

去勢抵抗性前立腺癌生検組織を用いた エンザルタミド治療効果予測因子の検討

試験実施計画書

主任研究者：住吉崇幸
京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教室

2015年2月23日	初版作成
2015年7月11日	第2版作成
2015年9月29日	第3版作成
2017年3月24日	第4版作成
2017年6月23日	第5版作成
2018年12月26日	第6版作成
2019年12月1日	第7版作成
2022年3月11日	第8版作成
2024年4月18日	第9版作成

1. 研究の背景

前立腺癌の罹患率は増加しており、本邦におけるその増加率は全癌腫の中で第一位である。転移を有する進行性前立腺癌に対する標準治療は去勢療法であるが、平均2年で治療抵抗性を獲得し去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)となる。CRPCの予後は不良であるが、近年、数多くの新しい薬剤が開発され、CRPCに対する治療が大きく変化しつつある。それらの薬剤の内、適切な薬剤を使用するためには、その多様な去勢抵抗性獲得機序を理解し、新たな治療効果予測マーカーの開発が必要である(参考文献1)。

2. 研究の目的・意義

去勢抵抗性獲得機序は多様であり、かつ患者毎に違うと考えられている。アンドロゲン受容体(AR)は前立腺癌の増殖における重要な分子であり、去勢によりそのリガンドであるアンドロゲンが枯渇することで前立腺癌は縮小する。去勢抵抗性獲得の機序として、ARの発現亢進、ARの変異やsplice variant、他のシグナルによるARの活性化、癌組織中のアンドロゲン代謝の亢進などが考えられている(参考文献2)。我々は以前より、マウスゼノグラフトモデルを用いた遺伝子発現解析により、去勢抵抗性獲得におけるARの活性化機序の解明を行ってきた(参考文献3)。

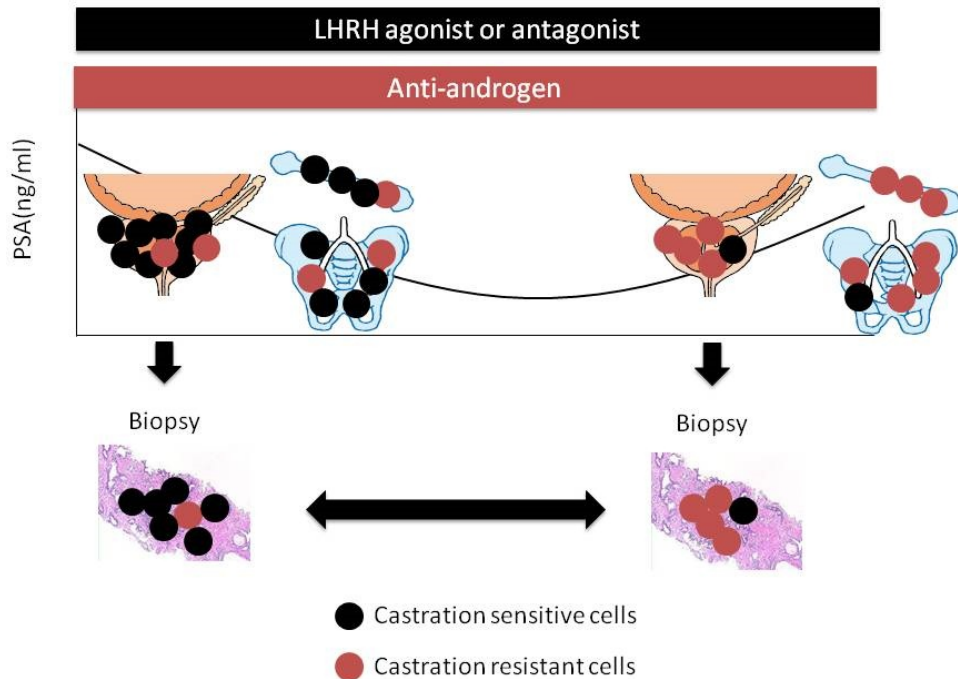
エンザルタミド(製品名:イクスタンジ)はARの活性化を色々な段階で抑制する薬剤として開発された。エンザルタミドにより、転移を有するCRPCの予後が改善したと報告され(参考文献4,5)、本邦でも使用可能となった。しかし、20-30%の患者には効果を認めず、その治療効果を予測するマーカーは存在しない。CRPCとなった時点で、多くの症例は骨転移を認めるが、骨の生検は侵襲が高い上に、確実な組織採取が困難であり、生検により組織型を確認することはほとんどなされない。本研究では、「CRPCの局所前立腺組織は転移先の腫瘍細胞の性質を反映する」という仮説(仮説)を立て、CRPC患者の前立腺癌組織の性質を捉えるために、局所組織の針生検を行う。さらに、「患者毎に違う去勢抵抗性獲得機序は、エンザルタミド治療効果予測マーカーとなる」という仮説(仮説)を基に、採取した組織から抽出したDNA、RNAを用いた網羅的解析を行い、エンザルタミド治療効果と関わる遺伝子変異、遺伝子発現を探索する。さらに、その遺伝子変異、遺伝子発現を治療前の前立腺癌生検組織と比較し、新たな去勢抵抗性獲得機序を解明し、エンザルタミド治療効果予測マーカーの同定を目指す。ただし、最近改訂されたNCCNガイドラインでは、「小細胞癌の存在を疑う場合は、治療方針決定のために転移巣の生検も考慮する」という選択肢が追加されており、本研究でも、稀ではあるが、診療目的で転移巣生検を行った場合、その組織を研究に用いる。

また、近年、血液中の浮遊腫瘍細胞におけるAR splice variantの有無を評価し、エンザルタミド治療予測マーカーとしての有用性が報告された(参考文献6)。本研究の最終的な目的は、本遺伝子解析の結果を基に、生検時に採取した血液および直腸診後尿検体を用いて、その中の浮遊細胞や浮遊DNAを抽出し(参考文献7,8)新たな血液マーカーや尿マーカーの開発を目指すことである。我々は既にCRPC患者の浮遊DNA(血漿遊離DNA: cfDNA)を用いてARの遺伝子変異やコピー数を測定する方法、および浮遊腫瘍細胞のAR splice variantを定量する方法を確立している。そして解析検体数は少ないながら、cfDNA中のARの遺伝子増幅や変異のある症例では有意にCYP17阻害薬であるアピラテロンの奏効率が悪いのに対してエンザルタミドではそれらのARの異常があっても奏功することを確認し、cfDNA解析がこれらの薬剤の使い分けにつながる可能性を示した(論文準備中)。そして去勢抵抗性前立腺癌に対して現在本邦で承認されている各薬剤(アピラテロン、ドセタキセル、カバジタキセル)の投与開始前、開始3か月後および耐性獲得時にcfDNAおよび浮遊腫瘍細胞を採取して各薬剤に対する血液ゲノムマーカーを同定

