

「乳癌患者におけるトラスツズマブ療法の効果規定因子に関する研究」への参加のお願い

1. はじめに

私たちは、乳がんに対するよりよい治療法を開発していくため、「乳癌患者におけるトラスツズマブ療法の効果規定因子に関する研究」を計画いたしました。この説明書は、研究の目的や方法について患者さんのご理解をいただき、研究へ参加を検討していただくために作成したものです。お読みになってわからないことなどがありましたら、担当医または研究事務局に遠慮なくお尋ねください。

2. 研究の目的

ハーセプチンは、HER2 タンパクというがん細胞の表面にあるタンパク質に対する抗体であり、HER2 タンパクをたくさん発現している乳がん（これを過剰発現といいます）の治療薬として近年定着してきました。

しかしハーセプチンの効果は、かならずしも HER2 タンパクを過剰発現しているすべての方に得られるわけではありません。ハーセプチンは、基礎的な研究ではがん細胞の表面にある HER2 タンパクに結合し、免疫反応をおこしたり、がんの細胞増殖をうながす細胞内の情報伝達を遮断したりすることによって治療効果を発揮すると考えられていますが、どのような方に効果が出やすく、どのような方に効果がでにくいかということについてはまだ十分わかっていません。

今回の研究ではハーセプチンの働きを分子レベルで捉えることを目標としています。実際に、患者さんの免疫反応やがん細胞そのものを分子レベルで調べることによって、ハーセプチンに効く「がん」のタイプをより正確に予測できるようにしたいと思っています。これらの研究によって、ハーセプチンの効果や副作用に関わるメカニズムを見つけ出すことが出来れば、将来、患者さんがハーセプチンの治療を受ける前に、効果や副作用をより正確に予測できるようになると考えています。

3. 研究の方法

この研究ではこれからハーセプチン単独療法での治療を受ける患者さんと、ハーセプチンを含むまたは含まない術前化学療法を受ける患者さんを対象にしています。

ハーセプチン単独療法を受ける患者さんには、治療前に1回(15 ml)、治療後2回(1週間後と8週間後 各7ml)の採血をお願いします。治療前に治療方針を決定するための生検(組織を採取すること)を行った場合には、その生検の検体を研究目的に利用させていただきます。

術前化学療法を受ける患者さんについては、治療内容にハーセプチンを含む場合、抗がん剤治療前、ハーセプチン併用化学療法の投与1週後、8週後に、それぞれ15ml、7ml、7mlの採血をお願いします。ハーセプチンを含まない術前化学療法を受ける患者さんには、ハーセプチンを投与した患者さんと比較するため、ハーセプチンを投与される場合と同じタイミングで同じ量の採血をお願いします。また術前化学療法を行う方は、治療方針を決定するために太い針を用いて乳がん組織を採取します(針生検)が、その際に研究目的に2本余分に組織を採取することをお願いいたします。

ご提供いただいた血液からは、①ハーセプチンの免疫反応にかかわる血液中の酵素活性と、免疫に関わると考えられる蛋白の測定、②血液中単核球の遺伝子発現解析、④血液中単核球の抗体受容体部分の遺伝子解析、⑤血液中単核球のHER2遺伝子の遺伝子解析を行います。ご提供いただいた腫瘍組織からは、⑥乳がん細胞内の情報伝達経路に関連する蛋白の測定、これらの測定結果を実際のハーセプチンの治療効果と比較し、治療効果に関連する因子を検討します

4. 予測される不利益

ハーセプチン治療を受けられる患者さんに対しては3回の採血がありますが、通常の診療の採血と同時に行うようにいたします。採血によって健康状態が影響されることはありません。また生検を行う場合には、出血や痛みがある可能性はありますが、出血が健康へ与える影響はほとんどありませんし、痛みに対しては局所麻酔をしてなるべく苦痛がないよう配慮いたします。

患者さん自身の個人情報、病院内担当医師以外には知らされません。実際血液や生検のサンプルの測定や解析を行う研究者には、患者さんのお名前や病歴番号を数字などの記号にして検体を渡すため、患者さん個人を特定することはできません。また、測定は外部の測定機関によって行われること

もありますが、患者さんのお名前や臨床経過などの個人的な情報が外部に漏れることのないよう厳重に配慮いたします。

今回の研究において一部、正常細胞の遺伝子情報（DNA）を調べさせていただきます。しかし、この情報は研究途上の段階であり、得られる情報は治療効果などの関連性は必ずしも明らかではありません。またこの情報を開示することで患者さんご自身の権利利益を損なう可能性も考えられますので、個々の患者さんに対して遺伝情報を開示することはありません。

5. 研究成果の発表について

研究の結果はしかるべき医学雑誌あるいは学会において公表いたします。研究成果を公表するにあたって、あなたのお名前や個人を特定できるような情報が使用されることはありません。またこの研究はまだ初期の検討段階であり、この研究の結果をもって治療方法が変更されるということはありません。

6. 研究にかかる費用

この研究の費用は、厚生労働省の科学研究費によってまかなわれます。ハーセプチンなどの薬剤を含め治療にかかる費用は、通常の保険診療でおこなわれます。

7. 臨床試験の科学的・倫理的妥当性について

臨床試験の科学的倫理的妥当性についてこの臨床試験の計画内容について、人権と安全性に最大限の配慮を行うため、国立がんセンター倫理審査委員会において科学的および倫理的な側面が審議され、承認を受けています。

8. 研究への参加について

この研究へ参加されるかどうかは患者さまご自身の自由な気持ちでお決めください。研究に参加されなくても、今後の治療の内容や対応には影響しませんのでご安心ください。またいちど研究への同意をいただいた場合にも、いつでも同意を取り消すことができますので、担当医にお申し出ください。但し、同意の取り消しの要求があった場合、すでに結果が公表されている場合には、研究結果については破棄できないことをご容赦ください。

なお、この研究に関してわからない言葉や疑問がありましたら、担当医師に遠慮なくご質問ください。

研究責任者

国立がんセンター中央病院 内科 藤原康弘

研究事務局

国立がんセンター中央病院 内科 清水千佳子

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話番号 03-3542-2511 (代表)

施設責任者

国立病院機構四国がんセンター 乳腺科 青儀健二郎

〒790-0007 松山市堀之内 13

電話番号 089-932-1111 (内線 7521)

同意書

(患者様用)

独立行政法人国立病院機構
四国がんセンター
高嶋成光病院長 殿

患者様氏名 _____

臨床研究名：「乳癌患者におけるトラスツズマブ療法の効果規定因子に関する研究」

説明内容：

- 1. はじめに
- 2. 研究の目的
- 3. 研究の方法
- 4. 予測される不利益
- 5. 研究成果の発表について
- 6. 研究にかかる費用
- 7. 臨床試験の科学的・倫理的妥当性について
- 8. 研究への参加について

私は上記の臨床研究について、担当医より十分に説明を受け、理解いたしましたので、研究への参加に同意します。

同意日 年 月 日 本人署名 _____

上記研究について、私が説明し、研究参加に同意が得られたことを認めます。

説明日 年 月 日 担当医署名 _____

同意書

(カルテ保存用)

独立行政法人国立病院機構
四国がんセンター
高嶋成光病院長 殿

患者様氏名 _____

臨床研究名：「乳癌患者におけるトラスツズマブ療法の効果規定因子に関する研究」

説明内容：

- 1. はじめに
- 2. 研究の目的
- 3. 研究の方法
- 4. 予測される不利益
- 5. 研究成果の発表について
- 6. 研究にかかる費用
- 7. 臨床試験の科学的・倫理的妥当性について
- 8. 研究への参加について

私は上記の臨床研究について、担当医より十分に説明を受け、理解いたしましたので、研究への参加に同意します。

同意日 年 月 日 本人署名 _____

上記研究について、私が説明し、研究参加に同意が得られたことを認めます。

説明日 年 月 日 担当医署名 _____

同意書

(施設保存用)

独立行政法人国立病院機構

四国がんセンター

高嶋成光病院長 殿

患者様氏名 _____

臨床研究名：「乳癌患者におけるトラスツズマブ療法の効果規定因子に関する研究」

説明内容：

- 1. はじめに
- 2. 研究の目的
- 3. 研究の方法
- 4. 予測される不利益
- 5. 研究成果の発表について
- 6. 研究にかかる費用
- 7. 臨床試験の科学的・倫理的妥当性について
- 8. 研究への参加について

私は上記の臨床研究について、担当医より十分に説明を受け、理解いたしましたので、研究への参加に同意します。

同意日 年 月 日 本人署名 _____

上記研究について、私が説明し、研究参加に同意が得られたことを認めます。

説明日 年 月 日 担当医署名 _____

「乳癌患者におけるトラスツツマブ療法の効果規定因子に関する研究」への参加のお願い

1. はじめに

私たちは、乳がんに対するよりよい治療法を開発していくため、「乳癌患者におけるトラスツツマブ療法の効果規定因子に関する研究」を計画いたしました。この説明書は、研究の目的や方法について患者さまのご理解をいただき、研究へ参加を検討していただくために作成したものです。お読みになってわからないことなどがありましたら、担当医または研究事務局に遠慮なくお尋ねください。

