

【臨床研究についての説明】

患者さんへ

「Uncommon EGFR 遺伝子変異陽性未治療進行
非扁平上皮非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブ＋
プラチナ製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）＋
ペメトレキセド併用療法の第Ⅱ相試験
（NEJ067/OPAL2）」

説明文書および同意文書

作成日：2025年5月16日 第1.2版

医療機関名：独立行政法人国立病院機構災害医療センター

研究課題名：Uncommon EGFR 遺伝子変異陽性未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブ＋プラチナ製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）＋ペメトレキセド併用療法の第Ⅱ相試験（NEJ067/OPAL2）

症例登録期間：jRCT 公開日～2027年02月28日

研究実施期間：jRCT 公開日～2029年11月30日

目次

目次 1

研究の概要	2
はじめに	4
1. 臨床研究について	4
(1) 臨床研究とは	4
(2) 国立大学法人北海道大学臨床研究審査委員会での審査と実施医療機関の承認について	5
(3) 認定臨床研究審査委員会とは	5
2. あなたの病気と治療法について	5
3. 研究の目的	6
4. 研究で使用する医薬品（お薬）について	7
5. 研究の方法	8
(1) 対象となる患者さん	8
(2) 本研究で行う治療方法	9
(3) 検査および観察項目	10
(4) 本研究で予想される副作用	12
(5) 研究への参加期間	14
(6) 研究終了後の対応	14
6. 予想される利益と不利益（負担およびリスク）	15
(1) 予想される利益	15
(2) 予想される不利益（負担およびリスク）	15
7. 本研究に参加しない場合の治療法について	15
8. お守りいただきたいこと	16
9. 研究実施予定期間と参加予定者数	18
(1) 実施予定期間	18
(2) 参加予定者数	18
10. 研究への参加とその撤回について	18
11. 研究への参加を中止する場合について	18
12. 本研究に関する情報の提供について	19
13. 本研究で得られたデータ等の取り扱いについて	19
(1) 個人情報の取扱いについて	19
(2) 得られたデータの保管について	20
(3) 本研究以外の利用について	20
14. 健康被害が発生した場合の対応と補償について	20
15. 費用負担、研究資金などについて	20
16. 知的財産権の帰属について	21
17. 研究組織	21
18. 研究担当者と連絡先（相談窓口）	22

研究の概要

対象となる病気・症状	未治療の EGFR uncommon 変異陽性の非小細胞肺癌の患者さん ※uncommon とは稀なタイプという意味です				
研究の目的	未治療の EGFR uncommon 遺伝子変異陽性の患者さんの治療におけるオシメルチニブと化学療法の併用療法の効果や安全性を調べること（第Ⅱ相試験）				
研究で使用する医薬品について	●オシメルチニブ錠(40/80mg 錠, 1 日 1 回内服) ●シスプラチン注射液(10/25/50mg, 3 週に 1 回経静脈投与) ●カルボプラチン注射液(50/150/450mg, 3 週に 1 回経静脈投与) ●ペメトレキセド注射液(100/500mg, 3 週に 1 回経静脈投与)				
方法	未治療の EGFR uncommon 遺伝子変異陽性の患者さんを対象に、オシメルチニブと化学療法の併用療法を実施して、その効果がどれくらいあるのか、どれくらい安全に使えるのかを血液検査や CT 検査などをしながら確認します。 全国で約 40 施設から合計 40 名の患者さんの登録を予定しています。本試験では全患者さんがオシメルチニブと化学療法の併用療法の治療を行います。				
参加予定人数	40 名				
参加予定期間と流れ	・研究の開始から終了まで最長 42 か月。 ・治療を開始後に 3 週目ごとに来院し、診察や化学療法を行います。				
その他	本研究で使用する薬はいずれも厚生労働省により肺癌の薬として承認されており、使用されているものです。そのため、あなたは、加入している健康保険の規定に従った自己負担分を支払うこととなります。 また本試験による健康被害が生じた際の対応は、別紙①をご参照ください。				
認定臨床研究審査委員会	名 称： 国立大学法人北海道大学臨床研究審査委員会 種 類： 認定臨床研究審査委員会 認定番号： CRB1180001 設 置 者： 北海道大学総長 所 在 地： 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目 国立大学法人北海道大学臨床研究審査委員会の手順書、委員名簿、委員会議事要旨などについては 「北海道大学病院 臨床研究監理センターホームページ (https://helios.huhp.hokudai.ac.jp/dcra/nintei/認定臨床研究審査委員会/)」に掲載しています。				
お問い合わせ先	【研究代表医師】 国立病院機構 北海道がんセンター 呼吸器内科 医長 朝比奈 肇 住 所：〒003-0804 札幌市白石区菊水 4 条 2 丁目 3 番 54 号 電 話：011-811-9111 【相談窓口】 当院では以下担当者がご相談をお受けします。 <table border="1"> <tr> <td>面 談 で の 相 談</td><td>呼吸器内科 上村光弘</td></tr> <tr> <td>受 付 時 間</td><td>平日 午前9時～午後5時 15 分(祝日、年末年始を除く)</td></tr> </table>	面 談 で の 相 談	呼吸器内科 上村光弘	受 付 時 間	平日 午前9時～午後5時 15 分(祝日、年末年始を除く)
面 談 で の 相 談	呼吸器内科 上村光弘				
受 付 時 間	平日 午前9時～午後5時 15 分(祝日、年末年始を除く)				

	お電話での相談	042-526-5511（代表）
	電話受付時間	平日 午前9時～午後5時 15 分(祝日、年末年始を除く)
	メールでの相談	---
	ホームページ	https://saigai.hosp.go.jp

はじめに



この冊子は、臨床研究「Uncommon EGFR 遺伝子変異陽性未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブ＋プラチナ製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）＋ペメトレキセド併用療法の第Ⅱ相試験（NEJ067/OPAL2）」について説明したものです。本研究は、「特定非営利活動法人 北東日本研究機構」（以下、NEJSG）」において、本研究を実施することが医学の進歩に役立つか、患者さんが不利益を受けないかなど、試験内容の科学性、倫理性について検討のうえで企画されております。

