乳癌の原発部位から転移再発部位における

HER2 発現のダイナミクスを検討する多機関共同後向きコホート研究

別称「HER2 PRIME（ハーツープライム）研究」について

１）はじめに

当科ではより良い乳癌診療を目指した臨床研究を行なっています。この度、公益財団法人がん集学的治療研究財団（以下、がん集学財団）が計画した「乳癌の原発部位から転移再発部位における HER2 発現のダイナミクスを検討する多機関共同後向きコホート研究」に参加することになりました。本研究は、別称として HER2 PRIME（ハーツープライム）研究と言いますが、日本医科大学中央倫理委員会での審議並びに承認を受けて、また当院の院長（門脇 孝）の許可を経て、厚生労働省が定める倫理指針並びに法令を遵守して行うものです。皆様へより良い医療を提供するための研究ですから、是非ご協力をいただきたくお願い申し上げます。なお、この研究への参加を希望されない場合、一旦参加に同意したが途中で参加を取りやめる場合、研究の内容についてご不明な点がある場合は下にあります問い合わせ先へご連絡をください。

２）HER2 PRIME 研究とは？

HER2（ハーツー）とはヒト上皮増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2）の略語で、21 世紀に入り HER2 陽性乳癌を対象に抗 HER2 療法が標準治療となりました。HER2 はがん細胞の膜に現れるタンパク質で、この HER2 を抑える治療が抗 HER2 療法です。トラスツズマブ（商標名ハーセプチン）、ペルツズマブ（商標名パージェタ）、トラスツズマブ エムタンシン（商標名カドサイラ）が代表的な薬で、HER2 タンパク質が高く発現した「HER2 陽性乳癌」が抗 HER2 療法の中心でした。しかし、近年、HER2 タンパク質が余り発現していない乳癌（HER2 低発現乳癌と言います）にも治療効果があるトラスツズマブ デルクステカン（商標名エンハーツ）が開発されました。一方、最初に乳房の癌と診断された原発部位から転移再発した部位について HER2 タンパク質を検討した結果、30%から 50%の症例で HER2 タンパク質の発現が変化することが知られています。これを「HER2 発現のダイナミクス」と呼びます。以上から、HER2 PRIME 研究は、HER2 発現のダイナミクスを詳しく解析することから最適な抗 HER2 療法を検討する目的で計画されました。

３）HER2 PRIME 研究の詳細について

具体的に研究の内容を詳しくご説明いたします。

1．研究の対象

2013 年（平成 25 年）1 月 1 日以後に乳癌と診断され、かつ、2023 年（令和 5 年）12 月 31 日までに転移再発した方で、治療のために乳癌と診断された時点と転移再発と診断された時点に腫瘍組織を採取された方が対象となります。採取の方法は針生検によって癌の一部を採取したり、手術によって全部を切除する方法などがあります。この研究では、すでに採取された乳癌の性質に基づいて治療を受けられている方が対象ですので、今から新たに組織を採取することはありません。

2．研究の目的

乳癌の HER2 発現は、癌の性質や治療に伴って変化することが知られています。しかし、HER2 陽性乳癌または HER2 低発現乳癌で HER2 発現がどのように変化するのか十分に解明されていません。HER2 PRIME 研究では、HER2 発現の

ダイナミクスを検討するとともに関連する要素（因子）を臨床病理学的に、あるいは生物学的に解析します。乳癌の HER2 発現のダイナミクスを深く理解することから、適切な HER2 発現の診断と最適な抗 HER2 療法を目指すことがこの研究の目的です。

3. 研究の方法

この研究は杏林大学医学部を研究代表機関とし、全国の乳癌診療施設を含む多機関共同研究です。研究代表者は杏林大学医学部　乳腺外科学　松本　暁子、研究事務局はがん集学財団です。他の共同研究機関は別添の資料をご参照ください。

① 本研究に登録される症例数は全部で 250 例です。その内訳は、HER2 陰性乳癌が 220 例で、HER2 陽性乳癌が 30 例の予定です。

② 過去に採取された乳癌の組織はホルマリンという溶液で固定され施設に保管されています。そこで、保管された乳癌の一部を施設から提供していただき、以下の内容についてそれぞれ研究を行います。

- HER2 を染めた乳癌の標本をデジタル処理した画像を元に、病理医が HER2 発現を評価します。
- 同じデジタル画像を用いて Ibex Medical Analytics 社の人工知能によって HER2 発現を評価します。
- 患者さんの病状と治療の経過から HER2 発現のダイナミクスについて検討します。
- Ibex Medical Analytics 社の人工知能を用いてデジタル処理された乳癌組織を解析して、前述の HER2 発現との関連性を検討します。
- がん研究所（東京都江東区有明）において基礎的な手法による HER2 発現に関する分子レベルでの解明を行います。
- 研究期間は、施設の研究開始の許可が下りた時点から 2026 年（令和 8 年）12 月 31 日までの予定です。

③ 本研究は、第一三共株式会社（以下、第一三共）から研究費の提供を受けていますが、研究の結果の解釈について偏向が生じないように、研究の透明性、公正性および信頼性を十分に担保しながら研究を進めます。また、共同研究機関や研究者などへの研究に必要な費用（実費相当分）の配分は、第一三共とがん集学財団との協議によって決められます。なお、研究費に伴う利益相反は各研究者から公開（開示）されます。

