

1. 臨床研究について

九州大学病院別府病院では、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。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、九州大学病院別府病院内科では、現在未治療切除不能進行・再発胃癌および食道胃接合部癌の患者さんを対象として、マイクロサテライト不安定性に関する「臨床研究」を行っています。なお、この研究は特定非営利活動法人 西日本がん研究機構（WJOG）により行われるものであり、当院を含めて複数の施設が協力施設として参加しています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局臨床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、2023年10月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

本研究の目的は、切除不能進行・再発胃癌または食道胃接合部癌患者さんにおける、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）の頻度と特徴を明らかにすることです。

以下、具体的な内容について説明致します。

【バイオマーカーとは】

バイオマーカーとは、病気の進行や薬剤の効果など、からだの中の様々な変化を定量的に把握するための指標をいいます。バイオマーカーは非常に多様で分類の仕方も様々ですが、生化学検査、血液検査、腫瘍マーカーといった臨床検査値やCT、MRI、PETなどの画像診断データのほか、広い意味に捉えた場合には体温や脈拍など日常の診察に使われるバイタルサインまでも含みます。この研究では、免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーと期待される高頻度マイクロサテライト不安定性の有無を調査します。

【マイクロサテライト不安定性とは】

私たちの細胞には、遺伝情報（DNA）が含まれており、重要な働きを担っているので傷ついたり変化したりしないようにしっかりと管理されています。また、たとえ遺伝情報に傷や変化が生じて、細胞にはもとどおりに修復してくれる働きが備わっています。その1つにミスマッチ修復機能があります。がん細胞のなかには、このミスマッチ修復機能を失っているものがあり、その場合、がん細胞の中の遺伝情報にたくさんの変化が生じることが知られています。遺伝情報の中でも特に変化を起こしやすい場所がマイクロサテライトといわれる領域であり、実際に変化が検出された場合をマイクロサテライト不安定性（microsatellite instability: MSI）といいます。

【胃癌における高頻度マイクロサテライト不安定性について】

近年、胃癌の患者さんに対する抗がん剤治療の開発において、免疫調整に作用する薬（ニボルマブやペムブロリズマブ、アベルマブ、イピリムマブなど）を用いた臨床試験が数多く行われています。これらの臨床試験の結果から、胃癌の患者さんでは既に2つ以上の抗がん剤治療を受けている場合には、バイオマーカーにかかわらずニボルマブ（オプジーボ®）の治療を受けることができます。また、PD-L1 というタンパク質を細胞表面に発現している胃癌の患者さんでは、今後、初回の抗癌剤治療としてペムブロリズマブ（キートルーダ®）の治療を受けられるようになると考えられています。ただし、これらの治療の効果は限定的であり、全ての患者さんで有効というわけではありません。適切なバイオマーカーにより、免疫調整に作用する薬に効果がある患者さんと効果がない患者さんを適切に判断することが求められています。マイクロサテライト不安定性が高頻度に認められる場合（MSI-High と言います）はバイオマーカーの中で最も期待されているもののひとつです。

高頻度マイクロサテライト不安定性をもつ胃癌では、免疫調整に作用する薬の治療効果が高いことが報告されており、1つ以上の抗がん剤治療を受けた MSI-High をもつ胃癌患者さんでは、すでにペムブロリズマブによる治療を受けることができます。今後は、MSI-High をもつ胃癌患者さんでは初回の治療から積極的に免疫を調整する薬を投与する治療方法が開発されていくことが予想されます。

そこで、今回の研究では、患者さんからいただいた初回の抗がん剤治療前の腫瘍組織を用いて MSI-High の有無を調査し、胃癌における MSI-High の頻度や、患者さんや腫瘍の特徴を明らかにしたいと考えています。これにより、抗がん剤治療を受ける予定の胃癌患者さんにより良い治療法や検査を提供することができるようになるのではないかと考えています。

3. 研究の対象者について

本研究は、切除不能進行または再発胃癌および食道胃接合部癌に対して、初回治療としての抗がん剤を行う予定の患者さんを対象としています。本研究に参加していただくためには、以下の条件を満たしていることが必要です。これらの条件を満たしているかを細かく確認するために、事前の診察・検査を行います。同意いただく前の検査で代用できる場合は、追加の検査は必要ありません。担当医が適格性を確認したのち、本研究への登録を行います。

主な条件は以下の通りです。

- ① 病理検査で胃または食道胃接合部の腺癌と診断されている
- ② 転移性または局所進行癌であり切除不能と診断されている
- ③ 年齢が 20 歳以上
- ④ パフォーマンスステータスが 0 または 1

参考：パフォーマンスステータスについて

- 0 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
 - 1 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例:軽い家事、事務作業
 - 2 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
 - 3 限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
 - 4 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。
- ⑤ 評価可能病変を有する
 - ⑥ 切除不能の転移性または局所進行胃癌に対する全身化学療法歴がない。
根治切除術を行った局所進行胃癌に対する術前または術後の補助化学療法は許容される。
術後補助化学療法については、投与中の再発も許容される。
 - ⑦ 根治切除術の前または後で行った補助化学療法は許容されるが、化学療法終了後24週以上経過している
 - ⑧ 登録前28日以内の検査で以下の基準を満たしている。
好中球数： ≥ 1500 /mm³
ヘモグロビン： ≥ 7.0 g/dL
血小板数： $\geq 7.5 \times 10,000$ /mm³
総ビリルビン： ≤ 5.0 mg/dL
AST： ≤ 200 IU/L
ALT： ≤ 200 IU/L
 - ⑨ 血清クレアチニン： $\leq 1.5 \times$ 基準値上限*、もしくはクレアチニンクリアランス(Ccr)：
>40 mL/min (測定値又はCockcroft-Gaultの式で算出) *共用基準値を用いる
 - ⑩ 患者本人から文書による同意が得られている

・以下の条件に当てはまらない

- ① 活動性の重複がんがある
- ② ステロイド剤または免疫抑制剤の継続的な全身投与(内服または静脈注射)を受けている
- ③ 免疫チェックポイント阻害薬を含む免疫に関連した分子を標的とした抗体薬の投与を受けたことがある

その他、担当医師が本研究の対象として不相当と判断する場合

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

本研究では、患者さんの組織検体を利用させていただきます。提供していただく検体は、匿名化された番号で管理されます。

[検査法]

すでに胃癌または食道胃接合部癌の診断に用いられた腫瘍検体を、MSI 検査キット (FALCO) を用いて株式会社エスアールエルの測定施設で行われます。

MSI 検査キット (FALCO) は、キイトルーダ® (一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)) の局所進行性又は転移性の MSI-High 固形癌患者さまへの適応を判定するための診断薬として、2018 年 9 月 10 日に体外診断用医薬品の製造販売承認を受け 2018 年 12 月 1 日より保険適応となっています。

全国の本臨床試験参加施設で、合計 1000 人の患者さんに参加していただく予定です。

[取得する情報]

年齢、性別、身長、体重、病理診断、臨床病期、パフォーマンス・ステータス、治療歴、血液検査結果

※MSI 検査を行う際に、追加で血液検体の提供をお願いする場合があります。

[具体的な研究の流れについて]

- ① 各参加施設の研究者は、適格患者に十分な説明を行った後に文書同意を得て、EDC (インターネットを利用した情報収集システム) によって各患者さんの症例登録を行います。
- ② EDC 登録後は WJOG データセンターで登録症例に対して匿名化された個別の番号 (登録番号) が付与されます。登録結果通知は、規定された期間保管します。匿名化した一覧表はデータセンターで保管されます。
- ③ WJOG データセンターは、症例登録と登録番号を株式会社エスアールエルに通知します。
- ④ 研究者は、腫瘍検体をデータセンターより付与された登録番号と共に株式会社エスアールエルへ送付します。
- ⑤ エスアールエルは、登録番号と参加施設から送付された標本の登録番号が一致していることを確認し、MSI 検査キット (FALCO) にて検査します。
- ⑤ MSI 検査の結果は、エスアールエルから各施設へ返却し、また WJOG データセンターへも報告されます。
- ⑥ 参加施設の研究者は、返却された MSI 検査の結果を規定された期間保管し、EDC にデータ入力します。

共同研究機関の研究対象者の取得情報についても、WJOG データセンターにて収集し、詳しい解析を行う予定です。

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にはパスワードを設定し、九州大学病院別府病院内科の研究室において、紙媒体の原簿として管理し、鍵をかけた金庫にて厳重に取り扱いますこの部屋は、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、九州大学病院別府病院内科 教授 堀内孝彦の責任の下、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、カルテの情報を登録する場合、エスアールエルへ検体送付する際には、九州大学病院別府病院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、九州大学病院別府病院内科において同分野教授・堀内孝彦の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。MSI 検査後の残余検体についてはエスアールエルで医療廃棄物として廃棄されます。

〔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、九州大学病院別府病院内科において同分野教授・堀内孝彦の責任の下、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

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ことがあります。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。

本研究では利益相反状態が存在しますが、臨床研究実施計画は上記要項に基づき調査され、利益相反状態が存在することによって研究対象者に不利益が及ぶおそれはないと判断されま

した。

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 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

8. 研究に関する情報や個人情報の開示について

この研究に参加して下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、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。

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 九州大学病院別府病院 内科
(分野名等)

研究責任者 九州大学病院別府病院 助教 奥村 祐太
研究分担者

共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	①大分大学医学部 腫瘍血液内科学講座 准教授 廣中 秀一	研究統括
	②大分大学医学部附属病院 腫瘍内科 小森 梓	研究事務局 資料・情報提供
	③広島大学病院 病院未来医療センター 教授 吉村 健一	統計解析
	③WJOG データセンター 中村慎一郎	データ管理
	④全国の WJOG 所属および関連医療機関	資料・情報提供

業務委託先 企業名等：企業名等：株式会社エスアールエル
所在地：〒163-0409 東京都新宿区西新宿二丁目1番1号
新宿三井ビルディング 10F

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、事務局までご連絡ください。

事務局
（相談窓口）

担当者：九州大学病院別府病院 内科 助教 奥村 祐太
連絡先：〔TEL〕 0977-27-1640（内線 4006）
〔FAX〕 0977-27-1641
メールアドレス：okumura.yuta.765@m.kyushu-u.ac.jp