

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌患者におけるアファチニブの耐性機序を検討する観察研究

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、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、九州大学病院呼吸器では、現在 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、アファチニブ（商品名：ジオトリフ®）の耐性機序を明らかにする「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、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の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 30 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

EGFR(epidermal growth factor receptor;上皮成長因子受容体)・TKIs(tyrosine kinase inhibitors) (EGFR-TKI)といわれる薬剤であるゲフィチニブ（商品名：イレッサ®）とエルロチニブ（商品名：タルセバ®）及びアファチニブ（ジオトリフ®）は、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）として用いられています。

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ることが知られています。耐性化の機序として、イレッサ及びタルセバによる治療では、T790M 変異という特定の遺伝子変異が約 50%の頻度で生じることが明らかとなったため、この耐性化の克服を目指して新薬の開発が行われてきました。その結果平成 28 年 3 月、第 3 世代型といわれる最新の EGFR-TKI であるオシメルチニブ（商品名：タグリッソ®）という内服の薬剤が登場し、T790M 変異が陽性となった患者さんには、このタグリッソが新たな治療薬として使用可能となりました。

ところが、平成 26 年 1 月にわが国で承認され、イレッサやタルセバよりも新しい第 2 世代型の EGFR-TKI であるジオトリフは、耐性機序として T790M 変異がどの程度の頻度で生じるのか、詳細が明らかではありません。T790M 変異がジオトリフ治療により生じるか生じないかということは、将来的なタグリッソによる治療機会を患者さんが得られるか否かということにつながる臨床上的大切な問題です。

そこで今回我々は、初回 EGFR-TKI としてのジオトリフ治療を開始後、病勢が進行を示した際に腫瘍の検体を用いて行われた遺伝子検査で、T790M 変異がどの程度の割合で認められているのか、福岡・熊本・大分の 10 以上の病院に協力を依頼し、各病院の臨床情報を集めて解析することを目的に本研究を計画いたしました。本研究においてジオトリフ治療による T790M 変異出現の頻度が明らかとなれば、ジオトリフ治療を選択する際の重要な情

報として活用できるため、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

ジオトリフが承認された平成 26 年 1 月 17 日以降、平成 28 年 10 月 30 日までの間に九州大学病院呼吸器科、九州がんセンター呼吸器腫瘍科、北九州市立医療センター呼吸器内科、福岡東医療センター呼吸器内科、製鉄記念八幡病院呼吸器内科、JCHO 九州病院呼吸器内科、浜の町病院呼吸器内科、大分県立病院呼吸器腫瘍科、久留米大学医学部第一内科、熊本大学医学部附属病院呼吸器内科学分野、古賀病院 21 呼吸器内科、大牟田病院呼吸器内科において *EGFR* 遺伝子陽性非小細胞肺癌と診断された患者さんで、最初の *EGFR*-TKI による治療薬としてジオトリフによる治療を開始され、その後病勢が進行したためにジオトリフ治療が中止となった患者さん約 70 名を対象と致します。

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。

4. 研究の方法について

研究は多施設共同研究であり、各施設の診療情報は患者さんの名前などの個人情報を除いて症例報告書に記載され、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。その後、研究事務局で症例報告書に記載された下記の情報を解析し、T790M の発現頻度について詳細な解析を行います。

この研究を行うことで、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) 検体採取時 ECOG※1・PS※2
- d) 喫煙歴
- e) 臨床病期
- f) *EGFR* 遺伝子変異診断時の *EGFR* 遺伝子変異型 (Exon 19 del, L858R, others)
- g) *EGFR* 遺伝子変異診断時の生検方法
- h) *EGFR* 遺伝子変異診断時の外注先
- i) 前治療の有無 (手術、化学療法、放射線療法)
- j) ジオトリフによる治療期間
- k) ジオトリフ投与量の減量有無
- l) ジオトリフ治療による最良総合効果
- m) 腫瘍の増悪確認日
- n) 腫瘍の増悪時の再生検の有無
- o) T790M 遺伝子変異診断時の生検方法
- p) T790M 遺伝子変異診断時の生検部位

q) T790M 遺伝子変異診断時の外注先

r) T790M 遺伝子変異の有無

※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、軽作業や座っ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、九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野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個人情報は、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

〔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下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、保有する個人情報のうちその本人に関するものについて開示します。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	九州大学病院大学院医学研究院呼吸器内科学分野 教授 中西洋一 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 田中 謙太郎 九州大学病院呼吸器科 講師 原田 大志 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
	北九州市立医療センター / 呼吸器内科部長 井上 孝治	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	情報の収集
	製鉄記念八幡病院 / 呼吸器内科部長 古森 雅志	情報の収集
	JCHO 九州病院 / 呼吸器内科部長 大内 洋	情報の収集
	浜の町病院 / 呼吸器内科部長 鶴田 伸子	情報の収集
	済生会福岡総合病院 / 呼吸器内科部長 綿屋 洋	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	情報の収集
	古賀病院 2 1 / 呼吸器内科部長 三角 幸広	情報の収集
	大牟田病院 / 呼吸器内科部長 若松 謙太郎	情報の収集
	久留米大学医学部 / 第一内科講師 東 公一	情報の収集
	大分県立病院 / 呼吸器腫瘍内科部長 森永 亮太郎	情報の収集

熊本大学医学部附属病院／呼吸器内科学分野助教 情報の収集
佐伯 祥

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。

事務局 担当者：九州大学大学院医学研究院
(相談窓口) 九州連携臨床腫瘍学講座 助教 田中 謙太郎
連絡先：〔TEL〕 092-642-5378
〔FAX〕 092-642-5390
メールアドレス：tanaka-k@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp