

## 既存試料・情報を用いる研究についての情報公開

本学では、生命科学・医学系研究に協力して下さる方々（以下研究対象者）の利益と安全を守り、安心して研究に参加していただくように心がけております。こちらに記載されている研究については、研究・診療等により収集・保存された既存試料・情報を用いる研究で、直接研究対象者からインフォームド・コンセントを取得することが困難であるため、情報公開をさせていただきます。

こちらの文書は研究対象者の皆様に、情報公開をするとともに、可能な限り研究参加を拒否または同意撤回の機会を保障する為のものになります。

なお、研究参加を拒否または同意撤回されても一切の不利益はないことを明記させていただきます。

受付番号	先進第 2503 号
研究課題	転移・再発乳癌における ESR1 および PI3KCA 変異の臨床学的意義の検討ーJBCRG-M04 トランスレショナル研究ー
本研究の実施体制	
	所属、職位、氏名、研究における役割
研究責任者	乳癌・内分泌外科、教授、山本豊、研究の統括、遺伝子変異解析、データ解析
研究分担者	発生医学研究所 細胞医学分野、教授、中尾光善、AMED 研究主任研究者、データ解釈、研究補佐
	分子生理学講座、教授、富澤一仁、AMED 研究分担研究者、データ解釈、研究補佐
共同研究機関	
本研究の目的及び意義	
目的：	①日本人におけるホルモン受容体陽性/HER2 陰性転移・再発乳癌患者における ESR1 および PIK3CA 変異陽性率を明らかにする。 ②ホルモン受容体陽性/HER2 陰性転移・再発患者におけるベバシズマブ+パクリタキセルの導入化学療法による ESR1 および PIK3CA 変異の変化を検討する。 ③ベバシズマブ+パクリタキセル導入化学療法後の内分泌療法+ベバシズマブによる ESR1 および PIK3CA 変異の変化を検討する。 ④導入化学療法前、導入化学療法後、維持内分泌療法後の ESR1 および PIK3CA 変異の状態と予後との関連を検討する。 ⑤導入化学療法前の ESR1 および PIK3CA 変異の状態がベバシズマブ+パクリタキセルの効果予測因子となるかどうかを検討する。 ⑥導入化学療法後の ESR1 および PIK3CA 変異の状態が維持内分泌療法の効果予測因子となるかどうかを検討する。
意義：	転移・再発乳癌の治療の目的は、症状緩和、QoL の維持および生存期間の延長です。ホルモン受容体陽性/HER2 陰性乳癌は全乳癌の 70~80%を占めます。ホルモン受容体陽性/HER2 陰性転移・

再発乳癌の場合、生命を脅かす転移（癌性リンパ管症、肝機能障害を伴う多発肝転移、高カルシウム血症など）がなければ、内分泌療法から開始し、内分泌療法の効果が亡くなるまで逐次的に種類を替え内分泌療法を継続します。ホルモン感受性が消失（内分泌療法の効果がない）あるいは、生命を脅かす転移がある場合は、化学療法を行う。化学療法を逐次変更し、効果がなくなるあるいは化学療法の副作用に耐えられなくなった場合は、癌に対する直接的な治療は終了し、全面的に緩和ケアに移行します。この治療過程の中で、どのように治療を組み立てていくと転移・再発乳癌患者の予後が改善するかが種々の方法で検討されています。また、その検討を通じて、効果予測因子や予後因子の同定も行われており、これらの因子による個別化医療の試みも行われています。今回の解析対象となるベバシズマブ+パクリタキセル療法は1次化学療法の選択肢の一つです。

今回、このベバシズマブ+パクリタキセルの適切な使用方法を検討したランダム化第二相試験（JBCRG-M04 試験、特定臨床研究 jRCTs021180026）に参加した患者様の血液サンプルを用いて、日本人における ESR1 および PIK3CA 変異の頻度およびその予後因子および効果予測因子としての意義を検討します。

ESR1 変異は、転移・再発乳癌患者で内分泌療法を受けた患者の中でその変異陽性率は増加することが報告されています。一方、PIK3CA 変異の頻度は治療過程で変化することは少ないと報告されてきましたが、内分泌療法中に変異の消失や変異部位が変化することが近年報告されています。これらの研究は主に海外のデータであり、日本人を対象としたものは小規模なものがありますが、ESR1 や PIK3CA 変異の頻度に関する 100 例以上の研究は報告されていません。今回はランダム化比較試験に参加した 100 例以上の患者様のサンプルを用いることにより、より均質な患者背景を有する集団での解析が可能となります。また、単に ESR1 や PIK3CA 変異の頻度を明らかにするのみならず、これらの変異の治療による変化、治療予測因子としての意義、および予後因子としての意義についても検討します。これらの検討を通じて治療前の遺伝子変異の有無による治療選択や治療中の遺伝子変異出現による逐次治療選択など将来の個別化医療への発展が期待されます。

本研究は JBCRG-04 試験におけるトランスレーショナルリサーチの一部です。同意については対象者から JBCRG-M04 参加時点で文書同意が取得されています。

#### 研究の方法

本研究の対象者は「ホルモン陽性HER2陰性進行再発乳癌に対する、ホルモン療法による維持療法を利用したベバシズマブ+パクリタキセル療法の治療最適化研究－多施設共同無作為比較第II相臨床試験－」JBCRG-M04試験（UMIN00012179, jRCTs021180026）に参加された患者様のうち、血液を研究用に提供された患者様となります。下記はJBCRG-M04試験の適格基準です。

ER陽性HER2陰性進行・再発乳癌患者のうち、適格基準を満たし、除外基準に該当しない患者。

#### 適格基準

- (1) 組織学的又は細胞学的に乳癌であることが確認されている患者
- (2) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下の女性患者
- (3) HER2陰性（FISH/DISH陰性又はIHC2+以下）であることが確認されている患者。ただし、IHC2+の場合はFISH法/DISH法にて追加検査を行い陰性であることが確認されていること
- (4) ER陽性（IHCにて染色陽性細胞占有率1%以上）であることが確認されている患者
- (5) 登録時に遠隔転移を有する進行乳癌、又は手術適応とならない再発乳癌の患者
- (6) 登録時のECOG performance status（PS）が0～1の患者
- (7) 登録時から3ヶ月以上の生存が可能と判断されている患者
- (8) 進行・再発乳癌に対して化学療法を受けていない患者。ホルモン療法の治療歴については問わ

ないが、ホルモン療法\*の効果が期待できる、以下のいずれかを満たす患者①進行・再発乳癌の治療薬として未使用のホルモン療法薬がある②進行・再発乳癌に対し、6ヶ月以上の治療継続が可能であったホルモン療法薬がある

(9) 術前・術後補助化学療法でタキサン系薬剤の投与を受けていない、もしくはタキサン系薬剤の最終投与日から12ヶ月以上経過した患者

(10) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Revised RECIST guideline version 1.1 (以下RECIST) に基づく測定可能病変を有する患者。ただし、過去の放射線治療の照射野内や、その他の局所療法が影響する範囲に存在する腫瘍病変は、病変が増悪を示さない限り、測定可能とはしない

(11) 骨病変のみを有する患者の場合、その病変がCTやMRIで測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変であれば許容する

(12) 前治療又は検査を受けている場合は、その影響が持ち越されていない患者。具体的には、前治療終了又は検査終了から投与開始日まで、少なくとも以下の期間が経過している患者

① 化学療法 (タキサン系薬剤を除く) : 4週間

② 放射線療法 : 2週間

③ 手術療法、切開を伴う生検、外傷に対する縫合処置 : 4週間

④ 穿刺吸引細胞診、針生検、マンモトーム生検 : 1週間

(13) 投与開始前2週間以内の主要臓器機能について以下の条件を満たす患者。なお、当該期間内に検査結果が複数存在する場合は登録前直近のものを採用し、測定にあたっては検査日前1週間以内に輸血、造血因子製剤の投与は行わないこと

① 好中球数 : 1,500/mm<sup>3</sup>以上もしくは白血球数 : 3,000/mm<sup>3</sup>以上

② 血小板数 : 10×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>以上

③ ヘモグロビン : 9.0 g/dL以上

④ 総ビリルビン : 1.5 mg/dL以下 (体質性黄疸と主治医が判断した場合を除く)

⑤ AST、ALT : 100 IU/L以下 (肝転移がある場合には200 IU/L以下)

⑥ 血清クレアチニン : 1.5 mg/dL以下

⑦ 蛋白尿 : 1+以下

(14) 本試験への参加について本人の文書による同意が得られている患者

\* : ホルモン療法は、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン、フルベストラント、ゴセレリン、リュープロレリンより選択可能 (ゴセレリン、リュープロレリンはアロマターゼ阻害剤と併用可能)

#### 除外基準

JBCRG-M04試験に参加したが、血液採取が行われなかった症例。JBCRG-M04試験の除外基準は以下のとおり

(1) これまでにベバシズマブの投与を受けたことがある患者

(2) 登録時に抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬等の静脈内投与が必要な感染症を合併又は活動性のHBV\*\*、HCVに感染している患者