担当医師から本研究についての説明を詳しく聞き、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、あなた自身の意思（自由意思）で研究に参加するかどうかを決めてください。この冊子をご家族の方に確認いただき、相談して頂いても構いません。参加を希望される場合は、別紙の「同意文書」に署名し、担当医師に提出してください。

1. 臨床研究について

（1）臨床研究とは

病気の診断や治療は長い期間をかけて進歩・発展し、現在の医療となっています。より効果的で安全な治療を患者さんに提供するためには、これから先も医療の進歩・発展が不可欠であり、多くの研究が必要となります。これらの研究の中には健康な方や患者さんを対象に実施しなければならないものがあり、これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。



臨床研究（臨床試験）にはいくつかの段階があります。

第一段階は、薬の人に対する副作用の種類と程度を調べ、治療に適切な投与量を検討するための試験で、第Ⅰ相試験といいます。この試験では、薬を少ない量から一定の副作用が認められるまで、数人の患者さん毎に段階的に量を増やしていきます。

第Ⅰ相試験で安全な投与量がわかったら、第二段階として、その投与量で効果と副作用を検討します。この試験を第Ⅱ相試験といいます。

第三段階として、より多くの患者さんを対象として現在行われている標準的な治療薬と新しいお薬の効果と安全性を比較して優れているかどうかや劣っていないかどうかを検討しま

す。この試験を第Ⅲ相試験といいます。

本研究は、第Ⅱ相試験にあたるものです。詳細については「2. あなたの病気と治療法」に記載しますが、本研究の対象となる患者さんを対象として、本研究で用いる治療を投与した第Ⅰ相試験はありません。

本研究や目的や背景は別の項で詳しくお伝えいたしますが、この研究で行う治療法は、あなたの肺癌の種類（遺伝子変異など）に対しては、効果や副作用についてよくわかっていないことがあります。別の種類の肺癌の患者さんに対しては、既に治療法の一つとして広く用いられていますので、本研究を行って、あなたの肺癌の種類にも効果があるか、どのような症状が現れるか、副作用の頻度はどのくらいかを、詳しく調べます。

（2）国立大学法人北海道大学臨床研究審査委員会での審査と実施医療機関の承認について

当院では、医療の発展に貢献するため、積極的に臨床研究に取り組んでいます。しかし、これらの研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。本研究は、臨床試験を行う際の法律である「臨床研究法」に従って計画されています。また国立大学法人北海道大学が設置し、厚生労働省に認定されている「国立大学法人北海道大学臨床研究審査委員会（以下、認定臨床研究審査委員会）」の承認と各実施医療機関の管理者の許可を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出したうえで行います。

（3）認定臨床研究審査委員会とは

認定臨床研究審査委員会には、医学、薬学などの専門家、医療の専門家以外の方や、北海道大学と利害関係のない外部の方などが委員として参加し、医学的な立場や患者さんの立場になって、この研究を実施することの妥当性や安全性、研究の方法などについて、科学的かつ倫理的に問題がないか十分に検討を行っています。

2. あなたの病気と治療法について

あなたの病気は、EGFR ^{アンコモン} uncommon 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌です。

このがん細胞の表面には、上皮細胞増殖因子受容体（英語の頭文字をとって“E G F R”）^{イージーエフアール}という細胞増殖を指令するスイッチ（遺伝子）があります。EGFR 遺伝子に変異がある肺癌の中でも、あなたの肺癌は稀なタイプで 10～15%で見られます。

この稀なタイプの肺癌の薬物治療に推奨されているのが、EGFR の働き（がん細胞の増殖）を抑える薬である EGFR チロシンキナーゼ阻害薬で、アファチニブ（商品名：ジオトリフ）とオシメルチニブ（商品名：タグリッソ）です。

本研究では、オシメルチニブ（商品名：タグリッソ）を用います。

この治療法以外にも、シスプラチン（商品名：ランダ、他）やカルボプラチン（商品名：パラプラチン、他）といったプラチナ製剤とペメトレキセド（商品名：アリムタ）の葉酸代謝拮

抗剤による併用療法などがあります。

あなたのタイプとは異なる典型的な EGFR 遺伝子変異（EGFR ^{コモン} common 遺伝子変異）をもつ肺癌の患者さんを対象にして行われた第Ⅲ相試験（FLAURA2）※では、オシメルチニブ＋シスプラチンまたはカルボプラチン＋ペメトレキセドによる 3 剤併用療法を行うことで、無増悪生存期間（がんが再び増殖するまでにかかる期間）が延長することが確認されています※。しかし、あなたのタイプの EGFR 遺伝子変異をもつ肺癌の患者さんへの 3 剤併用療法の有効性（がんを小さくすること、がんが進行するまでの期間を延長すること）は、確認されていません。

また、肺癌に対しては、薬物治療のほかに、外科的手術や放射線治療がありますが、がんの進行が早期の患者さんの選択肢にはなりますが、がんが進行している患者さんにはこれらの治療は対象となりません。

※FLAURA2 試験結果の論文は下記でお調べするとご確認いただけます。ご質問がありましたら、お尋ねください。

Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, Sugawara S, Yu Y, Fan Y, Geater SL, Laktionov K, Lee CK, Valdiviezo N, Ahmed S, Maurel JM, Andrasina I, Goldman J, Ghiorghiu D, Rukazenkov Y, Todd A, Kobayashi K; FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2023 Nov 8. doi: 10.1056/NEJMoa2306434. Epub ahead of print. PMID: 37937763.

