



切除不能進行性胃癌症例における  
ニボルマブのバイオマーカー探索を含めた観察研究  
(DELIVER 試験) : JACCRO GC-08

-An observational study to discover novel biomarkers for nivolumab in patients with advanced gastric cancer -

研究代表者：聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学  
砂川 優

Ver. 1.0 : 2018 年 1 月 15 日

特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構  
Japan Clinical Cancer Research Organization

研究代表者の許可を得ずに外部に公開してはならない。

## 0 概要

### 0.1 研究課題

切除不能進行性胃癌症例におけるニボルマブのバイオマーカー探索を含めた観察研究(DELIVER試験)

### 0.2 目的

切除不能進行性胃癌でニボルマブ治療を行う症例を対象に、本邦の実地医療環境下での有効性及び安全性を評価する。さらに、治療の前後で宿主側因子（腸内細菌種・ゲノム情報、遺伝子多型、遺伝子発現、メタボローム）を測定し、ニボルマブの効果予測因子/毒性予測因子となるものを探索・検証する。

### 0.3 研究デザイン

本研究は多施設共同の臨床研究であり、ニボルマブ単剤療法を施行する胃癌症例について、患者背景、投与状況、治療期間中の有害事象、ならびに有効性を調査する観察研究である。また、症例の検体（糞便、血液）を症例登録から前向きに収集し、宿主側の因子（腸内細菌種、腸内細菌ゲノム情報、遺伝子多型、血中遺伝子発現、血中メタボローム）を測定する。因子の測定は株式会社 DNA チップ研究所（東京都港区海岸 1-15-1 スズエベイティアム 5 階）にて実施され、測定結果と臨床情報を用いてニボルマブのバイオマーカーを探索・検証する。

さらに、糞便から抽出された DNA の残余検体ならびに血液検体を聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座に保管し、未来の新たな解析に使用可能とする。

### 0.4 対象症例

ニボルマブ単剤治療を行う切除不能な進行または再発胃癌\*の症例（治療ラインは問わない）

\*腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5cm 以内に位置する食道胃接合部癌も含む

#### 0.4.1 適格規準

以下の規準をすべて満たす症例を適格とする。

- (1) 組織学的に腺癌であることが確認された、切除不能な進行または再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）の症例
- (2) ニボルマブ単剤療法による治療を行う症例（ラインは問わない）
- (3) ECOG Performance Status が 0～2 である症例
- (4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である症例
- (5) ニボルマブ単剤療法開始前およびニボルマブ単剤療法不応/不耐時に、便の提供および採血の実施が可能と予測される症例
- (6) 本研究内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている症例

## 0.4.2 除外規準

以下の規準のいずれかに該当する症例は、本研究から除外する。

- (1) 以前にニボルマブ治療を行っている症例
- (2) HBs 抗原、HCV 抗体が陽性の症例
- (3) 研究責任医師もしくは分担医師が、本研究を安全に実施するのに不相当と判断した症例

## 0.5 治療

FLADS<sup>®</sup>システムによる症例登録後4週間以内にニボルマブ単剤療法を開始するようにする。

投与量とスケジュール：ニボルマブ単剤療法の標準的な投与量は 3mg/kg である。

オブジーボ添付文書、オブジーボ「胃癌の適正使用ガイド」を参照に行う。  
原病の増悪、許容されない有害事象または被験者が投与中止を希望するまで投与を継続する。

後治療：ニボルマブ単剤療法中止後の治療は規定しない。

## 0.6 研究の方法

### 0.6.1.1 ニボルマブ単剤療法前の調査

「10.4.1 治療前データ」の内容を FLADS<sup>®</sup>システムの被験者背景報告に入力する

### 0.6.1.2 ニボルマブ単剤療法中の調査

「10.4.2 治療中データ」の内容を、FLADS<sup>®</sup>システムの治療経過報告書および効果判定報告書に入力する。治療経過報告書は投与コース\*毎に記載し、調査期間は初回投与日からニボルマブ単剤療法中止日までとする。効果判定報告書は画像検査実施時に記載し、調査期間はニボルマブ治療による原病の増悪を確認するまでとする。

\*1 回のニボルマブ投与を 1 コースとする。

### 0.6.1.3 追跡期間中の調査

「10.4.3. 追跡期間中データ」の内容を、FLADS<sup>®</sup>システムの追跡報告書および効果判定報告書に入力する。

## 0.6.2 評価項目

有効性：

主要評価項目：全生存期間

副次評価項目：奏効率、病勢制御率、腫瘍縮小率、腫瘍増大率、無増悪生存期間

安全性：

有害事象

特に免疫関連有害事象について評価する：甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症など）、間質性肺炎、大腸炎、肝機能障害、下垂体炎（下垂体機能低下症など）、1 型糖尿病（劇症 1 型

糖尿病を含む)、副腎障害、皮膚炎、筋炎、末梢神経炎(ギランバレー症候群など)、重症筋無力症、リンパ球減少症

### 0.6.3 収集するデータ

#### 0.6.3.1 治療前データ

##### <患者情報>

- 年齢
- 性別
- 既往歴、合併症
- 喫煙歴
- 飲酒歴
- 胃癌に対する治療歴(手術含む)
- 登録前2か月以内の抗菌薬使用歴
- ECOG PS
- 身長
- 体重
- ヘリコバクター・ピロリ感染歴
- 臨床検査項目

##### ニボルマブ単剤療法開始前2週間以内のもの

白血球数、白血球分画(好中球数、リンパ球数)、赤血球数、血色素、血小板数、総蛋白、Alb、T-bil、D-bil、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、ALP、 $\gamma$ -GTP、BUN、Cr、Na、K、CRP、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離トリヨードサイロニン(FreeT3)、遊離サイロキシシン(Free T4)、血糖、尿蛋白、尿糖、尿潜血、尿ケトン

##### <任意項目(測定している場合に収集するデータ)>

ACTH、コルチゾール、抗サイログロブリン抗体(Tg Ab)、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(TPO Ab)、甲状腺刺激ホルモンレセプター抗体(TSH-R Ab)、抗アセチルコリン抗体、抗GAD抗体、抗核抗体、血小板関連IgG、KL-6、SP-D、HbA1c

##### 初発/再発に対する1次化学療法(術後補助化学療法は除く)開始前のもの

白血球数、白血球分画(好中球数、リンパ球数)、血小板数

##### <腫瘍関連情報>

- 初発、再発
- 原発巣の有無および占拠部位
- 病理組織型分類
- 転移臓器の部位
- 腹水の有無
- HER2 遺伝子検査(実施している場合)

- ・ニボルマブ単剤療法開始前に実施した画像検査（CT または MRI 等）結果
- ・「ニボルマブ単剤療法開始前に実施した画像検査」の一つ前に実施した画像検査結果
- ・腫瘍マーカー：CEA、CA19-9

### 0.6.3.2 治療中データ

#### <患者情報>

- ・ ECOG PS
- ・ 体重
- ・ 抗菌薬の使用歴
- ・ 臨床検査項目（実施したもののみ。コース中に複数回実施している場合はコース毎の最悪値）：  
白血球数、白血球分画（好中球数、リンパ球数）、赤血球数、血色素、血小板数、総蛋白、Alb、  
T-bil、D-bil、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、 $\gamma$ -GTP、BUN、Cr、Na、K、  
CRP、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、遊離トリヨードサイロニン (FreeT3)、遊離サイロキシ  
ン (Free T4)、血糖、ACTH、コルチゾール、KL-6、SP-D、尿蛋白、尿糖、尿潜血、  
尿ケトン
- ・ 有害事象（コース毎で最大の Grade のもの）

#### <投与情報>

- ・ ニボルマブ投与日および投与量

#### <腫瘍関連情報>

- ・ 画像検査（CT または MRI 等）結果
- ★ニボルマブ治療開始後、初回の画像評価を遅くとも8週までに行うことを推奨する
- ★治療効果を評価するための検査を6～8週毎に行うことを推奨する
- ・ 抗腫瘍効果判定結果（測定可能病変を有する場合は標的病変の実測値）
- ・ 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9

### 0.6.3.3 追跡期間中データ

#### <追跡情報>（3か月に1回）

- ・ ニボルマブ単剤療法後に実施した治療内容
- ・ ニボルマブ単剤療法後の増悪の有無
- ・ 転帰

#### <腫瘍関連情報（原病の増悪以外の理由でニボルマブ単剤療法を中止した場合）>

- ・ 画像検査結果（原病の増悪を確認するまで）
- ・ 抗腫瘍効果判定結果（測定可能病変を有する場合は標的病変の実測値）

## 0.7 研究期間と症例数

### 0.7.1 研究期間

登録期間：2018年3月～2020年2月

追跡期間：最終症例登録後2年間

研究期間：2018年3月～2022年2月

### 0.7.2 目標症例数

500例

## 0.8 バイオマーカー解析

### 0.8.1 評価項目

#### バイオマーカー解析の主要評価項目

ニボルマブの有効性（治療開始後の初回評価で non-PD かどうか）と治療前の腸内細菌ゲノム情報（機能に関連する遺伝子・パスウェイ）の関係

#### バイオマーカー解析の副次評価項目

- ニボルマブの有効性（副次評価項目）と治療前の腸内細菌ゲノム情報（機能に関連する遺伝子・パスウェイ）の関係
- ニボルマブの安全性と治療前の腸内細菌ゲノム情報（機能に関連する遺伝子・パスウェイ）の関係
- ニボルマブの有効性（治療開始後初回評価の non-PD および副次評価項目）と治療前後の腸内細菌ゲノム情報（機能に関連する遺伝子の量的変化など）の関係
- ニボルマブ治療前後での腸内細菌ゲノム情報の変化と血中メタボロームの関係
- ニボルマブの有効性（治療開始後初回評価の non-PD および副次評価項目）および安全性と血中メタボロームの関係

血中遺伝子解析研究に同意が得られた被験者のみ

- ニボルマブの有効性（治療開始後初回評価の non-PD および副次評価項目）および安全性と遺伝子多型（特に免疫関連遺伝子）の関係
- ニボルマブの有効性（治療開始後初回評価の non-PD および副次評価項目）および安全性と血中遺伝子発現の関係
- ニボルマブ治療前後での腸内細菌ゲノム情報の変化と遺伝子多型（特に免疫関連遺伝子）または血中遺伝子発現の関係

### 0.8.2 測定項目

糞便：腸内細菌叢の全ゲノム

血漿：メタボローム

血中遺伝子解析研究に同意が得られた被験者のみ

全血：遺伝子多型、遺伝子発現

### 0.8.3 測定方法

糞便：ゲノムショットガンシーケンス

全血：マイクロアレイ解析

血漿：液体クロマトグラフ質量分析（LC-MS）またはガスクロマトグラフ質量分析（GC-MS）

### 0.8.4 バイオマーカー解析の統計解析方法

#### 第1ステージ

研究開始から登録された順の 200 例で解析対象集団を定義し、「11.2.1 評価項目」に記載されている評価項目の解析をおこなう。バイオマーカー解析の主要評価項目であるパスウェイシグナルは Wilcoxon の順位和検定で解析し、p 値が小さいものから順に 30 個のシグナルを選択する。

#### 第2ステージ

第 1 ステージで解析した 200 例を除く 300 例で解析対象集団を定義し、第 1 ステージで選択した 30 個のパスウェイシグナルを解析する。バイオマーカー解析の主要評価項目においては、Bonferroni の方法で検定の多重性を考慮し、治療の有効性と有意に関連するパスウェイシグナルを評価する。

## 0.9 検体の保管

糞便から抽出された DNA の残余検体ならびに血液検体を今後の新たな研究に使用することを想定し、聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍講座で保管する。保管期間は研究期間終了後より 5 年とする。

なお、検体を将来の研究に用いる場合には、改めて研究方法についてこれらの試料を使用する研究機関において倫理審査を受け、承認を得ることとする。加えて、将来の試料使用について、その研究目的・調査内容・問い合わせ先等、研究概要を本研究の実施設（試料採取施設）ならびに試料使用研究機関（新たに使用する施設）等において適切に研究対象者に対して通知・公開、オプトアウトによる試料提供者への適切な試料使用拒否機会を与えることとする。

## 0.10 研究実施体制

### 0.10.1 研究代表者

砂川 優                      聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学

### 0.10.2 共同研究者

的場 亮	株式会社 DNA チップ研究所
佐藤 慶治	株式会社 DNA チップ研究所
室 圭	愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部
中島 貴子	聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学
市川 度	昭和大学藤が丘病院 腫瘍内科・緩和医療科
川上 尚人	近畿大学 内科学腫瘍内科

