

オシメルチニブ（タグリッソ®）の 耐性機序解析研究への協力をお願い

EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者における

第 1/2 世代および第 3 世代 EGFR-TKI 投与後の

IGF シグナル関連分子の発現に関する多施設共同前向き観察研究

－ 説明文書・同意書 －

この冊子は、オシメルチニブ（タグリッソ®）の耐性機序解析研究について詳しく説明した文書です。わからないことや心配なことがありましたら、遠慮なく質問してください。

施設代表者
北海道医療センター
呼吸器内科医長 須甲 憲明

施設コーディネーター
北海道医療センター
呼吸器内科医長 須甲 憲明

説明同意文書の作成日：2015年10月7日 第1.0版
2017年2月14日 第1.1版

北海道医療センター

1. 臨床研究とこの説明文書について

病気の診断や治療の方法の開発のためには多くの研究が必要です。現在行われている診断や治療の方法も長い時間をかけて研究され、進歩してきました。北海道医療センターも、がん医療の発展に貢献するため、さまざまな研究に積極的に取り組んでいます。こうした研究の中でも、患者さんにご協力頂いて行うものを、「臨床研究」といいます。臨床研究は、皆様のご理解とご協力によって初めて成り立つものであり、現在ある治療法もこれまで研究に参加して下さった多くの方々のご協力の結果によるものです。今回説明するのは、臨床研究の中でも「医師主導臨床研究」という研究です。これは企業が中心となって行う「治験」とは違い、医師が研究者として主体的に行うものです。

この説明文書は、オシメルチニブ（商品名 タグリッソ®）を用いた薬物療法を施行する患者さんに対して、「EGFR遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者における第1/2世代および第3世代EGFR-TKI投与後のIGFシグナル関連分子の発現に関する多施設共同前向き観察研究」について説明するものであり、臨床研究の参加について検討する上で、担当医の説明を補い、この研究の内容を理解して、参加するかどうかを考えていただくための資料となります。担当医から説明を聞き、わからないことなどがありましたらなんでもご質問ください。

2. この臨床研究の倫理審査について

この臨床研究を実施するにあたって、患者さんの人権や安全への配慮について、医学の発展に役立つかどうかについて北海道医療センター倫理審査委員会で検討され、承認を受け、院長の許可を受けています。また、臨床研究を行う際のガイドラインである「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って計画された試験であることも審査されています。

3. 参加の自由について

この研究に参加するかしないかは、あなたの自由な意思で決めることができます。信頼している人に相談されるなどし、よくお考えの上、ご自分の意思で決めてください。研究に参加しない場合でも、その後の診療において何ら不利益を受けることはありません。ま

た、参加に同意したあとでも、いつでもどんな理由でも参加をとりやめることができます。その場合も、あなたはなんら不利益を受けることはありません。これから、この臨床研究についての詳しい説明をお読みになり、また、担当医からの説明を受け、臨床研究の内容を理解し、参加してもよいと思われましたら、最後のページの同意書に署名をお願いいたします。

4. この臨床研究の対象となる方の病状と治療について

本臨床研究の対象はオシメルチニブを用いた薬物療法を施行する非小細胞肺癌患者さんです。オシメルチニブは現在、「EGFR 阻害薬（ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ）に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に対して保険適応が認められている抗がん剤です。

5. この臨床研究の意義と目的について

一部の肺癌細胞には上皮成長因子受容体（EGFR）に遺伝子変異が存在し、がんの発生や増殖の原因となっていることが知られています。あなたが使用していた、EGFR阻害薬（ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ）はEGFRの働きを阻害することで、がん細胞の増殖を抑える効果を狙った経口の抗がん薬です。これらのEGFR阻害薬で治療を続けていると、その効果がみられなくなることがあります（耐性が生じると言います）。その原因のひとつとして、EGFR の遺伝子にT790Mと呼ばれる変化（T790M変異）が起こることにより、EGFR阻害薬が効きにくくなることが知られています。オシメルチニブは、このようなT790M変異によりEGFR阻害薬が効きにくくなったがん細胞に対しても効果が期待される薬です。あなたのがん細胞はT790M変異を有するため、今回オシメルチニブによる治療を行うことになりました。オシメルチニブにより、がんが小さくなる割合は約7割と期待されますが、その一方でオシメルチニブもEGFR阻害薬と同様にその効果がみられなくなることがあります。しかし、その機序について十分に解明されてはいません。耐性機序の候補としては幾つかの遺伝子変異や腫瘍増殖のための抜け道（バイパス）が検討され、本研究ではバイパスとして IGF（インスリン様成長因子）を中心に幾つ

