5. 本研究における胃癌間質における Cav-1 の発現レベルの定義	22
3.6. その他の用語の定義	23
4. 試験参加申込み	23
4.1. WJOG 施設登録	23

4.2.	参加申し込みと必要書類提出	23
5.	患者の選択	23
5.1.	適格基準	23
5.2.	除外基準	24
6.	症例登録	24
6.1.	登録手順	24
6.2.	nab-PTX+RAM 療法の症例登録	25
6.3.	PTX+RAM 療法の症例登録	25
6.4.	登録に関する連絡先	25
6.5.	登録の完了	26
6.6.	注意事項	26
7.	プロトコール治療計画	26
8.	予期される有害事象	26
9.	検体の取り扱いと測定計画	26
9.1.	検体の種類と検体処理	26
9.1.1.	アーカイブ腫瘍組織	26
9.2.	検体の送付	27
9.2.1.	アーカイブ腫瘍組織	27
9.3.	検体の保管と破棄	27
9.3.1.	検体の保管	27
9.3.2.	検体の廃棄	27
9.3.3.	余剰検体の利用について	28
9.4.	検体の測定項目・測定方法	28
9.4.1.	Caveolinn-1 の免疫染色	28
10.	評価項目・臨床検査	28
10.1.	観察項目および収集する情報	28
10.2.	有効性評価項目	29
11.	データ収集	29
11.1.	登録番号	29
11.2.	症例報告書	29
11.2.1.	症例報告書の種類	29
11.2.2.	症例報告書の記載	30
11.3.	症例報告書の回収方法	30
11.4.	症例報告書の提出期限	30
12.	重篤な有害事象の報告	30
13.	統計的事項	30
13.1.	解析対象集団の定義	30
13.2.	統計解析手法	31

13.2.1.	患者背景	31
13.2.2.	主解析と判断基準.....	31
13.2.3.	副次的解析.....	31
13.3.	統計学的手法に関する探索的研究	32
13.3.1.	背景.....	32
13.3.2.	方法.....	33
13.3.3.	統計的事項.....	33
13.3.4.	データの収集と保管	33
13.3.5.	結果の開示.....	33
14.	倫理的事項	33
14.1.	患者のプライバシーの保護	33
14.2.	同意の取得.....	34
14.3.	説明文書による患者への説明事項	34
14.4.	説明文書および同意書の作成と改訂.....	34
14.5.	被験者およびその関係者からの相談に対する対応.....	35
14.6.	施設審査機関の承認.....	35
14.7.	研究機関の長への報告内容及び方法.....	35
15.	モニタリングと監査.....	36
15.1.	モニタリング	36
15.2.	監査.....	36
16.	試験の品質管理および品質保証	36
16.1.	データの品質管理.....	36
16.2.	データの品質保証.....	36
16.3.	記録の閲覧.....	36
16.4.	データの取扱いおよび記録の保存	36
16.4.1.	症例報告書およびデータの取扱い	36
16.4.2.	記録の保存.....	37
17.	試験実施に関する変更、中止ならびに終了	37
17.1.	試験実施計画書の改訂	37
17.2.	メモランダム	37
17.3.	試験実施計画からの逸脱等	37
17.4.	試験実施中止および中断.....	38
18.	試験終了とその報告.....	38
19.	試験の費用負担.....	38
19.1.	試験運営費用	38
20.	利益相反（Conflict of Interest：COI）に関する事項	39
21.	試験結果の公表と成果の帰属	39
21.1.	結果の公表.....	39

21.2.	総括報告	39
21.3.	知的財産権.....	39
21.4.	データの二次利用.....	39
21.5.	データの提供.....	39
22.	試験計画の事前登録.....	40
23.	試験実施体制.....	40
23.1.	試験運営機関.....	40
23.2.	試験依頼者.....	40
23.3.	研究代表者.....	40
23.4.	研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）	40
23.5.	プロトコール評価責任者.....	41
23.6.	登録および問合せ先.....	41
23.7.	施設監査責任者	41
23.8.	統計解析責任者	41
23.9.	効果安全性評価委員会	41
23.10.	実施施設および施設代表医師名	41
24.	文献	41
	実施計画書改訂履歴	45

1. 目的

実地臨床における切除不能胃・食道胃接合部腺癌間質の Cav-1 の発現状況と nab-PTX+RAM 療法の有効性の関連について明らかにすることを目的とする。

Primary endpoint

- ・ nab-PTX+RAM 群における Cav-1 高発現群 (3+)と低発現群 (3+未満)における全生存期間

Secondary endpoints

- ・ nab-PTX+RAM、PTX+RAM 群における、Cav-1 発現別の全生存期間、無増悪生存期間、全奏効割合、病勢制御割合
- ・ 実臨床における胃癌組織の Cav-1 (3+/2+/1+/0)の頻度
- ・ 原発部位（食道胃接合部/胃上部/中部/下部）、Lauren 分類 (intestinal/diffuse/mixed) と Caveolin-1 発現との関係
- ・ Cav-1 発現のカットオフ値ごとの治療の有効性

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

胃・食道胃接合部腺癌は、早期や切除可能な病期であれば内視鏡的あるいは外科的に切除を行うことが標準治療と位置付けられており治癒も期待できるが、切除不能及び再発症例は治癒困難であり、化学療法あるいは緩和ケアの適応となる。

2022 年のがん統計によれば、本邦における胃癌による死亡者数¹⁾は年間 40711 人であり、全がん死亡者数の中で第 3 位である。性別の死亡者数で見ると、男性 26455 人、女性 14256 人であり、それぞれ全がん死亡者数の中の第 3 位、6 位となっている。死亡率（対人口 10 万人）は 1980 年では男女それぞれ 53.9、33.2、2022 年では 44.6、22.7 となっており、緩やかな減少傾向にはあるものの、依然として死亡者数の多い疾患である。また、2019 年の胃癌の罹患患者数²⁾は 124319 人であり、性別の罹患患者数では男性が 85325 人、女性が 38994 人となっている。罹患率（対人口 10 万人）は 2019 年では男女それぞれ 138.9、60.2 であり、男性では全がんの中で第 3 位、女性では第 4 位となっている。

全世界では、2020 年の死亡者数はおよそ男性 502788 人、女性 266005 人、罹患患者数は男性 719523 人、女性 369580 人となっており、全がん死亡者数では第 4 位、罹患患者数では第 5 位となっている³⁾。

食道胃接合部腺癌は本邦においては西の定義により、「食道胃接合部の上下 2cm に癌の中心があるもの」とされている^{4,5)}が、欧米では Siewert 分類⁶⁾が用いられ、接合部の上下 5cm を含むことから、本邦と欧米で定義が異なる。本邦においては、食道腺癌の頻度に特化した大規模データはない。米国では、食道胃接合部癌の罹患率(対人口 10 万人)は 1973 年～1978 年では 1.22 であったが、1985 年～1990 年では 2.00 と大幅に増加した。2003 年～2008 年では 1.94 であり、近年では罹患率は比較的安定していると考えられている⁷⁾。

2.1.2. 対象集団

切除不能胃・食道胃接合部腺癌患者のうち、2018 年 1 月から 2023 年 12 月にかけてナブパクリタキセル (nab-PTX)+ラムシルマブ(RAM)療法あるいはパクリタキセル (PTX)+RAM 療法を実施され、18 歳以上、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 2 以下の症例。緩和的化学療法開始前の胃癌病理組織のスライドを提供可能である症例を対象とする。

2.1.3. 対象集団選択の根拠

先に実施された P-SELECT 試験 (WJOG10617G) は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む一次治療に不応・不耐となった腹膜播種を有する切除不能進行胃・食道胃接合部癌を PTX+RAM 群、nab-PTX+RAM 群の 2 群に無作為化割付し、主要評価項目として全生存期間 (overall survival: OS)、副次的評価項目として無増悪生存期間 (progression free survival: PFS)、奏効割合 (response rate: RR)、有害事象発生割合などを検討したランダム化第 II 相試験である⁷⁾。同試験における主要評価項目である OS について、nab-PTX + RAM 療法と PTX + RAM 療法の有効性は統計学的な有意差は確認されなかった。

Cav-1 は内因性アルブミン輸送経路に関わるタンパク質として知られており、nab-PTX の血管内皮細胞から腫瘍間質への drug delivery にも関与すると考えられている⁸⁾。一方、PTX はアルブミン輸送経路とは無関係に受動拡散によって腫瘍細胞内に取り込まれると考えられている⁹⁾。P-SELECT 試験 (WJOG10617G) の探索的研究として、一次治療開始前の病理組織検体を用いて抗 Cav-1 抗体 (Caveolin-1 (D46G3)XP Rabbit monoclonal Antibody, Cell Signaling Technology)を用いて免疫組織化学染色を行い、発現の強さによって (0、1+、2+、3+)の 4 段階にスコア化を行った。nab-PTX+RAM 群で腫瘍間質における Cav-1 発現依存的に OS、PFS の延長が認められたが、PTX+RAM 群については同様の結果は認められなかった。この結果からは、胃癌間質における Cav-1 の発現が高いほど nab-PTX の内因性アルブミン経路を介した

