

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業
「局所進行胃癌に対する術前化学療法の有効性を検証する第Ⅲ相試験」寺島班
日本医療研究開発機構委託研究開発費 橋渡し研究プログラム
「大規模第Ⅲ相臨床試験に附随した胃癌術前化学療法効果予測バイオマーカーの開発研究」
国立がん研究センター研究開発費 2023-J-03
「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

JCOG1509A1

JCOG1509「局所進行胃癌における術後補助化学療法に対する周術期化学療法の
優越性を検証することを目的としたランダム化比較第Ⅲ相試験」の附随研究
周術期化学療法における効果予測因子および予後因子に関する探索的研究

実施計画書 ver. 1.0.0

An exploratory study of the JCOG1509 to identify predictors for treatment efficacy
of perioperative chemotherapy and prognostic factors

グループ代表者: 吉川 貴己

国立がん研究センター中央病院 胃外科

研究代表者: 神田 光郎

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

研究事務局: 中西 香企

名古屋大学医学部附属病院 消化器・腫瘍外科
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

研究事務局: 徳永 正則

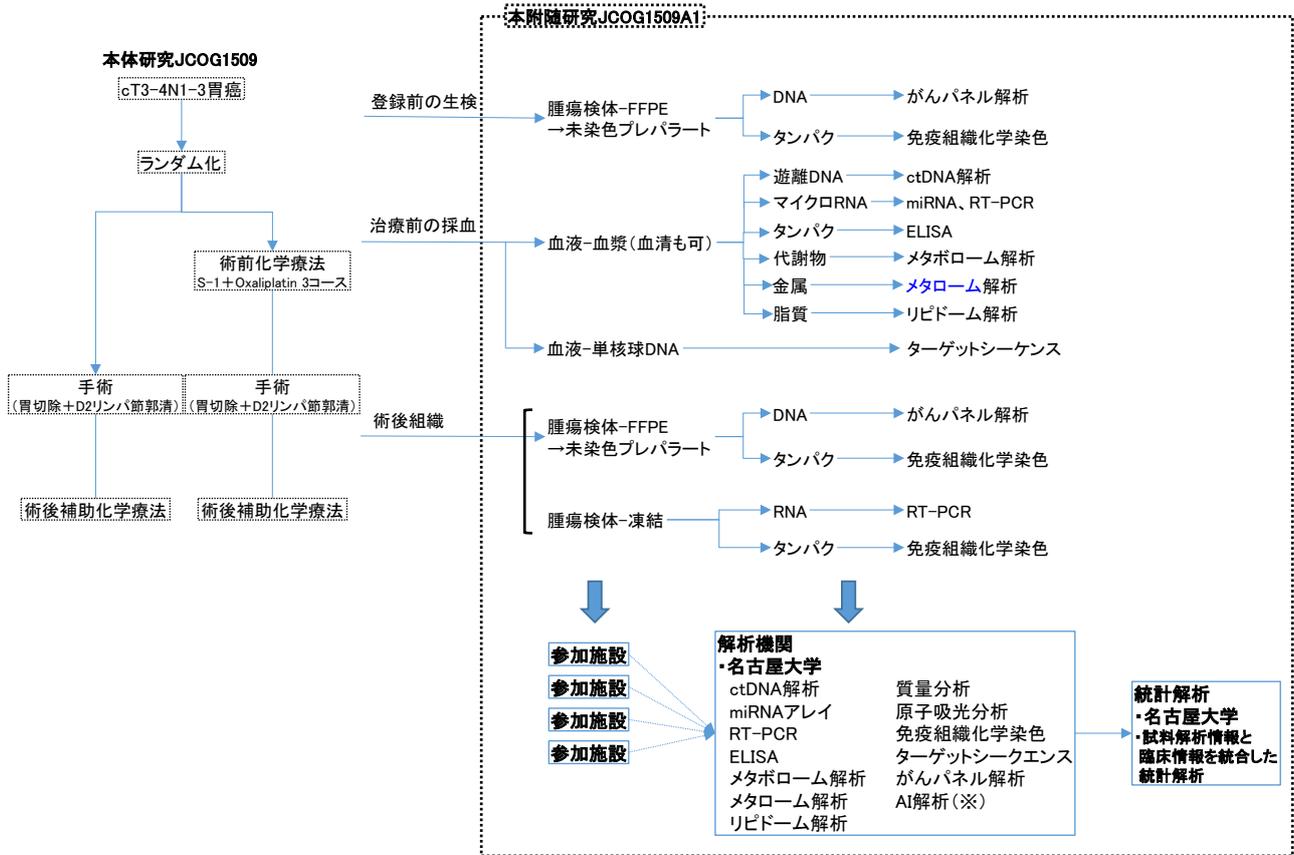
東京医科歯科大学大学院 消化管外科学分野
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

2024年5月27日 ver1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会 承認

2024年8月9日 名古屋大学大学院医学系研究科・医学部附属病院生命倫理審査委員会 承認

0. 概要

0.1. シェーマ



※ AI解析は日立製作所で実施予定

0.2. 目的

JCOG1509「局所進行胃癌における術後補助化学療法に対する周術期化学療法の優越性を検証することを目的としたランダム化比較第Ⅲ相試験」の登録患者(のうち本附随研究の適格基準をすべて満たした患者)において、以下を探索的に検討する。

- 1) 目的 1: 治療前の血漿、単核球 DNA および手術組織を用いた、胃癌の予後予測、および術前化学療法の治療効果予測バイオマーカーの探索
- 2) 目的 2: 治療前生検組織および手術組織を用いた、胃癌の予後予測、および術前化学療法の治療効果と関連するゲノム変化の探索
- 3) 目的 3: 治療前生検組織を用いた、胃癌の予後予測、および術前化学療法の治療効果が予測可能なタンパクレベルでのバイオマーカーの探索
- 4) 目的 4: 手術組織を用いた、進行胃癌の予後や再発が予測可能なタンパクレベルでのバイオマーカーの探索

0.3. 対象

JCOG1509「局所進行胃癌における術後補助化学療法に対する周術期化学療法の優越性を検証することを目的としたランダム化比較第Ⅲ相試験」に登録された患者のうち、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、以下の選択基準を満たす患者を対象とする。

対象患者の選択基準

以下のすべてを満たす患者を本附随研究の登録適格例とする。

- 1) JCOG1509 に登録されている。
- 2) 以下の①～④のいずれかの試料提出が可能である。①～④の複数が提供可能であることが望ましい。

- ① JCOG1509 プロトコール治療前に採血・分離した血漿で、以下のいずれかに該当するもの
 - ・ 共通バンキングで収集・保管済み
 - ・ 個別バンキング JCOG1509B で収集・保管済み
 - ・ 参加施設が導入している包括的同意により収集・保管済み。血漿の代用として血清も可とする。
 - ② 治療前生検のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織 (腫瘍部位のみ)
 - ③ 手術検体の FFPE 組織 (腫瘍部位のみ)
 - ④ 手術検体の凍結組織 (非腫瘍部位および腫瘍部位) で、以下のどちらかに該当するもの
 - ・ 個別バンキング JCOG1509B で収集・保管済み
 - ・ 参加施設が導入している包括的同意により収集・保管済み
- 3) 以下のいずれかを満たす。
- ① 共通バンキングで血液の提供と保存病理組織の将来の研究利用に関する同意が得られている。
 - ② 個別バンキング JCOG1509B で血液および凍結組織の提供と保存病理組織の将来の研究利用に関する同意が得られている。
 - ③ 本附随研究への参加について患者本人から文書で同意が得られている。
既に死亡されている、あるいは追跡不能となって説明ができないなど、同意を得ることができない場合は、倫理審査委員会の承認に基づき、研究を行う機関の長の許可を受けたときに限り、既存試料を利用することができる。
 - ④ 本附随研究参加時に、参加施設が導入している将来的に他のヒトゲノム・遺伝子解析研究に利用される可能性についての包括的同意が得られている。ただし、その場合は、倫理審査委員会の承認に基づき、研究を行う機関の長の許可を受けた場合に限り、既存試料を利用することができる。

0.4. 方法

1) 医療機関の承認

JCOG1509 参加施設において、施設倫理審査委員会等の審査承認に基づいて本附随研究実施に関する研究機関の長の承認を得る。

2) 同意取得

本附随研究についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究参加について同意するか否かを確認する。患者本人が研究参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本附随研究の同意書を用い、患者本人による署名を得る。

一方、既に死亡、あるいは追跡不能となって説明ができないなど、同意を得ることができない場合、どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう管理した上で、研究の実施について研究対象者に通知または公開し、インフォームド・コンセントを受けずに既存試料・情報を利用する。

また生体試料の収集に関して包括的同意を取得している施設においては、事前に自施設で収集した組織や血液が使用可能な場合には、本附随研究の検体として使用可能とする。

3) JCOG Web System への試料登録、伝票印刷

各施設の担当医は、JCOG Web System で試料登録を行い伝票を印刷する。

4) 試料の採取および標本作成

試料	用途	薄切条件、枚数	作業内容	送付先
治療前生検組織 - FFPE	DNA 抽出 →がんパネル解析	10 μ m 厚×20 枚(検体が小さく20枚作成が困難な場合や、1ブロック内に3個以上の癌部組織が採取されている場合は10枚も許容)	未染プレパラートを作成する。HE 染色スライド4 μ m×1枚を同時に送付する。	研究事務局
腫瘍組織 - FFPE	DNA 抽出 →がんパネル解析	癌組織を50%以上含む25mm ² 以上の部位を対象とする 10 μ m 厚×10枚	未染プレパラートを作成する。4 μ m×1枚を同時に送付する。	研究事務局
	免疫組織化学染色用	4 μ m 厚×10枚	未染プレパラートを作成する。	研究事務局
腫瘍組織 - 凍結	RNA 抽出 →発現解析	4mm 角×6片	JCOG1509B プロトコールに従って組織を細切する。	BBJ (BBJ で保管後、研究事務局に提供)
		問わない(研究事務局に事前に確認する)	施設内の規定に従って組織を細切する。	研究事務局
血液 - 血漿	血漿分離 →タンパク/マイクロRNA 発現解析、代謝物/金属/脂質量解析、ctDNA 解析	約1mL	共通バンキングもしくは、JCOG1509B プロトコールに従って組織を細切する。	BBJ (BBJ で保管後、研究事務局に提供)
			施設内の規定に従って組織を細切する。	研究事務局
血液 - 単核球 DNA	DNA 抽出(必要時のみ) →ターゲットシーケンス	約1 μ g	共通バンキングもしくは、JCOG1509B プロトコールに従って採血する。	BBJ (BBJ で保管後、研究事務局に提供)
			施設内の規定に従って採血する。 可能な施設は単核球からDNAを抽出する。	研究事務局

(1) 病理組織試料(FFPE)

プレパラート作製用のスライドガラスは研究事務局から事前に入手する。

病理組織試料(FFPE)の対象は、治療前生検および本体研究 JCOG1509 の手術(胃切除+D2 リンパ節郭清)で採取された腫瘍組織である。

① DNA 抽出用

各施設に保存されている腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋標本から、上表の条件で薄切し、事前に入手したスライドガラスを用いて作製した未染色プレパラートを研究事務局に送付する。患者識別には BBJ-ID を用いる。

② 免疫組織化学染色用

各施設に保存されている腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋標本から、上表の条件で薄切し、事前に入手したスライドガラスを用いて作製した未染色プレパラートを研究事務局に送付する。患者識別には BBJ-ID を用いる。

(2) 病理組織試料(凍結)

BBJ で保管されている凍結組織は、JCOG1509B の実施計画書に従って提供される。

参加施設が導入している包括的同意により収集・保管する凍結組織については、施設内の手順に従う。研究事務局への送付はドライアイス下にて行い、患者識別には BBJ-ID を用いる。

(3) 血液検体

BBJ で保管されている血漿および単核球 DNA は、JCOG-BBJ 連携バイオバンク、または JCOG1509B の実施計画書に従って提供される。参加施設が導入している包括的同意により収集・保管する血液については、施設内の手順に従う。血清のみ保管されている場合は、血漿の代用として血清の送付も可とする。単核球 DNA は、全血で保管している場合は全血を、DNA を抽出保管している場合は DNA を送付する。研究事務局への送付はドライアイス下にて行い、患者識別には BBJ-ID を用いる。

5) 試料解析

本附随研究の試料解析は名古屋大学大学院医学系研究科、あるいは適切な契約下に受託解析機関にて行う。

(1) 血漿中のタンパク発現解析

血漿中に含まれるタンパクの同定およびその発現量を解析する。

JCOG1509 登録患者の血漿を用いてプロテオーム解析を実施し(learning set)、主に術前化学療法奏効割合に関連する候補タンパクを抽出する。解析可能全例(validation set)で、これら候補タンパクの血漿中発現量を ELISA 法により解析する。タンパクレベルでの発現上昇/低下と、胃がんの予後との相関がタンパクレベルで報告されている、もしくは名古屋大学での予備実験でフッ化ピリミジン+プラチナ製剤感受性との相関が示唆された、候補タンパクの発現量を ELISA 法により解析する。

(2) 血漿中のマイクロ RNA の発現解析

JCOG1509 登録患者の血漿を用いてマイクロ RNA アレイ解析を実施し(learning set)、主に術前化学療法奏効割合に関連する候補マイクロ RNA を抽出する。解析可能全例(validation set)で、これら候補マイクロ RNA の血漿中発現量を定量的 PCR 法により解析する。血漿から RNA を抽出し、血漿中に含まれるマイクロ RNA の同定およびその発現量を解析する。

また予備実験において、フッ化ピリミジン+プラチナ製剤感受性との相関が示唆された候補マイクロ RNA の発現量を定量的 PCR により解析する。

(3) 血漿中の代謝物量解析

JCOG1509 登録患者の血漿を用いてメタボローム解析を実施し(learning set)、主に術前化学療法奏効割合に関連する候補代謝物を抽出する。解析可能全例(validation set)で、これら候補代謝物の血漿中の量を質量分析により解析する。

(4) 血漿中の金属量解析

JCOG1509 登録患者の血漿を用いてメタローム解析を実施し(learning set)、主に術前化学療法奏効割合に関連する候補金属を抽出する。解析可能全例(validation set)で、これら候補金属の血漿中の量を原子吸光分析法により解析する。

(5) 血漿中の脂質量解析

JCOG1509 登録患者の血漿を用いてリピドーム解析を実施し(learning set)、主に術前化学療法奏効割合に関連する候補脂質を抽出する。解析可能全例(validation set)で、これら候補脂質の血漿中の量を質量分析により解析する。

(6) 血漿中の ctDNA 解析

JCOG1509 登録患者の血漿からセルフリー-DNA を分離し、ctDNA 解析を行う。

(7) ターゲットシーケンスによる単核球の一塩基多型解析

単核球由来 DNA の FUT2、FUT3、ABO 遺伝子等に関する一塩基多型を解析する。

(8) 腫瘍組織における遺伝子変異解析(がんパネル解析)

薄切 FFPE 腫瘍部位から抽出した DNA を用いて、がんパネル解析による遺伝子変異やマイクロサテライト不安定性、Tumor mutation burden を解析する。

(9) 腫瘍組織における RNA の発現解析

凍結組織から RNA を抽出し、定量的 PCR 法にて腫瘍組織における RNA の発現解析を行う。

(1)、(2)で見出されたバイオマーカーが腫瘍組織由来であるのかどうかについての知見を得るほか、個々の発現について、遺伝子変異や変異に伴うタンパクへの影響に関する情報などを加味した上で、臨床的に意味のある RNA の発現/発現量を抽出する。

(10) 免疫組織化学染色(タンパクレベル)による解析

(1)、(2)で見出されたバイオマーカーの腫瘍組織中のタンパクレベルでの発現や、胃癌の予後への相関性が示唆される ERCC1、HER2、PD-L1 等の既報タンパクおよび名古屋大学での予備実験で見出した候補タンパクの発現を免疫組織化学染色法により評価する。

(11) 統計解析

統計解析実施施設(名古屋大学大学院医学系研究科)は、試料解析結果と、JCOG 運営事務局のバイオバンク調整事務局から受領した臨床データを統合する。learning set の解析においては、マルチオミクスデータを AI 解析(日立製作所で実施予定)し、病理学的奏効割合と関連の高いマーカーを選定する。

腫瘍組織における遺伝子変異や RNA レベルの発現、単核球における遺伝子多型、血漿中のマイクロ

RNA の発現等と、胃癌の全生存期間、無再発生存期間等との関連を探索するための統計解析を行う。

0.5. 研究期間

研究期間は、研究許可日～2034年12月までとする。

0.6. 問い合わせ先

研究事務局:中西 香企

名古屋大学医学部附属病院 消化器・腫瘍外科

〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

徳永 正則

東京医科歯科大学大学院 消化管外科学分野

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45