

国立がん研究センター研究開発費 29-A-3

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

科学技術振興機構(JST)「オーダーメイド医療実現化プロジェクト第3期」

「がん多施設共同臨床試験グループにおける包括的な試料収集・保管体制の整備と試料解析研究の実施」班

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)

「ゲノム医療実現推進プラットフォーム」(がん多施設共同臨床試験グループにおける試料解析研究の実施)

JCOG0502A1

JCOG0502「臨床病期 I (clinical-T1N0M0) 食道癌に対する食道切除術と化学放射線療法同時併用療法(CDDP+5-FU+RT)のランダム化比較試験」の附随研究
臨床病期 I (clinical-T1N0M0) 食道癌における予後予測および治療効果予測因子の
研究実施計画書 ver. 1.2

Prognostic or predictive biomarker study in the patients who underwent surgery or received chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma.

グループ代表者: 北川 雄光

慶應義塾大学医学部 外科

研究代表者/研究事務局: 加藤 健

国立がん研究センター中央病院消化管内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

2014年12月25日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2017年3月9日 ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認

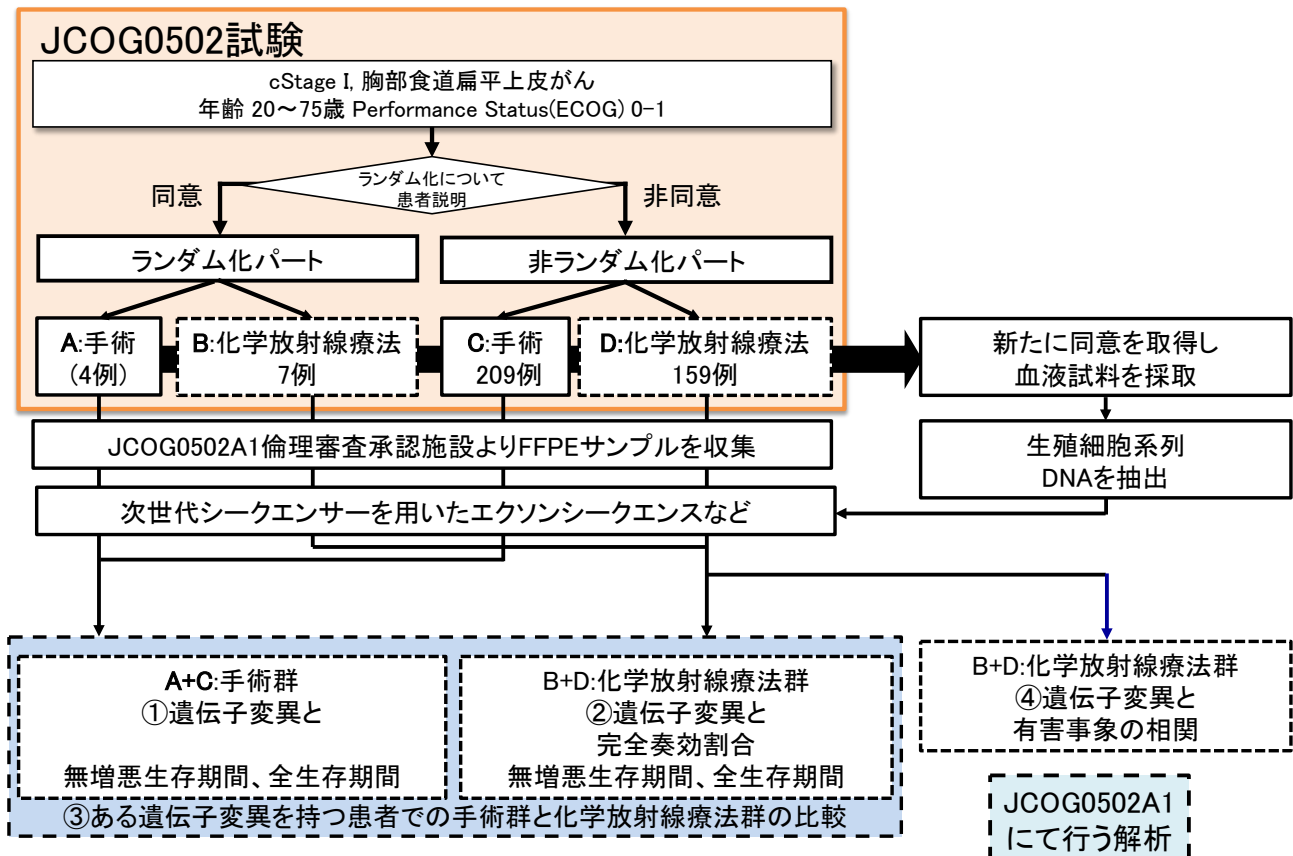
3月13日発効

2019年12月19日 ver. 1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認

12月20日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

JCOG0502 登録患者において、下記の解析を行う。

- ① 手術群における、がん組織の遺伝子変異および生殖細胞系列の遺伝子変異と全生存期間、無増悪生存期間の関連
- ② 化学放射線療法群における、がん組織の遺伝子変異および生殖細胞系列の遺伝子変異とCR割合、全生存期間、無増悪生存期間の関連
- ③ ある遺伝子変異をもつ患者での手術群と化学放射線療法群の比較
- ④ 化学放射線療法群における、生殖細胞系列遺伝子変異と有害事象の関連

0.3. 対象

対象となる臨床試験: JCOG0502

JCOG0502「臨床病期 I (clinical-T1N0M0) 食道癌に対する食道切除術と化学放射線療法同時併用療法 (CDDP+5-FU+RT) のランダム化比較試験」に登録された 379 例のうち、試料の外部提供に関する IRB (施設倫理審査委員会: Institutional Review Board) 承認に基づく研究機関の長の研究実施許可が得られ、原発巣内視鏡生検または、手術時原発巣切除組織のパラフィン固定薄切標本が得られる患者を対象とする。また、本附随研究について説明が行われ、新たに同意が得られた患者からは新たに血液検体を採取する。説明を行うことが困難な場合には、手術あるいは内視鏡生検組織より正常組織部分を収集する。

0.4. 方法

- 1) JCOG0502 参加施設において、施設倫理審査委員会等の審査にて本プロトコールについて研究機関の長の承認を得る。
- 2) 各施設にて追跡中で新たに同意取得可能な患者より、本附随研究についての説明を行う。血液検体採取については同意が得られた患者のみから血液を採取する。病理組織試料についてもできる限り血液検体と同時に同意を得ることとするが、死亡や追跡不能など説明を行うことが困難な場合にも、病理組織試料を収集する。

- 3) 血液検体と病理組織試料について、別々に JCOG Web system に試料登録を行う。試料別の送付の流れは以下のとおり
- ① 病理組織試料(次世代シーケンサー解析(NGS)用薄切切片)

研究事務局より送付された資材を用いて、手術群では手術材料、化学放射線療法群では内視鏡生検組織の、保存されているホルマリン固定パラフィン包埋標本から、厚さ 10 μ m の薄切切片を 8-15 枚作成し、あらかじめ送付されるクライオチューブ(1 本もしくは 2 本)に入れて(株)エスアールエルへ送付する。血液検体からの生殖細胞系列 DNA が入手できない患者については、すでに採取されている病理組織の中から、正常組織を用いて試料を作成する。一部施設については、手術群症例にて手術材料、内視鏡生検組織両方を送付する。DNA の劣化を防ぐため、薄切後は可能な限り迅速に(株)エスアールエルへ送付する(研究事務局より送付される冷凍搬送用資材を用いる)。(株)エスアールエルは病理組織試料から DNA を抽出し、BBJ へ送付する。試料の送付にあたっては JCOG Web system で試料登録を行い、病理組織試料送付用の伝票を印刷する。
 - ② 病理組織試料(HE 染色済みプレパラート、未染色プレパラート)

腫瘍含有割合を判定するため HE 染色済みプレパラートを 1 枚(既存のもの、バーチャルスライドでも可)、免疫染色用に 5 μ m の薄切切片 3 枚を、事前に研究事務局より送付されたケースに入れて研究事務局へ提出する。
 - ③ 血液検体

血液検体は新たに本附随研究に対する同意が得られた患者から採取する。なお、包括的同意にてゲノム情報の医学研究への利用について既に同意が得られている患者は当該医療機関の規定に従い払い出しを受けることを許容する。患者から同意が得られた段階で JCOG Web system を通じてバイオバンク試料登録(匿名化)を行い、EDTA-Na 採血管を用いて 14 mL(7 mLx2)の採血を行い、「試料収集伝票(SRL 送付用)」1-3 枚目とともに(株)エスアールエルへ提出する。DNA、血漿へ分離抽出した後、BBJ へ送付する。なお、既に死亡している場合など、血液検体採取に関する説明ができない場合には、既存の正常組織を NGS の際の対照として収集する。
- 4) BBJ へ収集された病理組織由来の DNA および血液検体由来の DNA と血漿は、BBJ 内の匿名化情報管理者により BBJ-ID とは別の匿名化番号(以下 2nd-ID)が割り当てられた後に、理化学研究所試料解析実施担当に送付される。
 - 5) 理化学研究所では病理組織試料由来の DNA を用いてエクソンシーケンスなどを行う。血液検体あるいは正常組織より抽出された DNA については、エクソンシーケンスなどを行う。
 - 6) 理化学研究所で行われた試料解析の結果は、2nd-ID とともに JCOG データセンター統計部門に送付される。
 - 7) 臨床情報は BBJ-ID を患者識別情報として JCOG-BBJ 連携バイオバンク調整事務局から BBJ の匿名化情報管理者へ送付される。
 - 8) BBJ 内の匿名化情報管理者は、JCOG-BBJ 連携バイオバンク調整事務局から受領した臨床情報を 2nd-ID とともに、JCOG データセンター統計部門へ送付する。
 - 9) JCOG データセンター統計部門では、試料解析結果と臨床情報を 2nd-ID を key として統合したデータセットを用い、遺伝子変異と、有効性や安全性のアウトカムとの関連を調べる統計解析を行う。
 - 10) これらとは別に研究事務局に送付された未染色プレパラートを用いて免疫染色を行い、その結果と有効性や安全性のアウトカムとの関連について、JCOG データセンター統計部門で統計解析を行う

0.5. 研究期間

研究期間:JCOG プロトコル審査委員会承認後、各施設の IRB の承認が得られてから研究を開始し 2 年間の予定

<ver. 1.1.での追記事項>

研究期間を 2020 年 2 月まで延長する(JCOG プロトコル審査委員会承認後 5 年間)。

<ver 1.2.での追記事項>

本附随研究では、2015 年 11 月までに 135 人分のホルマリン固定パラフィン包埋標本ホルマリン固定パラフィン包埋標本が収集されたが、DNA の断片化など試料の質が悪く、シーケンス前の PCR で増幅ができなかったり、増幅できた試料も PCR duplication の割合が 30~70%のものが含まれるなど、エクソンシーケ

ンスで得られたデータにノイズが多いことが判明した。適切な結論を導き出すにはエクソンシーケンスデータの精査が必要なため、研究期間を 2021 年 2 月までに変更する。

0.6. 問い合わせ先

研究事務局: 加藤 健

国立がん研究センター中央病院消化管内科 医長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1