本研究は第Ⅱ相試験ですが、本研究の対象である EGFR uncommon 遺伝子変異を有する患者さんを対象としてオシメルチニブ＋プラチナ＋ペメトレキセドを投与した第Ⅰ相試験はありません。ただ本研究で行う併用療法については、EGFR common 遺伝子変異を有する患者さんを対象とした第Ⅲ相試験である FLAURA2 試験で有効性と安全性が確認されているので、それらの結果をもとに、同様の用量を用いて、本研究では uncommon 遺伝子変異を有する患者さんにおけるオシメルチニブ＋プラチナ＋ペメトレキセド療法の有効性と安全性を確認します。

上述の FLAURA2 試験は第Ⅲ相試験ですが、この併用療法については第Ⅰ相試験から順番に試験を行って有効性および安全性を検討したのではなく、FLAURA2 試験の中で最初に少数の患者さんを対象に投与して安全性を確認した後に、試験に参加する患者さんの数を増やして従来の治療との比較検討を行った試験でした。

このように、第Ⅰ相試験から段階的に行わない研究もあります。

3. 研究の目的

本研究では、EGFR ^{アンコモン} uncommon 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の患者さんに対して、オシメルチニブ＋シスプラチンまたはカルボプラチン＋ペメトレキセドによる併用療法をおこなって、有効性と安全性を評価し、将来、標準的な治療法として使えるか検討することを目

的としています。

シスプラチンとカルボプラチンのどちらを使用するかは、それぞれの患者さんの病態や全身状態（体力や腎臓の機能など）、あるいは副作用の内容に応じて、患者さんと相談の上決定します。

4. 研究で使用する医薬品（お薬）について

本研究では、次の医薬品（お薬）を使用します。また後発品を使用することもあります。

以降には、各お薬の詳しい説明を記載しますが、とても難しい内容となっています。ご質問がありましたら、いつでもお尋ねください。

【オシメルチニブ（商品名：タグリッソ）】

オシメルチニブは、EGFR T790M 変異・活性化変異標的型かつ野生型非標的型チロシンキナーゼ不可逆的阻害作用を有する新規の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬です。2016 年に市販され、EGFR T790M 変異陽性の非小細胞肺癌の治療に使用されるようになり、2018 年 8 月からは EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の治療に使用されています。

オシメルチニブの副作用としては間質性肺炎^{かんしつせいはいえん}、心臓への影響（QTc 延長^{けっしょうばん}）、血小板減少などがあります。

【プラチナ製剤】

シスプラチン（商品名：ランダ等）

カルボプラチン（商品名：パラプラチン等）

シスプラチン、カルボプラチンは DNA に架橋して 2 重らせんを 1 重となるのを妨害し DNA 複製阻害を阻害する薬剤で、どちらも主に腎臓で排泄される薬剤です。

シスプラチンの場合は腎機能障害の予防として水分の点滴などを行います。さらに、シスプラチンは吐き気の強い抗がん剤に分類されており、制吐剤（吐き気を抑える薬）を併用する必要があります。

カルボプラチンの場合は、腎機能障害予防のための点滴は必要ありませんが、副作用として骨髄抑制（とくに血小板減少）がみられます。

【ペメトレキセド（商品名：アリムタ等）】

ペメトレキセドは、葉酸という体内の機能を維持するのに必要な成分の代謝を阻害することで細胞に傷害を与える葉酸代謝拮抗剤であり、排泄は主に腎臓で行われます。副作用として発疹、血小板減少等、間質性肺炎などがあります。

病気の進行を遅らせたり、がんを小さくする可能性があることからあなたの治療にオシメルチニブ＋プラチナ製剤＋ペメトレキセド併用療法を用いますが、必ずしもその効果をお約束

できるものではなく、効果がみられない場合もあります。しかしながら、この治療法は、現時点ではあなたの病気の状態において、効果が期待される治療法の一つです。

これらの医薬品（お薬）はすべて厚生労働省が定めた保険適用内で使用されます。また実施医療機関によっては後発品のお薬を使用することもあります。

5. 研究の方法

（1）対象となる患者さん

当院に通院・入院している患者さんで、EGFR uncommon 遺伝子変異が陽性の非小細胞肺癌の方を対象とします。ただし、その他の合併症や治療経過により、担当医師が不適切と判断した患者さんは除きます。

参加いただける主な条件と参加いただけない主な条件は、以下のとおりです。

参加いただける 主な条件 (①～⑦のすべてを満たす方)	① 20 歳以上の方 ② ECOG performance status (PS) が 0～1：全身状態がよい方 ③ 進行性の非小細胞肺癌（手術や根治的照射が不可能な臨床病期 IIIB, IIIC, IVA, IVB 期または術後再発）と診断されている方 ④ 採取したがんの検査で、EGFR uncommon 遺伝子変異があると診断された方 ⑤ 非小細胞肺癌に対する殺細胞性抗癌薬および EGFR 阻害作用を有する薬剤を用いた化学療法治療歴、ならびに免疫チェックポイント阻害剤による治療歴のない方 (術後再発の場合は術前・術後化学療法のみの場合は参加いただけます) ⑥ 画像検査により治療効果の測定が可能な病変を有する方 ⑦ 血液検査（好中球、ヘモグロビン、血小板、肝機能、腎機能、他）の値が一定の基準以上の方
参加いただけない 主な条件 (次の①～⑫のいずれかにあたり、またはこれに準ずるような条件)	① 間質性肺炎、肺線維症がある方 ② 参加いただける条件の⑥で確認する病変、原発巣に対する放射線照射を受けた方 ③ 重篤な合併症がある方 ④ 活動性 B 型、C 型肝炎または HIV を合併している方

にあたる方)	⑤ 難治性の悪心^{おしん}及び嘔吐^{おうと}、慢性の胃腸疾患、製剤の嚥下^{えんげ}困難、胃全摘、又はオシメルチニブの十分な吸収を不可能にする重大な腸切除術のある方 ⑥ シップスリーエーフォー CYP3A4 に対する強力な誘導作用が知られている薬剤またはハーブ系サプリメントを併用中の方（本治療開始の 3 週前に使用中止できる方は除く） ⑦ オシメルチニブ（また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）もしくはカルボプラチンもしくはペメトレキセドもしくはシスプラチン、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方 ⑧ 研究責任医師又は研究分担医師(以下、研究担当医師)が試験への参加が困難と判断した方 ⑨ 妊婦、授乳婦、妊娠検査陽性の女性、あるいは避妊する意思がない男性・女性 ⑩ 口から食事することが出来ない方 ⑪ 本研究の計画及び実施に関与する方（研究実施者、実施医療機関、NEJSG、アストラゼネカの従業員または職員） ⑫ 心電図異常や心機能低下などがある場合、または以下いずれかの家族例を有する方： ・QT 延長症候群の家族歴 ・一親等（親と子）内で 40 歳未満での原因不明の突然死の家族歴
--------	---

* 賦形剤（ふけいざい）：取扱いあるいは成形の向上や服用を便利にするために加える添加剤。

（2）本研究で行う治療方法

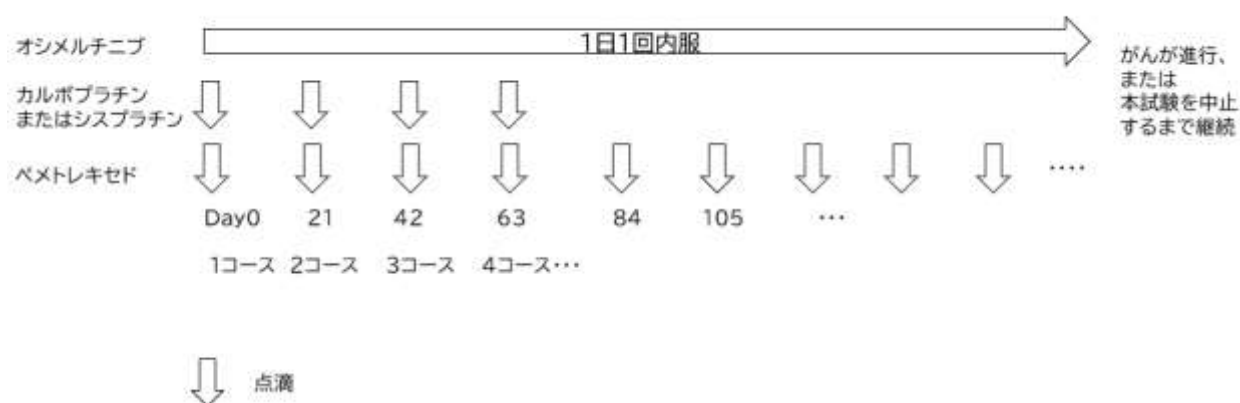
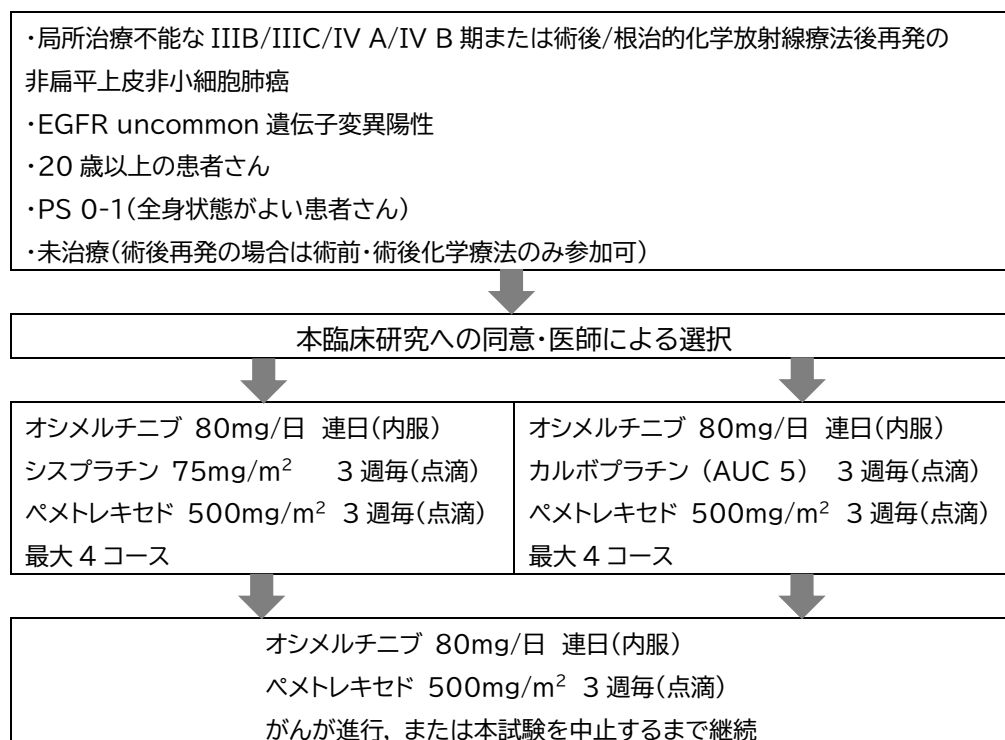
本研究に参加いただいた場合、オシメルチニブ＋プラチナ製剤＋ペメトレキセド併用療法で治療を行います。

治療方法は、シスプラチンまたはカルボプラチンとペメトレキセドを 3 週間に 1 回点滴し、オシメルチニブ 80mg を毎日 1 回ほぼ同じ時刻に服用していただきます。これを 1 コースとして、最大 4 コース実施した後は、ペメトレキセドを 3 週間に 1 回点滴し、オシメルチニブ 80mg を毎日 1 回服用していただきます（以下、本治療）。

なお、シスプラチンまたはカルボプラチンのどちらを点滴するかは、通常の診療と同様にあ

あなたの病態および全身状態を診察した上で主治医が決定します。

本治療は通院でも入院でも行うことができます。どちらが良いかは、あなたの健康状態を見ながら主治医と相談し決定します。



※症状などにより、お薬をお休みしたり、点滴の日が変更となることがあります。

(3) 検査および観察項目

副作用のチェックとがんの状態を把握するために治療前および治療中、終了後には以下の患者さんの観察、診察および検査を実施し、この研究のデータとして活用します。これらの検査

の種類や回数は、本研究に参加せずに、通常の保険診療で治療をする場合と同じです。検査する内容は以下の通りです。

- ① あなたの症状、病歴、治療歴、喫煙歴などの確認
- ② 身長
- ③ 体重（化学療法開始時）
- ④ 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数
- ⑤ 生化学的検査：CRP、アルブミン、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、LDH、血中総ビリルビン、血清クレアチニン、Ca、Na、K、Mg
- ⑥ 尿検査：尿沈渣、尿タンパク、尿潜血
- ⑦ 血圧・体温
- ⑧ 安静時 12 誘導心電図
- ⑨ 心エコー
- ⑩ SpO₂(体内の酸素量)
- ⑪ 診察（自覚症状・他覚症状）
- ⑫ 腫瘍マーカー：CEA
- ⑬ 胸部 X 線検査
- ⑭ 画像診断：治療開始日から数えて 8 週毎（-2 週から+2 週の間に）にがんの大きさ・状態などを確認するため CT/MRI 等の検査を行います（治療開始～48 週間）。開始後 49 週～は、12 週ごと（-2 週から+2 週の間に）に CT/MRI 等の検査を行います。骨や脳など胸腹部 CT の撮像範囲に含まれないがんについては、転移の状態、症状が出現した場合や新病変が疑われる場合に適宜、頭部 CT、MRI、骨シンチ、PET 検査を実施することがあります。
- ⑮ ECOG-PS（←Performance Status（全身状態の指標））
- ⑯ 妊娠検査 妊娠可能な女性のみ、本試験治療開始前に実施します
- ⑰ 追跡調査（後治療、全身状態・症状、ECOG PS）

