

◆50mg/日投与の場合（1段階）

投与開始時 投与量 (mg/日)	減量時 投与量 (mg/日)
50	25

◆100mg/日投与の場合（1段階）

投与開始時 投与量 (mg/日)	減量時 投与量 (mg/日)
100	75

◆150mg/日投与の場合（2段階）

投与開始時 投与量 (mg/日)	初回減量時 投与量 (mg/日)	2回目減量時 投与量 (mg/日)
150	100	75

原則として、減量を行った場合、再増量は行わない。

- 肺臓炎/肺浸潤が疑われる際には、7-7-1 6) 対症療法【肺障害対策】に従って適切な処置を行うとともに、原因の究明に努める。治療薬との因果関係が否定的と考えられる場合、内服を再開する。乾性咳嗽、息切れ、発熱、胸部聴診所見、SpO₂ などの内容は治療記録用紙“その他の所見”に記載すること。
- 連続 16 日以上¹⁾の休薬を行っても上記有害事象の改善が見られない場合は、試験中止規準に従い治療を中止する。

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延期してもかまわないが、その場合は治療記録用紙に延期理由を記載する事。

7.4. 投与継続期間

「7.5.試験中止規準」に抵触しない限り、腫瘍の増悪あるいは忍容不能な副作用が発現するまで継続する。

7.5.試験中止規準

本試験中に以下のいずれかの条件に該当する場合は本試験を中止し、必要な検査、観察を行う。

- 1) 腫瘍の明らかな増大または、新病変の出現を認めた場合
- 2) 肺臓炎の出現を認めた場合
- 3) 治療の影響と考えられる Grade 4 の非血液毒性を認めた場合
- 4) それぞれの投与量で、投与量変更規準に定める段階以上の減量が必要となった場合
- 5) プロトコル治療休薬規準により休薬後、連続して 16 日を超えても次回の投与ができない
- 6) プロトコル治療中の死亡
- 7) 患者より試験中止の申し入れがあった場合
- 8) その他、担当医師が中止と認めた場合

7.6. 治療変更等に関する相談

治療変更などに関する疑問点がある場合は研究事務局に問い合わせる。

7.7. 併用療法・支持療法

7.7.1. 許容される併用療法・支持療法

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) 重篤な白血球（好中球）減少

G-CSF製剤を以下の保険診療の規準に従って原則投与する。ASCOガイドラインを参考に
する。なおG-CSF製剤の投与は抗癌剤の投与前24時間以内および投与終了後24時間以内の
投与は避けること。

① 好中球数 $<500\text{mm}^3$ 、または白血球数 $<1,000\text{mm}^3$

② 38°C以上または感染症（臨床的または微生物学的に確認されたもの）を伴うGrade
3（ $1,000\text{mm}^3$ 未満）以上の好中球減少時

なおG-CSF製剤の投与は好中球数が $5,000\text{mm}^3$ を超えた時点で原則として中止する。

3) 輸血

担当医の判断で適宜濃厚赤血球輸血を行う。また血小板数が $2\text{万}/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合、
血小板輸血を行うことができる。ただし臨床的に出血傾向が認められる場合および急激な血
小板減少が認められる場合には血小板数が $2\text{万}/\text{mm}^3$ 未満にならない場合でも適宜血小板輸
血を実施する。

4) 抗生物質

臨床的に感染症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。

5) 皮膚障害に伴うステロイド

皮膚障害（ざ瘡様皮疹、脂漏性皮膚炎、乾皮症、そう痒症、爪囲炎）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。

8) その他

試験責任医師または試験分担医師が治療上必要と判断したもの。

7.7.2. 許容されない併用療法

- 1) 転移・再発が確認されるまでの、プロトコル治療以外の抗悪性腫瘍剤
- 2) ステロイド療法以外のホルモン療法、免疫療法などの併用療法
- 3) いわゆる民間療法などは、可能な限り併用を避ける。

7.8. 後治療

本試験を終了した症例は、腫瘍の増大または新病変の出現（RECIST における PD）を認めるまでは肺癌に対する治療は原則として行わない。ただし、患者の希望、利益を優先する場合はこの限りではない。PD 例、再発・再燃例に対する後治療は自由とする。

8. 予想される有害事象

以下に予想されるエルロチニブの副作用について示す。
なお、使用にあたっては最新の添付文書を参照すること。

8.1. エルロチニブの予想される副作用（添付文書「副作用」の項より抜粋）（単剤）

重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患（4.9%）
- 2) 肝炎、肝不全（頻度不明*1）
- 3) 重度の下痢（頻度不明*1）
- 4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症、多型紅斑（頻度不明*2）
- 5) 消化管穿孔（頻度不明*2）
- 6) 角膜穿孔、角膜潰瘍（以上頻度不明*2）

その他の副作用

	20%以上または 頻度不明*1	10%以上 20%未満	10%未満
皮膚*2	ざ瘡様皮疹等の発疹 (96.7%) 皮膚乾燥(65.0%) そう痒症(61.8%) 爪囲炎等の爪の障害 男性型多毛症※ 光線過敏症※		脱毛

眼*3	皮膚色素沈着※ 角膜潰瘍形成*1	結膜炎、角膜炎	眼乾燥、角膜びらん、 眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常
肝臓	ALT(GPT)上昇 ビリルビン上昇 AST(GOT)上昇	LDH 上昇 Al-P 上昇 γ-GTP 上昇	
腎臓		尿潜血陽性	尿沈渣異常, BUN 上昇 クレアチニン上昇
血液		白血球増加, リンパ球減少 ヘモグロビン減少 好中球増加	白血球減少, 好中球減少 赤血球減少 ヘマトクリット減少
消化器	下痢(71.5%) 口内炎(40.7%), 食欲不振	悪心, 腹痛, 口唇炎	嘔吐 便秘
呼吸器		咳嗽	鼻出血, 呼吸困難, 咯血
精神神経系		不眠症	頭痛, 味覚異常
その他	疲労, CRP 上昇	体重減少, 電解質異常, 発熱, けん怠感 血糖値上昇, 血中アルブミン減少	総蛋白減少, 感染症

*1 海外の臨床試験または自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。

*2 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

*3 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

9. 評価項目とスケジュール

9.1. 治療・追跡期間の定義

- 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1.5年とする。

9.2. 登録前評価項目

(1) 患者背景

以下の特性について病歴などを調査する。

- | | | |
|------------------|---------------|---------------------|
| 1) 施設内識別番号 | 2) 性別 | 3) 治療開始時年齢 |
| 4) 身長 | 5) 体重 | 6) 診断名 |
| 7) 組織型 | 8) EGFR 遺伝子変異 | 9) 臨床病期 (TNM 分類) |
| 10) 喫煙歴 | 11) PS (ECOG) | 12) 病変存在部位 (転移巣を含む) |
| 13) 合併症 | 14) 既往歴 | 15) 前治療 (時期, 内容) |
| 16) チャールソン併存疾患指数 | | |

※施設内識別番号と登録番号の照合については各施設で管理する。

(2) Staging

Staging は登録前4週間以内に実施する (測定可能病変の画像は治療開始前14日以内)

のものが望ましい)。必要な項目は以下のとおりである。

胸部 X 線写真, 胸部 CT, 腹部 CT, 頭部 CT (MRI),

※骨シンチおよび FDG-PET は臨床的に適応がある場合のみ行う
CT, MRI は造影剤を併用することが望ましい。

(3) 自覚症状

以下の項目について観察、調査する。

Performance status (PS), 身長, 体重, 体温, 下記のその他自覚症状

※下痢、眼科疾患、悪心・嘔吐、食欲不振、口内粘膜炎、便秘、肺臓炎、咳嗽、呼吸困難、末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常、斑状丘疹状皮疹、ざ瘡様皮疹、四肢浮腫、倦怠感、脱毛症、関節痛 等

(4) 臨床検査

血液学的検査 (白血球数, 白血球分画, 好中球数, 血小板数, ヘモグロビン)

生化学的検査 (TP, Alb, Al-P, LDH, AST, ALT, BUN, Cre, T-Bil, Na, K, Cl, Ca, CRP)

