

# JCOG2010A1

JCOG2010「下部直腸癌に対する total neoadjuvant therapy(TNT)および  
watch and wait strategy の第 II/III 相単群検証的試験」の附随研究  
TNT+watch and wait 療法を行う直腸癌における ctDNA の効果予測因子  
および予後因子としての意義に関する探索的研究計画書 ver. 1.0.0  
An exploratory study of the significance of ctDNA as a predictor of response and  
prognostic factor in rectal cancer treated with TNT plus watch and wait therapy  
(ctTNT study)

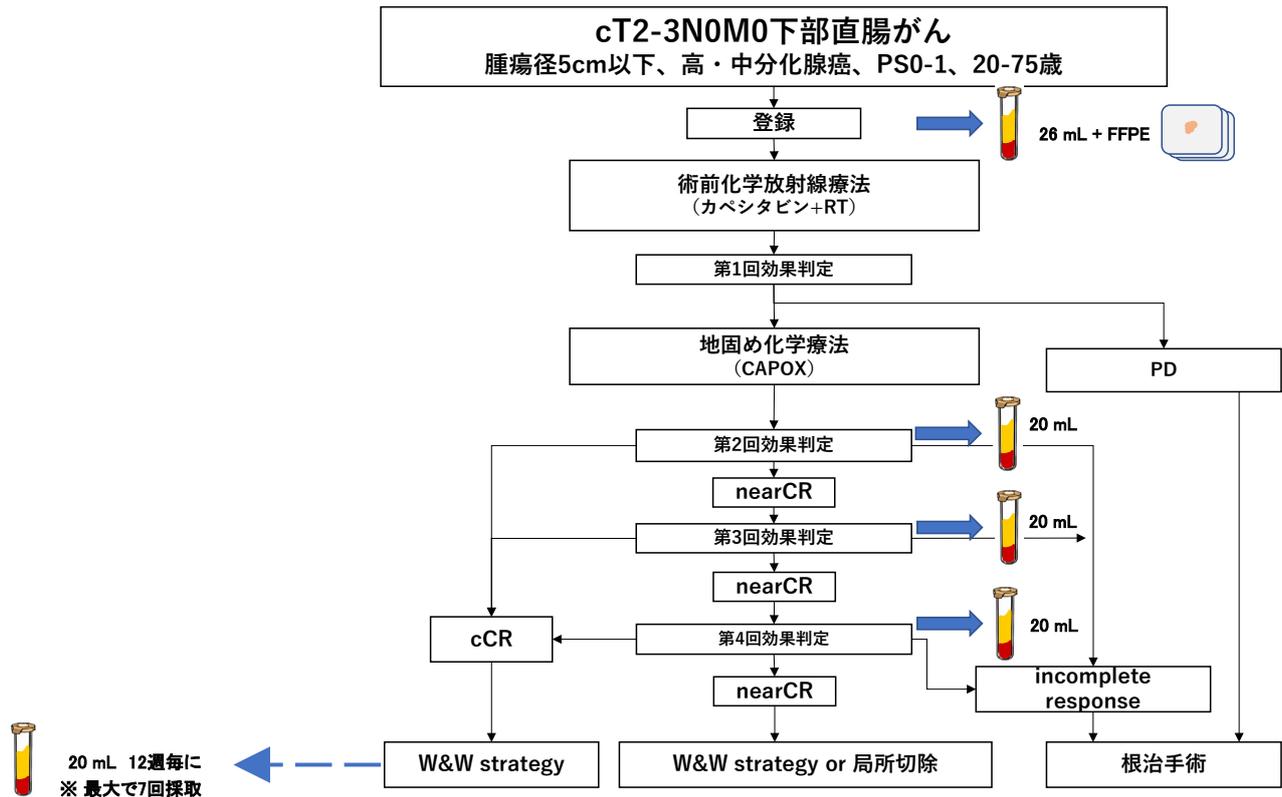
グループ代表者:金光 幸秀  
国立がん研究センター中央病院 大腸外科

研究代表者 :高島 淳生  
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

研究事務局 :平野 秀和  
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

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

JCOG2010「下部直腸癌に対する total neoadjuvant therapy (TNT) および watch and wait strategy の第Ⅱ/Ⅲ相単群検証的試験」の登録患者のうち、本附随研究の適格規準をすべて満たす患者において、血液中の ctDNA を測定し、cCR 割合、無増悪生存期間、無局所増悪生存期間、全生存期間との関連を探索的に検討する。

### 0.3. 対象

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。

- JCOG2010 に登録されている。
- JCOG2010 のプロトコル治療開始前に、本附随研究への参加について本人より文書による同意が得られている。
- 治療前の腫瘍検体(生検組織のパラフィン包埋切片)の提出が可能である(日常診療で得られた検体を提出し、本附随研究のための新たな検査は行わない)。