2. 研究の目的

ハーセプチン（一般名：トラスツツマブ）は、HER2 タンパクというがん細胞の表面にあるタンパク質に対する抗体であり、HER2 タンパクをたくさん発現している乳がん（これを過剰発現といいます）の治療薬として近年定着してきました。

しかしハーセプチンの効果は、かならずしも HER2 タンパクを過剰発現しているすべての方に得られるわけではありません。ハーセプチンは、基礎的な研究ではがん細胞の表面にある HER2 タンパクに結合し、免疫反応をおこしたり、がんの細胞増殖をうながす細胞内の情報伝達を遮断したりすることによって治療効果を発揮すると考えられていますが、どのような方に効果が出やすく、どのような方に効果がでにくいかということについてはまだ十分わかっていません。

今回の研究ではハーセプチン単独療法で乳がんを治療する患者さまと、ハーセプチンを含むまたは含まない術前化学療法で行う患者様から採血させていただき、患者様における治療効果とハーセプチンの働きの関連を分子レベルで捉えることを目標としています。

実際に、患者さまの免疫反応やがん細胞そのものを分子レベルで調べることによって、ハーセプチンに効く「がん」のタイプをより正確に予測できるようにしたいと思っています。これらの研究によって、ハーセプチンの効果や副作用に関わるメカニズムを見つけ出すことが出来れば、将来、患者さ

まがハーセプチンの治療を受ける前に、効果や副作用をより正確に予測できるようにと考えています。

3. 研究の方法

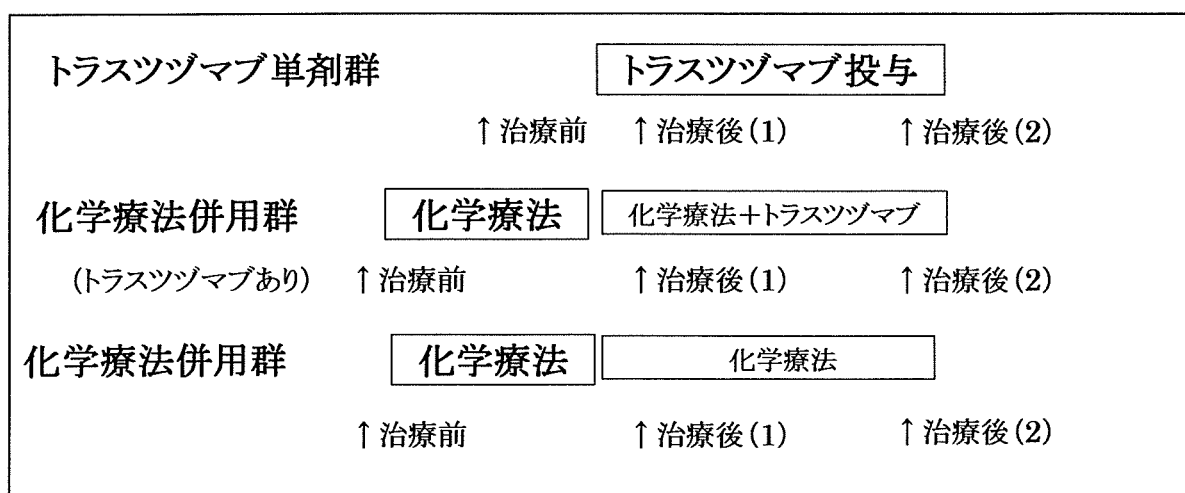
この研究ではこれからハーセプチン単独療法での治療を受ける患者さまと、ハーセプチンを含むまたは含まない術前化学療法を受ける患者さまを対象にしています。

ハーセプチン単独療法を受ける患者さまには、治療前に1回(15 ml)、治療後2回(1週間後と8週間後 各7ml)の採血をお願いします。治療前に治療方針を決定するための生検(組織を採取すること)を行った場合には、その生検の検体を研究目的に利用させていただきます。