(3) 妊婦、授乳婦、妊娠する可能性があり試験期間中に避妊する意思のない患者

- (4) パクリタキセルとベバシズマブの成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (5) 咯血（2.5mL以上の鮮血の咯血）の既往のある患者
- (6) ジスルフィラム、シアナミド、カルモフル、プロカルバジン塩酸塩を投与中の患者
- (7) 中枢神経系へ転移を有する患者（無症候性の場合は可とする）
- (8) 登録時にGrade 2以上の末梢神経障害を有する患者
- (9) 登録時にGrade 3以上（2種類以上の降圧剤を使用している）の高血圧を有する患者
- (10) 登録時に動脈血栓塞栓症（脳梗塞、心筋梗塞等）を有する又は1年以内の既往を有する患者
- (11) 登録時に静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症）を有する又は1年以内の既往を有する患者
- (12) 登録時に消化管穿孔および重度な瘻孔を有する又は1年以内の既往を有する患者
- (13) その他、主治医より本研究への参加が不適切であると判断された患者

\*\*：HBs抗原陽性例は本試験に登録できない。HBs抗原陰性例でも、できる限り化学療法開始前にHBc抗体、HBs抗体も評価することを強く推奨する。HBs抗原陰性例でかつHBc抗体陽性and/or HBs抗体陽性の場合、HBV-DNA定量を実施する。HBV-DNA定量が検出感度以下の場合、本試験への登録可能だが、厚生労働省研究班「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」に準じて化学療法中および化学療法後12ヶ月間は4w毎のHBV-DNA定量によるモニタリングと必要に応じた介入治療を推奨する。

#### (1) 主要評価項目

日本人におけるホルモン受容体陽性/HER2 陰性転移・再発乳癌患者における ESR1 および PIK3CA 変異陽性率。

#### (2) 副次的評価項目

- ① ホルモン受容体陽性/HER2 陰性転移・再発患者におけるベバシズマブ+パクリタキセルの導入化学療法による ESR1 および PIK3CA 変異の頻度の変化および変異部位の変化。
- ② ベバシズマブ+パクリタキセル導入化学療法後の内分泌療法+ベバシズマブによる ESR1 および PIK3CA 変異の頻度の変化および変異部位の変化。
- ③ 導入化学療法前、導入化学療法後、維持内分泌療法後の ESR1 および PIK3CA 変異と予後との関連。
- ④ 導入化学療法前の ESR1 および PIK3CA 変異とベバシズマブ+パクリタキセルの治療効果予測との関連
- ⑤ 導入化学療法後の ESR1 および PIK3CA 変異の状態が維持内分泌療法の治療効果予測との関連

JBCRG 事務局から提供された血漿（約 160 人分）から遊離細胞（cf）DNA（ディーエヌイー）を抽出します。

抽出された cfDNA を用いて、ESR1 および PIK3CA 変異の有無を検討します。

ESR 変異は Y537N/S および D538G を、PIK3CA 変異は E542K/V, E545V/G/A/Q/K, Q546L/R/P/E/K, H1047L/R/Y, 1049R/S について検討します。

上記の解析をベバシズマブ+パクリタキセル導入療法前、導入療法後、維持内分泌療法後、増悪時の 4

ポイントの血清を用いて解析します。

効果予測に関しては、ESR1 および PIK3CA 変異の有無と奏効度を比較検討し、導入療法あるいは維持内分泌療法の効果予測が可能かどうか検討します。

予後予測に関しては、各時点における ESR1 および PIK3CA 変異の有無で Kaplan-Meier 曲線を作成し、log-rank 検定を行います。予後因子の可能性がある場合は、予後と関連のある患者背景とともに多変量解析を行い、ESR1 や PIK3CA 変異が独立した予後因子となりえるかどうかを検討します。この研究では、臨床と基礎の教室が協力して研究します。

乳腺・内分泌外科（山本豊（研究責任者））：JBCRG 事務局から提供された血漿の保管、血漿からの cfDNA の抽出、遺伝子変異の検討、データ解析、研究の統合を行います。

発生医学研究所細胞医学分野（中尾光善）：得られたデータ解析結果の解釈を行います。

分子生理学分野（富澤一仁）：得られたデータ解析結果の解釈を行います。

成果発表はしかなるべき学術誌や学術総会や研究会で報告いたします。

#### 研究期間

2020年4月1日 から 西暦2025年3月31日までです。

#### 試料・情報の取得期間

2014年1月1日から2018年6月30日

#### 研究に利用する試料・情報

血漿および尿

##### 1) 検体および情報の保管

血漿および抽出されたDNAは乳腺・内分泌外科学講座（山本豊）で保管、破棄します。保管は検体専用の鍵のかかる冷凍庫で保管します。保管期間は最終の研究発表がなされた日から5年または本研究終了後5年のうちどちらか長い方の期間です。

本研究で使用する個人情報の保管については、研究責任者が乳腺・内分泌外科の秘書室のLANに接続されていないコンピュータで管理します。コンピュータへはアクセス制限のためのパスワードロックを行い、さらに臨床情報のファイルにパスワードロックを行う。保管期間は最終の研究発表がなされた日から10年または本研究終了後10年のうちどちらか長い方の期間です。

##### 2) 検体の廃棄

残余検体の廃棄は乳腺・内分泌外科学講座および分野が行い、検体が保管されているスピッツやチューブからラベルをはがし、医療廃棄物として廃棄します。臨床情報については、情報が保管されているコンピュータからデータを消去します。

#### 個人情報の取扱い

JBCRG-M04 試験で収集された臨床情報を用います。臨床情報の管理は JBCRG 事務局で行われており、当講座での解析結果判明後、評価項目に応じた臨床データの提供をうけます。具体的な内容は、症例番号、年齢、身長、体重、組織型、組織グレード、パフォーマンスステータス、転移部位と転移臓器数、再発までの期間、原発時の治療法、術後内分泌療法から再発までの期間、再発後の内分泌療法の期間と内容、ベバシズマブ+パクリタキセル導入療法の効果、維持内分泌療法の効果、本試験治療の効果、

生存期間です。これらの情報の保管担当者は乳腺・内分泌外科山本豊であり、乳腺・内分泌外科医局の LAN に接続されていないコンピュータに保管します。漏洩、盗難防止のため、コンピュータにパスワードロックを行い、さらに臨床情報の含まれたファイルにはパスワードロックを行います。

匿名化の方法：JBCRG 事務局から送付される血漿には、JBCRG 事務局で匿名化された症例番号が付いています。cfDNA にも同じ番号をつけます。ESR1 および PIK3CA 変異解析後に症例番号を基に、後に JBCRG 事務局から提供される臨床情報と遺伝子変異解析結果を症例番号を用いて照合します。JBCRG 事務局から提供される臨床情報には個人を特定できる情報は含まれていません。これを乳腺・内分泌外科秘書室の鍵のかかる棚に保管します。

研究の成果発表において患者様個人が特定されることは絶対にありません。

本学における個人情報の管理責任者は乳腺・内分泌外科山本豊です。

#### 研究成果に関する情報の開示・報告・閲覧の方法

本研究成果はしかるべき学術誌や学術集会で発表する予定です。学術誌や学術集会での発表については乳腺・内分泌外科ホームページ (<http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/breast/index.html>) に掲載予定です。しかしながら本研究はまだ、研究段階であり、その結果がそのまま診療に結びつくものではありません。このため、個人の解析結果を患者様へお伝えすることはありません。

本研究では、患者様やその子孫の健康に関わる重要な偶発所見や遺伝情報が得られる可能性はありません。

試料・情報の提供者（研究対象者）から研究に関する情報の開示を求められる場合は、下記の本研究の連絡先に御連絡ください。担当者が対応いたします。

#### 利益相反について

本研究の研究資金は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構「令和元年度革新的先端研究開発支援事業ステップタイプ (FORCE)」「ホルモン療法抵抗性乳がんの RNA 病態に基づく腫瘍ナビゲーション戦略の開発」(研究代表者 中尾光善)と乳腺・内分泌外科の寄付金です。

ホルモン療法薬であるノルバデックス®、アリミデックス®、ゾラデックス®はアストラゼネカ株式会社、トレミフェン®、リユープリン®は日本化薬株式会社、フェマーラ®はノバルティスファーマ株式会社、アロマシン®はファイザー株式会社の製品である。乳腺・内分泌外科へ前任の科長であった岩瀬弘敬教授（現在の科長は山本豊）を名義人として各種奨学寄付金（中外製薬株式会社、日本化薬株式会社、エーザイ株式会社、アストラゼネカ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、協和発酵キリン株式会社、第一三共株式会社）を受けています。

しかしながら、本研究の利害関係の公正性については、熊本大学大学院生命科学研究部等医学系研究利益相反委員会の承認を得ており、当該研究経過を熊本大学生命科学研究部長へ報告すること等により、利害関係の公正性を保ちます。

本研究に関わる研究者は利益相反審査委員会に医学系研究に係る利益相反自己申告書を提出し、承認を受けています。利益相反を適切に管理し、公正かつ健全な研究を遂行し、患者様の利益を優先いたします。

#### 本研究参加へのお断りの申し出について

試料・情報の研究利用をお断りの申し出あるいは同意撤回される場合は、下記の「本研究に関する問い合わせ」に御連絡ください。口頭あるいは文書にて試料・情報の研究利用のお断りの申し出および同

意撤回を受け付けます。また、試料・情報の研究利用のお断りの申し出および同意撤回された場合に患者様に不利益が生じることはありません。

本研究に関する問い合わせ

本研究に関する相談等の連絡先：

乳腺・内分泌外科学講座 准教授 山本豊、電話番号 096-373-5521, FAX 番号 096-373-5525