**0.10.3 統計解析責任者**

井上 永介                      聖マリアンナ医科大学 医学情報学・臨床研究データセンター

**0.10.4 研究参加施設および研究責任医師**

別紙参照

**0.10.5 バイオマーカー測定施設**

株式会社 DNA チップ研究所

〒105-0022    東京都港区海岸 1-15-1 スズエビディウム5階

責任者：的場 亮

**0.10.6 検体移送業者**

株式会社エスアールエル・メディサーチ

〒163-1310    東京都新宿区西新宿 6-5-1 新宿アイランドタワー10F

責任者：池岡 勝弘

**0.10.7 研究事務局**

特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構（JACCRO）

〒104-0061    東京都中央区銀座 1-14-5 銀座ウイングビル 7F

TEL：03-5579-9882                      FAX：03-5579-9884

e-mail：gc08.dc@jaccro.or.jp

責任者：藤井 雅志



## 略号および用語の定義一覧

略語	正式名称 (英語)	日本語訳または定義
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
Alb	albumin	アルブミン
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT に同じ)
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT に同じ)
<i>BRAF</i>	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ B1
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CA19-9	carbohydrate antigen 19-9	マウスモノクローナル抗体 NS19-9 で認識されるシアリル Lea 抗原 (糖鎖抗原)
CEA	Carcinoembryonic antigen	癌胎児性抗原
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CR	Complete Response	完全奏効
Cr	Creatinine	クレアチニン
CRC	Clinical Research Coordinator	試験協力者
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
D-bil	Direct Bilirubin	直接ビリルビン
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EDTA-2K	Ethylenediaminetetraacetic acid 2K	EDTA ニカリウム塩
FLADS	Flexible License Assisted Data Server	JACCRO が開発した臨床試験支援システム
FP	False Positive	偽陽性
Free T3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
Free T4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
GAD	Glutamic Acid Decarboxylase	抗グルタミン酸脱炭酸酵素
GC-MS	Gas Chromatography - Mass spectrometry	ガスクロマトグラフ質量分析
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBS	Hepatitis B surface antigen	ヒト B 型肝炎ウイルスの表面タンパク
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HR	Hazard Ratio	ハザード比

略語	正式名称（英語）	日本語訳または定義
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
irAE	Immune-related Adverse Events	免疫学的有害事象
JACCRO	Japan Clinical Cancer Research Organization	日本がん臨床試験推進機構
K	Kalium（ドイツ語）	カリウム
KL-6	Sialylated carbohydrate antigen KL-6	シアル化糖鎖抗原 KL-6
LC-MS	Liquid Chromatography-Mass spectrometry	液体クロマトグラフ質量分析
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴映像法
MST	Median Survival Time	生存時間中央値
Na	Natrium（ドイツ語）	ナトリウム
non-PD	Non Progressive Disease	進行していない
OS	Overall Survival	全生存期間
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns	病原体関連分子パターン
PD	Progressive Disease	進行
PD-1	Programmed cell death 1	T 細胞の細胞死誘導時に発現が増強される遺伝子。PD-L1 の受容体
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1	がん細胞に発現する物質
PFS	Progression-Free Survival	無増悪生存期間
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	全身状態
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
RR	Response Rate (Response Proportion)	奏効率（奏効割合）
SP-D	Pulmonary Surfactant Protein-D	肺サーファクタントタンパク質-D
T-bil	Total Bilirubin	総ビリルビン
TgAb	Anti thyroglobulin antibody	抗サイログロブリン抗体
TILs	Tumor-infiltrating lymphocytes	腫瘍浸潤リンパ球
TP	True Positive	真陽性
TPO Ab	Anti-thyroid peroxidase antibody	抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体
TSH	Thyroid stimulation hormone	甲状腺刺激ホルモン
TSH-R Ab	TSH-receptor antibody	甲状腺刺激ホルモンレセプター抗体

略語	正式名称 (英語)	日本語訳または定義
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -glutamyl transpeptidase	$\gamma$ -グルタミルトランスペプチターゼ

## 目次

0 概要	1
1 目的	1
2 研究の背景	1
2.1 本研究の背景	1
2.2 研究デザイン	2
2.3 本研究の意義	2
2.4 研究参加に伴って予想される利益と不利益	3
3 本試験で用いる基準・定義	3
3.1 胃癌に関する記載	3
3.2 効果判定基準	3
3.3 有害事象判定基準	3
3.4 全身状態について	3
4 本研究の対象	3
4.1 対象症例	3
4.2 適格規準	4
4.3 除外規準	4
5 研究期間	4
6 目標症例数	4
6.1 目標症例数の設定根拠	4
7 登録	4
7.1 施設、研究責任医師・分担医師および試験協力者（CRC）の登録	4
7.2 FLADS®システム	5
7.3 登録事務局	5
7.4 症例登録	5
7.4.1 症例登録の手順	5
7.4.2 登録に際しての注意事項	5
8 治療	6
8.1 治療方法	6
8.2 使用薬剤	6
8.3 投与量とスケジュール	6
8.4 後治療	6
9 予期される有害反応	6
9.1 予期される薬物有害反応	6
9.2 報告されているデータ	6
10 調査の方法	7
10.1 ニボルマブ単剤療法前の調査	7
10.2 ニボルマブ単剤療法中の調査	7
10.3 追跡期間中の調査	7
10.4 収集するデータ	7
10.4.1 治療前データ	7
10.4.2 治療中データ	8

10.4.3 追跡期間中データ	9
10.5 評価項目および評価規準	9
10.5.1 評価項目	9
10.6 評価項目の定義	9
10.6.1 全生存期間 (OS)	9
10.6.2 奏効率 (RR)	9
10.6.3 病勢制御率	10
10.6.4 腫瘍縮小率	10
10.6.5 腫瘍増大率	10
10.6.6 無増悪生存期間 (PFS)	10
10.6.7 安全性	10
10.7 重篤な有害事象報告	10
10.8 統計解析	11
10.8.1 有効性および安全性解析集団	11
10.8.2 統計解析方法	11
10.8.3 予定するサブグループ解析の因子	12
11 バイオマーカー解析	12
11.1 バイオマーカー解析の根拠と意義	12
11.2 評価項目と測定項目	13
11.2.1 評価項目	13
11.2.2 測定項目	13
11.3 採取時期と採取検体	13
11.4 提出検体、採取方法	14
11.4.1 糞便	14
11.4.2 血液	14
11.5 測定方法	15
11.6 検体の提出と移送	15
11.7 中止規準	16
11.8 データの取扱いと統計的事項	16
11.8.1 バイオマーカー測定データと臨床データの連結	16
11.8.2 統計学的事項	16
11.8.3 バイオマーカー解析の統計解析方法	17
11.9 残余検体の保管と利用・廃棄	18
11.9.1 残余検体の保管	18
11.9.2 残余検体の廃棄	18
12 モニタリングと監査	18
12.1 モニタリング	18
12.2 監査	18
13 倫理的事項	19
13.1 遵守すべき諸規制	19
13.2 被験者への説明と同意	19
13.3 説明事項	19
13.4 遺伝カウンセリング	20
13.5 倫理審査委員会等の承認	20
13.6 プライバシーの保護と被験者識別	20
13.7 測定結果の施設への連絡	21
13.8 実施計画書の遵守	21
13.9 健康被害に対する補償	21

14	研究中止規準.....	21
15	実施計画書の変更および逸脱.....	21
15.1	実施計画書の内容変更.....	21
15.2	説明文書の内容変更.....	22
15.3	実施計画書からの逸脱.....	22
16	記録の保存.....	22
16.1	試料の提供に関する記録の作成・保管.....	22
17	所属施設の長への報告内容および方法.....	22
18	利益相反と研究の費用負担.....	23
18.1	資金源および財政上の関係.....	23
18.2	利益相反.....	23
18.3	研究に関する費用.....	23
19	研究結果の帰属と公表.....	23
20	データの二次利用.....	24
21	研究実施計画の事前登録.....	24
22	研究実施体制.....	24
22.1	研究代表者.....	24
22.1.1	研究代表者の役割と責務.....	24
22.2	共同研究者.....	24
22.2.1	共同研究者の役割と責務.....	24
22.3	統計解析責任者.....	24
22.3.1	統計解析責任者の役割と責務.....	24
22.4	研究参加施設および研究責任医師.....	25
22.4.1	研究責任医師の役割と責務.....	25
22.5	バイオマーカー測定施設.....	25
22.5.1	バイオマーカー測定施設の役割と責務.....	25
22.6	検体移送業者.....	25
22.6.1	検体移送業者の役割と責務.....	25
22.7	研究事務局.....	25
22.7.1	研究事務局の役割と責務.....	25
23	参考文献.....	26

## 1 目的

切除不能進行性胃癌でニボルマブ治療を行う症例を対象に、本邦の実地医療環境下での有効性および安全性を評価する。さらに、治療の前後で宿主側因子（腸内細菌種・ゲノム情報、遺伝子多型、遺伝子発現、メタボローム）を測定し、ニボルマブの効果予測因子/毒性予測因子となるものを探索・検証する。

## 2 研究の背景

### 2.1 本研究の背景

Programmed cell death-1 (PD-1) に対する完全人型の抗体薬であるニボルマブは本邦において 2015 年に非小細胞肺癌、2016 年に悪性黒色腫、その後腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌に対して保険収載され、2017 年 9 月には胃癌に対しても使用できるようになった。2017 年消化器癌シンポジウムにて、標準化学療法耐性となった胃癌に対するニボルマブの有効性を検証した第Ⅲ相試験 (ONO-4538-12/BMS-936558 (ATTRACTION-2)) の結果が初めて発表され、その後 Lancet 誌に報告された。ニボルマブ単剤療法を 3 次治療以降の治療としてプラセボ群と比較した結果、全生存期間においてニボルマブ群が有意に上回る結果が示された (生存期間中央値 5.26 か月 vs. 4.14 か月, HR 0.63,  $P < 0.0001$ )<sup>1</sup>。しかし、ニボルマブ群の奏効率は 11.2%、全体の約 40% の症例で腫瘍縮小が見られたものの、多くの症例で縮小を認めずニボルマブの生存期間延長効果が乏しい症例の存在が示唆された。肺癌・悪性黒色腫でもニボルマブの奏効率は約 20% (*BRAF* 変異を認める悪性黒色腫に対しては約 40%) であり<sup>2, 3</sup>、ニボルマブは全ての症例に有効ではなく、医療経済効果や毒性の面からの確かな症例を同定する効果予測因子が必要である。また、ATTRACTION-2 試験では、ECOG Performance Status (PS) 2、治療が必要な腹膜播種を有する症例が組み込まれておらず、日常臨床でよく経験する胃癌症例に対するニボルマブ治療の効果および安全性が不明確な部分がある。前治療の内容または結果がニボルマブの効果と安全性に影響を及ぼすかどうかを含め、さらに細かいデータの蓄積が望まれる。

免疫チェックポイント阻害薬は有害事象の特徴が従来の抗がん薬とは異なっている。免疫反応が増強することで生じると考えられている免疫学的有害事象 (irAE : immune-related Adverse Events) として、甲状腺炎 (甲状腺機能低下症など)、間質性肺炎、大腸炎、下垂体炎 (下垂体機能低下症など)、1 型糖尿病 (劇症 1 型糖尿病を含む)、副腎障害、皮膚炎、筋炎、末梢神経炎 (ギランバレー症候群など)、重症筋無力症などが報告されている。irAE は重篤な状態になりうる有害事象であり、更に治療中断を余儀なくされることもある。どのような患者でどの程度の irAE が出現するかを予測するバイオマーカー (毒性予測因子) の研究は重要である。このバイオマーカーが同定できれば、免疫チェックポイント阻害薬の臨床的有用性はより確かなものとなる。

これまで行われた免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカー研究の多くは、腫瘍側の因子 (腫瘍内遺伝子変化、腫瘍内または腫瘍微小環境の免疫関連分子など) に焦点が当てられていた。ニボルマブの効果予測因子の候補として PD-L1 発現、tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)、

腫瘍抗原、mutation burden、抗 PD-1 抗体の代謝に関連する遺伝子発現量などが報告されている<sup>4-8</sup>。しかしながら、現時点で臨床応用されているバイオマーカーは未だなく、さらに胃癌症例を対象としたバイオマーカー研究の報告は少ない。また、ひとつのファクターで免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を予測することは困難と考えられ、腫瘍・宿主両側のファクターを総合的に評価することが有用である可能性が議論されている（cancer immunogram）<sup>9</sup>。

最近、ある種の腸内細菌叢が免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子になる可能性が報告された<sup>10, 11</sup>。次世代シーケンサーにより塩基配列決定量が飛躍的に高まり、腸内細菌に関する研究も新たな展開を見せ、最近、がんと腸内細菌叢の関係が報告されてきている。大腸癌ではメタボロームが細菌バイオフィームと発癌とリンクしていることが示された<sup>12</sup>。また、腸内細菌叢と血漿メタボロームの相関を解析した研究も報告されている<sup>13</sup>。免疫チェックポイント分子をコードする遺伝子の多型が胃癌の予後と相関すること、ならびに、血中の RNA 解析では免疫関連遺伝子の発現が消化器癌症例で高いことが報告されている<sup>14, 15</sup>。以上より、免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーは腫瘍側が持つ情報だけでなく、免疫状態に影響を及ぼすまたは支配している宿主側の因子が key である可能性がある。腫瘍ではなく宿主がもつ情報（腸内細菌叢、メタボローム、遺伝子多型、免疫遺伝子発現）によって免疫チェックポイント阻害薬の効果や毒性が予測できれば、臨床的に有益になるであろう。