※大まかなスケジュールは、次のとおりです。

		登録時	コース開始前	治療中		中止時	追跡
		登録前 14 日以内	治療開始前日 または 当日	治療開始 3 週目まで 1 週毎 (±3 日)	治療開始 4 週目以降 3 週毎 (±7 日)		中止後 6 か月 ごと
診察		◎	◎	◎	◎	◎	○
体重		◎	○	○化学療法開始時		○	
血液検査	血液学的検査	◎	◎	◎	◎	◎	
	生化学的検査	◎	◎	◎	◎	◎	
	腫瘍マーカー	◎ (28 日以内)		◎ 少なくとも 8 週に 1 回実施		◎	
尿検査		◎	○	○	○	○	
血圧・体温		◎	○	○	○	◎	
妊娠検査※		◎					
心電図		◎	○	○ 治療開始後 1 週間後のみ◎	○	○	
心エコー		◎		◎(少なくとも 16 週に 1 回実施)		○	
SpO ₂		◎	◎	◎	◎	○	
胸部 X 線検査		○	◎	◎	○		
画像検査 (CT など)		◎ (28 日以内) (PET-CT は 56 日以内)		◎ 8 週毎 (±2 週) に 1 回実施 開始後 48 週経過後は 12 週毎 (±2 週) に 1 回実施 がんが消失したかまたは半分以上 小さくなった場合は、4 週後にも う一度画像検査で確認します		◎	

◎：必ず行います，○：あなたの症状・治療状況に応じ実施します。その際は検査結果を本研究でも確認します。

※妊娠可能な女性のみ

(4) 本研究で予想される副作用

ここでは、臨床試験に伴う副作用について説明しています。副作用の現れ方には個人差があり、ここであげている副作用すべてが現れるわけではありません。副作用の中には自覚症状がはっきり出ないものもありますので、いつもと様子が違うと感じたときには担当医師にお知らせください。抗がん剤による副作用は、薬で予防できるものや、症状を和らげることができるものもありますので、副作用が辛いと感じたときにも担当医師にお知らせください。

【オシメルチニブ+プラチナ併用療法】

EGFR common 遺伝子変異陽性の肺癌の患者さんに対して行われた、オシメルチニブとプラチナ製剤の併用療法の第Ⅲ相試験（FLAURA2）では、オシメルチニブ単剤療法と比べて、Grade3*以上の副作用の頻度は、併用群 64%、単剤群 27%であり、併用群のほうが多いことが認められました。内訳は、特に血液毒性が多く、併用群において好中球減少は 18%、血小板減少は 22%に見られました。間質性肺炎の頻度は、併用群 3%、単剤群 4%であり、違いは認められませんでした。また、われわれ NEJSG と LOGIK(九州肺癌研究機構)が合同で 66 名の日本人の EGFR common 遺伝子変異陽性の患者さんに対して行った、オシメルチニブ+プラチナ製剤+ペメトレキセド併用療法の第Ⅱ相試験（OPAL 試験）※では、好中球減少は軽度から重度まで合わせると 76.1%で発生し、そのうち重症の割合は 44.8%でした。血小板減少は軽度から重度まで合わせると 88.1%で発生し、重症の割合は 20.9%でした。FLAURA2 と比較するとやや多い傾向にありますが、副作用による治療中断は全体の 14.9%にとどまっているため、副作用の予防や治療を行うことで肺癌の治療が十分にできると考えます。

*副作用の程度を 1: 軽度の症状や検査異常のみ, 2: 中等度の症状や検査異常,
3: 重症で治療が必要となることが多い, 4: 重症で命にかかわる, にて分類

※OPAL 試験結果の論文は下記でお調べするとご確認いただけます。ご質問がありましたら、お尋ねください。

Saito R, Sugawara S, Ko R, Azuma K, Morita R, Maemondo M, Oizumi S, Takahashi K, Kagamu H, Tsubata Y, Seike M, Kikuchi T, Okamoto I, Satoshi M, Asahina H, Tanaka K, Sugio K, Kobayashi K. Phase 2 study of osimertinib in combination with platinum and pemetrexed in patients with previously untreated EGFR-mutated advanced non-squamous non-small cell lung cancer: The OPAL Study. Eur J Cancer. 2023 May;185:83-93. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.023. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36966696.

その他の主だった副作用は以下の通りになります。

(1) アレルギー症状

アレルギー症状は抗がん剤の点滴中又は点滴直後に認められる場合が多く、湿疹や掻痒感（かゆみ）、また頻度は高くありませんがひどい場合は呼吸困難を伴うことがあります。万が一治療中に上記のような症状を認めた場合は、すぐに担当の医師に伝えてください。

(2) 全身倦怠感^{けんたいかん}

疲れやすくなったり、だるさを感じやすくなったりします。日常生活に支障が出る場合もあります。

(3) 食欲不振・悪心・嘔吐^{おしん おうと}

抗がん剤投与後より食欲不振や吐き気を認めることがあります。

(4) 便秘

抗がん剤治療のあいだ、便秘が起こることがあります。症状に合わせて、便を柔らかくする薬や腸の動きを促す薬を使います。

(5) 下痢

症状が軽い場合は下痢止めで軽快します。下痢の回数が増えると脱水状態になるため、点滴による治療を行うことがあります。

(6) 末梢神経障害

神経障害による手足のしびれ、動きづらさが出ることがあります。しびれを取る薬を使うこともあり、ひどい場合には日常生活に支障が出る場合もあります。神経障害がひどいときには、回復するまで治療薬の投与を遅らせたり、中止することがあります。