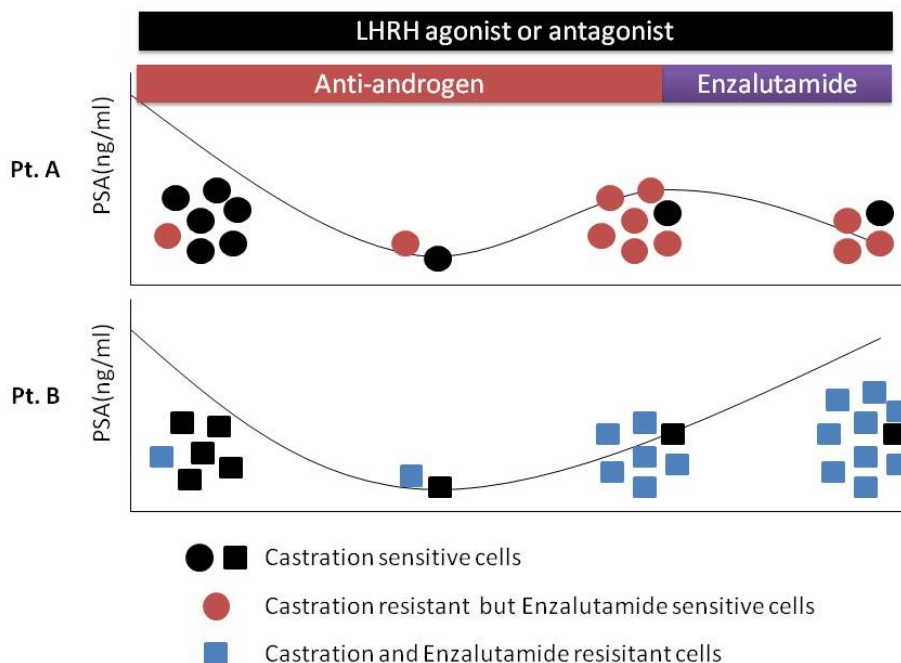
する前向き観察研究 (G1083 : 去勢抵抗性前立腺癌の最適医療の実現に向けた血液ゲノムマーカーの開発) を倫理委員会の承認のもと継続中である。本研究では「cfDNA および浮遊腫瘍細胞のゲノム情報を用いて CRPC におけるエンザルタミド治療予測ができる」という仮説 (仮説) を立て、G1083 研究のうちエンザルタミドに関する部分を本研究において遂行する。そして組織の遺伝子解析の結果と照合し、血液ゲノムマーカーを用いて検出可能な、エンザルタミド治療感受性と関わる遺伝子変異や遺伝子発現変化を同定して新たなバイオマーカーとしての開発を目指す。

本研究の社会的及び学術的意義については、近年使用可能となった数多くの CRPC の治療薬の中で、各患者に対して最も適した薬剤を使用することは、副作用、あるいは医療経済的な点から観ても、大変意義がある。本研究により、エンザルタミドを始めとし、各薬剤の治療効果予測マーカーが同定されれば、患者毎の去勢抵抗性獲得機序を解明することで、オーダーメイド医療が可能となり、その影響は計り知れない。

仮説① CRPCの局所前立腺組織は転移先の腫瘍細胞の性質を反映する。



仮説② 患者毎の去勢抵抗性獲得機序は、エンザルタミドの治療効果予測マーカーとなる。



3. 研究のデザイン

〔A. データ取得の向き〕 前向き

〔B2. 縦断的研究〕 介入研究(介入には前立腺針生検という侵襲を伴う。出血や感染のリスクはあるものの、抗生剤の投与等で治療可能であり、かつその頻度は低いと考えられる。)

4. 対象者の選択

1) 選択の場

(全ての Part)

京都大学医学部附属病院泌尿器科

宮崎大学医学部附属病院泌尿器科

(Part3 のみ)

関西医科大学泌尿器科

杏林大学泌尿器科

国立がん研究センター中央病院泌尿器・後腹膜腫瘍科

京都医療センター泌尿器科

京都市立病院泌尿器科

京都桂病院泌尿器科

医仁会武田総合病院泌尿器科

大津赤十字病院泌尿器科

2) 選択基準および除外基準

Part 1. 去勢抵抗性前立腺癌患者に対する経直腸前立腺生検

< 選択基準 >

転移を有する局所進行性前立腺癌に対してホルモン療法を施行中、去勢抵抗性を獲得し PSA の上昇（PSA2ng/ml 以上かつ PSA 最低値より 25%以上の上昇）を認める、又は画像上転移巣の増大を認めており、今後エンザルタミドの投与を予定している患者。

MRI 検査を行い、前立腺に残存腫瘍を認める患者。

<除外基準>

合併症により前立腺生検が安全に施行できないと考えられる患者。

過去の前立腺生検で重篤な合併症を来した患者。

エンザルタミドの成分に対して過敏症の既往歴のある患者。

研究参加に同意を得られない患者。

20 歳未満の未成年。

Part 2. 局所進行性前立腺癌に対する治療前及び去勢抵抗性獲得時の経直腸前立腺生検

<選択基準>

初発・未治療の前立腺癌を疑う患者で、血清 PSA 値 50ng/ml 以上であり、直腸診で石様の硬結を触知する患者。

<除外基準>

合併症により前立腺生検が安全に施行できないと考えられる患者。

エンザルタミドの成分に対して過敏症の既往歴のある患者。

研究参加に同意を得られない患者。

20 歳未満の未成年。

Part3. エンザルタミドを投与される患者の経時的な血液ゲノムマーカー解析

<選択基準>

去勢抵抗性前立腺癌に対して現在行なっている治療で PSA の上昇または画像上転移巣の増大を認め、今後、エンザルタミドを投与する予定の患者。

説明文書による説明を行ない、同意を得ることができた患者。

<除外基準>

研究参加に同意を得られない患者。

20 歳未満の未成年。

3) 標本規模

京都大学医学部附属病院泌尿器科では新規の CRPC 患者を 1 年間に 10-20 例診療している。また、1 年間での新患前立腺癌患者約 200 例のうち、転移を有する進行性前立腺癌患者は 10-20 例である。2 年間の登録期間の中で、Part 1: 15 例、Part 2: 15 例の集積を予定している。宮崎大学医学部附属病院では、Part 1:5 例、Part 2:5 例の集積を予定している。

(Part3)

「G1083: 去勢抵抗性前立腺癌の最適医療の実現に向けた血液ゲノムマーカーの開発」研究では 3 年間で CRPC500 例の集積を予定している。このうち、エンザルタミド投与中、もしくはこれから投与する患者は 300 例と見込まれる。

5. 介入や追跡の方法

1) 介入方法

現在、CRPC に対してエンザルタミドを含めた 2 次治療を行う前に前立腺生検は行っていないが、本研究に同意された方に対しては前立腺生検を行い、採取した組織より DNA, RNA を抽出する。また、同じ患者において、治療方針を決めるために転移巣

の生検を施行した場合、その組織においても DNA, RNA を抽出して解析する。また、前立腺生検を行う際に、患者の血漿と直腸診後の尿を採取する。PART3 については薬剤投与開始前、3 か月後および薬剤抵抗性獲得時に採血を行う。

2) 追跡方法

前立腺生検及び必要時転移巣生検を行った後にエンザルタミドを投与し、3 ヶ月後に PSA, 画像検査により治療効果判定を行う。また、各患者のその後の治療経過と予後を 3 年間追跡する。

Part 1. 20 例の CRPC 患者において生検を行った後に、エンザルタミド投与を行い、3 カ月後の評価にて、PSA50 %以上低下かつ腫瘍サイズ(骨転移の場合は BONE NAVI スコア)25%以上縮小した症例を good responder、それ以外を poor responder とする。20 例の患者を good responder, poor responder に分類し、遺伝子変異プロファイル(コントロールは各患者の血球 DNA)と遺伝子発現プロファイルを両群間で比較する。局所癌組織中の遺伝子発現を AR その他 AR に関与する遺伝子の変異や発現などを評価し、エンザルタミドの治療効果との相関を検討する。

Part 2. 前立腺癌は heterogeneous であり、CRPC 組織には遺伝子的に多様な細胞が混在していると考えられる。よって、Part 1 で得た結果は CRPC 特異的な遺伝子変異・発現とは言えない可能性がある。そこで、さらに 20 例の患者においては、転移を有する進行性前立腺癌の治療前前立腺組織(診断時に採取した組織の一部を保存)と去勢抵抗性獲得時の前立腺組織(Part1 同様に組織を採取)との間での比較を行い、去勢抵抗性獲得に関与する遺伝子変異・発現を探索し、その中からエンザルタミド治療抵抗性 CRPC に特異的な変化を同定する。

エンザルタミド効果予測マーカーが同定された場合、もしくは重要な知見が得られた場合、生検前に採取した血漿や尿から circulating tumor cells (CTC) 及び circulating DNA を抽出する。その上で、同定した CRPC 特異的に発現する遺伝子における免疫染色、あるいは、CRPC 特異的な変異に対するプライマーを用いた PCR 法により、新規の血液または尿中バイオマーカーの開発を目指す

Part3. エンザルタミド投与を行なう前に採血をし、cfDNA と CTC を抽出する。治療前の cfDNA や CTC の AR 遺伝子の状態(変異、増幅、スプライスバリエーションの有無)と PSA が 50 %以上低下または腫瘍サイズが 25%以上縮小した good responder との関係性を評価し、薬剤感受性予測システムを構築する。また投与開始から 3 か月後および薬剤耐性獲得後も cfDNA と CTC を抽出し、投与前後の遺伝子変異および遺伝子発現プロファイルを比較して薬剤耐性に関わる遺伝子異常を探索する。

6. 検討項目の測定

1) 研究に用いる試料の種類

(PART1, PART2)

対象者の前立腺針生検組織、その際に採取した血漿(20ml)、尿(50ml)を用いる。転移巣の生検を行った場合は、その組織も用いる。

(PART3)

対象者の血球および血漿を用いる。採血は約 25ml の予定である。Cell-Free DNA BCT® CE, EDTA tube, ACD 溶液入り BD バキュテイナ®採血管(すぐに Adna Tube®に移す)と登録用紙を用いて検体の採取を行なう。CTC および cfDNA の抽出は京都大学泌尿器科または杏林大学泌尿器科で行なう。

2) 収集するデータ項目 (全 PART 共通)

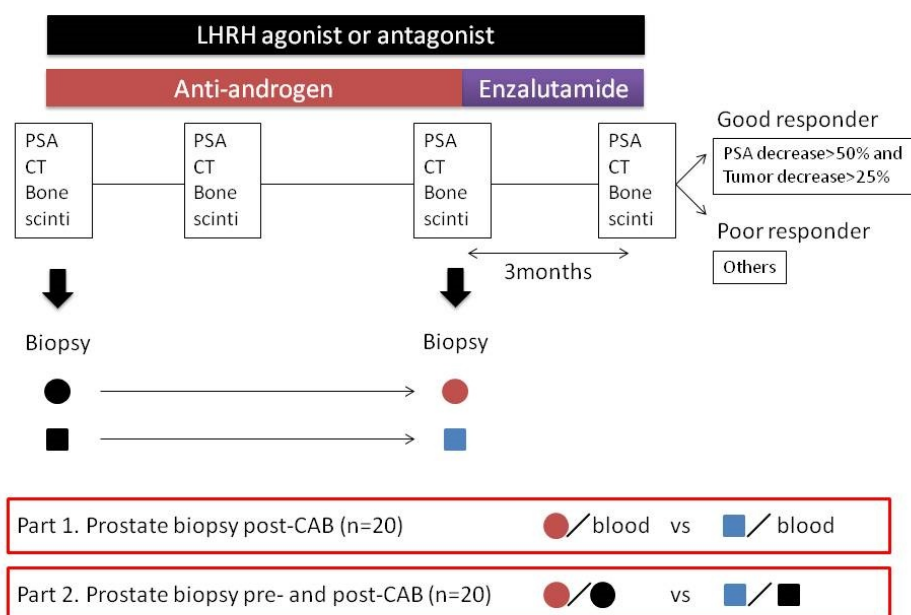
・患者背景(年齢、組織型、グリソンスコア、転移巣の有無(所属リンパ節、骨、臓器)、ECOG-PS、血清 PSA 値(ng/ml)、Hb、ALP、LDH、Alb

・現在使用している治療薬

・治療歴

CRPC: ビカルミド、フルタミド、エンザルタミド、アピラテロン、ドセタキセル、カバジタキセルなど

・研究開始以降の血清 PSA 値(ng/ml)および転移巣(CT 上のサイズ、骨シンチ上 BONE NAVI スコア)の推移



7. 対象者登録の手順と匿名化

(PART1, PART2)

各患者より同意書を取得した後、京都大学泌尿器科および宮崎大学泌尿器科において患者の登録を行う。被験者の個人情報については、登録時に各施設において個人識別情報を暗号化することにより匿名化する。匿名化後、被験者に与えられた数字を操作することにより被験者を識別する。

(PART3)

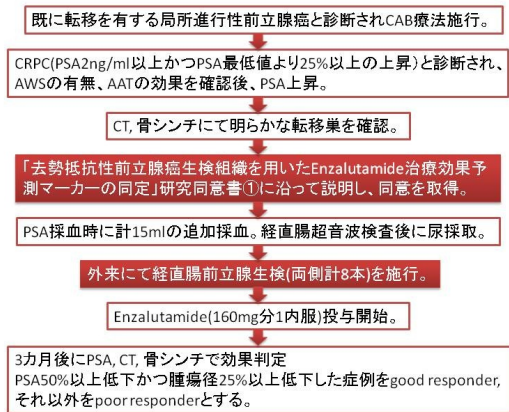
各施設で対象患者より同意書を取得した後、PSA その他診療に必要な採血時に血液を採取する。検体および被験者の個人情報は、個人識別情報を暗号化することにより連結可能匿名化する。匿名化後は、被験者に与えられた数字を操作することにより被験者を識別する。各施設で匿名化された番号を割り当てた後、症例登録票を用いて登録する。さらに FAX にて京都大学泌尿器科に症例登録票を送信する。検体は匿名化された番号でラベル付けしたのち、速やかに京都大学泌尿器科または杏林大学泌尿器科に送付する。

8. 観察・検査項目とスケジュール

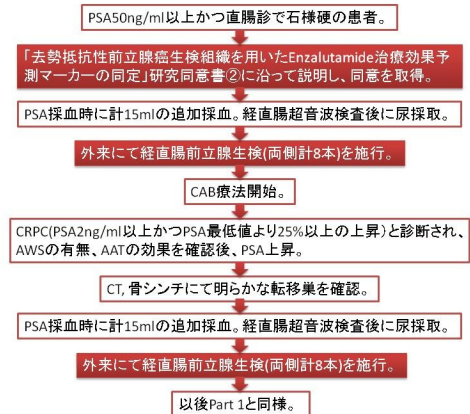
観察・検査項目とスケジュール

	初診時 (CAB前)	CAB下 PSA最低値	CRPC時 (エンザルタミド 投与前)	エンザルタミド 投与3か月後
PSA	○	○	○	○
CT	○	○	○	○
骨シンチ	○	○	○	○
生検	○(Part2のみ)		○	
血液・尿採取	○(Part2のみ)		○	

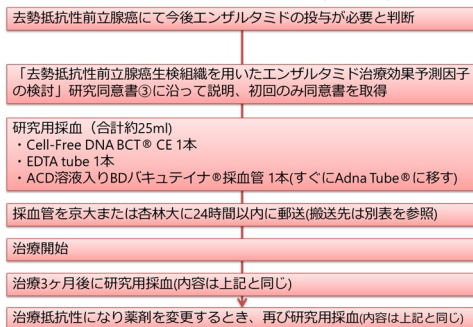
Part 1.



Part 2.



検体採取プロトコール (PART3)



9. 試料・情報の授受 (PART1, PART2)

宮崎大学泌尿器科で本研究に対する患者の同意の元に取得された前立腺針生検組織、血漿および尿は、個人情報の匿名化後に京都大学医学部附属病院泌尿器科に送付され、京都大学泌尿器科にて DNA、RNA の抽出を行う。また、収集された患者データは匿名化後にパスワード保護されたファイルおよびメディア媒体によって直接、各施設の研究責任者間で授受が行われる。

試料・情報の提供元および責任者

宮崎大学大学院医学研究科泌尿器科学教室 助教 永井 崇敬

(PART3)

	搬送温度	国立がんセンター・杏林大学以外	国立がんセンター・杏林大学
Cell-Free DNA BCT® CE	室温	京都大学	京都大学
Adna tube®	要冷蔵		
EDTA tube	要冷蔵		杏林大学

各研究協力機関で患者の同意の元に取得された血漿および血球は上記の表に従い京都大学もしくは杏林大学に送付され、cfDNA および CTC の抽出が行われる。また、収集された患者データは匿名化後にパスワード保護されたファイルおよびメディア媒体によって直接、各施設の研究責任者間で授受が行われる。

10. 観察または測定によってあらたに加わる侵襲と予想される有害事象および対応

(PART1, PART2 のみ)

前立腺癌の確定診断には、経直腸前立腺針生検が必須である。本研究では、エンザルタミドの治療効果予測マーカーを同定するため、既に前立腺癌と診断された患者に対して、CRPC となった時点で再度同様の生検を行う。経直腸前立腺針生検は、肛門から経直腸エコープローブを挿入して行うが、その際に有る程度の痛みを伴う。この痛みの程度は個人差があり、初回の生検時に痛みがなかった場合は再生検でも痛みが少ない可能性が高い。また、初回の生検時に痛みが強かった場合は、神経血管束に局所麻酔を行うことにより痛みが軽減する(参考文献 9)。また、合併症として血便や血尿を約 5%に來し、急性前立腺炎を約 1%に來す。血便や血尿はほとんど自然軽快するが、急性前立腺炎を発症した場合は、入院による抗生剤投与が必要となる。それらのリスクについて患者に十分に説明し、同意を得られた場合のみ生検を行う。

11. 有害事象の評価・報告

(PART1, PART2 のみ)

前立腺生検に伴い、何らかの処置が必要な血便や血尿、入院加療が必要な前立腺炎が発症した場合は、「疾病等の取扱いに関する手順書」に従いその報告を行う。

その他の有害事象

その他の有害事象については、研究責任医師または研究分担医師は適切に診療録および症例報告書に記載する。

12. 研究に参加することにより期待される利益と、起こりうる不利益並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態

(PART1, PART2 のみ)

1) 利益

本研究に参加することで施行する前立腺生検での病理結果で、例えば小細胞癌成分が検出された場合には、小細胞癌に対して有効とされる抗癌剤（エトポシド、シスプラチンなど）による治療を行うことで治療効果が得られる可能性がある。また、本研究で施行した前立腺生検組織を用いてがんゲノム医療検査やペンプロリツマブのコンパニオン診断である MSI 検査を行うことができる。

2) 不利益

前立腺生検には不快感や痛みを伴う。
前立腺生検により、出血や感染の危険がある。
前立腺生検における検査費用の負担が増える。
来院回数、検査回数が増える。

13. 研究期間

1) 研究実施期間

研究開始：jRCT 公開日 研究終了：2025 年 3 月 31 日

2) 対象者登録 / 観察期間

Part1 は 2018/12/25 までで登録を終了している。経過観察は 2020/11/4 までとする。
Part2 は 2018/12/25 までで登録を終了している。CRPC になり再生検を行うまで約 2 年、経過観察は 2020/11/4 までとする。
Part3 は jRCT 公開日より 2025 年 3 月 31 日まで 経過観察 2 年間

14. 解析の概要

1) 主要評価項目

(PART1, PART2)

- ・ CRPC 患者の局所前立腺癌組織における遺伝子変異プロファイル、遺伝子発現プロファイルとエンザルタミド効果との相関。
- ・ CRPC 患者の治療前後の局所前立腺癌組織の網羅的解析により同定した未知の去勢抵抗性獲得機序とエンザルタミド効果との相関。
- ・ 転移巣の生検を行った場合は、その組織の遺伝子解析を行い、局所生検組織との比較を行う。
- ・ 新規同定した血中・尿中マーカーとエンザルタミド効果との相関。

(PART3)