動脈血酸素飽和度 (SpO₂), [血液ガス (PaO₂)], 心電図

(5) EGFR 遺伝子変異の測定

症例登録の前に EGFR 遺伝子変異について測定を行う。

1) 組織検体の採取

本試験への登録には、試験治療前に非小細胞肺癌と診断を確定した外科切除組織、生検組織、あるいは胸水の採取が必須となる。(検体の採取時期は問わない)

※既に組織検体を採取して EGFR 遺伝子変異の解析を行い、陽性であった場合は許容する。

2) 組織検体の測定

本試験の Quality を確保するため、EGFR 遺伝子変異の測定は、参加施設が契約しているラボ (解析機関) にて、PNA-LNA PCR clamp 法 (三菱化学メディエンス)、PCR-Invader 法 (ビー・エム・エル)、Scorpion arms 法 (Roche Diagnosis [未承認]) などの高感度 PCR 法を用いて実施する。可能な限り、Direct sequence 法は用いない。

※EGFR 遺伝子変異の測定法を治療前記録用紙(様式 3-1)に記載する。

*参考 (解析機関):

解析機関	測定法	検体	検査日数
三菱化学メディエンス	PNA-LNA PCR clamp 法	組織, 胸水	7~10 日
ビー・エム・エル	PCR-Invader 法	組織, 胸水	7~12 日
Roche Diagnosis [未承認]	Scorpion arms 法	組織, 胸水	7~12 日

9.3. 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 1~2 週に 1 回撮影する。胸部 CT および転移部位の画像は、月 1 回撮

影する（ただし、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）。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、試験開始 4 週後、8 週後、12 週後に実施する。奏効例では、奏効期間（4 週間以上）確定のための画像を撮影すること。自他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。ただし、長期投与症例（12 週以上）では画像検査の頻度を減らしてもよい。

(2) 自他覚症状

以下の項目について、治療中は 1~2 週に 1 回観察、調査する。
PS、体温、その他自他覚症状は「予想される有害事象」を参照の事。
ただし、長期投与症例では観察、調査の頻度を減らしてもよい。

(3) 臨床検査

- 1) 以下の項目について、試験開始 4 週目までは 1 週毎に、5 週目以降は 2~4 週毎に検査する。ただし、長期投与症例（12 週以上）では臨床検査の頻度を減らしてもよい。
 - ・血液学的検査（白血球数、白血球分画、好中球数、血小板数、ヘモグロビン）
 - ・生化学的検査（TP, Alb, Al-P, LDH, AST, ALT, BUN, Cre, T-Bil, Na, K, Cl, Ca, CRP）
 - ・パルスオキシメーター（SpO₂）
- 2) 以下の項目について必要時検査する。
 - ・血液ガス（PaO₂）
 - ・KL-6
 - ・検尿

9.4. 追跡期間中の評価項目

プロトコル治療終了後、スタディーカレンダーに基づき、回復を確認するまで経過観察を行う。追跡調査については以下の項目について追跡調査を行う。

- ・再発の有無（再発日、その部位）
- ・後治療の有無（内容、治療開始日）
- ・死亡日または最終生存確認日
- ・死亡例ではその死因

9.5. スタディーカレンダー

- ・原則として、治療開始時 4 週間は入院に準じた（少なくとも 1~2 回/週の外来）治療を行う。
- ・各検査 [KL-6, 病業の計測 (CT, MRI 等) 以外] は、試験開始 4 週目までは 1 週毎に、5 週目以降は 2~4 週毎に行う。
- ・病業の計測は試験開始 4 週後、8 週後、12 週後に行い、奏効 (PR) 確認後は 4 週毎に行う。
- ・有害事象発現時は必要に応じて検査を行い、患者の状態を把握する。
- ・眼症状が発見した場合は、必要に応じて眼科での診療（対症療法）を行う。

		登録前	治療開始 4 週目まで	治療開始 5 週目以降	治療中止 終了時	追跡期間中
			1 週毎	2~4 週毎		
臨床 検査	血液学的検査	○	○	○	○	回復を確認するまで
	生化学的検査	○	○	○	○	回復を確認するまで
尿検 査	尿蛋白, 尿糖, 尿潜血 等	○	必要時	必要時	○	回復を確認するまで
一般 所見	PS	○	○	○	○	回復を確認するまで
	体温	○	○	○	○	
	体重	○	○	○	○	
臨床 所見	自覚症状	○	○	○	○	回復を確認するまで
	眼科検査(有症状時)	(○)	有症状時	有症状時	有症状時	回復を確認するまで
ILD 検査	胸部X線	○	○	○	○	回復を確認するまで
	SpO ₂	○	○	○	必要時	ILD 様症状発現時は
	KL-6	(○)	必要時	必要時	必要時	必須 (回復するまで)
感染	CRP	○	必要時	必要時	必要時	
病巣 の 計測 ※	CT または MRI	○	○ (4 週間毎)		○	腫瘍縮小効果が
	RECIST の評価	○	○ (4 週間毎)		○	持続している期間
腫瘍マーカー		○	○ (4 週間毎)		必要時	

※CR もしくは PR 確定後、または治療終了時に効果が確定していた場合、その後は少なくとも2ヶ月に1回観察する。

10. エルロチニブの薬物血中濃度・ABCB1 遺伝子解析の測定 (附随研究)

本試験において、エルロチニブの薬物体内動態 (血中濃度) 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。増量した場合には、増量後の定常状態のトラフ値も測定する。また、エルロチニブは、排泄輸送タンパク ABCB1 の影響を受けることから、血中濃度への影響を評価する。ただし、HIV 抗体、HCV 抗体または HBs 抗原が陽性 (既知) の患者は、本附随研究の対象外とする。

※血中濃度測定・ABCB1 遺伝子解析は必須ではないが、可能な限り患者の同意を得て実施する。

エルロチニブの血中濃度測定と ABCB1 遺伝子解析は、国立がん研究センター研究所 基盤的臨床開発研究コアセンター 臨床薬理部門 (担当: 濱田哲暢) において、高速液体クロマトグラフィー・タンデムマス (LC-MS/MS) および ABCB1 遺伝子解析プローブを用いて実施する。

10.1. 遺伝子解析用の検体の採取（採血）

EDTA-2K 採血管を用いて 4ml 採血する。採血後、全血のまま -80℃以下で凍結保存する。採血のタイミングは、治療開始前を原則とするが、投与開始以降でも良い。将来的にさらにエルロチニブ代謝に関連する遺伝子が同定、確立された場合には再解析を行うことにする。この場合には再度倫理委員会に申請を行い、承認を必要とする。ただし被験者に対する再同意は必要としない。

10.2. 薬物血中濃度測定用の検体の採取（採血）

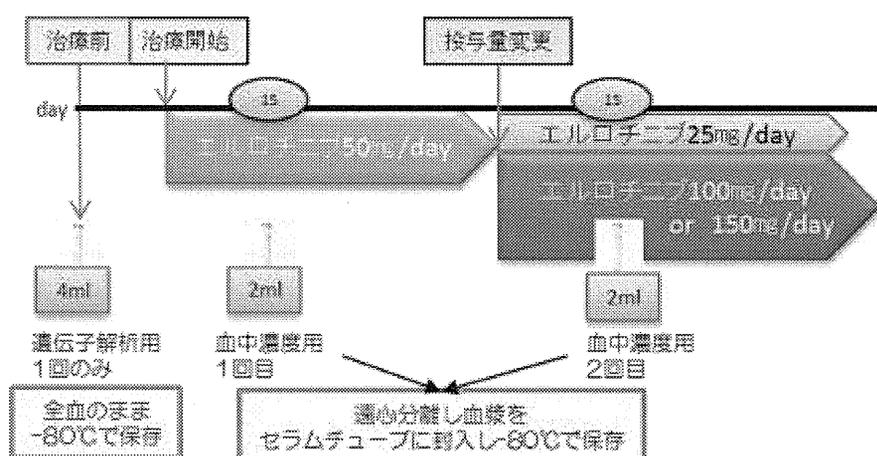
EDTA-2K 採血管にて 2 ml 採血する。採血後、できるだけ速やかに血漿と血球成分に分離する。分離後血漿 1ml をセラムチューブに封入し、-80℃以下で凍結保存する。