(7) 皮疹

かゆみや発疹を認めることがあります。ほとんどは塗り薬で対処可能ですが、時に悪化し、皮膚科での加療を依頼することもあります。

(8) 血栓症

血管内に血の塊が出来ること、血行障害を起こすことがあります。

(9) 肝障害

肝障害を認めることがあります。定期的な血液検査を行い確認していきますが、肝臓の機能が回復するまで治療薬の投与を遅らせることや、中止することがあります。

(10) 間質性肺炎^{かんしつせいはいえん}

肺の組織に炎症が起こり、肺炎を来すことがあります。頻度は稀ですが重症化すると命にかかわることがあるため、咳・息切れ・発熱などの症状が現れた場合は、すぐに担当の医師に伝えるようにしてください。重症化した場合は、安静、酸素投与、ステロイド投与が行われます。この副作用はこの治療に特異的なものではなく分子標的薬、抗がん剤を使用するときには常に注意しなければならない副作用です。

(11) 脱毛

個人差はありますが、髪の毛が抜けてしまうこともあります。

副作用情報はお薬の最新の添付文書（以下のホームページ）からご確認ください。

※ 参考：独立行政法人医薬品医療機器総合機構 <http://www.pmda.go.jp/>

(5) 研究への参加期間

試験の登録期間は 2027 年 2 月までを予定しています。本研究全体の登録が終了した時点から、1 年 6 か月に渡って経過を確認させていただきます。

(6) 研究終了後の対応

本研究が終了した後は、担当医師は責任をもって、あなたにとって最も適切と考える治療を提供いたします。

6. 予想される利益と不利益（負担およびリスク）

（1）予想される利益

【直接的利益】

典型的な EGFR 遺伝子変異の肺癌では、オシメルチニブを用いた薬物治療を受けることで、現在の健康状態が改善する可能性があり、病気の進行を遅くしたり、症状を緩和する効果が期待されますが、あなたのタイプの肺癌にも効果があるかもしれません。

本治療で用いる薬剤は保険適用されているものです。よって、あなたが本研究に参加することで、特別な診療上、経済上の利益はありません。

【社会的利益】

本治療の有効性や安全性が明らかになった場合には、将来的に、EGFR uncommon 遺伝子変異の肺癌の患者さんにとって治療の選択肢を増やすことにつながり、患者さん全体が利益を受ける可能性があります。

（2）予想される不利益（負担およびリスク）

本研究で実施する治療により、「5. 研究の方法（4）この治療法で予想される副作用」に記載した副作用が起きる可能性があります。また、知られていない副作用が起きることもあります。副作用が発生した場合は、担当医師が適切な処置をいたします。

また、本研究では治療に用いる薬剤を患者さんの意思で決定（選択）することは出来ません。

本研究の効果や安全性に影響を及ぼす可能性があるため、行動が制限されることがあります（「8. お守りいただきたいこと」を参照してください）。

研究担当医師は、あなたの健康状態を確認し、あなたへの負担が最小限となるよう心がけて研究を行います。

7. 本研究に参加しない場合の治療法について

本研究に参加しない場合のあなたの病気に対する標準的な治療法として、アファチニブ単剤療法、オシメルチニブ単剤療法があります。また、これらの薬剤が内服できない患者さんにはプラチナ製剤＋ペメトレキセドの併用療法がありますが、病勢進行によって、受けられない可能性があります。

アファチニブは第2世代のEGFR-TKIの経口薬です。

EGFR Uncommon 遺伝子変異の肺癌の患者さんを対象として行われた、アファチニブ単剤療法と従来の化学療法（プラチナ製剤＋ペメトレキセドの併用療法）を比較した第Ⅲ相試験（ACHILLES試験）では、アファチニブ単剤療法は、従来の化学療法と比較して有意に無増悪生存期間が延長すること（アファチニブは中央値（この治療を受けた方が 100 人いたとき、50 番目の治療成績）が 10.6 か月、化学療法は 5.7 か月）が確認されました。奏効率（病変の縮小効果が得られた割合）は 61.4%でした。本治療に伴う症状は軽度から重度まで合わせると下痢 82.2%、皮疹 58.9%、粘膜炎 58.9%と報告されています。

オシメルチニブは第 3 世代の EGFR-TKI の経口薬です。

本研究では併用して用いますが、オシメルチニブ単剤でも Uncommon 遺伝子変異に対する報告はいくつかあります。本邦で EGFR uncommon 遺伝子変異陽性の患者さんを対象として行われた、有効性を検証する第Ⅱ相試験（UNICORN試験）では、奏効率は 55.0%、無増悪生存期間は中央値で 8.2 か月でした。本治療に伴う症状は軽度から重度まで合わせると、低アルブミン血症 90.0%、貧血 80.0%、血小板減少 65.0%、下痢 47.5%と報告されています。

プラチナ製剤＋ペメトレキセドは 2 つの点滴の抗がん剤を組み合わせた治療方法です。

ACHILLES 試験では、プラチナ製剤＋ペメトレキセドの併用療法の奏効率は 47.1%、無増悪生存期間は中央値で 5.7 か月でした。本治療に伴う症状は軽度から重度まで合わせると、食欲低下 42.9%、吐き気 34.3%、貧血 25.7%と報告されています。

アファチニブ単剤療法、オシメルチニブ単剤療法、プラチナ製剤＋ペメトレキセドの併用療法を始める際には、患者さんの病態や全身状態などを考慮して、通院で行うか入院で行うか相談して決定します。5.(3)でお示しした検査のスケジュールは通院でも入院でも違いはありません。安定して内服できるようであれば、通院で治療を続けることができます。

治療に係る費用についてです。薬価は、アファチニブは一般的な 1 日投与量の 40mg 錠が 8,690 円です。オシメルチニブは 80mg 錠が 18,540.2 円です。プラチナ製剤＋ペメトレキセドの併用療法は、点滴で患者さんに合わせた量で調整を行うため、詳しくはお問い合わせください。診察料や入院費用は、患者さんの収入や加入されている保険によって異なりますが、高額療養費制度の適応となることがあります。高額療養費制度の詳細については「15. 費用負担、研究資金などについて」もご参照ください。

