

NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構 Thoracic Oncology Research Group (TORG)

EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対する 低用量アファチニブの第Ⅱ相試験

TORG1632 実施計画書

グループ代表者：岡本 浩明 NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG) 理事長

研究代表医師：久保田 馨

日本医科大学付属病院 呼吸器内科

〒111-8630 東京都文京区千駄木 1-1-5

TEL：03-3822-2131

FAX：03-5685-3075

E-mail：kkubota@nms.ac.jp

研究事務局：野呂 林太郎

日本医科大学付属病院 呼吸器内科

〒111-8630 東京都文京区千駄木 1-1-5

TEL：03-3822-2131

FAX：03-5685-3075

E-mail：r-noro@nms.ac.jp

2017年2月17日 Ver1.0

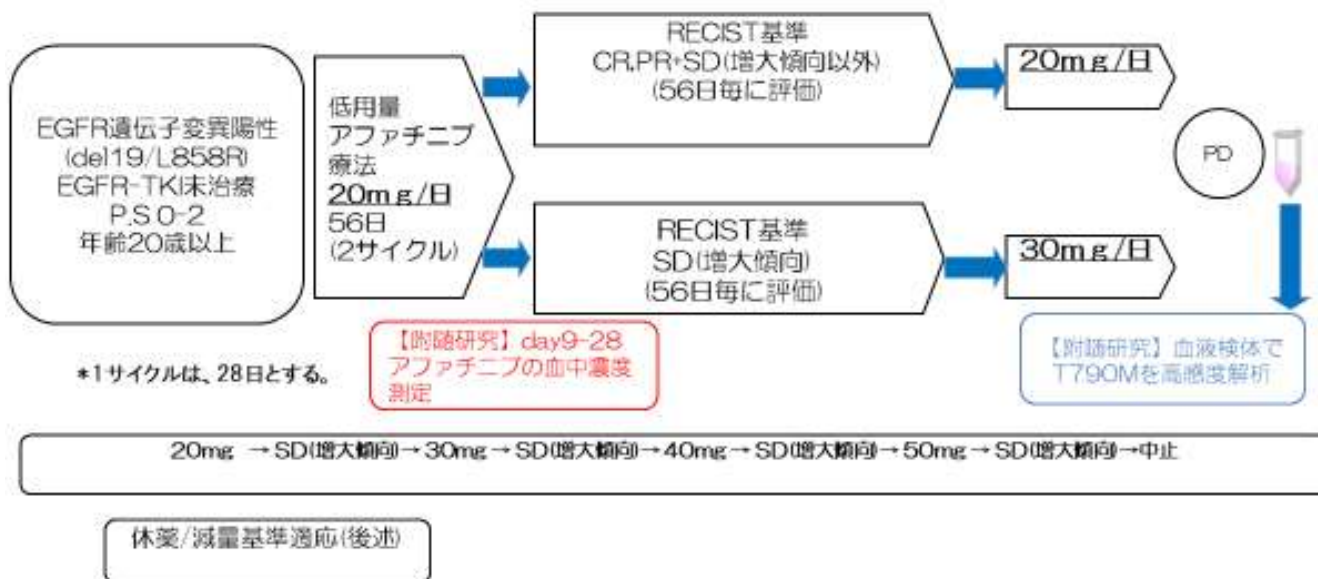
2017年11月9日 Ver1.1

2018年9月18日 Ver1.2 (CRB承認日：2019年1月7日)

UMIN：000027338

1. 概要

1.1. スキーム



1.2. 目的

EGFR 遺伝子変異陽性未治療進行非小細胞肺癌に対する低用量アファチニブ療法の有効性と安全性を検討する。

主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）

副次評価項目：有害事象発生割合、奏効割合、病勢コントロール割合、1年無増悪生存割合、治療成功期間、全生存期間

【附随研究】探索的評価項目：アファチニブの有効血中濃度の推定、低用量アファチニブ療法耐性のT790M 遺伝子変異を測定

1.3. 対象

EGFR 遺伝子変異陽性未治療の進行非小細胞肺癌患者

1.4. 適格規準

1. 組織診または細胞診で確定診断された臨床病期IV・術後再発の非小細胞肺癌患者
2. EGFR 活性型遺伝子変異（Exon 19 deletion、L858R）を有する
3. 非小細胞肺癌に対する細胞障害性抗癌薬および EGFR 阻害作用を有する薬剤を用いた化学療法治療歴がない（細胞傷害性抗癌剤を用いた術前術後補助化学療法は、本試験登録の1年以上前に終了していれば可。また、術後補助化学療法としてのUFTは許容する）
4. RECIST ver.1.1 に該当する測定可能病変を1つ以上有する（ただし放射線照射内の病変は測定可能病変としない）
5. 年齢が20歳以上
6. Performance Status（ECOG）0-2
7. 投与開始より3ヶ月以上の生存が期待できる
8. 文書による同意が得られている
9. 臨床検査値が以下の規準を満たしている（登録日前2週間以内の検査結果にて確認。登録日と同一曜日の2週間前は含まない）
 - ・ 好中球数 $\geq 1,500 \text{ mm}^3$
 - ・ ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dl}$

- 血小板 $\geq 75,000 \text{ mm}^3$
- 総ビリルビン $< 1.5 \text{ mg/dl}$
- AST $< 100 \text{ IU/L}$
- ALT $< 100 \text{ IU/L}$
- SpO2 $\geq 93 \%$ (安静時 room air)

1.5. 治療

アファチニブ 20 mg/日を中止規準に該当するまで連日投与する。

1.6. アファチニブの有効血中濃度の推定および T790M 遺伝子変異測定(附随研究)

患者の同意を得られた本試験参加症例に対し、血中濃度測定を行い治療効果との関連を検討する。血中濃度測定は、定常状態のトラフ値（服薬直前血中濃度）により行う。また、腫瘍から血中に遊離した末梢循環遊離DNA(circulating free DNA: cfDNA)を利用し、第二世代のEGFR-TKIであるアファチニブの耐性に関わるT790M遺伝子変異の発現割合を検証する。[詳細は P 29 参照]

【血中濃度測定機関（共同研究機関）】

岐阜薬科大学 実践社会薬学研究室

岐阜大学医学部附属病院 薬剤部

1.7. 予定症例数と試験期間

予定症例数：52 例

試験期間：3 年

登録期間：1 年 6 ヶ月（2017 年 3 月 1 日～2018 年 9 月 30 日）

追跡期間：最終症例登録後 1 年 6 ヶ月

ただし、6 ヶ月以内の登録延長はプロトコール改訂手続きを不要とする

1.8. 問い合わせ先

➤ 試験内容・医学的判断に関するお問い合わせ連絡先（研究事務局）

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 野呂林太郎

➤ 症例登録に関する連絡先と受付時間

NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構（トルグ）事務局

田邊由美子、嘉代博之

〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜 3-1-2 LA PRYLE 新横浜 822 号

電話: 045-534-4112

受付時間：月曜日～金曜日 9:00～17:00（祝祭日・年末年始(12/29～1/4)を除く）

（用語の定義）

以下の記載における文言は以下により定義する。

「実施医療機関」：臨床試験が実施される医療機関をいう。

「研究責任医師」：法に規定する臨床研究を実施する者を行い、実施医療機関において臨床研究に関わる業務を統括する医師をいう。

「研究代表医師」：多施設共同研究を実施する場合に複数の実施医療機関の研究責任医師を代表する研究責任医

師をいう。本試験では日本医科大学付属病院久保田馨をさす。

「研究分担医師」：実施医療機関において、研究責任医師の指導の下に臨床研究に関わる業務を分担する医師をいう。

「研究事務局」：本試験が円滑かつ安全に遂行されるために研究代表医師の指導の下に各事務連絡、判断などを行う研究分担医師をいう。本試験では日本医科大学付属病院 野呂林太郎をさす。

目次

1.	概要	2
1.1.	スキーム	2
1.2.	目的	2
1.3.	対象	2
1.4.	適格規準	2
1.5.	治療	3
1.6.	アフチニブの有効血中濃度の推定および T790M 遺伝子変異測定（附随研究）	3
1.7.	予定症例数と試験期間	3
1.8.	問い合わせ先	3
2.	目的とエンドポイント	6
3.	背景と試験計画の根拠対象	6
3.1.	背景	6
3.2.	試験デザイン	6
3.3.	エンドポイントの設定根拠	6
3.4.	試験参加に伴って予想される利益と不利益	7
4.	本試験で用いる規準・定義	7
4.1.	病期分類規準（UICC-TNM 第 8 版）	7
4.2.	PS	8
4.3.	有害事象の判定規準	9
4.4.	腫瘍縮小効果の判定規準	9
5.	症例選択規準	9
5.1.	適格規準	9
5.2.	除外規準	9
6.	認定臨床研究審査委員会（CRB）への申請および実施計画の届出	10
6.1.	申請の手続き	10
6.2.	各実施医療機関の研究責任医師が行う手続き	11
6.3.	各実施医療機関での研究実施許可について	11
6.4.	試験開始後に研究計画の変更が生じる場合の手続き	11
6.5.	研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認（定期報告）	12
7.	登録	12
7.1.	症例登録	12
7.2.	登録に際しての注意事項	13
8.	治療計画と治療変更規準	13
8.1.	使用薬剤	13
8.2.	プロトコル治療	13
9.	予想される有害事象	16
9.1.	予想される有害事象の管理	16
10.	評価項目とスケジュール	20
10.1.	登録前・治療前評価項目	20
10.2.	プロトコル治療中の検査（評価）項目	21
10.3.	追跡調査	21
11.	データ収集	22
11.1.	記録用紙（CASE REPORT FORM:CRF）	22
11.2.	CRF の入手方法	22
11.3.	CRF の送付方法	22
11.4.	データ入力	22
11.5.	データ解析	22
12.	有害事象の評価・報告	23

12.1.	有害事象の定義.....	23
12.2.	評価方法.....	23
12.3.	重篤な有害事象の実施医療機関報告義務.....	23
12.4.	実施医療機関の研究責任医師の報告義務と報告手順.....	24
12.5.	実施医療機関の管理者に対する報告.....	26
12.6.	研究代表医師/研究事務局の責務.....	26
12.7.	効果・安全性評価委員会の対応.....	28
13.	評価方法およびその規準.....	28
13.1.	症例数設定根拠.....	28
13.2.	解析の対象となる患者の選択.....	28
13.3.	中間評価の目的と時期.....	28
13.4.	中間評価の方法.....	28
13.5.	中間評価結果の報告と審査.....	29
13.6.	無増悪生存期間（PFS）.....	29
13.7.	有害事象発生割合.....	29
13.8.	奏効割合（RR）.....	29
13.9.	病勢コントロール割合（DCR）.....	29
13.10.	1年無増悪生存割合.....	29
13.11.	治療成功期間（TTF）.....	29
13.12.	全生存期間（OS）.....	30
14.	倫理的事項.....	30
14.1.	患者の保護.....	30
14.2.	インフォームドコンセント.....	30
14.3.	プロトコルの遵守.....	31
14.4.	実施医療機関の倫理審査委員会の承認.....	31
14.5.	プロトコルの内容変更について.....	32
15.	研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について.....	32
15.1.	新規申請時の手続き.....	32
15.2.	試験開始後に新たに企業等との関与が生じた場合の手続き.....	34
15.3.	定期報告時の手続き.....	34
15.4.	本試験と関わりのある企業等とのCOIについて.....	34
15.5.	TORG各種委員会、TORG事務局スタッフのCOIについて.....	34
15.6.	補償について.....	34
15.7.	知的財産について.....	34
15.8.	研究の登録.....	34
15.9.	本試験の資金.....	35
16.	モニタリングと監査.....	35
16.1.	モニタリング.....	35
16.2.	施設訪問監査.....	36
17.	特記事項.....	36
17.1.	中央判定.....	36
18.	データの取扱いおよび記録の保管.....	36
19.	附随研究.....	36
19.1.	T790M 遺伝子変異測定.....	36
19.2.	アフチニブの有効血中濃度の推定.....	37
20.	研究組織.....	38
20.1.	グループ代表者.....	38
20.2.	研究代表医師.....	38
20.3.	研究事務局.....	38
20.4.	共同研究機関.....	38
20.5.	実施医療機関及び研究責任医師 TORG1632 試験 実施医療機関 【データ提供元施設】.....	38
20.6.	統計解析.....	39
20.7.	効果・安全性評価委員会.....	39
20.8.	TORG 監査委員会.....	39
20.9.	TORG データセンター/運営事務局.....	39
18.	研究結果の発表.....	39
19.	APPENDIX.....	39
21.	参考文献.....	39

2. 目的とエンドポイント

EGFR 遺伝子変異陽性未治療進行非小細胞肺癌に対する低用量アファチニブ療法の有効性と安全性を検討する。

主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）

副次的評価項目：有害事象発生割合、奏効割合、病勢コントロール割合、1年無増悪生存割合、治療成功期間、全生存期間

3. 背景と試験計画の根拠対象

3.1. 背景

3.1.1. ゲフィチニブ

上皮成長因子受容体（EGFR）のチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）であるゲフィチニブは2002年、わが国で承認された。2004年にはEGFR遺伝子変異がゲフィチニブ、エルロチニブに対する感受性の予測因子であり、かつ癌化のドライバー遺伝子であることが報告された¹⁾²⁾。その後、EGFR遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、上記第一世代EGFR-TKIsは、従来の標準的化学療法に比して有意に高い奏効割合と共に、無増悪生存期間（PFS）中央値で9.2から13.7ヶ月と優れた治療効果を示した³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。Quality of life（QOL）が調査された試験では、TKIs群が有意に良好であった。全生存期間（OS）には差を認めなかった。EGFR-TKIsによる良好なPFS、QOLデータに基づき、TKIsはEGFR遺伝子変異陽性進行NSCLC患者に対する標準一次治療と考えられるようになった。

