

西暦 2022 年 4 月 14 日

2013 年 2 月～2019 年 8 月に実施した「RET 融合遺伝子等の低頻度の遺伝子変化陽性肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究」にご参加していただいた患者さん及びご家族の方へのお知らせ

当院では、以下の臨床研究を実施しております。この研究は、2013 年 2 月から実施している「RET 融合遺伝子等の低頻度の遺伝子変化陽性肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究」において、二次利用の同意を得られた患者さんの全ての研究データ・残余検体を引き継ぎ、この研究の中で継続して追跡調査、解析を行います。二次利用の同意を得られた患者さんの全ての研究データ・残余検体を引き継ぎに関しては、対象となる患者さんのお一人おひとりから直接同意を得るのではなく、研究内容の情報を公開するとともに、参加拒否の機会を保障することとしております。この研究に関するお問い合わせ、また、ご自身の生体試料及び診療情報が利用されることを了解されない場合は、以下の問い合わせ先にご連絡ください。利用の拒否を申し出られても何ら不利益を被ることはありません。

1. 研究課題名

アジア人の非小細胞肺癌における個別化医療の確立を目指した、遺伝子スクリーニングとモニタリングのための多施設共同前向き観察研究 ver. 3. 1:
Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Asia (LC-SCRUM-Asia)

2. 研究期間 西暦 2020 年 2 月 4 日～西暦 2025 年 2 月 28 日

3. 研究機関 産業医科大学医学部第 2 外科学
産業医科大学医学部呼吸器内科学

4. 実施責任者 産業医科大学医学部第 2 外科学 助教 金山雅俊

5. 研究の目的と意義

[目的]

本研究は、国立がん研究センター東病院 呼吸器内科長 後藤 功一を研究代表者とする多施設共同研究です。がん細胞で異常を起こしている遺伝子のうち、がん細胞の発生や増殖に強く関わっている遺伝子をドライバー遺伝子といいます。肺がんでは様々なドライバー遺伝子が見つっていますが、EGFR 遺伝子変異、KRAS 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子以外の多くのドライバー遺伝子の頻度は非常に低く、非小細胞肺がんの 1%以下です。このため、これら低頻度のドライバー遺伝子が陽性の肺がんに関するまとまった報告は少数しかありません。今後は、このような希少頻度の肺がん患者

さんの性別、年齢、喫煙歴など臨床背景に関する特徴や、様々な治療法による効果、予後について検討するとともに、それぞれの肺がんの組織や細胞を顕微鏡で観察し、どのような特徴を持つ肺がんなのかを調べていきます。また、その遺伝子を解析し、その他の様々な遺伝子がどのような状況になっているのかなど、詳しい臨床的、病理学的、遺伝子学的特徴を明らかにして、原因や有効な治療法を開発していく必要があります。

この研究は、日本及びアジアの病院が参加する肺がんの遺伝子スクリーニングネットワークである LC-SCRUM-Asia（エルシー・スクラム・アジア）で行われます。LC-SCRUM-Asia では、日本及びアジア各国の肺がん患者さんを対象として、肺がんの組織、細胞の遺伝子解析を行い、様々な遺伝子異常を有する肺がんを見つけて、その臨床的、病理学的、遺伝子学的特徴を明らかにするとともに、新しい診断薬や治療薬の開発を手助けする研究を行っています。発生頻度が低い遺伝子異常を持つ肺がんを見つけ出すためには、少数の病院でスクリーニングを行っていても、発見は困難であるため、LC-SCRUM-Asia のような大規模な組織で遺伝子解析を行う必要があります。

この研究では、低頻度の遺伝子異常をもつ肺がんを日本及びアジア各国で見つけ出し、その特徴を明らかにすることを目的としています。また、この研究で得られた遺伝子解析の結果や、遺伝子異常が陽性の肺がんの臨床的、病理学的、遺伝子学的特徴に関する情報を、この研究に参加する病院や診断薬及び治療薬の開発を行っている企業に提供することで、診断薬及び治療薬に関する研究を推進し、それぞれの患者さんに最適な医療の発展へ貢献していくこと、さらには、我が国のデータ、LC-SCRUM-Asia に参加する東アジア各国のデータ、及び中国で実施している肺癌遺伝子スクリーニング（LC-IRICA-China）のデータを全て統合し、東アジアにおける大規模肺癌臨床ゲノム統合データベースを構築することを目的としています。

[意義]