担当医師から他の治療法について十分な説明を受け、利益と不利益についてご相談いただいた上で研究への参加をご検討ください。

8. お守りいただきたいこと

本研究に参加していただける場合には、次のことをお守りください。

- ① 研究に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。

他の病院を受診したい場合や、市販薬を服用したい場合は、必ず事前に担当医師に相談してください。緊急受診のために事前の相談が困難な場合は、事後できるだけ早く担当医師に報告してください。また、定期的に服用している薬が変更になった場合も、担当医師にお知らせください。

併用に注意を要する薬剤：

- ・^{シッフスリーエーフォー}CYP3A4 に対する強力な阻害または誘導作用が知られている薬剤

主な薬剤

カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン、リファブチン、リファペンチン、セントジョーンズワート、フェノバルビトンなど

- ・乳癌耐性蛋白（BCRP）及び／またはP糖蛋白（P-gp）に依存した薬物動態を示す治療域が狭い薬剤

主な薬剤

ロスバスタチン、スルファサラジン、ドキシソルビシン、ダウノルビシン、トポテカン、ダビガトラン、アリスキレン、ジゴキシンなど

- ・非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs^{エヌセイド}）（例：ロキソニン（ロキソプロフェン）やジクロフェナク（ボルタレン）などのほか、バファリン®、イブ®などの市販薬を含む）

- ・ワルファリン、その他抗凝固薬

- ・QT 間隔を延長させる薬剤

主な薬剤

クラリスロマイシン、コカイン、エリスロマイシン、レボフロキサシン、オndanセトロン、スルピリド、スルトプリド、アクラルピシン、テルフェナジン、シロスタゾール、ジソピラミド、ドンペリドン、フレカイニド、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、オキサリプラチン、プロポフォール、アジスロマイシン、フルコナゾール、ドネペジル、アミオダロン、クロロキンなど

上記のほかにもこれらに該当する薬剤があります。

- ② 来院スケジュールについて決められた来院日に来院してください。万が一都合が悪くなって来院出来ない場合は事前にご連絡ください。
- ③ 症状の悪化や新たな症状の出現についていつもと違う症状があればすぐに研究担当医師へお伝えください。
- ④ 研究に使用するお薬は妊娠・出産、胎児にどのような影響を及ぼすか分かっていませんので、男性および妊娠可能な患者さんは、担当医師と相談の上、研究期間中は確実に避妊してください。あなた又はあなたのパートナーが妊娠した可能性がある場合は速やかに担当医師にお知らせ下さい。

- ⑤ 引越しなどで住所や電話などの連絡先が変更になる場合は、必ず研究担当医師にお知らせください。
- ⑥ 本研究に関する情報を Web サイトまたは SNS（Facebook, X, Instagram 等）およびその他の各種情報媒体（新聞、雑誌、広告等）に掲載しないでください。

9. 研究実施予定期間と参加予定者数

（1）実施予定期間

本研究は、jRCT※公開日から 2029 年 11 月まで行われます。

※jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）とは厚生労働省が整備するデータベース「臨床研究等提出・公開システム」のことです。

（2）参加予定者数

本研究では 40 名の方にご参加いただく予定です。

10. 研究への参加とその撤回について

あなたが本研究に参加されるかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。たとえ参加に同意されない場合でも、あなたは一切不利益を受けませんし、これからの治療に影響することはありません。また、あなたが本研究の参加に同意した場合であっても、いつでも本研究への参加をとりやめることができ、不利益を受けることはございません。

11. 研究への参加を中止する場合について

あなたが本研究へ参加されても、次の場合は参加を中止していただくこととなります。あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が責任をもってその後の治療にあたりますので、ご安心ください。

- ① 登録後 14 日以内に本治療が開始できなかった場合
- ② がんが大きくなり、本治療が無効と判断された場合（ただし、急速な悪化が見られず、あなたの全身状態が安定している場合には、継続することもあります）
- ③ Grade1 以上の肺臓炎、重篤な不整脈の症状/症候を伴う QTc 延長を認めた場合
- ④ あなたが研究への参加の中止を希望された場合、または同意撤回された場合

- ⑤ あなたの病気の状態や治療経過、副作用などから、担当医師が本治療のお薬をすべて中止したほうがよいと判断した場合
- ⑥ 本研究全体が中止となった場合
- ⑦ 本治療中に何らかの事情により転院された場合
- ⑧ その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

12. 本研究に関する情報の提供について

本研究の実施中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。続けてこの研究に参加されるかどうかは、あなたの自由な意思でお決めください。

本研究で使用するあなた個人の検査データは、通常の診療と同様ですので、結果がわかり次第、必要に応じてお知らせいたします。

また、この研究に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外で、資料のご提供や閲覧をしていただくことができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。

なお、本研究は、下記の jRCT で公開されていますので、研究の内容や進捗状況、結果についてご覧いただくこともできます。

jRCT： <https://jrct.mhlw.go.jp/>

臨床研究実施計画番号：jRCTsO11240066

13. 本研究で得られたデータ等の取り扱いについて

(1) 個人情報の取扱いについて

本研究にご参加いただいた場合、あなたの診療情報などの本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ます。また、本研究が正しく行われているかどうかを確認するために、認定臨床研究審査委員会や研究代表医師から指名された品質管理の担当者（研究で得られたデータが正確なものであるかどうかを確認する者）、厚生労働省などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、あなたの個人情報は守られます。

この同意文書にご署名いただくことで、あなたのカルテや研究の記録などの閲覧にもご承諾されたものといたします。

本研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることがあります。このような場合にも、あなたのお名前などが外部に漏れることは一切ありません。

(2) 得られたデータの保管について

本研究で得られたデータは可能な限り長期間保管し、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から 5 年間、適切に保管します。廃棄する際は、個人を特定できない形式にした上で廃棄いたします。

(3) 本研究以外の利用について

あなたから提供された診療情報などの本研究に関するデータは、将来にわたって肺癌の治療法に関する研究に利用させていただく可能性があります（これを二次利用といいます）。その場合には、改めて研究計画書を作成または変更し、必要に応じて審査委員会の承認とそれに基づく実施医療機関の管理者の許可を受けます。新たな研究に関する情報については、北東日本研究機構 (NEJSG) のホームページに掲載します (<https://nejsg.jp/>)。その際にあなたが二次利用について拒否される場合は、その意思を尊重し、本研究以外には使用しません。

