

研究実施計画書

課題名

KCOG-G2101s

卵巣癌再発後の長期奏効例に関する多機関後方視的検討

研究代表者

近畿大学医学部 産婦人科学教室

中井 英勝

大阪府大阪狭山市大野東 377-2

Tel: 072-366-0221

1. 研究の名称

卵巣癌再発後の長期奏効例に関する多機関後方視的検討

2. 研究の実施体制

研究代表機関・代表者

近畿大学医学部 産科婦人科学教室・中井英勝

大阪府大阪狭山市大野東 377-2

Tel: 072-366-0221 (内線 3215)

研究事務局・実務担当者（企画・運営・解析・情報収集）

近畿大学医学部 産科婦人科学教室・笹井奈穂

大阪府大阪狭山市大野東 377-2

Tel: 072-366-0221 (内線 3215)

遺伝子パネル検査

近畿大学医学部 ゲノム生物学教室・西尾和人

近畿大学医学部 ゲノム生物学教室・坂井和子

SLFN11 発現解析（一括審査）

大阪大学医学系研究科 病態病理学教室・森井英一

大阪大学医学系研究科 病態病理学教室・高島剛志

DSS1, BRCA1, RAD51 発現解析

藤田医科大学医学部 臨床検査科・酒井康弘（一括審査）

近畿大学病院 病理診断科・栗原一彦

共同研究機関（試料・情報の提供）

関西臨床腫瘍研究会に属する下記機関

・関西ろうさい病院・吉岡恵美（一括審査）

〒660-8511 尼崎市稲葉荘3丁目1番69号

Tel: 06-6416-1221

・三重大学医学部・近藤英司

〒514-8507

三重県津市江戸橋2丁目174

Tel: 059-232-1111

・兵庫医科大学・鏑本浩志（一括審査）

〒663-8501

兵庫県西宮市武庫川町1-1

Tel: 0798-45-6111

大分大学医学部・甲斐健太郎（一括審査）

〒879-5593

大分県由布市狭間町医大ヶ丘1丁目1番地

Tel: 097-549-4411

・東京女子医科大学・田畑務（一括審査）

〒162-8666

東京都新宿区河田町8-1

Tel: 03-3353-8111

・静岡がんセンター・平嶋泰之

〒411-8777

静岡県駿東郡長泉町下長窪1007番地

Tel: 055-989-5222

・名古屋市立大学医学部・西川隆太郎（一括審査）

〒467-8601

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1番地

Tel: 052-851-5511

・名古屋市立大学医学部附属西部医療センター・荒川敦志（一括審査）

〒462-8508

名古屋市北区平手町1丁目1番地の1

Tel: 052-991-8121

・大阪医科薬科大学・大道正英（一括審査）

〒569-8686

大阪府高槻市大学町2-7

Tel: 072-683-1221

・大阪市立総合医療センター・徳山治（一括審査）

〒534-0021

大阪市都島区都島本通 2-13-22

Tel: 06-6929-1221

・東京女子医科大学附属足立医療センター・長野浩明

〒123-8558

東京都足立区江北 4 丁目 33-1

Tel: 03-3857-1111

・京都府立医科大学・森泰輔

〒602-8566

京都市上京区河原町通広小路 上る 梶井町 465

Tel: 075-251-5111

岐阜大学医学部・竹中基記

〒501-1194

岐阜県岐阜市柳戸 1 番 1

Tel: 058-230-6000

久留米大学医学部・勝田隆博

〒830-0011

福岡県久留米市旭町 67 番地

Tel: 0942-35-3311

3. 背景及び研究実施の意義、期待される成果

上皮性卵巣癌の大部分を占める高悪性度漿液性癌(HGSOC)は腫瘍縮小手術と白金製剤による化学療法投与により、大部分が寛解するが約 70%が再発する¹⁾。HGSOC では *BRCA1/2* 遺伝子変異の割合は 20-25%であり、*BRCA* の遺伝子変異があれば白金製剤の感受性が高いため、白金製剤感受性の再発卵巣癌患者では更に *BRCA* 遺伝子変異陽性の割合は高くなる²⁾。また the cancer genome atlas の解析では HGSOC 患者の約 50%が相同組換え修復にかかわる pathway に異常があると報告されており、これを target とした治療開発が進んでいる³⁾。

