

包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）構築研究（NEJSG 021A study）

ない一部を使用します。以前手術で切除した組織の場合は、その一部を使用します。

(3) 研究責任者の氏名、職名及び所属名

この研究は全国 100 施設以上が参加する研究です。

研究全体の責任者は

埼玉医科大学病院 呼吸器内科 萩原 弘一

埼玉医科大学国際医療センター 呼吸器内科 小林 国彦 です。

当施設での研究の責任者（施設研究代表者）は

各施設の研究代表者のお名前をお書き下さい です。

(4) 予想される研究結果

多数の遺伝子をまとめて測定可能な検査法ができれば、肺癌の患者さんそれぞれに効果のある薬剤を、効率的に推定することができるようになると考えられています。これから開発される肺癌治療薬を、有効に使うことができることを意味しています。肺癌治療薬の開発自体も促進される可能性があります。

□ 4. 希望により研究計画書を見ることができること

希望があれば、個人情報保護や研究の独創性の確保に支障を来さない範囲内で、この研究計画の内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も用意いたします。

□ 5. 試料等を提供した人にとって予想される危険及び不利益

提供いただく試料は、診断目的で採取する検体の一部ですので、この研究のために新たに加わる危険性は少ないと思われます。

この研究は、新しい検査法を確立することなので、すぐにあなたに直接利益となるような情報をもたらす可能性もありますが、検査として確立されるまでしばらく時間がかか

包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）構築研究（NEJSG 021A study）

と思います。この研究は、将来の患者さんの役にたてるために行う研究とお考え下さい。
もし、あなたが研究に参加されなくても、あなたが不利益を被ることはありません。

□ 6. 個人情報の保護の方法

(1)遺伝子解析結果は、患者情報として、医師法に従い厳重に管理されます。本研究計画の結果を論文として公表する際にもあなた個人の特が可能になるようにはいたしません。検査は専門の施設で行ないますが、専門施設に搬送する前にあなたの名前を記号に変え、名前が分からないようにして解析致します。

(2)試料またはそこから得られた遺伝情報を他の機関へ提供する可能性

あなたの試料は、あなたの試料は、遺伝子変異検査施設（現時点では埼玉医科大学国際医療センター）で解析し、遺伝子変異検査施設以外の施設に提供することはありません。主治医はあなたの検体があなたの検体であることを知っていますが、遺伝子解析を行なう施設へ送付する前に記号にするために、遺伝子解析を行なう施設では、あなたの名前は分かりません。

□ 7. 遺伝子解析結果の伝え方

この研究は、多くの方々の協力を得て、肺癌で遺伝子変異を検査する検査法を確立するための研究です。ご希望があれば、検査結果は主治医の先生からお伝え致しますが、あくまでも開発段階の検査システムによる結果であることをご承知置きください。

□ 8. 研究結果の公表

ご協力によって得られた結果は、個人が誰であるか分からないようにした上で、学会や学術雑誌、データベース上などで公に発表されることがあります。

包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）構築研究（NEJSG 021A study）

9. 研究から知的財産権が生じても試料等提供者には帰属しないこと.

遺伝子解析の結果として特許権などが生じる可能性があります，その権利は，大学や研究者等に属し，あなたには属しません．また，その特許権などにより経済的利益が生じる可能性があります，あなたはこれについても権利がありません．

10. 研究終了後の試料等の取扱の方針

提供いただいた試料は，再解析が必要となる場合に備え，試験統括医師所属施設にて厳重に保管します．研究期間終了後 5 年または結果の最終報告 3 年後に試料は焼却処分致します．

11. 解析に関する費用負担は無く，試料等の提供に対する報酬の支払いも無いこと

遺伝子解析は研究費によって行なわれますので，あなたが費用を負担することはありません．また，この研究への協力に対して，あなたへの報酬は支払われません．

12. 遺伝カウンセリングの利用

病気のことや遺伝子解析に関して，不安に思い相談したいことがある場合は，担当医にお申し付け下さい．

13. 問い合わせ，苦情の受付

この遺伝子解析研究についてのお問い合わせは，埼玉医科大学病院呼吸器内科 萩原 弘一までご連絡下さい．

平成 年 月 日

各施設の研究代表者の方の住所とお名前をお書き下さい

包括的遺伝子変異検査システム (MINtS) 構築研究 (NEJSG 021A study)

(説明医師)

