

2014年12月1日～2016年9月16日の間に
消化器内科において「治癒切除不能進行・再発大腸癌に対する一次
治療としてのカペシタビン/LV5FU2+ベバシズマブ療法後の
XELOX/FOLFOX +ベバシズマブ逐次療法と XELOX /FOLFOX +ベ
バシズマブ併用療法の多施設共同ランダム化第Ⅲ相臨床試験」に参加
された方へ

—「「治癒切除不能進行・再発大腸癌に対する一次治療としてのカペシタビン/LV5FU2+ベバシズマブ療法後の XELOX/FOLFOX +ベバシズマブ逐次療法と XELOX /FOLFOX +ベバシズマブ併用療法の多施設共同ランダム化第Ⅲ相臨床試験」参加者を対象とした追跡予後調査を目的とした観察研究 (C"-Study)」

へのご協力をお願い—

研究責任者	消化器内科	医長	万波	智彦
研究分担者	消化器内科	医師	清水	慎一
	消化器内科	医師	古立	真一
	消化器内科	医師	福本	康史
	消化器内科	医師	若槻	俊之
	消化器内科	レジデント	坂林	雄飛
	消化器内科	レジデント	須藤	和樹

1. 研究の概要

C-cubed study は登録期間：2014年12月1日～2016年11月30日（2年間）、追跡期間1.5年にて国内で行われた大腸癌化学療法に関する第Ⅲ相試験です。登録期間内の2016年9月16日に無事に予定登録者数を満たし終了しています。本試験の最初の報告は2019年9月の欧州臨床腫瘍学会にて発表予定です。主要評価項目である治療成功期間の追跡には、当初予定されていた追跡期間1.5年にて問題なく結果を得ることができました。しかしながら、副次評価項目である全生存期間の追跡には十分な追跡期間では統計上十分ではないこともわかりました。大腸癌患者の治療にとって最重要なことの1つには、その治療によって、生存期間は明らかに長くなる、または既存の治療に劣らないということを示すことです。従いまして、今回の観察研究で、C-cubed study 参加者の全生存期間を追跡し、最終結果を得ることは、今後の大腸癌患者の治療選択に重要と考え、本観察研究を行うこととなりました。また、全生存期間の追跡だけでなく、試験開始時には国内で測定することができなかったRAS/BRAF 遺伝子変異の有無が、大腸癌治療に重要であることも、この数年に示され、現在、国内では保険診療で測定可能となっております。本観察研究では、この重要ながん細胞に起きている遺伝子変異の測定が行われている症例に対しまして、改めて、その遺伝子変異情報の収集も行います。また、近年、癌ゲノムという言葉に代表されますように、癌に関連する様々な遺伝子変異を測定することの重要性も指摘され、保険適応になろうとしています。これら近年の癌治療に関する遺伝子関連解析の進歩を鑑み、C-cubed study 参加症例の中で、切除・生検組織が得られている症例につきましては、改めて、その保存されている腫瘍組織を提供していただき、癌部のDNA・マイクロRNAを抽出し、癌関連遺伝子変異解析・癌抑制遺伝子/ミスマッチ修復遺伝子プロモーター領域メチル化解析・マイクロRNA発現解析を行います。また、近年、免疫チェックポイント阻害剤ががん治療の根本を変えるほどの勢いを示しており、癌周囲に起きている免疫細胞の変化や動態の解析が非常に重要になってきています。本研究では、腫瘍組織及びその周囲に認められる癌関連タン

パク発現の変化や免疫細胞の変化を各種免疫染色にて評価を行い、今後の適切な大腸癌化学療法の提供に役立てることのできるバイオマーカーの探索を行いたいと考えています。

2. 研究の方法

1) 研究対象者

2014年12月1日から2016年9月16日の間に、独立行政法人国立病院機構 岡山医療センターにおいて大腸癌の化学療法による治療を受けられた方で、C-cubed studyに参加された方5名を研究対象とします。

2) 研究期間

倫理委員会承認日～2022年3月31日

3) 研究方法

2014年12月1日から2016年9月16日の間にC-cubed studyに参加された方を対象に、研究者が診療情報をもとに予後及びRASKET/RASKET-B解析が行われていた場合はその結果のデータを選び、予後・治療効果・QOL評価との関連に関する分析を行います。また、切除・生検組織が得られている症例につきましては、その保存されている腫瘍組織からDNA・マイクロRNAを抽出し、癌関連遺伝子変異解析・癌関連エピゲノム変異解析(癌抑制遺伝子/ミスマッチ修復遺伝子プロモーター領域メチル化解析・マイクロRNA発現解析)・また、近年、先ほど提示したpembrolizumab等といった免疫チェックポイント阻害剤ががん治療の根本を変えるほどの勢いを示しており、癌周囲に起きている免疫細胞の変化や動態の解析が非常に重要になってきている。本研究では、腫瘍組織及びその周囲に認められる癌関連タンパク発現の変化や免疫細胞の変化(Tumor-infiltrating lymphocytes[TIL]/HLA class I発現の有無といったImmunological変異を遺伝子解析や各種免疫染色にて評価を行い、今後の適切な大腸癌化学療法の提供に役立てることのできるバイオマーカーの探索を行う。を行い、それらバイオマーカーがどのように予後・治療効果・QOL評価に関係しているのかを調べ、今後の適切な大腸癌化学療法の提供に役立てることのできるバイオマーカーの探索を行います。

