

遺伝子解析研究計画書

| | | | | |
|----------------|---------------------------|--------|----|------|
| 課題名 | 子宮内膜癌患者を対象とした癌関連遺伝子異常解析研究 | | | |
| 研究責任者 (申請者) | 所属 | 産科婦人科学 | 職名 | 学内講師 |
| | 氏名 | 種市 明代 | | |

1 試料・情報提供者の選定方針

既存化学療法を実施し、奏効を得られていない20歳以上の日本人子宮内膜癌患者を対象とし、血液の採取と診断時もしくは手術時に採取した腫瘍組織検体の提出が可能な患者を選定する。

2 研究の意義、目的、方法、期間、予測される結果・危険・不利益、個人情報保護の方法

(1) 意義

現在までに承認された子宮内膜癌に対する分子標的薬は存在しない。分子標的薬の開発には遺伝子異常の解析が重要だが、現在実施されている国際共同研究等では予後良好群を多く含む検討であるため、予後不良な患者群における遺伝子異常を明らかにする必要がある。

本研究により、子宮内膜癌における分子標的薬の治療標的となり得る遺伝子異常頻度を明らかにし、新規治療の開発に貢献することが期待される。

(2) 目的

標準治療の選択肢がない（既存の化学療法で奏効が得られていない）日本人子宮内膜癌患者の体細胞系列の遺伝子異常の頻度を明らかにする。

副次的に、収集した予後を含めた臨床情報と、遺伝子異常の結果の包括的検討を行うことによりバイオマーカーとしての有用性について探索する。

(3) 方法

本研究は、以下に示す適格基準を満たした患者を対象とする多施設共同研究である。研究対象者から採取した血液（20mL）と実地診療で採取され保存されている腫瘍組織検体（手術時の切除腫瘍組織）の残余分を用いて研究を行う。試料（血液、腫瘍組織検体）は外部測定機関に送付し、デジタルPCR（Droplet Digital PCR）法を用いてPIK3CA遺伝子変異、AKT1遺伝子変異及び増幅、AKT2遺伝子増幅の解析を行い、次世代シーケンサーを用いて遺伝子の体細胞変異やコピー数変化、融合遺伝子を測定する。情報についてはデータセンターが管理するElectronic Data Capture (EDC) システム上の症例報告書の該当ページに記載する。登録する情報は、年齢、性別、身長、体重、PS (ECOG)、喫煙歴、初回診断日、診断名、組織型、手術進行期分類、手術歴の有無、前治療歴と効果および転帰、予後（登録期間終了より1年および3年が経過した時点）。研究事務局、登録事務局、データセンター、測定機関との間では、登録事務局より割り振

られる匿名化された登録番号を用いて情報および検体のやり取りを行う。

(適格基準)

- 1) 手術または生検による組織診又は細胞診で進行再発子宮内膜癌と診断され、標準的化学療法の選択肢がない(既存の化学療法で奏功が得られていない)患者
- 2) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
- 3) 本研究に関して、試料提供を含めて文書同意が得られた患者
- 4) 患者から採取した血液と診断時又は手術時に採取され保存されている腫瘍組織検体が提供可能な患者

(4) 期間

許可を得てから平成34年9月30日まで

(5) 予測される結果・危険・不利益

予測される結果:

子宮内膜癌における遺伝子異常頻度が明らかになり、分子標的薬などの新たな治療開発の推進が予測される。

研究対象者への予期される利益:

検査結果に有益な情報があると判断された場合、研究者の判断で、研究対象者に対して研究者から本研究における検査・測定方法の限界などを十分に説明した上で開示するが、何らかの利益が得られる可能性は低い。

研究対象者への予期される危険・不利益:

既に保存されている腫瘍組織検体を提出するため、基本的に通常の診療で検体採取を行う際に想定されるリスクの範囲を超えるものではない。血液20mLを採取することから「痛み」「血腫」および「神経損傷」のリスクが考えられる。