印

同意書（患者さん用）

「包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）構築研究（NEJSG 021A study）」

遺伝子解析研究への協力についての同意書

貴施設の施設責任者のお名前をお書き下さい

私は遺伝子変異検出システム確立を目的とした研究：課題名「包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）構築研究（NEJ 021A study）」について、（説明者氏名）_____から説明文書を用いて説明を受け、その方法、危険性、分析結果のお知らせの方法等について十分理解しました。ついで、次の条件で研究に協力することに同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でチェックの印を付けてください。）

- 遺伝子について
- 研究の協力は任意で、協力しなくても不利益を受けないこと。同意の撤回も文書によって自由にできること
- 研究の目的と方法
- 希望により研究計画書を見ることができること
- 試料等提供者にとって予想される危険・不利益
- 個人情報の保護の方法
- 遺伝子解析結果の伝え方
- 研究結果の公表
- 研究から知的財産権が生じても試料等提供者には帰属しないこと。

- 研究終了後の試料等の取扱の方針
- 解析に関する費用負担は無く、試料等の提供に対する報酬の支払いも無いこと。
- 遺伝カウンセリングについて

1. 私は上記の項目のすべてのにチェックの印を記入した上で、私の試料が、遺伝子解析研究に使用されることに同意します。

(ご希望があれば、検査結果は主治医の先生からお伝え致します。ただし、あくまでも開発段階の検査システムによる結果であることをご承知置きください。次のいずれかのにチェックの印をご記入下さい。)

- 私は解析した遺伝子の情報提供を希望します。
- 私は解析した遺伝子の情報提供を希望しません。

平成 年 月 日

本人の署名又は記名・捺印 _____ 印

住所 _____

電話 _____

説明者の施設名・職名 _____

説明者の署名又は記名・捺印 _____ 印

同意撤回書（患者さん用）

「包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）構築研究（NEJSG 021A study）」

遺伝子解析研究への協力についての同意撤回書

貴施設の施設責任者のお名前をお書き下さい

私は、私は遺伝子変異検出システム確立を目的とした研究：「包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）構築研究（NEJSG 021A study）」への協力を同意いたしましたが、この度、同意を撤回しますので、速やかに対処お願いいたします。

本人署名又は記名・捺印 _____

平成 年 月 日

本人の氏名 _____

代諾者の氏名（代諾者の場合） _____

住所 _____

電話 _____

○同意を撤回される場合、本文書を施設研究代表者または同意書を提出した担当医にお渡しくださるか、あるいは次の住所に御郵送下さい。

〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

埼玉医科大学国際医療センター呼吸器内科

小林 国彦

修正書類の受理通知書

申請者 (研究実施責任者)
所属 大学病院呼吸器内科
萩原弘一 先生

申請番号 777 (遺伝子解析研究)
申請課題 「包括的遺伝子変異検査システム (MINIS) 構築研究」
申請者 : 萩原弘一 (大学病院呼吸器内科)

本研究は、第 228 回倫理委員会 (平成 26 年 11 月 11 日) に『承認』とされていたが、この度指摘事項に対応した回答書・修正書類が提出され、第 230 回埼玉医科大学倫理委員会 (平成 27 年 1 月 13 日) において受理した。

平成 27 年 1 月 30 日
埼玉医科大学倫理委員会
委員長 棚橋 紀夫



医薬基盤研究所によるプログラム進捗状況評価

差出人: 中谷 tnakatani@nibio.go.jp

件名: 厚労省科研費研究課題「高速シークエンサーを用いた包括的臨床遺伝子検査システムの構築」自己評価シートに関わるお願い

日付: 2014年12月26日 17:57

宛先: hagiwark@me.com

CC: 木下さん nkinoshita@nibio.go.jp, 中谷 知右 tnakatani@nibio.go.jp

埼玉医科大学

医学部 呼吸器内科学

教授 萩原 弘一 先生

いつもお世話になっております。先生の厚労省科研費H25年度採択課題である「高速シークエンサーを用いた包括的臨床遺伝子検査システムの構築」の担当プログラムオフィサーを拝命しております、医薬基盤研究所の中谷でございます。

本採択課題の自己評価シートをご送付くださり、誠にありがとうございます。一読致しましたが、シートの内容につきまして、誠に僭越ながら何点が確認致したい点がございまして、以下につきまして、ご回答賜りますようよろしくお願い申し上げます。