このような背景・予測から、本研究では、本邦でニボルマブ治療を行う胃癌症例を前向きに登録し、実地医療環境下でのニボルマブ単剤療法の有効性および安全性を評価することを目的とする。さらに、宿主側のファクターに注目し腸内細菌のゲノム情報、宿主の遺伝子多型と遺伝子発現、メタボロームに焦点を当て、ニボルマブを投与する胃癌症例でこれらを解析し、ニボルマブの新しい効果・毒性予測因子を探索・検証することも目的とする。

## 2.2 研究デザイン

本研究は多施設共同の臨床研究であり、ニボルマブ単剤療法を施行する胃癌症例について、患者背景、投与状況、治療期間中の有害事象、ならびに有効性を調査する観察研究である。また、症例の検体（糞便、血液）を症例登録から前向きに収集し、宿主側の因子（腸内細菌種、腸内細菌ゲノム情報、遺伝子多型、血中遺伝子発現、血中メタボローム）を測定する。因子の測定は株式会社 DNA チップ研究所（東京都港区海岸 1-15-1 スズエベイディウム 5 階）にて実施され、測定結果と臨床情報を用いてニボルマブのバイオマーカーを探索・検証する。

さらに、糞便から抽出された DNA の残余検体ならびに血液検体を聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座に保管し、未来の新たな解析に使用可能とする。

## 2.3 本研究の意義

本邦での胃癌におけるニボルマブ治療のリアルワールドデータが蓄積され、実地医療環境下での有効性および安全性を評価することができる。また、臨床試験データとの比較、ならびに臨床試験に登録されていない症例群の有効性・安全性を評価することができる。

バイオマーカー研究によりニボルマブの効果予測因子が同定できれば、効果がより期待できる胃癌症例への適確な投与、ならびに、切除不能進行性胃癌に対する 1 次化学療法ニボルマブの新た



な選択肢が提示できる可能性が期待される。また、毒性予測のマーカーが同定されれば、ニボルマブによる重篤な副作用を回避し安全かつ効率的な薬剤使用を実践することができる。これらの結果は、胃癌にとどまらず他癌種でも有用となる可能性がある。

## 2.4 研究参加に伴って予想される利益と不利益

本邦での胃癌に対するニボルマブ治療に関して、報告されている臨床試験の結果が実地医療環境下で再現されるかが評価可能となる。さらに、臨床試験に登録されていなかった PS 不良、腹膜播種症例などに対する有効性・安全性が評価可能となる。また、ニボルマブの効果や毒性を予測できるバイオマーカーが同定されれば、効果がより期待できる症例への適確な投与、より安全な治療が実現される。これからの個別化治療の基礎的な情報を提供できると予測されるが、本研究に参加した患者本人に対する直接的な利益はない。

採取する検体は、便採取と採血により取得できる患者の便と血液であり、患者に対する危険・不利益は極めて小さいと考えられる。

## 3 本試験で用いる基準・定義

### 3.1 胃癌に関する記載

「胃癌取扱い規約（2010年3月改訂 [第14版]）」（日本胃癌学会編）を用いる。

### 3.2 効果判定基準

Response Evaluation Criteria In Solid Tumors（以下、RECIST）ver.1.1 を用いる。

### 3.3 有害事象判定基準

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（略称：CTCAE v4.0-JCOG）[CTCAE v4.03/MedDRA v12.0（日本語表記：MedDRA/Jv20.1）対応-2017年9月12日] を用いる。（施設）基準値下限および基準値上限は、JCOG 共用基準範囲を用いる。

### 3.4 全身状態について

ECOG Performance Status Scale（0～4）を用いる。局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

## 4 本研究の対象

### 4.1 対象症例

ニボルマブ単剤治療を行う切除不能な進行または再発胃癌\*の症例（治療ラインは問わない）

\*腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5cm 以内に位置する食道胃接合部癌も含む

## 4.2 適格規準

以下の規準をすべて満たす症例を適格とする。

- (1) 組織学的に腺癌であることが確認された、切除不能な進行または再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）の症例
- (2) ニボルマブ単剤療法による治療を行う症例（ラインは問わない）
- (3) ECOG Performance Status が 0～2 である症例
- (4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である症例
- (5) ニボルマブ単剤療法開始前およびニボルマブ単剤療法不応/不耐時に、便の提供および採血の実施が可能と予測される症例
- (6) 本研究内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている症例

## 4.3 除外規準

以下の規準のいずれかに該当する症例は、本研究から除外する。

- (1) 以前にニボルマブ治療を行っている症例
- (2) HBs 抗原、HCV 抗体が陽性の症例
- (3) 研究責任医師もしくは分担医師が、本研究を安全に実施するのに不相当と判断した症例

## 5 研究期間

登録期間：2018年3月～2020年2月

追跡期間：最終症例登録後2年間

研究期間：2018年3月～2022年2月

## 6 目標症例数

500 例

### 6.1 目標症例数の設定根拠

先行研究(ATTRACTION-2 試験)では、ニボルマブ群とプラセボ群の全生存期間中央値(MST)はそれぞれ 5.3 か月、4.1 か月であった。これをもとに、本研究対象の MST として 5 か月を見込み、比較対照の MST を 4 か月と設定する。有意水準を 0.05 とした両側検定で検出力を 90% とするためには、459 名の解析対象が必要である。したがって、本研究の目標症例数を 500 例とする。

## 7 登録

### 7.1 施設、研究責任医師・分担医師および試験協力者(CRC)の登録

- (1) 研究参加施設の研究責任医師または分担医師は、所属医療機関の臨床試験審査委員会(IRB)等の承認後、承認書の写しを研究事務局に FAX/E-mail または郵送で送付する。
- (2) 研究事務局は、FLADS<sup>®</sup>システム(Flexible License Assisted Data Server)(7.2.

FLADS®システム参照)に施設登録を行い、研究責任医師、分担医師および試験協力者(CRC)を登録する。

## 7.2 FLADS®システム

FLADS®システムはインターネットを通じて臨床研究の各ステップを支援するシステムであり、個人情報の機密性を確保しながら症例の選択、登録ができる。登録されたデータは、研究事務局に送付・保存される。JACCROでは2002年の創設以来、FLADS®システムを用いて10以上の臨床試験を実施している。なお、本研究で用いる機能、および具体的な操作法については、別途操作説明書を参照のこと。

## 7.3 登録事務局

以下を登録事務局とする。

特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構 (JACCRO)

〒104-0061 東京都中央区銀座 1-14-5 銀座ウイングビル 7階

TEL : 03-5579-9882 FAX : 03-5579-9884

e-mail : gc08.dc@jaccro.or.jp

責任者 : 藤井 雅志

## 7.4 症例登録

研究責任医師または分担医師は、登録期間における対象症例は全例登録するよう努める。ただし、本研究について説明し、同意を得られなかった症例および本研究の情報公開に対して参加拒否の意思表示があった症例を除く。

また、血液を用いた遺伝子解析については本登録の同意とは別に同意をとり、同意を得た被験者のみ血中遺伝子解析を行う。

### 7.4.1 症例登録の手順

中央登録方式による症例登録を以下の手順にて行う。

- (1) 研究責任医師または分担医師は、文書による被験者からの同意を取得した後、対象症例が適格規準を満たし、除外規準に該当しないことを確認した後、FLADS®システムにより症例を登録する。
- (2) FLADS®システムに症例が登録されると、自動的に症例番号を発行する。
- (3) 当該症例の登録終了後、FLADS®システム上の登録確認票に症例番号が表示される。研究責任医師または分担医師は登録確認票をダウンロードし、その内容を確認する。
- (4) 研究事務局は、FLADS®システムにおいて当該症例が適格規準および除外規準などの適格性についてチェックを行い、疑問点があれば研究責任医師または分担医師に確認する。

### 7.4.2 登録に際しての注意事項

一度登録された被験者は登録取り消し(データベースからの抹消)は行えない。重複登録の場合、

いかなる場合も初回の登録情報（症例番号）を採用する。誤登録・重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡すること。

## 8 治療

### 8.1 治療方法

FLADS<sup>®</sup>システムによる症例登録後4週間以内にニボルマブ単剤療法を開始するようにする。本研究の調査対象となる治療はニボルマブ単剤治療のみとする。薬剤の減量の有無は問わない。

### 8.2 使用薬剤

オブジーボ 一般名：ニボルマブ

### 8.3 投与量とスケジュール

ニボルマブ単剤療法の標準的な投与量は 3mg/kg である。

投与スケジュールは、オブジーボ添付文書、オブジーボ「胃癌の適正使用ガイド」を参照に行う。原病の増悪、許容されない有害事象または被験者が投与中止を希望するまで投与を継続する。

### 8.4 後治療

ニボルマブ単剤療法中止後の治療は規定しない。

## 9 予期される有害反応

### 9.1 予期される薬物有害反応

使用する薬剤の予期される薬物有害反応は、薬剤添付文書の最新版および適正使用ガイドを参照のこと。

### 9.2 報告されているデータ

本研究において予期される薬物有害反応は以下の通り。

表 9.2 第Ⅲ相試験（ATTRACTION-2 試験）において報告された主な薬物有害反応（n=330）

薬物有害反応	Grade1 以上 (%)	Grade 3-4 (%)
そう痒症	9.1	0
下痢	7.0	0.6
発疹	5.8	0
疲労	5.5	0.6
食欲減退	4.8	1.2
悪心	4.2	0
倦怠感	3.9	0
甲状腺機能低下症	3.0	0

## 10 調査の方法

### 10.1 ニボルマブ単剤療法前の調査

「10.4.1 治療前データ」の内容をFLADS<sup>®</sup>システムの被験者背景報告に入力する

### 10.2 ニボルマブ単剤療法中の調査

「10.4.2 治療中データ」の内容を、FLADS<sup>®</sup>システムの治療経過報告書および効果判定報告書に入力する。治療経過報告書は投与コース\*毎に記載し、調査期間は初回投与日からニボルマブ単剤療法中止日までとする。効果判定報告書は画像検査実施時に記載し、調査期間はニボルマブ治療による原病の増悪を確認するまでとする。

\*1回のニボルマブ投与を1コースとする。

### 10.3 追跡期間中の調査

「10.4.3 追跡期間中データ」の内容を、FLADS<sup>®</sup>システムの追跡報告書および効果判定報告書に入力する。

なお各症例の追跡期間は、ニボルマブ単剤療法中止後から、被験者が死亡するまでもしくは研究期間終了日までとする。

## 10.4 収集するデータ

### 10.4.1 治療前データ

<患者情報>

- ・年齢
- ・性別
- ・既往歴、合併症
- ・喫煙歴
- ・飲酒歴
- ・胃癌に対する治療歴（手術含む）
- ・登録前2か月以内の抗菌薬使用歴
- ・ECOG PS
- ・身長
- ・体重
- ・ヘリコバクター・ピロリ感染歴
- ・臨床検査項目

ニボルマブ単剤療法開始前2週間以内のもの

白血球数、白血球分画（好中球数、リンパ球数）、赤血球数、血色素、血小板数、総蛋白、Alb、T-bil、D-bil、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、 $\gamma$ -GTP、BUN、Cr、Na、K、CRP、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、遊離トリヨードサイロニン (FreeT3)、遊離サイロキシニン (Free T4)、血糖、尿蛋白、尿糖、尿潜血、尿ケトン

<任意項目（測定している場合に収集するデータ）>

ACTH、コルチゾール、抗サイログロブリン抗体（Tg Ab）、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPO Ab）、甲状腺刺激ホルモンレセプター抗体（TSH-R Ab）、抗アセチルコリン抗体、抗 GAD 抗体、抗核抗体、血小板関連 IgG、KL-6、SP-D、HbA1c

初発/再発に対する1次化学療法（術後補助化学療法は除く）開始前のもの  
白血球数、白血球分画（好中球数、リンパ球数）、血小板数

<腫瘍関連情報>

- ・ 初発、再発
- ・ 原発巣の有無および占拠部位
- ・ 病理組織型分類
- ・ 転移臓器の部位
- ・ 腹水の有無
- ・ HER2 遺伝子検査（実施している場合）
- ・ ニボルマブ単剤療法開始前に実施した画像検査（CT または MRI 等）結果
- ・ 「ニボルマブ単剤療法開始前に実施した画像検査」の直前に実施した画像検査結果
- ・ 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9

