

## ミスマッチ修復機能正常／欠損の子宮体癌患者の臨床的 及び分子的特徴（CELESTE 研究）

京都府立医科大学産婦人科では、子宮体癌の患者さんを対象に子宮体癌患者の特徴を分子プロファイルおよび臨床プロファイルの観点から明らかにする臨床研究を実施しております。

実施にあたり京都府立医科大学医学倫理審査委員会の審査を受け、研究機関の長の許可を受けて実施しています。

### ・ 研究の目的

子宮体癌は女性で 8 番目に多いがんであり、日本では 2020 年に約 18,000 名が新たに診断されています。子宮体癌は一般的に予後が良く 5 年生存率は 81.3%ですが、15～20%で再発がみられます。再発リスクは病理組織型、分化度といったがんの性質、および進行期、子宮筋層浸潤、リンパ管侵襲のようながんの進行により分類されます。近年では予後バイオマーカーが特定されていて、例えば POLE という遺伝子に変異がある（POLEmut）と予後が良好なバイオマーカーもあれば、p53 という遺伝子変異（p53abn）が予後不良を示すバイオマーカーもあります。バイオマーカーの一つである MMR という遺伝子は、DNA のミスマッチ修復機能を担っており、この遺伝子変異を調べる検査結果によって使用できるお薬が承認されています。現時点において、上記バイオマーカーを用いたリスク評価は標準的な手法ではなく、リスク評価結果に基づいた治療が普及されているわけではありません。分子検査結果に基づいた治療選択が提示され、今後ますます子宮体癌に対する個別化医療が加速することが予想されます。一方、子宮体癌患者の分子プロファイルに関する十分な知見が得られていないため、日本の婦人科腫瘍診療に導入されていません。個別化医療を推進するためには、子宮体癌患者の分子特徴を理解することが不可欠です。

以上の背景から、本研究ではバイオマーカーである MMR に着目し、MMR 検査結果別の子宮体癌患者さんの特徴について、分子プロファイル、治療方法などの観点から明らかにすることを目的に、本研究を計画しました。本研究結果を婦人科医に提供することで、MMR の違いが臨床的に重要であることを理解され、分子プロファイルに基づく個別化医療の必要性への理解につながると考えます。研究目的は以下のとおりです。

主要目的：

dMMR（ミスマッチ修復機能欠損）及び pMMR（ミスマッチ修復機能正常）を有する患者群において、POLEmut 及び p53abn を有する患者の割合を比較する。

副次目的：

1. dMMR と pMMR を有する患者群において、MSI、HRR、PD-L1、B7-H4 のようなその他の重要な分子パラメータを有する患者の割合を比較する。
2. dMMR と pMMR を有する患者群において、無増悪生存期間（PFS）を比較する。

探索目的：

1. dMMR 及び pMMR を有する患者群における予後バイオマーカー別の PFS を記述する。
2. dMMR 及び pMMR を有する患者群において、一次治療の薬物療法レジメンの使用割合を比較する。
3. dMMR 及び pMMR を有する患者群において、一次治療期間（DoT）を比較する。
4. dMMR 及び pMMR を有する患者群において、ProMisE 分類のアルゴリズムに従って分類された患者の割合を記述する。

この研究への参加に同意いただけましたら、あなたの診療記録から子宮体癌に関する情報（検査、診断、治療方法など）を収集します。この研究に参加したことにより、あなたに通常診療の範囲を超えた検査や治療が行われたりすることはありません。

研究を開始する前に、スクリーニングとよばれる検査をさせていただきます。すでに採取されている子宮体癌の組織を用いて検査をするので、検査時間、費用などの負担はありません。スクリーニング検査を実施し、検査結果がこの研究への参加基準を満たした場合、この研究にご参加いただきます。

この研究にご参加いただくことによって治療上の直接的な利益はありませんが、この研究により、MMR 検査によって分類される子宮体癌患者さんのバイオマーカーの特徴が明らかになり、今後の進行・再発子宮体癌のよりよい治療選択につながる可能性が考えられます。

#### ・ 対象となる方について

この研究の対象となる患者さんは、以下の条件をすべて満たす方となります。

対象となる方: 1 次治療として化学療法を行った進行・再発の子宮体癌の患者さん

利用する情報の種類: 以下の 3 項目

- 1) 患者背景（年齢、性別、BMI、初回診断情報、病理組織、病期分類、病歴、合併症、手術情報、一次治療情報、生存情報）
- 2) 採取方法、保存検体作成方法
- 3) 生存の情報

保存検体を用いて、遺伝子解析および免疫組織化学検査、病理診断を行います。

すでにカルテに記載されている項目および保存検体を収集し、新たに検査・調査を実施しません。

詳しくは担当医師にお尋ねください。また、治療状況などによっては、この研究に参加できないこともあります。

・ **研究期間**： 医学倫理審査委員会承認後から 2027 年 3 月 31 日 予定（登録締切日：2025 年 5 月 31 日 予定）

・ **試料・情報の利用及び提供を開始する予定日**

利用開始予定日： 医学倫理審査委員会承認日

提供開始予定日： 医学倫理審査委員会承認日

・ **方法**

本研究は、日本における多施設共同観察研究です。約 20 施設で計 150 例の患者を登録します。本研究は二次データを収集する研究であり、各実施医療機関の診療記録から患者の背景データを収集します。同時に MMR status を含む分子サブタイプを検討するために保存された腫瘍検体も収集します。基準日は、FIGO2008 に従って FIGO 分類 III 期もしくは IV 期と初回診断された子宮体癌患者、又は再発した子宮体癌患者に対する一次治療の開始日と定義します。追跡期間は、子宮体癌と初回診断された時点から登録日（調査終了）又は死亡のいずれか早い時点までとします。人口統計学的データは初回診断時のデータを収集します。初回診断から基準日まで、手術を含む疾患情報を収集します。手術時に切除し、保存された原発腫瘍検体を収集します。手術が実施されない場合は、保存された生検検体を収集します。死亡、追跡不能、又は登録日のいずれか早い時点まで臨床転帰を追跡します。この研究にご参加いただくことによって治療上の直接的な利益はありませんが、この研究により、MMR 検査によって分類される子宮体癌患者さんのバイオマーカーの特徴が明らかになり、今後の進行・再発子宮体癌のよりよい治療選択につながる可能性が考えられます。

・ **研究に用いる試料・情報について**

試料：（例）実施医療機関で保存された腫瘍検体・病理組織切片 等

情報：（例）：性別、人種、健康状態、検査のために用いられた血液サンプルや組織サンプルから得られたデータ、子宮体癌に関する情報（検査、診断、治療方法など） 等

・ **外部への試料・情報の提供**

この研究では、診療記録から抽出した研究データを研究依頼者（アストラゼネカ株式会社）に提供します。患者さんの診療記録から抽出した研究データはアストラゼネカ株式会社とアストラゼネカ株式会社が研究を業務委託した株式会社リニカルが利用します。保存検体を用いた検査は、株式会社エスアールエル、株式会社理研ジェネシス、Ventana Medical Systems, Inc. および婦人科悪性腫瘍研究機構が実施します。

この研究において得られた対象の患者さんの情報はこの研究のために使用し、診療記録から収集した研究データは、研究終了後、医療機関は 5 年間、アストラゼネカ株式会社は個人を識別できる情報を含まない状態で 5 年間保管し、保管期間が終了した後に研究用の番号を削除して適切に廃棄いたします。

#### ・ 個人情報の取り扱いについて

患者さんの血液や病理組織、測定結果、カルテ情報をこの研究に使用する際は、氏名、生年月日などの患者さんを直ちに特定できる情報は削除し研究用の番号を付けて取り扱います。患者さん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、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、入室が管理されており、第三者が立ち入ることができません。

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、患者さんが特定できる情報を使用することはありません。

なお、この研究で得られた情報は研究責任者（京都府立医科大学 産婦人科教室 森泰輔）の責任の下、厳重な管理を行い、患者さんの情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