1. 本研究課題の位置づけについて

昨年のPMDAとの事前面談、本年2月のPMDAとの対面助言の記録を拝見致しますと、コンパニオン診断薬としての薬事承認のためには、診断薬とのキット化と製薬企業との共同開発による臨床試験が必要とされています。ここで言う臨床試験は、現実的には本研究課題後に実施することになるのではないかと拝察しております。本研究課題で実施される臨床研究は、製薬企業との共同開発として実施される予定ではございませんし、対面助言でのPMDAが指摘した種々の必要事項を十分に満足しているとは言いがたいように存じます。本研究課題における臨床研究後、その成果を基に製薬企業とコンパニオン診断薬を共同開発する、あるいは診断薬メーカーに開発を一任し、診断薬メーカーと製薬企業が共同開発するのが現実的に思えます。また研究計画書にあるロードマップには第3年度として前向き臨床性能試験の結果をもとに薬事承認申請、との記載がありますが、本研究課題の成果のみでPMDAから薬事承認を得るのは困難ということになります。そのような理解でよろしいでしょうか。

2. 自己評価シートについて

いくつか不明な点がございましたので、コメントを入れ、添付ファイルに認めましたのでご検討のほど、よろしくお願い申し上げます。

年末年始のお忙しい中誠に恐縮ですが、できましたら1月8日（木）中までを目処にご回答賜れば幸いです。誠に恐縮ではございますが、よろしくお願い申し上げます。

独立行政法人 医薬基盤研究所
研究振興部 プログラムオフィサー
薬学博士 中谷 知右
TEL:072-641-9803
FAX:072-641-9831
E-Mail: tnakatani@nibio.go.jp



平成 26 年度 厚生労働科学研究事業における採択研究課題に係る自己評価シート

評価シート記入日	平成 26 年 11 月 7 日	H26 実地調査	有・○無
研究課題名(課題番号)	高速シークエンサーを用いた包括的臨床遺伝子検査システムの構築 (H25-創薬-一般-011)		
研究事業予定期間	平成 23 年 9 月 2 日から平成 25 年 3 月 31 日まで (3 年計画の 2 年目)		
研究機関・部局・職名	埼玉医科大学・医学部・教授		
研究代表者名	萩原弘一	メールアドレス	hagiwark@me.com

【1. 研究期間終了時の到達目標】

肺癌で使用される分子標的薬を中心とした治療薬の効果・副作用を予測することのできる遺伝子変異・遺伝子多型を包括的に検索できる、高感度・高特異度の臨床検査を高速シークエンサーを用いて作成し、薬事承認に利用できる高品質の基礎データ、臨床データを収集する。

【2. 平成26年度研究計画と達成度】**1. DNA 検索部分の人工合成検体を用いた検討：**

肺癌関連遺伝子の検索は、DNA を用いて行うものと RNA を用いて行うものがあり、それぞれ別々に設計し、性能検査を行う必要がある。DNA 検索部分に関し、変異 DNA を全 DNA の 0.5% (全細胞中 1% の癌細胞を含む臨床検体を模している) 含む人工合成サンプル 5 種類 (EGFR 遺伝子 3 種類, KRAS 遺伝子 1 種類, BRAF 遺伝子 1 種類) を作成し、感度・特異度 0.99 を確保しながら検索可能か検討した。システムは良好に動作した (達成度: 100 %/ 100 %)

2. DNA 検索部分の臨床検体を用いた検討:

現在、日本の実臨床で EGFR 遺伝子変異測定に使用されている PNA-LNA PCR clamp 法によりすでに EGFR 遺伝子変異検査が行われた検体 96 検体に関し、本システム (MINtS) で検索を行った。ここで検索した検体は、実臨床で採取されたものであり、実際に行われている肺癌診療で採取できる検体を代表するものである。MINtS システムは感度・特異度 0.99 を確保しながら全検体を検出可能であった。EGFR 遺伝子変異結果は、PNA-LNA PCR clamp 法と一致した。(達成度: 100 %/ 100 %)

3. DNA 部分への BIM 生殖細胞系列多型の追加:

厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)「BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺がんの EGFR チロシキナーゼ阻害薬をボリノスタット併用で克服する研究」との共同研究で、BIM 多型検査を MINtS に組み込むことになった。これは、BIM 多型が EGFR 阻害薬の効果予測する因子であると報告されたためである。また、上記研究班の研究を後押しする効果もある。実際の臨床検体 48 例を検索し、良好に検索が行えることを確認した。(達成度: 100 %/ 100 %)

4. RNA 検索部分の手術検体による検討:

RNA は非常に分解しやすく、臨床検体から採取するには特別な注意が必要である。このため、RNA が安定に保存されている可能性の高い、外科切除肺癌組織凍結サンプル 100 例を用いて検討を行った。RNA が壊れていた 1 例を除き、内部コントロールは良好に働き、また、MINtS で検索予定の ALK 融合遺伝子、RET 融合遺伝子も良好に検出された。MINtS では、RNA の品質に関しての内部コントロールが置いてあるので、信頼度の高い検査が施行可能であることが分かった。(達成度: 100 %/ 100 %)