肺がんの組織、細胞の遺伝子解析を行い、様々な遺伝子異常を有する肺がんを見つけて、その臨床的、病理学的、遺伝子学的特徴を明らかにするとともに、新しい診断薬や治療薬の開発を手助けします。

6. 研究の方法

この研究は、肺がんの遺伝子解析を行って何らかの遺伝子異常が見つかった場合に、その遺伝子異常に対する治療の臨床試験へ参加する希望がある方を対象としています。ただし、この臨床研究への参加を強制するものではなく、例え登録前に臨床研究への参加を希望したとしても、遺伝子解析の結果によって、あるいはあなたの意思、身体の状態、治療経過など様々な理由によって、臨床試験への参加の意思を取り下げることが可能です。

あなたがこの研究に参加した場合には、提出されているあなたの検体は、サーモフィッシュャー社が開発したオンコマイン・コンプリヘンシブアッセイ（OCA）提出された

あなたの検体は、サーモフィッシャー社が開発したオンコマイン・コンプリヘンシブアッセイ (OCA) を用いて約 160 種類の遺伝子の異常を、オンコマイン・プレジジョンアッセイを用いて 50 種類の遺伝子の異常を、またオンコマイン・ミュレーション・ロード・リサーチ・アッセイ (OMLA) を用いて遺伝子異常の数を調べます。また、あなたの肺がんの組織型が扁平上皮がん以外の非小細胞がんである場合には、アモイ・ディーエックス社が開発した定量PCR検査であるアモイ 9-1 キットを用いて EGFR、ALK、ROS1、RET、MET、HER2、BRAF、KRAS、NTRK1-3 の計 11 遺伝子の異常を調べます。更に、OCA 検査やアモイ 9-1 キットで RET 融合遺伝子、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、BRAF 遺伝子変異が検出された時には、別の検査方法（免疫染色法、RT-PCR 検査、FISH 検査、別の遺伝子解析法など）でその結果を確認します。一方、扁平上皮がん以外の非小細胞がん、アモイ 9-1 キットの 11 遺伝子、または OCA で報告された 20 遺伝子の中で遺伝子異常が認められなかった場合は、上記の遺伝子解析をした後に十分な検体が残っている場合に限り、全 RNA シーケンス解析を行います。この解析では、あなたの検体から抽出した RNA を用いて、がん細胞で起こっている遺伝子の異常や遺伝子の発現を網羅的に調べます。特にあなたの肺がんを顕微鏡で見た時に粘液産生型腺癌という成分が含まれている場合には、NRG1 融合遺伝子という稀な遺伝子異常の有無を調べるために、可能な範囲でこの解析を行います。この解析で得られた結果は、肺がんの発症に関連しているかどうか、肺がんの治療の標的になるかどうか、まだ分かっていないものが多く含まれるため、原則、担当医には報告しません。ただし、得られた結果が、あなたの治療にとって有益な情報の可能性がある、あるいは薬剤の臨床試験の対象になる、と研究代表者が判断した場合には、研究事務局から担当医にその結果を報告します。

全 RNA シーケンス解析を含め、この研究で実施した遺伝子解析の結果、これまで未知の新しい遺伝子異常が見つかった場合、本研究及び「RET 遺伝子変化陽性肺癌の研究」において、検体の二次利用について同意が得られている患者さんについて、追加で PCR 法、RT-PCR 法、IHC 法、FISH 法、ダイレクトシーケンス法、NGS 法などの適切な遺伝子解析を行い、がん細胞で起こっている遺伝子の異常や遺伝子の発現、頻度など、臨床的特徴を調べます。

ただし、遺伝子解析のために十分な量の検体がなかった場合には、これらの検査の全て、あるいは一部ができない場合もあります。また、これらの遺伝子解析については、対象となる遺伝子の種類（数種類～数百種類まで様々です）、実施する患者さん数、検査期間が、研究の進行に伴い随時変更になるため、全ての患者さんに常に行われる訳ではありません。遺伝子解析の最新の実施状況に関しては、国立がん研究センター SCRUM-Japan のホームページ (<http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/index.html>) に随時掲載されますので、ご確認下さい。遺伝子解析後の残りの検体については凍結保存し、2 次利用に同意をいただいた患者さんに限り、さらなる研究で利用できるように保存します。