腫瘍細胞への取り込みが亢進し、Cav-1 低発現の症例では取り込みが低下すると考えられる。従って、胃癌の二次治療の選択において、Cav-1 高発現の症例に対しては nab-PTX+RAM 療法を選択し、Cav-1 低発現の症例については PTX+RAM 療法を選択するか、あるいは PTX+RAM 療法と nab-PTX+RAM 療法を副作用のプロファイルに基づいて選択するという治療戦略の構築が期待される。しかし同試験における nab-PTX+RAM 群の症例数は 47 症例で、そのうち Cav-1 (3+)は 9 例と少数であった。また対象が腹膜播種症例に限定されており、全ての胃癌に外挿可能であるかは明らかではない。

従って本研究の対象集団としては、腹膜播種症例に限定せず、切除不能胃・食道胃接合部腺癌患者のうち、nab-PTX+RAM 療法あるいは PTX+RAM 療法を実施された症例で、緩和的化学療法開始前の胃癌病理組織の未染色スライドを提供可能な症例とした。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 切除不能胃・食道胃接合部腺癌に対する標準治療

2021 年 7 月改定の第 6 版胃癌治療ガイドラインでは、切除不能胃・食道胃接合部腺癌における HER2 陰性症例に対する一次治療として、フッ化ピリミジン系薬剤+シスプラチンあるいはオキサリプラチンが推奨されていた^{10), 11)}。2021 年 11 月に免疫チェックポイント阻害剤を含むレジメンが新たな標準治療として確立された。ATTRACTION-4 試験¹²⁾では、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合+オキサリプラチン療法 (SOX)、カペシタビン+オキサリプラチン療法 (CAPOX) に対するニボルマブの上乗せによる無増悪生存期間 (PFS) の有意な延長が示された一方、全生存期間 (OS) に関しては有意な延長は示されなかった。同時期に行われた Checkmate649 試験¹³⁾では、CAPOX、フルオロウラシル+レボホリナート+オキサリプラチン療法 (FOLFOX) へのニボルマブの併用により PD-L1 Combined positive score (CPS) ≥ 5 の症例において有意な OS、PFS の延長が示され主要評価項目が達成された。また副次的評価項目として全登録症例を対象とした場合にも OS の延長が認められた。これらの結果を受けて、HER2 陰性症例では化学療法 (SOX、CAPOX、FOLFOX)+ニボルマブが標準治療となった。2024 年 3 月には、Claudin18.2 (CLDN18.2) 陽性、HER2 陰性症例に対して、化学療法 (FOLFOX、CAPOX) と抗 CLDN18.2 抗体であるゾルベツキシマブを併用するレジメンも一次治療として承認された。SPOTLIGHT 試験¹⁴⁾では modified FOLFOX6 療法 (mFOLFOX6) に対するゾルベツキシマブの併用とプラセボの併用について、GLOW 試験¹⁵⁾では CAPOX 療法に対するゾルベツキシマブの併用とプラセボの併用についてランダム化比較試験が行われた。いずれの試験においても、主要評価項目である PFS 及び副次的評価

項目である OS について、ゾルベツキシマブの上乗せにより有意な延長が示された。HER2 陽性症例では ToGA 試験の結果などにより化学療法+トラスツズマブが標準治療である¹⁶⁾。

二次治療としては HER2 の陽性・陰性にかかわらず、WJOG4007 試験¹⁷⁾と RAINBOW 試験¹⁸⁾の結果より PTX+RAM が現時点での標準治療である。また ABSOLUTE 試験¹⁹⁾や J-0202 試験²⁰⁾の結果から、nab-PTX+RAM 療法も条件付きで推奨されるレジメンとなっている。そのほか、Microsatellite instability high (MSI-H)、DNA mismatch repair protein deficiency (dMMR)、Tumor Mutation Burden high (TMB-H)患者においては、胃癌を対象に含む KEYNOTE-158 試験²¹⁾でペムブロリズマブが良好な治療成績を治めている。KEYNOTE-061 試験²²⁾では、PTX 単剤療法に対するペムブロリズマブの有用性は示されなかったものの、現在 MSI-H に対する二次治療としてペムブロリズマブも使用可能である。

三次治療以降は、HER2 陰性の場合には TAGS 試験²³⁾の結果よりトリフルリジン・チピラシル塩酸塩 (FTD/TPI)が、また一次治療・二次治療で免疫チェックポイント阻害剤を使用していない場合においては ATTRACTION-2 試験²⁴⁾の結果よりニボルマブが、また二次治療以降における化学療法群 (イリノテカンまたはドセタキセル)と Best supportive care (BSC)群を比較した第 III 相試験²⁵⁾の結果よりイリノテカンが標準治療である。この 3 種類を直接比較した試験はないため、薬剤の優劣や投与順番は明らかではなく、二次治療までで用いられなかった薬剤を選択している状況である。また、HER2 陽性の場合には、DESTINY-Gastric01 試験²⁶⁾の結果よりトラスツズマブ デルクステカンが推奨されている。

2.2.2. nab-PTX+RAM 療法の位置づけ

切除不能胃・食道胃接合部腺癌患者における二次治療は先述の通り PTX+RAM 療法が標準治療となっている。しかし PTX は溶媒としてポリオキシエチレンヒマシ油及びエタノールが必要であり、アルコール過敏症に対しては慎重投与となっているほか、アナフィラキシーショックを生じるリスクがある。従って前投薬としてステロイド、抗ヒスタミン薬、H2 ブロッカーが必要であるほか、1 時間の投与時間を必要とするという欠点があった。nab-PTX は、PTX を人血清アルブミンに結合させ凍結乾燥剤化したことで、生理食塩液で懸濁して投与することが可能となった。その結果アルコール過敏症患者への投与が可能となり、前処置も不要であり投与時間を 30 分に短縮することが可能である。

胃癌においては、ABSOLUTE 試験¹⁹⁾においてフッ化ピリミジン系薬剤を含む一次治療に不応・不耐の患者を対象に、weekly PTX を対照として、weekly nab-PTX 群と triweekly nab-PTX 群の非劣性が検証された。主要評価項目である 3 群の OS はそれぞれ 10.3 カ月、11.1 カ月、10.9 カ月であり、weekly nab-PTX 群の weekly PTX

群に対するハザード比 (HR)は 0.97 (95%CI: 0.76-1.23, $P=0.0085$)と非劣性が示された。また J-0202 試験¹⁸⁾では単群試験ではあるものの nab-PTX 単剤療法や PTX+RAM 療法に関する既報と比較して nab-PTX+RAM 療法の良好な有効性と安全性が示され、同レジメンは切除不能胃・食道胃接合部腺癌の二次治療における選択肢の一つとなっている。ABSOLUTE 試験における腹膜播種例に限定したサブグループ解析では、weekly nab-PTX 群の weekly PTX 群に対する OS の HR は 0.78 (95%CI:0.59–1.03, $P=0.011$)、PFS の HR は 0.64 (95%CI: 0.49–0.83, $P=0.029$)であり、weekly nab-PTX 群が有意に優れていた¹⁹⁾。Grade 3 の末梢神経障害はそれぞれ 20%、2%、2%、Grade 4 以上の白血球減少は 34%、13%、5%であり、その他の有害事象の発現プロファイルを考慮しても、weekly nab-PTX 群は triweekly nab-PTX 群に対して安全性が高いと考えられた。この結果を受け腹膜播種症例について weekly nab-PTX+RAM 療法が weekly PTX+RAM 療法よりも有効である仮説のもと、ランダム化比較試験である P-SELECT 試験 (WJOG10617G)が行われた⁷⁾。主要評価項目である OS について、weekly nab-PTX+RAM 療法は 7.2 カ月、weekly PTX+RAM は 8.1 カ月であり、HR 0.96 (95%CI: 0.62-1.48, $P=0.63$)で有意差は認められなかった。仮説は立証されなかったものの、腹膜播種症例についての両治療群の有効性は同等と考えられた。

以上の結果を受け、現在 nab-PTX+RAM 療法は切除不能進行胃・食道胃接合部癌の二次治療として条件付きで推奨されるレジメンとされている。

2.2.3. Caveolin-1 と nab-PTX について

PTX が受動拡散によって腫瘍細胞内に取り込まれる⁸⁾と考えられている一方で、nab-PTX は内因性アルブミン経路を利用して腫瘍細胞内に取り込まれると考えられている⁹⁾。nab-PTX はアルブミンを介して gp60 に結合し、Cav-1 を活性化することで