Nakatani 2014/12/26 17:11

コメント [1]: これは別紙記載の「非臨床細胞肺癌臨床検体からの多発癌関連遺伝子の検出研究」に該当するという点でよろしいでしょうか。

Nakatani 2014/12/26 17:15

コメント [2]: これも別紙記載の「非臨床細胞肺癌臨床検体からの多発癌関連遺伝子の検出研究」に含まれるのでしょうか。

Nakatani 2014/12/26 17:16

コメント [3]: これは別紙記載の「包括的遺伝子変異検査システム (MINtS システム) 構築研究」にあたるのでしょうか。

Nakatani 2014/12/26 17:17

コメント [4]: これも別紙記載の「包括的遺伝子変異検査システム (MINtS システム) 構築研究」にあたるのでしょうか。もしそうであれば、項目 4 の検討と一括した臨床研究として実施可能なのでしょうか。

5. RNA 検索部分の内科系検体による検討:

内科系で採取される検体から RNA を良好に検出するためには、検体採取手順を標準化し、RNA の分解を最小限にとどめる必要がある。このための手順書を作成し、MINtS にて検索を行う臨床研究を立案した。現在、埼玉医科大学国際医療センター、埼玉医科大学病院の IRB で承認を受け、現在埼玉医科大学全体の倫理委員会で審査中である。ここで承認された後、研究分担者所属施設の倫理委員会の承認を受け、RNA 検索部分の内科系検体による検討を開始する。IRB、倫理委員会が複数あるため、時間がかかっている (達成度: 50 %/ 100 %)

【3. 次年度以降の研究計画】

[H27 年度予定]

- 1) 「RNA 検索部分の内科系検体による検討」を施行する
- 2) 2. DNA 検索部分の臨床検体を用いた検討までの実施内容を論文化する(執筆中)
- 3) 5. RNA 検索部分の内科系検体による検討までの実施内容を論文化する

【4. 備考】

1. 平成 26 年度計画の変更点(研究事業費交付申請時の平成 26 年度研究計画からの変更点):

・変更点(1): 厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)「BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺がんの EGFR チロシンキナーゼ阻害薬をボリノスタット併用で克服する研究」との共同研究で、BIM 多型検査を MINtS に組み込むことになったこと。

2. 評価委員会コメントへの対応状況

「評価できる点」

(省略)

回答: 上記全てに関し、良い評価を頂き感謝致します。

「疑問点、改善すべき点その他助言等」

・複数のがん治療遺伝子診断薬はこれまで多くの開発がなされているが、実用化されたものは極めて少ない。有用性を示す基礎データは既に見つかっているのか。

回答: 現時点で、実用化されたものは無いと言って良いと思われれます。有用性があることはほぼ全研究者の共通の認識ですが、技術的な難しさが主として原因となって実用化されていません。われわれの研究は、技術的な部分を解決し、実用化を目指すものです。

・実用化に向けた測定装置を提供する企業、試薬類を製造する企業との連携を進める必要がある。

近日中に、イルミナジャパンと打ち合わせを行い、本システムを日本発の診断システムとして検討することになっています。

・今後、医療機器に該当するかを含め、PMDA とよく相談し、進めて欲しい。

近日中に薬事法改定が予定されていると伺っています。その結果を注視したいと考えます。

3. 企業との研究協力、共同研究の状況:

・高速シーケンサーを開発している日本イルミナ社より、実用化に向けて米国本社へ本システムを提案する旨、話を受けている。

4. その他:

・現在、2. DNA 検索部分の臨床検体を用いた検討までの実施内容の論文を執筆中である。

平成 26 年度 厚生労働科学研究事業における採択研究課題
臨床研究又は治験に係る自己評価シート

評価シート記入日	平成 26 年 11 月 7 日	H26 実地調査	有・○無
研究課題名(課題番号)	高速シークエンサーを用いた包括的臨床遺伝子検査システムの構築 (H25-創薬-一般-011)		
研究事業予定期間	平成 23 年 9 月 2 日から平成 25 年 3 月 31 日まで (3 年計画の 2 年目)		
研究機関・部局・職名	埼玉医科大学・医学部・教授		
研究代表者名	萩原弘一	メールアドレス	hagiwark@me.com

【1. 試験概要】

1) 試験名: 非小細胞肺癌臨床検体からの多種癌関連遺伝子の検出研究

2) 治験届

- 有 (治験届日:)
 無 (理由: 観察研究のため必要ない)

3) 試験の種類

- 臨床研究
 治験 (企業治験、医師主導治験)

4) 試験(予定)期間: 平成 23 年 10 月 ~ 平成 28 年 9 月5) 目標とする症例数: 500 例

6) 個々の症例の投与期間: _____ (日・週・月)

7) 個々の症例の観察期間: _____ (日・週・月)

【2. 実施状況】(※記入日時点で、既に実施されている場合に記載してください。)

1) 倫理審査委員会又は治験審査委員会の初回承認日: 平成 23 年 9 月 20 日2) 登録例数: 120 例3) 投与(処置)実施症例数: 96 例

4) 投与完了数: _____ 例

5) 最初の被験者の投与(処置)開始日: 平成 26 年 1 月 14 日

Nakatani 2014/12/26 17:23

コメント [5]: 研究計画書にある「すでに完成した DNA 検索部分による臨床性能試験」のことでしょうか。

Nakatani 2014/12/26 17:20

コメント [6]: 研究計画書にある「すでに完成した DNA 検索部分による臨床性能試験」であれば、平成 25 年度着手ではないかと思うのですが、平成 23 年から始まっている理由は何でしょうか。

Nakatani 2014/12/26 17:20

コメント [7]: 試験着手から 2 年以上経過していますが、ここまでかかった理由は何でしょうか。

【1. 試験概要】

1) 試験名: 包括的遺伝子変異検査システム(MINISシステム)構築研究

2) 治験届

有 (治験届日: _____)

無 (理由: 観察研究のため必要ない)

3) 試験の種類

臨床研究

治験 (企業治験、医師主導治験)

4) 試験 (予定) 期間: 平成 26 年 10 月 ~ 平成 36 年 9 月

5) 目標とする症例数: 3000 例

6) 個々の症例の投与期間: _____ (日・週・月)

7) 個々の症例の観察期間: _____ (日・週・月)

【2. 実施状況】(※記入日時点で、既に実施されている場合に記載してください。)

1) 倫理審査委員会又は治験審査委員会の初回承認日: 平成 26 年 10 月 6 日

2) 登録例数: 0 例

3) 投与 (処置) 実施症例数: 0 例

4) 投与完了数: 0 例

5) 最初の被験者の投与 (処置) 開始日: 平成 年 月 日

以上

Nakatani 2014/12/26 17:29

コメント [8]: これは研究計画書に記載のある「前向き臨床性能試験」に該当する、ということでしょうか。もしそうであれば、ロードマップでは第一年度(平成 25 年度)に着手し、第二年度(平成 26 年度)に完了するとなっておりますが、着手は遅れておりますし、本年度中の達成も非常に困難かと思えます。その場合、遅れた理由は何になりますでしょうか。

Nakatani 2014/12/26 17:42

コメント [9]: 前向き臨床性能試験であれば今年度完了予定ですので、遅れたとしても来年度完了予定ではないかと存じます。平成 36 年まで試験期間を取られている理由は何でしょうか。

Nakatani 2014/12/26 17:43

コメント [10]: 3000 例必要とされる根拠をご教示ください。

差出人: 中谷 tnakatani@nibio.go.jp

件名: Re: 厚労省科研費研究課題「高速シーケンサーを用いた包括的臨床遺伝子検査システムの構築」自己評価シートに関するお願い

日付: 2015年1月5日 16:57

宛先: 萩原 弘一 hagiwark@me.com

CC: 木下さん nkinoshita@nibio.go.jp, 中谷 知右 tnakatani@nibio.go.jp

埼玉医科大学

医学部 呼吸器内科学

教授 萩原 弘一 先生

新年明けましておめでとうございます。本年もどうぞよろしくお願い申し上げます。

昨年は年末の忙しい中自己評価シートに関する質問を致しまして誠に申し訳ございませんでした。大晦日にご回答賜り、あつくお礼申し上げますとともに、年の瀬にご対応をお願いしてしまい、大変恐縮しております。

さて、ご回答の内容を拝見致しましたところ、先生のご研究内容に対し大変理解が進みました。ただ、昨年度および今年度の自己評価シートの進捗状況の比較結果およびご回答いただいた内容から、特にスケジュール面につきまして、以下の点を確認致したく存じます。誠に申し訳ございませんが、よろしくご回答賜るようお願い申し上げます。