14. 健康被害が発生した場合の対応と補償について

本研究は、科学的に計画され慎重に行われますが、本研究への参加中にいつもと違う症状または身体の不調がありましたら、すぐに担当医師にお知らせください。ただちに適切な処置および治療を行います。本研究は、保険適用が認められた標準的な治療を行いながら実施するものです。したがって、本研究中に健康被害が発生して検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。

なお、本研究では臨床研究保険（補償保険）に加入しており、一定水準を超える健康被害（死亡または後遺障害）に対して補償を行います。また、健康被害（副作用）に対して、補償保険の支払い条件に基づき該当事例の場合には医療費・医療手当をお支払いします。詳しくは別紙①「臨床研究に伴う健康被害に対する補償について」をご参照ください。

15. 費用負担、研究資金などについて

本研究はオシメルチニブを製造販売するアストラゼネカ株式会社からの資金提供を受けて行われます。

したがって、ご参加いただくにあたって、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。

本研究で使用する薬はいずれも厚生労働省により肺癌の薬として承認されており、使用されているもので、あなたは、加入している健康保険の規定に従った自己負担分を支払うこととなります。その他、補助的な治療、検査など、実際の治療にかかる費用などすべて、保険診療

で実施します。

なお、治療費には高額療養費制度が適応されます。

* 高額療養費制度について

私たちは、通常、公的医療保険が適用される医療についてその費用の1～3割を自己負担しています。がんの治療では、医療費の自己負担額分が高額となることがありますが、そのような時に利用できるのが高額療養費制度です。この制度は1か月間（1日から月末まで）の医療費の自己負担額が一定の限度額を超えた場合に、各種健康保険に申請を行うことで限度額を超えた分が払い戻される制度です。また、加入されている健康保険組合で「自己負担限度額適用認定証」の交付を受け、事前に会計窓口に提示することで、会計時の支払いは限度額までとなります。実際にご負担いただく金額は所得区分に応じた自己負担額までとなります。

本研究の研究責任医師、研究分担医師、統計的な解析を行うことに責任を有する者は、本臨床研究の実施に先立ち、個人の収益等、本臨床研究の利益相反（利益相反とは外部との経済的な利害関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します）に関する状況について当該医療機関の管理者に報告し、透明性を確保しています。また、アストラゼネカ株式会社や関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係について、国立大学法人北海道大学臨床研究審査委員会の審査を受けており、適切に情報開示や管理を行っております。

なお、本研究で開示する利益相反は付録2の通りです。

16. 知的財産権の帰属について

本研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります。その権利は研究グループに帰属し、あなたには帰属しません。

17. 研究組織

本研究は以下の組織で行います。

研究代表医師	国立病院機構 北海道がんセンター 医長 朝比奈 肇 住 所：〒003-0804 札幌市白石区菊水4条2丁目3番54号 電 話：011-811-9111
研究事務局	北海道大学病院 呼吸器内科 責任者：森永 大亮/古田 恵 住 所：〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目

	電 話：011-706-5911
参加機関および 研究責任医師	付録1 参照

18. 研究担当者と連絡先（相談窓口）

本研究について何か聞きたいことやわからないこと、心配なことや体調の変化、また、苦情などがありましたら、以下の研究担当者におたずねください。

【本院における研究責任医師】

氏 名	上村 光弘
所 属	独立行政法人国立病院機構災害医療センター 呼吸器内科

【研究担当医師】

氏 名	
所 属	独立行政法人国立病院機構災害医療センター 呼吸器内科

【連絡先・相談窓口】

	独立行政法人国立病院機構災害医療センター 呼吸器内科
住 所	東京都立川市緑町 3256
電 話	042-526-5511

《認定臨床研究審査委員会について》

認定臨床研究審査委員会についてのご不明な点や苦情、相談は、以下までお問い合わせください。

名 称	国立大学法人北海道大学臨床研究審査委員会 特定臨床研究相談窓口
電 話	011-706-7934
FAX	011-706-7924
メール	madoguchi@huhp.hokudai.ac.jp

《当院で行っている臨床研究に関する疑問や不安，相談について》

名 称	独立行政法人国立病院機構災害医療センター
受付時間	平日 午前9時～午後5時 15 分(祝日、年末年始を除く)
お電話での相談	042-526-5511（代表）
電話受付時間	平日 午前9時～午後5時 15 分(祝日、年末年始を除く)
メールでの相談	---
ホームページ	https://saigai.hosp.go.jp

同意文書

病院長 _____ 殿

臨床研究課題名：Uncommon EGFR 遺伝子変異陽性未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブ＋プラチナ製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）＋ペメトレキセド併用療法の第Ⅱ相試験（NEJ067/OPAL2）」

研究実施期間：jRCT 公開日～2029年11月30日（登録期間：2027年2月28日まで）

- | | |
|--------------------------|---------------------------|
| 1. 臨床研究について | 10. 研究への参加とその撤回について |
| 2. あなたの病気と治療法について | 11. 研究への参加を中止する場合について |
| 3. 研究の目的 | 12. 本研究に関する情報の提供について |
| 4. 研究で使用する医薬品（お薬）について | 13. 本研究で得られたデータ等の取り扱いについて |
| 5. 研究の方法 | 14. 健康被害が発生した場合の対応と補償について |
| 6. 予想される利益と不利益（負担およびリスク） | 15. 費用負担、研究資金などについて |
| 7. 本研究に参加しない場合の治療法について | 16. 知的財産権の帰属について |
| 8. お守りいただきたいこと | 17. 研究組織 |
| 9. 研究実施予定期間と参加予定者数 | 18. 研究担当者と連絡先（相談窓口） |

【患者さんの署名欄】

私は本研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解いたしましたので、本研究に参加することについて同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。

西暦 年 月 日

患者さん氏名： _____ （自署）

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんに本研究について十分に説明した上で同意を得ました。

西暦 年 月 日

説明者氏名： _____ （自署）

同意撤回書

病院長 _____ 殿

臨床研究課題名：「Uncommon EGFR 遺伝子変異陽性未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブ＋プラチナ製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）＋ペメトレキセド併用療法の第Ⅱ相試験（NEJ067/OPAL2）」

【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、本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。

同意撤回日：西暦 年 月 日

患者さん氏名： _____（自署）

【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。

確認日：西暦 年 月 日

担当医師氏名： _____（自署）