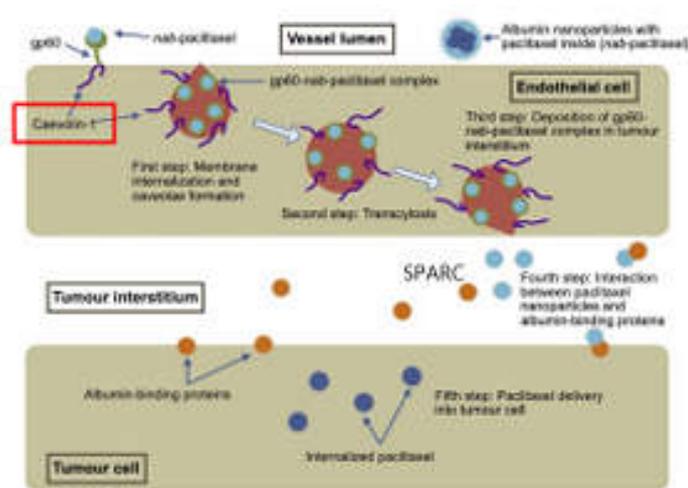


Figure 1. 内因性アルブミン輸送経路を利用した nab-PTX の腫瘍細胞への取り込み²⁾

Caveolae の形成を促し、エンドサイトーシスによって血管内皮細胞へ取り込まれる。これが腫瘍間質に放出されると Secreted protein acidic and rich in cysteine

(SPARC)とアルブミンの結合により腫瘍細胞へと取り込まれる (Figure 1)。

Cav-1 の発現と nab-PTX の有効性との関連に関してこれまでいくつか報告がある。腺癌と非小細胞肺癌の細胞株において、Cav-1 をノックダウンさせた腫瘍細胞では nab-PTX の取り込みが低下し、Cav-1 を高発現させた細胞株においては取り込みが上昇することが示された²⁷⁾。また非小細胞肺癌に対するカルボプラチン (CBCDA)+nab-PTX 療法の安全性を検証した第 II 相試験においても、間質における Cav-1 高発現群において OS が良好であった²⁸⁾。胃癌においては腫瘍間質の Cav-1 の低発現が予後不良因子であるとする文献もあるものの²⁹⁾、研究に含まれている患者の病期や治療内容は様々であり、胃癌における治療効果との関連や drug delivery など、腫瘍間質における Cav-1 の意義に関して詳細に検討した文献はなく一定の見解は得られていない。

切除不能胃・食道胃接合部腺癌の二次治療においては多くの症例で PTX+RAM 療法が用いられているが、腫瘍への移行が特徴的なアルブミン結合型製剤としての nab-PTX の特性

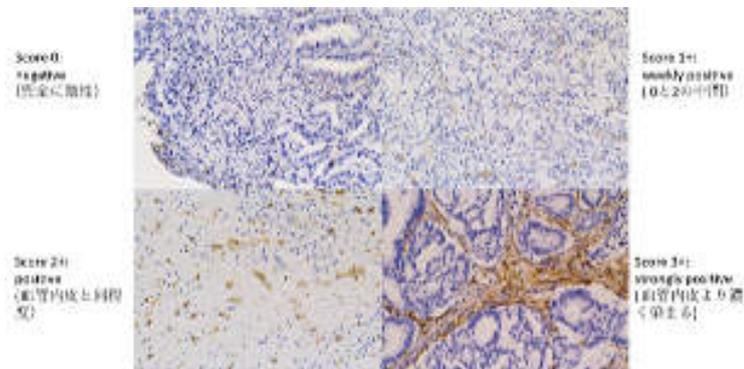


Figure 2. Cav-1 IHC score

を適切に治療体系に反映できていないのが現状である。我々は P-SELECT 試験 (WJOG10617G)の探索的研究として、一次治療開始時点での病理組織検体について Cav-1 の免疫組織化学検査 (IHC: Immunohistochemistry)を行い、Score (0)から (3+)の 4 段階で評価した (0, 完全に陰性; 1+, 0 と 2+の中間、2+, 血管内皮と同程度; 3+, 血管内皮より強く染色される) (Figure 2)。胃癌においても Cav-1 は腫瘍細胞そのものではなく腫瘍間質に染色され、染色性は良好であった。nab-PTX+RAM 群では、胃癌間質における Cav-1 (3+)群の OS は 15.05 カ月 (95%CI: 8.44-)、Cav-1 (2+)群の OS は 6.54 カ月 (95%CI: 4.93-11.53)、Cav-1 (0/1+)群の OS は 5.19 カ月 (95%CI: 2.40-6.77)であった。Cav-1 (3+)群の Cav-1 (0/1+)群に対する HR は 0.223 (95%CI: 0.078-0.632, $P=0.0074$)であった (Figure 3)。また PFS については、Cav-1 (3+)は 7.36 カ月 (95%CI: 0.69-14.8)、Cav-1 (2+)は 4.34 カ月 (95%CI: 1.97-6.01)、Cav-1 (0/1+)は 1.66 カ月 (95%CI: 1.12-3.68)であった (Figure 3)。PFS についても OS と同様に、Cav-1 (3+)群の Cav-1 (0/1+)群に対する HR は 0.295 (95%CI: 0.122-0.713, $P=0.0122$)であった。一方、PTX+RAM 群では、PTX はアルブミン輸送経路と無関係に腫瘍への薬剤移行が行われるため、スコアに関わらず OS, PFS 共に有意

差は認められなかった (Figure 4)。このように、胃癌腹膜播種症例について、間質の Cav-1 の発現状況によって nab-PTX+RAM 療法の有効性が異なるが、PTX+RAM では同等であったことから、Cav-1 が胃癌の予後因子である可能性は低いと考えられる。間質の Cav-1 の発現スコアごとに nab-PTX+RAM 療法と PTX+RAM 療法の OS の比較を行うと、Cav-1 (3+)群では nab-PTX+RAM 療法が PTX+RAM 療法より OS が良好な傾向であった (生存期間中央値, 15.1 カ月 vs 8.8 カ月; HR, 0.37, $P=0.055$)。一方、Cav-1 (2+)群、Cav-1 (0/1+)群については PTX+RAM 療法が上回る傾向が認められた (Figure 5)。胃癌間質における Cav-1 の発現が高いほど nab-PTX の内因性アルブミン経路を介した腫瘍細胞への取り込みが亢進し、nab-PTX の有効性が高くなり、Cav-1 低発現の症例では取り込みが低下し nab-PTX の有効性が低くなると考えられる。P-SELECT の対象症例のうち Cav-1 (3+)の症例は約 30%を占めており、これらの症例に対して nab-PTX+RAM 療法を選択することで、予後を大きく改善することができる可能性がある。しかし、これらは前向きなデータではあるものの nab-PTX+RAM 群は 47 症例、そのうち Cav-1 3+の症例数は 9 例と少数であり、また腹膜播種症例に限定された検討であることから、全ての胃癌で適応可能であるかは明らかではない。