術前化学療法を受ける患者さまについては、治療内容にハーセプチンを含む場合、抗がん剤治療前、ハーセプチン併用化学療法の投与1週後、8週後に、それぞれ15ml、7ml、7mlの採血をお願いします。ハーセプチンを含まない術前化学療法を受ける患者さまには、ハーセプチンを投与した患者さまと比較するため、ハーセプチンを投与される場合と同じタイミングで同じ量の採血をお願いします。また術前化学療法を行う方は、治療方針を決定するために太い針を用いて乳がん組織を採取します(針生検)が、その際に研究目的に2本余分に組織を採取することをお願いいたします。

ご提供いただいた血液からは、①ハーセプチンの免疫反応にかかわる血液中の酵素活性と、免疫に関わると考えられる蛋白の測定、②血液中単核球の遺伝子発現解析、④血液中単核球の抗体受容体部分の遺伝子解析、⑤血液中単核球のHER2遺伝子の遺伝子解析を行います。ご提供いただいた腫瘍組織からは、⑥乳がん細胞内の情報伝達経路に関連する蛋白の測定、これらの測定結果を実際のハーセプチンの治療効果と比較し、治療効果に関連する因子を検討します。

採血ポイント（単独群/併用群）



4. 予測される不利益

ハーセプチン治療を受けられる患者さまに対しては 3 回の採血がありますが、通常の診療の採血と同時に行うようにいたします。採血によって健康状態が影響されることはありません。また生検を行う場合には、出血や痛みがある可能性はありますが、出血が健康へ与える影響はほとんどありませんし、痛みに対しては局所麻酔をしてなるべく苦痛がないよう配慮いたします。またこの研究に参加されることにより患者さまご自身には個人的には利益はありませんが、前述のようにハーセプチンの治療を受ける前に、効果や副作用をより正確に予測できるようになり、今後の治療に役立つと考えています。また遺伝子や血液を分析する研究の結果として特許権など、ひいてはそれに基づく経済的利益が生じる可能性があります。これらの権利などは国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに帰属することとなります。

5. 個人情報保護について

患者さま自身の個人情報は、病院内担当医師以外には知らされません。実際血液や生検のサンプルの測定や解析を行う研究者には、患者さまのお名前や病歴番号を数字などの記号にして検体を渡すため、患者さま個人を特定することはできません。また、測定は外部の測定機関によって行われることもあります。また、患者さまのお名前や臨床経過などの個人的な情報が外部に漏れることのないよう厳重に配慮いたします。

今回の研究において一部、正常細胞の遺伝子情報（DNA）を調べさせていただきます。しかし、この情報は研究途上の段階であり、得られる情報

は治療効果などの関連性は必ずしも明らかではありませんが、それを明らかにするためにも検討する価値があると考えています。またこの情報を開示することで患者さまご自身の権利利益を損なう可能性も考えられますので、個々の患者さまに対して遺伝情報を開示することはありません。

6. 研究成果の発表について

研究の結果はしかるべき医学雑誌あるいは学会において公表いたします。研究成果を公表するにあたって、あなたのお名前や個人を特定できるような情報が使用されることはありません。またこの研究はまだ初期の検討段階であり、この研究の結果をもって治療方法が変更されるということはありません。

7. 研究にかかる費用

この研究の費用は、厚生労働省の科学研究費によってまかなわれます。ハーセプチンなどの薬剤を含め治療にかかる費用は、通常の保険診療でおこなわれます。

8. 臨床試験の科学的・倫理的妥当性について

臨床試験の科学的倫理的妥当性についてこの臨床試験の計画内容について、人権と安全性に最大限の配慮を行うため、国立がんセンター中央病院及び当四国がんセンターの倫理審査委員会において科学的および倫理的な側面が審議され、承認を受けています。

9. 研究への参加について

この研究へ参加されるかどうかは患者さまご自身の自由な気持ちでお決めください。研究に参加されなくても、今後の治療の内容や対応には影響しませんのでご安心ください。また一旦同意した場合でも、あなたが不利益を被ることはなく、いつでも同意を取り消すことができますので、担当医にお申し出ください。但し、同意の取り消しの要求があった場合、すでに結果が公表されている場合には、研究結果については破棄できないことをご容赦ください。

なお、この研究に関してわからない言葉や疑問がありましたら、担当医師に遠慮なくご質問ください。

研究責任者

国立がんセンター中央病院 内科 藤原康弘

研究事務局

国立がんセンター中央病院 内科 清水千佳子

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話番号 03-3542-2511 (代表)

施設責任者

国立病院機構四国がんセンター 乳腺科 青儀健二郎

〒791-0288 松山市南梅本町甲 160

電話番号 089-999-1111 (内線 7521)