#### 10.4.2 治療中データ

<患者情報>

- ・ ECOG PS
- ・ 体重
- ・ 抗菌薬の使用歴
- ・ 臨床検査項目（実施したもののみ。コース中に複数回実施している場合はコース毎の最悪値）：  
白血球数、白血球分画（好中球数、リンパ球数）、赤血球数、血色素、血小板数、総蛋白、Alb、T-bil、D-bil、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、ALP、 $\gamma$ -GTP、BUN、Cr、Na、K、CRP、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離トリヨードサイロニン（FreeT3）、遊離サイロキシニン（Free T4）、血糖、ACTH、コルチゾール、KL-6、SP-D、尿蛋白、尿糖、尿潜血、尿ケトン
- ・ 有害事象（コース毎で最大の Grade のもの）

<投与情報>

- ・ ニボルマブ投与日および投与量

<腫瘍関連情報>

- ・ 画像検査（CT または MRI 等）結果

★ニボルマブ治療開始後、初回の画像評価を遅くとも8週までに行うことを推奨する

★治療効果を評価するための検査を6～8週毎に行うことを推奨する

- ・抗腫瘍効果判定結果（測定可能病変を有する場合は標的病変の実測値）
- ・腫瘍マーカー：CEA、CA19-9

### 10.4.3 追跡期間中データ

<追跡情報>（3か月に1回）

- ・ニボルマブ単剤療法後に実施した治療内容
- ・ニボルマブ単剤療法後の増悪の有無
- ・転帰

<腫瘍関連情報（原病の増悪以外の理由でニボルマブ単剤療法を中止した場合）>

- ・画像検査結果（原病の増悪を確認するまで）
- ・抗腫瘍効果判定結果（測定可能病変を有する場合は標的病変の実測値）

## 10.5 評価項目および評価規準

### 10.5.1 評価項目

#### 10.5.1.1 有効性に関する評価項目

主要評価項目：全生存期間

副次評価項目：奏効率、病勢制御率、腫瘍縮小率、腫瘍増大率、無増悪生存期間

#### 10.5.1.2 安全性に関する評価項目

##### 有害事象

特に免疫関連有害事象について評価する：甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症など）、間質性肺炎、大腸炎、肝機能障害、下垂体炎（下垂体機能低下症など）、1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）、副腎障害、皮膚炎、筋炎、末梢神経炎（ギランバレー症候群など）、重症筋無力症、リンパ球減少症

## 10.6 評価項目の定義

### 10.6.1 全生存期間（OS）

登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡までの期間とする。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例で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。

### 10.6.2 奏効率（RR）

測定可能病変を有する解析集団を分母として、総合効果がCR、PRのいずれかである被験者の割合を奏効率とする。

### 10.6.3 病勢制御率

測定可能病変を有する解析集団を分母として、総合効果が CR、PR、SD のいずれかである被験者の割合を病勢制御率とする。

### 10.6.4 腫瘍縮小率

症例毎に RECIST 規準における標的病変の径和を算出し、縮小した時の径和をベースラインの径和で除したものを各症例の腫瘍縮小率とする。また、最も縮小した時の径和をベースラインの径和で除したものを各症例の最大腫瘍縮小率とする。

### 10.6.5 腫瘍増大率

症例毎に RECIST 規準における標的病変の径和を算出し、増大した時の径和をベースラインの径和で除したものを各症例の腫瘍増大率とする。また、腫瘍増大率をニボルマブ単剤療法前に行った2時点の間、ならびに、ニボルマブ単剤療法直前と治療後の間で算出する。

### 10.6.6 無増悪生存期間 (PFS)

登録日を起算日として、増悪 (PD) と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。なお、画像診断検査で確認できない原病の増悪 (臨床的増悪) も PD として取り扱う。また、原発巣または転移巣への外科的切除術が適応と判断され手術を行った場合は、手術後に認めた再燃を PD として取り扱う。

### 10.6.7 安全性

安全性解析対象症例を分母とし、有害事象についてそれぞれ「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」による全コース中の最悪のグレードの頻度を求める。

## 10.7 重篤な有害事象報告

ニボルマブ単剤療法中に以下の重篤な有害事象が発生した場合は 72 時間以内に「重篤な有害事象報告書」を FLADS<sup>®</sup>システムより提出する。研究事務局は報告を受けてから 72 時間以内に小野薬品工業株式会社に「重篤な有害事象報告書」を E-mail にて送付する。

- ・ 死に至るもの
- ・ 生命を脅かすもの\*1
- ・ 治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの\*2
- ・ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ・ 先天異常を来すもの
- ・ その他の医学的に重要な状態

\*1：その有害事象が起きた際に、被験者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。

\*2：入院の中でも、増悪確認目的の検査入院等のように「有害事象の治療目的以外」の入院



は重篤な有害事象と定義しない。

なお、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告、製造販売企業への副作用に関する連絡については、所属医療機関の規定に従い、適切に行うこと。

## 10.8 統計解析

### 10.8.1 有効性および安全性解析集団

本研究に登録し、ニボルマブ治療を1コース以上行われていた症例を有効性および安全性解析対象集団とする。

### 10.8.2 統計解析方法

解析方法の詳細は統計解析計画書に示す。統計解析は統計解析責任者のもと研究事務局の統計解析担当者が実施する。

#### (1) 全生存期間 (OS : Overall Survival)

有効性の解析対象集団をもとに解析する。全生存期間の生存時間関数を Kaplan-Meier 法で推定し、MST とその 95%信頼区間を推定する。主たる解析として、帰無仮説下の MST を 4 か月とした両側検定を Brookmeyer-Crowley の方法で行う。本比較における有意水準は 0.05 とする。また、1 年および 2 年時点の全生存割合およびその 95%信頼区間を推定する。

#### (2) 奏効率 (RR : Response Rate)

測定可能病変を有する有効性の解析対象集団をもとに解析する。総合効果が CR、PR のいずれかの割合とその 95%信頼区間を算出する。信頼区間は二項分布を利用して算出する。

#### (3) 病勢制御率

測定可能病変を有する有効性の解析対象集団をもとに解析する。総合効果が CR、PR、SD のいずれかの割合とその 95%信頼区間を算出する。信頼区間は二項分布を利用して算出する。

#### (4) 腫瘍縮小率、腫瘍増大率

測定可能病変を有する有効性の解析対象集団をもとに解析する。腫瘍縮小率および増大率の平均値とその 95%信頼区間を算出する。信頼区間は t 分布を利用して算出する。

#### (5) 無増悪生存期間 (PFS : Progression-Free Survival)

有効性の解析対象集団をもとに解析する。無増悪生存期間の生存時間関数を Kaplan-Meier 法で推定し、MST とその 95%信頼区間を推定する。また、1 年および 2 年時点の無増悪生存割合およびその 95%信頼区間を推定する。

#### (6) 安全性

安全性解析対象集団を対象として、報告された有害事象を Grade 別に集計し、発現割合とその 95%信頼区間を算出する。信頼区間は二項分布を利用して算出する。

### 10.8.3 予定するサブグループ解析の因子

本研究では、以下に示す因子に関してサブグループ解析を実施する。

- ・ 性別
- ・ 年齢
- ・ ECOG PS
- ・ 病理組織学的分類
- ・ 腹膜播種（有り vs. 無し）
- ・ 腹水（有り vs. 無し）
- ・ 前治療（タキサン系抗がん剤有り vs. 無し、イリノテカン有り vs. 無し、ラムシルマブ有り vs. 無し）

## 11 バイオマーカー解析

### 11.1 バイオマーカー解析の根拠と意義

腫瘍側の遺伝子変化や形態学的特徴ならびに免疫関連分子に関する研究において、ニボルマブの効果予測因子として確立したものは未だない。腫瘍細胞または免疫関連細胞の PD-L1 発現が効果予測因子として期待されていたが、PD-L1 が発現していない奏効例が散見されることから、PD-L1 発現は真のバイオマーカーとしては確立していない。ATTRACTION-2 試験の PD-L1 発現別のサブグループ解析においても、腫瘍の PD-L1 発現の有無に関わらずニボルマブ治療が有効であることが示されている<sup>1</sup>。また、抗 PD-1 抗体は宿主側のリンパ球を再活性化し抗腫瘍効果を誘導しており、効果には腫瘍側だけではなく宿主側の本態性免疫力も重要と予測される。腸内細菌由来の pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) や代謝物質により宿主側の免疫能が修飾を受けること、腸内細菌が抗腫瘍免疫を介して腫瘍のコントロールに関わることが示されている<sup>16</sup>。実際、免疫チェックポイント阻害薬のトランスレーショナルリサーチにおいて、宿主側の因子である腸内細菌叢が免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子になりうることを示されている<sup>10, 11</sup>。以上より、免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーは腫瘍側が持つ情報だけでなく、免疫状態に影響を及ぼすまたは支配している宿主側の因子も key であり、腸内細菌が有する情報（菌叢の種類またはゲノム情報）がニボルマブの効果・毒性予測因子になる可能性がある。

大腸癌を対象に行われた研究では、メタボロームが細菌バイオフィームと発癌とリンクしていることが示され<sup>12</sup>、腸内細菌叢と血漿メタボロームが相関することも報告されている<sup>13</sup>。遺伝子多型と血中遺伝子発現を解析した研究では、免疫チェックポイント分子をコードする遺伝子の多型が胃癌の予後と相関すること、ならびに、免疫関連遺伝子の発現が消化器癌症例で高いことが示されている<sup>14, 15</sup>。免疫状態に影響を及ぼすまたは支配している宿主側の因子が、免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子になる可能性を研究することは意義があるであろう。

ニボルマブの効果と毒性を予測できるバイオマーカーが同定されれば、効果が期待できる胃癌症例への適確な投与、ならびに、ニボルマブによる重篤な副作用を回避し安全かつより有用性が高い薬剤使用を実践できる可能性が期待される。ATTRACTION-2 試験では、ニボルマブ治療群の奏効率は 11% で、46% の症例で効果は progressive disease (PD) であった。他癌種では免

疫チェックポイント阻害薬の予後延長効果は、効果が stable disease 群にも認める可能性があることがいくつかの臨床試験で示されている<sup>17-21</sup>。よって、免疫チェックポイント阻害薬の有効性として、初回の画像評価で PD でなければ生存期間延長が見込める可能性があると考え、本バイオマーカー解析における有効性の指標にすることとした。

## 11.2 評価項目と測定項目

### 11.2.1 評価項目

#### バイオマーカー解析の主要評価項目

ニボルマブの有効性（治療開始後の初回評価で non-PD かどうか）と治療前の腸内細菌ゲノム情報（機能に関連する遺伝子・パスウェイ）の関係

#### バイオマーカー解析の副次評価項目

- ニボルマブの有効性（副次評価項目）と治療前の腸内細菌ゲノム情報（機能に関連する遺伝子・パスウェイ）の関係
- ニボルマブの安全性と治療前の腸内細菌ゲノム情報（機能に関連する遺伝子・パスウェイ）の関係
- ニボルマブの有効性（治療開始後初回評価の non-PD および副次評価項目）と治療前後の腸内細菌ゲノム情報（機能に関連する遺伝子の量的変化など）の関係
- ニボルマブ治療前後での腸内細菌ゲノム情報の変化と血中メタボロームの関係
- ニボルマブの有効性（治療開始後初回評価の non-PD および副次評価項目）および安全性と血中メタボロームの関係

血中遺伝子解析研究に同意が得られた被験者のみ

- ニボルマブの有効性（治療開始後初回評価の non-PD および副次評価項目）および安全性と遺伝子多型（特に免疫関連遺伝子）の関係
- ニボルマブの有効性（治療開始後初回評価の non-PD および副次評価項目）および安全性と血中遺伝子発現の関係
- ニボルマブ治療前後での腸内細菌ゲノム情報の変化と遺伝子多型（特に免疫関連遺伝子）または血中遺伝子発現の関係

### 11.2.2 測定項目

糞便：腸内細菌叢の全ゲノム

血漿：メタボローム

血中遺伝子解析研究に同意が得られた被験者のみ

全血：遺伝子多型、遺伝子発現

### 11.3 採取時期と採取検体

指定資材を用いて、「表 11.3 採取時期と採取検体」の通り検体を採取する。

表 11.3 採取時期と採取検体

	ニボルマブ単剤療法開始前	ニボルマブ単剤療法中止時
採取検体	糞便 血液（血漿用 20ml） *血中遺伝子解析研究に同意が得られた被験者 血液（全血用 10ml）	糞便 血液（血漿用 20ml） *血中遺伝子解析研究に同意が得られた被験者 血液（全血用 10ml）
許容期間	症例登録後からニボルマブ単剤療法開始までの期間	ニボルマブ治療への不応または不耐確認後（患者希望による中止も含む）4 週間以内

