

ALK 遺伝子転座陽性肺癌患者における ALK-TKI による治療経過を検討する観察研究

1. 臨床研究について

済生会熊本病院では、最適な治療を患者様に提供するために、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、済生会熊本病院呼吸器内科では、現在 *ALK* 遺伝子転座陽性肺癌患者様を対象として ALK-TKI(商品名：ザーコリ®、アレセンサ®、ジカディア®)による治療経過を検討する観察研究を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、済生会熊本病院医療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 31 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

【研究の目的】

ALK 遺伝子転座陽性非小細胞肺癌の患者様に対して、ALK-TKI(商品名：ザーコリ®、アレセンサ®、ジカディア®)で治療された患者様の治療効果、複数の ALK-TKI を用いた患者様における生存期間、副作用の発現状況と患者背景の関連、治療薬毎の再発部位および病勢増悪時の局所治療併用患者における生存期間を検討することを目的としています。

【研究の背景および意義】

Anaplastic lymphoma kinase (ALK)遺伝子転座陽性非小細胞肺癌に対する一次治療の標準治療は ALK チロシンキナーゼ阻害剤 (-Tyrosine Kinase Inhibitor; -TKI) (ALK-TKI)であり、現在本邦では Crizotinib (商品名：ザーコリ®), Alectinib (商品名：アレセンサ®)、及び Ceritinib (商品名：ジカディア®)の計 3 剤が承認されています。これらは、ALK の細胞内領域の ATP 結合部位で ATP と競合し結合することで、チロシンキナーゼの活性化を阻害し、ALK シグナルにおける自己リン酸化を阻害します。この結果、がん細胞の増殖、進展に関わるシグナル伝達が遮断され抗腫瘍効果が発揮されます。

しかしながら、薬剤間で抗腫瘍効果の奏効期間に差が示されているものの、10 ヶ月前後の奏効期間の後に腫瘍が耐性化するという克服すべき問題が明らかとなりました。様々な耐性化の機序が報告され、耐性化の克服に向けた薬剤開発が進んでいますが、現時点では実地診療で使用可能な薬剤はありません。*EGFR* 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌においては、単発の再発や脳転移などの中枢神経転移が出現した場合に、局所治療を行いながら *EGFR*-TKI を継続する治療方法が選択されることもしばしばあります。*ALK* 遺伝子転座陽性肺癌においても、これまでに Crizotinib において局所治療を行いながら ALK-TKI を継続する治療の有効性が示唆された報告がありますが、各 ALK-TKI による治療中に再発する部位や局所治療併用の有効性に関するデータは十分ではありません。また、副作用と患者様の背景の関連について明確に示した報告もこれまでにありません。ALK-TKI として Crizotinib と Alectinib を投与した治療についての報告は本邦から後方視的研究が一報あるのみであり、*ALK* 遺伝子転座陽性非小細胞肺癌に対する最適な治療方法を決定できるようなエビデンスとしては不十分であると考えられます。今後、より長期の生存期間を得る治療

戦略として、局所治療併用療法の有効性や再発部位の頻度、副作用と患者様の背景との関連を調査することの必要性は高いと考えられます。

そこで本研究では、ALK-TKIにより治療された患者様の治療効果および再発部位、局所治療併用でのALK-TKI継続の状況や副作用と患者様の背景との関連を観察する多施設共同研究を実施することとしました。本研究においてALK-TKIによる治療経過の詳細が明らかとなれば、ALK陽性非小細胞肺癌の患者様の治療戦略を検討するための有用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

平成24年3月30日から平成29年5月10日までの間に熊本大学医学部附属病院呼吸器内科、済生会熊本病院呼吸器内科、熊本中央病院呼吸器内科、大牟田天領病院呼吸器内科、宮崎県立延岡病院内科、熊本地域医療センター呼吸器内科、熊本赤十字病院呼吸器内科、熊本再春荘病院呼吸器内科においてALK遺伝子転座陽性非小細胞肺癌と診断された患者様で、ALK-TKIによる治療を開始された患者様約50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。参加を拒否された場合でも、一切の不利益が生じることはございません。

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様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熊本大学医学部附属病院呼吸器内科へ送られます。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、治療経過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) 登録時 ECOG※1-PS※2
- d) 喫煙歴
- e) 臨床病期
- f) ALK遺伝子転座診断時の生検部位／測定方法
- g) 前治療の有無（手術、化学療法、放射線療法）
- h) ALK-TKIによる治療期間
- i) ALK-TKI投与量の減量有無
- j) ALK-TKI治療による最良総合効果
- k) 腫瘍の増悪確認日
- l) 後治療の有無

※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、熊本大学医学部附属病院呼吸器内科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、熊本大学医学部附属病院呼吸器内科・講師・藤井 一彦の責任の下、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、熊本大学医学部附属病院呼吸器内科・講師・藤井 一彦の責任の下、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. 利益相反について

本研究は、熊本大学医学部附属病院呼吸器内科の研究費より行われます。研究代表者である藤井一彦（熊本大学医学部附属病院呼吸器内科・講師）は本研究で使用する薬剤

(Crizotinib, Alectinib, Ceritinib)の製造販売元であるファイザー株式会社、中外製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社から寄附金の提供は受けていません。本研究の利害関係の公正性については、熊本大学大学院生命科学研究部等臨床研究利益相反審査委員会の承認を得ており、当該研究経過を熊本大学生命科学研究部長へ報告すること等により、利害関係の公正性を保ちます。

9. 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 熊本大学医学部附属病院呼吸器内科
(分野名等)
研究責任者 熊本大学医学部附属病院呼吸器内科・講師・藤井 一彦
研究分担者 熊本大学医学部附属病院呼吸器内科・医員・坂田 晋也

| 共同研究施設名 / 研究代表者の氏名 | 役割 |
|--------------------|----------------------|
| 済生会熊本病院／呼吸器内科 | 坂田 能彦、一門 和哉 情報の収集 |
| 熊本中央病院／呼吸器内科 | 牛島 淳、稲葉 恵 情報の収集 |
| 大牟田天領病院／呼吸器内科 | 廣佐古 進 情報の収集 |
| 宮崎県立延岡病院／内科 | 熊部 智章、山口 哲郎 情報の収集 |
| 熊本地域医療センター／呼吸器内科 | 柏原 光介 情報の収集 |
| 熊本赤十字病院／呼吸器内科 | 今村 光佑、彌永 和宏 情報の収集 |
| 熊本再春荘病院／呼吸器内科 | 小松 太陽、浦本 秀志 情報の収集 |

10. 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：熊本大学医学部附属病院 呼吸器内科
(相談窓口) 医員 坂田 晋也

連絡先：〔TEL〕 096-373-5012

メールアドレス：ssakata@kuh.kumamoto-u.ac.jp

当院 担当者：済生会熊本病院 呼吸器内科
(相談窓口) 主任医員 坂田 能彦
連絡先：〔TEL〕 096-351-8000 (代)