(6) 個人情報の保護の方法

研究事務局、登録事務局、データセンター、測定機関の間では、登録事務局より割り振られる登録番号を用いて情報および検体のやり取りを行うものとする。すなわち患者情報は匿名化(どの提供者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、対応表の作成等により加工又は管理されたものに限る)(以下「匿名化(対応表有)」という)される。登録番号と個々の患者との対応表は研究責任者または研究責任者が指名した管理者が厳重に保管・管理し、外部へ提供されることはない。研究対象者の同定や照会は登録時に発行される登録番号を用いて行われ、第三者が研究対象者を容易に識別できる情報がデータベースに登録されることはない。

3 試料・情報の種類、量、予定人数

| | | | | | |
|----|---|---|---|------|-----|
| 種類 | ① 血液 ② 腫瘍組織検体 ③ 臨床情報 年齢、性別、身長、体重、 PS(ECOG)、喫煙歴、初回 | 量 | ① 20mL ② パラフィン簿 切スライド標 本 :10 μ m 10枚、 | 予定人数 | 10名 |
|----|---|---|---|------|-----|

| | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|
| | 診断日、診断名、組織型、手術進行期分類、手術歴の有無、前治療歴と効果および転帰、予後（登録期間終了より1年および3年が経過した時点） | | 4 μ m 1枚 ③ EDCシステムを使用し症例報告書の該当ページに記載 | | |
|--|--|--|---|--|--|

4 共同研究機関の名称、共同研究者の職名、氏名、役割

| |
|-----------------------------------|
| 東海大学医学部附属病院（産婦人科 教授・三上幹男・研究代表者） |
| 愛知県がんセンター中央病院（婦人科 部長・水野美香・研究責任者） |
| 杏林大学医学部附属病院（産婦人科 教授・小林陽一・研究責任者） |
| 静岡県立静岡がんセンター（婦人科 部長・平嶋泰之・研究責任者） |
| 聖マリアンナ医科大学病院（産婦人科 教授・鈴木直・研究責任者） |
| 千葉県がんセンター（婦人科 部長・田中尚武・研究責任者） |
| 千葉大学医学部附属病院（生殖医学 教授・生水真紀夫・研究責任者） |
| 筑波大学附属病院（産婦人科 教授・佐藤豊実・研究責任者） |
| 国立病院機構東京医療センター（産婦人科 医長・山下博・研究責任者） |
| 東京大学医学部附属病院（女性診療科 准教授・織田克利・研究責任者） |
| 東北大学病院（婦人科 特命教授・新倉仁・研究責任者） |

5 研究者等の所属、職名、氏名、講習会受講年月日

（1）インフォームド・コンセントのための説明を行う研究者

| 所属 | 職名 | 氏名 | 講習会受講年月日 | |
|-------|------|--------|------------------|--|
| 産婦人科学 | 教授 | 藤原 寛行 | 平成 28 年 1 月 5 日 | |
| 産婦人科学 | 准教授 | 竹井 裕二 | 平成 28 年 7 月 2 日 | |
| 産婦人科学 | 講師 | 町田 静生 | 平成 28 年 7 月 2 日 | |
| 産婦人科学 | 学内講師 | 種市 明代 | 平成 28 年 2 月 8 日 | |
| 産婦人科学 | 助教 | 高橋 寿々代 | 平成 28 年 2 月 8 日 | |
| 産婦人科学 | 助教 | 高橋 詳史 | 平成 27 年 12 月 2 日 | |
| 産婦人科学 | 病院助教 | 有賀 治子 | 平成 28 年 7 月 19 日 | |
| 産婦人科学 | 病院助教 | 斎藤こよみ | 平成 28 年 5 月 20 日 | |
| 産婦人科学 | 病院助教 | 平嶋 洋斗 | 平成 28 年 2 月 8 日 | |
| 産婦人科学 | 病院助教 | 内田 真一郎 | 平成 28 年 5 月 20 日 | |
| 産婦人科学 | 病院助教 | 吉田 智香子 | 平成 28 年 7 月 27 日 | |
| 産婦人科学 | 病院助教 | 森澤 宏行 | 平成 28 年 3 月 24 日 | |
| 産婦人科学 | 大学院生 | 葭葉 貴弘 | 平成 28 年 5 月 20 日 | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
|--|--|--|--|--|

(2) インフォームド・コンセントの説明を行わない研究者

| 所属 | 職名 | 氏名 | 講習会受講年月日 | |
|------|----|------|------------------|--|
| 看護学部 | 教授 | 小原 泉 | 平成 28 年 5 月 20 日 | |
| | | | | |

