「ALK 遺伝子異常を有する希少がんに対するアレクチニブの医師主導治験」に附随するバイオマーカーの探索研究

1．研究の対象：

「ALK 遺伝子異常を有する希少がんに対するアレクチニブの医師主導治験」に参加され、検体の二次利用に同意された方を対象としています。

2．研究目的・方法：

1990年代から、がん細胞の増殖・浸潤・転移のメカニズムが分子レベルで次第に明らかにされ、従来用いられてきた細胞傷害性の抗がん剤に加えて、特定のタンパク質を阻害することで抗腫瘍効果が期待される分子標的薬が数多く創薬され、今後その傾向は加速することが予想されています。抗がん剤の治療効果を左右するがん細胞の性質は、がん細胞に蓄積する遺伝子変異（変異・増幅・融合など）が一因であると考えられています。そして、それらの影響は、変異遺伝子産物を標的とする分子標的薬において特に顕著です。例えば、ALK（Anaplastic lymphoma kinase）融合遺伝子を有する肺がんにおいてはクリゾチニブやアレクチニブなどのALKキナーゼ阻害薬（承認薬）が良く効くこと、また、ALK融合遺伝子上に生じる二次変異がその薬剤耐性のメカニズムとなることが明らかにされています。そして、耐性を克服できる次世代のALKキナーゼ阻害薬は、更なる治療効果の増大をもたらし、患者さんの予後を改善させると期待されています。

一方、重要なこととして、ALK遺伝子の融合や増幅、活性化変異は、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍や神経芽腫など、肺がん以外の希少がんでも生じていることが知られていますが、その薬剤の効果や治療抵抗性を規定する分子マーカーは明らかにされておりません。そこでアレクチニブ単剤療法を受けたALK遺伝子異常を有するがん患者さんの治療前後の腫瘍組織や血液中を循環するがん細胞や核酸（Circulating Tumor Cell／Circulating Tumor DNA ・RNA）を解析し、アレクチニブ治療効果を規定する治療効果予測因子を同定する目的で本研究計画を立案いたしました。

患者さんの検体を使用することで、抗がん剤治療の前後におけるがん細胞の遺伝子解析を行うことができ、臨床における治療効果予測因子の解明や、新たな治療法の開発へとつなげることができます。

すでに実施中の医師主導治験「ALK 遺伝子異常を有する希少がんに対するアレクチニブの医師主導治験」においては、アレクチニブというALKキナーゼ阻害薬のALK遺伝子異常を有する希少がん患者に対する有効性と安全性を調べています。この研究に参加した方の残余検体や新たに採取される血液検体を用いた付随研究として、参加した方のがん組織や末梢血および血液中を循環するがん細胞の解析を行い、臨床におけるアレクチニブの治療効果予測因子を探索すること、また本解析結果を基盤とした新たな治療法の開発を目標とします。

本研究で用いる試料は、医師主導治験「ALK 遺伝子異常を有する希少がんに対するアレクチニブの医師主導治験」に対して同意をし、さらに本研究のために検体の利用や新

たな検体の採取に同意された患者さんを対象とします（別途説明同意文書あり）。そのため、既に収集している検体を利用する場合と、新たに採取した検体を利用する場合があります。新たに採取される場合は通常の診療で行われる採取手法で行われるため、通常診療で行う生検検査や採血同様に、出血、痛み、感染などが起こる可能性があります。

本研究では約36名の患者さんを解析する予定です。この研究は中外製薬株式会社から資金の提供を受けて実施されます。研究責任者は国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野分野長の河野隆志です。この研究は、研究許可日から7年間の予定です（本体医師主導治験の治験実施期間が延長された場合は、その期間に準じる。）。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

医師主導治験「ALK 遺伝子異常を有する希少がんに対するアレクチニブの医師主導治験」に同意され、検体提供についての同意のもとで収集された検体（手術や生検にて得た既存の腫瘍組織の残余検体、既存の採血の残余血液、新たに採取した腫瘍組織検体、新たに採取した血液検体）を用います。本研究専用に別途割り当てられた登録番号を用いて管理しますので、研究の結果が公表される場合でもいかなる個人情報も院外に出ることはありません。病歴や治療歴、副作用の発生状況といった情報は使用する可能性があります。患者さんからのご希望があれば、その方の臨床データや検体は研究に利用しないように配慮いたします。また、本研究では検体の残りは個人情報が分からないようにして厳重に保管されます。

4. 外部への試料・情報の提供・公表

京都大学から国立がん研究センター研究所には「ALK 遺伝子異常を有する希少がんに対するアレクチニブの医師主導治験」であなたに付与された登録番号を用いて検体と臨床情報を提供します。国立がん研究センター研究所では外部への試料・情報の提供は予定しておりませんが、もしそのような場合には特定の関係者以外が開けないようなパスワードで保護し、対応表は当センターの研究責任者が保管・管理します。また、公共データベース（https://biosciencedbc.jp/やhttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/など）で個人が特定できないような形で公開することがあります。

研究の解析結果などの公表は学会・論文発表で行い、論文は英または和文誌に投稿します。

5. 利用または提供を開始する予定日

研究機関の長の実施許可日以降

6. 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称

国立がん研究センター研究所　ゲノム生物学研究分野　分野長　河野 隆志

7. 利益相反について

この研究は中外製薬株式会社から資金の提供を受けて実施されます。利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学利益相反審査委員会」において適切に審査をしています。

8. 研究期間について

この研究は、研究許可日から 2028年9月20日までの予定です。

9. 研究組織

国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野 分野長 河野 隆志

国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 医師 後藤 悌

京都大学医学部附属病院 リアルワールドデータ研究開発講座 医師 松本 繁巳

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 医師 土橋 賢司

北海道大学病院 腫瘍内科 医師 木下 一郎

中外製薬株式会社 オンコロジーライフサイクルマネジメント部長 大友 俊彦

10. 問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて、患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。この場合も患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先:

＜研究事務局＞
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
国立がん研究センター研究所　細胞情報学分野主任研究員　高阪　真路
TEL: 03-3542-2511 (3923)

＜研究代表者・当センター責任者＞
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
国立がん研究センター研究所　ゲノム生物学研究分野　分野長　河野 隆志
TEL: 03-3542-2511 (3879)

＜本学における研究責任者＞
京都大学医学部附属病院　リアルワールドデータ研究開発講座　松本 繁巳
TEL: 075-751-4349

＜本学における連絡先＞
京都大学医学部附属病院　臨床研究相談窓口
TEL: 075-751-4748
E-mail: ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp