第1版Ver.(2020.11)

2020年11月1日作成

承認番号 20200263

「EGFRエクソン20挿入遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者におけるオシメルチニブ 治療前後での遺伝子解析研究」

実施計画書

研究責任者　　安田　浩之

内科学（呼吸器）

連絡先：電話03-3353-1211

(内線 61424番)

初版　2020年11月作成

1. 目的

肺がんは、病理学的な特徴から大きく非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer：NSCLC)と、小細胞肺癌(small cell lung cancer：SCLC)に分類されるが、これら病理学的な分類に加えて、近年では肺癌が有する遺伝子異常に基づいた分類も盛んに行われるようになっている。特にNSCLCにおいてはEGFR(Epidermal Growth Factor Receptor)遺伝子変異陽性肺癌、EML4-ALK陽性肺癌など遺伝子異常に基づいた分類が行われている。このように癌遺伝子ごとに分類することでこれら癌遺伝子を標的とした分子標的治療薬の使用が可能になり、患者の予後改善に寄与している。

EGFR遺伝子はNSCLCにおける代表的ながん遺伝子であり、本邦における報告では、NSCLC全体の約3-5割がEGFR遺伝子変異を有することが知られている。EGFR遺伝子変異の約80％を占めるのがエクソン19欠失変異およびエクソン21の点突然変異L858Rである。これらはいわゆる代表的なEGFR遺伝子変異であり、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)が有効であることが知られている。残りの10-20％のEGFR遺伝子変異のうち最も大きな一群を形成するのがエクソン20の挿入遺伝子変異である。EGFRエクソン20挿入遺伝子変異もEGFRタンパクを活性化し発癌に関わるが、同遺伝子変異を有する肺癌は一部の例外(EGFR A763\_Y764insFQEA)を除いて第1世代(ゲフィチニブ、エルロチニブ)あるいは第2世代(アファチニブ)EGFR-TKIに対して低感受性であることが知られており、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による有効な治療法が確立していない状況が続いている。

オシメルチニブは、第3世代EGFR-TKIであり、EGFRチロシンキナーゼドメインのATP binding siteに非可逆的に結合し、EGFR由来の発癌シグナルを抑制する。近年、オシメルチニブ のEGFRエクソン20挿入遺伝子変異に対する有効性が前臨床モデル(in vitro, in vivo)で報告された。

これを受けて、我々のグループでは、オシメルチニブのEGFRエクソン20挿入遺伝子変異陽性肺癌に対する効果を評価するため、当院を主導とする多施設共同医師主導治験「EGFRエクソン20挿入遺伝子変異に対するオシメルチニブに対する有効性評価第Ⅰ/Ⅱ相試験（AZD9291 in Exon 20 insertion mutations: AEX20; Protocol:KCTR-D009, UMIN000031929）」を2018年より行ってきた。

オシメルチニブなどの分子標的治療薬は、治療当初は高い有効性を示すが、治療経過中に癌細胞が薬剤に対する耐性化を獲得することが知られている。この獲得耐性機序の多くを占めるのが、治療経過中に新たにEGFR遺伝子に変異を獲得する機序が知られている。オシメルチニブにおいても治療経過中にEGFR C797Sなどの新たなEGFR遺伝子変異が耐性化に関わることが報告されている。これら新たな遺伝子変異を評価するうえで、耐性化獲得後の腫瘍組織検体のみでなく、患者血液中の癌細胞由来ctDNA（circulating tumor DNA）が有用であることが知られている。

AEX20試験においても、オシメルチニブ投与に伴いEGFR遺伝子等に新規遺伝子変異状態が登場する可能性を考え、付随研究として、治験参加対象者の血液をオシメルチニブ投与前後で採取し、ctDNA抽出後次世代シークエンサーを用いてEGFR遺伝子変異を含む耐性化に関わる遺伝子の状態の変化を評価することを予定していた。AEX20試験参加時に付随研究の同意書も取得済みである。

本研究の目的は、AEX20試験の付随研究を進め、すでに同意を取得し採取保管している血液検体からctDNAを抽出し、EGFR遺伝子の変異状態を含む耐性化に関わる体細胞遺伝子変異を次世代シークエンサーを用いて評価することである。

2. 研究対象と方法

2.1. 研究対象検体

先述した多施設共同医師主導治験(AEX20; Protocol:KCTR-D009, UMIN000031929）の研究プロトコールにも明記されている通り、既に、以下の条件を満たす患者さん12人に説明文書を用いて同意を得た上で研究プロトコールの一部として血液を採取・保存している（以下AEX20; Protocol:KCTR-D009, UMIN000031929の当該箇所抜粋）。

----------------------------------------

## 12.7 血中DNA採血

・採血のみ実施する。

・血液中に存在する腫瘍由来のctDNA(Circulating Tumor DNA)を採血した血漿試料から抽出し、耐性化に関わる体細胞遺伝子変異の状態を評価する可能性がある。同意を得られた検体については慶應義塾大学医学部内科学(呼吸器)の研究室へ送付し冷凍保存される。

----------------------------------------

本研究では同血液検体を用いた解析を行う。

2.2. 同意取得

先述した多施設共同医師主導治験（AEX20; Protocol:KCTR-D009, UMIN000031929）の研究プロトコールに準ずる(下記項目)。なお、すでに同治験プロトコールに準じて同意書は取得している。

1. 同意取得時の年齢が20歳以上の患者(性別問わず、入院・外来問わず)
2. 細胞診または組織診にて診断されたNSCLC患者
3. EGFRエクソン20挿入遺伝子変異を有する進行性または転移性NSCLCであり、根治的手術または放射線療法を施行できない患者
4. 0~3レジメン以内の化学療法歴を有する患者（EGFR-TKI(ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ダコミニチニブ)の使用歴については無効例のみ許容する）
5. ECOG-PSが0-1の患者
6. 12週間以上の生存見込みを有する患者
7. AEX20治験参加期間中、本治験に必要な検査に応じることができる患者
8. RECIST(ver1.1)による測定可能病変を有する患者
9. AEX20治験参加について患者本人から文書で同意が得られている

2.3. 研究方法

　先述の多施設共同医師主導治験(AEX20; Protocol:KCTR-D009, UMIN000031929)に参加した12人に対して、それぞれ①オシメルチニブ投与開始前、②オシメルチニブ 中止/終了後の2ポイントにて14mLの血液を採取し、保存している（以下、採取タイミングの概要図）。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **治験VISIT** | **01** | **02** | **03** | **04** | **05** | **06** | **07** | **08** | **09** | **10** | **11** | **12** |  |
| **WEEK** | **Scr** | **0**  **週** | **1**  **週** | **2**  **週** | **4**  **週** | **6**  **週** | **8**  **週** | **12**  **週** | **12週**  **以降**  **4週**  **毎** | **12週**  **以降**  **8週**  **毎** | **16週**  **毎** | **中止/**  **終了**  ※4 | **投与中止12週毎※9** |
| **Day** | **0** | **7** | **14** | **28** | **42** | **56** | **84** |
| 血中DNA※5 | ● | |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ● |  |

これらの採血した血漿試料から、血液中に存在する腫瘍由来のDNA(Circulating Tumor DNA)を抽出し、次世代シーケンサーを用いた解析を行う。解析結果と臨床情報との関連を調べるため、性別、年齢、診断名、治療歴、病理組織診断の情報などの情報を電子カルテより収集する。

以下、研究方法についての詳細および補足である。

1) 次世代シーケンサーによる体細胞遺伝子変異解析

解析の対象とするのはEGFR遺伝子を含む体細胞遺伝子変異のみである。生殖細胞変異は研究対象としない。次世代シーケンサーを用いた解析では偶発的に生殖細胞系列の多型あるいは変異情報が得られることがあり得るが、研究の対象とはしない。

なお、次世代シークエンス解析については、本研究の研究分担者である当院腫瘍センターゲノム医療ユニットにて実施する。

2) 公共データベースへの登録

　本研究では行わない。

3) 研究協力者のプライバシーの保護

　サンプルに符号をつけることで匿名化を行う。符号（データ番号）と患者ID、個人名のみで対応させる（連結可能匿名化）。個人情報管理者は、符号化されたIDと個人名の対応表のみを保持する。対応表は、個人情報管理者によって施錠と入室・出室管理のできる研究室内において厳重に管理する。研究実施者は患者ID、個人名を除いた情報を管理する。

4) 業務委託施設

　なし

3．研究協力機関・研究協力者の対象、人数、研究期間

本研究では、慶應義塾大学病院以外にも先述の多施設共同医師主導治験（AEX20; Protocol:KCTR-D009, UMIN000031929）に参加する対象医療機関(当施設以外に下記5施設)からの検体の採取および研究への使用も行う。すでに採血検体は上記治験プロトコールにのっとり、各医療機関の研究分担者が書面での同意取得後、個人情報を匿名化（連結可能匿名化）し、慶應義塾大学医学部呼吸器内科研究室に搬送の上、同研究室にて保存している。

対象医療機関：国立がん研究センター東病院、北海道大学病院、金沢大学附属病院、名古屋大学医学部附属病院、岡山大学病院

研究協力者の対象は、すでに検体採取および保存を行っている12人である。

　本研究は、研究実施許可日より2025年12月31日までを予定している。

4. 研究の中断・中止

　本研究は介入試験ではないため、研究期間内に研究を中断・中止する予定はない。

5. 準拠する諸規則等

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」

「ヘルシンキ宣言」

6. 研究協力者の選択・除外基準

選択・除外基準ともに、先述の多施設共同医師主導治験「「EGFRエクソン20挿入遺伝子変異に対するオシメルチニブに対する有効性評価第Ⅰ/Ⅱ相試験」（AEX20; Protocol:KCTR-D009, UMIN000031929）の研究プロトコールに準ずる。

6.1. 選択基準

1. 同意取得時の年齢が20歳以上の患者(性別問わず、入院・外来問わず)
2. 細胞診または組織診にて診断されたNSCLC患者
3. EGFRエクソン20挿入遺伝子変異を有する進行性または転移性NSCLCであり、根治的手術または放射線療法を施行できない患者
4. 0~3レジメン以内の化学療法歴を有する患者（EGFR-TKI(ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ダコミニチニブ)の使用歴については無効例のみ許容する）
5. ECOG-PSが0-1の患者
6. 12週間以上の生存見込みを有する患者
7. AEX20治験参加期間中、治験に必要な検査に応じることができる患者
8. RECIST(ver1.1)による測定可能病変を有する患者
9. AEX20治験参加について患者本人から文書で同意が得られている

以上1)-9)のすべての項目を満たすもの

6.2. 除外基準

1) オシメルチニブの使用歴がある患者

2) エクソン20挿入遺伝子変異を除く、EGFR遺伝子変異(エクソン19欠失、L858R、T790M、G719X、L861Q)を有する患者

3) AEX20治験薬投与開始前24週間以内に免疫チェックポイント阻害薬の使用歴がある患者

4) 同意取得前、過去5年以内に他の悪性腫瘍(ただし上皮内癌は除く)の既往がある患者

5) 他のAEX20治験薬を使用中の患者(使用後であればその化合物の半減期の5倍に満たない患者)

6) AEX20治験責任(分担)医師が治験の参加に望ましくないと判断したコントロール不良の高血圧患者

7) AEX20治験責任(分担)医師が治験の参加に望ましくないと判断したコントロール不良の糖尿病患者

8) AEX20治験責任(分担)医師が治験の参加に望ましくないと判断した活動性出血性素因を有する患者

9) スクリーニング時にHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の結果が陽性の患者(HBs抗体・HBc抗体のいずれかもしくはその両方が陽性でもHBs抗原陰性の場合には組み入れ可とする)

10) AEX20治験責任(分担)医師が、活動性の感染症を有すると判断した患者

11) CYP3A4に対する強力な誘導作用をもつ薬剤・漢方・ハーブのサプリメント使用中の患者

12) 前治療が原因であるCTCAEグレード2以上の毒性が継続している患者(脱毛症及び、前治療のプラチナ製剤併用療法によるグレード2の神経障害を除く)

13) 脊髄圧迫、症候性および不安定な脳転移。（根治的療法の完了後少なくとも2週間安定した神経学的状態を示している（臨床的に無症候性であり、治験治療の開始前14日間安定した用量でステロイドを服用している等）患者を除く。）

1. ILD、薬剤性ILD、ステロイド治療を必要とした放射線性肺臓炎の既往歴を有する、または活動性のILDの所見がみられる患者
2. スクリーニング期に骨髄機能あるいは臓器機能について、以下の基準に該当する患者
   * 1. 好中球数：1,500/mm3未満
     2. 血小板数：100,000 /mm3未満
     3. ヘモグロビン：9.0 g/dL未満
     4. アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)：肝転移がない場合基準値上限(ULN)の2.5倍超、又は肝転移がある場合ULNの5​倍超
     5. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)：肝転移がない場合ULNの2.5倍超、又は肝転移がある場合ULNの​5​倍超
3. 総ビリルビン：肝転移がない場合ULNの1.5倍超、ジルベール症候群(非抱合型高ビリルビン血症)又は肝転移がある場合ULNの3倍超
4. クレアチニンクリアランス：50 ml/min未満(Cockcroft-Gault式による推算値)
5. スクリーニング期に以下の心機能異常のある患者
6. 3回の心電図測定から得た平均安静時補正QT間隔(QTc)が470msecを超える患者
7. 安静時心電図の心拍リズム、伝導、波形において、臨床的に重大な異常が認められる患者(完全左脚ブロック、第3度房室ブロック、第2度房室ブロックなど)
8. 心不全を合併している患者
9. 先天性QT延長症候群が認められる患者
10. QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤のうち本治験で併用禁止とする薬剤を使用している患者
11. その他、AEX20治験責任/分担医師が、QTc延長又は不整脈誘発のリスクを高める因子を有すると判断した患者(例えば、電解質異常（血清/血漿カリウム<基準値下限(LLN)、血清/血漿カルシウム<LLNを含む）、一親等の近親者内でQT延長症候群の家族歴を有する患者又は40歳未満での原因不明の突然死の家族例を有する患者など)
12. 難治性の悪心および嘔吐、慢性胃腸疾患により処方された治験薬を飲み込むことができない患者、または治験薬の適切な吸収を妨げる腸切除術を行った患者
13. オシメルチニブ(又はオシメルチニブと同様の化学構造もしくはクラスの薬剤)又はこれらの薬剤の賦形剤に対する過敏症の既往歴を有する患者
14. 適切な避妊を行っていない男性及び女性患者、妊娠中あるいは授乳中の女性患者
15. 他家骨髄移植の既往を有する患者
16. 原発巣あるいは評価病変への放射線治療の既往を有する患者
17. AEX20治験薬投与開始前４週間以内に大きな手術、または治験期間中に手術を予定している患者

