切除可能な大腸癌肝転移及びその他の遠隔臓器転移に対する遺伝子異常に基づく個別化周術期治療の開発を目的とした多施設共同研究　PRECISION Study

１．臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特性を研究し、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、九州大学病院消化管外科では、現在大腸がんの患者さんを対象として、遺伝子異常に基づく最適な治療を行うための「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2031 年 3 月 31 日までです。

２．研究の目的や意義について

ある臓器に発生したがんが、血管やリンパ管などを介して他の臓器に広がることを転移と言い、特に、肝臓をはじめとして肺やリンパ節など、大腸から遠く離れた臓器に転移することを遠隔転移と言います。また、手術や内視鏡などで全てのがんを切除した後に、手術した部位や他の臓器にがんが再び発生する事を、再発と言います。したがって、大腸がんを切除した後に遠隔転移を起こして再発することを、遠隔転移再発、と言います。

近年では、大腸がんが遠隔転移を起こした場合でも個数が少数の場合には、おおもとの大腸がんだけでなく遠隔転移に対しても積極的な切除が推奨されています。しかし、大腸がんが遠隔転移した場合は、がんが進行した状態のため、肉眼で全てのがんを切除できた後も、新たな遠隔転移再発を起こす確率が高いことが分かっています。そのため、再発率を抑えるために、切除に加えて抗がん剤治療を行うことが一般的です。

最近では、大腸がんの特定の遺伝子異常があると、切除後の再発率が高いことが報告されています。特に、BRAF という遺伝子に異常があると、遠隔転移の切除後の再発率が特に高いことが分かってきました。一方で、血液中にがん細胞由来の遺伝子異常が検出されない場合には、再発率が低く、がんが治る可能性が高いことも分かってきました。従って、BRAF 遺伝子の異常や血中のがん細胞由来の遺伝子異常の有無を調べることによって、患者さん個人の再発率が高いと予測される場合には、強い抗がん剤を使って再発率をより抑えたり、逆に再発率が低いと予測される場合には、抗がん剤を弱めたり、あるいは全く行わないで、再発率を抑えつつ抗がん剤による副作用も予防することが出来る可能性があります。私たちは、大腸がんの遠隔転移を切除する患者さんに対して、このようながんゲノム医療を応用することによって、それぞれの患者さんに対して最適な治療を届けられる可能性がある、と考えています。

本研究では、大腸がんの遠隔転移を切除する患者さんに対して、遺伝子異常に基づく最適な治療を行うための方法を開発することを目的とし、それによって本当に治療が必要な患者さんのみに治療を提供し、不要な患者さんには余計な副作用を予防することを目標としています。

３．研究の対象者について

九州大学病院消化管外科にて、2021 年 6 月 8 日～2025 年 12 月 31 日までに、「切除可能な大腸癌肝転移及びその他の遠隔臓器転移に対する遺伝子異常に基づく個別化周術期治療の開発を目的とした多施設

共同研究」への参加に書面で同意をされた方を対象とします。

説明同意文書第 1.1 版において研究用途が定まっていなかった G360 コホートの手術後 1 カ月（4 週）時の血液検体および、説明同意文書第 3.0 版までに解析方法が定まっていなかった手術で切除した腫瘍組織検体の解析方法が決まりましたので、ご説明します。

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

４．研究の方法について

この研究への参加に同意いただきましたら、カルテより以下の情報を取得します。
取得した情報は、Web システムに入力し、国立がん研究センター東病院　医薬品開発推進部門　医薬品開発推進部　トランスレーショナルリサーチ支援室にて収集されます。

〔取得する情報〕
施設識別番号、性別、生年月日、登録時 28 日以内 の肝機能（ Child Pugh 分類、肝障害度)、登録時 28 日以内の腫瘍マーカー（CEA、CA19-9)、遠隔転移診断と原発巣診断の時性（同時性、異時性)、遠隔転移臓器、遠隔転移診断時の切除可能性（切除可能、切除不能)、遠隔転移個数（画像診断による）(遠隔転移診断時、及び術前化学療法がある場合は切除時)、遠隔転移最大径（画像診断による）(遠隔転移診断時、及び術前化学療法がある場合は切除時)、原発巣の病理学的診断分類（大腸癌取扱い規約第 9 版に基づく)、遠隔転移に対する切除実施日（複数回の場合は全て)、R2 切除の有無、
周術期化学療法の有無、BRAFV600E 変異および RAS 変異の有無、MSI-High の有無、登録時の ctDNA 解析結果判明前の治療方針、ctDNA 解析結果判明後の治療方針、同時に登録された研究の有無、被検者番号
病理情報（手術標本）遠隔転移の個数、遠隔転移の大きさ（最大径)、切除断端の浸潤の有無（R0/1 切除）（原発巣と肝転移の同時切除の場合は、原発巣の評価も含む)
検体情報
血液検体採取日、ctDNA 検査結果（登録時、術後 4 週時、及び再発時。術前化学療法施行例は化学療法終了時にも追加。）(G360 コホートのみ)
治療後追跡調査
腫瘍マーカー（CEA、CA19-9)、再発の有無、再発部位（原発巣局所、肝、腹膜、リンパ節、肺、骨、その他（自由記載))、再発日、再発後の治療（切除/ 化学療法/ 放射線療法/ 緩和療法など)、切除不能再発の有無、切除不能再発日、他臓器癌の発症有無（診断日、臓器（自由記載)）転帰（追跡調査)

また、本研究では、通常の保険診療で認められている通り、切除したがん組織を用いて BRAF 遺伝子の異常がないか検査します。また、通常の保険診療を行う中で得られる情報（腫瘍の個数、サイズ、腫瘍マーカー値など)、及び患者さんの生年月日、性別の個人情報も研究に用いられます。これらの通常の保険診療を行う中で既に得られている情報を既存情報と呼びますが、本研究ではこれらの既存情報をもとに BRAF 遺伝子の異常と治療成績の関係などを比較検討します。

さらに、大腸がんの遠隔転移と診断されてから、その遠隔転移に対して抗がん剤を含むいかなる治療もしていない患者さんでは、血液中にがん細胞由来の遺伝子異常がないかどうか Guardant360®というキットを用いて検査します。そのため本研究では、大腸がんの遠隔転移に対していかなる治療もしていない患者さんで Guardant360®による検査を行う患者さんを G360 コホート（コホート：「群・人々」という意味の医療用語です)、と呼びます。

一方、大腸がんの遠隔転移に対して既に抗がん剤など何らかの治療を既にしている患者さんは、Guardant360®を用いた血液中のがん細胞由来の遺伝子解析を行うことは出来ませんので、本研究では G360 コホート以外、と呼びます。患者さんが G360 コホートと G360 コホート以外のどちらに参加して頂くかは、同意書を頂くときに担当医が患者さんご自身と相談して決定します。G360 コホートでは必ず研究用採血が必要となりますので、研究用採血に同意されない患者さんは G360 コホート以外となります。G360 コホート以外で研究にご参加頂く患者さんで、研究用採血に同意されない方は、既存情報のみを本研究に利用させて頂きます。

G360 コホートの患者さんでは、手術前に 1 回 20ml の血液を採取します。また、患者さんの研究参加時期や治療経過により最大で 4 回、合計 80ml の血液を採取させて頂く可能性があります。

患者さんの血液は、海外企業のガーダントヘルス社（Guardant Health, Inc., 505 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, U.S.A）に送付され、遺伝子解析を委託します。ガーダントヘルス社およびその関連会社ガーダントヘルスアメア社（Guardant Health AMEA）において、Guardant360®というキットを用いて RAS、BRAF、PIK3CA、HER2、MET 遺伝子などがんに関連する 74 の遺伝子異常の有無などを調べる解析が行われます。Guardant360®による検査結果は担当医と研究事務局へ報告され、診療の補助に使用されます。Guardant360®によって BRAF 遺伝子の異常が判明した場合、あなたが参加可能な治験について担当医より情報提供する可能性があります。最大 4 回の採血の内、手術後４週時の採血だけはエスアールエル社（東京都新宿区西新宿 2-1-1 新宿三井ビルディング）に凍結保存を委託します。エスアールエル社に凍結保存した血液は、ガーダントヘルス社に送付され、ガーダントヘルス社およびガーダントヘルスアメア社において、Guardant Reveal™というキットを用いてがんに関連する遺伝子異常の有無を調べます。血液の保管や廃棄などに関しては、下記の「５．個人情報の取扱いについて」をご覧ください。また、切除したがん組織もガーダントヘルス社に送付され、ガーダントヘルス社において、Guardant360® TissueNEXTTM というキットを用いて BRAF 遺伝子以外の遺伝子異常がないかも検査します。

また、G360 コホート以外の患者さんでも、研究用の採血に同意して頂いた方には、手術前後の 2 回（1 回 20ml）、合計 40ml の血液を採取させて頂き、エスアールエル社に凍結保存を委託し、ゲノム医療に関する研究に後日使用させて頂く可能性があります。具体的にどのような研究に使用させて頂くかは、倫理審査委員会の許可を改めて得て決定されます。

これらのがん組織や血液の検査で検出された遺伝子異常の有無による再発率の違いなどを比較検討することにより、遺伝子異常に基づく最適な治療方法の開発に繋げます。

５．研究への参加とその撤回について

この研究への参加はあなたの自由な意思で決めてください。同意されなくても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