3.1.2. アファチニブ

アファチニブは、erbBファミリー全体を不可逆的に阻害する第二世代EGFR-TKIに位置づけられる。ゲフィチニブとのランダム化試験（LUXLung7）において、アファチニブはPFS、治療成功期間（TTF）、奏効割合が有意に良好であった⁷⁾。肝機能障害、間質性肺炎はゲフィチニブ群で、下痢、口内炎、爪囲炎などの有害事象はアファチニブ群で多く認められた。アファチニブは40 mg/日が推奨用量とされているが、減量を必要とする患者の頻度が高いことがこれまで報告されてきた。また減量が必要とされた患者では、血中濃度が高い傾向であり、減量により適切な血中濃度が保てること示唆されている⁸⁾。シスプラチン+ペメトレキセドとアファチニブをランダム化したLUXLung3試験において、アファチニブの減量を必要とした日本人患者は75%であり、さらに20 mgまでの減量を必要とした日本人患者は32%であった（表1）⁹⁾。海外第Ⅰ相試験では、薬剤血中濃度は30 mgおよび20 mgではほぼ同等であり、20 mg/日へ減量された患者の投与期間が最も長い傾向にあった。減量群と非減量群での効果と副作用の解析（海外データ）では、効果（PFS）は維持副作用が軽減されていた。また30 mgおよび20 mgの血中濃度のトラフ値はほぼ同等であった¹⁰⁾。また前臨床試験において、EGFR遺伝子陽性細胞株においてはIC50 1 nM以下であり、これは20 mgのトラフ値（29.63 nM）より遥かに低く、アファチニブ低用量（20 mg）において、軽度の副作用で効果を維持できると考えられる。しかし、これまでアファチニブの至適用量に関する検討はなされていない¹¹⁾。よってアファチニブ20 mg/日の有効性と安全性の検討を目的に第Ⅱ相試験を計画した。初回から至適用量で開始されることによって、有害事象が減少し、患者のQOLに貢献できること、また長期投与が可能となり、PFSひいてはOSの延長が期待される。

表1

Afatinib 減量段階	ALL pts (n=229)	JPN pts (n=54)
40 mg→30 mg	57%	75%
30 mg→20 mg	19%	32%

3.2. 試験デザイン

本試験はNPO法人胸部腫瘍臨床研究機構で行う多施設共同第Ⅱ相試験である。

3.3. エンドポイントの設定根拠

本試験は第Ⅱ相試験であり主要評価項目は無増悪生存期間とした。

EGFR 遺伝子変異 (del19/L858R) を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験の日本における PFS は、NEJ002 (n=114) :10.8 ヶ月、WJOG3405 (n=86) :9.2 ヶ月、LUX-Lung3 (n=50) :13.8 ヶ月³⁾⁴⁾¹⁰⁾であった。閾値 PFS を 9.2 ヶ月、期待 PFS を 13.8 ヶ月、登録期間 18 ヶ月/追跡期間 18 ヶ月、 α =片側 5% β =80%、SWOG Statistical Tools (<http://www.swogstat.org/stattoolsout.html>) を用いて計算すると必要症例数は 49 例となる。不適格例等を考慮し、目標症例数を 52 例とした。

3.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益

3.4.1. 予想される利益

本試験で用いられる薬剤は保険適応承認が得られているものであり、保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加症例の研究期間中の薬剤費を含む診療費は全て症例の保険および症例の自己負担によって支払われる。薬剤費について承認用量 40 mg/日より少ない至適用量 20 mg/日で開始されることにより有害事象の減少が期待されるとともに、費用の負担軽減が望める。

3.4.2. 予想される危険と不利益

承認用量より少ない用量で開始するため、有効性の点から標準治療より劣る可能性が考えられるが、8 週間毎に腫瘍効果を確認し細かい増量規定を設け確認しながら行われる。また、本試験で規定された検査などは通常の日常診療の範囲を超えるものではないため特に不利益とは考えられない。

4. 本試験で用いる規準・定義

病期分類は UICC による TNM 分類第 8 版に従う。組織分類については、肺癌取扱い規約第 8 版中の WHO 分類 2015 年版に従う。

4.1. 病期分類規準(UICC-TNM 第 8 版)

病期分類

病期	T	N	M
潜伏癌	TX	N0	M0
0 期	Tis	N0	M0
I A 期	T1	N0	M0
I A1 期	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
I A2 期	T1b	N0	M0
I A3 期	T1c	N0	M0
I B 期	T2a	N0	M0
II A 期	T2b	N0	M0
II B 期	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
III A 期	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
III B 期	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0

	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
ⅢC 期	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Ⅳ期	AnyT	Any N	M1
ⅣA 期	AnyT	Any N	M1a
	AnyT	Any N	M1b
ⅣB 期	AnyT	Any N	M1c

注)「病変全体径」とはすりガラス成分と充実成分を合わせた最大径を、「充実成分径」とは充実成分の最大径を表す。

TX	潜伏癌
Tis	上皮内癌 (carcinoma in situ : 肺野型の場合は、充実成分径 0cm かつ病変全体径 ≤ 3cm)
T1	充実成分径 ≤ 3cm
T1mi	微小浸潤性腺癌:部分充実型を示し、充実成分径 ≤ 0.5cm かつ病変全体径 ≤ 3cm
T1a	充実成分径 ≤ 1cm かつ Tis・T1mi に相当しない
T1b	充実成分径 > 1cm かつ ≤ 2cm
T1c	充実成分径 > 2cm かつ ≤ 3cm
T2	充実成分径 > 3cm かつ ≤ 5cm、あるいは主気管支浸潤、臓側胸膜浸潤、肺門まで連続する部分的または一側全体の無気肺・閉塞性肺炎
T2a	充実成分径 > 3cm かつ ≤ 4cm
T2b	充実成分径 > 4cm かつ ≤ 5cm
T3	充実成分径 > 5cm かつ ≤ 7cm、あるいは壁側胸膜、胸壁、横隔神経、心膜への浸潤、同一葉内の不連続な副腫瘍結節
T4	充実成分径 > 7cm あるいは横隔膜、縦隔、心臓、大血管、気管、反回神経、食道、椎体、気管分岐部への浸潤、同側の異なった肺葉内の副腫瘍結節
N1	同側肺門リンパ節転移
N2	同側縦隔リンパ節転移
N3	対側縦隔、対側肺門、前斜角筋または鎖骨上窩リンパ節転移
M1	対側肺内の副腫瘍結節、胸膜または心膜の結節、悪性胸水、悪性心嚢水、遠隔転移
M1a	対側肺内の副腫瘍結節、胸膜結節、悪性胸水 (同側・対側)、悪性心嚢水
M1b	肺以外の一臓器への単発遠隔転移
M1c	肺以外の一臓器または多臓器への多発遠隔転移

4.2. PS

本試験では ECOG 分類規準の Performance Status にて評価する。

PS	内 容
0	全く問題なく活動できる。 発病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回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回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	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

4.3. 有害事象の判定規準

有害事象/有害反応については「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version4.0 有害事象共通用語規準 V4.0 日本語訳 JCOG 版」に従い評価する。
<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev4.html> 参照。英語のオリジナルはhttp://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40 を参照。Grade はコース(4 週間)内で認められた最も高い Grade を記載する。登録前から Grade 1 以上の症状を認める場合は、より高い Grade に悪化した場合のみその相当する Grade を記載する。

4.4. 腫瘍縮小効果の判定規準

腫瘍縮小効果の判定は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version1.1 を用いて評価を行い、Confirmation は要しない。

5. 症例選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

5.1. 適格規準

- 1) 組織診または細胞診で確定診断された、臨床病期 IV・術後再発の非小細胞肺癌患者
- 2) EGFR 活性型遺伝子変異 (Exon 19 deletion、L858R) を有する
- 3) 非小細胞肺癌に対する細胞障害性抗癌薬および EGFR 阻害作用を有する薬剤を用いた化学療法治療歴がない (細胞傷害性抗癌剤を用いた術前術後補助化学療法は、本試験登録の 1 年以上前に終了していれば可。また、術後補助化学療法としての UFT は 1 レジメンとはみなさない)
- 4) RECIST ver.1.1 に該当する測定可能病変を 1 つ以上有する (ただし放射線照射内の病変は測定可能病変としない)
- 5) 年齢が 20 歳以上
- 6) Performance Status (ECOG) 0 - 2
- 7) 投与開始より 3 ヶ月以上の生存が期待できる
- 8) 文書による同意が得られている
- 9) 臨床検査値が以下の規準を満たしている (登録日前 2 週間以内の検査結果にて確認。登録日と同一曜日の 2 週間前は含まない)
 - 好中球数 $\geq 1,500 \text{ mm}^3$
 - ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dl}$
 - 血小板 $\geq 75,000 \text{ mm}^3$
 - 総ビリルビン $< 1.5 \text{ mg/dl}$
 - AST $< 100 \text{ IU/L}$
 - ALT $< 100 \text{ IU/L}$
 - SpO2 $\geq 93 \%$ (安静時 room air)

5.2. 除外規準

- 1) 試験治療開始前 4 週間以内に非小細胞肺癌に対する細胞障害性抗癌薬及び生物学的製剤または他の治験薬の投与を受けている。ただし、(試験開胸・審査開胸を含む) 胸膜癒着目的の胸腔内 OK-432、タルク投与から 2 週間以上経過は許容する。骨転移に対するゾレドロン酸、デノスマブの投与は許容する。慎重な併用投与が求められる薬剤については研究事務局に相談の事。
- 2) 試験治療開始前 2 週間以内にホルモン療法を受けている。
- 3) 原発巣および評価病変に対する放射線照射を受けた患者。ただし、治療前から確認されている病変への姑息的放射線治療は許容する。
- 4) 試験治療開始前 4 週間以内に大手術を受けた、又は治療期間中に手術を受ける予定がある。
- 5) CT 画像から間質性肺炎、肺線維症、放射線肺臓炎、薬剤性肺障害が臨床的に問題と判断される。
- 6) 症状のある脳転移を有する。

- 7) 臨床上問題となる合併症(コントロール不良の心・肺・肝・腎疾患・糖尿病など)を有する。
- 8) 治療を必要とする感染症を有する。
- 9) 活動性B型肝炎、活動性C型肝炎及び/又は既知のHIVキャリア。
- 10) 活動性の重複癌を有する。ただし治療終了後5年を経ているならば登録可能とする。
- 11) 著明な吸収不良症候群、消化管機能に影響のある疾患を有する。
- 12) 妊婦、授乳婦および妊娠の意志のある女性、又は避妊の意志のない男性。
- 13) 精神病/精神症状(認知症含む)を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 14) アファチニブまたはその添加物に対する過敏症の既往がある。

6. 認定臨床研究審査委員会(CRB)への申請および実施計画の届出

本試験の実施に際しては、認定臨床研究審査委員会(以後、CRB)の承認、および各実施医療機関の管理者の研究実施許可を得なければならない。また、試験の積み替え申請に先立って、厚生労働大臣への実施計画^{※1}の提出、jRCT^{※2}への試験情報の公表を行わなければならない。研究代表医師は、CRBへの申請、実施計画の厚生労働大臣への提出、jRCTへの登録に対して責任を負い、TORG事務局はこれらの各申請手続きを支援する。

※1 臨床研究法施行規則第39条第1項に規定する省令様式第一

※2 臨床研究法施行規則第24条第1項に規定する厚生労働省が整備するデータベース(Japan Registry of Clinical Trials) <https://jrct.niph.go.jp/>

6.1. 申請の手続き

<積み替え申請>

- ① 研究代表医師は、本試験について以下の書類を作成し、これらをTORG事務局を通じてCRBへ提出し、審査を依頼する。
 - 新規審査依頼書(臨床研究に係る統一書式2)
 - 実施計画(省令様式第一)
 - 研究計画書(本プロトコル)(疾病等発生時の対応を含む)
 - 説明同意文書
 - 医薬品等の概要を記載した書類(プロトコル治療として用いる薬剤の添付文書等)
 - 研究分担医師リスト(臨床研究に係る統一書式1)
 - 利益相反管理基準(ガイダンス様式A)、利益相反管理計画(ガイダンス様式E)
 - その他作成した場合に提出する書類(主幹施設審査委員会審査資料、症例報告書の見本、医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者との資金提供に関する契約書(案))
- ② CRBより提出された審査意見に対して必要に応じてプロトコル、説明文書等の修正を行う。
 - ※ CRBで受けた指摘への対応:プロトコルもしくは説明文書の修正を要する場合は、修正版(ver. 1.01、ver. 1.02、ver. 1.03・・・)を作成する。
- ③ TORG事務局は、CRBの承認が得られた後、プロトコルおよび説明文書の表紙にCRBの承認日と承認された版番号を記載し、TORGウェブサイトのプロトコルダウンロードページに掲載する。
- ④ 研究代表医師は、CRBの審査結果通知書および①で提出した書類を用いて、自らが所属する実施医療機関の管理者の研究実施許可を得るとともに、これらの書類を実施計画に記載された全ての実施医療機関の研究責任医師へ送付し、各実施医療機関の管理者の研究実施許可申請を依頼する。
- ⑤ TORG事務局は、実施計画に記載された全ての実施医療機関の管理者の許可が得られたことを確認した段階で、研究代表医師の監督のもとjRCTへの登録申請を行う。
- ⑥ TORG事務局は、登録申請後、研究代表医師へjRCTへの登録が完了した旨を連絡する。研究代表医師はjRCTより実施計画を出力し、自身の印を押した上で厚生労働大臣(CRBの所在地を管轄する地方厚生局。以下、同じ)へ実施計画、説明同意文書、CRBの審査結果通知書を提出する。提出後、研究代表医師は速やかにその旨を当該実施計画に記載されたCRBに通知する。また、実施計画の提出について研究代表医師は速やかに自らが所属する実施医療機関の管理者に報告するとともに、その旨を実施計画に記載された全ての実施医療機関の研究責任医師とTORG事務局に情報提供する。
- ⑦ 研究代表医師は、地方厚生局への実施計画等の届出が受理され、jRCTのステータスが「登録申請中」から「登

録公開」へ更新されたことを確認の後、TORG 事務局へ「登録公開」となった旨を連絡する。TORG 事務局は、当該試験の実施医療機関に対して法対応の積み替えが完了したアナウンスを行う。jRCT の登録公開日が本試験積み替え開始日となる。

6.2. 各実施医療機関の研究責任医師が行う手続き

各実施医療機関の研究責任医師は、CRB の承認が得られた後、研究代表医師から受領した書類一式（CRB の審査結果通知書と CRB への提出書類）を用いて、所属する実施医療機関の管理者の研究実施許可を得る。研究責任医師は、管理者の研究実施許可が得られた後、速やかに当該実施医療機関の研究実施許可書のコピーを TORG 事務局へ送付する。

また、研究代表医師から実施計画を厚生労働大臣に提出した旨の情報提供を受けた研究責任医師は、速やかに、実施計画が提出されたことを所属する実施医療機関の管理者に報告する。

6.3. 各実施医療機関での研究実施許可について

所属する実施医療機関の管理者の研究実施許可を得る手順については、各実施医療機関の規定に従う。

実施医療機関の研究実施許可書のコピーを TORG 事務局へ送付する際は、研究責任医師、施設コーディネーターのいずれかより送付すること。研究実施許可書の原本は施設コーディネーターが保管し、コピーは TORG 事務局が保管する。

所属する実施医療機関が診療録番号等の個人情報の提供に制限を設けている場合、研究実施許可書のコピーを TORG 事務局へ送付する際に、提供できない個人情報を伝えるとともに「登録用 ID 番号と診療録番号の対応表」等の書類も送付する。

なお、CRB にて承認された患者への説明同意文書は実施医療機関の連絡先やあらかじめ指定された選択項目以外の変更は認められない。プロトコールについても実施医療機関毎の内容変更は許容されないため全実施医療機関共通のプロトコールを用いる。もしプロトコールや説明同意文書の内容の変更が必要な場合は、全実施医療機関で用いるプロトコール、説明同意文書として変更を行うため、実施医療機関の管理者からプロトコール、説明同意文書本文の修正依頼があった場合は、研究代表医師、研究事務局に相談すること。

6.4. 試験開始後に研究計画の変更が生じる場合の手続き

1) 研究代表医師が行う手続き

本試験の実施に際して、下記 (1)、(2)、(3) いずれかの変更が生じる場合は、研究代表医師は CRB への変更申請により、CRB の意見を聴くこと。

CRB への変更申請手続きは、②、③、④に準ずる。研究代表医師は実施計画の変更予定を知り得た場合、速やかに TORG 事務局へ連絡すること。TORG 事務局は CRB への変更申請手続きおよび jRCT への変更登録を支援する。

- (1) プロトコールまたは説明同意文書の内容を変更する場合（改正・改訂にあたる場合）
- (2) プロトコールまたは説明同意文書に変更は生じないが、実施計画（jRCT 登録内容）を変更する場合
- (3) 利益相反管理基準または利益相反管理計画を変更する場合

厚生労働大臣への実施計画（jRCT 登録内容）の変更届出は研究の進捗状況の変更を除いて変更前に行う必要があるため、研究代表医師は、各実施医療機関での研究責任医師や研究分担医師の交替を含め、必ず事前に研究代表医師および TORG 事務局に変更の連絡を行うよう周知する。また、周知すべき変更事項があれば速やかに他の研究責任医師に情報提供する。

研究代表医師は、CRB から意見を述べられた場合には、速やかに、その意見の内容について、自らが所属する実施医療機関の管理者に対し報告を行うとともに、これを他の研究責任医師に対し情報提供する。

<変更前に CRB（厚生労働大臣）への変更届出が必要な場合の手続き>

1. 実施計画の変更

(1)、(2)、(3) いずれかの変更について、CRB の意見を聴いた後、実施計画（jRCT 登録内容）に変更が生じる場合、TORG 事務局は研究代表医師の監督のもと jRCT に変更内容を入力する。また、研究代表医師は以下の届

書を厚生労働大臣へ提出する。あらかじめ定めた変更内容の発効日以降は、変更内容に従って当該臨床研究を実施する。

- 実施計画事項変更届書（省令様式第二）
- 変更後の実施計画（jRCT の変更内容を出力したもの）
- CRB の審査結果通知書

2. 進捗状況の変更

(2) 実施計画（jRCT 登録内容）の変更のうち、「特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項（2）特定臨床研究の進捗状況」の変更は、変更後遅滞なく行う。この場合、研究代表医師の監督のもと TORG 事務局にて jRCT の「研究の進捗状況」を変更入力し、登録する。その後、研究代表医師は速やかに CRB へ変更申請を行う。CRB の承認が得られた後、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

- 実施計画事項変更届書（省令様式第二）
- 変更後の実施計画（jRCT の変更内容を出力したもの）
- CRB の審査結果通知書

3. 厚生労働省令で定める軽微な変更（CRB への変更申請は不要）

研究代表医師は、実施計画および jRCT の登録について以下の軽微な変更をしたときは、CRB の意見を聴く必要はなく、その変更の日から 10 日以内に、変更内容を CRB に通知する。また、厚生労働大臣へ届書（省令様式第三）を提出する。

臨床研究法施行規則第 42 条 実施計画の軽微な変更の範囲

- 特定臨床研究に従事する者の氏名の変更であって、特定臨床研究に従事する者の変更を伴わないもの
- 地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更

2) 各実施医療機関の研究責任医師が行う手続き

実施計画の「多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等」の自身が所属する実施医療機関に該当する部分について変更が生じる場合は、必ず変更前に研究代表医師および TORG 事務局へ予定される変更内容を伝えること。研究責任医師は、変更内容に応じて、機関要件確認書を確認し、利益相反に関する書類、研究分担医師リスト等の CRB への提出書類を作成した上で、研究代表医師および TORG 事務局に連絡する。

なお、自身が所属する実施医療機関に関する最新の実施計画の記載内容（jRCT 登録内容と同じ）は、jRCT ウェブサイト（<https://jrct.niph.go.jp/>）にて確認すること。

6.5. 研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認（定期報告）

研究代表医師は、当該臨床研究の実施状況について、研究の進捗状況や有害事象の発生状況、利益相反管理等に関する定期報告を、自らの所属する実施医療機関の管理者に報告した上で、CRB に報告する。実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1 年ごとに、当該期間満了後 2 か月以内に行う。

CRB に報告を行ったときは、研究代表医師はその旨を、速やかに他の実施医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報を受けた研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を所属する実施医療機関の管理者に報告する。

なお、当該試験が臨床研究法上の特定臨床研究に該当する場合には、研究代表医師は特定臨床研究の実施状況について、厚生労働大臣に報告する。CRB への定期報告より、当該特定臨床研究の継続の適否についての結果を得た日から起算して 1 か月以内に報告を行う。報告は別紙様式 3※を厚生労働大臣に提出して行う。

※臨床研究法施行規則の施行等について（平成 30 年 2 月 28 日医政経発 0228 第 1 号 厚生労働省医政局経済課長・医政研発 0228 第 1 号 同研究開発振興課長通知）

7. 登録

7.1. 症例登録

担当医は、対象症例が適格規準を全て満たし、除外規準に抵触しないことを確認し、同意取得後に「登録適格性確認書」（様式 1-1）に必要事項をすべて記入のうえ、TORG データセンターに FAX で連絡する。TORG データセンターで適格性が確認された後、登録番号が記載された「症例登録確認通知書」（様式 1-2）が発行され、担当医に FAX で送付される。この連絡をもって登録完了とする。登録番号を確認し、カルテに保管する。

登録日から 1 週間以内にプロトコル治療を開始する。

- 試験内容・医学的判断に関するお問い合わせ連絡先（研究事務局）
日本医科大学付属病院 呼吸器内科 野呂林太郎

- 症例登録に関する連絡先と受付時間

NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）事務局

〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜 3-1-2 LA PRYLE 新横浜 822 号

電話: 045-534-4112 8

受付時間：月曜日～金曜日 9:00～17:00（祝祭日・年末年始(12/29～1/4)を除く）

7.2. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 症例登録用紙の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 3) TORGデータセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。
- 4) 登録されると「症例登録確認通知書」がTORGデータセンターから担当医にFAX送付されるので保管すること。症例登録確認通知書の送付をもって登録完了とする。
- 5) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された症例は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 6) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにTORGデータセンターに連絡すること。
- 7) 原則として治療開始予定日の前日までに症例登録用紙をFAX送付する。

8. 治療計画と治療変更規準

症例の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

8.1. 使用薬剤

薬剤の取扱については添付文書を遵守すること。なお、本治療に関わる費用は全て保険診療で行われる。

◆アファチニブ[商品名：ジオトリフ®錠 Boehringer Ingelheim]

一般名	商品名	剤型
アファチニブマレイン塩酸製剤	ジオトリフ錠 20 mg	20 mg錠
	ジオトリフ錠 30 mg	30 mg錠
	ジオトリフ錠 40 mg	40 mg錠
	ジオトリフ錠 50 mg	50 mg錠

8.2. プロトコル治療

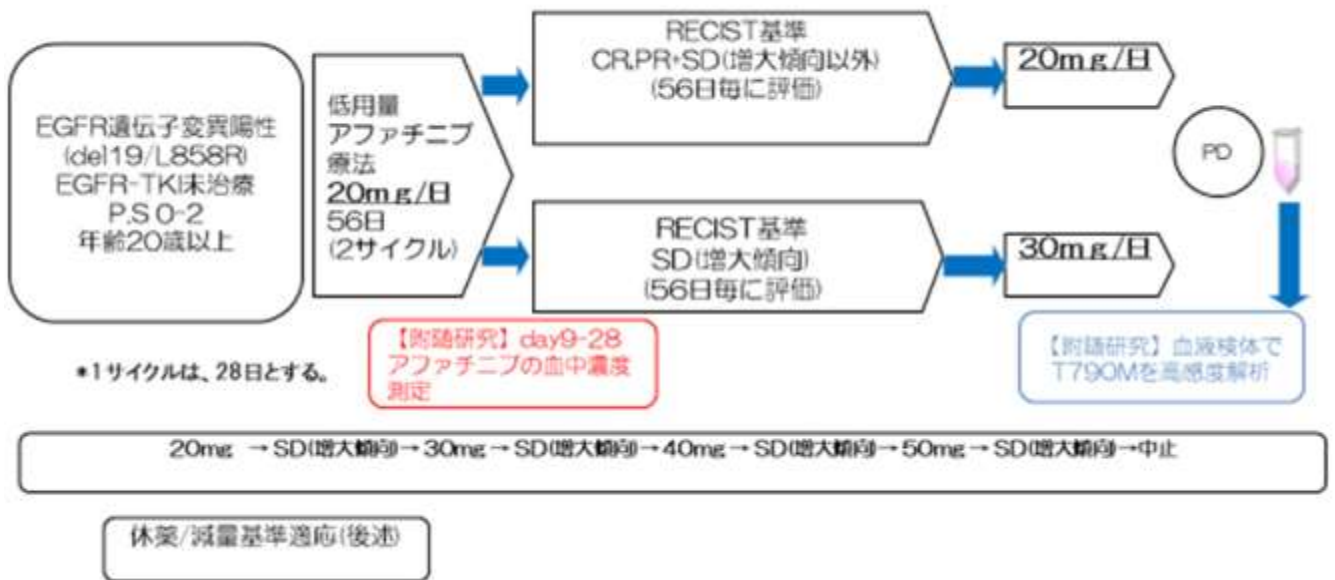
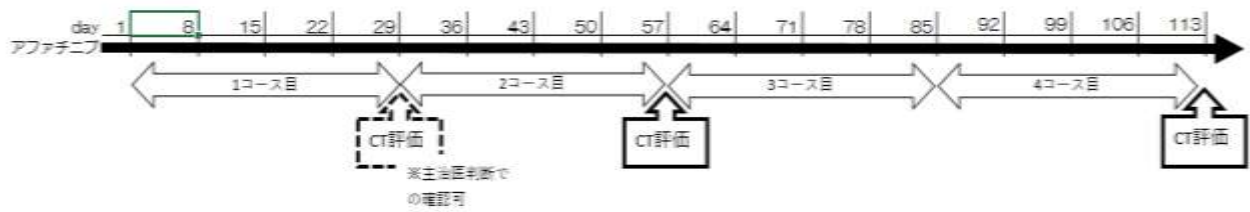
8.2.1. EGFR 遺伝子変異の同定方法：

EGFR 遺伝子変異は PNA-LNA PCR clamp 法などの高感度法で同定する（検査の種類は問わない）。

8.2.2. 研究対象薬の投与方法

アファチニブ（ジオトリフ®錠） 20 mgを1日1回連日経口投与する

- 毎日同時刻（±2時間）に空腹状態で内服する（食事の1時間以上前、かつ3時間以上後）。
- 服用を忘れた場合には、同日中であれば服用可とする。
- 同日中に服用できなかった場合は、その分の服用はせずに次の服用分を予定時刻に服用する。
- 嘔吐を認めた患者は、吐き出した分を埋め合わせる服用を行ってはならない。

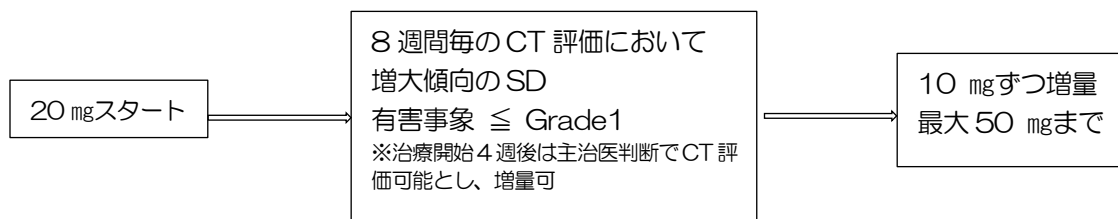


8.2.3. 投与量変更規準

- 初回投与 : アファチニブ 20 mg/日
- 1 段階目増量 : アファチニブ 30 mg/日
- 2 段階目増量 : アファチニブ 40 mg/日
- 3 段階目増量 : アファチニブ 50 mg/日
- 減量 : アファチニブ 20 mg隔日投与

【増量】

20 mg の投与量において増大傾向のSDと判定され、休薬規準に該当しない場合は、30 mg に増量する。
 30 mg の投与量において増大傾向のSDと判定され、休薬規準に該当しない場合は、40 mg に増量する。
 40 mg の投与量において増大傾向のSDと判定され、休薬規準に該当しない場合は、50 mg に増量する。
 50 mg を超えた増量を行わない。



【減量】

20 mgの投与量において、休薬規準に該当する有害事象が発生した場合、有害事象の回復を確認後、減量（20 mg隔日投与）する。

82.4. 休薬規準

以下に該当する場合は休薬する。

1. 適切な止瀉薬の使用/水分補給にもかかわらず Grade 2 以上の下痢が 2 日（48 時間）以上持続
2. 血清クレアチニン \geq Grade 2
3. 適切な支持療法にも関わらず回復を認めない非血液毒性 \geq Grade 2
4. 医師判断（肺系統の急性症状発現及びまたは説明のつかない悪化（呼吸困難・咳嗽・発熱）等）
5. その他医師判断（薬剤に関連しない有害事象等による延期など）

※「9.予想される有害事象」に記載されている各項を参照の事

※重症度の高い有害事象の発現を予防するため、投与に関連した下痢、悪心・嘔吐、発疹、口内炎に対しては早期の積極的管理を行う事。

※以上の規準以下の有害事象でも主治医が投与困難と判断した場合は休薬延期しても構わないがその場合は治療記録用紙に延期理由を記載する事。

82.5. 再開規準及び減量規準

休薬後 2 週間以内に有害事象が Grade 1 以下まで回復した場合投与再開する。

投与再開は 1 段階のみ（10 mg）減量とする。20 mgからの再開時は 20 mgを隔日投与する。

減量後さらに該当する有害事象が発現した場合、原則中止とする。

連続 14 日以上の休薬を行っても有害事象の改善が見られない場合は中止規準に従い治療を中止する。

原則として減量を行った場合、再増量は行わない。

薬剤に関連しない有害事象等による延期の場合は減量せずに再開しても良い。

投与量変更規準において主治医が判断に迷う場合は研究事務局に判断を仰ぐ事。また、その旨を CRF へ追記すること。

82.6. 投与継続期間

中止規準に抵触しない限り継続する。

82.7. 中止規準

1. PD となった場合
2. アファチニブ 20 mg隔日投与（減量）において更なる減量が必要となった場合
3. 有害事象が回復せず休薬期間が連続して 2 週間を超えた場合（ただし薬剤との因果関係否定できる有害事象による休薬の場合は最大 3 週間まで許容とする）
4. 1 段階減量したにもかかわらず更なる減量規準が必要となった場合
5. Grade 1 以上の肺臓炎の出現を認めた場合
6. Grade 3 以上のアレルギー反応、心筋梗塞、心室性不整脈、心不全を認めた場合
7. 治療の影響と考えられる Grade 4 の有害事象を認めた場合（電解質異常は除く）
8. プロトコール治療中の死亡
9. 患者より試験中止の申し入れがあった場合
10. その他担当医師が中止と認めた場合

※プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は原則として（時間的余裕がない場合を除いて）研究事務局と相談して決定すること。またその旨を CRF に記載する事。

※薬剤投与と関連のない有害事象により最大 2 週間以上投与休薬した場合、試験担当医師判断で継続可能だが、理由を CRF に記載する事。ただし最大 3 週間を越えての休薬は許容しない。

82.8. 後治療

本試験中止後は、抗悪性腫瘍剤、放射線療法、手術療法、免疫療法などによる原疾患に対する後治療は制限しない。また、同薬剤（アファチニブ）の投与も可能だが追跡調査に投与量、投与期間を報告する。

82.9. 許容される併用療法

1) 制吐剤

悪心・嘔吐に対しては、予防的に 5-HT₃ 受容体拮抗剤などの制吐剤を使用してもよい。

2) 抗生物質

- 臨床的に感染症との併発と診断され抗生物質の投与が必要と判断された場合に投与する。
- 3) 骨転移に対するゾレドロン酸、デノスマブの投与は許容する。
 - 4) 治療前から確認されている胸部以外の病変への姑息的放射線治療は許容する。
 - 5) 皮膚障害に伴うステロイド
皮膚障害に対して必要に応じてステロイド、保湿剤を使用する。
 - 6) 肺障害対策
体動時の息切れ、発熱、咳などの症状、PaO₂ の低下、胸部 X 線写真上間質性肺炎の所見などにより肺障害が疑われる場合、可能な限り以下の検査を行う。
【動脈血ガス分析、拡散能を含む肺機能検査、胸部 CT、BAL、TBLB、血液培養、マイコプラズマ抗体価、クラミジア抗体価、Pneumocystis jirovecii、血清ウイルス抗体価（Adeno、CMV アンチゲナミアッセイ、HSV など）の検索】
肺臓炎と判断された場合、直ちに本治療を中止し、副腎皮質ステロイド剤の投与を行う。
 - 7) 下痢対策
下痢が発現した場合、止痢剤を投与する。下痢が 12 時間以上認められなくなったら止痢剤の投与を中止する。下痢による脱水、電解質異常をきたした場合は適切な補液を行うとともに、下痢が高度の場合は、絶食、IVH 管理を行う。ロペラミドの最大投与量は 1 日 20 mg までとする。

8.2.10. 許容されない併用療法

他の抗癌剤（ホルモン剤を含む）、BRM、放射線療法、手術療法など本治療の評価に影響する薬剤・治療法の併用は行わない。

8.2.11. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

8.2.12. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 (2) 重度の肝機能障害のある患者 (3) 重度の腎機能障害のある患者 (4) 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者 (5) 左室駆出率が低下している患者

8.2.13. 薬物相互作用

併用禁忌および併用注意薬については、アフアチニブ薬添付文書に基づいて、該当薬剤について投与を検討する

8.2.14. 支持療法:

アフアチニブを投与した際の主な有害事象は、下痢と皮膚・粘膜障害である。これらの副作用に対しては積極的に対処する。適切な予防的処置を行い、症状発現後は早い段階で治療開始する。

9. 予想される有害事象

9.1. 予想される有害事象の管理

アフアチニブを投与した時の主な有害事象は下痢と皮膚・粘膜障害である。これらの副作用に対しては積極的に対処する。適切な予防的処置を行い、症状発現後は早い段階で治療を開始する。薬剤投与で予期される薬物有害反応は、薬剤添付文書の最新版に加え、各薬剤の製造販売元が公表している安全性情報を参照することとする。

9.1.1. 下痢

下痢はアフアチニブ投与例で高頻度に認められており、概して投与開始後 2 週間以内に発現する。下痢は通常軽度～中等度であるが、脱水を来して休薬・減量若しくは投与中止に至ることもあるため、早期管理が不可欠である。LUX-Lung3 の日本人サブグループ解析では、下痢は全例に発現し、出現までの中央値は 4 日であった。下痢によるアフアチニブの減量割合は 22.2%、中止例は 0 例であり、適切な対処により忍容可能な有害事象と考えられる。アフアチニブ投与開始の時点で、患者にロペラミドを処方して常時携行させ、適切な使用について助言すること。患者には、下痢によって失われた水分を補えるだけの量の水分を摂取するよう指導しなければならない。下痢に対するロペラミドを除く支持療法の予防投与は許容する。下痢が出現した場合、以下に従い対処を行う。

➤ 表2 アファチニブに関連した下痢に対して推奨されるGrade別処置

重症度 (CTCAE Grade)	アファチニブの休薬・減量	具体的な処置
軽度 (Grade1) ベースラインと比べて4回/日未満の排便回数増加	同用量で投与を継続する。	下剤の使用を中止し、1日に少なくともコップ8-10杯の水を飲むように指導する。ただちにロペラミド4mgを服用する。便通が12時間停止するまで、軟便の度にロペラミド2mg(1錠)を追加で服用する。
中等度 (Grade2) ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加 24時間の静脈内輸液を要する日常生活に支障がない	同用量で投与を継続する。但し、Grade2の下痢が2日(48時間)以上持続する場合、Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は減量規準に従って減量して投与を再開する。	ロペラミドを継続する。脱水と電解質不均衡を評価する。静脈内輸液と電解質置換を検討する。
重度 (Grade3) ベースラインと比べて7回/日以上排便回数増加、便失禁≥24時間の静脈内輸液を要する、入院を要する、日常生活に支障あり	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は減量規準に従って減量して投与を再開する。(最適な支持療法と投与中断にもかかわらず下痢が14日以内にGrade1以下に回復しない場合は、アファチニブの投与を中止しなければならない。試験責任(分担)医師の判断において患者にとっての臨床的有益性が明らかである場合は、試験実施者と責任(分担)医師の合意の上でアファチニブの投与を継続する。)	Grade2を参照。糞便培養により感染症である可能性を除外する。積極的な静脈内輸液(≥24時間)を行う。経過観察のために入院治療とする。好中球減少の患者には、抗生物質の予防投与を検討する。
重篤 (Grade4) 生命を脅かす(例: 循環動態の虚脱)	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は減量規準に従って減量して投与を再開する。	Grade3を参照。

ロペラミドの最大投与量は1日20mgまでとする。

9.12. 皮膚障害

アファチニブによる皮膚関連の有害事象には発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥などがある。LUX-Lung3の日本人サブグループでは、ほぼ全例に何らかの皮膚障害を生じ、Grade 3以上も約20%に認められている。しかし、適切な治療介入を実施することで投薬中止を十分に回避できる有害事象である。

➤ 表3 アファチニブ投与中に推奨される一般的予防策

個人衛生	刺激の少ない石鹸やボディシャンプー (pH5の中性バス・シャワー用製剤など) を使用し、水温はぬるま湯とする。毛髪用のシャンプーはごく低刺激性の製品を使用する。感染のリスクがあることから、清潔で表面の滑らかなタオルのみを推奨する。シャワー後は皮膚をこすらずに軽く叩くようにして水分を取り除くこと。衣服は合成繊維を避けてきめの細かい綿製品を着るようにする。ひげ剃りには細心の注意を払う必要がある。手足の爪は、指よりも長くならないように平らにカットすること。甘皮の除去は爪床感染のリスクを高めることになるため、行わないこと。
日焼け対策	季節に関係なく、皮膚の露出部位には毎日日焼け止めを塗布すること。高SPFで低アレルギー性の製品 (SPF30以上、PAPAフリー、UVA/UVBカット)、できれば、酸化亜鉛や二酸化チタンを含有し、対応波長域の広いものを使用する。日に当たらないよう勤めること。日焼けを防ぐ衣服、また帽子の着用を推奨すること。
保湿剤の使用	抗EGFR療法の開始と同時に皮膚の保湿を心がけることが重要。低アレルギー性の保湿クリーム、軟膏、皮膚軟化薬を1日1回使用して皮膚を滑らかにし、乾燥の予防・軽減を図る。注: 油性クリーム (ワセリン、軟パラフィン、鉱油を原料とするものなど) や外用ざ瘡治療薬の使用は避ける。
爪囲炎の予防	患者はできるだけ両手を乾いた状態に保ち、水に濡らさないようにする。爪郭に摩擦や圧力が加わらないようにし、爪に手を加えないようにする。ワセリンは皮膚に潤いを与えて滑らかに

する効果があるので、爪周囲の塗布を推奨する。

【皮膚障害時の対応】

Grade3 以上の発疹・ざ瘡および爪囲炎、もしくは持続する（7 日間を超える）または忍容できない Grade2 の発疹・ざ瘡および爪囲炎が認められた場合には、Grade1 以下に回復するまで本剤の投与を休薬してください。

➤ 表 4 アファチニブによる皮膚障害に対して推奨される Grade 別処置

重症度 (CTCAE Grade)	アファチニブの休薬・減量	具体的な処置
ざ瘡様発疹		
軽度 (Grade 1) 体表面積の < 10% を占める紅色丘疹および/または膿疱で、掻痒や圧痛の有無は問わない	減量せずに投与継続	外用ステロイド塗布 頭皮：ローション (strong) 1 日 2 回 顔：クリーム (medium~strong) 1 日 2 回 顔以外：軟膏 (strong) 1 日 2 回
中等度 (Grade 2) 体表面積の 10 - 30% を占める紅色丘疹および/または膿疱で、掻痒や圧痛の有無は問わない社会心理学的な影響を伴う；身の回り以外の日常動作の制限	休薬：Grade 2（症状が 7 日間を超える、または忍容できない場合）もしくは Grade 3 以上 投与再開および減量：Grade 1 以下に回復したら 10mg 減量して投与再開	Grade 1 の局所治療および全身治療。頭皮：ローション (strong) 1 日 2 回。顔：クリーム (strong) 1 日 2 回。顔以外：軟膏 (very strong 以上) 1 日 2 回。抗生物質投与：経口ミノサイクリン 100~200mg/日。めまいが生じた場合はマクロライド系抗菌薬に変更
重度 (Grade 3) 体表面積の > 30 % を占める紅色丘疹および/または膿疱で、掻痒や圧痛の有無は問わない。身の回りの日常生活動作の制限；経口抗菌薬を要する局所の重複感染		Grade 2 の局所治療および全身治療 頭皮：ローション (very strong 以上) 1 日 2 回。顔：クリーム (strong 以上) 1 日 2 回 顔以外：軟膏 (very strong 以上) 1 日 2 回 経口ステロイドを検討：プレドニゾン 10~20mg/日 1 週間程度
重篤 (Grade 4) 紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、掻痒や圧痛の有無は問わないが、静注抗菌薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う；生命を脅かす		皮膚科専門医のいる基幹病院へ入院（スティーブン・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症では専門医の対応が必須）
皮膚乾燥症		
軽度 (Grade 1) 体表面積の < 10% を占めるが、紅斑や掻痒は伴わない	減量せずに投与継続	顔：尿素製剤、ワセリン、ヘパリン類似薬 市販の保湿クリーム/軟膏 1 日 2 回~数回塗布 体：上記に加えて、必要に応じて 5%もしくは 10%サリチル酸ワセリン軟膏 1 日 2 回~数回塗布
中等度 (Grade 2) 体表面積の 10 - 30% を占め、紅斑または掻痒を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限	休薬：Grade 2（症状が 7 日間を超える、または忍容できない場合）もしくは Grade 3 以上。 投与再開および減量：Grade 1 以下に回復したら 10 mg 減量して投与再開	Grade 1 の局所治療 湿疹部位：外用ステロイド軟膏/クリーム (medium~strongest) 1 日 2 回塗布
重度 (Grade 3) 体表面積の 30% 以上を占め、掻痒を伴う；身の回りの日常生活動作の制限		Grade 2 の局所治療
そう痒症		

重症度 (CTCAE Grade)	アファチニブの休薬・減量	具体的な処置
軽度 (Grade 1) 軽度または限局性；局所治療を要する	減量せずに投与継続	外用ステロイド塗布。顔：クリーム (medium~strong) 1日2回。体：軟膏 (strong~very strong) 1日2回。必要に応じて外用掻痒剤塗布。ジフェンヒドラミン軟膏 1日1回~数回
中等度 (Grade 2) 激しいまたは広範囲；間欠性；掻破による皮膚の変化。内服治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	休薬：Grade 2 (症状が7日間を超える、または忍容できない場合) もしくはGrade 3以上 投与再開および減量： Grade 1以下に回復したら 10 mg 減量して投与再開	Grade 1の局所療法 経口抗ヒスタミン薬。・ジフェンヒドラミン・ヒドロキシジン・フェキソフェナジン・レボセチリジンなど
重度 (Grade 3) 激しいまたは広範囲；常時；身の回りの日常生活動作や睡眠の制限；経口ステロイドまたは免疫抑制療法を要する		Grade 2の局所治療および全身治療
爪囲炎		
軽度 (Grade 1) 爪襷の浮腫や紅斑；角質の剥脱	減量せずに投与継続	外用ステロイド軟膏塗布 (very strong~strongest) 1日2回。 外用抗菌薬軟膏塗布：・テトラサイクリン・クリンダマイシン。適宜、テーピング療法
中等度 (Grade 2) 局所処置を要する；内服治療を要する。疼痛を伴う爪襷の浮腫や紅斑；浸出液や爪の分離を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限	休薬：Grade 2 (症状が7日間を超える、または忍容できない場合) もしくはGrade 3以上。投与再開および減量： Grade 1以下に回復したら 10 mg 減量して投与再開	Grade 1の局所治療および全身治療。抗生物質投与：経口ミノサイクリン 100 mg/日~200 mg/日。凍結療法
重度 (Grade 3) 外科的処置や抗菌薬の静脈内投与を要する；身の回りの日常生活動作の制限		Grade 2の局所治療および全身治療。 爪の部分切除。 二次感染が疑われる場合は その他の経口抗菌薬への変更を検討

9.1.3. 口内炎

口内炎/粘膜炎は LUX-Lung3 の日本人サブグループでは全 Grade 88.9%と高頻度に認められ、Grade 3 以上も約 7%に認められている。疼痛により QOL を低下させる他、摂食障害の原因にもなるため、予防および早期積極的介入といった管理が必要である。予防に最も重要なのは口腔ケアであり、投与開始時より医師は患者に対して積極的に実施を促す。

【予防法】

口腔ケアの基本は、歯磨き、含嗽、口腔内保湿である。含嗽は起床時、毎食前後、眠前が目安とされる。予防は水道水でも十分であるが殺菌作用のある含嗽剤 (イソジンガーグル®) を用いても良い。歯ブラシは軟毛、超軟毛を用い、歯磨剤は低刺激性のものを使用し、毎食後、眠前を目安とする。口腔内が乾燥している場合には市販の保湿ジェルなど使用してもよい。喫煙や香辛料、固いものの摂取は控え、義歯不適合がある場合には事前に調整を済ませておく。

➤ 表5 アファチニブに関連した粘膜炎/口内炎に対して推奨される Grade 別処置

重症度 (CTCAE Grade)	推奨される処置	用量調節
軽度 (Grade 1) わずかな症状で摂食に影響なし	アルコールを含まない含嗽剤 (アズレンスルホン酸など)、生理食塩水、塩・重曹の薄い溶液などでうがいする。	変更なし。

中等度（Grade 2）症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し嚥下することはできる	患者ごとに、外用鎮痛剤による口腔内の治療、コルチコステロイド外用剤（トリアムシノロンアセトニドなど）ヘルペス感染が確認された場合は抗ウイルス薬、抗真菌薬（できれば外用）を追加。	忍容できる場合は用量を維持；忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は同一用量で再開する。
重度（Grade 3）症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない	Grade 2 と同じ；臨床的に必要と判断された場合は、追加の対症療法（局所又は全身）を開始する。塩酸リドカイン、アルギン酸 Na、アンホテリシン B 含嗽、	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は減量して投与を再開する。
重篤（Grade 4）生命を脅かす症状がある	Grade 2 と同じ；臨床的に必要と判断された場合は、追加の対症療法（局所又は全身）を開始する。	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は減量して投与を再開する。

▶ 表 6 口内炎に使用される主な薬剤と使用方法

目的	薬剤	使用方法/効用
予防・殺菌	ポピドンヨード（イソジンガーグル [®] ）	適宜、含嗽/消毒 細菌・ウイルスにも有効 口内炎時には損傷を助長するので使用を避ける
消炎剤	アズレンスルホン酸 Na（アズノール [®] 、ハチアズレ [®] ） トリアムシノロンアセトニド（ケナログ [®] 、アフタッチ [®] ）	適宜、含嗽/抗炎症作用、上皮形成促進 軟膏、貼付/抗炎症作用、患部の保護
鎮痛	塩酸リドカイン（キシロカインビスカス）	食前に口腔内に含ませた後、吐き出させる /局所麻酔作用
その他	アンホテリシン B（ファンギゾンシロップ [®] ） アロプリノロール（ザイロリック [®] ） アルギン酸 Na（アルロイド G [®] ）	適宜、含嗽/抗真菌作用、感染予防 100 mg を精製水 100 ml 程度で溶解、含嗽 /活性酸素中和作用 毎食前、含嗽/粘膜保護作用

9.1.4. 肺障害

急性肺障害、間質性肺疾患（ILD）を否定できない症例が LUX-Lung3 日本人投与患者において 2 例（3.7%、死亡例なし）、LUX-Lung4 でも因果関係を否定できない患者が 2 例（3.2%、死亡例なし）に認められており、第一世代 EGFR-TKIs 同様に肺障害には注意を払われねばならない。投与開始にあたっては、胸部 CT にて間質性陰影の有無を確認し、必要に応じて High resolution（HR）CT 検査を追加し評価を行うこと。

急性肺障害、間質性肺疾患（ILD）の発症が疑われた場合には、胸部 HRCT 検査などで慎重に評価し、感染症、うっ血性心不全などの鑑別を行う。アフアチニブ投与は ILD が否定されるまで中止とする。確定診断された場合にはステロイドパルス療法など担当医の判断で適切と考えられる治療を行う。ILD 確定例では、病状改善後もアフアチニブの再投与は行わないこととする。

10. 評価項目とスケジュール

- 1) 各患者の治療期間は初回投与開始日から抗癌剤最終投与日の 4 週間後まで、または 4 週間以内の後治療開始日までとする。
- 2) 各患者の追跡期間は最終登録終了後 1 年 6 ヶ月とする。

10.1. 登録前・治療前評価項目

- 1) 登録前 28 日以内に検査する項目
 - ① 胸腹部 CT、脳 MRI（脳造影 CT でも可）、骨シンチ（PET でも可）
 - ② 12 誘導心電図
- 2) 登録前 14 日以内に検査する項目
 - ① 血液検査：白血球、好中球、血小板、ヘモグロビン
 - ② 生化学検査：TP、Alb、AST、ALT、Cre、T-bil、Na、K、CRP
 - ③ 尿検査（定性）：蛋白、糖、ビリルビン、ケトン体
 - ④ 胸部 X 線検査

3) 登録に際して調査する項目（適格規準に準ずる）

- ①患者背景（性別、年齢、身長、体重、組織型、臨床病期、喫煙歴、PS (ECOG)、EGFR 遺伝子変異）
- ②バイタルサイン（SpO₂、収縮期血圧/拡張期血圧、体温）
- ③主な既往歴、併存疾患、手術歴、姑息的放射線治療歴

10.2. プロトコール治療中の検査(評価)項目

1) 画像検査

胸部 X 線写真は日常診療に準じて必要に応じて検査を実施する。腫瘍縮小効果判定のための胸部 CT および転移部位の画像検査は 8 週間毎に実施する。(8.2.1 1) ※1 参照) また、骨シンチ等の核医学検査は症状に変化があり適応と思われる場合に施行してもよい。自覚症状などから再発が疑われた場合は、適宜必要な検査を行う。

2) 自覚症状

以下の項目について、治療中は外来受診時に観察、調査する。

PS、体温、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、口腔粘膜炎、便秘、肺臓炎、肺感染、発熱性好中球減少症、咳嗽、呼吸困難、味覚異常、斑状丘疹状皮疹、ざ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥、倦怠感、脱毛症など

3) 臨床検査

以下の項目について外来受診時（概ね 1 ヶ月毎）に検査する。

- ・血液検査：白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン
- ・生化学検査：TP、Alb、AST、ALT、Cre、T-Bil、Na、K、CRP
- ・バイタルサイン（SpO₂、収縮期血圧/拡張期血圧、体温）

以下の項目について必要時検査する。

- ・尿検査（定性）：蛋白、糖、ビリルビン、ケトン体
- ・血液ガス（PaO₂）・心電図 ・KL-6

102.1. 有効性評価項目

- 1) 胸腹部 CT：効果判定は 8 週間毎に 1 回の検査を必須とする。※1 ただし治療開始 4 週間後に治療効果を確認するため主治医判断で CT 撮影を行い投与量変更しても良い。
- 2) 出現した症状に併せて骨シンチ、PET、脳 CT/MRI は適宜追加検査を実施する。
- 3) 腫瘍マーカーは保険診療に準じて試験責任（分担）医師が必要に応じて検査を行う。なお、腫瘍マーカーの増悪のみをもって PD とは判定しない。
- 4) プロトコール治療中止時点で最良総合効果が SD の場合は奏効割合の算出のための腫瘍縮小効果の評価を最良総合効果が CR/PR/PD のいずれかとなるか、あるいは後治療開始まで継続する。プロトコール治療中止時点で最良総合効果が CR/PR/PD の場合は、それ以降の腫瘍縮小効果の評価は不要だが、増悪の有無を追跡調査にて報告する。

10.3. 追跡調査

適格患者に対して、後治療の有無（薬剤名および治療開始日）、死亡日または最終生存確認日、死亡例では死因を調査する。原疾患の増悪（PD）で中止後もアファチニブ継続投与を続けた場合はその投与量と投与期間を調査する。原疾患の増悪(PD)以外の理由で試験治療を終了した患者は、増悪の有無(増悪日、部位)を 8 週間毎に調査する。

PD 診断前に後治療が行われた場合も、その後の PD 診断日を追跡する。

また、非小細胞肺癌に対する後治療の有無および治療内容についても可能な限り調査を行う。生存転帰調査を目的として、本試験の試験期間を必要に応じて延長することがある。

スタディーカレンダー

	登録前	治療中外来受診時（概ね 1 か月毎）	追跡期間中
全身状態			
PS、体温、血圧	●	●	○
自覚症状	●	●	○
体重	●	○	○

画像検査			
胸部 X-p	●	○	○
胸腹部 CT	●	●*1	●*2
頭部 CT/MRI	●	○	○
骨シンチ/PET	●	○	○
臨床検査			
血算・生化学・SpO2	●	●	○
尿検査	●	○	○
心電図	●	○	○
その他			
有害事象 (CTCAE4.0)	●	●	○
効果判定 (RECIST1.1)	●	●*1	●*2
転帰			●

●：必須項目

○：日常臨床に準じて必要に応じて検査を実施する。

*1：8週間毎に検査。ただし主治医判断で治療開始から4週間後のCT撮影を可とする。

*2：PD以外の中止の場合、増悪が確認されるまで8週間毎に検査

11. データ収集

11.1. 記録用紙 (Case Report Form:CRF)

本研究で用いる治療記録用紙 (CRF) と提出期限は以下のとおり。

1. 症例登録

(様式 1-1) 登録適格性確認書・・・・・・・・登録時 FAX

2. 有害事象

(様式 2-1) 有害事象急送一次報告書・・・・事象発生より 72 時間以内 FAX と電話

(様式 2-2) 有害事象急送二次・三次報告書・・・・1 次報告より 7 日以内に報告

(様式 2-3) 有害事象通常報告書・・・・事象発生より 15 以内に報告

3. 治療記録

(様式 3-1) 治療前記録用紙・・・・・・・・登録より 3 週間以内

(様式 3-2、3) 治療記録用紙・・・・・・・・1 サイクル (4 週間) 終了より 3 週間以内

(様式 3-4) 腫瘍縮小効果報告用紙・・・・・・・・治療終了より 3 週間以内

(様式 3-5) 治療終了報告用紙・・・・・・・・治療終了より 3 週間以内

(様式 3-6) 附随研究記録用紙・・・・・・・・治療終了後、検査結果入手次第

4. 追跡調査記録

(様式 4-1) 追跡調査用紙・・・・・・・・追跡依頼より 3 週間以内

11.2. CRF の入手方法

TORG ホームページ <http://www.torg.or.jp/> の会員用サイトより該当する CRF をダウンロードして利用する。

11.3. CRF の送付方法

登録適格性確認票、有害事象急送報告を除き、全ての CRF は郵送にて TORG データセンターへ送付する。症例個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF には症例登録番号を用いる。

11.4. データ入力

TORG データセンターは、担当医師から送付された CRF のデータ入力を行う。また CRF の記載内容および整合性のチェックを行い、必要な場合には実施医療機関に問い合わせを行う。

11.5. データ解析

TORG データセンターは、無増悪生存期間、有害事象発生割合、奏効割合、病勢コントロール割合、

1 年無増悪生存割合、全生存期間を算出し研究事務局に報告する。

12. 有害事象の評価・報告

「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象(臨床研究法上の「疾病等」)が生じた場合、研究責任医師は研究事務局/研究代表医師に報告する。

報告書式は、厚生労働省ウェブサイト <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

で最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

以下の記載における文言は以下により定義する。

「実施医療機関」: 臨床試験が実施される医療機関をいう。

「研究責任医師」: 法に規定する臨床研究を実施する者をいい、実施医療機関において臨床研究に関わる業務を統括する医師をいう。

「研究代表医師」: 多施設共同研究を実施する場合に複数の実施医療機関の研究責任医師を代表する研究責任医師をいう。本試験では日本医科大学付属病院呼吸器内科 久保田馨をさす。

「研究分担医師」: 実施医療機関において、研究責任医師の指導の下に臨床研究に関わる業務を分担する医師をいう。

「研究事務局」: 本試験が円滑かつ安全に遂行されるために研究代表医師の指導の下に各事務連絡、判断などを行う研究分担医師をいう。本試験では日本医科大学付属病院呼吸器内科 野呂林太郎をさす。

12.1. 有害事象の定義

有害事象とは、臨床試験実施中に起こる、治療や処置に際して観察されたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状、疾患のことであり、当該治療方法との因果関係の有無は問わない。すなわち「因果関係ありと判断される」と、「因果関係ありと判断されない」ものの両者を含む。

12.2. 評価方法

プロトコル治療中、またはプロトコル治療終了後 30 日以内に観察された有害事象は、「10. 評価項目とスケジュール」で定めたスケジュールに基づき評価する。症例報告書には、4 週間毎に各有害事象の最悪 Grade を記載する。

観察された有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 日本語訳 JCOG 版にて評価する。有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 1-5 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

Grade 1: 軽症/軽度の障害

Grade 2: 中等症/中等度の障害

Grade 3: 重症/高度の障害

Grade 4: 生命を脅かすまたは活動不能に至る障害

Grade 5: 死亡

12.3. 重篤な有害事象の実施医療機関報告義務

試験担当医師は、本試験治療期間中に発現した*重篤な有害事象もしくは予期されない有害事象の報告については、直ちに研究責任医師に報告する。

*重篤な有害事象: 医薬品の投与量にかかわらず、その投与の際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとで、以下に該当するもの。ただし、病勢の進行または新病変の出現による場合は重篤な有害事象として取り扱わない。明確に判断できない場合はこの限りではない。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある疾病等
- 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病で因果関係が否定できないもの

4) 医学的に重要な状態、またはそれにつながるおそれのある疾病等

1) 死亡

- ① 登録後、プロトコル治療開始前に発生したすべての死亡
- ② プロトコル治療中または最終治療日から 30 日以内のすべての死亡(プロトコル治療との因果関係の有無は問わない)
- ③ 最終治療日から 31 日以降の死亡で、プロトコル治療との因果関係が否定できないもの (definite、probable、possible)

2) 死亡につながるおそれのある疾病等

- ① プロトコル治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した Grade4 の有害事象(下表の事象を除く)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade4 の有害事象(下表の事象を除く)で、プロトコル治療との因果関係が否定できないもの (definite、probable、possible)

Grade4 の有害事象において緊急報告対象から除かれる事象

SOC*(CTCAE ver4.0)	AE term
血液およびリンパ系障害	貧血、骨髄細胞減少
胃腸障害	便秘
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱
感染症および寄生虫症	ウイルス性肝炎
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール高値、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少
代謝および栄養障害	肥満、食欲不振、高尿酸血症、低アルブミン血症
筋骨格系および結合組織障害	深部結合組織線維化、表在軟部組織線維化
腎および尿路障害	慢性腎臓病
呼吸器、胸郭および縦隔障害	副鼻腔障害、睡眠時無呼吸
皮膚および皮下組織障害	乏汗症

※SOC: System Organ Class(器官別大分類)

3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等で因果関係が否定できないもの

- ① プロトコル治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した Grade3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長*が必要となったもので、因果関係が否定できないもの
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長*が必要となるもので、プロトコル治療との因果関係が否定できないもの (definite、probable、possible)

*「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院/入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。

- ・ 有害事象が消失または軽快しているものの経過観察のために行われた入院/入院期間の延長
- ・ 遠隔地から受診する場合等、患者の負担を軽減する目的の入院/入院期間の延長
- ・ その他、医学的には必要のない入院/入院期間の延長

4) 医学的に重要な状態またはそれにつながるおそれのある疾病等

永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの(骨髄異形成症候群(MDS: Myelodysplastic syndrome)、二次がん等を除く)、先天異常を来すもの、あるいはそのおそれのあるものと定義する。

12.4. 実施医療機関の研究責任医師の報告義務と報告手順

12.4.1. 緊急報告

12.3. で規定した重篤な有害事象が発生した場合は、研究分担医師は速やかに実施医療機関の研究責任医師に伝

える。研究責任医師は以下の手順に従い、報告を行う。送付に際しては患者氏名や診療録番号等が含まれないよう留意する。

➤ **死亡、死亡につながるおそれのある疾病等**

緊急一次報告:

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに実施医療機関の研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は、有害事象の発生を知ってから **72 時間以内**に臨床研究法施行規則に定められた CRB 宛ての「疾病等報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、データセンターに電子メールにて連絡する。

緊急二次報告:

実施医療機関の研究責任医師は有害事象の発生を知ってから **7 日以内**に有害事象の詳細な情報を臨床研究法施行規則に定められた CRB 宛ての「疾病等報告書」に追記し、データセンターに電子メールにて送付する。必要場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

➤ **治療のために医療機関へ入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等で因果関係が否定できないもの、または、その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象**

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに実施医療機関の研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は有害事象の発生を知ってから **10 日以内**に有害事象の詳細な情報を臨床研究法施行規則に定められた CRB 宛ての「疾病等報告書」に記入し、データセンターに電子メールにて送付する。必要場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

12.4.2. 追加報告

上記の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、実施医療機関の研究責任医師は臨床研究法施行規則に定められた CRB 宛ての「疾病等報告書」に情報を追記し随時報告する。

表 1.1. 緊急報告の対象となる有害事象とデータセンター（研究代表医師/研究事務局）への報告期限のまとめ

因果関係	Grade1-3、入院あり その他医学的に重篤な状態*		Grade4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	初回:10 日以内 追加:随時	初回:10 日以内 追加:随時	一時報告:72 時間以内 二次報告:7 日以内 追加報告:随時			
なし	<治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のみ>					
	不要	不要	一時報告:72 時間以内 二次報告:7 日以内 追加報告:随時			

判断した場合、臨床研究法施行規則に定められた CRB 宛での「疾病等報告書」に研究事務局/研究代表医師としての見解(因果関係と予期性の判断、試験の続行/中止の判断を含む)などをすみやかに記載し TORG 事務局を通じて CRB に報告を行う(予期される有害事象は発生から 15 日以内、予期されない有害事象は発生から 7 日以内)。

緊急報告された有害事象のうち、因果関係が有る、または否定できないと判断された予期されない Grade1-3 のうち、入院治療を要するまたは入院治療の延期を要したものは 15 日以内に TORG 事務局を通じて CRB に報告を行う

報告対象と報告期限

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、TORG 事務局を通じて CRB に報告する。

因果関係	Grade1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	15 日以内	7 日以内	15 日以内	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

4) 厚生労働大臣への報告

本試験は未承認・適応外の医療を行う特定臨床研究に該当する試験のため、研究代表医師/研究事務局は、当該有害事象とプロトコル治療の因果関係があり、かつ予期されないものと判断した場合には、臨床研究法施行規則に定められた厚生労働大臣宛での「疾病等報告書」を作成の上、TORG 事務局を通じて厚生労働大臣に報告する。

報告対象と報告期限

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に TORG 事務局を通じて厚生労働大臣に報告する。

※医薬品医療機器総合機構 安全第一情報管理課

因果関係	Grade1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	報告不要	7 日以内	報告不要	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

5) 追加報告

研究代表医師/研究事務局は、研究責任医師から二次報告や追加報告の受領後、一次報告からの追加情報とそれを踏まえた見解を臨床研究法施行規則に定められた CRB 宛での「疾病等報告書」に追記し、速やかに TORG 事務局に電子メールで連絡する。一次報告の際、CRB に報告を行った場合には、同様に二次報告や追加報告を行う。

12.6.3. 実施医療機関の研究者への通知

研究代表医師/研究事務局は、CRB に報告を行った場合、審査・勧告内容についてデータセンターを通じ試験参加全実施医療機関の研究責任医師に文書(電子メール可)にて通知する。また、緊急に周知すべき内容がある場合には、CRB による審査を待たずに通知する。厚生労働大臣に報告を行った場合も、その旨データセンターを通じて試験参加全医療機関の研究責任医師に通知する。CRB への報告を行わなかった場合も、報告を行った参加医療機関の研究責任医師に研究代表医師/研究事務局の判断についてデータセンターを通じ文書(電子メール可)にて通知する。

12.6.4. モニタリングにおける有害事象の検討

年2回の定期モニタリングレポートにて確認された有害事象に対し研究事務局/研究代表医師は有害事象を慎重に検討し、参加医療機関からの報告漏れがないことを確認する。また、報告された有害事象がモニタリングレポートにすべてリスト

アップされていることも確認する。報告されたモニタリングレポートに 12.3. で定めた緊急報告対象となる有害事象の報告漏れを確認した場合、データセンターを通じ速やかに状況を確認し、報告書の提出を指示する。

12.7. 効果・安全性評価委員会の対応

効果・安全性評価委員会事務局は、研究責任医師/研究事務局/TORG 事務局の求めに応じて、12.6.1. の手順に従って研究代表医師/研究事務局より報告を受けた有害事象報告について内容を審査・検討し、有害事象とプロトコル治療の因果関係の有無、試験継続の可否、プロトコル改訂の否、その他必要な対応について判断を行なう。判断結果は TORG 事務局を通じて文書にて研究事務局/研究代表医師へ報告する。

13. 評価方法およびその規準

主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）

副次的評価項目：有害事象発生割合、奏効割合、病勢コントロール割合、1 年無増悪生存割合、治療成功期間、全生存期間

13.1. 症例数設定根拠

EGFR 遺伝子変異 (del19/L858R) を有する患者を対象とした第 III 相試験の日本における PFS は、NEJ 002 (n=114):10.8 ヶ月、WJOG3405 (n=86):9.2 ヶ月、LUX-Lung3 (n=50):13.8 ヶ月³⁾⁴⁾¹⁰⁾であった。閾値 PFS を 9.2 ヶ月、期待 PFS を 13.8 ヶ月、登録期間 18 ヶ月/追跡期間 18 ヶ月、 α =片側 5% β =80%と設定し、SWOG Statistical Tools (<http://www.swogstat.org/stattoolsout.html>) を用いて計算すると必要症例数は 49 例となる。不適格例等を考慮し、目標症例数を 52 例とした。

13.2. 解析の対象となる患者の選択

本試験では、全登録例の内、FAS (Full Analysis Set)、及び安全性の解析対象集団の 2 種類の解析対象集団を以下のとおり定義する。

- 1) FAS：全登録例のうち、試験治療が一度でも実施された患者。なお登録後に適格規準もしくは除外規準に抵触していることが判明した患者は、FAS から除外するものとする。
- 2) 安全性の解析対象集団：登録例のうち、試験治療が一度でも実施された患者。

有効性の主たる解析対象集団は FAS とする。安全性については、安全性の解析対象集団を主たる解析集団とする。

13.3. 中間評価の目的と時期

本試験は、治療開始から 8 週後時点の効果を確認し、7 例目の患者が登録された時点から効果が確認できる時期を予測し、中間評価を予定する。EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC に対する低用量アファチニブの有効性・安全性については未だ確立されているわけではない。そのため、EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC における低用量アファチニブの有効性・安全性についてのデータの創出と迅速な情報提供も本試験の重要な目的であると考え、中間評価を行う。

中間段階で 7 例の登録の中、8 週後時点の評価で増量せず継続できた症例 (CR, PR, 増大傾向のない SD) が 3 例確認できなかった場合、効果安全性評価委員会において、本試験の継続の可否を審議することとする。4 週後の時点で評価をしている症例であっても 8 週後時点の評価は同様に扱い、8 週後時点で増量せず継続できている症例とする。7 例の適格例が集積された後は中間解析にて担当医師判断で 3 例の効果が確認されるまで症例集積を一時中断する。7 例の適格例が集積された時、すでに主治医評価で 3 例以上の効果が確認されていれば登録は中断せず継続とする。また、中間評価は効果判定の評価可能例 7 例が登録され、7 例目の登録後評価可能な時期に本試験の継続の可否について検討する。

13.4. 中間評価の方法

中間評価は、研究事務局で行う。

7 例目が登録された時点で、TORG データセンターは、研究事務局にその旨を通知し、中間評価を行えるデータが得られる評価時期を予想する。担当医師は、CTCAE Ver 4.0、日本語訳 JCOG/JSCO 版及び、RECIST Ver 1.1 に準じて、有害事象の発現状況、効果判定を行い、腫瘍縮小効果報告用紙を期限内に送付する。なお、腫瘍縮小効果の判定は担当医師が行う。

13.5. 中間評価結果の報告と審査

中間評価結果は、中間評価レポートとして研究事務局より効果・安全性評価委員会に提出される。効果・安全性評価委員会は、審査結果に基づき研究代表医師に結果公表の可否を勧告する。

13.6. 無増悪生存期間(PFS)

