

研究計画書

胃がん患者におけるニボルマブの有効性と安全性に関する検討
多施設共同後ろ向き調査研究

Hokkaido Society of Pharmaceutical Oncology 01
(HOSPO 01)

研究計画書

第 1.0 版作成 2019 年 10 月 21 日

目次

1. 研究実施体制	3
1.1. 研究責任者/代表者	3
1.2. 研究事務局	3
1.3. 研究参加予定施設（代表者）	3
2. 研究目的	4
3. 研究意義と科学的合理性	4
4. 研究方法及び症例数	5
4.1. 試験デザイン	5
4.2. 調査項目	5
4.3. 調査対象者	5
4.4. 症例数	5
5. 調査対象期間、観察期間ならびに研究期間	5
6. 解析方法	6
7. 本調査における説明と同意	6
8. 個人情報の取り扱い	6
9. 研究対象者に生じる予測される利益、負担、リスク	7
10. 資料等の保存および使用法用ならびに保存期間	7
11. 倫理委員会への報告	7
12. 臨床研究終了後の対応	7
13. 研究に関する情報公開の方法	8
14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	8
15. 利益相反、研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反および個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する情報	8
16. 研究協力者	8
16.1. プロトコル作成ワーキンググループ	8
17. 参考文献	9

1. 研究実施体制

1.1. 研究責任者/代表者

KKR 札幌医療センター薬剤科 畠山 智明

1.2. 研究事務局

KKR 札幌医療センター薬剤科 畠山 智明（研究相談窓口、解析担当）

KKR 札幌医療センター薬剤科 鈴木 拓也（データ保管・管理担当）

KKR 札幌医療センター消化器・腫瘍内科 曾我部 進（施設での監督・助言）

1.3. 研究参加予定施設（代表者）

KKR 札幌医療センター（畠山 智明）

斗南病院（高崎 修一）

小樽市立病院（伊佐治 麻里子）

勤医協中央病院（渡邊 大毅）

北海道消化器科病院（鈴木 直哉）

イムス札幌消化器科中央総合病院（梅本 寛之）

JCHO 北辰病院（藤井 達郎）

JCHO 北海道病院（西部 幸一）

岩見沢市立病院（宇野 健一）

天使病院（神垣 輝美）

札幌禎心会病院（太田 明秀）

札幌東徳洲会病院（徳留 章）

市立札幌病院（井上 靖隆）

北海道医療センター（元茂 拓法）

王子総合病院（畠中 仁大）

北見赤十字病院（佐藤 友昭）

2. 研究目的

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発胃がんを使用されているニボルマブの有効性に関わる因子の探索と安全性の評価を行う。計画している具体的な評価項目は、①ニボルマブの有効性に及ぼす併用薬の影響、②日常臨床における免疫関連有害事象 (immune related adverse event: irAE) の発現状況、③irAE 発現が及ぼす生存への影響である。

3. 研究意義と科学的合理性

ニボルマブは、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発胃がんを使用されているが、その奏効率は 14-30%と低いことが知られている¹⁻³⁾。このような新規医薬品は高額であり、真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっている。これまで、胃がん患者におけるニボルマブの効果予測因子として、末梢血好中球/リンパ球比 (neutrophil-to-lymphocyte ration: NLR) やラムシルマブの先行投与が報告されているが、症例数が少ないことや、リアルワールドのデータではないことから十分に検討されているとは言えない^{3,4)}。

がん免疫療法において、dipeptidyl peptidase (DPP) -4 阻害剤やメトホルミン、フィブラートを併用することで抗腫瘍効果が強化されることが示唆されている^{5,7)}。特に、肺がん患者においては、スタチン併用群でニボルマブの奏効率が高いことが報告されている⁸⁾。一方で、ステロイドやプロトンポンプ阻害剤 (PPI) を併用している患者において、がん免疫療法の奏効率が低下するといった報告もされている^{9,10)}。これまで、胃がん患者におけるニボルマブの有効性に及ぼす併用薬の影響を検討した報告はされておらず、これらを明らかにすることは臨床上有意義である。

胃がん患者においてニボルマブの有害事象発現頻度は全 Grade が 43-56%、Grade3/4 が 10-15%と報告されているが、これは臨床試験における一回 3mg/kg 用量の結果である^{2,3)}。ニボルマブは、2018 年 8 月より一回 240mg の固定用量へ用量が変更されており、用量変更後の日常臨床における有害事象の発現頻度に関する報告はされていない。ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害剤は、時に重篤な irAE を発現することが知られているため、irAE に関する情報を集積し、安全性情報を把握することが、適正使用の観点から重要である。また、がん免疫療法による治療開始早期の irAE 発現が生存に寄与することが示唆されているが¹¹⁾、これは肺がん患者における報告であり、胃がん患者における報告は見当たらない。