その他、AEX20治験責任医師もしくはAEX20治験分担医師が不適切と判断した患者

7. モニタリングおよび監査

計画なし。

8. 倫理

8.1. インフォームド・コンセント

本研究では、研究材料である血液検体取得に際して、原則的に研究対象者本人に対して説明文書を用いて研究同意を得ている。

また、慶應義塾大学医学部/慶應義塾大学病院においてゲノム情報を取得することについても説明文書を用いて説明し同意を得ている。

本人に対する説明項目は下記に示す通りである．

1) 研究目的

2) 血中DNA採取に関する採血について

3) 同意とその撤回について

4) 試料等の保存及び廃棄について

5) プライバシーの保護について

6) 研究結果の開示について

7) 知的財産権等の帰属について

8) 担当医師への連絡

9) 相談窓口

8.2. 代諾

　なし。

8.3. 研究機関の長への報告

研究責任者は年 1 回もしくは各研究参加施設で定められた頻度で、研究の進捗状況および研究の実施に伴う問題の発生状況を研究機関の長に報告を行う。

8.4. 本人および家族からの相談等への対応

本研究では同意は本人から取得している。本研究に関して相談などが発生した場合は、説明文書に記載の下記連絡先に連絡してもらい対応することとする。

住　所：〒160-8582東京都新宿区信濃町35

研究機関名：慶應義塾大学医学部内科学（呼吸器）

担当者名：安田　浩之

連絡先：電話03-3353-1211 (内線 61424番　呼吸器内科医局)

8.5. 利益相反

現段階で本研究について企業等との利害関係が起こりうるような資金供給は予定していない。本研究の資金源は以下の通りである。

令和1-4年度　文部科学省科学研究費基盤研究（B）；研究課題/領域番号　19H03671：「稀少な遺伝子異常を有する肺癌に対する治療戦略の開発」（研究代表者 副島研造）

なお、今後万が一本研究に際して企業等より資金供給を受ける場合、再度倫理申請を行うとともに本研究に関わる研究者は企業等との利害関係のために本研究の実施方法や研究成果が歪められることのないよう、利益相反ガイドラインに基づき利益相反状況開示書に詳記する。

8.6. 研究終了後の本人・家族への対応

　本研究ではgerm line DNAのデータは得られるものの、そこから家族に遺伝するような遺伝子異常に関しては解析しないこととしている。そのため、本研究が家族になんらかの影響を与える可能性は低く、研究終了後も特に家族に対して何らかの対応をするということは規定しない。

8.7. 遺伝的特徴等に関する重要な知見への対応

　血液からのgerm line DNA解析により家族性腫瘍の原因遺伝子を解析することは可能である。しかし、本研究ではgerm line DNA変異についての解析は一切しないこととする。そのため家族に開示しなければならない遺伝的特徴については取り扱わない。

8.8.データおよびサンプルの取り扱いと記録保存

少なくとも研究終了報告日から５年または最終の研究結果報告日から３年の，いずれか遅い方まで保管する。同意の得られたものに関しては、サンプルは研究終了後も破棄せず将来計画される別の研究へ利用される可能性がある。

8.9. データおよびサンプルの将来の別研究での利用および他機関への提供の可能性

本研究で得られる検体は別の研究に用いる可能性、他の研究機関と新たな共同研究として提供する可能性がある。

9. 研究協力者の経済的負担および保険その他の措置

　研究に用いる機材は研究事務局（慶應義塾大学医学部内科学（呼吸器）教室）負担で行い、研究対象者がなんらかの経済的負担を負うことはない。

10. 研究結果の公表に関する取り決め

研究の結果は研究代表者あるいは共同研究者が、しかるべき論文発表及び学会発表の形で発表する可能性がある。共著者は、投稿前に論文内容をレビューのうえ発表内容に合意した者に限る。学会発表者、論文執筆者に関しては、研究代表者、研究事務局、共同研究者で相談のうえ、本研究へ関係した全ての研究協力者の中から、貢献度に応じて選定する。

11. 補遺

　なし