(患者様用)

同意書

独立行政法人国立病院機構
四国がんセンター
高嶋成光病院長 殿

臨床研究名：「乳癌患者におけるトラスツツマブ療法の効果規定因子に関する研究」

説明内容：

- 1. はじめに
- 2. 研究の目的
- 3. 研究の方法
- 4. 予測される不利益
- 5. 個人情報の保護について
- 6. 研究成果の発表について
- 7. 研究にかかる費用
- 8. 臨床試験の科学的・倫理的妥当性について
- 9. 研究への参加について

私は上記の臨床研究について、担当医より十分に説明を受け、理解いたしましたので、研究への参加に同意します。

『患者本人』 同意日 年 月 日

本人署名 _____

上記研究について、私が説明し、研究参加に同意が得られたことを認めます。

『医師』 説明日 年 月 日

担当医署名 _____

同意書

独立行政法人国立病院機構
四国がんセンター
高嶋成光病院長 殿

臨床研究名：「乳癌患者におけるトラスツツマブ療法の効果規定因子に関する研究」

説明内容：

- 1. はじめに
- 2. 研究の目的
- 3. 研究の方法
- 4. 予測される不利益
- 5. 個人情報の保護について
- 6. 研究成果の発表について
- 7. 研究にかかる費用
- 8. 臨床試験の科学的・倫理的妥当性について
- 9. 研究への参加について

私は上記の臨床研究について、担当医より十分に説明を受け、理解いたしましたので、研究への参加に同意します。

『患者本人』 同意日 年 月 日

本人署名 _____

上記研究について、私が説明し、研究参加に同意が得られたことを認めます。

『医師』 説明日 年 月 日

担当医署名 _____

(施設保存用)

同意書

独立行政法人国立病院機構
四国がんセンター
高嶋成光病院長 殿

臨床研究名：「乳癌患者におけるトラスツツマブ療法の効果規定因子に関する研究」

説明内容：

- 1. はじめに
- 2. 研究の目的
- 3. 研究の方法
- 4. 予測される不利益
- 5. 個人情報の保護について
- 6. 研究成果の発表について
- 7. 研究にかかる費用
- 8. 臨床試験の科学的・倫理的妥当性について
- 9. 研究への参加について

私は上記の臨床研究について、担当医より十分に説明を受け、理解いたしましたので、研究への参加に同意します。

『患者本人』 同意日 年 月 日

本人署名 _____

上記研究について、私が説明し、研究参加に同意が得られたことを認めます。

『医師』 説明日 年 月 日

担当医署名 _____

(患者様用)

同意撤回書

独立行政法人国立病院機構
四国がんセンター
高嶋成光病院長 殿

臨床研究名：「乳癌患者におけるトラスツツマブ療法の効果規定因子に関する研究」

_____は上記研究への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

『患者本人』

同意撤回日： 年 月 日

本人署名： _____

『試験責任医師または分担医師』

確認日： 年 月 日

確認者署名： _____

(カルテ保存用)

同意撤回書

独立行政法人国立病院機構
四国がんセンター
高嶋成光病院長 殿

患者様氏名 _____

臨床研究名：「乳癌患者におけるトラスツツマブ療法の効果規定因子に関する研究」

_____は上記研究への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

『患者本人』

同意撤回日： 年 月 日

本人署名： _____

『試験責任医師または分担医師』

確認日： 年 月 日

確認者署名： _____

(施設保存用)

同意撤回書

独立行政法人国立病院機構

四国がんセンター

高嶋成光病院長 殿

患者様氏名 _____

臨床研究名：「乳癌患者におけるトラスツツマブ療法の効果規定因子に関する研究」

_____は上記研究への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

『患者本人』

同意撤回日： 年 月 日

本人署名： _____

『試験責任医師または分担医師』

確認日： 年 月 日

確認者署名： _____

HER2 陽性転移性乳癌患者におけるトラスツズマブ療法の効果規定因子に関する研究

分担研究者 井上 浩明 （株）東洋紡ジーンアナリシス 敦賀ラボラトリー部長

研究要旨

昨年から継続し、HER2遺伝子に関する 変異・一塩基多型(SNP)の測定系を確立すると共に薬剤応答の異なる細胞株(11株)を用いて、SNP解析を実施した。今年度は、エクソン領域中のSNP及び頻度の高いSNPを対象とした。

A. 研究目的

腫瘍組織のHER2遺伝子の変異及びSNPと薬剤応答の関連性を検討する為のHER2遺伝子のSNPの測定系の構築及び実試体(培養細胞)での測定系の確認を行い、検査に使用する基礎情報を得る。