- ・ CRPC 患者の CTC・cfDNA の AR 遺伝子異常 (AR 遺伝子増幅、AR 変異、AR スプライスバリエント (AR-V7) の割合) とエンザルタミドによる治療効果との関連を解析し、薬剤感受性予測システムを構築する。
- ・ CRPC 患者の CTC・cfDNA からエンザルタミドの感受性に関連がありそうな新規遺伝子 (AR 遺伝子以外) を探索し、新たなバイオマーカーとして開発する。
- ・ 「G1083: 去勢抵抗性前立腺癌の最適医療の実現に向けた血液ゲノムマーカーの開発」における他の薬剤での解析結果と照合し、去勢抵抗性前立腺癌における各薬剤の使い分けに有用なバイオマーカーの探索を行う。

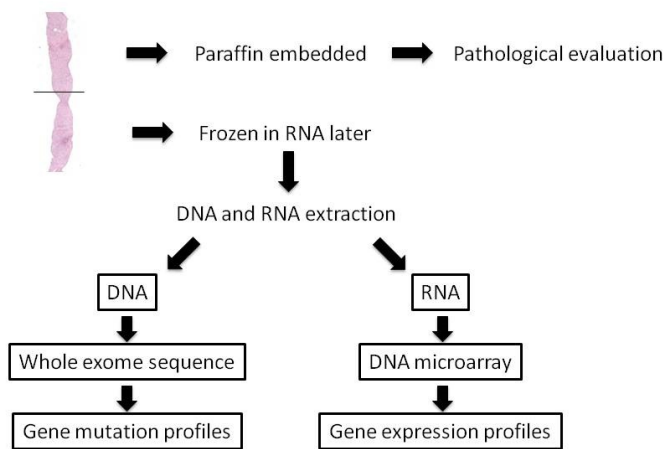
2) 主な解析方法

(PART1, PART2)

- A) 前立腺生検組織を半分に切断し、半分を病理検査に提出し、残りの半分を RNA later に入れて凍結保存。転移組織を採取した際にも、同様の処理を行う。

- B) 保存した組織から、QIAGEN 社 DNeasy Blood and Tissue kit、RNeasy Mini kit を用いて、DNA と RNA を抽出し、吸光度計を用いてその品質を評価する。
- C) Illumina HiSeq PE exome sequence を用いた Whole genome sequence 解析と、Agilent SurePrint G3 human GE を用いた cDNA microarray 解析を行い、各症例毎の遺伝子変異、遺伝子発現を網羅的に評価する。
- D) 各症例をエンザルタミドの good responder, poor responder に分類し、k-means clustering 法などを用いて、特異的な遺伝子変異や遺伝子発現を抽出する。
- E) ホルモン療法前の前立腺組織と CRPC の前立腺組織の間で差のある遺伝子変異、遺伝子発現を抽出する。

Prostate biopsy (8 cores)



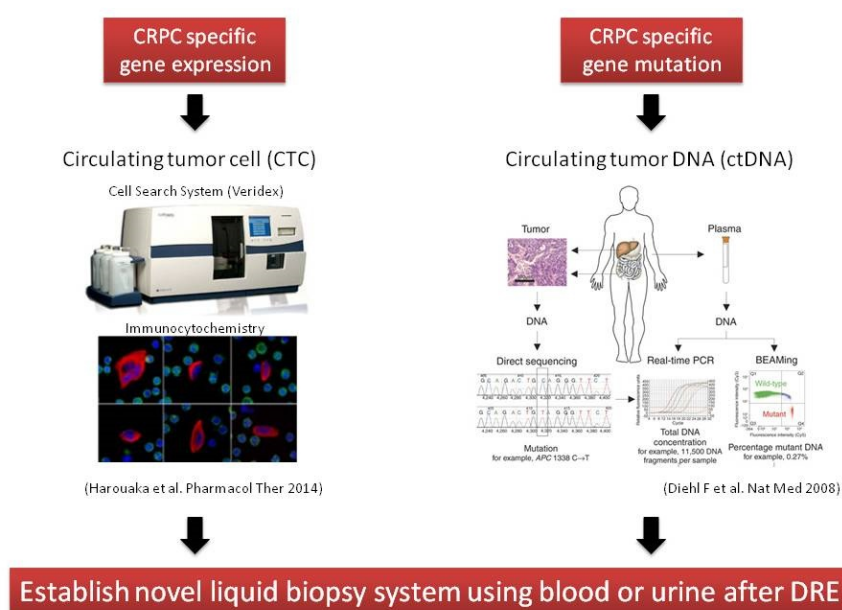
- F) 生検時に採取した血液や尿を用いて、その中に存在する circulating tumor cells (CTC) 及び circulating DNA を抽出する。その上で、同定した CRPC 特異的に発現する遺伝子における免疫染色を行う。あるいは、生検組織で検出された遺伝子異常をレファレンスとして circulating DNA 中の微量な腫瘍由来の変異を高精度で検出するための解析アルゴリズムを構築する。

(PART3)

- A) Cell-Free DNA BCT® CE に採取した血液 10ml から血漿を抽出する。血漿 5-6ml から QIAamp Circulating Nuclear Acid Kit(Qiagen)を用いて cfDNA を抽出する。
- B) EDTA tube に採取した血液 10ml から CTC を検出する。検出した CTC は免疫染色を行う他、mRNA および DNA を抽出する。また別に ACD 溶液入り BD バキュティナ®採血管に採取した血液 5ml から Adnatest select kit(Qiagen)および Dynabeads® mRNA DIRECT™ Micro Kit(Life technologies)を用いて CTC 由来の mRNA を抽出する。
- C) cfDNA 中の AR 遺伝子のコピー数は Digital PCR を用いて解析する。cfDNA 中の AR 遺伝子の変異は Illumina Miseq 等を用いたターゲットシーケンスおよび Digital PCR を用いて解析する。また Digital PCR を用いて CTC 由来の mRNA 中の AR-V7 を定量化する。同時に正常な AR mRNA(AR-FL)も定量化し、AR-V7 の発現比も求める。最終的には AR 遺伝子の異常と各種薬剤による治療効果との関連を解析し、薬剤感受性予測システムを構築する。
- D) CTC の単離が再現性をもって可能となれば単離された CTC から DNA を抽出し、コピー数解析のため低深度の全ゲノムシーケンス解析を行う。そして PTEN、Rb1、

Myc、EGFR などのコピー数変化が薬剤感受性に与える影響について検討する。さらに単離された CTC の RNA シーケンス解析が有用であると判断された場合は RNA シーケンスも行う。

- E) cfDNA を用いて前立腺癌との関連が知られている遺伝子 (PTEN, TP53, Rb1, BRCA1/2 など 100 前後を選択) についてターゲットシーケンスを行う。そして薬剤感受性との関連を評価し、新たなバイオマーカーを開発する。技術的に全エクソーム解析が可能となった場合は全エクソーム解析も行う。なお、シーケンス解析の際は同一検体の白血球分画からも DNA を抽出し、コントロールとして用いる。



15. 研究実施計画書の中止、終了

以下に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- 1) 予定症例数または予定期間に達する前に、試験の目的が達成されたとき。
- 2) 倫理委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合。

試験の中止、中断を決定した時には、速やかに病院長または各施設の倫理委員会責任者にその理由とともに文書で報告する。

16. 研究実施計画書の変更、改訂

研究実施計画書の変更及び改訂がある際は、予め倫理委員会の承認を得る。

17. 遵守すべき倫理指針

本研究に関与する全ての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月改訂)」、「臨床研究法」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して研究を行う。

18. 説明と同意

1) 説明の機会と方法

患者個人に対し、文書を用いて行う。本研究において個人識別符号に該当するゲノムデータを取得することについても文書を用いて説明を行う。

2) 同意の機会と方法

インフォームド・コンセントのための手続きとして、研究責任/分担医師は、まず本研究の被験者として適切と考える患者に対して、予め倫理委員会の承認が得られた説明・同意文書を用いて説明し、十分理解を得た上で、被験者として研究に参加することについて本人の自由意思による文書同意を得る。また、研究に参加しない場合でも不利益を受けることはないことを説明する。

3) 未成年者や認知症患者などにおける代諾について

本研究では未成年者は対象とならない。

自己判断能力がある患者を対象とするため、医師が判断能力に乏しいと診断した場合には除外する。

4) 参加・中途離脱の任意性

一旦同意した場合でも不利益を受けることなくいつでもこれを文書で撤回できることも文書並びに口頭で説明し、対象者の人権擁護に配慮する。

5) 研究計画書を変更した時の対応

新たな侵襲が加わる場合や、研究対象者に不利益が及ぶ場合には、改めて説明を行い同意書を取得する。

19. 遺伝子情報の開示

1) 遺伝子情報の開示

生殖細胞系列に以下の遺伝子群について対象者およびその血縁者の健康影響の明らかな遺伝子異常(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/> 参照)が見つかった場合、研究対象者から遺伝学的情報の開示希望があれば担当医から直接面談で開示する。

2) 開示の対象となる遺伝子

TP53、PTEN、APC、BRCA1、BRCA2、MLH1、MSH2、MSH6、RB1

3) 遺伝カウンセリング

遺伝子情報開示の対象者については必要に応じて遺伝カウンセリングの機会を提供する。

20. 個人情報の保護

1) ゲノム解析に関わる要配慮個人情報の扱い

本研究においては前立腺生検組織および血液等のゲノム解析を行うため、当該試料を要配慮個人情報に準じて取り扱う。

2) 試料等の匿名化および連結可能性の有無

被験者の個人情報については、個人識別情報を暗号化することにより匿名化する。匿名化後、被験者に与えられた数字を操作することにより被験者を識別する。匿名化については、対応表を作成する。

3) 対応表の管理方法

対応表は個人情報として取り扱い適切に保管する。具体的には京都大学泌尿器科および宮崎大学泌尿器科において各々の施設の患者に関するものを施錠された部屋でパスワードによって保護されているコンピューター内に厳重に保管する。施設間でのデータの受け渡しは匿名化の際に各被験者に付与された数字を操作することによってのみ行う。

4) 個人情報を含むデータの取扱者の範囲

得られたデータは主任研究者、研究協力者のみが扱いうる。

5) 同意撤回後のデータ利用について

同意撤回後のデータは利用しない。同意撤回者の同意撤回までに得られたデータも利用しない。

6) 偶発的所見 (incidental findings) に対する対応

本研究では、患者の血液検体及び組織検体を用いた網羅的な遺伝子変異解析を行う。その際に、患者本人に特定の疾患に罹患するリスクが高いことなどが判明する可能性があり、管理担当医師が患者情報を匿名化し、厳重にこれを保管する。17.2 に規定した遺伝子群以外に関して原則としてその内容についての告知は行わない。しかし、本人や家族や血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、医の倫理委員会も同様に考えた場合に限り、診療を担当する医師から本人や家族や血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがある。

7) 共同研究で保有または利用する個人情報等の項目と安全管理措置及び留意事項

本研究においては匿名化された患者臨床情報を施設間で共有する。要配慮個人情報にあたるゲノムデータについては京都大学泌尿器科にて一元的に厳重に管理する。

21. 研究資金

本研究はアステラス製薬株式会社との研究契約に基づき資金提供を受けて実施する。

22. 費用負担および謝礼

1) 介入内容 (検査・薬剤等) の費用負担

検査、薬剤の費用は全て保険診療により患者負担とする。前立腺生検に関しては、3割負担で約1万円の医療費負担がある。

2) 研究参加への謝礼

前立腺生検を実施頂く時は、交通費等の負担を軽減するため、1万円のクオカードをお支払いする。

23. 健康被害に関する補償

被験者に研究計画内容と関連が否定できない重篤な健康被害が生じた場合は、治療費等は保険診療により対応するため、それ以上の補償は行わない。

24. 研究者の利益相反状態についての申告

研究責任者 赤松秀輔は本研究 (試験) 使用薬剤イクスタンジカプセル 40mg、イクスタンジ錠 40mg、イクスタンジ錠 80mg の販売元であるアステラス製薬株式会社から研究契約に基づき資金提供を受領しているが、研究費の支出については、京都大学の財務会計システムで管理する。本研究の利害関係については、京都大学利益相反マネジメント委員会の承認を得ている。また、必要に応じて、京都大学利益相反マネジメント委員会へ報告等を行うことにより、本研究 (試験) の利害関係についての公正性を保つ。

25. 試料等およびデータの保管

1) 試料の保管場所

(PART1, PART2)

採取した組織、DNA、RNA、血液、尿検体は京都大学医学部泌尿器科にて保管する。

(PART3)

採取した DNA、RNA、血液は杏林大学医学部泌尿器科および京都大学医学部泌尿器科にて保管する。

2) 患者データの管理

(PART1, PART2)

各検体に番号割り付けを行い、患者 ID、患者情報を入力する。各種解析時には匿名化された番号を用いる。

(PART3)

施設毎に血液検体に番号割り付けを行い、各施設の研究協力者が患者個人識別情報との対応表を作成する。連結匿名化後、症例登録票に患者情報を入力する。入力されたデータは京都大学医学部泌尿器科・杏林大学泌尿器科に送り、一括して管理する。各種解析時には匿名化された番号を用いる。

3) データの保管期間

登録されたデータは京都大学医学部泌尿器科が 10 年間保管する。その後は、対応表を破棄して匿名化されたものを半永久的に保管する。

4) 研究関連資料の保管

京都大学医学部泌尿器科の研究関連資料を 10 年間保管する。その後は、対応表を破棄して匿名化されたものを半永久的に保管する。

5) データ・資料 2 次利用および他研究機関への提供の可能性

将来において 2 次利用を行う場合には、改めて研究計画書を提出し倫理審査委員会の承認を得た上で行う。

26. 研究機関の長への報告内容及び方法

本研究の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「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において 適切に審査している。

27. 研究機関の長への報告内容及び方法

- ・ 研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに安全性情報に関する報告を行う。
- ・ 研究実施の適正性や研究結果の信頼性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに逸脱報告書を提出する。
- ・ 年次報告は毎年行う。中止・終了報告は適宜行う。
- ・ 成果の学会発表や論文を PDF で電子申請システムに添付する。また、成果の最終の公表を報告する。

28. 研究に関する情報公開の方法

学会や論文にて結果の公表を行う。また、公開 DB である jRCT への事前登録、更新、結果登録を行う。シーケンスデータについてはバイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) などの公的データベースに匿名化されたデータを登録する。

29. 研究成果の帰属

研究成果は主任研究者、研究協力者に帰属する。

30. モニタリング

1) モニタリング

研究責任医師は、臨床研究に対する信頼性の確保及び対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保するため、当該臨床研究の進捗状況並びに当該臨床研究が臨床研究法、関連する法規及び研究計画書に従って行われているかどうかについて、自らが指定したものにモニタリングを実施させる。

2) モニターの指定

研究責任医師は、以下の要件を満たすものを本臨床研究のモニターとして指定する。

- ・ モニタリング業務に必要な科学的、臨床的知識を有していること
- ・ 「臨床研究法及び関連する法規」を十分に理解していること
- ・ 実施計画、研究計画書、説明同意文書、手順書の内容を十分に理解していること
- ・ モニタリングの対象となる業務に直接従事していないこと
- ・ 対象者の個人情報およびプライバシー、本試験の機密を保持できること

3) モニタリングの手順

以下に示すモニタリング業務を適宜実施することにより、対象者の人権の保護、安全の確保が図られていること、及び実施計画、研究計画書、臨床研究法、関連する法規を遵守して当該試験が適切に実施されていることを確認する。

試験開始前のモニタリング

臨床研究関連記録の保管状況の確認

試験実施中のモニタリング

文書同意取得の確認

対象者組み入れの適切性の確認

症例報告書（報告されたデータ）と原資料との整合性確認

（重篤な疾病等発生時）報告内容・手順の確認

（重大な不適合発生時）報告内容・手順、対応の確認

臨床研究関連記録の保管状況の確認

試験終了時のモニタリング

臨床研究関連記録の保管状況の確認

4) モニタリング結果の報告

モニターは、モニタリング実施の都度モニタリング報告書を記載し、モニタリング結果を研究責任医師に報告する。モニタリングの結果、改善すべき点が確認された場合は、研究責任医師に改善を依頼する。各施設の研究責任医師は、必要に応じて当該報告の内容を研究代表医師に通知しなければならない。この場合において、当該研究代表医師は、当該通知の内容を他の研究責任医師に情報提供しなければならない。

31. 研究対象者等からの相談等への対応

対応窓口

京都大学医学部泌尿器科教官室（Tel）075-751-3337

担当者：住吉崇幸

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

連絡方法：電話にて連絡を頂く

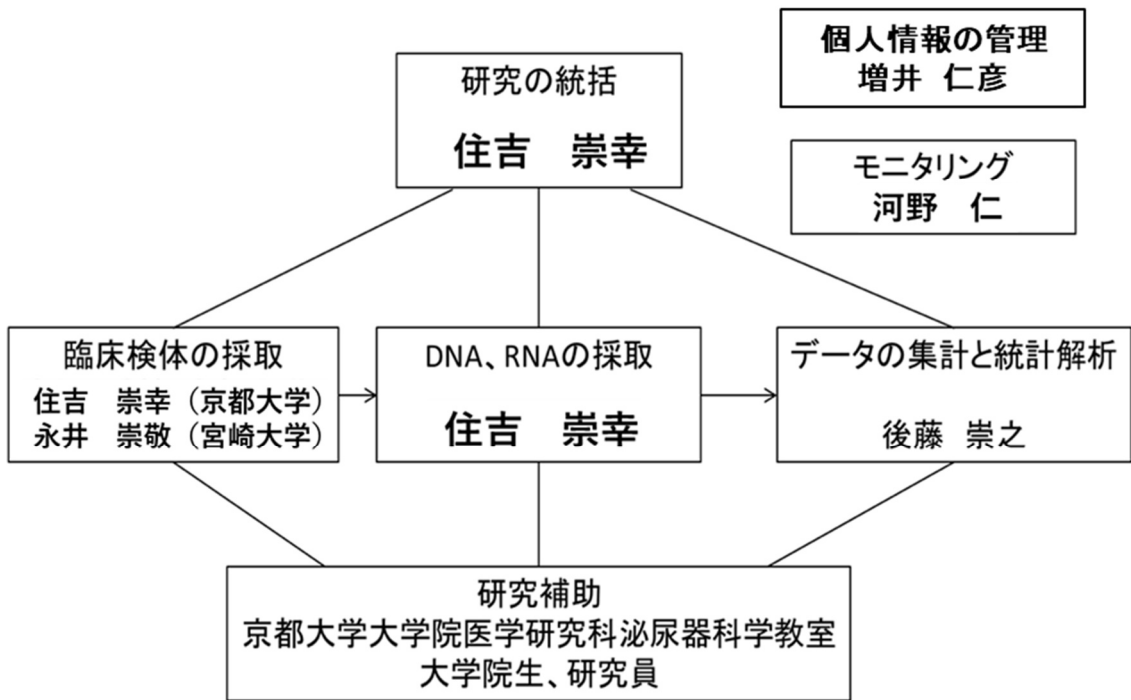
32. 研究対象者への研究実施後の医療提供に関する対応

本研究は、去勢抵抗性前立腺癌患者に対して、通常は行わない前立腺生検という医療行為を伴う研究であるが、研究実施後に得られた病理結果を確認して適した治療を行うなど、治療方針を最善の方法に変更する様に努める。