かの遺伝子変異を含めた解析を行います。

本研究ではオシメルチニブの耐性メカニズムを解明するために患者さんに血液を提供していただき、耐性メカニズムに関与する遺伝子変異とバイパスの解析を目的としています。

6. この臨床研究の方法

6.1. 対象

オシメルチニブによる治療(80 mg を 1 日 1 回内服)を行う肺がん患者さんです。

6.2. 採血ポイント

オシメルチニブの耐性メカニズムを解明するために

1 回の採血は 28 ml で、下記 3 点で行います。

- ① 治療開始前
- ② 治療開始 8 週間後 (±7 日) : 1 回目の CT 評価の時期
- ③ 病勢進行時もしくは副作用による内服中止時

可能な限り通常診療での検査と併せて行い、身体的に負担が掛かりにくいようにしています。

解析は北海道大学病院 内科 I が窓口となり、検体の匿名化を確認したうえで株式会社エスアールエル・メディサーチ、フィルジェン株式会社、株式会社 LSI メディエンスで解析を実施されます。

今はまだ計画、予想はされていませんが、将来、非常に重要な検討が必要となる場合、保存された検体やデータの再解析を行ないます。この事にご了承いただける場合には同意の署名をお願いします。

6.3. 身体所見 (自他覚症状)、臨床検査、副作用の観察

オシメルチニブ投与開始から 28 日 (4 週間) に 1 回、身体所見、臨床検査、副作用の情報を確認します。これは本研究に限らず、抗がん剤治療では一般的なことです。

スケジュール

項目	内服前	8週間後	サイクル毎 (4週間毎)	病勢進行もしくは 重篤な有害事象発現時
身体所見	●	●	●	●
一般採血検査	●	●	●	●
心電図	●	○	○	○
胸部X線	●	●	●	●
腫瘍評価*	●	●	●*	●
解析用の検体	採血	●		●**
	腫瘍組織	○***		○****

●：必須

○：日常診療に準ずる

* 治療開始後6か月（24週）後までは、1サイクル28日（4週）とし、2サイクル（8週）おきに撮影を行います。治療開始後6か月以後は、3サイクル（12週）おきに行います

** オシメルチニブ最終内服から72時間以内

*** T790M診断時の残余検体がある場合をお願いいたします。

**** ご協力頂ける場合をお願いいたします。

6.4. あなたに臨床研究に参加いただく期間と治療終了後の対応について

あなたが試験に参加いただく期間は、オシメルチニブ内服治療期間中です。

6.5. 研究計画書等の開示について

この研究の実施計画書の閲覧を希望される方は遠慮なくお申し出ください。

本試験の実施にあたっては国立大学附属病院長会議が設置した公的なデータベースであ

る大学病院医療情報ネットワーク(University Hospital Medical Information Network: UMIN)に事前に登録しています。

- 1) UMIN 試験 ID : 000024762
- 2) 受付番号 : R000028456
- 3) 試験名 : EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者における第 1/2 世代および第 3 世代 EGFR-TKI 投与後の IGF シグナル関連分子の発現に関する多施設共同前向き観察研究
- 4) 登録日 : 2016 年 11 月 7 日
- 5) 利用者名 : 水柿 秀紀

7. 試験参加により予想される利益と不利益、試験参加期間終了後の対応

7.1. 予想される利益

この臨床研究でお願いする採血と遺伝子の検査は、直接あなたのためになることはないと考えられます。将来オシメルチニブ療法で耐性が生じた際の新たな治療方針を確立する際のデータとなる可能性があります。

7.2. 予想される不利益

この臨床研究で使用するオシメルチニブは「EGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に対しては厚生労働省の認可を受けています。副作用の現れ方は人それぞれです。どのような副作用が現れるかはある程度予測できますが、個人差があるため、それぞれの患者さんに現れる副作用を完全に予測することはできません。そのため、治療はあなたのお身体の状態をみながら慎重にすすめられます。ご自身でも、体調がいつもと違うと感じた時や、副作用が辛い時などは担当医師にお知らせください。オシメルチニブの添付文書をもとに、比較的頻度が高いと予想されるものや重篤なものを記載します。なお、オシメルチニブは日常診療の範囲で行われます。そのため、この研究のために不利益が増えることはありません。

オシメルチニブの主な副作用

- 第Ⅱ相臨床試験において 1 日 1 回 1 錠このお薬を服用した日本人 80 名を含む 411

名中 355 名 (86.4%) で、副作用が見られました。

- 副作用は以下の通りです。

➤ 重大な副作用

- ◇ 間質性肺疾患： 2.7%* (このうち、死亡に至った症例は 4 名)

日本人における発現は、6.3% (このうち、死亡に至った症例は 2 名) でした。

かぜのような症状：息切れ、呼吸がしにくい、咳および発熱などがあります。

- ◇ QT 間隔延長：2.9%

心電図検査で見つかる異常で、軽い場合は症状はみられません。

重症の場合の主な症状として、動悸、気を失うなどがあります。

- ◇ 血小板減少：12.7%、好中球減少：8.0%、白血球減少：9.2%、貧血：5.1%

主な症状として、鼻血、歯ぐきの出血、発熱、のどの痛み、動悸や息切れなどがあります。

- ◇ 肝機能障害：7.8%

主な症状として、からだがだるい、白目や皮膚が黄色くなるなどがあります。

➤ 主な副作用

- 発疹・さ瘡など：37.7%、皮膚乾燥・湿疹など：28.5%
- 下痢：36.5%
- 爪の障害 (爪囲炎：爪のまわりの腫れ、痛みなどを含む)：23.4%

もしこの研究の期間中や終了後に何か気になる症状が現れましたら、どのようなことでも担当医に遠慮なくご相談ください。担当医が、通常の保険医療に沿って適切に対応します。

7.3. 予想される研究結果

将来オシメルチニブ療法で耐性が生じた際の新たな治療方針を確立する際のデータとなる可能性があります。

7.4. この試験に参加しない場合の治療法について

オシメルチニブは「EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に適応となっていて、既に承認された抗がん剤です。本臨床研究に参加しない場合でもオシメルチニブの治療を受けていただくことは可能です。

7.5. 遺伝カウンセリングについて

今回解析研究を行う遺伝子は、がん細胞の中でのみ観察されるオシメルチニブの耐性に関わる遺伝子です。そのため、あなたやあなたの家族の遺伝によって生じる病気や体質などを研究するものではありません。また、そうした情報が本研究を通じて明らかになることは決してありません。よって、あなたやあなたの家族に対する不利益につながる可能性は低いと考えられます。

8. あなたが負担する費用について

この臨床研究における医療行為は通常の保険診療内で行われます。そのためこの研究に参加した場合、あなたの病気に対して行われる検査（血液検査、一般生化学的検査を含む）、オシメルチニブ療法、副作用や合併症に対して行われる治療については通常診療として行なわれるため、健康保険に従った自己負担によって支払われます。ただし本臨床研究にかかわる費用はベーリンガーインゲルハイム社から援助を受けて行われるため、あなたの負担となることはありません。また、この臨床研究参加に伴い、謝礼や交通費などをお支払いすることはありません。

9. 健康被害が発生した場合の対応・補償について

この臨床研究に参加中または終了後にこの臨床研究に参加したことが原因となって予想しなかった重い副作用等の健康被害を受けた場合は通常の診療同様に適切に対処いたします。その際の医療費はあなたが加入している健康保険で、あなた自身にご負担いただくこととなります。この臨床研究に参加されることにより補償金が支払われることはありません。

10. 臨床研究全体の実施予定期間（研究期間）と参加する予定の患者数

この試験は研究許可日から2021年1月にかけて行います。その間に、日本全国の多施設で最大30名の患者さんに参加していただく予定です。当院では3名の患者さんに参加していただく予定です。

11. 個人情報の取り扱いについて

この臨床研究に参加されますと、すべての臨床情報および試料は、あなたのお名前ではなく個人を容易に特定できないように記号化された番号（症例登録番号）を用いて管理されます。臨床情報を含んだデータは研究の結果を公表するまでは北海道医療センター、北海道大学病院内科Iで厳重に保管され、公表後に、破棄されます。

北海道医療センター、北海道大学病院内科ではこれらの情報が外部に漏れたり、臨床研究の目的以外に使われないよう最大の努力をしています。この臨床研究にご参加いただける場合はこれらの個人情報の取り扱いにつきましてご了承くださいますよう、お願い申し上げます。

なお、この研究が適切に行われているかどうかを第三者の立場で確認するために、北海道医療センター、北海道大学病院臨床研究監査を担当する部門のものが、あなたのカルテやその他の診療記録などを拝見することがあります。このような場合でも、担当者には守秘義務があり、あなたの個人情報は守られます。今はまだ計画、予想はされていませんが、将来、非常に重要な検討が必要となる場合、保存された検体やデータの再解析を行ないます。この事にご了承いただける場合には同意の署名をお願いします。

12. 試料の取り扱いについて

試料（遺伝子保存検体用血漿）は研究事務局により個人を容易に特定できないように記号化された番号（症例登録番号）により匿名化されます。これらの資料は個人情報を含まない症例登録番号を付記し、北海道大学病院内科Iに保存され、株式会社エスアールエル・メディサーチ、フィルジェン株式会社、株式会社LSIメディエンスにおいて解析されます。診療録における個人識別番号と症例登録番号の対応表は、施錠された室内のパスワードで保護され暗号化されたコンピュータ内でのみ管理します。試料の保管は本臨床研究最終解析終了

後までです。

また、あなたからの同意が得られたならば研究期間終了後もこれらを最大 20 年間保存し、オシメルチニブに関する研究のみに使用させていただきます。ただし試料の保存の延長を望まない方については研究期間終了後に速やかに廃棄させていただきます。

本試験で利用される臨床情報は以下の通りです。

治療前報告：生年月日、身長、体重、性別、全身状態、組織型、病期、過去の治療歴、喫煙歴、既往歴、合併症、併用薬

経過記録：

・自他覚所見

- ・全身症状：発熱、動脈血酸素飽和度（指をクリップで挟む機器で測定します）
- ・臨床症状：全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、皮疹、浮腫、肝機能障害、

末梢神経障害、間質性肺疾患など

・検査所見

- ・血算：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板
- ・血液生化学：アルブミン、総蛋白、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、CK

13. 研究成果の公表について

この臨床研究から得られた結果は、学会や医学雑誌などで公表いたします。発表に際しあなたのお名前など個人を特定できる情報を使用することはありません。個人識別情報とリンクしない形で試料、研究結果を二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があります。なお、この臨床研究の結果から特許権等が生まれることもありますが、その権利は本研究グループに帰属します。

14. この臨床研究の資金と利益相反について

1) 「利益相反」の説明

臨床研究における利益相反とは、研究者が企業等から経済的な利益（謝金、研究費、株式等）の提供を受け、その利益の存在により臨床研究の結果に影響を及ぼす可能性がある状況

のことをいいます。

2) 利益相反の有無および内容説明に関する記載

本研究は、ベーリンガーインゲルハイム社から資金援助を受けて運営されます。しかし、本臨床試験に中心的な役割として関わる研究者は、ベーリンガーインゲルハイム社との間に開示すべき利害関係はなく、試験の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために専門的な判断を曲げるようなことはありません。検体の運搬、解析にかかわる株式会社エスアールエル・メディサーチ、フィルジェン株式会社、株式会社LSIメディエンスとの間にも開示すべき利害関係はありません。

3) 利益相反の管理方法に関する記載

本研究における利益相反の管理は、参加施設それぞれが自施設の研究者に関して行っています。当北海道医療センターにおける利益相反の管理は、北海道医療センター倫理委員会が行っていますので、詳細をお知りになりたい場合は、担当医までお問い合わせください。

15. どんなことでも質問してください

この臨床試験についてわからないことや心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医におたずねください。担当医に聞きにくいことや、この臨床試験の責任者に直接おたずねになりたいことがある場合は、「研究事務局」までお問い合わせください。なお、ご要望があれば、あなたとあなたのご家族が読まれる場合に限り、この臨床試験の実施計画書をご覧いただけます。臨床試験の実施計画書は一般公開されていないため、担当医にご依頼ください。また、この臨床試験の結果は、ご希望があれば担当医よりお伝えいたします。

(また、臨床研究終了後の結果についてお知りになりたい方も担当医におたずね下さい。)

16. 担当医の連絡先、研究代表者、研究事務局

この臨床試験について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら以下の担当医師（相談窓口）におたずねください。

○担当医師

氏名：須甲 憲明
丁子 卓
服部 健史
大橋

施設責任者： 須甲 憲明

施設：北海道医療センター

診療科：呼吸器内科

住所：〒063-0002 北海道札幌市西区山の手5条7丁目1-1

Tel: 011-611-9111 (代) FAX: 011-611-5820

16.1. 研究組織・連絡先

この臨床研究全体の責任者・連絡窓口は以下のとおりです。

研究事務局（臨床研究の実務責任者、連絡窓口）

水柿 秀紀

北海道大学病院 内科I

〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目

TEL: 011-706-5911

FAX: 011-706-7899

E-mail: mhide@pop.med.hokudai.ac.jp

研究責任者（臨床研究全体の責任者）

大泉 聡史

北海道がんセンター 呼吸器内科

〒003-0804 札幌市白石区菊水4条2丁目3番54号

TEL: 011-811-9111

FAX: 011-832-0652

E-mail: soizumi@sap-cc.go.jp

【参加施設】

北海道大学病院、旭川医科大学医学部、旭川医療センター、市立旭川病院、KKR 札幌医療センター、北海道がんセンター、北海道大学病院、北海道大学病院、北海道医療センター、市立札幌病院、JCHO 北海道病院、札幌医科大学医学部、手稲溪仁会クリニック、王子総合病院、苫小牧市立病院、岩見沢市立病院、北海道中央労災病院、帯広厚生病院、国立病院機構函館病院、福島県立医科大学医学部、東北大学病院、仙台厚生病院、宮城県立がんセンター、弘前大学医学部

