

末梢血中 RNA を用いた進行再発胃癌における免疫療法の治療効果予測因子の探索

1. 観察研究について

佐賀大学医学部附属病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。患者さんの生活習慣や検査結果、疾病への治療の効果などの情報を集め、これを詳しく調べて医療の改善につながる新たな知見を発見する研究を「観察研究」といいます。その一つとして、佐賀大学医学部附属病院血液・腫瘍内科では、現在進行再発胃癌の患者さんを対象として、癌免疫療法の治療効果予測因子の探索に関する「観察研究」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、2022年12月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

胃癌という病気は、日本人の罹患率と死亡率ともに高い悪性腫瘍です。原因は遺伝子変異と言われており、主な症状としては、体重減少、貧血、腹痛が現れ、進行すると肝臓や肺などの臓器転移のみならず、腹膜播種という難治性の状態になることが多いです。

進行再発胃癌は手術では治癒困難であり、化学療法が主な治療となります。化学療法の中で、近年オプジーボなどの癌免疫療法が開発され、胃癌での有効性が確認され、非常に期待されている治療法です。しかし、オプジーボの長期奏効症例が報告される一方、全症例における奏効率が低く、奏効症例の選別方法の開発が喫緊の課題である。また、より多くの患者さんに効果のある治療法の開発も求められています。

そこで、我々は血中 RNA に着目してオプジーボの治療効果予測バイオマーカーの同定を目的としました。また、奏効する患者さんの特徴を解明して、より多くの患者さんに効くように新たな治療法の開発も検討します。2019年9月より進行再発胃癌においてオプジーボの早期導入の有効性と安全性を評価する単群 II 相試験 (KSCC1902: VOYAGER 試験) が開始されており、血中 RNA と免疫療法であるオプジーボの治療効果との関連を評価する付随研究を考案しました。本研究の達成は胃癌の予後改善に寄与するという医学的・社会的意義があります。

3. 研究の対象者について

進行胃癌または再発胃癌の診断で下記先行研究 (VOYAGER 試験) に参加し、オプジーボの治療を受けた患者さん、42名を対象にします。そのうち、当院での対象患者さんは9名です。オプジーボ治療中に研究用採血が既に行われており、その余剰検体が保存されています。血液余剰検体を用いて血中遊離腫瘍 RNA を解析して、オプジーボの治療効果や有害事象との関連について検討する予定です。

許可番号：KD2019005

課題名：切除不能進行再発胃癌を対象としたニボルマブ早期導入の有効性と安全性を評価する単群 II 相試験

許可期間：2019年9月～2022年8月

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2019年9月6日から2021年8月31日まで

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、本研究の相談窓口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、カルテより以下の情報を取得します。また、保管されている血液（5ml）を用いて、トランスクリプトーム解析という方法で血中腫瘍 RNA を測定します。測定結果と取得した情報の関係性を分析し、オブジーボの治療効果と有害事象に関連する因子を明らかにします。

[取得する情報]

臨床情報：年齢、性別、施設症例番号、症状（腹痛／嘔気／嘔吐／食欲不振／通過障害／気管瘻孔／吐血）、消化器疾患の合併症（治癒しているものは除く）、（胃切除歴／ピロリ菌感染歴）、薬剤歴の有無（抗悪性腫瘍薬／制酸薬）、登録10年以上前の胃癌の既往の有無、発症年齢、登録前30日以内の手術歴／外傷歴／臓器移植歴／輸血歴、登録前180日以内の便潜血免疫法（陽性／陰性／不明／未検）、術前直近・術後・再発時の腫瘍マーカー（CEA、CA19-9）、既知の生殖細胞系遺伝子変異（MLH1／MSH2／MSH6／PMS2／APC／MUTYH）、適格性を確認した上部消化管内視鏡検査日、上部消化管内視鏡検査における大きさ、生検の有無、主占居部位、肉眼型、表層発育型腫瘍、壁深達度 [cT]、リンパ節転移 [cN]、臨床的進行度分類（cStage）、治療（内視鏡治療／手術治療）、治療日、転移の情報、腫瘍のHER2情報、腫瘍のMSI情報

病理解情報：腫瘍の大きさ（最大径）、壁深達度（M／SM／MP／SS／SE／SI）、壁深達度 [pT]、リンパ節転移個数、リンパ節転移 [pN]、遠隔転移臓器部位（局所、腹膜、リンパ節、肝、肺、骨、その他（自由記載））、遠隔転移 [pM]、病理学的進行度分類（pStage）、組織型、リンパ管侵襲、静脈侵襲、簇出 [BD]、リンパ節構造のない壁外非連続性癌進展病巣 [EX]、神経侵襲 [Pn]、水平断端 [HM]、垂直断端 [VM]、近位断端 [PM]、遠位断端 [DM]、外科剥離面 [RM]

治療経過情報：ニボルマブの治療効果、腫瘍マーカー（CEA、CA19-9）、腫瘍進行の有無（なし／あり）、新規病変の有無と部位（局所、腹膜、リンパ節、肝、肺、骨、その他（自由記載））、腫瘍進行または新規病変を同定したモダリティ（CT、胸部X線、腹部超音波、その他）、腫瘍進行後の治療（内視鏡的切除／手術／放射線療法／薬物療法）、生存／死亡、死因（原病死、他病死、治療関連死、その他（自由記載））、最終生存確認日（死亡の場合は死亡日）

セルイノベーター社に匿名化の状態の研究対象者の血中 RNA を郵送してトランスクリプトーム解析を依頼する予定です。他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

5. 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。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は当院研究責任者が作成し、パスワードを設定した上で、研究期間中は当院において保管します。個人情報を含まない匿名化 ID のファイルのみは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、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、佐賀大学医学部附属病院血液・腫瘍内科 講師 勝屋弘雄の責任の下、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、本研

究の相談窓口までご連絡ください。

研究対象者の血液や病理組織、測定結果、カルテの情報をセルイノベーター社へ郵送する際には、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。

6. 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、九州大学大学院医学研究院消化器総合外科学分野において同分野准教授・吉住朋晴の責任の下、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、九州大学大学院医学研究院消化器総合外科学分野において同分野准教授・吉住朋晴の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、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。

7. 利益相反について

佐賀大学では、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佐賀大学では「国立大学法人佐賀大学臨床研究利益相反審査委員会要項」及び「国立大学法人佐賀大学における臨床研究に係る利益相反審査実施要項」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。

本研究の代表者は Ono Pharma より講演料を受給していますが、本研究に関する必要な経費はヒロセ財団からの研究助成金であり、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。

佐賀大学医学部総務課

(窓口：国立大学法人佐賀大学医学部総務課 電話：0952-34-3314)

8. 研究に関する情報の開示について

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。

9. 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	九州大学病院 消化管外科（2） 九州大学大学院医学研究院 消化器総合外科学分野	
研究代表者	九州大学病院 消化管外科（2）診療准教授 沖 英次	
研究分担者	九州大学病院 消化管外科（2）併任講師 太田 光彦 九州大学病院 消化管外科（2）助教 胡 慶江	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
	1. 佐賀大学医学部附属病院 助教 勝屋 弘雄	試料・情報の収集
	2. 岐阜大学医学部附属病院 がんセンター 准教授 牧山 明資	試料・情報の収集
	3. 佐賀県医療センター好生館 腫瘍内科部長 柏田 知美	試料・情報の収集
	4. 独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院 医師 篠原 雄大	試料・情報の収集
	5. 大分大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科学講座 講師 大津 智	試料・情報の収集
	6. 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 外科医長 米田 晃	試料・情報の収集
	7. 済生会福岡総合病院 がん治療センター・センター長兼外科部長 江見 泰徳	試料・情報の収集
	8. 公立八女総合病院 副院長兼外科部長 石橋 生哉	試料・情報の収集
	9. 熊本大学病院 消化器外科教授 馬場 秀夫	試料・情報の収集
	10. 社会医療法人財団慈泉会相澤病院 化学療法科統括医長 中村 将人	試料・情報の収集
	11. 群馬大学医学部附属病院 消化管外科教授 佐伯 浩司	試料・情報の収集
	12. 独立行政法人国立病院機構別府医療センター 臨床研究部長 川中 博文	試料・情報の収集
	13. 産業医科大学病院 消化器・内分泌外科教授 平田 敬治	試料・情報の収集
	14. 香川大学医学部附属病院 腫瘍内科教授 辻 晃仁	試料・情報の収集
	15. 川崎医科大学附属病院 臨床腫瘍科准教授 永坂 岳司	試料・情報の収集
	16. 長崎大学附属病院 大腸・肛門外科病院講師 小林 和真	試料・情報の収集
	17. 高知県・高知市病院企業団立高知医療センター 消化器内科医長 根来 裕二	試料・情報の収集
	18. 関西医科大学附属病院 がんセンター診療講師 柴田 伸弘	試料・情報の収集
	19. 公益財団法人慈愛会今村総合病院 副院長・外科・消化器外科主任部長 上之園 芳一	試料・情報の収集
	20. 神戸大学医学部附属病院 食道胃腸外科教授 掛地 吉弘	試料・情報の収集
	21. 大分県立病院 がんセンター第二外科部長 池部 正彦	試料・情報の収集

		試料・情報の収集
業務委託先	企業名等：株式会社セルイノベーター 所在地：福岡市東区馬出3-1-1 九州大学 ウエストウイング 8階 806号室 システム生命科学府 遺伝子制御学分野内	

10. 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。

研究事務局 担当者：九州大学病院 消化管外科（2）助教 胡 慶江
（相談窓口） 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466
〔FAX〕 092-642-5482
メールアドレス：hu.qingjiang.714@m.kyushu-u.ac.jp

当院相談窓口 担当者：佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 助教 勝屋 弘雄
連絡先：〔住所〕 〒849-8501
佐賀市鍋島5丁目1番1号
〔TEL・FAX〕 0952-34-2042（外来化学療法室）

このお知らせは、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、2022年12月31日までの間、研究対象となる患者さんへの公表を目的に、佐賀大学医学部附属病院臨床研究センターホームページに掲載しているものです。

臨床研究センターHP <http://www.hospital.med.saga-u.ac.jp/chiken/>