4) 使用する試料・情報の種類

情報：生死確認情報、RASKET/RASKET-B解析結果 等

試料：手術で摘出した組織、生検組織

5) 外部への試料・情報の提供

この研究に使用する試料・情報は、以下の共同研究機関に提供させていただきます。提供の際、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し、提供させていただきます。

山口大学大学院医学系研究科医学統計学分野 下川元継

6) 試料・情報の保存及び二次利用

この研究に使用した試料・情報は、研究全体の終了日から5年を経過した日又は当該研究結果の最終の公表について報告された日から5年を経過した日のいずれか遅い日まで川崎医科大学臨床腫瘍学教室内で保存させていただきます。電子情報の場合はパスワード等で制御されたコンピューターに保存し、その他の試料・情報は施錠可能な保管庫に保存します。なお、保存した試料・情報を用いて新たな研究を行う際は、倫理委員会にて承認を得ます。

7) 研究計画書および個人情報の開示

あなたのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画の資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

また、この研究における個人情報の開示は、あなたが希望される場合にのみ行います。あなたの同意により、ご家族等（父母（親権者）、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等、後見人、保佐人）を交えてお知らせすることもできます。内容についておわかりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当者にお尋ねください。

この研究は氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できるデータをわからない形にして、学会や論文で発表しますので、ご了解ください。

この研究にご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。また、あなたの試料・情報が研究に使用されることについて、あなたもしくは代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、2019年12月31日までの間に下記の連絡先までお申し出ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者さんに不利益が生じることはありません。

<問い合わせ・連絡先>

独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター 消化器内科

氏名：万波 智彦

電話：086-294-9911（平日：9時00分～17時00分）

ファックス：086-294-9255

<研究組織>

研究代表機関名 川崎医科大学

研究代表責任者 川崎医科大学 臨床腫瘍学 教授 山口 佳之

NPO 法人 中四国がん臨床研究支援機構 岡島 正純

共同研究機関

山口大学大学院医学系研究科医学統計学分野 教授 下川 元継

既存試料・情報の提供のみを行う機関

NPO 法人 中四国がん臨床研究支援機構 (C-cubed study 臨床情報)

C-cubed study 症例登録施設

JA 北海道厚生連札幌厚生病院

金沢医科大学病院

りんくう総合医療センター

愛知医科大学病院

医療法人 明和病院

茨城県立中央病院

横浜市立市民病院

岡山済生会総合病院

岡山大学病院

関西医科大学附属病院

岐阜県総合医療センター

岐阜大学医学部附属病院

紀南病院

京都通信病院

薫風会 佐野病院
群馬県立がんセンター
県立広島病院
公立学校共済 近畿中央病院
公立学校共済 東海中央病院
公立置賜総合病院
広島市立安佐市民病院
広島市立広島市民病院
広島赤十字・原爆病院
広島大学病院
高知医療センター
高知大学医学部附属病院
国家公務員共済 大手前病院
国家公務員共済連合会 斗南病院
国立大学法人金沢大学
国立病院機構 岡山医療センター
国立病院機構 関門医療センター
国立病院機構 神戸医療センター
国立病院機構 大阪医療センター
国立病院機構 東広島医療センター
国立病院機構 敦賀医療センター
国立病院機構 福山医療センター
国立病院機構 米子医療センター
国立病院機構 北海道がんセンター
国立病院機構 名古屋医療センター
佐賀大学医学部附属病院
堺市立総合医療センター
埼玉医科大学総合医療センター
山形県立中央病院
山口大学医学部附属病院
産業医科大学・産業医大若松病院
市立秋田総合病院
市立東大阪医療センター
滋賀医科大学医学部附属病院
松山赤十字病院
神戸市立医療センター中央市民病院
西神戸医療センター
石巻赤十字病院
石川県立中央病院
大阪みなと中央病院
大阪急性期・総合医療センター
長崎みなとメディカルセンター
長野赤十字病院
帝京大学ちば総合医療センター

田附興風会 医学研究所 北野病院
島根大学医学部附属病院
東邦大学医療センター佐倉病院
藤沢市民病院
徳島赤十字病院
伯鳳会 赤穂中央病院
八尾市立病院
姫路赤十字病院
浜松医科大学医学部附属病院
福井県済生会病院
福井県立病院
兵庫県立加古川医療センター
兵庫県立西宮病院
兵庫県立淡路医療センター
北九州総合病院
名古屋市立西部医療センター
明和会 中通総合病院
労働者健康安全機構 関西労災病院
労働者健康安全機構 岡山労災病院
労働者健康安全機構 大阪労災病院
川崎医科大学附属病院

3. 資金と利益相反

この研究では総額 429 万円の資金が（学術研究助成基金助成金）基盤研究 C と川崎医科大学の学内資金である教員研究費から拠出される予定です。

本研究に関する利益相反の有無および内容について、川崎医科大学利益相反委員会に申告し、適正に管理されています。