

当科において進行再発乳癌に対する SG の治療を受けられた方及び ご家族の方へ

—「進行再発乳癌に対する sacituzumab govitecan 療法における UGT1A1 多型の影響に関する多施設共同両方向性観察研究」へのご協力のお願い—

本研究の内容は、研究に参加される方の権利を守るため、研究を実施することの適否について川崎医科大学・同附属病院倫理委員会にて審査され、既に審議を受け、承認を得ています。また、学長と病院長の許可を得ています。

研究責任者	川崎医科大学総合外科学	講師	太田 裕介
研究分担者	川崎医科大学総合外科学	特任教授	中島 一毅
	川崎医科大学総合外科学	特任教授	土井原 博義
	川崎医科大学総合外科学	臨床助教	中村 有希
	川崎医科大学総合外科学	臨床助教	松本 築
	川崎医科大学総合外科学	臨床助教	道田 希実子

1. 研究の概要

乳癌は日本人女性において最も罹患数の多い悪性腫瘍であり、2020 年には約 14,800 人が乳癌で死亡しています。進行再発乳癌、とくにホルモン受容体陰性かつヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (HER2) 陰性のトリプルネガティブ乳癌 (Triple-Negative Breast Cancer, TNBC) は、全乳癌の約 15% を占め、薬物療法以外に有効な治療選択肢が乏しいです。国際的な大規模コホート研究 ESME-MBC によると、TNBC の全生存期間中央値は約 14.5 か月にとどまり、他サブタイプと比較して予後不良であると報告されています。

近年、抗体薬物複合体 (Antibody-Drug Conjugate, ADC) の一つであるサシツズマブ ゴビテカン (Sacituzumab Govitecan, SG) が登場し、進行再発 TNBC に対する新たな治療選択肢として注目されています。SG は、抗トロポ-2 (Trop-2) 抗体にスナ-38 (SN-38) を結合させた抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate, ADC) であり、転移性トリプルネガティブ乳癌 (triple-negative breast cancer: TNBC) に対する有効な治療薬として確立されています。SG の有効成分である SN-38 は、イリノテカンの活性代謝物であり、肝臓における UDP グルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronosyltransferase 1A1: UGT1A1) によって不活化されます。UGT1A1 遺伝子の多型 (特に*28, *6 アレル) は、SN-38 のグルクロン酸抱合能を低下させ、血中 SN-38 濃度上昇を介して好中球減少などの毒性発現に関与することが知られています。

イリノテカン治療における UGT1A1 多型と重篤な好中球減少症との関連は、欧米および日本の臨床試験で一貫して報告されており、これを踏まえ UGT1A1 多型検査は実臨床でも施行されています。一方、SG における UGT1A1 多型の臨床的意義については、米国の ASCENT 試験のサブ解析において*28 ホモ接合体 (*28/28) で好中球減少の頻度が高い傾向が報告されたものの [9]、症例数が限られており、エスニック差を考慮した詳細な検討は十分ではありません。特に、日本人を含むアジア人集団では 6 アレルの保有率が高く、欧米人とは異なる遺伝子多型分布を示すことが知られているため [10]、日本人集団における SG の安全性および有効性に及ぼす UGT1A1 多型の影響を検討することは重要です。また、日本人では UGT1A1*6 アレルの頻度が欧米人に比べて高

く、これが SN-38 代謝や毒性プロファイルに影響を与える可能性があります。したがって、日本人集団における UGT1A1 多型と SG 関連毒性との関係を明らかにすることは、安全で最適な治療戦略を構築する上で極めて重要な課題です。

本研究では、日本人の進行再発乳癌患者における SG 治療時の UGT1A1 遺伝子型 (*6, *28) の有無と有害事象発現および治療効果との関連を明らかにすることを目的とします。すなわち、UGT1A1 多型陽性群 (6 または 28 のホモまたはヘテロ接合体) と野生型群を比較し、好中球減少・下痢などの主要有害事象の頻度および治療有効性 (奏効率、無増悪生存期間 [PFS]、治療継続期間 [TTF]、全生存期間 [OS]) および治療シーケンスとの関連を探索的に解析し、個別化医療に資するリアルワールドエビデンスを創出することを目指します。

2. 研究の方法

1) 研究対象者

研究機関の長の許可日～2028 年 03 月 31 日の間に川崎医科大学総合医療センターおよび共同研究機関で通常診療として実施する進行再発乳癌に対する SG 治療を観察の対象とします。

2) 研究期間

倫理委員会承認日～2030 年 03 月 31 日

3) 研究方法

本研究は、進行再発乳癌患者を対象とした多施設共同の前向き・後ろ向き (両方向性) 観察研究として実施します。本研究の対象は、SG 治療を予定している、または既に SG 治療を受けており、UGT1A1 遺伝子多型検査を実施した乳癌患者とします。研究対象者は実臨床として SG 治療を受けます。参加各施設における電子カルテ情報、臨床検査データおよび画像データを基に臨床データを収集し、遺伝子多型と薬物有害事象・治療効果の関連を明らかにする観察研究です。症例登録期間は研究開始日から 24 か月間とし、追跡期間は最終登録症例の治療開始後 12 か月を確保します。各施設で匿名化後のデータを作成し、パスワード付き Excel ファイルで研究事務局に送付します。研究事務局ではデータ受領後、形式的・論理的チェックを実施し、データベースに統合します。

本研究では、主要評価項目として UGT1A1 遺伝子多型の有無と SG 治療における有害事象発現率との関連を評価します。特に Grade 3 以上の好中球減少、下痢、発熱性好中球減少などの発現頻度を比較し、両群間の有害事象リスクを明らかにします。副次的評価項目として、UGT1A1 遺伝子多型の有無とその他の SG 関連有害事象や治療有効性 (奏効率、PFS、TTF、OS など) の関連性や、SG 治療の前後治療との関連性や SG 治療効果と免疫系マーカーとの関連を検討します。UGT1A1 多型と SG 治療関連毒性や治療効果との関連を多面的に解析し、臨床的意義を検証します。

4) 使用する情報の種類

- 1) 研究対象者の基本情報：年齢、性別、身長、体重、閉経状況*、PS (Performance Status)、乳癌のサブタイプ (ホルモン受容体/HER2 ステータス)、無病生存期間、術後治療歴・内容、転移巣、既治療歴 (免疫チェックポイント阻害剤、化学療法・ADC 使用歴を含む)、UGT1A1 検査結果、PD-L1
- 2) SG 開始時の血液検査結果：WBC (分画)
- 3) SG 治療の詳細 (治療ライン、前治療歴、SG 治療開始日、開始用量、治療期間、有害事象、減量・休薬の有無とその詳細、G-CSF の使用の有無とその詳細、支持療法の有無とその詳細、血液学的および非血液学的有害事象、治療効果、SG 治療終了日、SG 治療終了理由)
- 4) SG 後治療の詳細 (後治療開始日、治療レジメン、治療効果、後治療終了日、治療終了理由)
- 5) 死亡日または最終追跡日

5) 情報の保存

この研究に使用した情報は、研究の中止または論文等の発表から5年間、川崎医科大学総合医療センター外科医局内で保存させていただきます。電子情報の場合はパスワード等で制御されたコンピューターに保存し、その他の情報は施錠可能な保管庫に保存します。

6) 研究計画書および個人情報の開示

あなたのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画の資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

また、この研究における個人情報の開示は、あなたが希望される場合にのみ行います。あなたの同意により、ご家族等（父母（親権者）、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等、後見人、保佐人）を交えてお知らせすることもできます。内容についておわかりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当者にお尋ねください。

この研究は氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できるデータをわからない形にして、学会や論文で発表しますので、ご了解ください。

この研究に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。また、あなたの情報が研究に使用されることについて、あなたもしくは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、2027年12月31日までの間に、下記の連絡先までお申し出ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者さんに不利益が生じることはありません。

<問い合わせ・連絡先>

川崎医科大学総合医療センター 外科

氏名：太田裕介

電話：086-225-2111 内線：85218（平日：9時00分～16時00分）

ファックス：086-224-6821

E-mail：y.ohata@med.kawasaki-m.ac.jp

<研究組織>

研究代表機関名 岡山大学病院 乳腺内分泌外科

研究代表責任者 岡山大学病院 乳腺内分泌外科 教授 枝園 忠彦

共同研究機関

関西医科大学附属病院	乳腺外科	准教授	木川 雄一郎
札幌医科大学	乳腺・内分泌外科	講師	島 宏彰
福山市民病院	乳腺甲状腺外科	統括科長	久保 慎一郎
広島市立広島市民病院	乳腺外科	主任部長	伊藤 充矢
徳島大学病院	食道・乳腺甲状腺外科	講師	井上 寛章
長崎大学病院	乳腺・内分泌外科	教授	松本 桂太郎
川崎医科大学	乳腺甲状腺外科学	講師	岩本 高行
岐阜県総合医療センター	乳腺外科	医師	間瀬 純一
川崎医科大学総合医療センター	外科	講師	太田 裕介

3. 資金と利益相反

研究をするために必要な資金をスポンサー（製薬会社等）から提供してもらうことにより、その結果の判断に利害が発生し、結果の判断にひずみが起こりかねない状態を利益相反状態といいます。

本研究は、学内研究費を用いて行われます。本研究に関する利益相反の有無および内容について川崎医科大学利益相反委員会に申告し、適正に管理されています。