## 11.4 提出検体、採取方法

### 11.4.1 糞便

- 糞便採取用キットは、研究事務局より送付される。
- 研究責任医師もしくは分担医師は、症例登録後、被験者に糞便採取用キットを渡し、ニボルマブ投与日 1 週間前から投与日までに糞便を採取し、ニボルマブ投与日に持参するよう指示をする（冷蔵/冷凍不要。採取後は冷暗所にて保存）。
- 研究責任医師もしくは分担医師は、ニボルマブ単剤療法中止後、被験者に糞便採取用キットを渡し、糞便を採取し、採取後 1 週間以内に持参するよう指示をする（冷蔵/冷凍不要。採取後は冷暗所にて保存）。
- 研究責任医師もしくは分担医師等は、糞便容器の該当箇所に症例番号および採取日を記載する。この際、被験者氏名等の個人情報記載せず、また、すでに個人情報が記入されている場合はシール等で覆う等の対処を行う。
- 糞便容器は、温度変化が少ないフリーザー（マイナス 80℃が望ましいがマイナス 20℃も可とする）にて速やかに凍結し、検体提出時期（「11.6 検体の提出と移送」参照）まで保管しておく。

### 11.4.2 血液

- 血液採取用キット（EDTA-2K 入り採血管および分注管）は、研究事務局より送付される。
- 研究責任医師もしくは分担医師は、血液採取用キットを用いて、ニボルマブ単剤療法開始前およびニボルマブ単剤療法中止時に被験者の血液を採取する。
- 採取した血漿用血液（合計 20mL）は、採取後ただちに 10 回以上転倒混和の上、すみやかに 1200×g で 10 分間の遠心分離を行い、分離された上澄み液（血漿）を分取し分注管に分注する。
- ＜血中遺伝子解析研究に同意が得られた被験者のみ＞採取した全血用血液（合計 10mL）は、採取後ただちに分注管に分取する。
- 研究責任医師もしくは分担医師は、分注管の該当箇所に症例番号および採取日を記載する。この際、被験者氏名等の個人情報記載せず、また、すでに個人情報が記入されている場合はシール等で覆う等の対処を行う。

- ・分注された全血および血漿は、温度変化が少ないフリーザー（マイナス 80℃が望ましいがマイナス 20℃も可とする）にて速やかに凍結し、検体提出時期（「11.6 検体の提出と移送」参照）まで保管しておく。

## 11.5 測定方法

糞便：ゲノムショットガンシーケンス

採取した糞便から DNA を抽出し quality check を行った後ライブラリを構築。その後次世代シーケンス解析で全ゲノム情報を解析する。相同性検索により遺伝子アノテーション、菌種の割当、機能・代謝パスウェイの割当を行う。加えて、主成分分析によるクラスタリング解析も行う。

全血：マイクロアレイ解析

- ・遺伝子多型

全血から DNA を抽出し蛍光標識を行い、マイクロアレイを用いてハイブリダイゼーションを行う。その後、スキャンニングして遺伝子多型タイピングを行う。プローブ数は約 50 万個、既存マーカーのタイピングを行う。

- ・遺伝子発現

全血から RNA を抽出した後、RNA をラベル化しマイクロアレイ解析を行う。または、RNA をライブラリ調整した後、次世代シーケンサーを用いて解析を行う。測定遺伝子数は約 2 万個、その発現量のデータを取得する。

血漿：液体クロマトグラフ質量分析(LC-MS)またはガスクロマトグラフ質量分析(GC-MS)

## 11.6 検体の提出と移送

- (1) 検体の提出時期は以下の 2 回とし、具体的な時期は研究事務局より連絡がなされる。

検体提出時期

1 回目：200 例分の検体採取確認後

2 回目：残りの 300 例の検体採取後

- (2) 研究事務局より連絡後、研究責任医師もしくは分担医師は、便検体および血液検体を、検体移送業者に提出する。移送代金は JACCRO が負担する。

検体移送業者

株式会社エスアールエル・メディサーチ

〒163-1310 東京都新宿区西新宿 6-5-1 新宿アイランドタワー10F

責任者：池岡 勝弘

※測定までに期間を要する場合は、検体移送業者が一時保管する。

- (3) 検体移送業者は、便検体および血液検体を、バイオマーカー測定施設へ移送する。

バイオマーカー測定施設

株式会社 DNA チップ研究所

〒105-0022 東京都港区海岸 1-15-1 スズエベイディウム 5 階

責任者：的場 亮

- (4) 測定が終了した後に、残余の検体を聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座へ移送する。移送に必要な資材および移送代金は、JACCRO が負担する。

### 11.7 中止規準

- (1) 検体提出前に被験者から検体使用に関する同意撤回があった場合、その時点で該当検体の提出を中止する。
- (2) 検体提出後または測定後に被験者から検体使用に関する同意撤回があった場合、該当検体の測定および解析を中止する。
- (3) 症例登録後、本研究参加の適格性に問題があることが判った場合、可能な限りそれ以降の該当検体の測定および解析を中止する。

### 11.8 データの取扱いと統計的事項

#### 11.8.1 バイオマーカー測定データと臨床データの連結

臨床データとバイオマーカー測定データとの連結は、統計解析責任者もしくは JACCRO 統計解析部門においてのみ行うこととする。

#### 11.8.2 統計学的事項

バイオマーカー解析の主要評価項目の評価に関して設計を行う。治療反応の有無で群分けを行い、群間でパスウェイシグナルの大きさに差があるかどうかを評価する。候補となるパスウェイは約 300 である。擬陽性を抑えることと、結果の再現性評価のため、本研究はスクリーニングを意図とした第 1 ステージと、検証を目的とした第 2 ステージに分けて評価を行う。第 1 ステージでは、 $p$  値が小さいものから  $q$  個を関係ありと判断し、第 2 ステージでこれら  $q$  個の仮説を Bonferroni 法で検証する。なお、研究資源の関係から、第 1 ステージは 200 名、第 2 ステージは 300 名とする。

第 1 ステージで選択するパスウェイ数  $q$  の設定と、結果の精度を評価することを目的として、シミュレーションを実施した。パスウェイシグナルデータが公開されている先行研究<sup>22</sup>から、シグナル合計値の上位 300 パスウェイのデータは対数正規分布で近似できることを確認した。これらデータから対数正規分布のパラメータを推定し、乱数を利用してデータを発生させた。真に関係があるパスウェイ数は 15 個とし、これらのパスウェイのみに effect size が  $\delta$  ( $\delta=0.3, 0.4, 0.5$ ) となるように差を設定した。治療反応有無のシグナル群間差比較は Wilcoxon 検定で行う。第 1 ステージでは  $p$  値が小さいものから  $q$  個のシグナルを選択して第 2 ステージで解析を行い、 $p$  値が Bonferroni の方法で有意であったものの数を評価した。

10000 回のシミュレーション結果を表 1 に示す。表内の Screening は第 1 ステージの結果をもとに第 2 ステージで評価するパスウェイ数 ( $q$ ) で、10 から 80 まで 10 刻みで評価した。TP は True Positive のシグナル数、FP は False Positive のシグナル数である。

- Effect size が 0.3 のとき、第 2 ステージの評価数を 20~50 個程度とすれば、15 個の真

## 11.9 残余検体の保管と利用・廃棄

### 11.9.1 残余検体の保管

糞便から抽出された DNA の残余検体ならびに血液検体を本研究に関連した新しい研究に使用することを想定し、聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍講座で保管する。保管期間は研究期間終了後より5年とする。

残余検体については、本研究から得られた成果を検証することを目的とした新しい研究への利用を可能とする。また、同様の目的で残余検体を実施計画書外の研究手法による評価に利用できるものとする。なぜなら、研究手法は日々進歩しており、新手法によってより確実な裏付けを得られる可能性があるからである。

なお、検体を将来の新しい研究に用いる場合には、改めて研究方法についてこれらの試料を使用する研究機関において倫理審査を受け、承認を得ることとする。加えて、将来の試料使用について、その研究目的・調査内容・問い合わせ先等、研究概要を本研究の実施設（試料採取施設）ならびに試料使用研究機関（新たに使用する施設）等において適切に研究対象者に対して通知・公開、オプトアウトによる試料提供者への適切な試料使用拒否機会を与えることとする。

### 11.9.2 残余検体の廃棄

研究期間終了後5年間の保管期間が終了した時点で、聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座は、残余の検体の症例番号などを削除した後、廃棄焼却処分し、廃棄終了確認書を作成して研究事務局へ提出する。

廃棄業務終了報告書および廃棄終了確認書は研究事務局にて保管する。

## 12 モニタリングと監査

### 12.1 モニタリング

研究事務局は、本研究が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、定期モニタリングを実施する。モニタリングは FLADS<sup>®</sup> システムにて集積されるデータに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは行わない。

### 12.2 監査

JACCRO または研究代表者が指名する者は、別途定める手順書に従い、研究参加施設において監査を実施する。この場合には、指名された監査担当者は事前に研究参加施設と連絡を取り、監査のための訪問を取り決める。監査担当者は、その他臨床研究期間中使用する試験参加施設への訪問を要求できる。研究参加施設の責任医師および試験参加施設の長は、監査担当者が臨床研究に関連する原資料をすべて閲覧できることを保証する。

係る利益相反に関する状況

- (17) 研究対象者等およびその関係者からの相談等への対応
- (18) 研究対象者等の経済的負担について
- (19) 研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い
- (20) 遺伝情報および個人情報の開示に関する事項
- (21) 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性がある旨と同意を受ける時点において想定される内容
- (22) 試料・情報の提供は無償であること
- (23) 健康被害に対する治療と補償の有無について
- (24) 遺伝カウンセリングの利用に係る情報
- (25) 問合せ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

#### 13.4 遺伝カウンセリング

血中遺伝子解析研究に同意が得られた被験者より遺伝情報に関する問い合わせがあった場合、研究責任医師および分担医師等は、遺伝カウンセリング担当者を紹介する等、適切に対応する。

#### 13.5 倫理審査委員会等の承認

本研究は JACCRO 倫理審査委員会および研究参加施設の臨床試験審査委員会または倫理審査委員会等の承認をうけて実施したものである。

本研究においても、実施計画書および説明・同意文書について、倫理的、科学のおよび医学的妥当性の観点から、各施設の倫理審査委員会等に審査申請し、承認の後に研究を開始する。

なお、患者への説明文書は、臨床研究についての諸要件から逸脱しない範囲において施設毎に改変を加えたものを当該施設の承認を得て用いることができるが、実施計画書については施設毎の内容変更は許容されない。

各施設の倫理審査委員会等の承認が得られた場合、各施設の研究責任医師または分担医師は、承認書の写しを FAX/E-mail または郵送で研究事務局宛に送付する。

#### 13.6 プライバシーの保護と被験者識別

被験者は、割り付けられた症例番号で管理し、被験者の氏名、住所、カルテ番号等は研究事務局、検体移送業者、バイオマーカー測定施設に知られることはない。

症例番号と被験者を照合する対応表は、各研究参加施設で適切に管理する。

研究参加施設、研究事務局、検体移送業者、バイオマーカー測定施設等の参加研究者および統計解析責任者は、個人情報保護法に基づき、被験者の個人情報を厳格に保護する。

なお、本研究によって得られた臨床データおよびバイオマーカー測定データは、統計解析責任者および研究事務局にて管理され、研究参加施設がこれを閲覧することは出来ない。



### 13.7 測定結果の施設への連絡

本研究で測定する血中の遺伝子には、重大な疾患もしくは何らかの病態に関連する遺伝子が含まれる可能性がある。血中遺伝子解析は被験者が治療を終了した時点以降に行われるため、治療開始前および治療中に被験者がそのような遺伝子の変異を有するかどうかは特定されない。将来的に、重大な疾患もしくは何らかの病態の遺伝子の変異があることが特定された場合には、報告を希望しない被験者を除き、被験者本人もしくはその家族等にものみ、当該結果を報告することとする。

### 13.8 実施計画書の遵守

本研究に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限りにおいて、本実施計画書を遵守し研究を実施する。

### 13.9 健康被害に対する補償

採血を実施したことにより、有害事象が発生する可能性がある。有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた場合には、研究責任医師または分担医師等は、適切な治療その他必要な措置を含めた最善の処置を行うが、その治療は保険診療により行われ、被験者には健康保険で定められた自己負担が伴う。お見舞い金や各種手当てなどの金銭による補償も行わない。

## 14 研究中止規準

本研究では研究中止規準を特に定めないが、患者個人情報情報の漏洩など、本研究遂行の過程で倫理的に重大な問題が発生した場合は速やかに研究を中止する。

## 15 実施計画書の変更および逸脱

### 15.1 実施計画書の内容変更

研究開始後に実施計画書の内容変更が必要となった場合、研究代表者は実施計画書の変更案を作成する。変更内容によって以下の(1)から(3)のうちのいずれかの手続きを行う。

