

臨床研究 「膵癌治療における新規バイオマーカー探索に関する研究」

実施計画書 第 1.1 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

外科 仁熊 健文

作成日：第 1.0 版 2020 年 7 月 1 日

作成日：第 1.1 版 2022 年 9 月 1 日

(1) 研究の目的及び意義

膵癌は現在でも極めて予後不良な難治癌であり、予後向上に寄与する新たな診断/治療法の確立が求められている⁽¹⁾。近年、膵癌治療において術前治療が広く行われるようになり、予後向上に寄与するものと期待されているが、至適術前治療レジメンや至適期間は未だ明らかでない。従来から膵癌の病勢を反映する唯一のバイオマーカーとして CA19-9 値が広く用いられてきたが、CA19-9 値は他の病態でも上昇しうるためバイオマーカーとして十分ではない。

癌患者では血中循環腫瘍 DNA (circulating-tumor DNA, 以下 ctDNA) が存在し、ctDNA の解析が様々な癌腫の病勢を反映するバイオマーカーとして有用であることが報告されてきた。膵癌においても血中の遺伝子解析として ctDNA の変異解析が予後予測に有用ではないかと注目されている^(2, 3)。

本研究では、膵癌患者の血漿中 ctDNA の変異と予後との関連を比較検討し、膵癌治療における新たなバイオマーカーを探索することを目的としている。

(2) 研究の科学的合理性の根拠

癌患者の血中には腫瘍循環 DNA が存在することが知られており、ctDNA の変異解析による予後予測が注目されている⁽⁴⁾。治療経過における ctDNA の変異解析と予後との関連を比較検討することで、治療戦略を検討する際の新たな指標 (新規バイオマーカー) を導き出すことが期待される。

(3) 方法

3-1) 研究デザイン

本研究は前向き観察研究として行う。

3-2) 研究対象及び選定方針

選択基準

下記のすべての基準を満たすこと。

- ① 2020年7月1日から2022年8月31日の期間に岡山済生会病院にて膵癌およびIPMN(Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm)由来浸潤癌に対して膵切除術を企図して治療開始する患者。
 - ② 20歳以上で、自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得可能な患者
 - ③ 性別：問わない
- ※選択基準の全てを満たす患者を研究対象者とする。

3-3) 研究方法

以下の項目について、観察および検査を実施しそのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。なお、薬物治療有害事象や術中合併症についてはCTCAE v5.0-JCOGに、術後合併症についてはCTCAE v5.0-JCOGに基づいて評価を行う。

<患者登録時評価項目>

- 1) 患者基本情報：年齢、性別、身長、体重、病歴、既往歴、嗜好歴

<治療開始前評価項目，効果判定時評価項目，補助療法開始前評価項目>

- 1) 腫瘍マーカー(CEA, CA19-9, DUPAN-2, Span-1)
- 2) 血液検査：白血球，白血球分画，赤血球，ヘモグロビン，血小板
- 3) 生化学検査：アルブミン，総コレステロール，総ビリルビン，AST, ALT, BUN, クレアチニン，CRP
- 4) 研究用検体保管
- 5) 胸部腹部骨盤 CT 検査(造影剤アレルギーが原因で造影 CT が不可の場合は単純 CT でも可，補助療法開始前については担当医の判断で省略可)

<化学療法評価項目>

- 1) 薬剤投与開始日
- 2) 使用薬剤
- 3) 有害事象
- 4) 放射線療法併用の有無(併用した場合は照射量，照射方法についても記載)

<手術および腫瘍の評価項目>

- 1) 手術日
- 2) 合併切除臓器
- 3) 手術時間
- 4) 出血量
- 5) 術中合併症
- 6) 病理組織検査
- 7) 術後合併症
- 8) 術後在院日数

<手術後(補助療法後)評価項目>

- 1) 腫瘍マーカー(CEA, CA19-9, DUPAN-2, Span-1)

- 2) 血液検査：白血球，白血球分画，赤血球，ヘモグロビン，血小板
- 3) 生化学検査：アルブミン，総コレステロール，総ビリルビン，AST，ALT，BUN，クレアチニン，CRP
- 4) 胸部腹部骨盤 CT 検査(造影剤アレルギーが原因で造影 CT が不可の場合は単純 CT でも可)
- 5) 体重
- 6) 再発後治療(化学療法の内容，放射線療法の有無)
- 7) 予後(転帰，再発の有無，再発臓器，再発確認日，最終生存確認日)

(研究用検体採取スケジュール)

項目	登録日	治療前	術前	補助療法前
同意所得	○			
腫瘍マーカー		○	○	○
研究用血漿保管		○	○	○

(○検査日・所得日)

研究用検体については上記のスケジュールで行われる血液検査の際に出る余剰分の血漿を研究用検体として保管する。遺伝子解析およびその結果と予後との比較検討は岡山大学大学院，医歯薬総合研究科，消化器外科学(責任者 藤原俊義)に委託する。

