

RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能進行・再発大腸癌に対する、一次治療での抗 VEGF 抗体薬または抗 EGFR 抗体薬併用療法の有効性を腫瘍占拠部位別に比較する観察研究

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院血液・腫瘍内科・心血管内科では、現在大腸癌の患者さんを対象として、一次治療での抗 VEGF 抗体薬または抗 EGFR 抗体薬併用療法の有効性を腫瘍占拠部位別に比較する「臨床研究」を行っています。今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、平成32年12月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

切除不能・再発の大腸癌に対しては、殺細胞性抗癌剤（フッ化ピリミジン，オキサリプラチン，イリノテカン）を軸とした全身化学療法が一次治療として確立しています。その殺細胞性抗癌剤と併用する分子標的薬として、ベバシズマブは血管新生阻害作用により抗腫瘍効果を示す薬剤(抗 VEGF 抗体薬)であり、セツキシマブやパニツムマブは、上皮成長因子受容体に作用することで抗腫瘍効果を示す薬剤(抗 EGFR 抗体)です。海外で実施された FIRE-3 試験と CALGB/SWOG 80405 試験において腫瘍占拠部位(右側と左側)によって、ベバシズマブとセツキシマブの治療効果が異なることが報告されました。その結果は、右側原発では無増悪生存期間（PFS）/全生存期間（OS）ともに抗 VEGF 抗体薬が良好であったのに対して、左側では抗 EGFR 抗体が有効であることが示唆されています。本研究により国内における抗 VEGF 抗体薬(ベバシズマブ)併用群と抗 EGFR 抗体薬(セツキシマブ、パニツムマブ)併用群の治療成績を腫瘍占拠部位別に比較し、既報と同様の結果となれば分子標的薬の治療選択において腫瘍占拠部位が有用であることの強い根拠が得られることとなります。

3. 研究の対象者について

九州大学病院血液・腫瘍内科・心血管内科において2013年1月1日から2016年12月31日までに治癒切除不能・再発大腸癌と診断され、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能進行・再発大腸癌に対してフッ化ピリミジンとオキサリプラチンもしくはイリノテカンに抗 VEGF 抗体薬(ベバシズマブ)または抗 EGFR 抗体薬(セツキシマブ、パニツムマブ)のいずれかを併用投与された患者さんを対象としており、研究全体では 1500 名(九大では 100 名)を対象にします。

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科において2013年1月1日から2016年12月31日に、抗VEGF抗体薬または抗EGFR抗体薬を併用した初回化学療法が開始された患者さんを対象として、診療録に基づいて臨床情報を収集し解析を行います。取得する情報には性別、生年月日、年齢、原発部位、血液データ、病理組織学的所見、治療経過等が含まれます。取得した情報は国立がん研究センター中央病院 消化器内科へメールにて送付し、情報の関係性を分析し、腫瘍占拠部位別の治療効果に対する影響を明らかにします。他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

対象となる患者さんには研究専用で別途割り振られます研究用番号を使って個人が特定されないやり方で情報の管理や解析がされます。新たに血液や組織などの試料の採取は行いません。研究実施期間は、研究許可日から2020年12月31日までを予定しており、以降はデータを完全に削除します。本研究は後ろ向き観察研究ですので、患者さんの診療ならびに治療を受ける上でいかなる影響も受けません。

〔取得する情報〕

(患者背景)

- (1) 施設名
- (2) 年齢（一次治療開始時）
- (3) 性別
- (4) ECOG Performance status (0/1/2)
- (5) 原発部位(盲腸/上行結腸/横行結腸/下行結腸/S 状結腸/直腸 Rs/直腸 Ra/直腸 Rb)
原発部位は内視鏡所見と CT を参照し原発部位を決定するが、それぞれ異なった場合は内視鏡所見を優先する。腫瘍が区域を挟む場合は、腫瘍が占拠する主たる領域を原発とする。なお、多発癌は不適格とする。狭窄症例で後から多発癌であると判明した場合、その症例は不適格とする。
- (6) 組織型 (well/moderate/poorly/mucinous/papillary/others/不明)
- (7) 血液検査項目 (ALB, LDH, ALP, CRP, CEA, CA19-9)
- (8) 転移臓器個数
- (9) 転移臓器部位 (肝、肺、リンパ節、腹膜、骨、その他 (部位))
- (10) 原発巣切除の有無
- (11) 術後補助化学療法の有無：有の場合は (L-OHP ベース/FU 単剤)、最終投与日
- (12) RAS 遺伝子型 (All RAS 野生型 / KRAS exon2: codon 12/13 野生型
(その他の RAS 遺伝子型は不明))
- (13) BRAF 遺伝子型 (野生型/V600E 変異型/Non V600E 変異型/不明)