4. 研究に用いる試料・情報

① この研究は、患者さんの以下の試料と情報に基づいて行われます。

- 試料：原発部位と転移再発部位の乳癌組織を用います。
- 情報：
  - 患者基本情報：
    性別（男、女）、生年月日の年・月、浸潤性乳癌診断時点の年齢（生年月日の年・月を利用できない場合のみ）
  - 疾患情報：
    原発乳癌の診断年月日の年・月、原発乳癌の臨床学的病期、原発乳癌の病理学的病期、原発乳癌の組織型、原発乳癌の組織異型度・核異型度、原発乳癌の手術年月日の年・月、HER2 免疫組織化学染色の結果、HER2 in situ hybridization の結果、術式
    転移再発乳癌の診断年月日の年・月、初回の転移再発部位
    薬物療法（原発乳癌に対する術前・術後の薬物療法、転移再発乳癌に対する薬物療法）と治療開始年・月および治療終了年・月

放射線療法（温存乳房、領域リンパ節、胸壁または転移部位（骨、脳等）への照射）と治療開始年・月および治療終了年・月

転帰（生存、死亡）、最終生存確認年月日の年・月または死亡年月日の年・月、死因（乳癌死、他病死またはその他）

なお、死亡された方で死亡時点から 2 カ月以内にトラスツズマブ デルクステカンが投与されていた場合、トラスツズマブ デルクステカンの製造・販売元である第一三共へ情報を提供します。第一三共は法律に基づき厚生労働省等に報告等を行うために、研究とは別に治療経過等を伺う場合があります。但し、薬剤の副作用を調査することが目的ですので、本研究の継続の可否を決めるものではありません。

- 乳癌組織検体の情報：
  採取時期（術前、外科手術時または再発時）、採取年月日の年・月、採取の理由（原発乳癌の診断、転移再発乳癌の診断、転移再発病巣の増悪または再発後の新病変）、採取部位、採取方法（組織生検、切除検体）、固定液、脱灰の有無、固定時間、エストロゲン受容体免疫組織化学染色の結果、プロゲステロン受容体免疫組織化学染色の結果、HER2 免疫組織化学染色の結果および使用検査キットの名称、HER2 in situ hybridization の結果および使用検査キットの名称、Ki67 免疫組織化学染色の結果
- 研究への参加中止に関する情報（中止した場合のみ）：
  中止判断年月日、中止理由

② 患者さんの試料と情報を用いる日程、研究機関と方法は以下の通りです。

- 利用を開始する予定日：2025 年 2 月
- 提供を開始する予定日：2025 年 2 月
- 試料・情報の提供を行う機関およびその長の氏名：別添の研究代表機関及び共同研究機関の一覧（No1～36）をご参照ください。
- 試料・情報の提供を受ける機関：杏林大学医学部、くまもと乳腺外科病院、三重大学医学部附属病院、長崎大学 l 病院、がん研究会がん研究所
- 試料・情報の取得の方法：研究目的でない診療の過程で取得された情報ならびに施設に保管されている試料を提供してもらいます。新たに乳癌組織を採取することはありません。
- 試料・情報を利用する者の範囲：別添の共同研究機関の一覧をご参照ください。

③ 補足事項

- 試料（乳癌組織）は個人情報が研究に関連する施設や研究者にわからないように適切な措置を講じた上で利用します。試料と情報は、個人を特定できないように記号化した研究用番号により管理されます。個人と研究用番号を照合する情報は当科が厳密に管理保管します。共同臨床研究のため外部の研究機関（杏林大学並びにそれらの業務受託機関）と共有されますが、外部の研究機関が患者個人を特定することはできません。
- 本研究の関係者（当院の職員、研究事務局担当者、倫理審査委員会、厚生労働省の担当者など）が患者さんの病歴や研究の記録などを直接見ることがありますが、これらの関係者には守秘義務が課せられています。また、研究結果の報告、発表に関しても、個人を特定される形では公表しません。
- この研究では Ibex Medical Analytics 社が開発した人工知能を用いてデジタル病理画像の解析を進めますが、個々の患者の個人情報が付与されることはありません。また、将来、解析した結果を同社が商業目的で利用することもありません。なお、Ibex Medical Analytics 社は、イスラエル国およびアメリカ合衆国に所在しますが、両国とも個人情報を

保護制度があります。詳しくは、以下の URL をご参照ください。
イスラエル国：https://www.ppc.go.jp/enforcement/infoprovision/laws/offshore_report_israel/
アメリカ合衆国（連邦）：https://www.ppc.go.jp/personalinfo/legal/kaiseihogohou/#gaikoku
Ibex Medical Analytics 社のプライバシーポリシー：https://ibex-ai.com/privacy-policy-2/

- 本研究に関する記録、試料・情報等については、紙媒体もしくは電子記録媒体の場合は施錠可能なキャビネット等に、また電磁的記録の場合はアクセス管理のされた堅牢なサーバー等に保管されます。本研究に係る記録、試料・情報等を廃棄する場合は個人情報の取扱いに十分注意し、再現できない形で完全に削除します。乳癌組織については医療廃棄物として廃棄します。また、患者さんから、研究を継続されることについて同意の撤回がなされた場合は、個人情報は速やかに廃棄します。

5. 問い合わせ先窓口

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、他の患者さんの個人情報および知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書および関連資料を閲覧することができます。

また、試料・情報が研究に用いられることについて、患者さんまた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の対象としませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

【連絡先】
虎の門病院　乳腺・内分泌外科　田村　宜子
〒105-8470　東京都港区虎ノ門二丁目 2 番 2 号
電話番号：03-3588-1111（代表）

【研究代表者】
杏林大学医学部　乳腺外科学　松本　暁子
電話番号：0422-47-5511（代表）　内線：7758
FAX　：0422-47-6273
メールアドレス：akiko-matsumoto@ks.kyorin-u.ac.jp

【研究事務局】
公益財団法人がん集学的治療研究財団
電話番号：03-5627-7594（代表）
FAX　：03-5627-7595
メールアドレス：jfmc52@jfmc.or.jp（研究メールアドレス）
jfmc-dc@jfmc.or.jp（代表アドレス）