1. 「2. DNA検索部分の臨床検体を用いた検討」に関して

昨年度の自己評価シートの「4. 前臨床性能評価試験」の項では、「DNA部分（BRAFを除く）に関して、インフォームドコンセントの取れている臨床検体を100検体、後ろ向きに検討終了し、良好な結果が得られている。BRAFも追加し、年度末までに再施行する予定である。」と記載されています。今年度の自己評価シートでは「・・・EGFR遺伝子変異検査が行われた検体96検体に関し、本システム（MINiS）で検索を行った。・・・」と類似の記載があります。昨年度の100検体と今年度の96検体は別々の検体で、今年度はEGFR遺伝子変異に特化して性能試験を行った、ということになるのでしょうか。それとも両者は同一検体で、同一の検討内容に関する記載なのでしょうか。

2. 「4. RNA検索部分の手術検体による検討」に関して

手術検体を対象にRNA検索部分の検討をされておられます。手術検体での検討は大変重要かとは思いますが、本システムの最終目標は第5項の内科系検体による検査ではないかと拝察します。この手術検体による検討の位置づけは手術検体での本システムの性能確認以上に、内科系検体での検討の予備検討的な位置づけにあると理解致しましたが、それでよろしいでしょうか。

3. 前向き臨床性能試験のスケジュールに関して

H26年度研究計画書（交付申請書）に記載されたロードマップによりますと、前向き臨床性能試験は第一年度（平成25年度）にRNAシステム完成と同時に開始し、第二年度（平成26年度）に完了する、となっております。実際には、第5項の「RNA検索部分の内科系検体による検討」の完了をもってRNAシステム完成とし、その後前向き臨床性能試験としての臨床研究「包括的遺伝子変異検査システム（MINiSシステム）構築研究」をスタートさせ、平成27年度500例程度集積を目指す、ということでもよろしいでしょうか。その場合、当初のロードマップからは着手時期が2年、完了時期が1年程度遅れてしまいます。遅れの理由につきましては、平成26年度に新たに「DNA部分へのBIM生殖細胞系多型の追加」および「RNA検索部分の手術検体での検討」を行ったため、システム完成の時期が遅れ、結果として前向き臨床性能試験の着手が遅れた、と理解しましたが、それでよろしいでしょうか。

お忙しい中重なる照会となってしまい大変申し訳ございませんが、以上につきましてできれば1月9日（金）中までにご回答賜りましたら幸いです。何卒よろしくお願い申し上げます。

独立行政法人 医薬基盤研究所
研究振興部 プログラムオフィサー
薬学博士 中谷 知右
TEL:072-641-9803
FAX:072-641-9831
E-Mail: tnakatani@nibio.go.jp

差出人: 中谷 tnakatani@nibio.go.jp

件名: Re: 厚労省科研費研究課題「高速シークエンサーを用いた包括的臨床遺伝子検査システムの構築」自己評価シートに関わるお願い

日付: 2015年1月9日 17:33

宛先: 萩原 弘一 hagiwark@me.com

CC: 木下さん nkinoshita@nibio.go.jp, 中谷 知右 tnakatani@nibio.go.jp

埼玉医科大学
医学部 呼吸器内科学
教授 萩原 弘一 先生

貴信拝受致しました。年末年始に度重なる問い合わせとなり誠に申し訳ありませんでした。おかげ様で今回いただきましたご回答でほぼ状況理解できました。27年度実施予定の500例規模の前向き臨床性能試験につき、是非研究期間内で完遂されるようお祈り申し上げます。

なお、平成27年度研究計画書を拝見致しましたが、コンパニオン診断薬の承認申請には前向き臨床性能試験に加え、関係企業との共同開発が必要とのPMDAとの対面助言結果が、十分に反映されていないように感じられました。ロードマップ見直しに重要な結果ですので、今後の評価委員会等で進捗状況報告の機会がもしもございましたら、その点をまずは強調された方がよろしいかと存じます。以上誠に僭越ではございますが、コメントとさせていただきます。

自己評価シートに関するご依頼は今回をもって終了とさせていただきます。お忙しいところご協力誠にありがとうございました。今後ともよろしくご依頼申し上げます。

独立行政法人 医薬基盤研究所
研究振興部 プログラムオフィサー
薬学博士 中谷 知右
TEL:072-641-9803
FAX:072-641-9831
E-Mail: tnakatani@nibio.go.jp

-----Original Message----- From: 萩原 弘一

Sent: Friday, January 09, 2015 2:42 PM

To: 中谷

Subject: Re: 厚労省科研費研究課題「高速シークエンサーを用いた包括的臨床遺伝子検査システムの構築」自己評価シートに関わるお願い

中谷先生

ご連絡大変ありがとうございました。

1. 「2. DNA検索部分の臨床検体を用いた検討」に関して

昨年度の自己評価シートの「4. 前臨床性能評価試験」の項では、「DNA部分（BRAFを除く）に関して、インフォームドコンセントの取れている臨床検体を100検体、後ろ向きに検討終了し、良好な結果が得られている。BRAFも追加し、年度末までに再施行する予定である。」と記載されています。今年度の自己評価シートでは「・・・EGFR遺伝子変異検査が行われた検体96検体に関し、本システム（MINIS）で検索を行った。・・・」と類似の記載があります。昨年度の100検体と今年度の96検体は別々の検体で、今年度はEGFR遺伝子変異に特化して性能試験を行った、ということになるのでしょうか。それとも両者は同一検体で、同一の検討内容に関する記載なのでしょう。