内容変更の取扱いは、下記の3区分とする。

#### (1) 改正

被験者の危険を増大させる可能性のある、または研究の評価項目に関連する実施計画書の部分的変更。実施計画書の改正後は、研究代表者は、JACCRO 倫理審査委員会の承認を得た後、研究参加施設に連絡し、速やかに各所属医療機関の倫理審査委員会等の審議・承認を受けるものとする。

#### (2) 改訂

被験者の危険を増大させる可能性がなく、かつ研究の評価項目にも関連しない実施計画書の変更（登録期間の延長を含む）。研究代表者は、JACCRO 倫理審査委員会の承認を得た後、研究参加施設に連絡する。各所属医療機関の倫理審査委員会等の審査の必要性については、各所属医療機関の規定に従う。

### (3) メモランダム

実施計画書内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起したりする等の目的で、試験関係者に配布する実施計画書の補足説明。研究実施体制、委託業者、共同研究者ならびに施設、付録に関する変更はメモランダムに該当する。各所属医療機関の倫理審査委員会等の審査の必要性については、各所属医療機関の規定に従う。改正および改訂の場合、JACCRO 倫理審査委員会で承認された後、研究代表者は、実施計画書の変更内容を研究参加施設、共同研究者、統計解析責任者、研究事務局に送付する。メモランダムの場合は、必要に応じて、研究責任医師または分担医師、共同研究者、統計解析責任者、研究事務局に送付する。

実施計画書の内容変更中に症例登録を中断する必要がある場合には、研究代表者は研究参加施設、共同研究者、統計解析責任者、研究事務局にその旨を連絡する。

## 15.2 説明文書の内容変更

実施計画書の変更に伴って患者への説明文書の改正・改訂が必要な場合は、JACCRO 倫理審査委員会の承認を得た後、研究参加施設に連絡する。各所属医療機関の倫理審査委員会等の審査の必要性については、各所属医療機関の規定に従う。

## 15.3 実施計画書からの逸脱

実施計画書の規定に従って行われなかったものを実施計画書の逸脱とする。

## 16 記録の保存

研究事務局は、本研究に関係する書類を、本研究終了・中止後 5 年間を経過した日または研究結果の最終の公表について報告された日から 3 年間を経過した日のいずれか遅い日まで保存する。

### 16.1 試料の提供に関する記録の作成・保管

各施設より回収された血液検体および便検体の情報（症例番号、採取日）は、研究事務局に集積される。研究事務局では、当該情報を試料提出の記録とし、当該情報が掲載された用紙を研究事務局内にて、本試験終了・中止後 5 年間保管する。

## 17 所属施設の長への報告内容および方法

研究参加施設の研究責任医師は、各施設の手順に従い、下記の内容を所属施設の長へ報告する。

- (1) 研究の進捗状況について、年に 1 回報告する。
- (2) 研究が中止となった場合、研究が中止した旨を遅延なく報告する。
- (3) 研究が終了した場合、研究が終了した旨および研究の結果概要を文書により遅延なく報告する。
- (4) その他、所属施設の長への報告が必要と判断された場合、その内容を遅延なく報告する。

## 18 利益相反と研究の費用負担

### 18.1 資金源および財政上の関係

本研究は、小野薬品工業株式会社と特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構(JACCRO)の「研究者主導臨床研究に関する契約」に基づき、小野薬品工業株式会社とブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社より本研究に係る研究費の提供を受け、その研究費により実施する医師主導臨床研究である。本研究の計画、実施、発表に関する意思決定は、本研究の研究組織が行う。小野薬品工業株式会社とブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社の意見によって研究結果に影響をおよぼすことがないように、研究の透明性、信頼性の確保を図りながら研究を実施する。また小野薬品工業株式会社とブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社は本研究に対し資金提供を行うにあたり、商業上有利な位置付けを誘引しない。また、聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座は残余検体の保管費用に関して、聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座の研究費を充当する。

### 18.2 利益相反

#### (1) 臨床研究実施者の利益相反

研究代表者、共同研究者、統計解析責任者、研究事務局等、臨床研究実施に中心的な役割をもって関わる者の利益相反については JACCRO 利益相反委員会および JACCRO 理事長が管理する。この他、倫理審査委員等の利益相反についても同様に管理する。

#### (2) 研究参加施設の研究責任医師、分担医師等の利益相反

研究参加施設の研究責任医師、分担医師等、本研究に関わる者の利益相反については、各所属医療機関の規定に従う。

### 18.3 研究に関する費用

ニボルマブ投与に関する医療費は全て通常の健康保険の範囲内で行われ、ニボルマブ単剤療法中の投薬、観察、検査、その他の使用薬剤等にかかる費用の被験者の自己負担分は、被験者が支払うものとする。

バイオマーカー測定に関しては、被験者に費用負担が生じることはない。

## 19 研究結果の帰属と公表

本研究の成果は、JACCRO に帰属するものとする。

本研究に関連して特許権等の知的財産権が生じた場合、その権利は JACCRO および小野薬品工業株式会社が共有するものとする。

本研究によって得られた成果は、英語論文での研究発表を行う。研究成果の公表は、患者の氏名など個人情報をも十分に保護した上で行うものとする。

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報告する。研究代表者、統計解析責任者、共同研究者、症例登録のあった参加施設の研究者の連名とする。研究代表者は、共同研究者および統計解析責任者と協議して論文著者を選出する。筆頭著者は症例登録が一番多かった医師（研究責任医師または分担医師）および参加施設を考慮して選出する。

## 20 データの二次利用

本研究で得られたデータを二次利用することが有用であると研究代表者が判断した場合は、研究事務局了解のもと、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行うことができる。その際は JACCRO ホームページに通知・公開を行い、オプトアウトによる試料提供者への適切な試料使用拒否機会を与えることとする。

## 21 研究実施計画の事前登録

本研究の開始前に、UMIN-CTR（大学病院医療情報ネットワーク 臨床試験登録システム）に登録する。

## 22 研究実施体制

### 22.1 研究代表者

砂川 優                      聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学

#### 22.1.1 研究代表者の役割と責務

研究代表者は、実施計画書の作成、当該試験概要等の登録、研究成果の公表、当該研究の実施に携わるものの指導・管理、試験の進捗状況の管理・監督を行う。

### 22.2 共同研究者

的場 亮	株式会社 DNA チップ研究所
佐藤 慶治	株式会社 DNA チップ研究所
室 圭	愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部
中島 貴子	聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学
市川 度	昭和大学藤が丘病院 腫瘍内科・緩和医療科
川上 尚人	近畿大学 内科学腫瘍内科

#### 22.2.1 共同研究者の役割と責務

共同研究者は研究代表者に協力し、実施計画書の作成、当該試験概要等の登録、研究成果の公表、当該研究の実施に携わるものの指導・管理、研究の進捗状況の管理・監督を援助する。

### 22.3 統計解析責任者

井上 永介                      聖マリアンナ医科大学 医学情報学・臨床研究データセンター

#### 22.3.1 統計解析責任者の役割と責務

統計解析責任者は、解析の実施および統計解析計画書、統計解析報告書の作成を行う。

## 22.4 研究参加施設および研究責任医師

別紙参照

### 22.4.1 研究責任医師の役割と責務

分担医師等の指導・管理を行う。

## 22.5 バイオマーカー測定施設

株式会社 DNA チップ研究所

〒105-0022 東京都港区海岸 1-15-1 スズエベイティアム 5 階

責任者：的場 亮

測定技術等の進歩により、バイオマーカー測定施設が追加・変更になる可能性がある。その際は、メモランダムで対応する。

### 22.5.1 バイオマーカー測定施設の役割と責務

測定を実施する。

## 22.6 検体移送業者

株式会社エスアールエル・メディサーチ

〒163-1310 東京都新宿区西新宿 6-5-1 新宿アイランドタワー 10F

責任者：池岡 勝弘

### 22.6.1 検体移送業者の役割と責務

研究参加施設より血液検体および便検体を回収し、バイオマーカー測定施設へ提出する。測定までに期間を要する場合、検体移送業者が一時保管する。

## 22.7 研究事務局

特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構 (JACCRO)

〒104-0061 東京都中央区銀座 1-14-5 銀座ウイングビル 7F

TEL : 03-5579-9882 FAX : 03-5579-9884

e-mail : gc08.dc@jaccro.or.jp

責任者：藤井 雅志

### 22.7.1 研究事務局の役割と責務

データマネジメント、FLADS<sup>®</sup>システム管理、重篤な有害事象の対応、進捗管理、問い合わせ対応、中央モニタリング等を行う。

## 23 参考文献

- (1) Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, 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; 390: 2461-71.
- (2) Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-54.
- (3) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-30.
- (4) Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2015; 515: 568-71.
- (5) Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348:124-8, 2015.
- (6) Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, et al. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 462-73.
- (7) Desrichard A, Snyder A, Chan TA: Cancer Neoantigens and Applications for Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 807-12.
- (8) Ascierto ML, McMiller TL, Berger AE, Danilova L, Anders RA, et al. The Intratumoral Balance between Metabolic and Immunologic Gene Expression Is Associated with Anti-PD-1 Response in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 726-33.
- (9) Blank CU, Haanen JB, Ribas A, Schumacher TN. CANCER IMMUNOLOGY. The "cancer immunogram". *Science* 2016; 352: 658-60.
- (10) Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350: 1079-84.
- (11) Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-9.
- (12) Johnson CH, Dejea CM, Edler D, Hoang LT, Santidrian AF, et al. Metabolism links bacterial biofilms and colon carcinogenesis. *Cell Metab* 2015; 21: 891-7.
- (13) Liu R, Hong J, Xu X, Feng Q, Zhang D, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med*

- 2017; 23: 859-68.
- (14) Sunakawa Y, Cao S, Volz NB, Berger MD, Yang D, et al. Genetic variations in immunomodulatory pathways to predict survival in patients with locoregional gastric cancer. *Pharmacogenomics J* 2016 ; 17: 528-34.
  - (15) Honda M, et al. Differential gene expression profiling in blood from patients with digestive system cancers. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 384: 165-70.
  - (16) Zitvogel L, Ayyoub M, Routy B, Kroemer G. Microbiome and Anticancer Immunosurveillance. *Cell* 2016;165: 276-87.
  - (17) Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1510-7
  - (18) Motzer RJ, Sharma P, Escudier BJ, McDermott DF, George S, et al. Correlation of response with overall survival (OS) for nivolumab vs everolimus in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Results from the phase III CheckMate 025 study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl 15, abstr 4552) .
  - (19) Nishio M, Hida T, Atagi S, Sakai H, Nakagawa K. Multicentre phase II study of nivolumab in Japanese patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer. *ESMO Open* 2017; 1 (4) : e000108
  - (20) Kataoka Y, Hirano K, Narabayashi T, Hara S, Fujimoto D, et al. Concordance between the response evaluation criteria in solid tumors version 1.1 and the immune-related response criteria in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab: a multicenter retrospective cohort study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; doi: 10.1007/s00280-017-3498-z. [Epub ahead of print]
  - (21) Licitra L, Blumenschein G Jr., Harrington KJ, Guigay J, Kasper S, et al. Nivolumab vs investigator' s choice (IC) in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) : treatment effect on clinical outcomes by best overall response in checkmate 141. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl 15, abstr 6020) .
  - (22) Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60

切除不能進行性胃癌症例における  
ニボルマブのバイオマーカー探索を含めた観察研究  
(DELIVER 試験) : JACCRO GC-08  
についてのご説明

説明・同意文書

Ver. 1.0

作成日：2018年1月15日

施設名：大分赤十字病院



## 1. はじめに

この文書は、当院で実施している『切除不能進行性胃癌症例におけるニボルマブのバイオマーカー探索を含めた観察研究（<sup>デリバリー</sup>DELIVER試験）：<sup>ジャックロ</sup>JACCRO GC-08』という臨床研究について説明したものです。

この文書と私の説明のなかで、わかりにくいところや説明が不十分と思われるところがあるかも知れません。わからないところは遠慮なくお尋ねください。

この研究は「特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構」（以下、JACCROと表記します。）の倫理審査委員会で、この研究を実施することが医学の進歩に役立つか、患者さんが不利益を被らないかなど、研究内容の科学性、倫理性について審査され承認を受けており、さらに当院の倫理審査委員会でも同様な審査が行われ当院院長の許可を得ています。

まず、あなたにこの研究への協力をお願いするため、研究の内容を含め、あなたが同意するための手続きについて説明を行います。次に、あなたがこの説明をよく理解し、この研究に参加しても良いと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

## 2. 臨床研究について

JACCROでは、がん治療をより良いものとし、最善の治療を患者さんに提供するために、がんの診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、現在あなたのような胃がんの患者さんを対象として、1) ニボルマブ治療の効き具合（有効性）と副作用の起こりやすさ（安全性）を調査し、2) 治療の有効性・副作用を予測する因子（バイオマーカー）を見つける臨床研究を行っています。