#### ・ 試料・情報の保存および二次利用について

この研究により得られた情報は、研究終了後、医療機関は 5 年間保管し、保管期間が終了した後に個人を識別できる情報を取り除いた上で廃棄いたします。アストラゼネカ株式会社においては、アマゾン ウェブ サービスを利用した国内にある社内システムにて研究終了後 5 年間保管し、保管期間が終了した後は、二次利用しない場合アストラゼネカ株式会社の規定に準じて削除・廃棄します。また、この研究のために収集した検体は、個人が特定できない状態で検査会社である婦人科悪性腫瘍研究機構、株式会社エスアールエル、株式会社理研ジェネシスおよび Ventana Medical Systems, Inc. に送られ、検査会社で測定が終わった後、解析のためのデータが固定された後に検査会社にて適切に廃棄します。保存した試料・情報を用いて将来新たな研究を行う際の貴重な試料や情報として、前述の保管期間を超えて保管し、新たな研究を行う際の貴重な試料・情報として利用させていただきたいと思います。新たな研究を行う際にはあらためてその研究計画を医学倫理審査委員会に審査し承認を得ます。

#### ・ 研究資金及び利益相反について

利益相反とは、寄附金の提供を受けた特定の企業に有利なようにデータを操作する、都合の悪いデータを無視するといった、企業等との経済的な関係によって、研究の公正かつ適正な実施が損なわれるまたは損なわれているのではないかと第三者から懸念される状態をいいます。本研究に関する利益相反については、京都府公立大学法人の利益相反に関す

る規程、京都府立医科大学の臨床研究に係る利益相反に関する規程等にしたがって管理されています。

本研究はアストラゼネカ株式会社の依頼を受け、その負担により実施します。本研究の実施にあたり、開示すべき利益相反はありません。本学所属以外の研究者に関する利益相反については、それぞれが所属する機関において適切に審査、管理されています。

#### ・ 研究組織

当院研究担当者：

京都府立医科大学附属病院	産婦人科	教授	森泰輔（責任者）
京都府立医科大学附属病院	産婦人科	講師	寄木香織（症例登録）
京都府立医科大学附属病院	産婦人科	学内講師	古株哲也（症例登録）
京都府立医科大学附属病院	産婦人科	学内講師	片岡恒（症例登録）
京都府立医科大学附属病院	産婦人科	助教	垂水洋輔（症例登録）
京都府立医科大学附属病院	産婦人科	大学院生	山内彩子（症例登録）

共同研究機関

- ・ 久留米大学病院 婦人科 田崎 和人
- ・ 広島大学病院 産科婦人科 的場 優介
- ・ 弘前大学医学部附属病院 産科婦人科 重藤 龍比古
- ・ 新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科 吉原 弘祐
- ・ 神奈川県立がんセンター 婦人科 佐治 晴哉
- ・ 防衛医科大学校病院 産科婦人科 高野 政志
- ・ 慶應義塾大学病院 婦人科 山上 亘
- ・ 北海道大学病院 婦人科 金野 陽輔
- ・ 九州大学病院 産科婦人科 矢幡 昭
- ・ 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 婦人科 藤本 悦子
- ・ 東京慈恵会医科大学附属病院 産婦人科 竹中将貴

研究スポンサー：

アストラゼネカ株式会社

運営責任者：メディカル本部 オンコロジー領域統括部長 北川 洋

実務担当者：メディカル本部 エビデンス&オブザベリショナルリサーチ統括部 メディカルエビデンススペシャリスト 林 優子

・ 本研究の受託機関：

株式会社リニカル

管理責任者：育薬事業部 奥野 藍子

・中央検査機関：

- ① 株式会社理研ジェネシス
- ② 株式会社エスアールエル
- ③ 特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）
- ④ Ventana Medical Systems, Inc.

### お問合せ先

患者さんのご希望があれば参加して下さった方々の個人情報の保護や、研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、研究計画及び実施方法についての資料を入手又は閲覧することができますので、希望される場合はお申し出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としますので、2026年5月31日までに下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

・京都府立医科大学産婦人科

教授・森 泰輔（もり たいすけ） 電話：075-251-5111

受付可能時間帯 月曜～金曜 ・ 9時～17時（年末年始を除く）

・アストラゼネカ株式会社

運営責任者：メディカル本部 オンコロジー領域統括部長 北川 洋

電話：06-4802-3600