### 0.4. 方法

#### 1) 医療機関の承認

参加施設の施設研究責任者または施設コーディネーターは、施設倫理審査委員会等の審査承認に基づく本附随研究実施に関する研究機関の長による研究許可を取得した後、研究許可通知等の承認関連書類を研究事務局へメールにて送付する。

#### 2) 同意取得

本附随研究についての説明を行い、同意を取得する。

#### 3) 患者登録

参加施設の担当医は、対象患者から同意取得後速やかに本附随研究の登録票を研究事務局にメールにて送付する。

#### 4) 試料の採取と送付

##### ① 腫瘍組織検体 (FFPE)

原発巣を対象とし、生検により採取、作製された腫瘍組織検体 (FFPE) を使用する。

腫瘍組織検体(FFPE)は薄切プレパラートによる提出を原則とする。

また検体の取り扱い、日本病理学会「ゲノム研究用病理組織検体採取規定」に従うことが推奨される (<http://pathology.or.jp/genome/saishubui/index.html>)。

病理医の協力の下、以下を実施する。

- 生検標本が以下を満たすことを確認する。
  - ① 組織切片の表面積が 9 mm<sup>2</sup> 以上である (25 mm<sup>2</sup> が望ましい)
- 以下のプレパラートを作製する。
  - ① 未染色プレパラート 5 μm 厚×20 枚 (最低枚数: 10 枚)
  - ② HE 染色プレパラート 5 μm 厚×1 枚
    - ◇ 本附随研究のための新たな組織採取は行わない。
    - ◇ プレパラートの作製日時を記録する。
    - ◇ スライドガラス等の資材は、エスアールエルより受領したものをを用いる (「4.3.4.試料の採取と送付」参照)。
    - ◇ 未染色/ HE 染色プレパラートには本体研究 JCOG2010 の患者登録番号を鉛筆等で必ず記載する。
- 作製した未染色プレパラートが以下を満たすことを確認後、研究事務局に送付する。
  - ① 腫瘍含有割合が 20%を超える。20%以下の場合も可とするが、研究事務局に相談の上、提供するかどうかを決定する。必要に応じて病理研究事務局に意見を求める。

## ②血液検体

本附随研究では、ctDNA 測定用として、1 回あたり 20 mL (初回のみ 26 mL) の血液検体を採取する。

- 採血管 Streck Cell-free DNA BCT 10 mL X 2 本
- 採血管 EDTA-2K 6 mL X 1 本 (初回のみ)

## ③採血スケジュール

採血は本体研究 JCOG2010 の効果判定のタイミングに合わせて実施する。

本体研究 JCOG2010 における効果判定は、登録後プロトコール治療開始前と第 2 回効果判定は全患者に対して実施するが、それ以降は第 2 回効果判定の結果によって評価スケジュールが異なる。そのため、本附随研究の採血スケジュールも以下の a.~d. の 4 パターンに分けて示す。

### a. 第 2 回効果判定で cCR と判定された患者

- ① 登録後プロトコール治療開始前
  - ② 第 2 回効果判定時
  - ③ 第 2 回効果判定日から 12 週後の安全性評価時
- ※財源が確保できた場合、以下のタイミングでの採血を追加する。
- ④ 第 2 回効果判定日から 2 年まで 12 週毎の安全性評価時に採血する (③を除く計 7 回)。

表 0.4.3).a 採血のタイミング、ラベル記載、提出先との関係 (第 2 回効果判定で cCR と判定された患者)

	本体研究 JCOG2010			
	登録後プロトコール治療開始前	第 2 回効果判定時 (cCR)	第 2 回効果判定日から 12 週後の安全性評価時	12 週毎の安全性評価時 (効果判定から 2 年まで計 7 回)
採血管に記載する情報	XXXX-1	XXXX-2	XXXX-3	XXXX-4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
採血の要否と採血量	○	○	○	○(※)
	20 mL + 6 mL	20 mL	20 mL	20 mL
提出先	SRL を通じて研究事務局に送付			

XXXX: 本体研究 JCOG2010 の患者登録番号 ※財源が獲得できた場合に実施。

### b. 第 2 回効果判定で nearCR と判定され、第 3 回効果判定で cCR と判定された患者

- ① 登録後プロトコール治療開始前
- ② 第 2 回効果判定時
- ③ 第 3 回効果判定時

※ 財源が確保できた場合、さらに以下のタイミングでの採血を追加する。

- ④ 第3回効果判定日から2年まで12週毎の安全性評価時に採血する(③を除く計7回)。

表 0.4.3)b 採血のタイミング、ラベル記載、提出先との関係

(第2回効果判定で near CR、第3回効果判定で cCR と判定された患者)