以上より、胃がん患者において、ニボルマブの有効性に及ぼす併用薬の影響と irAE 発現状況、irAE 発現が及ぼす生存への影響を検討する意義は大きい。なお、胃がん患者におけるニボルマブの使用頻度が少ないことから、多施設共同でおこなう必要がある。

4. 研究方法及び症例数

4.1. 試験デザイン

多施設共同後方視的観察研究（非介入、非侵襲研究）

4.2. 調査項目

- ・ 患者背景（年齢、性別、身長、体重、PS、転移巣、手術歴、補助化学療法、HER2 過剰発現、1 次化学療法開始日、治療レジメン数、過去に使用した抗がん剤）
- ・ ニボルマブの投与実績（投与量、開始日、最終投与日、投与回数）
- ・ ニボルマブの最良抗腫瘍効果（RECIST ver 1.1）
- ・ ニボルマブの終了（中止）理由
- ・ イベント発生日（病勢進行日、死亡日）
- ・ 検査値（白血球数、好中球、リンパ球、ヘモグロビン、血小板、血糖値、HbA1c、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、LDH、CRP、CEA、CA19-9）
- ・ ニボルマブ投与開始時の併用薬（DPP4 阻害剤、メトホルミン、スタチン、フィブラート、ステロイド、PPI、H2 ブロッカー）
- ・ irAE 発現状況（発現日、Grade、ステロイド投与）

4.3. 調査対象者

調査対象期間にニボルマブの投与が開始された、20 歳以上の治癒切除不能な進行・再発胃癌症例を対象とする。選択バイアスを抑制するため、期間中に該当する全ての症例を登録する。

4.4. 症例数

目標症例数：100 症例

本研究は、観察研究として、ニボルマブの処方状況を加味し、実施可能症例数をサンプル数として設定した。

5. 調査対象期間、観察期間ならびに研究期間

調査対象期間は 2017 年 9 月 1 日から 2019 年 9 月 30 日の 25 ヶ月とする。目標症例数に満たない場合は調査期間を延長する。

観察期間はニボルマブ投与開始から死亡までとする。ただし、ニボルマブによる治療中あるいは終了後に転院等で追跡不能となった場合は最終生存確認日までとする。

研究期間は、許可日から 2020 年 12 月 31 日とする。症例集積状況に応じて適宜延長

する。研究期間を延長する場合は、研究計画書を改訂し、倫理委員会にて承認を得る。

6. 解析方法

観察研究として、日常臨床におけるニボルマブの治療効果（腫瘍縮小効果および予後）と irAE 発現率を評価すると共に、ニボルマブの有効性と安全性に関わる因子について、単変量および多変量解析を用いて検討する。P<0.05 を有意差ありとする。

7. 本調査における説明と同意

本研究は観察、治療内容ともに通常診療の範囲内で行われたものを解析する後ろ向きの観察研究である。患者に与える治療上の不利益は生じない。また、氏名・患者 ID など患者が特定される情報は施設外に持ち出さないことにより個人情報保護する。本研究は「診療・治療等の医療行為について、当該方法の有効性・安全性を評価するため、診療録等診療情報を収集・集計して行う」研究であり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 29 年 2 月 28 日）」にしたがって行う。本研究に関するインフォームド・コンセントについては、上記指針の第 5 章第 12.7「インフォームド・コンセントの手続等の簡略化」を適用し、研究参加施設において、本研究の実施に関する情報公開（情報の収集及び利用の目的および内容（方法を含む））を行う等の対応を行うものとする。患者から参加を拒否する意思表示があった場合には対象から除外する。

8. 個人情報の取り扱い

本研究は、各施設における診療データを収集し、収集したデータを統合したうえで解析を行う後ろ向きの観察研究である。データシートの作成、取り扱い等においては、対象者の機密保護に配慮する。各施設において個人を特定できる情報（氏名、住所、生年月日、ID など）を除外したかたちでデータシートに入力する。データシートには本研究用の登録番号を設定することとし、「通し番号」を記載する。データシートは研究事務局に郵送（パスワードでロックした USB メモリ等使用）、または電子メール（パスワードでロックした添付ファイル）で送信する。パスワードは担当者間で別途連絡する。データの授受の履歴は、データ保管・管理担当者が記録する。なお、本研究用の登録番号と個人を特定し得る情報（氏名、生年月日、ID など）の対応表は各参加施設の責任者が作成し保管する。データシートの記載不備を確認後、データ解析を行う際は、さらに施設を特定できない形式の別の解析用 ID を付け、これを用いて以降のデータ管理と解析を行う。解析用 ID と施設ごとの登録番号との対応表は、データ保管・管理担当者が保管する。学会発表および論文投稿などの結果の公表は個人が特定できない形で行う。

9. 研究対象者に生じる予測される利益、負担、リスク

本研究は観察、治療内容ともに通常診療の範囲内で行われたものを解析する後ろ向きの観察研究であり、被検者に直接の利益は生じない。しかしながら、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。また日常診療の範囲内の後ろ向き観察研究であることから、患者に与える治療上の不利益ならびに負担は生じない。

10. 資料等の保存および使用法用ならびに保存期間

この研究で使用した情報は、外部と接続できないパソコン（場所：KKR 札幌医療センター薬剤科）に保管し、院外への情報の持ち出しは行わない。研究で使用した情報は、研究終了後5年間保管したのち、データ保管・管理担当者により匿名化し復元できない状態ですべて破棄し、研究代表者に文書で報告する。各参加施設における対応表を含む研究で使用した情報は、各施設の規定に従い、参加施設の代表者が責任をもって厳重に保管する。情報は、研究終了後5年間保管したのち、参加施設の代表者により匿名化し復元できない状態ですべて破棄する。

11. 倫理委員会への報告

研究責任者または研究代表者は以下の場合に、倫理委員会へ報告を行う。

- 1) 実施計画書の変更を行う場合
- 2) 実施計画書からの逸脱があった場合
- 3) 年次定期報告、または臨床研究を終了もしくは中止する場合

研究の進捗・情報の保管状況を1回/年施設の長へ報告する。情報の保管については10に示した。

12. 臨床研究終了後の対応

研究責任者は、実施医療機関の長に研究が終了した旨を文書で通知し、研究結果の概要を文書で報告する。実施医療機関の長は、研究責任者から研究終了の報告を受けた後、臨床研究審査委員に対し、速やかにその旨を文書で通知するとともに、研究責任者から提出された報告書に基づき、研究結果の概要を報告する。

13. 研究に関する情報公開の方法

研究成果の公表にあたっては、研究参加施設の共同発表として然るべき国内外の学会発表および論文にて報告する。本研究に関する学会報告、論文報告は、研究代表者、研究事務局が協議を行い本研究への貢献度を考慮して決定する。すべての共著者は論文投稿前に論文原稿作成に関与する。

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者から相談等あった場合は、各参加施設の代表者が随時受け付けるものとするが、必要に応じて研究事務局が受け付ける。

相談窓口（研究事務局）

KKR 札幌医療センター薬剤科 畠山 智明
〒062-0931 北海道札幌市豊平区平岸 1 条 6 丁目 3-40
TEL:011-822-1811（代表） FAX:011-832-4695
Email: t-hatakeyama@kk-r-smc.com

15. 利益相反、研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反 および個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する情報

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こり得る利害の衝突」は存在しない。また研究の実施が被験者の権利・利益を損ねることがないことを確認する。なお、本研究の資金提供はない。

16. 研究協力者

16.1. プロトコル作成ワーキンググループ

KKR 札幌医療センター	畠山 智明
札幌南三条病院	梅原 健吾
斗南病院	高崎 修一
小樽市立病院	伊佐治 麻里子
勤医協中央病院	菊池 健
勤医協中央病院	渡邊 大毅

17. 参考文献

- 1) 日本胃癌学会, 胃癌治療ガイドライン 第5版, 金原出版, 東京, 2018.
- 2) Kang YK et al. Lancet. 2017; 390: 2461-71.
- 3) Ogata T et al. Oncotarget. 2018; 9(77): 34520-34527.
- 4) Kato K et al. Gastric Cancer. 2019; 22(2): 344-354.
- 5) Barreira da Silva R et al. Nat Immunol. 2015; 16: 850-858.
- 6) Scharping NE et al. Cancer Immunol Res. 2017; 5: 9-16.
- 7) Chamoto K et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2017; 114(5): E761-E770.
- 8) Omori M et al. Mol Clin Oncol. 2019; 10(1): 137-143.
- 9) Arbour KC et al. J Clin Oncol. 2018; 36(28): 2872-2878.
- 10) Rossi G et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2019; 142: 26-34.
- 11) Haratani K et al. JAMA Oncol. 2018; 4(3): 374-378.