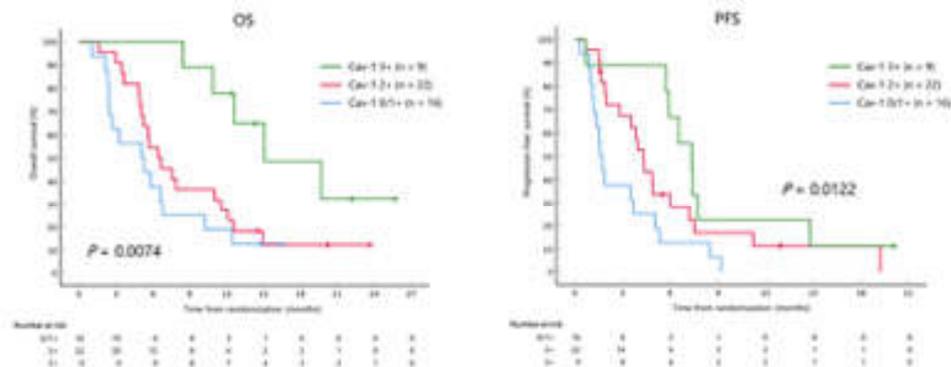


Figure 3. P-SELECT の nab-PTX+RAM 群における Cav-1 IHC score と OS、PFS

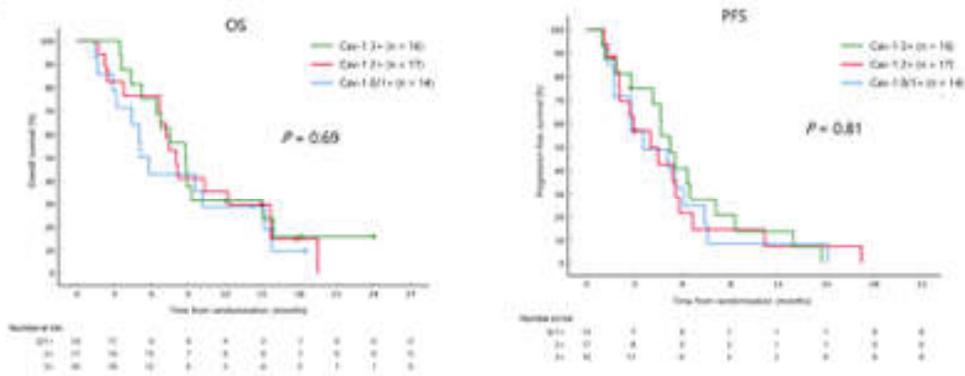


Figure 4. P-SELECT の PTX+RAM 群における Cav-1 IHC score と OS、PFS

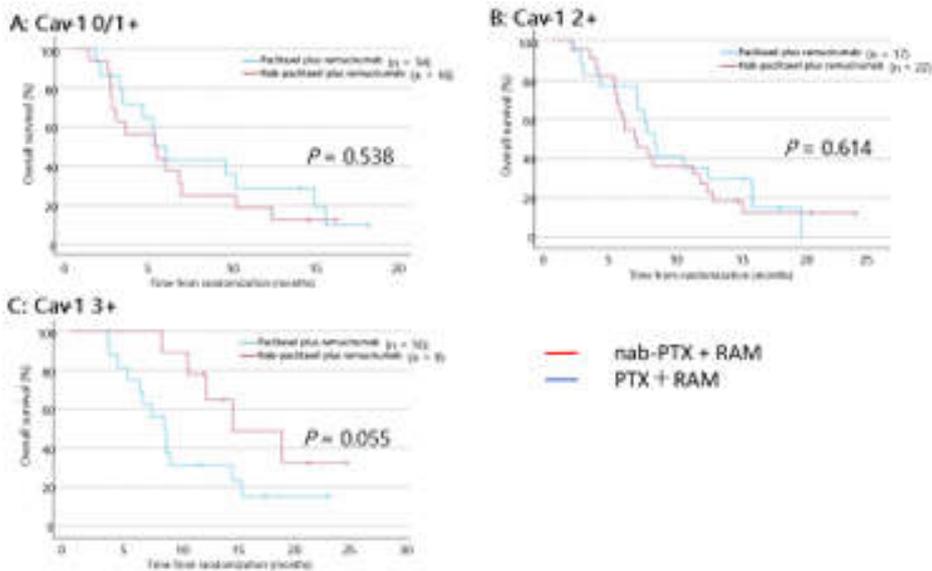


Figure 5. P-SELECT の Cav-1 IHC score による nab-PTX+RAM と PTX+RAM の OS

2.3. 研究デザイン

2.3.1. 本研究の臨床的仮説と研究デザイン

本研究の臨床的仮説

Cav-1 は血管内皮細胞から腫瘍間質に nab-PTX を移行する drug delivery に関与するタンパク質である。従って、切除不能胃・食道胃接合部腺癌において、腹膜播種の有無に関わらず、nab-PTX+RAM 療法の有効性が腫瘍間質の Cav-1 の発現によって層別化されるという仮説を立てた。

研究デザイン

多施設共同後方視的コホート研究

研究方法

本研究では、切除不能胃・食道胃接合部腺癌に対して nab-PTX+RAM 療法あるいは PTX+RAM 療法を実施した症例を後方視的に収集し、病理組織検体における Cav-1 の免疫染色を行う。発現スコアごとの治療の有効性、患者背景との比較・解析を行う。また、P-SELECT 試験と同様に Cav-1(3+)とそれ以外との群で nab-PTX+RAM 療法と PTX+RAM 療法を比較するだけでなく、nab-PTX+RAM 療法あるいは PTX+RAM 療法の使い分けのための Cav-1 のカットオフ値の適正化についても検討を行う。また免疫染色については、P-SELECT 試験で用いた抗 Cav-1 抗体 (Caveolin-1 (D46G3)XP Rabbit monoclonal Antibody, Cell Signaling Technology)を用いる。

2.3.2. 本研究の意義

本研究で Cav-1 高発現の症例において低発現と比較して nab-PTX+RAM 療法の治療成績が有効である結果が得られた場合、Cav-1 高発現の切除不能胃・食道胃接合部腺癌を対象に nab-PTX+RAM 療法と PTX+RAM 療法の有効性と安全性を比較する第 III 相試験やランダム化第 II 相試験を検討している。その結果、胃癌の 2 次治療において Cav-1 の染色に基づいた治療選択による個別化医療が実現できる可能性がある。

Cav-1 はアーカイブ組織 (1 次治療前の組織)検体で評価が可能であり、1 次治療前に HER2 と同時に検査依頼を行うことが可能である。2 次治療開始時には既に結果が判明していると考えられ、後方ラインで保険適応となっている遺伝子パネル検査と異なり、検査依頼より結果報告までの時間を考慮する必要がない。予後の限られた胃癌のスムーズな治療ライン移行においては非常に重要な点である。同時に、nab-PTX がすでに承認されている他癌種への応用や、アルブミン結合型抗悪性腫瘍剤の開発の観点からも、腫瘍学全体に対する将来性も十分期待できると考える。

また、本研究結果を元に、企業と共同し新たな IVD 抗体の開発を予定している。将来的な検証試験において、抗 Cav-1 抗体の体外診断用医薬品 (IVD: In vitro diagnostics) としての申請を目指している。

2.3.3. エンドポイントの設定根拠

[Primary endpoint]

本研究は多施設共同後方視的研究であり、測定可能病変の有無は症例の選択基準として設定しなかった。従って、PFS の評価では施設間差が大きくなる可能性が否定で

きない。従って Primary endpoint は Cav-1 高発現群 (3+)と低発現群 (3+未満)における、nab-PTX+RAM の OS と設定した。

[Secondary endpoints]

- ・ 将来的な Cav-1 に基づく治療戦略の実現可能性の評価のため、nab-PTX+RAM、PTX+RAM の同一 Cav-1 発現スコアごとの OS、PFS、ORR、DCR を設定した。尚、PTX+RAM 群に関しては nab-PTX+RAM と比較して症例数が多く集まることが予想される。PTX+RAM 群に著しく症例数が偏った場合には、研究費との兼ね合いでランダムサンプリングを検討する。また本研究は後方視的研究であることから、nab-PTX+RAM 群と PTX+RAM 群の患者背景にバイアスが生じる可能性が否定できない。従って本研究においては Primary endpoint ではなく Secondary endpoints として設定した。
- ・ 実臨床における Cav-1 発現のプロファイルについて評価するため、胃癌組織における Cav-1 の頻度、原発部位(食道胃接合部 / 胃上部 / 中部 / 下部)、Lauren 分類 (intestinal / diffuse / mixed) と Cav-1 発現との関係を設定した。
- ・ 将来的な Cav-1 に基づいた治療戦略の構築のため、Cav-1 の発現のカットオフ値ごとの治療の有効性について検討・解析を予定する。

2.3.4. 登録数設定根拠

西日本がん研究機構 (WJOG)関連施設において、2018 年 1 月から 2022 年 12 月までの 5 年間に、切除不能胃・食道胃接合部腺癌に対して nab-PTX+RAM 療法を実施した症例数と、そのうち未染色スライド 5 枚を提供可能な症例数に関して、アンケート調査を実施した。回答のあった計 36 施設のうち、実施症例数の総数は約 1050 症例、未染色スライド 5 枚を提供可能な症例数は約 640 症例であった。PTX+RAM 療法については現時点での標準治療として位置づけられていることから、nab-PTX+RAM 療法よりも症例数が増えることが予想される。本研究では対象期間を 2018 年 1 月から 2023 年 12 月の 6 年間と設定しており、両群 500 症例程度の症例収集が期待できると考えている。

P-SELECT 試験における Cav-1 3+, 2+, 0/1+の割合はそれぞれ 26.6%、41.4%、31.9%であった。以下では各集団の割合を 20%、45%、35%と想定し、必要症例数を計算した。Cav-1 3+の OS 中央値は 15.05 カ月、Cav-1 2+の OS は 6.5 カ月、0/1+の OS 中央値は 5.2 カ月であった。また P-SELECT 試験における nab-PTX+RAM 群全症例の OS 中央値は 7.2 カ月であった。Cav-1 高発現症例の OS 中央値を 15 カ月、低発現症例で期待される OS 中央値を 7 か月と設定し (OS に指数分布を仮定した際の低発現症例に対する高発現症例の HR=0.47)、両側有意水準 0.05、検出力を 0.9 と設定すると、nab-PTX+RAM 群における必要症例数は約 170 症例と計算され、最低限約 170 症例の収集

が必要であると考えられる。Cav-1 高発現症例に期待される OS をやや保守的に 11 カ月 (HR=0.73) と設定すると、必要症例数は約 450 症例と計算される。

Cav-1 3+における PTX+RAM 療法の OS は 8.79 カ月であり、nab-PTX+RAM 療法で期待される OS 中央値を 15 カ月、PTX+RAM 療法で期待される OS 中央値を 9 カ月 (OS に指数分布を仮定した際の PTX+RAM 療法に対する nab-PTX+RAM 療法の HR=0.6) と設定すると、必要症例数は各群約 95 症例と計算される。Cav-1 3+が全体の 20%と想定すれば、nab-PTX+RAM 療法、PTX+RAM 療法は各群約 470 症例が必要である。

上記の考察に加え、収集可能な症例のうち、いずれかの除外基準に抵触する症例が 10%程度ある可能性が考慮され、nab-PTX+RAM 療法、PTX+RAM 療法の目標症例数はそれぞれ 500 症例と設定した。しかし、実臨床においては第 III 相試験で有効性が示されている PTX+RAM 療法は nab-PTX+RAM 療法と比較して症例数が多いことが予想され、両群とも 500 症例を上限として収集した場合、nab-PTX+RAM 療法よりも PTX+RAM 療法で早期に症例収集が終了する可能性がある。その結果、特定の施設や治療時期の症例に偏った症例収集となることが懸念される。また、本研究の実施にあたり企業からの資金提供はなく、研究費が限られている。従って、症例収集にあたっては、これらのバイアスを最低限にすること、研究費との兼ね合いも考慮して、上限は設けず症例登録を受け付け、500 症例をこえた場合については、その中から対象とする 500 症例のランダムサンプリングを行う。サンプリングの手法に関しては、収集された情報を元に研究事務局と統計家の間で検討を行う。

2.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本研究は後方視的研究であるため、研究参加により通常の診療に比べて増加する検査及び治療は原則ない。経済的な側面も含めて、本研究への参加によって研究協力者に予測される特別な利益はない。一方で本研究は、対象疾患における 2 次治療において Cav-1 の染色に基づいた治療選択による個別化医療が実現できる可能性がある。また nab-PTX がすでに承認されている他癌腫への応用や、アルブミン結合型抗悪性腫瘍剤の開発の観点からも、腫瘍学全体に対する将来性も十分期待できると考える。

2.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：	nab-PTX+RAM 療法 500 例、PTX+RAM 療法 500 例
研究期間：	1 年 6 か月
登録期間：	6 か月
解析期間：	登録終了後 1 年

3. 本試験で用いる基準および定義

3.1. 期間の定義

本試験の期間は以下に定義する。

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

解析期間：登録期間終了から1年後まで

3.2. 病理診断の定義

本研究の対象とする腺癌は胃癌取扱い規約第15版に従い、以下の通りとする。

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 type (tub1)

中分化型 moderately differentiated type (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)

3.3. 原発巣占拠部位の定義

3.3.1. 食道胃接合部領域

食道胃接合部（食道筋層と胃筋層の境界、 esophagogastric junction）の上下2cmの部位を食道胃接合部領域とし、この部に中心を有する癌を食道胃接合部癌とする。なお、食道胃接合部は内視鏡的に食道下部の柵状血管下端と定義するが、柵状血管の観察が困難な場合に限り胃大弯縦走襞の口側終末部で代替可とする。

3.3.2. 胃領域

胃の大弯及び小弯を3等分し、それぞれの対応点を結んで、胃をU（上部）、M（中部）、L（下部）の3つの領域に分ける。病巣が隣接する2領域にまたがっ

ている場合は、主な領域を先に書き、その次に浸潤の及んでいる領域を書き加える（記載例：LD、UML）。

3.4. 生存期間・治療効果の定義

- ・ 全生存期間 (OS) : nab-PTX+RAM 療法または PTX + RAM 療法の開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存例ではデータカットオフ日をもって打ち切りとする。追跡不能例は追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。
- ・ 無増悪生存期間 (PFS) : 治療開始日を起算日とし、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、臨床的増悪と診断した日のいずれか早い日までの期間。増悪は、画像検査による効果判定の基準 (RECIST1.1) に基づく明らかな増悪、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(画像検査のための来院を含む)または入院中の診療日を最終無増悪確認日とし、この日をもって打ち切りとする。増悪の確認なく後治療が行われた場合、後治療の開始日をもって打ち切りとする。
- ・ 客観的奏効割合 (ORR) : 測定可能病変を有する登録例のうち、最良総合効果が RECIST v1.1 において完全奏効 (CR : complete response) 及び部分奏効 (PR : partial response) の症例の割合とする。
- ・ 病勢制御割合 (DCR) : 登録例のうち、最良総合効果が RECIST v1.1 において完全奏功 (CR)、部分奏功 (PR)、安定 (SD) 及び非完全奏効/非進行 (Non-CR/non-PD) の症例の割合とする。

3.5. 本研究における胃癌間質における Cav-1 の発現レベルの定義

先行研究である P-SELECT (WJOG10617G) においては、血管内皮との染色度合との対比によって以下の通り 0, 1+, 2+, 3+ の 4 段階に分類した。Cav-1 3+ を Cav-1 高発現、Cav-1 3+未満を Cav-1 低発現と定義する。本研究においては慶應義塾大学病院病理学教室に解析を委託する。使用する抗体に関しては Caveolin-1 (D46G3) XP Rabbit monoclonal Antibody (Cell Signaling Technology) を用いる。

- 0 : negative (完全に陰性)
- 1 : weakly positive (0 と 2 の中間)
- 2 : positive (血管内皮と同程度の染色態度)
- 3 : strongly positive (血管内皮より濃くそまる)

3.6. その他の用語の定義

- ・ 一次治療：初回緩和的化学療法を一次治療として扱う。術後再発の症例については、術後補助化学療法終了 6 カ月以降の再発例は、初回緩和的化学療法を一次治療として扱う。術後補助化学療法終了後 6 カ月以内の再発例は、術後補助化学療法を一次治療として扱い、初回緩和的化学療法は二次治療例として扱う。
- ・ データカットオフ日：2024 年 6 月 30 日をデータカットオフ日として定義する。

4. 試験参加申込み

4.1. WJOG 施設登録

参加する施設は、参加申し込みに先立って WJOG 施設登録を完了している必要がある。

4.2. 参加申し込みと必要書類提出

- 1) 本研究に参加を希望する施設の代表医師は、参加申込書および研究実施計画書合意書を WJOG 宛に提出する。
- 2) 研究事務局、研究代表者、グループの責任者によって当該研究機関の参加の可否を決定する。
- 3) 研究機関の研究責任者は、(i) 研究機関審査機関の審査に基づく施設の試験参加承認書（人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づく一括審査が不可の施設）または(ii) 研究機関長の実施許可書（一括審査が可の施設）を WJOG にメールに添付し送付する。
- 4) WJOG は研究機関の試験参加承認書もしくは実施許可書のコピーを研究事務局に送付する。
- 5) WJOG は参研究機関の試験参加承認書もしくは実施許可書を確認した後、登録を受付ける（EDC の URL およびユーザーID 等を連絡する）。

5. 患者の選択

5.1. 適格基準

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 本研究への参加に同意の得られた症例。

[※ただし、死亡や転居により医療機関が有効な連絡先を有していない等の理由により、当該研究対象者等と連絡を取ることが困難な場合には、本研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を WJOG ホームページ内及び、各研究参加施設のホームページ等に公開して、研究対象者が当該試料等の利用を拒否できる機会を保障する（適切にオプトアウトを行う）ことにより、当該試料等を利用することができるものとする。本措置は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守するものである。]

- 2) 組織学的に胃または食道胃接合部原発の腺癌と診断されている。
- 3) 切除不能または再発である。
- 4) nab-PTX+RAM 療法または PTX+RAM 療法開始時の年齢が 18 歳以上である。
- 5) nab-PTX+RAM 療法または PTX+RAM 療法開始時の ECOG Performance status (PS)0、1、2 である。
- 6) 2018 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日の間に nab-PTX+RAM 療法または PTX+RAM 療法を開始された。
- 7) 初回化学療法前の診断時に得られた内視鏡下生検組織あるいは手術検体の胃癌病理組織スライドを提供可能である。

5.2. 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) nab-PTX+RAM 療法あるいは PTX+RAM 療法開始時、活動性の重複がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 3 年以内の異時性重複がん/多発がん)。ただし、局所治療により治癒可能と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない。
- 2) nab-PTX+RAM 療法あるいは PTX+RAM 療法開始前に緩和的化学療法としてタキサン系薬剤の使用歴がある（術後補助化学療法としてのタキサン系薬剤の使用歴は許容する）。

6. 症例登録

6.1. 登録手順

担当医師または協力者は、インターネット経由で本研究の WEB 登録システムにアクセスする。登録システムの指示に従い必要な情報を入力し、登録する。登録結果として、登録番号を入手する。登録はメンテナンス時を除き、24 時間受付可能である。

本研究は nab-PTX+RAM 療法、PTX+RAM 療法、各群 500 症例の症例収集を目標

としている。しかし、実臨床においては第 III 相試験で有効性が示されている PTX+RAM 療法は nab-PTX+RAM 療法と比較して症例数が多いことが予想され、両群とも 500 症例を上限として収集した場合、nab-PTX+RAM 療法よりも PTX+RAM 療法で早期に症例収集が終了する可能性がある。その結果、特定の施設や治療時期の症例に偏った症例収集となることが懸念される。また、本研究の実施にあたり企業からの資金提供はなく、研究費が限られている。従って、症例収集にあたっては、これらのバイアスを最低限にすること、研究費との兼ね合いも考慮して、上限は設けず症例登録を受け付け、500 症例をこえた場合については、ランダムサンプリングを行う。サンプリングの手法に関しては、収集された情報を元に研究事務局と統計家の間で検討を行う。対象となった症例については別途研究事務局から各施設に詳細項目の入力を依頼する。

