

(臨床研究に関するお知らせ)

和歌山県立医科大学附属病院呼吸器内科・腫瘍内科に、非小細胞肺癌で通院歴のある患者さんへ

和歌山県立医科大学内科学第三講座講座では、以下の臨床研究を実施しています。ここにご案内するのは、既存の生検検体を用いての解析や、過去の診療情報や検査データを振り返り解析する「観察研究」という臨床研究で、本学倫理審査委員会の承認を得て行うものです。すでに存在する情報、検体を利用して頂く研究ですので、対象となる患者さんに新たな検査や費用のご負担をお願いするものではありません。また、対象となる方が特定できないよう、個人情報の保護には十分な注意を払います。

この研究の対象に該当すると思われる方で、ご自身の診療情報等が利用されることを望まない場合やご質問がある場合は、下記の問い合わせ先にご連絡ください。

1. 研究課題名

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

2. 当院の研究責任者

和歌山県立医科大学内科学第三講座 教授 山本信之

3. 研究の目的

現在 EGFR 遺伝子変異陽性肺がん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<sup>®</sup>）、エルロチニブ（商品名：タルセバ<sup>®</sup>）、第2世代 EGFR-TKI と呼ばれるアファチニブ（ジオトリフ<sup>®</sup>）の3種類が承認されており、いずれも高い確率で肺がん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<sup>®</sup>）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の効果は同等であるかは明らかではありません。両者の間で EGFR 以外のがん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がんの患者さんを対象に、がん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がん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。

#### 4. 研究の概要

##### (1) 対象となる患者さん

過去に実施した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 10 名を対象とします。

##### (2) 利用させて頂く情報

(臨床経過の項目)

- a) 年齢
- b) 性別
- c) ECOG-PS
- 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

(新たに測定する項目)

血中循環腫瘍 DNA (ctDNA)

##### (3) 方法

本研究は他施設共同研究であり、「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がん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、肺がんにおける遺伝子の変異を検討します。

#### 5. 本研究に参加することの利益・不利益

研究に参加することでのご自身への利益はありませんが、今後の肺癌治療の発展への貢献になります。また本研究に参加し検体を提出することでの不利益として日常臨床への影響もありません。

## 実施体制

### 中央研究機関

研究実施場所 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

### 共同研究施設

共同研究施設名 / 研究責任者の職名・氏名  
近畿大学医学部ゲノム生物学教室 / 教授  
西尾 和人  
北九州市立医療センター / 呼吸器内科部長  
井上 孝治  
福岡東医療センター / 呼吸器内科部長  
高田 昇平  
製鉄記念八幡病院 / 呼吸器内科部長  
古森 雅志  
JCHO 九州病院 / 呼吸器内科部長  
原田 大志  
九州がんセンター / 呼吸器腫瘍科部長  
竹之山 光広  
古賀病院 21 / 呼吸器内科部長  
三角 幸広  
久留米大学医学部 / 第一内科講師  
東 公一  
四国がんセンター / 呼吸器内科部長  
野上 尚之  
岡山大学病院 / 呼吸器・アレルギー内科教授  
木浦 勝行  
がん研究会有明病院 / 呼吸器内科部長  
西尾 誠人  
関西医科大学附属病院 / 呼吸器腫瘍内科診療教授  
倉田 宝保  
宮城県立がんセンター / 呼吸器内科診療科長  
福原 達朗  
和歌山県立医科大学 / 第三内科教授  
山本 信之  
国立がん研究センター東病院 / 呼吸器内科科長  
後藤 功一

## 6. 個人情報の取扱い

利用する情報からは、患者さんを特定できる個人情報は削除します。また、研究成果は学会や学術雑誌で発表されることがありますが、その際も患者さんの個人情報が公表されることはありません。

#### 7. ご自身の情報が利用されることを望まない場合

臨床研究は医学の進歩に欠かせない学術活動ですが、患者さんには、ご自身の診療情報等が利用されることを望まない場合、これを拒否する権利があります。その場合は、下記までご連絡ください。研究対象から除外させていただきます。なお、研究協力を拒否された場合でも、診療上の不利益を被ることは一切ありません。

#### 8. 問い合わせ先

和歌山市紀三井寺 811-1

和歌山県立医科大学内科学第三講座 担当医師 寺岡俊輔

TEL : 073-441-0619 FAX : 073-446-2877