胃がん患者におけるニボルマブの有効性と安全性に関する検討 調査概要

研究目的

切除不能進行・再発胃がんの三次治療以降として推奨されているニボルマブの有効性に関わる因子の探索と安全性の評価を行う。計画している具体的な評価項目は、①ニボルマブの有効性に及ぼす併用薬の影響、②日常臨床における免疫関連有害事象（immune related adverse event: irAE）の発現状況、③irAE 発現が及ぼす生存への影響である。

研究デザイン

多施設共同後方視的観察研究（非介入、非侵襲研究）

調査対象患者

調査対象期間にニボルマブの投与が開始された、20 歳以上の治癒切除不能な進行・再発胃がん症例を対象とする。選択バイアスを抑制するため、期間中に該当する全ての症例を登録する。

調査項目（詳細はプロトコール、データシート参照）

- ・ 患者背景（年齢、性別、身長、体重、PS、転移巣、手術歴、術後補助療法、HER2 過剰発現、1 次治療開始日、前治療レジメン数、過去に使用した抗がん剤）
- ・ ニボルマブの投与実績（投与量、開始日、最終投与日、投与回数）
- ・ ニボルマブの最良抗腫瘍効果（RECIST ver 1.1）
- ・ ニボルマブの終了（中止）理由
- ・ イベント発生日（病勢進行日、死亡日）
- ・ 検査値（白血球数、好中球、リンパ球、ヘモグロビン、血小板、血糖値、HbA1c、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、LDH、CRP、CEA、CA19-9）
- ・ ニボルマブ投与開始時の併用薬（DPP4 阻害剤、メトホルミン、スタチン、フィブラート、ステロイド、PPI、H2 ブロッカー）
- ・ irAE 発現状況（発現日、Grade、対応）

症例数

目標症例数：100 症例（各施設 5 例程度）

調査対象期間、観察期間ならびに研究期間

調査対象期間：2017 年 9 月 1 日から 2019 年 9 月 30 日の 25 ヶ月とする。

観察期間：ニボルマブ投与開始から死亡までとする。ただし、ニボルマブによる治療中あるいは終了後に転院等で追跡不能となった場合は最終生存確認日までとする。

研究期間：倫理委員会承認日から 2020 年 12 月 31 日とする。

解析方法

観察研究として、日常臨床におけるニボルマブの治療効果と irAE 発現率を評価すると共に、ニボルマブの有効性（腫瘍縮小効果および予後）と安全性に関わる因子について、単変量および多変量解析を用いて検討する。

P<0.05 を有意差ありとする。

データシート (Excel ファイル)

施設内通し番号		1次化学療法開始日 ^a		【ニボルマブ】		【併用薬】ニボルマブ投与開始時の状況	
年齢(歳)	性別	ニボルマブ前の治療レジメン数 ^a	投与量(開始時)	有無	成分名	有無	成分名
身長(cm)	体重(kg)	【過去に使用した抗がん剤】 ^a	240	NO	DPP4阻害剤	NO	NO
PS		S1	NO	NO	メトホルミン	NO	NO
HER2過剰発現		カベシタジン	NO	NO	スタチン	NO	NO
転移臓器数		UFT	NO	NO	フィブラート	NO	NO
リンパ節転移		5FU	NO	NO	ステロイド(全身投与)	NO	NO
腹膜播種		シスプラチン	NO	NO	PPI	NO	NO
肝転移		オキサリプラチン	NO	NO	H2ブロッカー	NO	NO
肺転移		パクリタキセル	NO	NO			
その他の転移		naBrパクリタキセル	NO	NO			
治癒的胃切除		ドセタキセル	NO	NO			
		イリノテカン	NO	NO			
		トラスツズマブ	NO	NO			
		ラムシルマブ	NO	NO			

【irAE】発現日が早い順		irAE対応	
irAE診断名	発現日	Grade	ステロイド全身投与
①			
②			
③			
④			
⑤			

【検査値】day1をニボルマブ投与日として		day 1d	day 15e	day 29e
		1/0	1/14	1/28
白血球数 (x 1000/ μ l)				
好中球 (%)				
リンパ球 (%)				
Hb (g/dl)				
PLT (x 1000/ μ l)				
血腫値 (mg/dl)				
HbA1c (%)				
総コレステロール (mg/dl)				
中性脂肪 (mg/dl)				
HDLコレステロール (mg/dl)				
LDLコレステロール (mg/dl)				
LDH (U/l)				
CRP (mg/dL)				
CEA (ng/ml)				
CA19-9 (U/ml)				

<入力時の注意事項>

a 補助化学療法を除く

b ニボルマブによる治療中に医師不能となった場合は「不明」と入力

c ニボルマブによる治療中あるいは終了後に医師不能となった場合は最終生存確認日を入力

d ニボルマブ投与前28日以内のうち最新の結果を利用可能

e ±2日の結果を利用可能(優先順 当日>1>2>2)

症例ごとに、色付きセルを入力する。