

「EGFR 遺伝子変異陽性進行肺腺癌に対するアファチニブ治療における
バイオマーカー研究 (アファチニブ IIS)」

および

「EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌における Liquid Biopsy の有用性の検討
(Liquid Biopsy Study)」 に参加された方へ

— 「T790M 変異によって EGFR チロシンキナーゼ阻害剤に耐性化した EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の遺伝子プロファイルを次世代シーケンサーにて検討する観察研究」
へご協力をお願い—

1. 臨床研究について

四国がんセンターでは、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特性を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、四国がんセンター 呼吸器内科では、現在 T790M 変異によって EGFR チロシンキナーゼ阻害剤に耐性化した EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の患者さんを対象として、次世代シーケンサーによる詳細な耐性獲得メカニズムを検討する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、四国がんセンター倫理審査委員会の審査を経て、院長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、平成 31 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

現在 EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の患者さんに対する標準治療薬 (科学的根拠に基づいた観点で、現在利用できる最良の治療であることが示され、ある状態の一般的な患者さんに行われることが推奨される薬剤)として、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI)といわれる薬剤が使用されています。本邦では 1 次治療として第 1 世代 EGFR-TKI と呼ばれるゲフィチニブ (商品名：イレッサ®)、エルロチニブ (商品名：タルセバ®)、第 2 世代 EGFR-TKI と呼ばれるアファチニブ (ジオトリフ®) の 3 種類が承認されており、いずれも高い確率で肺癌が縮小することがわかっています。

しかしながら、これら薬剤による治療を開始後、腫瘍が耐性化 (薬剤が腫瘍を小さくする効果がなくなること) を示すまでの期間の中央値は 1 年前後であり、耐性化時には治療を中止し、他の薬剤に変更する必要があります。耐性化のメカニズムとして、T790M 変異という新たな EGFR 遺伝子変異が 50%前後の頻度で生じることが知られています。平成 28 年 3 月からは第 3 世代型 EGFR-TKI であるオシメルチニブ (商品名：タグリッソ®) という薬剤が、T790M 変異が陽性となった患者さんに対して使用可能となりました。

一方で、T790M 変異が陽性となった患者さんにおいて、1 次治療薬として第 1 世代

EGFR-TKI を使用した場合と第 2 世代 EGFR-TKI を使用した場合とでその後のタグリッソンの効果が同等であるかは明らかではありません。両者の間で EGFR 以外の癌に関する遺伝子の状態にも違いが生じている可能性もあります。

そこで今回私たちは、EGFR-TKI に対する耐性獲得時に T790M 変異陽性となった EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の患者さんを対象に、癌における遺伝子の変化を次世代シーケンサーという機器を用いて解析する研究を計画しました。これを明らかにすることで、EGFR 遺伝子変異陽性の肺癌患者さんに対する新たな治療戦略の開発につながる可能性があるため、本研究の意義は非常に大きいと考えています。

3. 研究の対象者について

過去に九州大学病院を中心に実施した 2 つの臨床試験「EGFR 遺伝子変異陽性進行肺腺癌に対するアファチニブ治療におけるバイオマーカー研究 (アファチニブ IIS)」および「EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌における Liquid Biopsy の有用性の検討 (Liquid Biopsy Study)」(以下、先行 2 試験)に登録され、イレッサ、タルセバ、ジオトリフのいずれか 1 種類の治療を受けたものの T790M 変異によって耐性化した患者さん約 20 名を対象とします。上記 2 試験に参加された施設は、以下の 15 施設です。対象者となることを希望されない方は、下記連絡先までご連絡下さい。

- ①九州大学病院／呼吸器科
- ②北九州市立医療センター／呼吸器内科
- ③福岡東医療センター／呼吸器内科
- ④製鉄記念八幡病院／呼吸器内科
- ⑤JCHO 九州病院／呼吸器内科
- ⑥九州がんセンター／呼吸器腫瘍科
- ⑦古賀病院 21／呼吸器内科
- ⑧久留米大学医学部／第一内科
- ⑨四国がんセンター／呼吸器内科
- ⑩岡山大学病院／呼吸器・アレルギー内科
- ⑪がん研究会有明病院／呼吸器内科
- ⑫関西医科大学附属病院／呼吸器腫瘍内科
- ⑬宮城県立がんセンター／呼吸器内科
- ⑭和歌山県立医科大学／第三内科
- ⑮国立がん研究センター東病院／呼吸器内科

4. 研究の方法について

「EGFR 遺伝子変異陽性進行肺腺癌に対するアファチニブ治療におけるバイオマーカー研究 (アファチニブ IIS)」または「EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌における Liquid Biopsy の有用性の検討 (Liquid Biopsy Study)」に登録された患者さんの中から、本研究に該当する患者さんを対象者として登録し、下記の情報を診療録および症例報告書(CRF)より

収集します。症例報告書の患者番号にはカルテ番号を用いず、各研究施設で匿名化された番号を用いるため、個人が特定できない形で代表研究機関である九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野へ送られます。

上記の 2 つの臨床研究に参加した各施設で採取、匿名化（個人が特定できないように番号を付与）され、九州大学で収集後に近畿大学医学部ゲノム生物学教室へ送付された血液（血漿）を用いて解析を行います。研究へ登録された時と肺癌が悪化した時に採取された血液（血漿）より抽出した血中循環腫瘍 DNA (ctDNA) を次世代シーケンサーを用いて解析し、肺癌における遺伝子の変異を検討します。

既に採取されている血液検体を用いて解析を行うため、患者さんに日常診療以外の余分な負担が生じることはありません。

〈臨床経過の項目〉

- a) 年齢
- b) 性別
- c) ECOG※1-PS※2
- d) 組織型
- e) 臨床病期
- f) EGFR 遺伝子変異タイプ
- g) 転移巣
- h) 前治療内容（化学療法、手術療法、放射線療法）
- i) 病歴に関する情報（喫煙歴）
- j) EGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ）治療の最良総合効果
- k) EGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ）治療における腫瘍増悪確認日
- l) 腫瘍増悪診断部位
- m) 腫瘍増悪時の再生検の有無／再生検法／生検部位／T790M 変異の測定方法

※1 ECOG：米国の東部腫瘍共同研究グループの略称

※2 PS：Performance Status（患者の全身状態を日常生活動作のレベルに応じて 0～4 の 5 段階であらわした指標）

0：まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。

1：肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座つての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業

2：歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の 50% 以上はベッド外で過ごす。

3：限られた自分の身のまわりのことしかできない。日中の 50% 以上をベッドか椅子で過ごす。

4：まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅

子で過ごす。

5. 個人情報の取扱いについて

対象者の血液やカルテ情報をこの研究に使用する際には、対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、四国がんセンター内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野・教授・中西 洋一の責任の下、厳重な管理を行います。

6. 試料や情報の保管等について

〔試料について〕

この研究において得られた対象者の血液は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野において同分野教授・中西 洋一の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

〔情報について〕

この研究において得られた対象者の情報は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野において同分野教授・中西 洋一の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られた対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

7. 研究に関する情報や個人情報の開示について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、ご本人からの開示の求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

8. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所 (分野名等)	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 九州大学病院呼吸器科	
研究責任者	九州大学病院呼吸器科 診療准教授 岡本 勇	
研究分担者	九州大学病院呼吸器科 教授 中西 洋一 九州大学病院呼吸器科 助教 田中 謙太郎 九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座 助教 岩間 映二 九州大学病院呼吸器科 助教 米嶋 康臣 九州大学病院がんセンター 助教 大坪 孝平 九州大学病院呼吸器科 臨床助教 大田 恵一	
共同研究施設	共同研究施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	近畿大学医学部ゲノム生物学教室/教授 西尾 和人	データ解析
	北九州市立医療センター/呼吸器内科部長 井上 孝治	試料・情報の収集
	福岡東医療センター/呼吸器内科部長 高田 昇平	試料・情報の収集
	製鉄記念八幡病院/呼吸器内科部長 古森 雅志	試料・情報の収集
	JCHO 九州病院/呼吸器内科部長 原田 大志	試料・情報の収集
	九州がんセンター/呼吸器腫瘍科部長 竹之山 光広	試料・情報の収集
	古賀病院 21/呼吸器内科部長 三角 幸広	試料・情報の収集
	久留米大学医学部/第一内科講師 東 公一	試料・情報の収集
	四国がんセンター/呼吸器内科医師 原田 大二郎	試料・情報の収集
	岡山大学病院/呼吸器・アレルギー内科教授 木浦 勝行	試料・情報の収集
	がん研究会有明病院/呼吸器内科部長 西尾 誠人	試料・情報の収集
	関西医科大学附属病院/呼吸器腫瘍内科診療教授	試料・情報の収集

倉田 宝保	
宮城県立がんセンター／呼吸器内科診療科長	試料・情報の収集
福原 達朗	
和歌山県立医科大学／第三内科教授	試料・情報の収集
山本 信之	
国立がん研究センター東病院／呼吸器内科科長	試料・情報の収集
後藤 功一	

9. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

問い合わせ	四国がんセンター 呼吸器内科 原田大二郎
連絡先	連絡先：〔TEL〕 089-999-1111 〔FAX〕 089-999-1100

事務局	担当者：九州大学病院がんセンター 助教 大坪孝平
(相談窓口)	連絡先：〔TEL〕 092-642-5378 〔FAX〕 092-642-5390 メールアドレス：ootsubo@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp

本研究への参加に同意しない場合は、連絡先までご連絡ください