6 インフォームド・コンセントのための手続及び方法

研究者から試料・情報提供者に対して説明文書を用いて説明し、同意を得られた場合は、同意書に署名又は記名・捺印をいただき受領する。

7 インフォームド・コンセントを受けるための説明文書及び同意文書

別紙のとおり

8 代諾者等を必要とする提供者の予定

研究対象者の病状や体調等によって、同意書に署名することが困難な場合には、代諾者が署名するものとする。代諾者としては、研究対象者の家族構成を勘案して選択する。

(研究対象者の配偶者、成人の子、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族またはそれらの親近者に準ずると考えられる者など)

9 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究は生殖細胞系列変異を扱わないため、遺伝情報は生じない。

遺伝子解析結果については、原則として研究対象者への開示は行わないものとする。但し、検査結果に有益な情報があると判断された場合、研究者の判断で、研究対象者に対して研究者から本研究における検査・測定方法の限界などを十分に説明した上で開示するものとする。

また、研究対象者から遺伝子情報の開示を求められた場合は、研究責任者（又は分担者）の判断で開示する。尚、次世代シーケンサーを用いて解析した遺伝子情報については、健康状態や病気を評価するための精度や確実性が十分ではないため、遺伝情報の開示は行わないものとする。

10 既存試料・情報の使用

本研究への参加に対する文書同意取得後、既存試料である腫瘍組織検体の提出、臨床情報の提供を行うものとする。

11 外部の機関から試料・情報の提供を受ける場合

本学は外部の機関から試料・情報の提供は受けない。

12 試料・情報を外部の機関に提供する場合又は研究の一部を委託する場合の必要性、外部機関の名称等及び匿名化の方法

(1) 必要性

- ① Droplet Digital PCR 法を用いて血液検体および腫瘍組織の遺伝子解析を行うため
- ② 次世代シーケンサーを用いて血液検体の遺伝子解析を行うため
- ③ 多施設の症例の臨床情報を収集するため
- ④ 研究の品質管理を目的にモニタリングを行うため

(2) 外部機関

(研究事務局・登録事務局・データセンター)

- ・株式会社エスアールエル・メディサーチ
〒163-1310 東京都新宿区西新宿 6-5-1

(測定機関)

- ・Droplet Digital PCR 法を用いた遺伝子解析
株式会社理研ジェネシス
〒141-0032 東京都品川区大崎 1-2-2 アートヴィレッジ大崎セントラルタワー8F

- ・次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析
株式会社エスアールエル
〒163-0409 東京都新宿区西新宿二丁目1番1号

(検体回収)

- ・株式会社エスアールエル・メディサーチ クライアントサポートセンター
〒163-1310 東京都新宿区西新宿 6-5-1

(モニタリング)

- ・株式会社あすも臨床薬理研究所
〒192-0081 東京都八王子市横山町25番6号

(3) 本学で行う匿名化の方法

本学の研究責任者の管理下で匿名化(対応表有)し、試料や情報の授受は登録事務局より割り振られた登録番号を用いて研究に使用する。

13 試料・情報の保存

(1) 研究遂行中の試料・情報の保管

本学

| | |
|----------------|--------------------|
| 保管責任者の所属・職名・氏名 | 産科婦人科学講座 学内講師 種市明代 |
|----------------|--------------------|

| | |
|------|---|
| 保管場所 | 情報：産婦人科研究室 |
| 保管方法 | <p>試料（血液検体および腫瘍組織）：回収までの間、産科婦人科実験室に一時保管される。</p> <p>情報（症例報告書）：Electronic Data Capture(EDC) システム上に保管される。アクセス権限が付与された研究者・研究協力者のみ参照できる。紙媒体の情報（同意書、対応表）は、産婦人科学教室内の施錠された保管庫に保管する。</p> |