FAS につき、登録日を起算日とし、全ての原因による死亡、あるいは増悪と診断されるまでの期間とする。有害事象や患者拒否等の理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。増悪の診断が画像診断による場合、「画像上の疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は増悪と判断した日をもってイベントとする。二次癌（異時性重複癌）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。無増悪生存例では最終無増悪確認日をもって打ち切りとする。腫瘍マーカーの上昇のみでは増悪としない。

なお、PD および増大傾向の SD にて増量した場合、20 mg 時点での PFS と、最大量増量後における PD 確定日の PFS の2つそれぞれ集計する。

13.7. 有害事象発生割合

安全性の解析集団を分母とし、各毒性についてそれぞれ NCI-CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版による最悪の grade の頻度を求める。アファチニブ 20 mg での毒性と増量後の毒性 2 つそれぞれ集計する。

13.8. 奏効割合 (RR)

FAS について、RECIST v1.1 による効果判定を行う。各時点での総合効果を以って CR>PR>SD >PD>NE の順に「良好」とし、全コースを通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果とし、confirmation は規定しない。最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とする。また、最初の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は NE とする。

最良総合効果が PR 以上の割合を奏効割合とし、アファチニブ 20 mg と増量後の奏効割合 2 つそれぞれ集計する。

13.9. 病勢コントロール割合 (DCR)

FAS について、RECIST 1.1 による効果判定を行う。適格例のうち最良総合効果が CR または PR または SD のいずれかである症例の割合を病勢コントロール割合とする。アファチニブ 20 mg と増量後の奏効割合 2 つそれぞれ集計する。

13.10. 1 年無増悪生存割合

FAS について、登録日を起算日とし、全ての原因による死亡、あるいは増悪と診断されるまでの期間とする。

13.11. 治療成功期間(TTF)

FAS について登録日を起算日とし増悪と判断された日、あらゆる原因による死亡日、プロトコル治療完了以前のプロトコル治療中止日のうちもっとも早いものまでの期間。プロトコル治療中止日は中止と判断した日とする。プロトコル治療中で増悪がない場合は最終生存確認日（診察日）を持つ

て打ち切りとする。

13.12. 全生存期間(OS)

FAS について、登録日を起算日とし、全ての原因による死亡までの期間とする。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。

14. 倫理的事項

14.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」(日本医師会訳)¹⁾および「臨床研究法」【平成29年法律第16号】²⁾「臨床研究法施行規則」(平成30年厚生労働省令第17号)ならびに関連通知に従って本試験を実施する。

本プロトコルでの「医療機関」は、上記法における「実施医療機関」に対応する。

1) <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>

2) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

本試験の開始に先立ち、研究責任医師は、本試験実施について、CRBの意見を聞いた上で実施医療機関の管理者の承認を受け、厚生労働大臣に実施計画^{*}を提出しなければならない。

^{*}実施計画「臨床研究法施行規則 第39条に定める様式第一による計画(省令様式第一)」を指す

14.2. インフォームドコンセント

14.2.1. 患者への説明

症例登録に先立って、担当医はCRBの承認が得られた説明文書(付表のモデル説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が臨床試験であること
- 3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的、など)
- 4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など
- 5) プロトコル治療により期待される効果
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、それらが生じた際の対処法に関する説明
- 7) 費用負担と補償
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準することなど、一般診療と同様であることの説明
- 8) 代替治療法
本試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明
- 9) 予想される利益と可能性のある不利益について
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明
- 10) 病歴の直接閲覧について
「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明
- 11) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
^{*}同意撤回とは、試験参加への同意の撤回(下記②、③)を意味し、プロトコル治療継続の拒否(下記①)とは区別すること。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかにデータセンターに連絡すること。③の場合は当該症例のデータをデータベースから

削除する必要がある。

- ① 患者拒否：以降のプロトコール治療継続の拒否（フォローアップは続ける）
- ② 同意撤回：試験参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。
- ③ 全同意撤回：試験参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む試験参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること

12) 人権保護

氏名や個人情報を守るための最大限の努力が払われること

13) データの二次利用

個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があること

14) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、医療機関の研究責任医師、試験の研究代表医師または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明

15) 利益相反

本研究に関わる研究者や本研究を支援する者のCOIについては、実施医療機関の規定に従い、適切に管理すること、ならびに、資金提供者が本研究の計画、実施、解析、および発表における意思決定に関わることはないことの説明。

16) 臨床研究に関する結果と情報公開

17) 運用費

附随研究（アファチニブの有効血中濃度の推定、T790M 遺伝子変異測定）については日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社から資金提供を受けていることの説明。

14.2.2. 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は研究責任医師が保管する。原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

14.2.3. ポリシー、法令、規範

本試験を行うにあたり原則として、以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- 個人情報の保護に関する法律（平成15年5月30日法律第57号、最終改正：平成15年7月16日法律第119号）
- ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）
- 臨床研究法（平成29年法律第16号）
- データの二次利用について

本試験で得られたデータについては、TORG 拡大理事会とCRBの審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用（メタアナリシスなど）することがあり得る。また、附随研究についても、プロトコールを作成した上で本試験のデータを利用することがあり得る。データの二次利用を行なった場合は、TORG ウェブサイトにてその旨を公開し、患者が拒否できる機会を保障する。

14.3. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコールを遵守する。

14.4. 実施医療機関の倫理審査委員会の承認

14.4.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本プロトコールおよび患者への説明文書を用いて試験を実施することを、CRBの承認を得なければならない。

承認が得られた場合、各実施医療機関の研究責任医師は各実施医療機関の承認文書のコピーを

TORG データセンターへ FAX にて送付する。承認文書原本は研究責任医師が保管、コピーは TORG データセンターが保管する。

なお、患者への説明文書は、臨床試験についての諸要件から逸脱しない範囲において実施医療機関毎に改変を加えたものを当該実施医療機関の承認を得て用いることができるが、プロトコルについては実施医療機関毎の内容変更は許容されない。全実施医療機関共通のプロトコルを用いる。内容の変更が必要な場合は、全実施医療機関で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行うため、実施医療機関からプロトコル本文の修正依頼があった場合は、研究責任医師は研究事務局に相談すること。説明文書を実施医療機関の指示等により改変した場合は、改変した説明文書を TORG データセンターに送付する。実施医療機関での改変（削除や内容変更）が不適切と判断した場合、研究責任医師を通じて実施医療機関に再検討を依頼することができる。

14.5. プロトコルの内容変更について

14.5.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。また、プロトコル内容の変更に関し該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の主要評価項目に実質的な影響を及ぼすプロトコルの部分的変更。効果・安全性評価委員会および CRB の承認を要する。CRB でプロトコル変更が承認されたら地方厚生局へ実施計画の変更届を提出する。効果・安全性評価委員会への申請前に研究代表医師の承認が必要である。

2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目に実質的な影響を及ぼさないプロトコルの変更。CRB でプロトコル変更が承認されたら地方厚生局へ実施計画の変更届を提出する。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起したりするなどの目的で、研究代表医師/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

14.5.2. 症例報告書の修正

試験開始後に、症例報告書に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、症例報告書の修正により登録症例の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、症例報告書の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない症例報告書の修正はプロトコル改訂としない。

15. 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

本試験に関わる COI は、「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」（平成 30 年 3 月 2 日医政発 0302 第 1 号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）※（以下、ガイダンス）に従い以下のように管理する。

※ <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

COI 管理に用いる書式は、ガイダンスの最新版の書式を用いること。

- ・ 利益相反管理基準：様式 A
- ・ 関係企業等報告書：様式 B
- ・ 研究者利益相反自己申告書：様式 C
- ・ 利益相反状況確認報告書：様式 D
- ・ 利益相反管理計画：様式 E

15.1. 新規申請時の手続き

＜利益相反管理基準＞

- ① 臨床研究法に従うすべての TORG 試験では、ガイダンスに従い利益相反管理基準（様式 A）を採

用する。

<利益相反の確認依頼>

- ② TORG 事務局は、プロトコール一次審査が開始された時点で、プロトコール治療として規定されている医薬品、医療機器の情報から、利益相反管理を要する本試験と関わりのある企業等を同定し、様式 B に当該企業とのかかわりを記入し、研究代表医師に記入内容の正確性の確認を依頼する。なお、TORG 試験では、群間で異なる用い方をする医薬品、医療機器を製造または販売する、もしくは製造または販売しようとする企業等を本試験と関わりのある企業等として同定し、これらの企業等との利益相反を管理することとする。
- ③ 研究代表医師は、TORG 事務局より受領した様式 B の記載内容を確認した上で、各実施医療機関の施設コーディネーターに様式一式を送付し、様式 B の記載内容の確認、様式 C の作成、様式 E の作成を依頼する。なお、「実施計画」の「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」に該当する者にも、研究代表医師から様式一式を送付し、様式 C および様式 E の作成を依頼する。

<利益相反の確認（実施医療機関）>

- ④ 各実施医療機関の施設研究責任者または施設コーディネーターは、本試験に関わる研究責任医師、研究分担医師、研究支援者を施設登録票で登録する。施設登録票で登録した研究責任医師、研究分担医師が本試験の利益相反申告者となる。
- ⑤ 施設コーディネーターは本試験の研究責任医師に対して、研究代表医師から受領した様式 B の記載内容の確認、様式 C の作成、様式 E の作成を依頼し、以降の同実施医療機関内の利益相反管理の取りまとめは研究責任医師が行うものとする。
- ⑥ 研究責任医師は、研究代表医師から受領した様式のうち、様式 B の Q2 から Q5 で該当する項目がないかどうかを確認し、申告事項がある場合は 1 週間以内に TORG 事務局を通じて研究代表医師に通知する。
- ⑦ 研究責任医師は、様式 C の【研究者利益相反自己申告書（様式 C）が必要な者】※の欄に、施設登録票で登録した研究責任医師、研究分担医師の情報を入力し、研究分担医師に様式 C の作成を依頼する。

様式 C に入力した情報は様式 E に自動入力される。この入力情報は、様式 E とともに CRB に提出する「研究分担医師リスト」（臨床研究法 統一書式 1）に記載されている医師の情報と一致しなければならず、一致しない医師は本試験に関わるできない。よって、【研究者利益相反自己申告書（様式 C）が必要な者】※の欄に入力する際は、施設登録票で登録されていることを確認し、未登録の場合は施設登録票を更新し TORG 事務局へ連絡すること。

- ⑧ 研究責任医師および研究分担医師は、様式 C に予め記載された企業等との関係について必要事項を記入し、所属する医療機関の利益相反確認部署に様式 C を提出する。その際、研究責任医師は併せて様式 A を提出する。
- ⑨ 研究責任医師は、所属する医療機関から自らと研究分担医師の利益相反の確認結果（様式 D）の提供を受ける。
- ⑩ 研究責任医師は、様式 A、様式 B、および、自らとすべての研究分担医師の様式 D の内容を確認して様式 E を作成し、様式 E を TORG 事務局を通じて研究代表医師に通知する。

<利益相反の確認（実施医療機関外）>

- ⑪ TORG 事務局は、「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」に該当する者を確認する。
- ⑫ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、研究代表医師から受領した様式のうち、様式 C に予め記載された企業等との関係について必要事項を記入し、所属機関の利益相反確認部署に様式 A および様式 C を提出する。
- ⑬ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、所属機関から確認結果（様式 D）の提供を受ける。
- ⑭ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、様式 A、様式 D の内容を確認し、様式 E を作成して、様式 E を TORG 事務局を通じて研究代表医師に通知する。

<プロトコール、説明文書への利益相反の記載>

- ⑮ 研究代表医師および TORG 事務局は様式 A および各実施医療機関から受領した様式 E の内容を確認し、必要に応じてプロトコルおよび説明文書に、本試験と医薬品等製造販売業者等との利益相反（研究 COI）について正確に記載する。なお、本試験の利益相反申告者と医薬品等製造販売業者等との利益相反（個人 COI）は、経時的に変わり得るため、個人 COI はプロトコルおよび説明文書には記載せず、TORG ウェブサイトにて公開して随時情報を更新する。

<CRB の審査>

- ⑯ 研究代表医師はすべての実施医療機関の様式 E および「研究分担医師リスト」を取りまとめて CRB に提出し、審査を受ける。

15.2. 試験開始後に新たに企業等との関与が生じた場合の手続き

- ⑰ 試験開始後に本試験に新たに企業等との関与（研究 COI）が生じた場合
- 様式 B の Q1 に記載すべき本試験に関わりのある企業等に変更が生じた場合、②から⑮の手続きを繰り返す。ただし、④、⑤の施設研究責任者および施設コーディネーターの役割は、各施設の研究責任医師が担うものとする。プロトコルおよび説明文書に新たに研究 COI を追記する必要がある場合は、プロトコル改訂を行ってから CRB に提出し、審査を受ける。
 - 様式 B の Q2 から Q5 に変更が生じた場合、変更の影響が及ぶ実施医療機関の研究責任医師は様式 B の該当箇所の記載を変更し、様式 E を更新して研究代表医師および TORG 事務局に送付する。様式 E の送付を受けた研究代表医師は、必要に応じてプロトコル改訂を行い、CRB に提出し、審査を受ける。
- ⑱ 試験開始後に利益相反申告者に新たに企業等との関与（個人 COI）が生じた場合
利益相反申告者は、⑧から⑩または⑫から⑭の手続きを繰り返す。ただし、様式 E に変更がない場合は、これらの手続きは各実施医療機関で行うものの、研究代表医師および TORG 事務局への送付は行わない。変更後の様式 E の送付を受けた研究代表医師は CRB に提出し、審査を受ける。また、TORG ウェブサイトにて個人 COI を公開する。

15.3. 定期報告時の手続き

- ⑲ 研究代表医師は、研究 COI と個人 COI に変更がないか、定期報告時期に年に一度確認し、CRB に報告する。

15.4. 本試験と関わりのある企業等との COI について

本試験では、附随研究に対する検査費用をバーリンガーインゲルハイム株式会社からの資金提供を受けている。

15.5. TORG 各種委員会、TORG 事務局スタッフの COI について

本試験に関わる TORG 各種委員会の委員や事務局、TORG データセンター/TORG 事務局スタッフの COI については、臨床研究法の管理基準に準じて TORG 利益相反委員会が管理する。