また、いったん同意した場合でも、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ます。同意を撤回されたい方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、下記の相談窓口までご連絡ください。

その場合は、収集された情報や試料などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で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にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

６．個人情報の取扱いについて

あなたの血液や病理組織、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、あなたのお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。あなたと研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、あなたが特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学病院先端医工学診療部・教授・沖　英次の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

あなたの血液や病理組織、測定結果、カルテの情報を国立がん研究センター東病院、ガーダントヘルスアメア社、ガーダントヘルス社、フェデックス・エクスプレス社、株式会社エスアールエルへ渡す際には、九州大学にて上記のような処理をした後に行いますので、あなたを特定できる情報が外部に送られることはありません。

外国にある者に提供する場合（当該試料・情報の取扱いの全部又は一部を外国にある者に委託する場合を含む。）、当該外国の名称や、適切かつ合理的な方法により得られた当該外国における個人情報の保護制度に関する情報、およびその概要を説明同意文書に記載し、当該研究者等に情報を提供することとします。

その他本研究に使用する試料・情報等についても現時点で提供先の外国が明らかではないが、将来的に外国に提供する可能性があります。提供先が外国の研究機関や企業の場合には、その国でのプライバシー保護規定が定められていることを確認した上で、研究対象者等を特定できる情報を含まない形にして提供することとします。

現時点であなたのデータを提供する予定の国外団体は以下の通りです。

① ガーダントヘルス社（Guardant Health Inc.）
（505 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, U.S.A.）
1.所在する国名： 米国
2.当該外国における個人情報保護制度の有無：あり
3.（当該制度が存在する場合）その概要：
外国における個人情報の保護に関する制度は以下から参照することができます。
https://www.ppc.go.jp/personalinfo/legal/kaiseihogohou/#gaikoku
4. 提供する第三者のプライバシーポリシー：
https://www.guardanthealthamea.com/privacy policy/

② ガーダントヘルスアメア社（Guardant Health AMEA）
（21 Biopolis Road, # 03-28, Nucleos, Singapore 138567.）
1.所在する国名： シンガポール
2.当該外国における個人情報保護制度の有無：あり
3.（当該制度が存在する場合）その概要：

外国における個人情報の保護に関する制度は以下から参照することができます。
https://www.ppc.go.jp/personalinfo/legal/kaiseihogohou/#gaikoku
4. 提供する第三者のプライバシーポリシー：
https://www.guardanthealthamea.com/privacy policy/

また、本研究の研究代表者、研究事務局、国内外の共同研究者及び各施設の共同研究者が指名するもの（研究協力者）に、施設別の参加人数、各種遺伝子異常の陽性の方の人数、治療中の患者さんの人数、患者さん毎の遺伝子情報および臨床情報のデータセットなどの情報が提供されます（海外提供を含む）。また、「７．試料や情報の保管等について」に記載している国内または国外の企業やデータベースに提供される可能性があります。この場合、上記特定の者以外が閲覧することはできません。これらのデータは提供先の安全管理措置を契約などで規定した上で提供されます。また、ガーダントヘルス/ガーダントヘルスアメア社で解析される遺伝子解析結果に個人を識別しうる情報が含まれる可能性がありますが、その情報も適切に管理されます。

また、この研究が適切に行われているかどうかを第三者の立場で確認するために、診断薬や治療薬の承認にかかわる公的機関（海外を含む）の担当者があなたのカルテやその他の診療記録などを拝見することがあります。このような場合でも、担当者には、守秘義務があり、あなたの個人情報は守られます。

７．試料や情報の保管等について

〔試料について〕

この研究において得られたあなたの血液や病理組織等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、国立がん研究センター東病院肝胆膵外科、ガーダントヘルス社、株式会社エスアールエルにおいて１０年間保存した後、登録番号のまま、廃棄します。

〔情報について〕

この研究において得られたあなたのカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野および国立がん研究センター東病院肝胆膵外科、国立がん研究センター東病院　医薬品開発推進部門　医薬品開発推進部　トランスレーショナルリサーチ支援室、ガーダントヘルス社、ガーダントヘルスアメア社において１０年間保存した後、登録番号のまま、廃棄します。

九州大学における個人情報管理責任者は、先端医工学診療部　教授・沖　英次です。

また、この研究で得られたあなたの試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、あなたの同意がいただけるならば、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えております。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

なお、本研究で得た臨床データや遺伝子異常のデータが、ガーダントヘルス/ガーダントヘルスアメア社などの製造販売承認申請に関わる国内または国外の企業やデータベース（海外を含む）などに提供される可能性があることをご了解ください。その際も、個人情報に該当するものは特に慎重に取り扱い、漏洩が無いようにいたします。

本研究の参加に同意いただいた場合は、検体とデータの二次利用についても同意いただいたことになります。

８．この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、「切除可能大腸癌肝転移における血液循環腫瘍 DNA を用いた補助化学療法の個別最適化を目的とした proof of concept のための多施設共同研究」（研究費番号：20ck0106629h0001、代表者所属、氏名：国立がん研究センター東病院肝胆膵外科 小林信[AMED 小林班]、交付年：令和 2 年 10 月 26 日）から提供される研究資金、国立がん研究センターがん研究開発資金（課題番号 30-A-8「外科手術前後補助薬物療法早期臨床試験の研究体制確立に関する研究」、研究代表者：肝胆膵外科医長 高橋進一郎、研究費交付：平成 30 年)、「BRAF V600E 変異型切除可能大腸癌遠隔転移に対する個別化周術期治療の医師主導治験の実施」（研究費番号：21lk0201148h0001、代表者所属、氏名：国立がん研究センター東病院肝胆膵外科 高橋進一郎 [AMED 高橋班]、交付年：令和 3 年 4 月 1 日)、国立がん研究センターがん研究開発資金（課題番号 2024-A-05「切除可能固形がんにおけるマルチオミックス解析に基づく周術期がん個別化治療開発基盤の構築および運用に資する研究」、研究代表者：肝胆膵外科医長　小林信、研究費交付：令和 6 年)、第二外科部局等運営経費でまかなわれます。

９．利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は、「８.この研究の費用について」に記載のある資金と第二外科部局等運営経費であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

（窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター　電話：０９２－６４２－５０８２）

１０．研究に関する情報の公開について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

なお、この研究は UMIN 臨床試験システムに登録され、研究内容や実施状況および成果などを情報公開します（UMIN 登録番号：000042490)。詳しくは下記のインターネット情報をご覧ください。

https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000048502

１１．特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性がありますが、その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性がありますが、これについてもあなたに権利はありません。

１２．研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

１３．研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野 九州大学病院 消化管外科 九州大学病院 先端医工学診療部	
研究代表者	国立がん研究センター東病院　肝胆膵外科　医長　小林　信	
研究責任者	九州大学病院 先端医工学診療部　教授　沖　英次	
研究分担者	九州大学病院 消化管外科　講師　安藤　幸滋 九州大学病院 消化管外科　助教　中ノ子　智徳 九州大学病院 消化器外科　助教　津田　康雄 九州大学病院 消化管外科　助教　川副　徹郎	
共同研究機関等	機関名　／　研究責任者の職・氏名	役割
	①国立がん研究センター東病院　肝胆膵外科／ 医長　小林　信 国立がん研究センター東病院　トランスレーショナルリサーチ支援室／医員　中村　能章	研究事務局
	国立がん研究センター東病院　医薬品開発推進部門　医薬品開発推進部トランスレーショナルリサーチ支援室／室長　坂東　英明	データセンター
	②ガーダントヘルスアメア社（Guardant Health AMEA）／施設研究責任者　Steven Olsen	血液・組織検体の解析結果の報告など
	③その他参加施設は別紙参照	患者の登録、検体の採取・送付、個人情報の管理、統合解析
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名称：ガーダントヘルス社 所 在 地:505 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063 U.S.A 監督方法：研究事務局は、委託した業務が適切に行われているか定期的に報告を受け、問題があった場合には指示を行い、当該措置が講じられたことを確認する。	資材の搬入、血液・組織検体の解析・報告
	提供する試料等：血液・腫瘍組織	
	委託先	委託内容
	企業名称：フェデックス・エクスプレス社（フェデックス日本） 所 在 地：東京都江東区有明 3-5-7 TOC 有明イーストタワー	検体の運搬

	6 階　千葉県千葉市美浜区中瀬 2-6-1 ワールドビジネスガーデンマリブウエスト 監督方法：研究事務局は、委託した業務が適切に行われているか定期的に報告を受け、問題があった場合には指示を行い、当該措置が講じられたことを確認する。 提供する試料等：血液・腫瘍組織	
	委託先	委託内容
	企業名称：株式会社エスアールエル 所 在 地：東京都新宿区西新宿 2 丁目 1-1 番 1 号 監督方法：研究事務局は、委託した業務が適切に行われているか定期的に報告を受け、問題があった場合には指示を行い、当該措置が講じられたことを確認する。。 提供する試料等：血液	検体の運搬及び測定、保管

１４．相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 （相談窓口）	担当者：九州大学病院　消化管外科　講師　安藤　幸滋 連絡先：〔TEL〕092-642-5466 〔FAX〕092-642-5482 ﾒｰﾙｱﾄﾞﾚｽ：ando.koji.256@m.kyushu-u.ac.jp

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長　中島 康晴