6.2. nab-PTX+RAM 療法の症例登録

登録期間内は上限を設けず症例収集を行う。500 症例をこえた場合には、登録された症例の中から以下の情報を元に、研究事務局と統計家で 500 症例ランダムサンプリングを行う。サンプリングされた症例について、詳細項目の入力を行う。尚サンプリングの手法に関しては、収集された情報を元に研究事務局と統計家の間で検討を行う。

- 1) 登録施設名
- 2) nab-PTX+RAM 療法開始時の年齢
- 3) 性別
- 4) nab-PTX+RAM 療法開始時の ECOG PS
- 5) nab-PTX+RAM 療法開始日

6.3. PTX+RAM 療法の症例登録

登録期間内は上限を設けず症例収集を行う。500 症例をこえた場合には、登録された症例の中から以下の情報を元に、研究事務局と統計家で 500 症例ランダムサンプリングを行う。サンプリングされた症例について、詳細項目の入力を行う。尚サンプリングの手法に関しては、収集された情報を元に研究事務局と統計家の間で検討を行う。

- 1) 登録施設名
- 2) PTX+RAM 療法開始時の年齢
- 3) 性別
- 4) PTX+RAM 療法開始時の ECOG PS
- 5) PTX+RAM 療法開始日

6.4. 登録に関する連絡先

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)

6.5. 登録の完了

登録番号が登録確認画面に表示されることをもって、登録完了とする。

6.6. 注意事項

- 1) 一度登録された患者は、登録は取消されない(データベースから抹消されない)。
- 2) 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。
- 3) 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。

7. プロトコール治療計画

後方視的解析のため、治療計画は予定されない。

8. 予期される有害事象

後方視的解析のため、予期される有害事象は発生しない。

9. 検体の取り扱いと測定計画

9.1. 検体の種類と検体処理

9.1.1. アーカイブ腫瘍組織

初回化学療法前の診断時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。施設で保管されているパラフィン包埋検体を $4\mu\text{m}$ 厚で 5 枚薄切し、未染色切片 5 枚のスライドを作成し、室温で保管、提出する。尚、未染色切片を 5 枚作成できない場合には、作成できる枚数で可とする。スライドの作成にかかる諸費用は慶應義塾大学医学部内科学教室(消化器)及び慶應義塾大学病院腫瘍センターの負担とする。

9.2. 検体の送付

9.2.1. アーカイブ腫瘍組織

研究事務局からの依頼後、事務局より登録番号（EDC 入力時に発行）が記載された検体ラベル、スライドグラス、スライドグラスケースを送付する。また検体送付票をメールで送付する。各施設で検体に検体ラベルを貼り付け、下記へ送付する。通常の（室温）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事務局から送付されるスライドグラスケースに入れること。パラフィンスライドの移送にかかる諸費用は慶應義塾大学医学部内科学教室（消化器）及び慶應義塾大学病院腫瘍センターの負担とする。

<検体送付先>（着払い対応）

検体保管責任者：慶應義塾大学病院 腫瘍センター 宗 英一郎

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 臨床研究棟 1 階 104A

TEL: 03-5363-3288 FAX: 03-5363-3288

E-mail: wjog18824g@gmail.com

受け取り可能日時：平日のみ、9:00～16:00 まで

施設から送付する際に、検体送付票に必要事項（登録番号、未染色スライド枚数、検体の種類（生検検体か手術検体か））を記載し、上記のメールアドレスに事前連絡を行う。

また検体送付票は検体と同封の上送付する。

9.3. 検体の保管と破棄

9.3.1. 検体の保管

各施設より送付されたスライドは、検体管理表（登録番号、保存場所、試料の種類などを保存時に記載）とともに慶應義塾大学病院にて保管される。保管期間は本研究の終了より 10 年間とする。保管期間を過ぎた検体は、特に理由のない限り廃棄される。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 2 重ないし 3 重に保護される。試料保存責任者は、慶應義塾大学医学部内科学教室（消化器）宗英一郎とする。

9.3.2. 検体の廃棄

試料等提供患者より同意の撤回があった場合や研究者が廃棄の必要性を認めた場合には、匿名化番号などを削除した上で適切に廃棄する。本研究の終了より 10 年の保管期間を過ぎた検体は、特に理由のない限り廃棄される。

9.3.3. 余剰検体の利用について

余剰検体については、他の研究目的での利用を可能とする。今後、企業と連携して体外診断用医薬品申請用に新たに Cav-1 抗体を開発予定であり、この抗体に関する機能性評価を目的とした検討も予定している。ただし、余剰検体の計画外の利用は(1)余剰検体を利用する新たな研究計画書が、本臨床研究を審査した認定臨床研究審査委員会、もしくは新たな研究に参加する全施設の倫理委員会等で承認されること、(2)生殖細胞系の遺伝子解析は行わないこととする。

9.4. 検体の測定項目・測定方法

9.4.1. Caveolinn-1 の免疫染色

アーカイブ腫瘍組織に関して、腫瘍間質における Caveolin-1 の発現を免疫染色法で測定する。染色及び評価は慶應義塾大学病院病理学教室に委託する。使用する抗体に関しては Caveolin-1 (D46G3)XP Rabbit monoclonal Antibody (Cell Signaling Technology)を用いる。

10. 評価項目・臨床検査

10.1. 観察項目および収集する情報

- 1) 患者識別コード、施設名、治療内容 (nab-PTX+RAM 療法あるいは PTX+RAM 療法)、nab-PTX+RAM 療法あるいは PTX+RAM 療法開始時の年齢、性別、同意を取得した症例については同意取得日
- 2) nab-PTX+RAM 療法または PTX+RAM 療法開始時の ECOG PS、組織型 (intestinal (pap/tub1/tub2)、diffuse (por1/por2/sig/muc)、unknown)^{註1}、主な原発部位 (食道胃接合部 (Siewert Type 1、Type 2)^{註2}、胃上部 (Siewert Type 3)、胃中部、胃下部)、nab-PTX+RAM 療法あるいは PTX+RAM 療法開始時病期 (切除不能進行・再発)、転移臓器部位 (肝臓、肺・胸膜・胸水、リンパ節、腹膜・腹水、骨、心膜・心嚢水、脳、卵巣、副腎、その他^{註3})、転移臓器個数^{註4} (2 個以下、3 個以上)
- 3) HER2 陽性/陰性/不明、MSI high/Low/不明、CPS (PD-L1 CPS < 1 /1 ≤ PD-L1 CPS < 5 /5 ≤ PD-L1 CPS /不明)
- 4) 原発巣に対する切除歴^{註5}、放射線治療の実施歴、周術期化学療法における抗悪性腫瘍薬レジメンの使用歴(周術期化学療法の有無、内容)、nab-PTX+RAM 療法または PTX+RAM 療法に対しての前治療・後治療における抗悪性腫瘍薬レジメンの使用歴 (前治療・後治療の有無、内容)

- 5) 病理組織検体の採取日、採取方法（生検、手術、その他）、病理組織検体の採取部位（原発、転移巣、その他）
- 6) nab-PTX+RAM 療法または PTX+RAM 療法開始直前の血液検査項目（検査の実施時期は問わない）（白血球数、リンパ球数、好中球数、Alb、Na、AST、ALP、LDH、CRP、CEA、CA19-9）
- 7) nab-PTX+RAM 療法または PTX+RAM 療法開始時の原発巣の有無（切除あるいは放射線治療等で原発が消失している場合無とする）
- 8) nab-PTX+RAM 療法または PTX+RAM 療法の緩和的化学療法の前治療 6 か月以内の病勢増悪の有無

註 1 組織型が複数認められる場合には、優勢像を 1 つ選択する。

註 2 原発部位が 2 部位以上に分かれる場合には、最も進行度(Stage)の高い病変が優勢である部位とする。

註 3 その他に該当する臓器名については入力を行う。

註 4 領域リンパ節・遠隔リンパ節問わずに複数あっても 1 臓器とする。

註 5 バイパス術や試験開腹歴は除く。

10.2. 有効性評価項目

- 1) nab-PTX+RAM 療法または PTX+RAM 療法の開始日・最終増悪/無増悪確認日・治療終了日・治療終了理由
- 2) 最終生存確認日
- 3) 測定可能病変の有無、nab-PTX+RAM 療法または PTX+RAM 療法における最良総合効果

11. データ収集

11.1. 登録番号

患者の識別には、WJOG（EDC）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研究担当医師等は、研究実施計画書の規定に従い症例報告書として EDC に登録症例の情報を入力し送信する。

11.2.1. 症例報告書の種類

- 1) 患者背景

- 2) 治療歴
- 3) 所見・検査
- 4) 生存・増悪情報

11.2.2. 症例報告書の記載

- 1) 施設代表医師又は研究担当医師等は、EDC を使用し症例報告書を入力する。
- 2) 施設代表医師は、提出する症例報告書が正確、完全で、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、施設代表医師又は研究担当医師等はその理由を説明する記録を作成し WJOG に提出するとともにその写しを保存する。
- 4) 施設代表医師又は研究担当医師等は、症例報告書の記録に変更又は修正が発生した場合、手引きに従い変更又は修正を行う。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。