3-4) 中止基準及び中止時の対応

研究参加の中止基準

1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者は，次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には，当該研究対象者についての研究を中止する。その際は，必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また，中止後の研究対象者の治療については，研究対象者の不利益とならないよう，誠意を持って対応する。

2) 中止基準

- ① 研究対象者から同意の撤回があった場合
- ② 検査に協力が得られないもしくは安全が確保できない場合
- ② 下記(1 3)により本研究全体が中止された場合
- ④ その他の理由により，研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

3-5) 評価

1) 主要評価項目／主要エンドポイント／主要アウトカム

膵癌患者における血漿中 ctDNA の遺伝子変異およびその推移と予後との関連

2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

IPMN 併存の有無による膵癌患者における血漿中 ctDNA の遺伝子変異と予後との関連

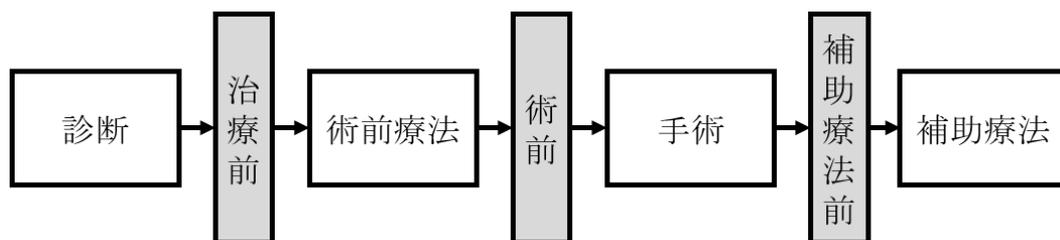
術前治療による膵癌患者における血漿中 ctDNA の遺伝子変異の推移

外科治療による膵癌患者における血漿中 ctDNA の遺伝子変異の推移

膵癌患者における血漿中 ctDNA の遺伝子変異の推移と既存腫瘍マーカーの推移との関連

(4) 研究対象となる治療等

図のシェーマの如く治療を行い、研究用検体を採取する



灰色：腫瘍マーカー評価の際に研究用検体(血漿)を採取する。

(5) 予定症例数及び根拠

約 50 例

当院における膵癌手術例は年間 30 例である。データの収集および予後の解析を行うため観察期間の最初の 2 年間で収集可能な症例数を算出した。

(6) 研究期間

研究期間：岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日 ～ 2028 年 6 月 30 日

登録期間：～2022 年 8 月 31 日

観察期間：登録後 5 年間

(7) インフォームド・コンセントを受ける手続き

文書同意：計画内容を簡易な表現で記載した患者向け説明文書を持ちいて説明を行い、同意書に署名をもらう。

対象患者に 2022 年 6 月 30 日までの間に倫理審査委員会にて承認の得られた同意説明文書を用いて文書及び口頭による説明を行い、患者の自由意思による同意取得を書面にて行う。同意取得後 4 ヶ月以内に研究対象者より同意撤回の申し出があった場合は直ちに研究対象より除外する。

2022 年 7 月 1 日～2022 年 8 月 31 日までの期間の追加調査にて得られる情報に関しては、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上 (http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research/) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から 2028 年 3 月 30 日の間に研究対象者本人あるいはその代理人(配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等)から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の試料等及び診療情報を解析対象か

ら除外し、本研究に使用しないこととする。

(8)代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

該当しない

(9)インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない

(10)データの集計方法，解析方法

データの集計は岡山済生会総合病院の担当医にて行い，データの解析は岡山大学大学院，消化器外科学講座に委託する。解析方法は背景因子について連続値は t 検定，順序カテゴリ値は Mann-Whitney U 検定，分割表の解析はカイ二乗検定(あるいは Fisher の直接検定)で解析する。主要評価項目は Kaplan-Meier 法で生存率を推定する。副次評価項目は生存時間解析を用いる場合は Kaplan-Meier 法を用いて解析する。また，生存率を考慮した多変量解析の場合は Cox の比例ハザードモデルを用いる。また解析に際しては $p < 0.05$ をもって統計学的有意差ありと判断する。脱落値，欠測値を含む症例は除外して統計解析を行う。

(11)研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益，これらの総合的評価並びに負担とリスクを最小化する対策

11-1)負担及びリスク

本研究では通常診療で得られた情報と試料を解析する研究である。また遺伝子解析に使用する血漿は日常診療で得られる余剰分を使用するため，新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため，本研究に起因する健康被害の発生はない。また，経済的・時間的負担も発生しない。

11-2)利益

研究対象者に直接の利益は生じないが，研究成果により将来，医療の進歩に貢献できる。なお，研究対象者への謝金の提供は行わない。

(12)有害事象への対応，補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また，情報や試料の採取に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため，対応策及び補償は準備しない。

(13)研究対象者に対する研究終了(観察期間終了)後の対応

観察期間の終了後，各研究対象者には最も適切と考える医療を提供する。

(14) 個人情報の取り扱い

(1) 個人情報の取扱い

本研究に係わるすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

研究実施に係る試料・情報を取扱う際は、研究独自の番号を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、氏名、生年月日などの直ちに研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料・情報を使用しない。

(2) 匿名化の方法

研究対象者には研究用 ID を割振り、氏名と研究用 ID との対応表を作成する。元データからは、氏名を削除し、研究に用いる。研究期間を通して対応表ファイルはパスワードをかけ、漏洩しないように厳重に保管する。

(15) 記録の保管

本研究により得られた情報や試料は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、施錠できる部屋、パスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。

また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、同意書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

(16) 研究の資金源、利益相反

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

(17) 研究情報、結果の公開

論文発表・学会発表で公開する予定である。

(18) 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

本研究で行なう検査や解析の結果はあくまでも研究として行い、臨床検査としての意義や精度が保障されているものではないので、原則、本研究に参加した患者本人に検査や解析の結果は通知しないこととする。研究参加の同意取得の際に、「開示しない」旨を説明し、同意を得ておく。

(19) 委託業務内容及び委託先

本研究において実施する検査の解析は岡山大学大学院，医歯薬総合研究科，消化器外科学に委託する。

(20) 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は，研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画書を作成し，倫理委員会の審査を経て承認を受ける。

(21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究ではモニタリング，監査は実施しない。

(22) 研究の変更，実施状況報告，中止，終了

研究責任者は以下について文書により研究機関の長に報告する。なお，①については，年1回の報告を行い，②以降の項目は，適宜報告するものとする。

- ① 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況
- ② 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられと考えられるものを得た場合
- ③ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ④ 研究が終了(停止・中止)した場合
- ⑤ 重篤な有害事象が発生した場合
- ⑥ 研究に関連する情報の漏えい等，研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

(23) 他機関への試料・情報の提供，又は授受

本研究は岡山済生会総合病院を主管施設として実施する。得られた情報および試料は対応表を用いて，連結可能匿名化された状態で下記委託施設に送られる。対応表は当院で管理を行う。当院は情報の授受について記録の作成を行う。記録には，提供元機関名，研究責任者，提供者，試料・情報の項目，取得の過程，同意の有無を残す。

解析委託先

岡山大学大学院 医歯薬総合研究科 消化器外科学

責任者：藤原俊義

住所：岡山市北区鹿田町 2-5-1

連絡先：086-235-7257(消化器外科学 医局)

(24) 公的データベースへの登録

該当しない

(25) 研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院及び岡山済生会外来センター病院

責任者：岡山済生会総合病院 外科 副院長 仁熊健文

分担者：岡山済生会総合病院 外科 主任医長 児島亨

業務委託機関(遺伝子解析, データ解析業務)

岡山大学大学院 医歯薬総合研究科 消化器外科学

責任者：藤原俊義

住所：岡山市北区鹿田町 2-5-1

連絡先：086-235-7257(消化器外科 医局)

責任者：岡山大学大学院 医歯薬総合研究科 消化器外科学 教授 藤原俊義

分担者：岡山大学病院 肝・胆・膵外科 教授 八木孝仁

岡山大学病院 肝・胆・膵外科 助教 吉田龍一

岡山大学病院 低侵襲治療センター 助教 重安邦俊

岡山大学病院 肝・胆・膵外科 医員 安井和也

岡山大学大学院 消化器外科学講座 大学院生 宮本耕吉

(26) 相談等への対応

<研究代表者の問い合わせ・連絡先>

岡山済生会総合病院 外科 仁熊健文

電話：086-252-2211(大代表)

住所：〒700-8511 岡山市北区国体町 2 番 2 5 号

岡山大学大学院 医歯薬総合研究科 消化器外科学

責任者：藤原俊義

電話：086-235-7257(消化器外科学講座 医局)

住所 〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

(27) 参考資料

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2012;62(1):10-29.

2. Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, Gingras MC, Muthuswamy LB, Johns AL, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature*. 2012;491(7424):399-405.
3. Kinugasa H, Nouse K, Miyahara K, Morimoto Y, Dohi C, Tsutsumi K, et al. Detection of K-ras gene mutation by liquid biopsy in patients with pancreatic cancer. *Cancer*. 2015;121(13):2271-80.
4. Guo S, Shi X, Shen J, Gao S, Wang H, Shen S, et al. Preoperative detection of KRAS G12D mutation in ctDNA is a powerful predictor for early recurrence of resectable PDAC patients. *British journal of cancer*. 2020;122(6):857-67.