記述の不統一をお詫び申し上げます。

昨年の自己評価シートでは「4. 前臨床性能評価試験」としてしまっておりますが、実際には臨床検体を使用しているので、すでに

「前臨床」とは言い難いと考えます。まず、ここを「DNA部分の後ろ向き臨床性能評価試験」訂正した方が良いと思われます。

今年度の96検体は、昨年度の100検体とだぶっております。使用している高速シークエンサーの標準的な同時解析検体数が96検体でしたので、論文上混乱を招かないよう、同一の検体セットから96検体を取り、BRAFを追加して再度施行したということになります。

2. 「4. RNA検索部分の手術検体による検討」に関して

手術検体を対象にRNA検索部分の検討をされておられます。手術検体での検討は大変重要かとは思いますが、本システムの最終目標は第5項の内科系検体による検査ではないかと拝察します。この手術検体による検討の位置づけは手術検体での本システムの性能確認以上に、内科系検体での検討の予備検討的な位置づけにあると理解致しましたが、それでよろしいでしょうか。

その通りです。外科的検体は検体量が多く取れるため、より容易に施行でき、また複数回施行できるため、予備的検討として行っています。

3. 前向き臨床性能試験のスケジュールに関して

H26年度研究計画書（交付申請書）に記載されたロードマップによりますと、前向き臨床性能試験は第一年度（平成25年度）にRNA

システム完成と同時に開始し、第二年度（平成26年度）に完了する、となっております。実際には、第5項の「RNA検索部分の内科系検体による検討」の完了をもってRNAシステム完成とし、その後前向き臨床性能試験としての臨床研究「包括的遺伝子変異検査システム（MINtSシステム）構築研究」をスタートさせ、平成27年度500例程度集積を目指す、ということによろしいでしょうか。その場合、当初のロードマップからは着手時期が2年、完了時期が1年程度遅れてしまいます。遅れの理由につきましては、平成26年度に新たに「DNA部分へのBIM生殖細胞系列多型の追加」および「RNA検索部分の手術検体での検討」を行ったため、システム完成の時期が遅れ、結果として前向き臨床性能試験の着手が遅れた、と理解しましたが、それによろしいでしょうか。

その通りです。御存知のように、薬事承認を目指した場合、できるだけ最終形態のシステムで試験を行っておかないと、承認は受けたが遺伝子数が少なすぎて使えない、という状況になりかねないと考えました。当時、RNA融合遺伝子の種類も増加しており、少々遅れてもより包括的なものを作成した方が良く判断致しました。

お忙しい中重なる照会となつてしまい大変申し訳ございませんが、以上につきましてできれば1月9日（金）中までにご回答賜りましたら幸いです。何卒よろしく願い申し上げます。