PARP 阻害剤は *BRCA1/2* 遺伝子変異を保有し、相同組換え修復異常を有する患者に奏功を示す分子標的薬であり、オラパリブは *BRCA1/2* 遺伝子変異を有する白金製剤感受性の再発卵巣癌で無増悪生存期間を有意に改善し、日本でも保険適用となっている⁴⁾。また再発卵巣癌でオラパリブを投与した症例の中で約 15%の患者は 5 年以上の長期無増悪期間がえられることが報告され⁵⁾、これらの患者では 244 の遺伝子変化の検出が報告されているが、長期奏効例の効果予測因子の発見には至っていない⁶⁾。

最近、PARP 阻害剤の感受性を予測する可能性のある因子として SLFN11 が注目されている。SLFN11 は、DNA 損傷があると細胞の複製を阻害する働きがあり、その発現低下は DNA 障害性薬剤や PARP 阻害剤抵抗性をもたらす可能性がある。実際、SLFN11 が高発現していると、卵巣癌再発に対するオラパリブの維持療法の効果が高くなることが報告された⁴⁾。しかしそのコホートでは 2 年以上奏効した症例が含まれておらず、SLFN11 がオラパリブの長期奏効と関連するか否かは明らかになっていない。SLFN11 以外の分子としては、DSS1 の発現低下は BRCA2 依存性あるいは非依存性に化学療法感受性を引き起こす⁵⁾。また、BRCA1 メチル化による発現低下が、相同組換え修復異常をきたす⁶⁾。さらに、RAD51 発現は、相同組換え修復機能を反映する⁷⁾。以上より、SLFN11, DSS1, BRCA1, RAD51 の発現の有無は、PARP 阻害剤による長期奏効と関連がある可能性がある。

白金製剤感受性の再発卵巣癌では相同組み換え修復に関わる異常を有する例が多いため、白金製剤の化学療法で CR/PR となった症例の維持療法としてコンパニオン診断なしにオラパリブが保険適用されている。本研究で長期奏効例の効果予測因子の候補となる臨床病理学的諸因子を明らかにする。ゆくゆくは、別の研究を立ち上げその結果をもとに大規模データベースの付随研究として症例数を増やして検証することで、症例を選択して効果的にオラパリブ投与例を選別できるようにする。

4. 研究の目的

主評価項目：オラパリブを投与して 2 年以上の長期奏効例の患者の遺伝子変異を明らかにする

副次項目：オラパリブを投与して短期増悪した患者の遺伝子変異を明らかにする

：二次性骨髄疾患発生例での遺伝子変異を明らかにする

：腫瘍における SLFN11, DSS1, BRCA1, RAD51 発現の違いとオラパリブの効果の関連を明らかにする

長期奏効症例と短期奏効症例の遺伝子パネル検査結果を比較検討することで、再発後長期奏効症例の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的としたものである。

5. 研究の方法及び期間

① 研究期間

研究実施期間：各機関長の研究実施許可日～2025 年 3 月 31 日迄

症例集積期間：各機関長の研究実施許可日～2023 年 6 月 30 日迄

② 方法

臨床情報の収集；

本研究は多機関共同研究により、オラパリブ投与例を後方視的に集積する。対象症例の診療録を参照し、以下に定める観察項目の情報を「9. 個人情報の取り扱い」に定める方法で匿名化を行った上で USB に保存し、送付明細書と一緒にレターパックで研究代表機関に送る。USB 受領後、送られてきた

検体送付明細書に受領サインをし、メールにて研究担当者に連絡をする。また Foundation One CDx、がんゲノムプロファイル、Onco Guide NCC オンコパネルシステムなどの遺伝子パネル検査をすでに行っているものについては合わせて情報収集する。

<観察項目>

研究対象者について、下記の情報をカルテから収集する。試験期間中の新規長期奏効例も対象とする。

<基本情報>

年齢、既往歴、病名、病理組織型、分化度、臨床進行期、予後、BRCA 遺伝子検査結果（検査実施症例のみ）、遺伝子パネル検査結果（検査実施症例のみ）、腫瘍マーカー値、画像検査(PET/CT 検査等)

* 遺伝子パネル検査結果詳細：Foundation One CDx がんゲノムプロファイル、Onco Guide NCC オンコパネルシステムなど各機関で使用するパネル

<オラパリブ処方情報>

処方開始日、処方終了日、処方直前の治療効果、有害事象の有無と詳細

<初発・再発治療内容>

治療内容（化学療法はレジメン・回数、手術は術式と残存病変の有無）、治療開始日、治療終了日、治療後の評価

遺伝子パネル解析；

<対象> 適格基準のうち 2 年以上の長期生存例に関して遺伝子パネル検査が行われていない症例

<方法> 過去に手術で摘出時のパラフィン包埋切片(FFPE)から近畿大学医学部ゲノム生物学教室で遺伝子パネル検査を行い検討する。

* USB と FFPE ブロックをまとめて送っても良い。

遺伝子パネル検査； Oncomine Comprehensive Assay plus（500 程度の遺伝子と LOH score を解析）や、Oncomine BRCA Research Assay（BRCA1/2 変異のみ）で解析を行う。

各共同研究機関は研究対象者の FFPE ブロックを緩衝材に包んで梱包し、送付明細書と一緒に着払いにて研究代表機関に送る。研究代表機関は受領後、送られてきた検体送付明細書に受領サインをし、メールにて研究担当者に連絡をする。パラフィン包埋切片(FFPE)は未染色スライド 10 枚と HE スライド 2 枚の計 12 枚を作成する。作成したスライドが不良の場合は追加で作成する場合がある。解析完了後は速やかに FFPE ブロックを返却する。

SLFN11 発現解析； 大阪大学にて解析

<対象> 適格基準のうち①と②の症例を比較検討する

① 2 年以上の長期奏効例

② オラパリブ投与中に早期に増悪した遺伝子パネル検査済みの症例（コントロール）

<方法> FFPE ブロックあるいは免疫染色用の薄切切片を緩衝材に包んで梱包し、送付明細書と一緒に大阪大学病態病理学教室に送る。薄切切片は 1 症例あたり 3 μ m で 10 枚作成する。解析完了後は速やかに FFPE ブロックを返却する。SLFN11 の免疫組織染色およびその評価は、既報⁴⁾と同様の方法で行う。余った薄切切片は近畿大学医学部産科婦人科学教室に送付する。

DSS1, BRCA1, RAD51 発現解析；藤田医科大学にて解析

＜対象＞適格基準のうち①と②の症例を比較検討する

①2年以上の長期奏効例

②オラパリブ投与中に早期に増悪した遺伝子パネル検査済みの症例（コントロール）

＜方法＞SLFN11 解析の余剰薄切切片を、近畿大学医学部産科婦人科学教室から藤田医科大学医学部臨床検査科に送付する。DSS1, BRCA1, RAD51 の免疫組織染色およびその評価は、既報⁵⁻⁷⁾と同様の方法で行う。

6. 研究対象者の選定方針

① 対象者

適格基準

2013年1月から2021年6月末までに関西臨床腫瘍研究会(第2項目)に属する各機関で、オラパリブを使用した再発上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜癌患者のうち、2年以上の長期奏効例と既に遺伝子パネル検査(Foundation One CDx がんゲノムプロファイル等)が行われた症例を対象とする。

除外基準

- ・病理学的診断がなされず、臨床情報から再発上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜癌と確定できない症例
- ・オラパリブの投与が行われていない症例

② 予定研究対象者数及びその設定根拠

予定症例数；2年以上奏効 25 例、2年未満で増悪 75 例

設定根拠；2020年12月に関西臨床腫瘍研究会で行ったアンケート調査では、オラパリブが投与された再発上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の治療症例数は参加機関で306例であり、その内2年以上の長期奏効例は19例、既に遺伝子パネル検査(Foundation One CDx がんゲノムプロファイル等)が行われた例は48例であった。またプラチナ感受性再発卵巣癌に対するオラパリブ投与全症例のうち、HRD 陰性率は24%であった^{8,9)}。長期奏効例のうち HRD 陽性率は96%であった¹⁾。2年未満で増悪例の場合 HRD 陽性率は70%、2年以上奏効例の HRD 陽性率を95%、 α エラー0.05、 β エラー0.2、2年未満で増悪例と2年以上奏効例の比が1：3と仮定すると、症例数は2年未満で増悪75例及び2年以上奏効25例となる。2020年12月のアンケート後の症例数の増加を考慮すると、その症例数が研究期間内に達成されると見込まれる。

7. 研究の科学的合理性の根拠

オラパリブ長期奏効例の遺伝子解析の過去の報告では、奏功規定因子は明らかとなっていない。

これまでの報告では化学療法を中心とした既治療や臨床経過の詳細を含めた検討が行われておらず、長期奏効例の奏功規定因子を探索するには、再発部位や既治療内容など奏功に影響する様々の臨床因子も合わせて検討を行う必要があると考える。

本研究では遺伝子パネル検査および SLFN11, DSS1, BRCA1, RAD51 発現解析に合わせて臨床情報との関連を合わせて詳細に検討することで、長期奏功規定因子を明らかにできる可能性が期待できる。

8. インフォームド・コンセントを受ける手順

〈遺伝子パネル検査対象の研究対象者〉

遺伝子パネル検査を対象とする研究対象者に関しては、説明機会がある者には文書同意を取得する。しかし、すでに死亡している場合などにより文書による同意取得が困難なものにはオプトアウトを実施する。本研究の遺伝子パネル検査で判明する個人の情報に関して、研究目的の検査のため、基本的に公開することはないが、遺伝性腫瘍（*BRCA1/2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, APC, MEN1, RET, RB1, VHL*）が見つかった場合は患者本人及び血縁者にとっても健康管理上重要な情報となりうるため、希望すれば開示を行う。

〈既に遺伝子パネル検査が行われた研究対象者〉

本研究では新たに情報を取得することなく、既存の情報及び既存検体のみを用いて実施する研究であるため、オプトアウトを実施する。

近畿大学病院、産婦人科のホームページ上で情報公開し、研究対象者が希望すれば試料・情報の提供を拒否できるようにする。また、拒否された場合でも研究対象者に不利益を被る事はない。

近畿大学病院、産婦人科のホームページ上で情報公開し、研究対象者が希望すれば試料・情報の提供を拒否できるようにする。また、拒否された場合でも研究対象者に不利益を被る事はない。

オプトアウト文書掲載 URL:

https://www.med.kindai.ac.jp/laboratory/obstetrics_and_gynecology/research/opt_out/

9. 個人情報等の取り扱い

研究に携わる者は、個人情報の取り扱いに関して、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」を遵守する。

各共同研究機関は研究に必要な試料・情報収集のための症例識別番号と各患者を同定するための機密の対比表を保持する。データは個人の特定が**出来ないよう**に匿名化したうえで収集する。対比表は施錠された保管庫に厳重に保管する。また、本研究で得られたデータは研究の目的以外で使用しない。

研究対象者から協力拒否の連絡があった場合は、各共同研究機関における研究分担者が、対応表を元に当該患者情報を研究代表者に報告し、データベースから当該患者の情報を削除する。

10. 研究対象者に生じる負担ならびに予想されるリスク及び利益/総合的評価、対策

<リスク>

診療録から得られた既存データと過去に行われた手術摘出標本の FFPE を使用する為、研究対象者に生じる直接的な負担はないが、腫瘍検体を処理中に標本を滅失する可能性はある。

FFPE 検体から遺伝子パネル検査を行ない、病的変異が認められた場合、その結果は体細胞変異であるため原則的には次世代に引き継がれないが、数%に二次性所見が見つかる場合がある。二次性所見が見つかった場合、そのバリエーションが生殖細胞にも認められる可能性があるため、患者の希望に応じて結果を開示することとなる。結果が開示された場合、患者には種々の負担がかかることが想像される。具体的には、遺伝情報が不適切に扱われた場合の社会的不利益、疾患に対する不安、自己イメージの棄損、家族に対する罪悪感などを抱える可能性があるとされている。

<利益>

上記腫瘍組織における遺伝子パネル検査を行なわない患者においては、本研究を通して研究対象者個人の治療や疾病予防につながる利益はない。

腫瘍組織における遺伝子バリエーション検査を行ない二次的所見が認められた場合、生殖細胞系列のバリエーションを診断することは、未発症者にとってサーベイランスや予防的処置を受けることで、健康管理に寄与する可能性がある。

本研究の成果は、卵巣癌の治療、特に再発後の治療に関する医学・医療の今後の発展に寄与する。

<総合評価、対策>

患者の抱える種々の負担を軽減するため、遺伝子パネル検査を行う対象者には検査前の文章を用いた説明及び同意の取得、検査結果開示前の再度の意向確認、結果開示後本人の意向に基づき遺伝カウンセリング等への適切な誘導、などが負担軽減に必要となる。

11. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

各共同研究機関は研究に必要な試料・情報収集のための症例識別番号と各患者を同定するための機密の対比表を保持する。試料・情報は個人の特定が出来ないように匿名化したうえで収集する。研究代表機関及び共同研究機関のデータ・同意書・送付明細書（代表機関のみ）は施錠可能なキャビネット内に保管する。研究代表機関は近畿大学医学部産婦人科学教室の施錠可能なキャビネット内に保管する。

遺伝子パネル検査で使用した後の余剰検体は近畿大学医学部産科婦人科学教室研究室のマイナス 20 度の冷凍庫にて保管する。

SLFN11 発現解析で使用した後の検体は大阪大学医学系研究科 病態病理学教室にて保管し、DSS1, BRCA1, RAD51 発現解析で使用した後の余剰検体は藤田医科大学医学部臨床検査科にて保管する。研究期間終了後は破棄する。

研究代表機関の保管期間は、研究終了後から 5 年または研究結果の最終公表日から 3 年のいずれか遅い日までとする。

共同研究機関は自機関の既定に従い、少なくとも情報提供後 3 年間は保管する。

保管期間終了後は、すべて廃棄する（電子データについては完全に消去する）。

研究の試料・情報の二次利用を行う場合は、再度倫理委員会での審議・承認を得たうえで研究を行う。

12. 研究機関の長への報告内容及び方法

- 1) 研究の実施の適正性や研究結果の信頼を損なう事実や情報、または損なう恐れのある情報を得た場合
- 2) 研究を終了もしくは中止する場合
- 3) 研究計画書の変更を行う場合
- 4) 研究計画書からの逸脱があった場合
- 5) 1 年に 1 回の進捗報告

上記項目に関し、研究責任医師は速やかに研究機関の長に報告する。

13. 研究の資金・利益相反

本研究に関わる資金提供はないため、研究に必要な費用は近畿大学医学部産科婦人科学教室の寄付研究費や関西臨床腫瘍研究会の研究費にて賄う。

開示すべき利益相反はない。

本研究に関わる研究者等の利益相反の管理については、近畿大学医学部利益相反マネジメント委員会または共同研究機関の利益相反委員会等の規程に従い、その審査及び承認を得た上で実施する。

14. 研究に関する情報公開の方法

研究に関する情報は近畿大学医学部 産科婦人科学教室ホームページに掲載する。

研究に関する情報

URL : https://www.med.kindai.ac.jp/laboratory/obstetrics_and_gynecology/research/opt_out/

研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表する。

また、研究計画書及び研究の方法に関する資料は研究対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限り、入手閲覧することが可能とする。本研究の解析で判明する情報については、被験者の希望があれば開示する。

15. 研究により得られた結果等の取扱い

本研究の遺伝子パネル検査で判明する個人の情報に関して、結果は各症例の主治医に送付する。研究目的の検査のため、基本的に患者本人に公開することはないが、遺伝性腫瘍の原因遺伝子に病的バリエーション(二次的所見)が検出された場合は患者本人及び血縁者にとっても健康管理上重要な情報となりうるため、希望すれば主治医を通じて開示を行う。開示の際に遺伝カウンセリングを希望された場合は、各機関の遺伝カウンセリングもしくは近畿大学病院遺伝子診療部の外来を紹介する。カウンセリングは別途費用(自費)とする。

16. 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談窓口

(遺伝子パネル検査結果に対して疑義が生じた際の問い合わせ、遺伝子カウンセリングの紹介を含む)
研究に関する相談などの対応は、近畿大学医学部産科婦人科学教室 笹井奈穂が行う。

住所：大阪府大阪狭山市大野東 377-2

Tel: 0723-66-0221 (内線 3215)

Fax: 072-368-3745

17. 遵守すべき倫理指針

本研究は「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び文部科学省、厚生労働省、経済産業省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。

〈本研究実施にについて〉

研究代表機関と共同研究機関は、原則近畿大学医学部倫理委員会での一括審査を受けた後に各機関での実施の許可を得て開始する。

一括審査の対象とならない機関(一括審査に関する規定がない機関)は、各機関の倫理委員会個別審査の承認及び機関の長による実施の許可を得たうえで開始する。

18. 研究成果の帰属

本研究の成果は、関西臨床腫瘍研究会と近畿大学医学部産科婦人科学教室に帰属する。

19. Authorship に関して

- 1) 試験・研究発案者(=主任研究者)が、初回の論文の 1st.author になる。
- 2) 2nd.author 以降は最も症例登録者の多かった機関から順に、試験に直接関わった者を指名してもらい共著者とする。共著者は、投稿前に内容を確認する。
- 3) 学会発表は 最も症例登録数の多かった機関から順にその機会を与える。
- 4) 論文のタイトルは、KCOG study と分かるようにする(どうしても無理な場合は、本文中に記載する)。
- 5) すべては、試験・研究発案者(=主任研究者)と協力機関との協議の上で決定する。

20. 参考文献

- 1) Lheureux S, Clin Cancer Res 2017
- 2) Pujade-Lauraine, Lancet July 2017
- 3) Ledermann J, Lancet September 2016
- 4) Willis SE, Br J Cancer 2022
- 5) Gondo N, Lab Invest 2021
- 6) Wang C, J Pathol 2004
- 7) Hoppe MM, EMBO Mol Med 2021
- 8) Ledermann J, Lancet May 2014
- 9) Mizra MR, N.Eng J Med 2016