	本体研究 JCOG2010			
	登録後プロトコール治療開始前	第2回効果判定時(nearCR)	第3回効果判定時(cCR)	12週毎の安全性評価時(最終効果判定から2年まで)
採血管に記載する情報	XXXX-1	XXXX-2	XXXX-3	XXXX-4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
採血の要否と採血量	○	○	○	○(※)
	20 mL + 6 mL	20 mL	20 mL	20 mL
提出先	SRL を通じて研究事務局に送付			

XXXX: 本体研究 JCOG2010 の患者登録番号 ※財源が獲得できた場合に実施。

c. 第2回、第3回効果判定で nearCR と判定され、第4回効果判定で cCR または nearCR と判定されて経過観察が選択された患者

- ① 登録後プロトコール治療開始前

- ② 第2回効果判定時

- ③ 第3回効果判定時

※ 財源が確保できた場合、さらに以下のタイミングでの採血を追加する。

- ④ 第4回効果判定時

- ⑤ 第4回効果判定で cCR または nearCR と判定され経過観察が選択された患者は、第4回効果判定日から2年まで12週毎に採血する(④を除く計7回)。

表 0.4.3)c 採血のタイミング、ラベル記載、提出先との関係

(第2回、第3回効果判定で nearCR と判定され、第4回効果判定で cCR または nearCR と判定されて経過観察が選択された患者)

	本体研究 JCOG2010				
	登録後プロトコール治療開始前	第2回効果判定時(nearCR)	第3回効果判定時(nearCR)	第4回効果判定時(cCR または nearCR)	12週毎の安全性評価時(最終効果判定から2年の計7回)
採血管に記載する情報	XXXX-1	XXXX-2	XXXX-3	XXXX-4	XXXX-5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
採血の要否と採血量	○	○	○	○(※)	○(※)
	20 mL + 6 mL	20 mL	20 mL	20 mL	20 mL
提出先	SRL を通じて研究事務局に送付				

XXXX: 本体研究 JCOG2010 の患者登録番号 ※財源が獲得できた場合に実施。

d. 第2回、第3回、第4回効果判定のいずれかで incomplete response と判定された患者

- ① 登録後プロトコール治療開始前

- ② 第2~4回効果判定時(incomplete response の判定時の採血を最終とし、その後の採血は実施しない)

表 0.4.3)d 採血のタイミング、ラベル記載、提出先との関係

第2回効果判定時に incomplete response と判定された患者

	本体研究 JCOG2010	
	登録後プロトコール治療開始前	第2回効果判定時(incomplete response)
採血管に記載する情報	XXXX-1	XXXX-2
採血の要否と採血量	○	○
	20 mL + 6 mL	20 mL
提出先	SRL を通じて研究事務局に送付	

XXXX: 本体研究 JCOG2010 の患者登録番号

## (1) 第3回効果判定時に incomplete response と判定された患者

	本体研究 JCOG2010		
	登録後プロトコール治療開始前	第2回効果判定時 (near CR)	第3回効果判定時 (incomplete response)
採血管に記載する情報	XXXX-1	XXXX-2	XXXX-3
採血の要否と採血量	○ 20 mL + 6 mL	○ 20 mL	○ 20 mL
提出先	SRLを通じて研究事務局に送付		

XXXX: 本体研究 JCOG2010 の患者登録番号

## (2) 第4回効果判定時に incomplete response と判定された患者

	本体研究 JCOG2010			
	登録後プロトコール治療開始前	第2回効果判定時 (near CR)	第3回効果判定時 (near CR)	第4回効果判定時 (incomplete response)
採血管に記載する情報	XXXX-1	XXXX-2	XXXX-3	XXXX-
採血の要否と採血量	○ 20 mL + 6 mL	○ 20 mL	○ 20 mL	○(※) 20 mL
提出先	SRLを通じて研究事務局に送付			

XXXX: 本体研究 JCOG2010 の患者登録番号 ※財源が獲得できた場合に実施。

**5) 試料解析、データ解析**

研究事務局は各施設から回収した腫瘍検体 (FFPE) および血液検体を保管し、Natera 社に送付する。Natera 社において回収された腫瘍検体 (FFPE)・血液検体を用いて、腫瘍組織を全エクソンシーケンスして同定した個々の患者の腫瘍特異的バリエーションを血液から検出し、腫瘍細胞由来の ctDNA を検出する。結果は、ctDNA 陽性または ctDNA 陰性のいずれかとして報告される。

**6) 統計解析**

統計解析責任者 (JCOG データセンター) は、研究事務局から受領した試料解析結果と、JCOG データセンターのデータマネジメント部門から受領した臨床データを統合する。この統合したデータセットを用いて、Signatera™ による ctDNA 検出の有無と、下部直腸癌に対する TNT および W&W strategy を受けた患者の cCR 割合、無増悪生存期間、無局所増悪生存期間、全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**

研究許可日～2032年1月まで

**0.6. 問い合わせ先**

研究事務局: 平野 秀和

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