11.3. 症例報告書の回収方法

症例報告書の回収は、EDC による送信により行う。

11.4. 症例報告書の提出期限

登録後 14 日以内に提出する。

12. 重篤な有害事象の報告

本試験は後ろ向き観察研究であり報告義務のある有害事象はない。

13. 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。

13.1. 解析対象集団の定義

- 1) nab-PTX+RAM 群
2018 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日の間に nab-PTX+RAM 療法を開始された切除不能胃・食道胃接合部腺癌の患者。
- 2) PTX+RAM 群
2018 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日の間に PTX+RAM 療法を開始された

切除不能胃・食道胃接合部腺癌の患者。

3) Cav-1 高発現群と低発現群

Cav-1 抗体による免疫染色の結果に基づき、血管内皮との染色度合との対比によって 0, 1+, 2+, 3+ の 4 段階に分類する。Cav-1 3+ を高発現、3+未満を低発現と定義する。

13.2. 統計解析手法

13.2.1. 患者背景

患者背景情報は、要約統計量を算出する。Cav-1 発現スコア、性別や手術歴の有無、原発部位、Lauren 分類等のカテゴリカルデータについては、頻度及び割合を示す。ECOG PS、血液検査値、転移臓器個数等の連続データについては、平均値・標準偏差、中央値、最小値及び最大値を示す。nab-PTX+RAM 群と PTX+RAM 群の群間で患者背景因子を比較する際には、カテゴリカルデータについてはカイ二乗検定又はフィッシャーの直接確率検定を用いて比較する。連続データについては、t 検定や Mann-Whitney の U 検定等を用いて比較する。

13.2.2. 主解析と判断基準

1) nab-PTX + RAM 群における Cav-1 高発現群と低発現群における OS

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 法を用いて行い、全生存期間中央値及びその 95%信頼区間を Cav-1 発現群別に算出する。また、ECOG PS、年齢、性別等の調整因子を共変量とする Cox 比例ハザードモデルを用いて Cav-1 発現間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。検定の有意水準は両側 5%とする。

13.2.3. 副次的解析

1) nab-PTX + RAM 群、PTX + RAM 群における、同一 Cav-1 発現スコアにおける OS

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 法を用いて行い、Cav-1 発現スコア及び治療群別に全生存期間中央値及びその 95%信頼区間を算出する。また、ECOG PS、年齢、性別等の調整因子を共変量とする Cox 比例ハザードモデルを用いて、同一 Cav-1 発現スコアにおける治療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。感度分析として、ECOG PS、原発巣部位、年齢、性別等で傾向スコアを算出し、inverse probability of treatment weighting (IPTW)法等を用いて調整ハザード比及び 95%信頼区間を推定する。検定の有意水準は両側 5%とする。

2) nab-PTX + RAM 群、PTX + RAM 群における、同一 Cav-1 発現スコアにおける PFS

OS と同様の解析を行う。

3) 客観的奏効割合、病勢制御割合

ECOG PS、年齢、性別等の調節因子を用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定により比較を行うとともに、Cav-1 発現スコア及び治療群別にオッズ比及びその 95%信頼区間を算出する。また、Clopper Pearson 法を用いて、割合及びその 95%信頼区間を治療群別に求める。感度分析として、ECOG PS、年齢、性別等で傾向スコアを算出し、IPTW 法を用いて調整オッズ比及び 95%信頼区間を推定する。検定の有意水準は両側 5%とする。

13.3. 統計学的手法に関する探索的研究

13.3.1. 背景

観察研究において治療効果を偏りなく推定するには、交絡の調整が必須である。治療割付の条件付確率である傾向スコアは、マッチングや逆確率重みづけ (IPW) といった方法で交絡調整によく用いられる。傾向スコアを用いた研究では、試験群と対照群の傾向スコアの分布がうまく重ならない、いわゆる “poor overlap” がしばしば問題になる。マッチングを用いた場合、poor overlap の下では適当なマッチング対象が存在しない症例が生じ、実質的なサンプルサイズの低下や、推定対象のずれといった問題が生じる。IPW 法の場合には、傾向スコアの値が 0 や 1 に近い値をとることで重みの逆数が著しく増大し、推定の安定性が損なわれる。近年提案された “overlap weight (OW)” は、傾向スコアが 0.5 に近い症例に大きな重みを与えた新たな推定対象を標的としている。傾向スコアが 0 または 1 に近い症例には小さな重みを与えるため、poor overlap で生じる問題を回避できる。傾向スコアが 0.5 に近い症例は、実臨床で医師の判断が分かれる状況に対応するため、ランダム化比較試験のある種の模倣になっているという指摘もある。

しかし、研究のために収集されたデータにおいて傾向スコアが 0.5 に近い症例は、必ずしも実臨床で医師の判断が分かれる症例であるとは限らない。つまり、仮に実臨床で試験治療の割合が 10% 程度であるならば、傾向スコアが 0.5 の症例が実臨床で試験治療を受ける確率は 0.2 程度であり、殊更に強調すべき症例とは考えにくい。本研究 (CAPPUCINO study) は好例で、nab-PTX+RAM 群と PTX-RAM 群の割合はランダムサンプリングにより一対一となるよう収集する計画であるが、実臨床では PTX-RAM 群の方が多いたことが想定される。

本付随研究の目的は、サンプリングデザインによって試験群と対照群の比が実臨床と乖離する場合に、実臨床で医師の判断が分かれる症例を重視した推定対象とその推定方法を提案し、有用性を検討することである。

13.3.2. 方法

ネイマンルービンの因果モデルに基づき、実臨床での周辺割付確率を組み込んだ推定対象を構成し、重みづけ推定量を提案する。また、提案した推定対象および推定量の数理的性質を明らかにし、OW をはじめとする重み付き平均処置効果 (wATE) との差異について議論する。推定量の小標本な挙動は疑似乱数を用いたシミュレーションで評価する。実データ解析の事例として、主たる研究における nab+PTX+RAM 群と PTX+RAM の重み付きハザード比とその 95%信頼区間を推定する。

13.3.3. 統計的事項

シミュレーションにおける推定値のバイアス、経験標準誤差、MSE を評価指標とする。

13.3.4. データの収集と保管

CAPPUCCINO study のデータについては、主たる研究に準ずる。

13.3.5. 結果の開示

本研究の目的は、主たる研究に付随する医学的エビデンスの構築ではなく、将来の臨床研究に向けた統計解析手法の提案である。得られた結果は生物統計学の方法論を扱う学術誌への投稿と、関連学会での発表を予定する。

14. 倫理的事項

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（試験実施時における最新版を適用する）、およ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に従い本研究を実施する。

また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

14.1. 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登録番号を用いて行われ、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。

14.2. 同意の取得

本研究は侵襲及び介入を伴わない研究であり、利用する情報はいずれも過去の診療残余試料および情報である。原則、倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。同意説明文書には、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に規定の説明すべき事項を含むものとし、研究対象者本人が研究参加に同意した場合、同意書を用い、本人による署名を得る。通院されていない研究対象者に対しては電話により口頭で十分な説明を行った上で、同意説明文書を送付し、本人より署名を得ることを許容する。その際、同意の記録を、診療録に記録する。

ただし、死亡や転院・転居により医療機関が有効な連絡先を有していない等の理由により、当該研究対象者等と連絡を取ることが困難な場合には、倫理指針に基づき、同意取得が困難と判断する。この場合、診療情報を提供する機関及び提供を受ける機関の双方において、掲示あるいは容易に到達できるホームページ等に本研究の実施を公開し、研究対象者に拒否の機会を与える。公開する事項は当該研究の意義、目的、方法、研究機関名、問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先に関する情報を含む。

14.3. 説明文書による患者への説明事項

- 1) この研究の目的と意義
- 2) 研究参加の任意性と撤回の自由
- 3) 研究の実施方法・研究協力事項
- 4) 研究対象者の利益と不利益
- 5) 個人情報等の取り扱い
- 6) 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法
- 7) 研究対象者本人に関する研究結果等の取り扱い
- 8) 研究成果の公表
- 9) 研究から生じる知的財産権等の帰属
- 10) 試料・情報の保管および研究終了後の取り扱い方針
- 11) 研究資金等および利益相反に関する事項
- 12) 問い合わせ先

14.4. 説明文書および同意書の作成と改訂

原則として、中央倫理審査委員会（本研究では慶應義塾大学医学部 倫理委員会を指す）にて一括審査を受け、承認された文書を各施設でも用いる。例外的に各参加施設

書式での文書作成が必要な場合、その施設代表医師は、WJOG 説明文書雛型および同意書雛型を参考に作成し、所属する研究機関の倫理審査委員会の承認及び研究実施医療機関の長の許可を得る。改定が必要となった場合に関してもこれに準じる。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保管する。