外部機関

| | |
|----------------|--|
| 保管責任者の所属・職名・氏名 | <p>株式会社理研ジェネシス 医薬品開発支援室 齋藤 辰朗</p> <p>株式会社エスアールエル 検査部門 鶴巻 茂</p> <p>株式会社エスアールエル・メディサーチ 検体管理グループ 奥住郷史</p> |
| 保管場所 | <p>試料：株式会社理研ジェネシスおよび株式会社エスアールエル（本研究の測定機関）</p> <p>情報：株式会社エスアールエル・メディサーチ（本研究のデータセンター）</p> |
| 保管方法 | <p>試料：測定機関の規定に従って保管</p> <p>情報：データセンターのシステム規程に従って保管</p> |

（2）研究期間の終了後の試料・情報の保存

解析終了後の残検体は研究終了まで測定機関の施錠可能なフリーザー等で保存・保管される。研究期間終了後は研究責任者の指示に従い廃棄する。

データ（登録、調査票、検査結果等）は EDC システム内に保管され、データセンターのシステム規程に従い 10 年間は保管・保存する。なお、保管期間終了後にデータを廃棄する場合は、電子媒体で保管・保存されているものは消去し、書面で保管・保存されているものはシュレッターで細断するなど、個人情報特定できないように処理をした上で廃棄するものとする。

（3）試料・情報の提供に関する記録の作成・保存

授受を行う機関等の記録：

情報（年齢、性別、身長、体重、PS(ECOG)、喫煙歴、初回診断日、診断名、組織型、手術進行期分類、手術歴の有無、前治療歴と効果および転帰、予後（登録期間終了より 1 年および 3 年経過した時点）についてはデータセンターである「株式会社エスアールエル・メディサーチ」が管理する EDC システム内に匿名化したうえで登録する。

(研究事務局・登録事務局・データセンター)

・株式会社エスアールエル・メディサーチ

〒163-1310 東京都新宿区西新宿 6-5-1

検体管理グループ 奥住郷史

登録された情報はデータセンターのシステム規程に従い 10 年間は保管・保存する。

提供者の記録：

提供者の氏名、同意を受けている旨の記録については、同意書の保管をもって代用することとする。

記録の保存期間：本研究計画書を提供後 10 年間保管する。

14 遺伝情報の安全管理の方法

本研究は生殖細胞系列変異を扱わないため、遺伝情報は生じない。

遺伝子解析結果については、登録事務局により割り振られたこの登録番号を用いて情報のやり取りを行う。結果は主要評価項目（PIK3CA 遺伝子変異、AKT1 遺伝子変異および増幅、AKT2 遺伝子増幅）のみ Electronic Data Capture(EDC) システム上に保管され、アクセス権限が付与された研究者・研究協力者のみ参照できる。

15 研究終了後に他の研究を行う機関への試料・情報の提供

研究終了後に他の研究を行う機関に試料・情報を提供する予定はない。

16 試料・情報の廃棄方法及びその際の匿名化の方法

研究機関で匿名化（対応表有）された上で提供された試料については研究終了後、研究責任者の指示のもと測定機関において破棄するものとする。

電子媒体で保管・保存されている情報は消去し、書面で保管・保存されているものはシュレッダーで細断するなど、個人情報特定できないように処理をした上で廃棄するものとする。

17 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

遺伝カウンセリングの必要性はない。ただし患者本人がカウンセリングを希望した場合は自治医科大学附属病院遺伝カウンセリング室を紹介する。その場合の料金（自由診療で自費料金一回目 6,480 円、二回目以降 4,644 円）はカウンセリングを受ける患者本人が負担することになる。

18 研究資金の調達方法、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

(1) 研究資金の調達方法

本研究資金は大鵬薬品工業株式会社より提供される。大鵬薬品工業は株式会社エスアール・メディサーチと委受託契約を交わし、株式会社エスアール・メディサーチが本研究の実施事務局となる。

(2) 起こり得る利害の衝突

利益相反が発生する可能性があるため、研究責任者はその利益相反状況については本学の規程等に従い厳密に管理する。現時点では研究責任者の利益相反はない。

(3) 研究者等の関連組織との関わり

本学は株式会社エスアールエル・メディサーチとの間で取り交わした契約書に基づいて研究を実施する（研究費は 1 例あたり 70,000 円(税抜き)）。結果の解析に関しては研究代表者の依頼に応じて、その指示・監督のもと大鵬薬品工業株式会社が協力を行うことが可となっているが、本研究における結果の考察及び公表に関して大鵬薬品工業株式会社が関与することはない。