B. 研究方法

HER2遺伝子のSNP測定系の構築

HER2遺伝子SNP測定系を構築する為、昨年度はHER2遺伝子の既知の全SNPを既存データベースから抽出し、各SNPが特異的に検出可能なプライマー、プローブ等の設計を行い、一部SNP(7ヶ所：アミノ酸置換のあり)について実施した。

今年度はエクソン領域及び比較的アレル頻度の高いSNP17ヶ所について測定系の構築及び11種の培養細胞由来のDNAを用いて解析を行い、測定系の有用性を確認した。

(倫理面への配慮)

培養細胞由来のDNAのみを利用するため、倫理面での問題はないと判断している。

C. 研究結果

1. 対象SNPの抽出

HER2遺伝子の既知SNP96箇所中昨年度検討したアミノ酸置換を伴うSNP7種以外でエクソン領域のSNP9種をデータベースより抽出した。またアレル頻度の高い(10%以上)SNP8種を抽出した。

2. 測定系の構築

特異的プライマーセットを用いてSNP部位を含む部位の増幅条件を検討・確定した。また増幅断片を用いてSNPの型判定を実施し、目的SNPが測定可能であることを確認した。

3. 培養細胞由来DNAを用いての測定系の確認。

11種の培養細胞由来DNAを用いてSNP17ヶ所のアレル頻度の解析を実施した。

回答率98%以上で各DNAで問題なくSNPを測定できることを確認した。

D. 考察

1. 発現しているHER2蛋白質の質的变化はエクソン中のアミノ酸置換を伴うSNPに因るが、今年度検討したSNPはアミノ酸変異を伴わない或はイントロンに位置するSNPであるため量的変化因になると思われる。エクソン領域中のSNP9ヶ所はアレルが確認されず薬剤応答性に関与していないと推測される。

2. イントロン領域中のSNP8ヶ所のうち6ヶ所SNPは挙動が一致しておりハプロタイプを形成していると思われる。

3. SNP解析の用いた11種の培養細胞は3群に分類され、各々の細胞に対する薬剤応答性の情報有していないが、関連性について検討を継続したい。

E. 結論

1. HER2遺伝子関連SNP17ヶ所について測定系を構築し、11種の培養細胞由来DNAの解析を実施したところ回答率98%以上であった。

2. エクソン領域のSNPにアレルは確認されなかった。

3. イントロン領域のSNPの幾つかはハプロタイプを形成していると推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takeda M, Arao T, Yokote H, Komatsu T, Yanagihara K, Sasaki H, Yamada Y, Tamura T, Fukuoka K, Kimura H, Saijo N, <u>Nishio K.</u>	AZD2171 shows potent antitumor activity against gastric cancer over-expressing FGFR2/KGFR.	Clin. Cancer Res.	in press		
Horiike A, Kimura H, <u>Nishio K.</u> , Ohyanagi F, Satoh Y, Okumura S, Ishikawa Y, Nakagawa K, Horai T, Nishio M.	Detection of epidermal growth factor receptor mutation in transbronchial needle aspirates of non-small cell lung cancer.	Chest	in press		
Sone T, Kasahara K, Kimura H, <u>Nishio K.</u> , Mizuguchi M, Nakatsumi Y, Shibata K, Waseda Y, Fujimura M, Nakao S.	Comparative analysis of epithelial growth factor receptor mutations and gene amplification as predictors of gefitinib efficacy in Japanese patients with non-small-cell lung cancer.	Cancer	in press		
Sekine I, <u>Nishio K.</u> , Tamura T, Saijo N.	A literature review of genes regulating the sensitivity of solid tumor cell lines to cytotoxic agents.	Jpn. J. Clin. Oncol.	in press		
<u>Shimizu C.</u> , Ando M, Kouno T, Katsumata N, <u>Fujiwara Y.</u>	Current trends and controversies over preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer.	Jpn. J. Clin. Oncol.	37	1-8	2007
Yonemori K, Katsumata N, Kaneko M, Uno H, Matsumoto K, Kouno T, <u>Shimizu C.</u> , Ando M, Takeuchi M, <u>Fujiwara Y.</u>	Prediction of response to repeat utilization of anthracycline in recurrent breast cancer patients previously administered anthracycline-containing chemotherapeutic regimens as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.	Breast Cancer Res. Treat.	Oct 25; Epub ahead of print		2006