### 3. この臨床研究の目的について

現在色々な抗がん剤が使用されておりますが、全ての患者さんに効果が認められる治療ではありません。そのため、従来と違った特徴を持った抗がん剤の開発が行われており、ニボルマブもその一つです。胃がんにおけるニボルマブ治療の有効性は、日本人を含めた臨床研究で確認され、その結果をもとに日本でも保険承認されました。

この臨床研究では、日常診療でニボルマブ治療を受ける患者さんに参加いただき、実際の治療経過を観察し、有効性と安全性のデータを集めるとともに、患者さんの便と血液を用いて、抗がん剤の効果が見込める患者さんを予測する因子（バイオマーカー）を見つけることが目的です。

### 4. 腸内細菌について

ヒトの腸管内の常在菌のことを「腸内細菌」といい、腸内フローラとも呼ばれています。腸内細菌は宿主であるヒトと共生関係にあり、ヒトが摂取した食餌しょくじに含まれる栄養分を主な栄養源として増殖したり、同時にさまざまな代謝物を産生します。また、食物繊維の消化、ビタミン類の生成などに加えて、病原体の侵入を防ぐ感染防御の役割も果たしています。最近の研究では、腸内細菌の種類と発がんが関連していること、一部の抗がん剤の効果と腸内細菌が関連していることが報告されています。

### 5. 遺伝子について

「遺伝子」は生物の体を作る「設計図」にたとえられます。遺伝子は「DNA」という物質から成っており、細胞の核の中に存在しています。ヒトの体は、約 60 兆

個の細胞から成り、両親から受け継がれた遺伝子（設計図）に基づいてさまざまな機能をもつものが作られます。1つ1つの細胞については「これは鼻の細胞」、「これは手の細胞」と決まりながら、最終的に60兆個まで分裂を繰り返して増え、体が作られます。

ヒトは、全ての人が同じ遺伝子を持っているのではなく、またいくつかの遺伝子に変化（違い）を認める場合があります。その遺伝子の変化が原因となり、細胞で働くためのたんぱく質等が作られなくなったり、逆に作りすぎてしまったり、機能がおかしくなることがあります。そして、ある一定の割合で病気になってしまったり、なりやすくなったりすることが明らかになってきました。

体を作る細胞で遺伝子の変化が起きると、変化した細胞を中心にその人限りの（こどもには遺伝しない）病気が生じることがあります。これを体細胞変異といい、がんがその代表的な病気です。一方、ある遺伝子に生まれつき変化がある場合には、その変化が子、孫へと伝わるということがわかっています。さらに、一人一人の顔や指紋が違っているのと同じように、生まれつき人によって遺伝子に変化が見られ、その大部分は病気との直接の関わりがないこともわかっています。

遺伝子の体細胞変異は正常な細胞をがん化するヒトにとってよくない現象ですが、これらを解明してがんの診断や治療に応用する研究が急速に進んでいます。

## 6. 抗がん剤治療におけるバイオマーカー研究の特徴について

薬に対する反応には個人差があり、その反応に関連するものとして個々の遺伝子が考えられています。個の特徴を決めるだけでなく、薬の吸収や代謝などに関わるものもあり、個人がもつ遺伝子により抗がん剤の効果が変わる可能性があります。また、最近では個々がもつ腸内細菌の機能により薬の効果が変わってくる可能性があることも報告されています。したがって、遺伝子や腸内細菌を測定することによ

り、「薬の効き具合」や「薬の副作用の起こりやすさ」を予測することが可能になるかもしれません。

このように、治療を始める前の患者さんに対し、薬に関連する遺伝子などを測ることによって、治療効果や副作用が予測できるようになることがこれからの医療の一つの目標になっています。このような効果予測因子を見つける研究が重要であり、最近では世界的にこのような研究が多数行われています。本臨床研究もそのひとつです。

## 7. この臨床研究の方法について

### (1) 対象となる患者さん

この研究に参加できる条件および参加いただけない条件は以下のとおりです。

#### <参加できる条件>

- 切除不能な進行または再発胃がん（食道胃接合部がんを含む）の方
- ニボルマブ単剤療法による治療を行う方
- 年齢が20歳以上の方
- 便の提供および採血の実施が可能な方
- 研究内容について十分な説明を受け本人の文書による同意が得られた方

#### <参加いただけない主な条件>

- 以前に、ニボルマブによる治療を行ったことがある方
- HBs 抗原、HCV 抗体が陽性の方

### (2) 研究方法

この研究の全体の流れは以下のとおりです。ニボルマブによる治療中、あなたの

治療経過（有効性と安全性）を観察させていただきます（ニボルマブ治療終了後も経過を観察させていただきます）。また、治療の有効性・副作用を予測する因子（バイオマーカー）を見つけるためにニボルマブ治療開始前とニボルマブ治療が終了になった後に便と血液を採取します。

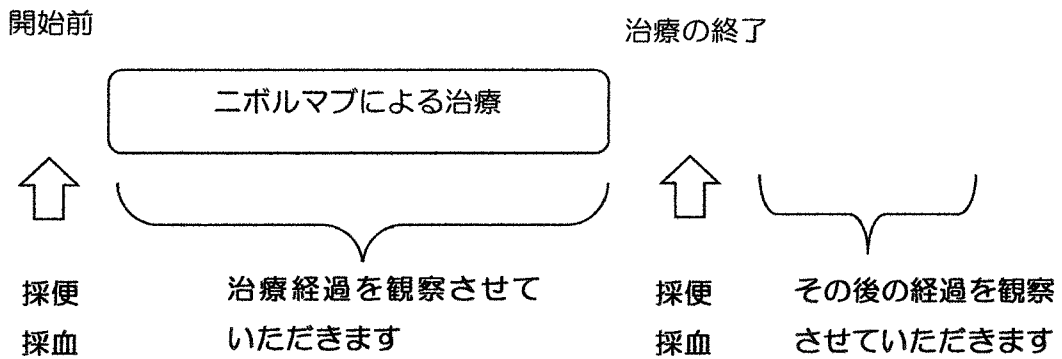


図 1 研究の全体のながれ

表 1 便の採取スケジュールと採取量

	治療前	ニボルマブ治療終了後
採取時期 /採取方法	ニボルマブによる治療開始日1週間前から治療開始日までに、自宅で便を採取し、ニボルマブ治療開始日に当院に持参してください	ニボルマブによる治療終了後4週間以内に、自宅で便を採取し、採取後1週間以内に当院に持参してください
回数	1回	1回
量	小豆くらいの大きさ	小豆くらいの大きさ

表 2 血液の採取スケジュールと採取量

	治療前	ニボルマブ治療終了後
採取時期 /採取方法	ニボルマブによる治療開始日までに、当院で採血します	ニボルマブによる治療終了後4週間以内に、当院で採血します
採血量（代謝物測定用）	20ml	20ml
採血量（遺伝子解析用）	10ml	10ml

便からは、便に含まれている腸内細菌の遺伝子を抽出し、機能を解析し、ニボルマ

ブの治療効果と関わりがあるかどうかを調べます。血液からは、血液中の代謝物を測定するとともに、遺伝子を抽出し解析を行います。あなたの持つ遺伝子の型を調べ、ニボルマブ治療が効きやすいのかどうか、副作用が起こりやすいのかどうかを調べ、考えられる遺伝子について解析します。

測定は国内にある測定施設で行います。試料（血液、便およびそれらから抽出された遺伝子等）の送付に際しては、個人を特定できない符号を用い、残った試料は測定施設からすべて回収し研究代表者の施設に保管されます。

### （3）参加される患者さんの人数

別紙に記載されている参加施設から、胃がん患者さん500名に参加いただく予定です。

### （4）研究期間

この研究の登録期間は2018年3月から2020年2月までの2年間を、観察期間は2018年3月から2022年2月までの4年間を予定しています。よって、最短2年、最長4年観察させていただきます。

### （5）研究計画等の閲覧

あなたの希望により、他の患者さんの個人情報保護などに差し障りのない範囲内で、この研究の計画や方法についての資料を見ることができます。閲覧を希望する場合は、担当医師に申し出てください。

## 8. 研究参加者にもたらされる利益および不利益について

まだ薬の効果に関する腸内細菌の情報および遺伝子が明らかになっていないた

め、この研究に協力いただいても、あなた自身の診療方針が大きく変わることはありません。従って、あなたにもたらされる利益は特にありません。

将来には、ニボルマブ治療による治療効果の個人差の原因となる腸内細菌機能や遺伝子との関連性がつきとめられる可能性があります。

また、「11. 個人情報の保護について」で述べるように、あなたの個人情報は厳重に保護されておりますので、本臨床研究に参加されることによる、社会的な差別等、社会生活上の不利益をこうむることはありません。

## 9. 研究協力の任意性と同意撤回の自由について

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めてください。強制いたしません。この研究に参加されない場合でも、参加された場合と同様の治療を受けることができます。またこの研究に参加されなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。

一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は腸内細菌や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、腸内細菌や遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

## 10. 費用負担について

採使用の容器および血液採取用の採血管等は、JACCROが用意します。また、この臨床研究で行われる測定に必要な費用はJACCROが負担するため、あなたの負担はありません。

## 11. 個人情報の保護について

血液を用いた遺伝子の研究結果は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の人に漏れないように、慎重に取扱う必要があります。この臨床研究でも、個人情報の管理を厳重に行います。たとえば、あなたから採取された便と血液は、測定施設に送付する前に、当院で氏名、生年月日などの情報を削り、代わりに新しく符号をつけます。あなたとこの符号を結びつける対応表は、この当院で厳重に保管します。あなたの便と血液は他の人の便と血液とともに、国内にある測定施設へ送付します。その際、新しくつけた符号のみが送付され、あなたの名前などは送付されません。このようにすることによって、あなたの遺伝子の解析結果は、データの解析を行う研究者にも、あなたのものであるとわからなくなります。

また、この臨床研究では、研究がただしく行われているか、あなたの人権が守られているかを確認する目的で、当院の倫理審査委員会の委員、本臨床研究の監査担当者などが、あなたのカルテや検査記録等を直接閲覧することがあります。しかし、このような場合もあなたの個人情報は厳重に守られ、外部に漏れることはありません。

## 12. あなたの人権保護について

この臨床研究は、ヘルシンキ宣言をふまえ、国などが定めた規則や指針を守り、患者さんの権利を侵害しないような配慮のもとに計画、実施されます。また、JACCRO の倫理審査委員会で、患者さんを対象とした臨床研究として、医学的に適切であり、患者さんの権利、健康が守られていることが審査され承認を受けています。さらに当院でも、同じような手続きを経て承認されています。

この臨床研究で得られたデータは、医学雑誌などに公表されることがありますが、



あなたの名前などの個人的情報は匿名化され一切わからないようにしますので、プライバシーは守られます。また、この臨床研究で得られたデータが、研究の目的以外に使用されることはありません。

最後のページにあります同意書に署名されますと、本臨床研究関係者による直接閲覧、および私たちが必要と判断したあなたの診療情報を入手することについてご了解いただいたこととなります。

### 13. この臨床研究の情報開示について

この臨床研究の概要は、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）に登録されています。また進捗等はJACCROホームページにも掲載しております。

### 14. 血中の遺伝子解析結果の開示について

近年の遺伝子解析技術の進歩により、1つの遺伝子ではなく、ヒト一人の持つ全ての遺伝情報と病気の関わりについて調べることができるようになりました。これによって、これまで原因を調べるのが困難であった疾患についても究明できる可能性が広がっています。

この臨床研究では、血液を用いた遺伝子解析を実施した場合、胃がんに関連する遺伝子の異常だけではなく、そのヒトの持つ病気の原因がわかってしまう可能性があります。この臨床研究では、抗がん剤の効果が見込める患者さんを予測する因子（バイオマーカー）を見つけることが目的であり、この臨床研究で得られる遺伝子解析の結果は、ご協力いただいた多くの方々のご集団としての研究結果であるため、個々の患者さんの治療を目的として解析する事はしておりません。また、この臨床研究の成果を実際の治療効果と結びつけるには、今後さらに研究を進める必要があ

り、今すぐ個人の病気の治療などに役立つものではありません。以上のことから、あなたに関するこの臨床研究の遺伝子解析結果をお知らせすることは想定しておりません。

しかしながら、将来的に重大な疾患もしくは何らかの病態に関する遺伝子の変異が特定される場合があります。その時にはあなたが説明を望まれる場合に限り、あなたもしくはご家族に遺伝子解析結果についての説明を行います。説明を望まれる場合は、同意書のチェック欄にチェックを付けてください。

#### 15. この臨床研究終了後の検体等の取扱の方針について

採取した便と血液は、本臨床研究のために使用させていただきますが、本臨床研究で得られた結果をさらに検証するための新たな研究に使用することがあります。そのため、「11. 個人情報の保護について」で説明した方法により、解析を行う研究者にはどこの誰の試料かわからないようにした上で、この研究終了後5年間、研究代表者の施設で保管します。

なお将来、試料をその新たな研究に用いる場合は、改めてその研究計画が倫理審査委員会において承認を受けた上で利用します。また、保管期間終了後、残った試料は、個人情報がわからないようにして、慎重に廃棄いたします。

測定結果およびあなたの診療情報は、研究事務局にて、本臨床研究終了後5年間を経過した日もしくは最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで保存されます。

#### 16. 研究成果の公表について

あなたの協力によって得られたこの臨床研究の成果は、結果のいかんを問わず、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公表されます。公表に際し、あなた

のお名前などを使用することはありません。

#### 17. データの二次利用について

この臨床研究で得られたデータを二次利用すること（他の研究で利用すること）が有益であると研究代表者が判断した場合は、この臨床研究で得たあなたの診療情報および測定結果が利用される可能性があることをご承知おきください。その際には改めて実施計画書を作成し、必要な場合には改めて倫理審査委員会の承認を受けます。その場合もあなたの個人情報には厳重に守られますのでご安心ください。

#### 18. 研究資金について

この臨床研究は、小野薬品工業株式会社とブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社による資金提供によりJACCROが主体となり実施され、具体的な研究の推進は研究代表者によって実施されます。JACCROは、がん征圧による福祉の増進を目指す組織で、その趣旨に賛同する会員からの会費および企業からの寄付金等によって運営されています。資金提供側の意見によって結果が左右されることはありません。

#### 19. 研究から生じる知的財産権の帰属について

この臨床研究の結果により特許などの知的財産権が生み出される可能性があります。その権利は JACCRO および小野薬品工業株式会社等に属し、あなたはその権利を主張できないことをご承知おきください。

#### 20. 利益相反について

この臨床研究の研究代表者および共同研究者等、本臨床研究の実施に中心的な役割をもって関わる者の利益相反については、JACCRO利益相反委員会およびJACCRO理事長にて管理されています。

当院の研究責任医師等の利益相反については、当院の規定により管理されています。

## 21. 健康被害に対する治療と補償の有無について

この臨床研究は、科学的に計画され慎重に行われますが、採血を行うことによって健康被害が生じる可能性があります。そのような場合には最善の処置を行います。その際の医療費は通常健康保険より支払われ、患者さんには健康保険で定められた自己負担が伴います。この臨床研究から、特別な経済面での補償はありません。

## 22. カウンセリングの体制について

### 《遺伝カウンセリングの体制が整っている施設の場合》

あなたが、この臨床研究に関して不安に思うことがあったり、相談したいことがあったりする場合、診療を担当する医師等に申し出てください。また、当院には、遺伝カウンセリング制度があります。ここでは、遺伝カウンセリング担当者があなたの相談を受けることが可能です。遺伝に関するカウンセリングを希望する場合は、診療を担当する医師、インフォームド・コンセント担当者、あるいは医事課職員にその旨申し出てください。

### 《遺伝カウンセリングの体制が整っていない施設の場合》

あなたが、この臨床研究に関して不安に思うことがあったり、相談したいことがあったりする場合、診療を担当する医師等に申し出てください。また、遺伝につ

いてのカウンセリングを希望する場合は、遺伝カウンセリングを行っている病院を紹介しますので、診療を担当する医師、インフォームド・コンセント担当者、あるいは医事課職員にその旨申し出てください。

### 23. 質問の自由および相談窓口について

この研究について、何かわからないこと、もっと知りたいこと、不安や心配なことがありましたら、遠慮なく担当医師または当院の責任医師にご相談ください。

#### <連絡先>

あなたの担当医師氏名：

所属・職名：

連絡先：

当院の研究責任医師氏名：高橋郁雄

所属・職名： 外科（総合外科）・部長

連絡先： 大分赤十字病院外科 tel 097-532-6181

### 24. この臨床研究の実施体制について

#### <研究代表者>

砂川 優（聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 准教授）

住所：〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1

TEL：044-977-8111

#### <研究事務局>

特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構（JACCRO）

住所：〒104-0061 東京都中央区銀座1-14-5 銀座ウイングビル7F

TEL：03-5579-9882 FAX：03-5579-9884

# 同意書

病院長 殿

このたび私は以下の説明を受け、『切除不能進行性胃癌症例におけるニボルマブのバイオマーカー探索を含めた観察研究（DELIVER 試験）：JACCRO GC-08』に参加するにあたり、担当の医師より十分に説明を受け、また説明文書を熟読したうえで了承しましたので、その実施について同意します。

## <説明内容>

1. はじめに
2. 臨床研究について
3. この臨床研究の目的について
4. 腸内細菌について
5. 遺伝子について
6. 抗がん剤治療におけるバイオマーカー研究の特徴について
7. この臨床研究の方法について
8. 研究参加者にもたらされる利益および不利益について
9. 研究協力の任意性と同意撤回の自由について
10. 費用負担について
11. 個人情報の保護について
12. あなたの人権保護について
13. この臨床研究の情報開示について
14. 血中の遺伝子解析結果の開示について
15. この臨床研究終了後の検体等の取扱いの方針について
16. 研究成果の公表について
17. データの二次利用について
18. 研究資金について
19. 研究から生じる知的財産権の帰属について
20. 利益相反について
21. 健康被害に対する治療と補償の有無について
22. カウンセリングの体制について
23. 質問の自由および相談窓口について
24. この臨床研究の実施体制について

患者さんご本人署名： \_\_\_\_\_

署名年月日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

私は、今回の研究について上記事項を説明し、同意が得られたことを認めます。

担当医署名または記名押印： \_\_\_\_\_

署名年月日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

# 同意書

\_\_\_\_\_  
病院長 殿

このたび私は、『切除不能進行性胃癌症例におけるニボルマブのバイオマーカー探索を含めた観察研究（DELIVER 試験）：JACCRO GC-08』に参加し、血液をもちいた遺伝子解析研究にも了承しましたので、その実施について同意します。

《遺伝子解析結果の開示に関して》

- 将来的に重大な疾患もしくは何らかの病態に関する遺伝子の変異が特定された場合、私もしくは家族への開示を希望します。
- 将来的に重大な疾患もしくは何らかの病態に関する遺伝子の変異が特定された場合、開示を希望しません。

患者さんご本人署名：\_\_\_\_\_

署名年月日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

私は、今回の研究における遺伝子解析について説明し、同意が得られたことを認めます。

担当医署名または記名押印：\_\_\_\_\_

署名年月日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日



# 同意撤回確認書

私は、『切除不能進行性胃癌症例におけるニボルマブのバイオマーカー探索を含めた  
観察研究（DELIVER 試験）：JACCRO GC-08』の研究参加への

\_\_\_\_\_様の同意が（文書により・口頭で）撤回されたことを確認  
しました。

（文書による同意撤回がなされた場合には、その文書を添付すること）

同意撤回確認日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

確認者氏名 : \_\_\_\_\_ (印)

# DELIVER 試験 (JACCRO GC-08) 研究参加施設および研究責任医師

2018年7月20日時点

施設名	診療科名	研究責任医師
北海道大学病院	消化器内科	小松 嘉人
市立札幌病院	消化器内科	永坂 敦
函館五稜郭病院	外科	高金 明典
手稲溪仁会病院	腫瘍内科	石黒 敦
北海道がんセンター	消化器内科	佐川 保
斗南病院	腫瘍内科	辻 靖
恵佑会札幌病院	腫瘍内科	奥田 博介
釧路労災病院	内科	小林 良充
三沢市立三沢病院	内科	斉藤 聡
石巻赤十字病院	腫瘍内科	大堀 久詔
大崎市民病院	腫瘍内科	坂本 康寛
中通総合病院	消化器外科	進藤 吉明
山形大学医学部附属病院	腫瘍内科	吉岡 孝志
栃木県立がんセンター	腫瘍内科	行澤 斉悟
獨協医科大学	第一外科	佐々木 欣郎
上尾中央総合病院	腫瘍内科	中島 日出夫
千葉大学医学部附属病院	食道・胃腸外科	松原 久裕
東京女子医科大学附属八千代医療センター	化学療法科	倉持 英和
東京医科大学八王子医療センター	消化器外科・移植外科	河地 茂行
日本大学医学部附属板橋病院	消化器外科	東風 貢
聖マリアンナ医科大学	臨床腫瘍学	砂川 優
昭和大学藤が丘病院	腫瘍内科・緩和医療科	市川 度
横浜市立大学附属市民総合医療センター	消化器病センター外科	國崎 主税
横浜市立市民病院	消化器外科	高橋 正純
東海大学医学部	外科学系消化器外科学	鍋島 一仁
神奈川県立がんセンター	消化器外科	山田 貴允
新潟県済生会新潟第二病院	外科/内科	武者 信行
新潟県立がんセンター新潟病院	消化器外科	藪崎 裕
富山県立中央病院	外科	加治 正英
石川県立中央病院	腫瘍内科	木藤 陽介
金沢大学附属病院	胃腸外科	伏田 幸夫
金沢医科大学	一般・消化器外科	小坂 健夫
慈泉会相澤病院	がん集学治療センター 化学療法科	中村 将人
聖隷三方原病院	外科	藤田 博文
岐阜大学医学部附属病院	腫瘍外科	吉田 和弘
岐阜県総合医療センター	外科	國枝 克行
愛知県がんセンター中央病院	薬物療法部	室 圭

愛知県がんセンター愛知病院	消化器外科	松井 隆則
名古屋大学	消化器外科	小寺 泰弘
名古屋記念病院	化学療法内科	伊奈 研次
名古屋医療センター	外科	近藤 健
小牧市民病院	外科	望月 能成
江南厚生病院	外科	石樽 清
公立学校共済組合東海中央病院	外科	日比 健志
滋賀医科大学	外科学講座	谷 眞至
京都桂病院	消化器センター外科	間中 大
大阪労災病院	外科	川端 良平
箕面市立病院	外科	谷口 博一
大阪市立大学大学院医学研究科	腫瘍外科	大平 雅一
大阪警察病院	消化器外科	岸 健太郎
国立病院機構大阪医療センター	外科	西川 和宏
大阪医科大学附属病院	化学療法センター	後藤 昌弘
市立東大阪医療センター	消化器外科	遠藤 俊治
市立貝塚病院	外科	川田 純司
田附興風会医学研究所北野病院	消化器センター外科	上田 修吾
市立豊中病院	外科	今村 博司
近畿大学医学部附属病院	腫瘍内科	川上 尚人
関西医科大学附属病院	がんセンター	佐竹 悠良
大阪大学大学院 医学系研究科	先進癌薬物療法開発学寄附講座	佐藤 太郎
八尾市立病院	外科	松山 仁
大阪国際がんセンター	腫瘍内科	杉本 直俊
市立池田病院	消化器外科	赤丸 祐介
佐野病院	消化器がんセンター	小高 雅人
兵庫県立西宮病院	消化器外科	岡田 一幸
姫路赤十字病院	内科	松本 俊彦
関西ろうさい病院	消化器外科	竹野 淳
西宮市立中央病院	外科	岡 義雄
神戸市立医療センター中央市民病院	腫瘍内科	安井 久晃
兵庫県立がんセンター	消化器内科	津田 政広
神戸大学	食道胃腸外科/腫瘍血液内科	掛地 吉弘
奈良県立医科大学	消化器・総合外科	松本 壮平
和歌山県立医科大学	第2外科	山上 裕機
島根大学医学部附属病院	消化器・総合外科	田島 義証
岡山医療センター	消化器内科	山下 晴弘
岡山労災病院	外科	石崎 雅浩
岡山大学病院	消化管外科	藤原 俊義
国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター	外科	鈴木 崇久

国立病院機構福山医療センター	消化器内科	豊川 達也
広島市立安佐市民病院	外科	平林 直樹
山口大学医学部附属病院	消化器・腫瘍外科	永野 浩昭
徳島大学病院	消化器内科	高山 哲治
香川大学医学部附属病院	腫瘍内科	辻 晃仁
国立病院機構四国がんセンター	消化器内科	仁科 智裕
松山赤十字病院	臨床腫瘍科	白石 猛
高知大学医学部附属病院	がん治療センター	小林 道也
高知医療センター	腫瘍内科	根来 裕二
九州がんセンター	消化管・腫瘍内科	江崎 泰斗
九州医療センター	腫瘍内科	内野 慶太
JCHO 九州病院	血液・腫瘍内科	牧山 明資
九州大学病院	血液・腫瘍・心血管内科	
		馬場 英司
佐賀県医療センター好生館	消化器外科	佐藤 清治
佐世保市総合医療センター	消化器外科	石川 啓
長崎みなとメディカルセンター	臨床腫瘍科	峯 孝志
熊本大学医学部附属病院	消化器外科	馬場 秀夫
大分赤十字病院	外科	高橋 郁雄
鹿児島大学病院	消化器・乳腺甲状腺外科学	
		夏越 祥次