14.5. 被験者およびその関係者からの相談に対する対応

登録後に患者やその家族から本研究に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究者（施設代表医師、施設連絡医師、担当医）が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究事務局、研究代表者、グループ事務局、グループ代表者、データセンター、運営事務局等と協議の上で対応する。

14.6. 施設審査機関の承認

本研究の参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書、同意書と共に中央倫理審査委員会で一括審査による承認を受け、各研究実施医療機関の研究責任者は、研究の実施の適否について所属する研究機関の長の許可を得る。一括した審査委員会の審査を受けず、個別の倫理審査委員会の審査を受ける研究実施医療機関においては、各研究実施医療機関の研究責任者から研究実施の適否について各機関の倫理審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。

14.7. 研究機関の長への報告内容及び方法

各研究機関の研究責任者は、当該機関の定めるところに従い、自施設の研究機関の長に対して研究の進捗状況の報告を行う。ただし、研究を中止または終了した場合は、各研究機関の研究責任者は速やかに研究機関の長に報告を行う。また、以下に示す状況に該当するものが発生した場合も同様に、速やかに報告を行う。

- ・研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられようと考えられるものを得た場合
- ・研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合

原則として、研究機関の長への実施状況報告書をWJOGへ提出する必要はない。

15. モニタリングと監査

15.1. モニタリング

本研究でのモニタリングは入力された症例報告書の情報に基づく、中央モニタリングとする。施設を訪問してのモニタリングは原則として行わない。

研究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、各施設の研究実施計画遵守状況を把握する。なお、登録期間が短いためモニタリング報告書は作成しない。

15.2. 監査

WJOG 施設監査の際、本研究を対象とすることがある。

各施設は、研究に関する記録（カルテ、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。

監査の手順については WJOG 施設監査手順書に規定する。

16. 試験の品質管理および品質保証

16.1. 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。

16.2. データの品質保証

本試験の品質は、14-1 で得られる情報内で、これを保証する。

16.3. 記録の閲覧

施設代表医師および実施施設は、WJOG 施設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。

16.4. データの取扱いおよび記録の保存

16.4.1. 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。

16.4.2. 記録の保存

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 5 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。

保管期間終了後の記録については各医療機関の定めにより廃棄する。

2) WJOG

試験の中止又は終了後 5 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。

17. 試験実施に関する変更、中止ならびに終了

17.1. 試験実施計画書の改訂

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する。各施設代表医師は、施設で定められた手続きを行う。

17.2. メモランダム

プロトコール記載の変更が至急に周知すべきである場合および文言の修正等が累積した場合、当該臓器委員長並びにデータセンター長の確認のもとにメモランダムを発行することができる。

17.3. 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。

17.4. 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基づき、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。

18. 試験終了とその報告

本研究の最終解析報告書もしくは掲載済みの論文が（常任）理事会で承認されたことをもって研究終了とする。

論文掲載による終了の場合、UMIN にその URL もしくは引用された PubMed の URL を記載する。

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。

19. 試験の費用負担

19.1. 試験運営費用

慶應義塾大学医学部内科学教室（消化器）、慶應義塾大学病院腫瘍センターの教室費及び、WJOG データセンターの内部資金で賄う。本研究に対する特定の資金援助は受けていない。

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

1. 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。
2. 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。
3. 研究代表者や研究事務局、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。
4. 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。

21. 試験結果の公表と成果の帰属

21.1. 結果の公表

結果の公表は WJOG 発表規程に従い、学会発表および論文報告を原則とする。

21.2. 総括報告

研究代表者は、解析終了後に速やかに作成する。

21.3. 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、試験実施により作成したデ
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。

21.4. データの二次利用

本試験で得られたデータを統合解析・メタアナリシス等に二次利用することが有
益であると WJOG が判断した場合、（常任）理事会の承認のもとに個人情報を除
いたデータの二次利用ができるものとする。

21.5. 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、匿名化さ

れた本試験データおよび帳票類を有償または無償で提供することがある。

22. 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。

23. 試験実施体制

23.1. 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。

23.2. 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 山本 信之
〒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

23.3. 研究代表者

医師名 平田 賢郎
施設名 慶應義塾大学医学部
住所 〒 160-8582 東京都新宿区信濃町 35
Tel: 03-5363-3288 (代表: 03-3353-1211, 内線: 67323)
Fax: 03-5363-3288

23.4. 研究事務局 (実施計画書内容に関する問合せ先)

医師名 宗 英一郎
施設名 慶應義塾大学医学部
住所 〒 160-8582 東京都新宿区信濃町 35

Tel: 03-5363-3288 (代表: 03-3353-1211, 内線: 67303)

Fax: 03-5363-3288

E-mail: wjog18824g@gmail.com

23.5. プロトコール評価責任者

プロトコール評価委員長 武田 晃司 西日本がん研究機構

23.6. 登録および問合せ先

WJOG データセンター

〒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

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： 石塚 直樹

23.7. 施設監査責任者

澤 祥幸 北方在宅クリニック

23.8. 統計解析責任者

田栗 正隆 東京医科大学 医療データサイエンス分野

23.9. 効果安全性評価委員会

委員長	兵頭 一之介	四国がんセンター	消化器内科
委員	青儀 健二郎	四国がんセンター	乳腺外科
	高山 浩一	京都府立医科大学附属病院	呼吸器内科

23.10. 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。

24. 文献

- 1) Cancer Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (Vital Statistics of Japan, Ministry of Health, Labour and Welfare)

- 2) Cancer Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (National Cancer Registry, Ministry of Health, Labour and Welfare)
- 3) GLOBAL CANCER OBSERVATORY. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <https://gco.iarc.fr/>
- 4) 日本食道学会編 . 食道癌取扱い規約 第 11 版、 2015
- 5) 日本胃癌学会編 . 胃癌取扱い規約 第 15 版、 2017
- 6) Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 85: 1457-9, 1998
- 7) Hirata K, Hamamoto Y, Ando M et al. Weekly paclitaxel plus ramucirumab versus weekly nab-paclitaxel plus ramucirumab for unresectable advanced or recurrent gastric cancer with peritoneal dissemination refractory to first-line therapy-the P-SELECT trial (WJOG10617G)-a randomised phase II trial by the West Japan Oncology Group. *BMC Cancer* (2020) 20:548, 2020
- 8) Schettini F, Giuliano M, Placido SD et al. Nab-paclitaxel for the treatment of triple-negative breast cancer: Rationale, clinical data and future perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2016 Nov; 50: 129-141. 2016
- 9) Parekh H, Simpkins H. The transport and binding of taxol. *Gen Pharmacol.* 1997 Aug;29(2):167-172.
- 10) 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* 9: 215–21, 2008
- 11) Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, et al. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). *Ann Oncol* 21: 1001–5, 2010
- 12) Boku N, Ryu MH, Kato K et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol.* 2019 Feb 1;30(2):250-258. 2019
- 13) 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. 2021

- 14) Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 May 20;401(10389):1655-1668.
- 15) Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med*. 2023 Aug;29(8):2133-2141.
- 16) 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* 376: 687–97, 2010
- 17) Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 31: 4438–4444, 2013
- 18) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15: 1224–1235, 2014
- 19) Shitara K, Takashima A, Fujitani K, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 4: 277–287, 2017
- 20) Bando H, Shimodaira H, Fujitani K, et al. A phase II study of nab-paclitaxel in combination with ramucirumab in patients with previously treated advanced gastric cancer. *Clinical Trial Eur J Cancer* 2018 Mar;91:86-91. doi: 10.1016/j.ejca.2017.11.032. Epub 2018 Jan 30.
- 21) Aurelien M, Dung TL, Paolo AA, et al, Efficacy of Pembrolizumab in

- Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020 Jan 1;38(1):1-10. 2020
- 22) Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018 Jul 14;392(10142):123-133. 2018
 - 23) Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1437-1448. 2018
 - 24) Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Dec 2;390(10111):2461-2471. 2017
 - 25) Kang JH, Lee SL, Lim DH, 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 May 1;30(13):1513-1518. 2012
 - 26) Shitara K, Bang YJ, Iwasa S et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2419-2430. 2020
 - 27) Chatterjee M, Ben-Josef E, Robb R et al. Caveolae-Mediated Endocytosis Is Critical for Albumin Cellular Uptake and Response to Albumin-Bound Chemotherapy. *Cancer Res* 2017 Nov 1;77(21):5925-5937, 2017
 - 28) Bertino EM, Williams TM, Nana-Sinkam SP et al. Stromal Caveolin-1 Is Associated With Response and Survival in a Phase II Trial of nab-Paclitaxel With Carboplatin for Advanced NSCLC Patients. *Clin Lung Cancer.* 2015 Nov;16(6):466-474. 2015
 - 29) Zhao X, He Y, Gao J, Fan L, Li Z, Yang G, Chen H. Caveolin-1 expression level in cancer associated fibroblasts predicts outcome in gastric cancer. *PLoS One.* 2013;8(3):e59102.

実施計画書改訂履歴

2024年6月18日	常任理事会承認 (ver. 1.00)
2024年10月10日	作成 (ver. 1.10)