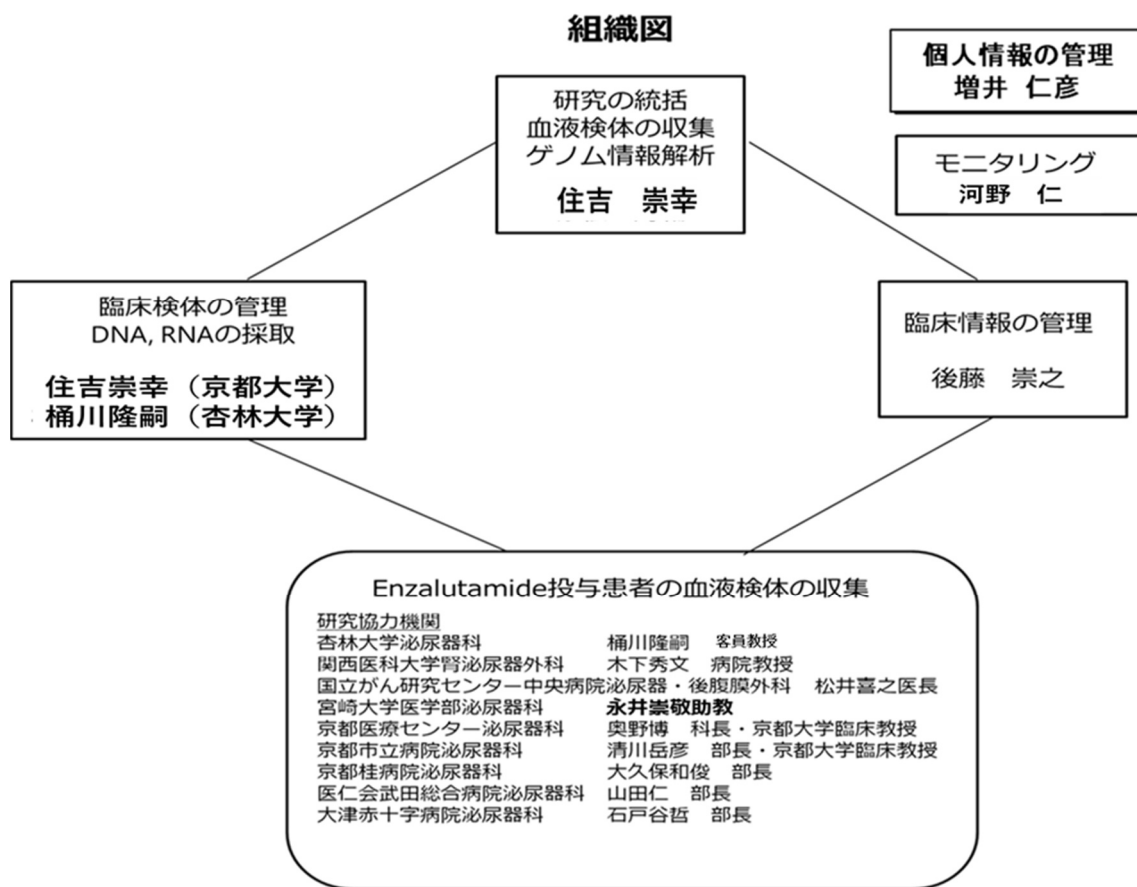
33. 研究組織

(Part 1,2)

組織図



(Part 3)



研究責任者

京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教室 助教 住吉崇幸

住所：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

電話番号：075-751-3337

メールアドレス：k401043@kuhp.kyoto-u.ac.jp

研究分担者

データマネジメント (全症例のデータにアクセス権あり)

京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教室 助教 後藤 崇之

住所：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

電話番号：075-751-3337

メールアドレス：goto@kuhp.kyoto-u.ac.jp

宮崎大学医学部泌尿器科 助教 永井 崇敬

住所：〒889-1692 宮崎市清武木原 5200

電話番号：0985-85-2968

メールアドレス：takahiro_nagai@med.miyazaki-u.ac.jp

(PART3 に関してのみ全症例のデータにアクセス権あり)

杏林大学泌尿器科学教室 客員教授 桶川 隆嗣

住所：〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

電話番号：0422-47-5511
メールアドレス：toke@ks.kyorin-u.ac.jp

個人情報管理者

京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教室 助教 増井 仁彦
住所：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
電話番号：075-751-3337
メールアドレス：kimimasu1389@kuhp.kyoto-u.ac.jp

バイオインフォマティクス担当

京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教室 助教 住吉 崇幸
住所：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
電話番号：075-751-3337
メールアドレス：k401043@kuhp.kyoto-u.ac.jp

データマネジメント（各自施設のデータにアクセス権あり）

関西医科大学腎泌尿器外科 附属枚方病院 教授 木下 秀文
住所：〒573-1191 枚方市新町 2 丁目 3 番 1 号
電話番号：072-804-0101
メールアドレス：kinoshih@hirakata.kmu.ac.jp

国立がん研究センター中央病院 泌尿器・後腹膜腫瘍外科 医長 松井 喜之
住所：〒104 - 0045 東京都中央区築地 5 - 1 - 1
電話番号：03-3542-2511
メールアドレス：yomatsui@ncc.go.jp

国立病院機構京都医療センター泌尿器科 科長 寒野 徹
住所：〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町 1 - 1
電話番号：075-641-9161
メールアドレス：t.kan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

医仁会武田総合病院泌尿器科 部長 今村 正明
住所：〒601-1495 京都市伏見区石田森南町 28-1
電話番号：075-572-6331
メールアドレス：m69ima@gmail.com

京都市立病院泌尿器科 部長 清川 岳彦
住所：〒604-8845 京都市中京区壬生東高田町 1-2
電話番号：075-311-5311
メールアドレス：segawa@kuhp.kyoto-u.ac.jp

大津赤十字病院泌尿器科 部長 石戸谷 哲
住所：520-8511 大津市長等 1-1-35
電話番号：077-522-4131
メールアドレス：satoisty@gmail.com

社会福祉法人京都桂病院泌尿器科 部長 大久保 和俊

住所：606-0826 京都市西京区山田平尾町 17
電話番号：075-391-5811
メールアドレス：okubok44@gmail.com

モニタリング

京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教室 助教 河野 仁
住所：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
電話番号：075-751-3337
メールアドレス：konojin@kuhp.kyoto-u.ac.jp

34. 研究業務の委託

無し

35. 評価対象の医薬品

イクスタンジカプセル 40mg
イクスタンジ錠 40mg
イクスタンジ錠 80mg (添付文書を添付)

36. 参考文献

- 1) Armstrong AJ, Eisenberger MA, Halabi S, Oudard S, Nanus DM, Petrylak DP, Sartor AO, Scher HI. Biomarkers in the management and treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):549-59.
- 2) Green SM, Mostaghel EA, Nelson PS. Androgen action and metabolism in prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Sep 5;360(1-2):3-13.
- 3) Terada N, Shimizu Y, Kamba T, Inoue T, Maeno A, Kobayashi T, Nakamura E, Kamoto T, Kanaji T, Maruyama T, Mikami Y, Toda Y, Matsuoka T, Okuno Y, Tsujimoto G, Narumiya S, Ogawa O. Identification of EP4 as a potential target for the treatment of castration-resistant prostate cancer using a novel xenograft model. *Cancer Res.* 2010 Feb 15;70(4):1606-15.
- 4) Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
- 5) Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424-33.
- 6) Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, Chen Y, Mohammad TA, Chen Y, Fedor HL, Lotan TL, Zheng Q, De Marzo AM, Isaacs JT, Isaacs WB, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):1028-38.
- 7) Harouaka R, Kang Z, Zheng SY, Cao L. Circulating tumor cells: advances in

isolation and analysis, and challenges for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014 Feb;141(2):209-21.

8) Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, Thornton K, Agrawal N, Sokoll L, Szabo SA, Kinzler KW, Vogelstein B, Diaz LA Jr. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med.* 2008 Sep;14(9):985-90.

9) Terada N, Ohara H, Ichioka K, Matsui Y, Yoshimura K, Terai A. [Periprostatic local anesthesia before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2004 Mar;95(3):604-8.