15.6. 補償について

本試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当などの経済的な補償は行わない。

15.7. 知的財産について

本試験の施行において特許権などを含む知的財産権が発生した場合は、研究代表医師、研究事務局、実施医療機関および資金提供者の間で協議を行い、具体的な取り扱いや配分について決定する。

15.8. 研究の登録

本臨床試験は、UMIN Clinical Trials Registry（UMIN-CTR）、jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）に登録し、臨床試験計画・実施・結果公表に関する情報公開を行う。

UMIN Clinical Trials Registry URL: <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

jRCT URL: <https://jrct.niph.go.jp/>

15.9. 本試験の資金

本試験はNPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構の資金により運営されるが、附随研究（アフチニブの有効血中濃度の推定、T790M 遺伝子変異測定）については日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社から資金提供を受けている。アフチニブの有効血中濃度の測定費用は、測定機関である岐阜薬科大学へ日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社より支払われる。測定結果はTORG データセンターへ報告される。T790M 遺伝子変異測定は通常の保険内にて検査された結果をCRFにてTORG データセンターへ報告される。日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社は解析費用としてTORG に支払う。

16. モニタリングと監査

16.1. モニタリング

臨床研究の結果の信頼性を確保するための品質管理の一環として、中央モニタリングを実施する。実施医療機関の長及び研究者等は、モニタリングの実施に協力するとともに、当該実施が円滑に行われるよう、必要な措置を講じなければならない。

16.1.1. モニタリングの方法

本研究のモニタリングは、下記の方法により行い、実施医療機関訪問にて原資料との照合を含めて行うオンサイトモニタリングは実施しない。

中央モニタリング（定期モニタリング）

実施医療機関外で提出された症例報告書のデータを分析・評価するモニタリング活動。試験全体や実施医療機関別の傾向から試験が適切に実施されているかを確認し、リスクを早期感知する目的で行う。

16.1.2. 定期モニタリングレポートの作成

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングが行われる。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは研究事務局、研究代表医師、効果・安全性評価委員会に提出され、検討される。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や実施医療機関の問題点の摘発を意図したものではないため、研究事務局、研究代表医師、研究責任医師はレポートで指摘された問題点の改善に努める。

16.1.3. モニタリング後の対応

研究代表医師／研究事務局は、定期モニタリングによって明らかとなった問題点について、実施医療機関の研究者と情報共有し、その改善に努める。

実施医療機関の研究責任医師は、定期モニタリングで対応が必要な事項の指摘を受けた場合には、当該実施医療機関の研究者等に周知を行い、適切な再発防止策を講じる。

16.1.4. モニタリングの項目

- ①登録状況：登録数
- ②CRF 回収状況
- ③適格性：不適格例/不適格の可能性のある症例
- ④治療前背景因子
- ⑤プロトコル治療中止理由
- ⑥プロトコル逸脱
- ⑦重篤な有害事象
- ⑧有害反応/有害事象
- ⑨全生存期間、無増悪生存期間
- ⑩その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

16.1.5. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

1) 違反 violation

担当医/実施医療機関に原因があつて臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコ

ール規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に実質的な影響を及ぼす
- ② 故意または系統的
- ③ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱 deviation

1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱。

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

定期モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱・・・・・・・・・・・・・・・・望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱（やむを得ない）・・積極的に減らすほどではないもの（例：年末年始による延期、機器故障など）
- ③ 逸脱（臨的に妥当）・・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの（再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの）

3) 許容範囲（の逸脱） acceptable deviation

研究代表医師/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱は定期モニタリングレポートに掲載しない。

16.2. 施設訪問監査

本研究が適正に実施されたか否かを確認し、データの信頼性を保証することを目的として、必要に応じ監査を行う。監査委員会が指名する監査担当者が研究実施医療機関を訪問し、IRB の承認文書の確認、同意説明文書の確認、症例報告書の記入データとの照合等を実施する。なお、監査の詳細手順は、別に定める「TORG1632-施設監査細則」に従う。

17. 特記事項

17.1. 中央判定

病理中央診断や腫瘍縮小効果の施設外判定は行わない。

18. データの取扱いおよび記録の保管

実施医療機関、TORG データセンターは、「臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）第 53 条」の規定に従い、本臨床試験に関する資料および情報について、漏えい、混交、盗難、紛失が起らないよう必要な管理をする。TORG データセンターにおける保管期間は、試験の中止又は終了した日から 5 年間とするが、基本半永久的に保管する。

19. 附随研究

附随研究として患者の同意が得られた症例につき、下記検査を実施する

19.1. T790M 遺伝子変異測定

19.1.1. 背景

EGFR-TKI 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の治療は第一世代とされるゲフィチニブ、エルロチニブと 2014 年 1 月に承認された第二世代の EGFR-TKI であるアファチニブが標準治療となっている。現在、EGFR-TKI の耐性とされる T790M 遺伝子変異に効果を示す第三世代の EGFR-TKI の登場もあり、T790M 遺伝子変異が近年重要なバイオマーカーと認識されている。第一世代の EGFR-TKI で耐性とされる T790M 遺伝子変異の発現率は 50% 程度との報告がされている。また、第二世代の EGFR-TKI であるアファチニブの耐性も同じく T790M 遺伝子変異とされているが、その発現率の報告は現時点では限定的である。しかしながら、T790M 遺伝子変異の診断では、組織検体が十分に採取できない患者も存在し、血液中 DNA の回収技術の向上と遺伝子変異検出感度の向上により血漿中循環 DNA を用いた T790M 遺伝子変異の診断やモニタリングが求められている。

このことから、腫瘍から血中に遊離した末梢循環遊離DNA(circulating free DNA: cfDNA)を利用し、第二世代のEGFR-TKIであるアファチニブの耐性に関わるT790M遺伝子変異の発現割合を検証する。

19.1.2. T790M 遺伝子変異の測定に用いる検体

各実施医療機関で今回の研究に対して増悪（PD）が確認され、同意の得られた血液検体を用いる。また増悪（PD）時における生検組織及び細胞診検体での検査も行なわれた場合、可能であればその結果についてもCRFにて報告する。増悪（PD）なく治療中止となり、後治療が加えられた場合は適応外とする。

19.1.3. 方法

病勢進行後のサンプルとして血液（血漿）を用いてコバス® EGFR 変異検出キット v2.0 リアルタイムPCR 高感度法で同定する。

採取時期は増悪（PD）が確認されてから後治療を開始する前までとする。原則として増悪（PD）が確認された後、速やかに採取を行う。

19.1.4. 血液検体について

各実施医療機関でのコバス® EGFR 変異検出キット v2.0 における血液検体の扱いに準じて行う。

19.1.5. 注釈事項

通常診療内の組織検体もしくは血液検体における耐性変異の確認は保険適応検査として実施する。結果はCRFにて報告を行う。

19.2. アファチニブの有効血中濃度の推定

低用量アファチニブの有効血中濃度の推定について検討する。血中濃度測定は、定常状態のトラフ値（服薬直前血中濃度）により行う。

19.2.1. 血中濃度測定に用いる検体と検体の授受

各実施医療機関で今回の研究に対してアファチニブ 20mg 投与開始後 day 9-28 の期間内で過去9日間連続内服が確認され、同意の得られた血液検体を用いる。EDTA-2Na 採血管にて 5ml 採血する。採血後、できるだけ速やかに血漿と血球成分に分離する。（300Or.p.m 10 分間）分離後血漿 2-3ml をセラムチューブに封入し、-30℃以下で凍結保存する。

採血は、アファチニブ 20 mgを休薬なく連日投与されたことを確認の上、day9-28（来院時）に行う。また、トラフ値により評価するため、来院時のアファチニブ投与前に採血する。※患者さんに、「アファチニブを服用しないで来院する」よう指導する。

また、岐阜薬科大学へ送付される「アファチニブ有効血中濃度の推定解析検体用採血票（様式 5-2）」と検体（血液）は、全て登録時に発行される登録番号（特定の個人が識別できない状態）を用い、送付元実施医療機関、提供先実施医療機関ともに十分な管理体制を行い検体の授受を行う。

19.2.2. 検体の送付方法と送付先

保存された検体（血液）は、冷凍宅配便により下記へ送付する。送付の際は「アファチニブ有効血中濃度の推定解析検体用採血票（様式 5-2）」に必要事項を記載し、同封すること。検体の送付は、実施医療機関毎に行うこと。※詳しくは様式 5-1 附随研究手順書をご参照ください。

◆送付に関するお問い合わせおよび送付先

岐阜薬科大学 実践社会薬学研究室
〒501-1196 岐阜市大学西 1 丁目 25-4

19.2.3. 検体の取り扱いについて

実施医療機関から測定機関に提供された検体は返却しない。測定時期は全ての検体の集積が終了した時期に一括して測定し、5 年間保存した後、測定機関にて適切に破棄する。

19.2.4. 注釈事項

測定結果は各実施医療機関へ個別に報告されず、岐阜薬科大学にて全ての測定結果の解析終了後に解析結果が TORG データセンターへ報告される。

20. 研究組織

20.1. グループ代表者

岡本 浩明 NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG) 理事長

20.2. 研究代表医師

久保田 馨 日本医科大学付属病院 呼吸器内科
〒111-8630 東京都文京区千駄木 1-1-5
TEL:03-3822-2131 [REDACTED] [REDACTED] E-mail:kkubota@nms.ac.jp

20.3. 研究事務局

野呂 林太郎 日本医科大学付属病院 呼吸器内科
〒111-8630 東京都文京区千駄木 1-1-5
TEL: 03-3822-2131 [REDACTED] [REDACTED] E-mail : r-noro@nms.ac.jp

20.4. 共同研究機関

[REDACTED] [REDACTED] 岐阜薬科大学 実線社会薬学研究室
〒501-1196 岐阜市大学西 1 丁目 25-4

[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] 岐阜大学医学部附属病院 薬剤部
〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1

[REDACTED] [REDACTED]

20.5. 実施医療機関及び研究責任医師 TORG1632 試験 実施医療機関 【データ提供元施設】

実施医療機関名	診療科名	研究責任医師
日本医科大学付属病院	呼吸器内科	久保田 馨
北里大学病院	呼吸器内科	佐々木 治一郎
岡山赤十字病院	呼吸器内科	別所 昭宏
日本赤十字社医療センター	化学療法科	宮本 信吾
横浜市立市民病院	呼吸器内科	下川 恒生
日本医科大学多摩永山病院	呼吸器・腫瘍内科	廣瀬 敬
久留米大学病院	呼吸器内科	時任 高章
日本医科大学千葉北総病院	呼吸器内科	田中 庸介
JCHO 北海道病院	呼吸器センター内科	原田 敏之
新百合ヶ丘総合病院	呼吸器内科	中嶋 賢尚
群馬県立がんセンター	呼吸器内科	湊 浩一
帝京大学医学部附属病院	腫瘍内科	関 順彦
東京都済生会中央病院	呼吸器内科	笹田 真滋
聖マリアンナ医科大学病院	呼吸器内科	古屋 直樹
茨城県立中央病院	呼吸器内科	鏑木 孝之

【データ提供先施設】

TORG データセンター NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構
 責任者：嘉代博之
 神奈川県横浜市港北区新横浜 3-1-2 LA.PRYLE 新横浜 822
 Tel：045-534-4112

※ 適宜、TORG ホームページにて情報更新

20.6. 統計解析

アドバイザー責任者 山中 竹春 横浜市立大学医学部 臨床統計学講座 教授
 解析担当者 田邊由美子 NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構

20.7. 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。
 委員長：東京医科大学病院 臨床腫瘍科 吉村 明修
 委員：国立がん研究センター東病院 乳腺・腫瘍内科 内藤陽一
 委員：国立がん研究センター中央病院 後藤 悌

20.8. TORG 監査委員会

研究期間中は必要に応じて TORG 監査委員会による施設訪問監査を受ける。
 監査委員長：新海 哲 湘南東部総合病院

20.9. TORG データセンター/運営事務局

NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG)
 事務局長：嘉代博之 torg-kashiro@song.ocn.ne.jp
 〒222-0033 横浜市港北区新横浜 3-1-2 LA.PRYLE 新横浜 822
 受付時間：月～金 9:00～17:00 (土日祝 12/9～1/4 を除く)
 公式ホームページ：http://www.torg.jp/

18. 研究結果の発表

主たる公表論文は最終解析後に英文誌に投稿する。

原則として、研究結果の主たる公表論文の筆者は筆頭を研究事務局、それ以下は論文の投稿規定による原則に従って登録数の多い順に貢献度の高かった研究者を実施医療機関毎に選んで共著者とし、最後に研究代表医師の順を基本とする。すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意がえられない場合、研究代表医師はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及び可能性があるため、研究事務局、研究代表医師、登録数の多い実施医療機関の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は参加実施医療機関の了承を得て研究代表医師が決定する。学会発表の発表準備及び発表内容について研究事務局が責任を持ち、発表者に連絡をする。

19. Appendix

- Appendix 1 : 同意説明文書・同意書
 Appendix 2 : 薬剤添付文書

21. 参考文献

- 1) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. N Engl J

-
- Med 350: 2129-39, 2004.
- 2) Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science* 304: 1497-500, 2004.
 - 3) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362: 2380-8, 2010.
 - 4) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11: 121-128, 2010.
 - 5) Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 239-246, 2012.
 - 6) Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 12: 735-742, 2012.
 - 7) Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):577-89.
 - 8) Yang JC, Ahn MJ, Dickgreber NJ, et al. Influence of dose adjustment on afatinib safety and efficacy in patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC. #8073 2015 ASCO meeting in Chicago.
 - 9) Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):141-51
 - 10) Yap TA, Vidal L, Adam J, et al. Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 1;28(25):3965-72.
 - 11) Ninomiya T, Takigawa N, Ichihara E, et al. Afatinib prolongs survival compared with gefitinib in an epidermal growth factor receptor-driven lung cancer model.
 - 12) *Mol Cancer Ther*. 2013 May;12(5):589-97.