

研究対象者の方へ

「肺大細胞神経内分泌がんにおける
アテゾリズマブと化学療法併用療法の
多施設共同非介入前向き観察研究（NEJ044）」
についてのご説明

第1.7版

作成日：2023年3月1日

帯広厚生病院病院呼吸器内科

研究責任者：菊池 創



特定非営利活動法人 North East Japan Study Group

1 はじめに

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。帯広厚生病院は、がん医療の発展に貢献するため、様々な分野の医学研究に積極的に取り組んでいます。こうした医学研究の中でも、患者さんにご協力をいただいで行っていくものを「臨床研究」と呼びます。臨床研究は、ご参加いただく方々の安全や人権を守るために、また研究の意義や妥当性を検討するために、法律や国の指針に基づいて倫理審査委員会で審査・承認された後、実施医療機関等で必要な手続きを経てから実施されます。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、現在の医療も、これまでの研究にご参加いただいた多くの方々の、ご協力の結果によるものです。臨床研究にもいくつか種類がありますが、この研究は患者さんに直接的に治療（介入）を行う研究（臨床試験）ではなく、主に採血で得られた血液や既に診断や治療のために得られた組織のあまりを用いて行う研究です。

この説明文書は、全国の複数の医療機関による共同研究として行われる、「肺大細胞神経内分泌がん (LCNEC) におけるアテゾリズマブと化学療法併用療法の多施設共同非介入前向き観察研究」について、説明したものです。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帯広厚生病院倫理審査委員会¹で検討され、承認を受け、研究機関の長の許可を受けています。担当医の説明を補い、内容をよく理解したうえであなたがこの研究に参加するかどうかを考えていただくために用意しました。お読みになって、分からない点などがありましたら担当医に遠慮なくお尋ねください。

2 あなたの病気と治療法について

2.1 肺大細胞神経内分泌がんについて

あなたの病気は、肺がんの中の一つである「肺大細胞神経内分泌がん」です。肺大細胞神経内分泌がんは、肺がんの中でも、小細胞肺がんと同じく「神経内分泌腫瘍」というグループに分類される、肺がんの中でも 1-3%をしめるまれながんです。

2.2 肺大細胞神経内分泌がんの従来の治療

肺がんの治療法には、大きく分けて手術療法、放射線療法、化学療法（抗がん剤）があります。病変が肺以外の臓器（脳、骨、肝、副腎など）や反対側の肺に転移していたり、肺をつつむ膜（胸膜）に病変が飛び散っていたり（播種）するために、手術や放射線療法による治療が適応とならない場合、化学療法による治療が選択されます。また、手術を行った後に再発した場合にも化学療法による治療が行われます。

肺大細胞神経内分泌がんはまれながんであり、標準的な化学療法が確立しているわけではありませんが、小細胞肺がんに準じて治療がなされることが多いです。従来の治療としては、白金製剤（プラチナ製剤）と呼ばれる種類の抗がん剤と、もう一種類の抗がん剤（イリノテカン、エトポシドなど）を組み合わせた併用化学療法が行われてきました。また、非小細胞肺がんに準じた化学療法が行われることもあります。

2.3 免疫治療（免疫チェックポイント阻害剤）について

肺がんの治療はここ数年で大きく変化を遂げ、免疫治療（免疫チェックポイント阻害剤）が治療の主力を担うようになりました。一部のがんにおいては、がんが増殖するために周囲の免疫環境を編集して免疫細胞から逃れるための機構が備わっています。その中の一つに、免疫細胞（Tリンパ球）の表面に出ている「PD-1」というタンパク質に、がん細胞や他の免疫細胞の表面に出ている「PD-L1」というタンパク質が結合することで、免疫細胞（Tリンパ球）の機能にブレーキがかかって抑えられるという機構があり、一部のがんでは、このしくみを利用して免疫細胞から逃れています。免疫チェックポイント阻害剤は、このPD-1とPD-L1のつながりをさまたげることで、免疫細胞の機能を回復させ、がん細胞を攻撃できるようにする新しい種類の抗がん剤です。免疫チェックポイント阻害剤としていくつかの薬剤が開発されていますが、そのうち「アテゾリズマブ（テセントリク®）」はPD-L1と結合して、PD-1とPD-L1の結合をさまたげる「抗PD-L1抗体」です。

2.4 進行・再発肺がんに対する免疫治療と抗がん剤の併用療法

現在の進行肺がん（非小細胞肺がん、小細胞肺がん）の初回治療においては、この免疫チェックポイント阻害剤と抗がん剤（プラチナ併用化学療法）を組み合わせた治療が標準治療となりました。アテゾリズマブとプラチナ併用化学療法の組み合わせによる治療としては、非小細胞肺がんに対して「アテゾリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ」、「アテゾリズマブ+カルボプラチン+nab-パクリタキセル」、「アテゾリズマブ+カルボプラチン（またはシスプラチン）+ペメトレキセド」が、小細胞肺がんに対して「アテゾリズマブ+カルボプラチン+エトポシド」が承認され使用可能です。

しかしながら、肺大細胞神経内分泌がんはまれながんであるため、その有効性や安全性、治療効果を予測する因子（バイオマーカー）については明らかになっていません。

* バイオマーカーとは、血液などの体液や組織に含まれる、タンパク質や遺伝子などの生体内の物質で、病気の変化や治療に対する反応に相関し、指標となるもののことをいいます

3 この研究の目的

本研究では、以下の未治療肺大細胞神経内分泌がんに対して免疫チェックポイント阻害剤であるアテゾリズマブと、（プラチナ併用）化学療法の併用療法を通常診療の範囲内で行った際の有効性と安全性およびバイオマーカーを多施設共同非介入前向き観察で評価することを目的としています。

4 この研究の方法

（1）対象となる方

未治療の肺大細胞神経内分泌がんと診断された、同意取得時の年齢が20歳以上の患者さんで、通常の診療でアテゾリズマブと化学療法の併用療法を行う方で、本説明同意文書による説明を受け同意を得られた方のみを対象といたします。

(2) この研究で対象とする治療方法

本研究は、通常の診療において以下の治療を行う患者さんの情報を収集します。

- アテゾリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ
- アテゾリズマブ+カルボプラチン+nab-パクリタキセル
- アテゾリズマブ+カルボプラチン+エトポシド

薬剤の投与量・投与間隔・投与期間・減量や休薬・副作用に対する対応などは、全て通常診療における判断に基づき行われ、本研究では規定しません。

(3) 検査および観察項目

本研究は、通常の診療において行われた、以下に示すような、治療経過・副作用・血液検査・画像検査などの情報をカルテから収集させていただきます。また、治療開始前の血液検体・組織検体を用いて遺伝子解析・発現解析・免疫染色を行います。

表 4.1 観察・検査項目及びスケジュール

| | 登録時 | 3 サイクル 目 投与前 | 維持療法 開始前 | 病勢増悪時 治療中止時 | 追跡期間 終了時 |
|------------------|------|--------------------|-------------|----------------|-------------|
| 文書同意取得 | ◎ | | | | |
| 登録 | ◎ | | | | |
| 研究対象者 背景 | ○ | | | | |
| ECOG PS | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 臨床症状・ 有害事象 | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 臨床検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 画像検査 (CT/MRI) | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| バイオマーカー 採血 | ◎ *1 | | | | |
| 組織検体 | ○ | | | | |
| 後観察調査 | | | | | ◎ |

◎：必須 ○：日常診療に準ずる

*1 治療開始前

(4) 研究用採血について

血液中に循環しているがん由来の遺伝子異常を検査する目的で、治療開始前に1回のみ採血を行います。1回の採血量は15 mL（試験期間中合計15 mL）です。通常診療での検査とあわせて行い、

身体への負担がかかりにくいようにします。血液中に循環するがん由来の遺伝子の変異（血中循環腫瘍 DNA: ctDNA）を、次世代シーケンサー（遺伝子変異などを解析する機械）を用いて解析します。

（5）組織検体研究について

診断時などに採取したがん組織検体の残りが十分あり、診療に差し障りない場合に、組織検体の一部を研究に使わせていただきます。次世代シーケンサーによるがん由来の遺伝子変異解析や、組織におけるタンパク質の発現解析、免疫染色による免疫細胞の局在解析を行うことで、がんの生物学的特性や、治療の効果を予測する因子を解明することを目指します。

5 この研究の予定参加期間

本研究は西暦 2020 年 7 月 1 日～西暦 2026 年 6 月 30 日の期間で実施する予定です。

この研究に参加された場合の予定参加期間は、前観察期間 4 週間および上記試験期間中となります。

6 この研究への予定参加人数について

本研究は、全国の複数の医療機関による共同研究として行われ、全国約 50 施設で、合計 100 人の患者さんに参加をお願いする予定です。

7 この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益

＜予想される利益＞

本研究は、通常の診療において治療を行う患者さんの情報を収集する観察研究であり、診療上・経済上の利益はありません。しかしながら、本研究による成果が肺大細胞神経内分泌がん患者さんの治療に還元されることで、社会全体に対する利益が得られる可能性があります。この研究に参加することによる謝礼はありません。

＜起こるかも知れない不利益＞

本研究は、通常の診療において治療を行う患者さんの情報・検体を収集する観察研究です。化学療法を選択は通常診療の下担当医と患者さんの判断によって行われるため、本試験に参加することでの治療に関する不利益はありません。本研究で行う研究用採血の採血は治療開始前に 1 回、15 mL 程度（試験期間を通じて計 15 mL）であり、通常診療で行う採血に追加して行い、採血回数（針を刺す回数）が増えることはありません。したがって、あなたへの身体へ影響が出ることは予想していませんが、万一予想しなかったような影響が出た場合には、通常の診療と同様に担当医が適切に対処いたします。また、個人情報（個人名や生年月日など）は匿名化されて管理するため、研究事務局にはあなたの個人情報がわからないようになっています。この研究で遺伝子を解析する研究者には、あなたに提供していただいた血液や遺伝子があなたのものであることが分からないようにして行い、プライバシーは厳重に守られます。

＜通常診療における治療の副作用について＞

アテゾリズマブと化学療法の併用療法は通常診療で行われますが、以下の副作用が知られています。アテゾリズマブと化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブ（遺伝子組換え））が投与された 393 人（日本人 36 例を含む）のうち 286 例（72.8%）に副作用が認められました。主な副作用は、下痢 65 例（16.5%）、疲労 64 例（16.3%）、悪心 53 例（13.5%）、発疹 50 例（12.7%）、関節痛 41 例（10.4%）、食欲減退 41 例（10.4%）、甲状腺機能低下症 39 例（9.9%）、無力症 38 例（9.7%）等でした。

アテゾリズマブと化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下、nab-パクリタキセル））が投与された 473 人のうち、354 例（74.8%）に副作用が認められました。主な副作用は、疲労 117 例（24.7%）、下痢 108 例（22.8%）、悪心 80 例（16.9%）、血小板減少 67 例（14.2%）、貧血 66 例（14.0%）、好中球減少 64 例（13.5%）、食欲減退 55 例（11.6%）等でした。

アテゾリズマブと化学療法（カルボプラチン+エトボシド）が投与された 198 人（日本人 20 人を含む）において、128 人（64.6%）に副作用が認められました。主な副作用は、疲労 24 例（12.1%）、好中球減少 23 例（11.6%）、食欲減退 22 例（11.1%）、血小板減少 19 例（9.6%）、悪心 18 例（9.1%）、甲状腺機能低下症 18 例（9.1%）、貧血 17 例（8.6%）、下痢 12 例（6.1%）、便秘 12 例（6.1%）、発疹 12 例（6.1%）等でした。

アテゾリズマブは免疫を活性化するため、がんに対してのみならず正常な臓器にも炎症を起こす場合があります。免疫が過剰に活性化する、免疫関連有害事象といった副作用が疑われた場合には、治療をお休みして免疫を抑える治療（ステロイドホルモン剤など）を行う場合があります。重い副作用は、例えば間質性肺疾患では強い咳や発熱、息苦しいといった風邪によく似た症状がでたり、大腸炎では重度の下痢が出るなど、症状がわかりやすい場合もあります。しかし中には症状が軽く、検査をしなければわからないこともありますので、体調の変化を感じられたらすぐに担当医にお知らせください。

8 この研究に参加しない場合の他の治療方法

本研究は、通常の診療において治療を行う患者さんの情報・検体を収集する研究です。研究に参加しない場合も、通常診療の治療が提供され、なんら診療上の不利益を被ることはありません。また、この研究が終了した後も、担当医師が最も適切と考える治療が提供されます。

9 この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

この臨床研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし臨床研究の期間中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。本研究は既に市販されているお薬をその適応内で使用しますので、そのお薬による健康被害の治療も通常の診療と同様にあなたの健康保険を用いて行います。もしこの研究への参加に起因して健康被害が生じた場合でも医療費やその他の補償はありません。なお、本研究への参加

の同意はあなたが賠償請求権を放棄することを意味するものではありません。

10 この研究への参加・不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。この研究についてさらに詳しく知りたい場合は、研究計画書の開示を受けることができます。その場合には担当医にお尋ねください。

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、研究の参加に同意したあとでも、いつでもどんな理由でも研究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、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。

11 この研究に関する情報の更新について

本研究に関してあなたの研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかにお伝えいたします。本研究に参加されている期間中、あなたの研究参加の継続の意思に影響を与えるような情報を新たに入手した場合は、直ちにお知らせします。また、この治療法に関して重要な情報が得られた場合は、研究参加の継続に関してもう一度あなたの意思を確認します。

12 この研究の中止について

参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には参加いただけなかったり、研究を中止したりすることがあります。

- ①あなたが研究への参加を撤回された場合
- ②あなたの病気の状態等から、担当医師が研究を中止した方が良いと判断した場合
- ③その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

13 個人情報等の取扱いについて

13.1 個人情報の取り扱い

この研究にご参加いただいた場合、あなたから提供された検体や診療情報などのこの研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理され、順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター 臨床研究支援室に電子的配信で提出しますが、記号化する際の対照表は、本学の帯広厚生病院の鍵のかかるロッカーで（個人情報管理責任者）が厳重に管理いたしますので、あなたの検体あるいはデータであることが、わからない様に配慮いたします。また、送付先の検体測定機関で厳重に保管し管理されます。

この研究で得られた成績は、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前などの個人を特定できないよう配慮いたします。また、この研究で得られたデータが、本研究の目的以外に使用されることはありません。

13.2 試料・情報の取り扱い

この研究で採取、保存された検体と、集められた情報はとても貴重なものであり、研究が終わった後も保管しておけば、将来新たな研究成果を生み出す可能性があります。原則としてこの研究の最終解析終了後試料は5年間、情報は10年間保管しますが、あなたの同意が得られたならばその後も試料および情報を保存し、今後の研究に使用させていただきます。このように、将来の医学研究に二次利用する場合には、改めて研究計画書を作成し、研究倫理審査委員会の承認を受けたうえでいきます。

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いたします。

この研究への参加の同意を撤回し、あなたの試料や臨床情報の廃棄のご希望がある場合には、頂いた試料があなたのものであることが完全にわからない状態で、しかるべき破壊処置を施した後に、廃棄いたします。またあなたの試料や情報と、あなたの氏名・カルテ番号などの個人を容易に判別する情報を対応させる記録（「対照表」と言います）から削除し、できる限りあなたの試料と情報を廃棄致します。ただし、既に研究結果が学会や医学雑誌など公開されている場合には、公開情報を削除することはできませんのでご了承ください。

14 この研究中あるいは研究終了後にカルテ内容などを調査させていただくことについて

あなたの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者（各施設の研究責任医師、研究分担医師）があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、あなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

15 この研究に参加するにあたって守っていただく事項について

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、病名、使用しているお薬をお知らせ下さい。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。その他、何か判断に迷うような事がありましたら、事前に研究担当者へお知らせください。

16 あなたの費用負担・謝礼について

16.1 費用負担

この研究で使うお薬と必要な検査は、あなたの保険診療範囲内で行われます。また研究用採血検体や、組織検体の解析は本研究の研究費でまかなわれます。したがって、研究に参加することによる費

用の負担はありません。

16.2 謝礼

本研究へご参加いただいても謝礼はお支払いすることはありません。試料・情報の提供は無償となることをご了承ください。

17 利益相反について

この研究は、中外製薬株式会社から資金提供を受けて実施しています。しかし、中外製薬株式会社は、本研究の実施、解析、報告に係わることはないため、研究結果が中外製薬株式会社に有利に歪められることはありません。

この研究の研究責任者および研究者は、「帯広厚生病院利益相反マネジメント規程」および「人を対象とする医学系研究に係る利益相反に関する標準業務手順書」に従っています。

18 データの二次利用について

この研究のために集めたデータを別の研究に利用する場合があります。今はまだ計画・予想されていないものの、将来、非常に重要な検討が必要となるような場合です。

この研究に参加される際に受けられた説明の目的・項目の範囲を超えて、将来データを利用させていただく場合は、倫理審査委員会の審査を受け承認を得たうえで、本学のホームページ内でお知らせいたします。

19 個人情報の開示について

あなたから得られた診療情報などの個人情報の開示を希望する場合は、各研究参加施設の研究責任者までご相談ください。各研究参加施設の規定に則り対応いたします。

20 遺伝情報の開示についてと遺伝カウンセリングの利用について

この研究で明らかになる遺伝情報はがんの遺伝子変異情報やたんぱく質の発現情報ですが、これらは研究用の機器を用いて行うため、あなたの健康状態を評価するための情報としての精度や確実性が充分でなく、開示することによりあなたや血縁者に精神的負担を与えたり誤解を招いたりするおそれがあるため、あなたが自らの遺伝情報の開示を希望する場合でも開示しません。しかしながら、病気や遺伝子解析研究に対する心理的不安をいなく方、もしくは遺伝カウンセリングを希望する患者さんには、各実施医療機関の手順に従い、自施設もしくは実施可能な施設へ紹介し行うことが可能ですので、研究担当者までお声がけください。帯広厚生病院では、「遺伝相談外来」を開設し遺伝に関する疑問や心配に対応しています。完全予約制で予約診察室において臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーが対応します。但し、遺伝カウンセリングの費用は患者の自己負担となります。

21 研究の成果が生み出す知的財産権の帰属先について

本研究の成果として特許権等の知的財産権が生じる可能性があります。その権利は、中外製薬が製造・販売する製剤に関するものは中外製薬株式会社に帰属し、本研究およびバイオマーカー測定項目で新たに得られたデータによる研究成果として生じた知的財産権は順天堂大学・NEJSG および中外製薬株式会社で協議するものとし、あなたには帰属しません。

22 この研究の実施体制について

この研究は以下の体制で行います。

【研究運営機関】

特定非営利活動法人 北東日本研究機構 (North-East Japan Study Group: NEJSG)

代表理事 小林国彦

〒330-0843 さいたま市大宮区吉敷町 1 丁目-133-1 ワンライトビル 2F

TEL: 048-778-9521 FAX: 048-778-9545

【研究代表者】

高橋和久 順天堂大学 呼吸器内科

〒113-8421 東京都文京区本郷 2 丁目 1 番 1 号

TEL: 03-3813-3111 FAX: 03-5802-1617

E-mail: kztakaha@juntendo.ac.jp

【研究事務局および責任者】

宿谷威仁 E-mail: tshukuya@juntendo.ac.jp

朝尾哲彦 E-mail: tasao@juntendo.ac.jp

順天堂大学 呼吸器内科

〒113-8421 東京都文京区本郷 2 丁目 1 番 1 号

TEL: 03-3813-3111

FAX: 03-5802-1617

【参加施設】

全国の複数の医療機関による共同研究です。

帯広厚生病院をはじめとした計 50 施設の参加を見込んでいます。

23 この研究の相談窓口について

あなたがこの研究について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく下記の相談窓口にご相談下さい。ご希望により本研究計画および研究の方法に関する資料の一部を閲覧することも可能です。

【相談窓口】

帯広厚生病院 呼吸器内科

〒080-0024 帯広市西 14 南 10-1

電話 0155-65-0101

研究担当医師

研究責任者 呼吸器内科 医長 菊池 創