(14)標的病変 有/無

(化学療法)

(1) 使用レジメン

(2) 一次治療の化学療法の効果

(3)一次治療の投与開始日

(4)一次治療の治療中止日

(5)一次治療中止理由：増悪/有害事象中止/外科的切除（R0 切除が可能と判断され中止された場合）/その他

(6)二次治療および後治療の有無およびレジメン

(増悪/生存確認)

(1)増悪の有無、有の場合は増悪確認日、無の場合は無増悪生存確認日

なお、Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) ver. 1.1 に基づいて画像検査により PD と判定された場合に増悪とみなす。画像による評価が一度もなされていないときは、評価不能とする。増悪の判断にあたり、腫瘍マーカーなど他のデータやモダリティは用いないこととする。

(2)転帰：死亡の有無、死亡の場合は死亡日、生存の場合は最終生存確認日、死亡理由（原病死/他病死/不明）

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者のカルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学・教授・馬場英司の責任の下、厳重な管理を行います。研究対象者のカルテの情報を国立がん研究センター中央病院 消化器内科へメール送付する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

6. 試料や情報の保管等について

〔情報について〕

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座において同分野教授・馬場 英司の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。また、この研究で得られた研究対象者の情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保

管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

7. 研究に関する情報や個人情報の開示について

この研究に参加して下さった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。また、ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

8. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所 (分野名等)	九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座
研究責任者	九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座 教授 馬場英司
研究分担者	九州大学大学院医学研究院連携修復内科学 准教授 草場仁志 九州大学病院血液・腫瘍内科・心血管内科 助教 有山寛 九州大学病院血液・腫瘍内科・心血管内科 助教 土橋賢司 九州大学病院血液・腫瘍内科・心血管内科 医員 伊東守 九州大学病院血液・腫瘍内科・心血管内科 医員 上ノ町優仁 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学 大学院生 山口享子 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学 大学院生 花村文康 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学 大学院生 鶴田展大 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学 大学院生 大村洋文 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学 大学院生 吉弘知恭 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学 大学院生 有水耕平

共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	①国立がん研究センター中央病院消化管内科 医長 高島淳生	解析 情報の収集
	②静岡県立静岡がんセンター消化器内科 医師 白数洋充	
	③東京医科歯科大学総合外科学分野 教授 植竹宏之	
	④筑波大学医学医療系消化器内科 講師 森脇俊和	
	⑤大阪国際がんセンター腫瘍内科 副部長	

杉本直俊

⑥大阪医科大学消化器内科 准教授

後藤昌弘

⑦東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科 教授

猿田雅之

⑧岡山大学消化器外科学 教授

藤原俊義

⑨防衛医科大学校外科学 教授

上野秀樹

⑩神奈川県立がんセンター消化器外科 部長

塩澤学

⑪千葉県立がんセンター消化器内科 部長

傳田忠道

⑫群馬県立がんセンター消化器外科 部長

尾嶋仁

⑬新潟県立がんセンター新潟病院消化器外科 部長

瀧井康公

⑭高知医療センター 院長

島田安博

9. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、事務局までご連絡ください。

事務局 担当者：九州大学大学院医学系学府病態修復内科学 助教 土橋賢司
(相談窓口) 連絡先：〔TEL〕 092-642-5232 (内線 5229)
〔FAX〕 092-642-5247
メールアドレス：k-tsuchi@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp