

切除可能結腸直腸癌に対する全ゲノム解析(Whole-genome sequencing: WGS)を用いた分子的残存病変
検査の臨床的有用性をみる観察研究
CURE-MRD trial : Colorectal Utility of Residual Disease Evaluation via Molecular Diagnostics

1. 臨床研究について

当院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、当院では、『根治的外科治療可能の結腸・直腸癌を対象としたレジストリ研究 (GALAXY trial)』に登録いただいた大腸癌患者さんを対象として、全ゲノム解析を用いた分子的残存病変の臨床的有用性に関する「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、2029 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

本邦ではがん患者さんが増加してきており、がんに罹患する日本人は二人に一人の時代となりました。中でも大腸がん患者さんは増加しています。最新のがん統計では、2019 年のがん罹患数をみると、総数では大腸癌が 1 位となっており、2020 年のがん死亡数で見ると男女合わせて 2 位となっています。このように大腸がんへの対策は早急に考えなければならない課題です。

大腸がんの治療法としては手術による根治切除術が基本です。ただし、根治切除できたとしても、再発することもあります。この場合、早期発見できれば早期治療ができ、手術による切除が可能であることもあります。このため、再発の早期発見は重要と考えます。

手術後のがんの再発の発見は CT などの画像検査によります。最近のがん細胞に由来する DNA 断片で血液中に循環しているもの(ctDNA)を検出することで再発を予測する研究が進んでいます。

大腸がんは ctDNA の血中への滲出が多く検出されやすいため、すべてのがんの中で ctDNA を用いた評価の研究が最も進んでいます。

日本では根治切除可能な大腸がんを対象に Signatera という検査キットを用いて経時的に ctDNA を評価する GALAXY 試験が行われています。GALAXY 試験では手術後 4 週時点で ctDNA が認められる患者さんは再発リスクが非常に高いことが報告されました。Stage II / III の患者さんにおける再発に関する因子の解析では、がんの深達度、リンパ節転移、RAS 遺伝子変異、BRAF 遺伝子変異よりも 4 週時点の ctDNA 陽性が最も有力な再発予測因子でした。

現在、この ctDNA の検出は限られた遺伝子をもとに行われています。この遺伝子の数を増やすことでさらに ctDNA の検出感度が高まるといわれています。

そこで、今回当院では、大腸がんの患者さんに全ゲノム解析をおこない、ctDNA の検出率を高めるべく、本研究を計画しました。本研究を行うことで再発予測がさらに正確にできることが期待されます。

3. 研究の対象者について

当院において下記の『根治的外科治療可能の結腸・直腸癌を対象としたレジストリ研究(GALAXY trial)』に登録いただいた大腸がん患者さんの中で下記のコホートに登録された方を対象としています。

許可番号：研究課題番号 23346 (UMIN000039205)

課題名：根治的外科治療可能の結腸・直腸癌を対象としたレジストリ研究(GALAXY trial)

許可期間：2020 年 7 月 31 日から 2026 年 6 月 30 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：研究許可日から 1 年間

対象となる方

GALAXY trial に参加し、コホート B および D に登録され、全エクソーム解析(Whole-exome sequencing: WES)を用いた分子的残存病変(molecular residual disease: MRD)検査を実施した方。

- ・コホート B: Stage II/III (B1 は手術時、Bs および B2 は診断時の UICC 第 8 版) の直腸癌。術前治療が行われた Bs および B2 を対象とする。

Bs: Stage II/III の直腸癌 (ENSEMBLE-1 study 登録症例)

B2: Stage II/III の直腸癌 (術前治療群)

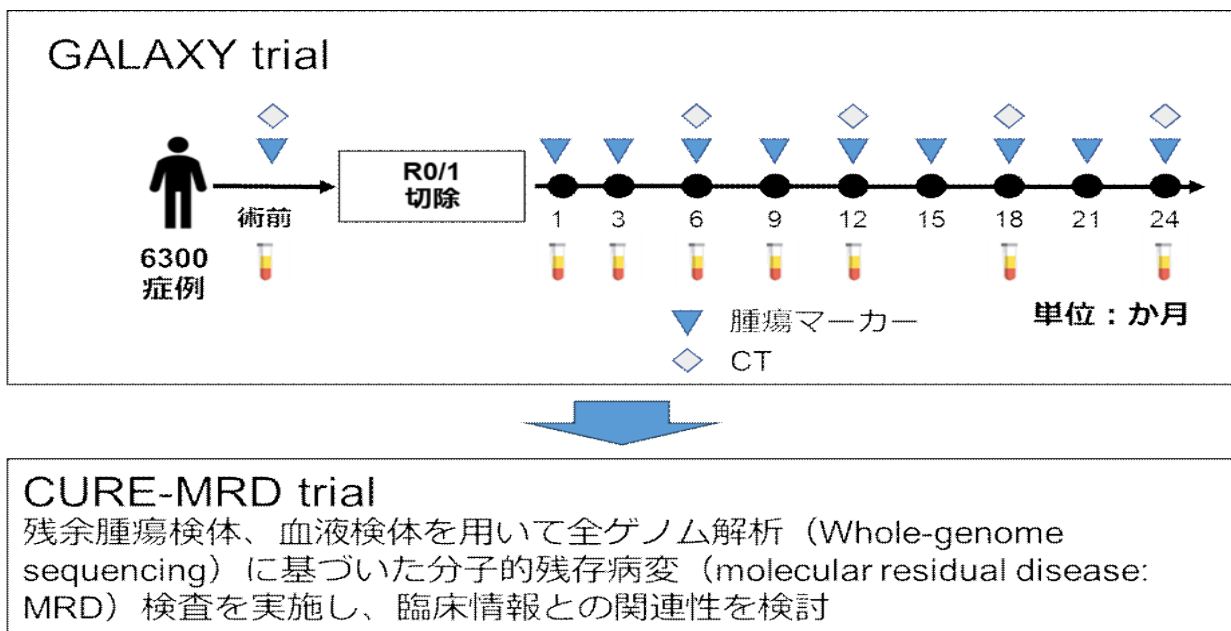
- ・コホート D: 局所切除 (断端陰性の完全一括切除) 後の pT1 結腸・直腸癌

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

この研究を行う際は、対象となる方を 150 名選び、本研究に登録します。

GALAXY trial で得られた以下の情報および腫瘍検体、血液検体を二次利用します。GALAXY trial で採取され保管されている血液検体、組織検体を用いて、全ゲノム解析に必要な検体量を iTMS 社を仲介としてアメリカの Natera 社に送り、Natera 社にて全ゲノム解析を行います。この測定結果と取得した情報の関係性を分析し、全ゲノム解析による ctDNA 検出精度に対する影響を明らかにします。またメチル化に基づく ctDNA 検査を用いた分子的残存病変の臨床的有用性についても検証します。



[取得する情報および試料]

・ GALAXY 研究対象者背景

原疾患については以下の項目等を調査します。

1) 全身状態

- ・ Performance status (ECOG)

2) 原発臓器に関する情報

- ・ 原発巣主占居部位
- ・ 初回診断日

- ・ 病理学的組織型
- ・ 登録時の UICC 第 8 版における臨床病期分類
- 3) 遠隔転移臓器に関する情報
 - ・ 遠隔転移臓器
 - ・ 転移臓器個数
- 4) 日常診療で撮像された画像ならびに診断
 - ・ CT 検査
 - ・ MRI 検査
 - ・ PET-CT 検査
 - ・ 内視鏡検査
- 5) 日常診療で検査された腫瘍マーカー
 - ・ CEA, CA19-9
- 6) 前治療歴
 - ・ 治癒切除前の化学放射線療法又は化学療法歴の有無、治療内容
 - ・ (再発例の場合) 初回手術情報
 - ・ (局所切除後の場合) 局所切除時の治療内容とその時の病理組織所見

・ GALAXY 研究登録後臨床経過

本研究の登録後に以下の項目等を調査します。

- 1) 手術時の病理診断
 - ・ 手術時の UICC 第 8 版及び大腸癌取り扱い規約第 9 版における病理学的分類（コホート Bs、B2 は手術を実施した場合）
 - ・ 病理組織所見（病理学的組織型、壁深達度、浸潤増殖様式、リンパ管侵襲、静脈侵襲、簇出、近位及び遠位切離断面、深部切離断面における癌浸潤露出の有無、多発癌、リンパ節転移、遠隔臓器転移、癌遺残度、根治度等）
- 2) 日常診療で撮像された画像ならびに診断
 - ・ CT 検査
 - ① 手術日を起算日として、96 週までは 24 週毎（±2 週を許容、同一曜日可）に行う。96 週以降は原則 6 か月毎（±1 月を許容）に行う（大腸癌治療ガイドラインに従い、StageII の症例では 3 年以降の CT を 12 か月毎でも許容する）。
 - ② 本観察研究に関連した試験に登録された場合、それぞれの試験に規定された間隔で画像評価を実施する。
 - ・ MRI 検査
 - ・ PET-CT 検査
 - ・ 内視鏡検査
 - ・ 病理切片画像
- 3) 日常診療で検査された腫瘍マーカー
 - ・ CEA, CA19-9
- 4) 臨床経過
 - ・ 術式

- ・ 周術期合併症（Clavien Dindo Grade2 以上）（別紙2 参照）
- ・ 周術期治療を受けた場合はレジメン、治療開始日、最終投与日
- ・ 再発日
- ・ 最終生存確認日
- ・ 再発後の治療内容

5) 日常診療で検査されたバイオマーカー

- ・ RAS、BRAF
- ・ MSI

・ 組織試料及び血液検体

1) 組織試料

GALAXY 研究で採取された腫瘍組織（生検検体又は手術検体）の全ゲノム解析に必要な検体量を Natera 社に送付し、Natera 社にて全ゲノム解析および MRD 解析を実施します。

2) 血液検体

GALAXY 研究で採取された血液検体の保管検体を Natera 社に送付し、全ゲノム解析および MRD 検査を実施します。

3) cfDNA (cell free DNA) 検体

Natera 社で保管されている GALAXY 試験で採取された血液検体から作成された cfDNA 検体を用いてメチル化に基づく ctDNA 検査により MRD 解析を実施します。

組織試料及び血液検体を用いて、全ゲノムシーケンス (WGS) / **メチル化解析** による分子的残存病変 (MRD) 解析を行うことで、WGS / **メチル化解析** による MRD 解析の臨床的有用性を解明します。

なお、研究対象者等から同意取消の申し出があった場合、研究機関内でその記録（連絡者、日時、内容等）を残すとともに、速やかに該当者のデータを破棄し、研究への使用を止めることとします。

【他機関との試料・情報のやり取り】



〔利用又は提供を開始する予定日〕

研究許可日以降。

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

研究対象者の血液や病理組織、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者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。この番号は GALAXY trial で用いた番号と同じになります。研究対象者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、GALAXY 研究事務局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、研究対象者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、当院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施設管理者（名前）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。

研究対象者の血液や病理組織、測定結果、カルテの情報を Natera（アメリカ合衆国カリフォルニア州）へ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。また、アメリカにおける個人情報保護に関する情報や安全管理に関する制度は、個人情報保護委員会が公表している下記 URL にて、詳細を確認することができます。
<https://www.ppc.go.jp/personalinfo/legal/kaiseihogohou/#gaikoku>

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研究対象者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、当院において施設管理者（名前）の責任の下、5 年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

[情報について]

この研究において得られた研究対象者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、当院において施設管理者（名前）の責任の下、10 年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、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、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います。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。

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、日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業の研究費でまかなわれます。

9. 利益相反について

当院では、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日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業の研究費でまかなわれており、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。

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。

この研究に関する研究成果等は、以下のホームページで公開します。

CIRCULATE Japan ホームページ：<https://www.circulate.ncc.go.jp/>

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。

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、その権利は当院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、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（2）	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野 准教授 沖 英次	
研究分担者	九州大学病院 消化管外科（2） 講師 安藤幸滋	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名・（機関の長名）	役割
	① 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 消化管内科 医長 坂東 英明（土井 俊彦）	① 本研究の母体研究（GALAXY 研究）の総括、本試験の総括、解析

	② <u>大阪国際がんセンター 消化器外科</u> <u>副部長 三代 雅明（大植 雅之）</u> ③ 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 データサイエンス室 室長 三角 俊裕（土井 俊彦）	②本研究に係る組織検体、情報の提供 ③解析
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名称：Natera Inc. 所在地：201 Industrial Road, Suite 410, San Carlos, CA, 94070, United States of America 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているかどうか確認する。 ----- 提供する試料等：残余組織および残余血液	検体の測定 (WGS に基づいた MRD 解析)
	委託先	委託内容
	企業名称：iTMS 株式会社 所在地：東京都中央区日本橋本町 3-8-5 日本橋ライフサイエンスビルディング 5 4F 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているかどうか確認する。 ----- 提供する試料等：残余組織および残余血液	仲介 (資材の搬入)

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（2） 講師 安藤幸滋 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 〔FAX〕 092-642-5482 メールアドレス：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 中村 雅史