他、北海道肺癌臨床研究会参加施設

【検査施設】

1. フィルジエン株式会社

〒459-8011

住所： 愛知県名古屋市緑区定納山 1 丁目 1409 番地

電話： 052-624-4388

2. LSI メディエンス株式会社

〒174-8555

住所： 東京都板橋区志村 3-30-1

電話： 03-5994-2362

3. 株式会社 SRL

〒191-0002

住所： 東京都日野市新町 5-6-50

電話： 042-646-7611

同意文書

ご本人保管用

北海道医療センター 病院長 殿

臨床研究課題名：「EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者における第 1/2 世代および第 3 世代 EGFR-TKI 投与後の IGF シグナル関連分子の発現に関する多施設共同前向き観察研究」

1. 臨床研究とこの説明文書について
2. この臨床研究の倫理審査について
3. 参加の自由について
4. この臨床研究の対象となる方の病状と治療について
5. この臨床研究の意義と目的について
6. この臨床研究の方法、研究計画書等の開示について
7. 試験参加により予想される利益と不利益
8. あなたが負担する費用について
9. 健康被害が発生した場合の対応・補償について
10. 臨床研究全体の実施予定期間と参加する予定の患者数
11. 個人情報の扱いについて
12. 試料の取り扱いについて
13. 研究結果の公表について
14. この臨床研究の利益相反と資金について
15. この臨床研究に対する質問について
16. 研究組織と連絡先（相談窓口）

私は、本臨床研究について以上の項目を説明しました。

説明日： 年 月 日

説明医師氏名： _____（自署）

私はこの臨床研究に参加するにあたり、試験の内容について担当医より十分な説明を受けました。

試験の内容を理解しましたので、この試験に参加することについて

同意します。 同意しません。

研究期間終了後の検体の保存について

同意します。 同意しません。

新たな遺伝子が同定された場合の再解析について

同意します。 同意しません。

同意日： 年 月 日

本人氏名： _____（自署）

同意文書

医療機関保管用

北海道医療センター 病院長 殿

臨床研究課題名：「EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者における第 1/2 世代および第 3 世代 EGFR-TKI 投与後の IGF シグナル関連分子の発現に関する多施設共同前向き観察研究」

1. 臨床研究とこの説明文書について
2. この臨床研究の倫理審査について
3. 参加の自由について
4. この臨床研究の対象となる方の病状と治療について
5. この臨床研究の意義と目的について
6. この臨床研究の方法、研究計画書等の開示について
7. 試験参加により予想される利益と不利益
8. あなたが負担する費用について
9. 健康被害が発生した場合の対応・補償について
10. 臨床研究全体の実施予定期間と参加する予定の患者数
11. 個人情報の扱いについて
12. 試料の取り扱いについて
13. 研究結果の公表について
14. この臨床研究の利益相反と資金について
15. この臨床研究に対する質問について
16. 研究組織と連絡先（相談窓口）

私は、本臨床研究について以上の項目を説明しました。

説明日： 年 月 日

説明医師氏名： _____（自署）

私はこの臨床研究に参加するにあたり、試験の内容について担当医より十分な説明を受けました。

試験の内容を理解しましたので、この試験に参加することについて

同意します。 同意しません。

研究期間終了後の検体の保存について

同意します。 同意しません。

新たな遺伝子が同定された場合の再解析について

同意します。 同意しません。

同意日： 年 月 日

本人氏名： _____（自署）

同意撤回書

北海道医療センター 病院長 殿

臨床研究名：臨床研究課題名：「EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者における第1/2 世代および第3 世代 EGFR-TKI 投与後の IGF シグナル関連分子の発現に関する多施設共同前向き観察研究」

【患者さんの署名欄】

私は、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしました。これを撤回します。

この研究に関するデータの研究への利用について、あなたのご意思に該当する方にチェックしてください。

- すでに得られたデータの研究への利用は可とします。
- すでに得られたデータすべてについて研究への利用は不可とします。

患者本人署名： _____

同意撤回年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

担当医署名： _____

確認年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日