こちらこそよろしく願い申し上げます。
埼玉医科大学
萩原弘一

研究成果の刊行に関する一覧表

英文論文

萩原弘一

萩原弘一（研究代表者）

1. Yatabe Y, Kerr KM, Utomo A, Rajadurai P, Tran VK, Du X, Chou TY, Enriquez ML, Lee GK, Iqbal J, Shuangshoti S, Chung JH, Hagiwara K, Liang Z, Normanno N, Park K, Toyooka S, Tsai CM, Waring P, Zhang L, McCormack R, Ratcliffe M, Itoh Y, Sugeno M, Mok T. EGFR mutation testing practices within the Asia Pacific region: Results of a multicenter diagnostic survey. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014.
2. Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, Isobe H, Harada M, Ishii Y, Gemma A, Hagiwara K, Kobayashi K. Effectiveness of Gefitinib against Non-Small-Cell Lung Cancer with the Uncommon EGFR Mutations G719X and L861Q. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(2):189-94.
3. Hirama T, Minezaki S, Yamaguchi T, Kishi E, Kodama K, Egashira H, Kobayashi K, Nagata M, Ishii T, Nemoto M, Tanaka M, Fukunaga K, Kanazawa M, Hagiwara K. HIRA-TAN: a real-time PCR-based system for the rapid identification of causative agents in pneumonia. *Respiratory Medicine*. 2014;108(2):395-404.
4. Usui Y, Kaga A, Sakai F, Shiono A, Komiyama K, Hagiwara K, Kanazawa M. A cohort study of mortality predictors in patients with acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia. *BMJ Open*. 2013;3(7).
5. Takaku Y, Soma T, Nishihara F, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2013;161 Suppl 2:107-17.
- 6. Miyanaga A, Shimizu K, Noro R, Seike M, Kitamura K, Kosaihiira S, Minegishi Y, Shukuya T, Yoshimura A, Kawamoto M, Tsuchiya S, Hagiwara K, Soda M, Takeuchi K, Yamamoto N, Mano H, Ishikawa Y, Gemma A. Activity of EGFR-tyrosine kinase and ALK inhibitors for EML4-ALK-rearranged non-small-cell lung cancer harbored coexisting EGFR mutation. *BMC Cancer*. 2013;13:262.
7. Kobayashi K, Hagiwara K. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and personalized therapy in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *Target Oncol*. 2013;8(1):27-33.
8. Kawashima A, Suzuki T, Nishihara F, Kobayashi T, Takaku Y, Nakagome K, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Effect of formoterol on eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8-stimulated neutrophils. *International archives of allergy and immunology*. 2013;161 Suppl 2:10-5.
9. Kabata H, Satoh T, Kataoka M, Tamura Y, Ono T, Yamamoto M, Huqun, Hagiwara K, Fukuda K, Betsuyaku T, Asano K. Bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations, clinical phenotypes and outcomes of Japanese patients with sporadic or familial pulmonary hypertension. *Respirology*. 2013;18(7):1076-82.

10. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naive non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2013;24(1):54-9.
11. Hagiwara K, Kobayashi K. Importance of the cytological samples for the epidermal growth factor receptor gene mutation test for non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2013;104(3):291-7.
12. Daito H, Suzuki M, Shiihara J, Kilgore PE, Ohtomo H, Morimoto K, Ishida M, Kamigaki T, Oshitani H, Hashizume M, Endo W, Hagiwara K, Ariyoshi K, Okinaga S. Impact of the Tohoku earthquake and tsunami on pneumonia hospitalisations and mortality among adults in northern Miyagi, Japan: a multicentre observational study. *Thorax.* 2013;68(6):544-50.
13. Yamada N, Oizumi S, Asahina H, Shinagawa N, Kikuchi E, Kikuchi J, Sakakibara-Konishi J, Tanaka T, Kobayashi K, Hagiwara K, Nishimura M. The Peptide nucleic Acid-locked nucleic Acid polymerase chain reaction clamp-based test for epidermal growth factor receptor mutations in bronchoscopic cytological specimens of non-small cell lung cancer. *Oncology.* 2012;82(6):341-6.
14. Soda M, Isobe K, Inoue A, Maemondo M, Oizumi S, Fujita Y, Gemma A, Yamashita Y, Ueno T, Takeuchi K, Choi YL, Miyazawa H, Tanaka T, Hagiwara K, Mano H. A Prospective PCR-Based Screening for the EML4-ALK Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(20):5682-9.
15. Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, Isobe H, Harada M, Kinoshita I, Okinaga S, Kato T, Harada T, Gemma A, Saijo Y, Yokomizo Y, Morita S, Hagiwara K, Nukiwa T. Quality of Life with Gefitinib in Patients with EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Quality of Life Analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist.* 2012;17(6):863-70.
16. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, Morikawa N, Oizumi S, Tanaka T, Isobe H, Kudoh S, Hagiwara K, Nukiwa T, Gemma A. First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2012;7(9):1417-22.
- 17. Kim ST, Jung HY, Sung JS, Jo UH, Tanaka T, Hagiwara K, Park KH, Shin SW, Kim JS, Kim YH. Can Serum be Used for Analyzing the EGFR Mutation Status in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer? *American Journal of Clinical Oncology.* 2012;36:57-63.
18. Ishii T, Hagiwara K, Kamio K, Ikeda S, Arai T, Mieno MN, Kumasaka T, Muramatsu M, Sawabe M, Gemma A, Kida K. Involvement of surfactant protein D in emphysema revealed by genetic association study. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(2):230-5.
19. Ishii T, Hagiwara K, Ikeda S, Arai T, Mieno MN, Kumasaka T, Muramatsu M, Sawabe M, Gemma A, Kida K. Association Between Genetic Variations In Surfactant Protein D and Emphysema, Interstitial Pneumonia, and Lung Cancer in a Japanese Population. *COPD.* 2012;9:409-16.