全ての遺伝子解析の結果は担当医へ報告されます。ただし、OCA 検査で調べた約 160

種類の遺伝子のうち、結果が報告されるのは、遺伝子解析の実施状況にも因りますが、これまでに肺がんで治療薬との関係が報告されている 20 種類の遺伝子（RET、ALK、ROS1、AKT1、BRAF、ERBB2、HRAS、KRAS、NRAS、PIK3CA、FGFR1-4、MET、EGFR、NTRK1-3、NRG1）だけです。他の全ての遺伝子の解析結果も開示することが可能ですので、結果を知りたい場合には、担当医と相談して下さい。遺伝子解析の結果は、アモイ 9-1 キットと OPA は 1~2 週間後、OCA 及び OMLA は 3~5 週間後に担当医へ報告されます。

7. 個人情報の取り扱い

この研究に参加すると、あなたの臨床情報が当院からこの研究のデータベースへ登録されます。株式会社アクセライズ・サイト（東京都千代田区神田小川町一丁目 11 番地）という会社から臨床研究コーディネーター（CRC）という臨床研究を支援する専門の人が派遣され、あなたの臨床情報の登録に関してサポートを行います。あなたから提供された全ての臨床情報および検体は、あなたの名前ではなく、個人を容易に特定できないようにつけられた番号（症例登録番号）を用いて管理されます。登録された臨床情報や遺伝子情報を含んだデータは、研究事務局と、データの保管や管理などデータセンターの業務を委託する株式会社プレミア（PREMIA）という会社（東京都港区海岸 1-2-3 汐留芝離宮ビルディング 21 階）の厳重な管理の下で国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 トランスレーショナルリサーチ推進部 バイオバンク・トランスレーショナルリサーチ支援室及び、国立がん研究センター東病院呼吸器内科に設置されたデータセンターで保管されます。保管期間は研究終了後 10 年間で、保管状況は定期的に専属の職員が確認します。これらのデータを破棄する場合も、症例登録番号のまま破棄されます。

各医療機関、研究事務局、およびデータセンターでは、これらの情報が外部に漏れないように、また、この研究の目的以外に使われないように、最大の努力をします。この研究にご参加頂ける場合は、これらの個人情報の取り扱いについてご了承下さい。

この研究の進捗（登録）状況や、研究の中で得られた遺伝子解析の結果と臨床情報を結びつけたデータは、SCRUM-Japan へ参加する企業（関係会社も含む）へ提供されます。また、研究に参加している医療機関にも提供されます。これらのデータは国立がん研究センターで匿名化され、提供先の安全管理措置を契約等で規定した上で提供されます。今後、この研究が適切に行われているかどうかを第三者の立場で確認するために、担当者が、あなたのカルテやその他の診療記録などを拝見することがあります。このような場合でも、担当者には守秘義務があり、あなたの個人情報は守られます。また、研究で得られたデータを、この研究の目的以外で使用することはありません。残余した検体と収集された臨床情報の 2 次的な研究利用については同意をいただいた方に限り、新たな研究計画書を作成し、本学臨床研究審査委員会の承認を受けた上で行います。

もし、あなたから得られた臨床情報および検体の破棄を希望される場合は、担当医までご連絡下さい。ご希望に添って、全ての臨床情報および検体を完全に破棄します。

廃棄する際には研究実施責任者と研究実施分担者の管理の下、完全に匿名化したことを確認し、個人情報外部に漏れないように対処させていただきます。

*本研究で利用される臨床情報は下記の通りです。

診療施設名、年齢、生年月、性別、喫煙歴、同意取得日、提出検体の種類・採取日・採取方法・採取部位、肺がんの組織型、全身状態、臨床病期、病変の部位、治療経過、治療効果、予後など

8. 問い合わせ先

〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1

産業医科大学医学部第2外科学 助教 金山雅俊 TEL 093-691-7442

9. その他

この研究に伴う謝礼はありません。この研究の参加による直接的な利益はありません。

本研究にかかる費用は、解析内容に応じ、日本医療研究開発機構（AMED）研究費、SCRUM-Japan 参加企業、Amoy 9-in-1 kit 追加スクリーニングプロジェクト参加企業（アムジェン株式会社、Haihe Biopharma Co., Ltd.、Turning Point Therapeutics, Inc.、武田薬品工業株式会社、ベーリンガーインゲルハイム株式会社、Spectrum Pharmaceuticals, Inc.、イーライリリー株式会社、ヤンセンファーマ株式会社）、理研ジェネシス、株式会社 PREMIA 社、Merus 社、Thermo Fisher 社が負担します。本学は一切の利益相反はなく、産業医科大学利益相反委員会の承認を得ており、公正性を保ちます。