採血は、“有効性”，“安全性” の評価より、以下の時期（来院時）に行う。

また、トラフ値により評価するため、来院時のエルロチニブ投与前に採血する。

※患者さんに、「エルロチニブを服用しないで来院する」よう指導する。

1回目	治療開始後	エルロチニブ投与開始後 day 15 (±7日)に採血
2回目	初回投与量変更時	エルロチニブの投与量を変更した日から数えて、day 15 (±7日)に採血



【留意事項】

- ・採血管・セラムチューブには、必ずラベル（症例登録番号，検体採取日を記載）を貼付すること。
- ・エルロチニブの血中濃度は投与開始後約 1 週間で定常状態に達するとされるため、少なくとも過去 1 週間の連続内服がきちんと行われていることを確認する。

10.3. 検体の調整と保存

血中濃度測定・遺伝子解析は、ある程度症例数が集積された後に一括して行う為、可能であれば各施設で保管管理し、検体がある程度まとまったら下記検査機関へ送付する。

10.4.検体の送付方法と送付先

保存された検体（血液）は、“十分量のドライアイスにて梱包後”、クール宅配便により下記へ送付する。送付の際は「エルロチニブ：薬物動態・遺伝子解析検討用採血票（様式Ⅲ）」に必要事項を記載し、同封すること。

検体送付前に必ず“国立がん研究センター研究所 基盤的臨床開発研究コアセンター 臨床薬理部門（担当：濱田哲暢）”へ連絡すること。（検体の送付は、施設毎に行うこと。）
※詳しくは様式Ⅳ薬物動態手順書をご参照ください。

◆送付先および検体に対するお問い合わせ

国立がん研究センター研究所 基盤的臨床開発研究コアセンター 臨床薬理部門
担当：濱田哲暢

〒104-0045 東京都中央区築地5丁目1番1号

TEL：03-3542-2511（代表） [内線4260]

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・チャールソン併存疾患指数・・・・・・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

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 事務局へ送付する。患者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。

12. 有害事象の評価・報告

12.1. 有害事象の定義

有害事象とは、臨床研究実施中に起こる、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. 有害事象の評価と報告

12.2.1. 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、「9. 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

12.2.2. 有害事象の報告

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、直ちに施設研究責任者に報告する。

施設研究責任者は臨床研究に関連する重篤な有害事象*及び不具合などの発生を知ったとき、「臨床研究に関する倫理指針」に則り、各医療機関の規定に従って、研究機関の長への報告、規制当局への報告等、各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

施設研究責任者は、TORG 事務局に報告を行う。報告を受けた TORG 事務局は速やかに研究事務局へ報告を転送する。

*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. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的または顕著な障害/機能不全に陥るもの

5. 先天異常/生まれながらの欠陥

12.3. 報告義務のある有害事象

12.3.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

① プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から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。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から30 日以内であれば急送報告の対象となる。（30日とは、最終プロトコル治療日をday 0 とし、その翌日から数えて30日以内を指す）

② 予期されないGrade 4 の非血液毒性（CTCAEにおける血液/骨髄区分以外の有害事象）

「薬剤添付文書に記載されていないもの」として記載されないものが該当する。

12.3.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

① 最終プロトコル治療日から31日以降で、プロトコル治療との因果関係が否定できない死亡治療関連死の疑いがある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

② 予想されるGrade 4 の非血液毒性

薬剤添付文書に「重大な副作用」として記載されているGrade 4 の非血液毒性。予想されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意する。

③ 予期されないGrade 3 の有害事象

薬剤添付文書に記載されていないGrade 3 相当の有害事象

④ 永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等

⑤ その他重大な医学的事象

上記のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内で共有すべきと思われる重要情報と判断されるもの。

12.4. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

12.4.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

① 1次報告

施設研究責任者は有害事象を知ってから72 時間以内に「有害事象急送一次報告書」（様式2-1）

に所定事項を可能な範囲で記入し、TORG事務局へFAX送付と電話連絡を行う。

② 2次報告

さらに施設研究責任者は「有害事象急送二次・三次報告書」（様式2-2）に所定事項をすべて記入し、より詳しい情報を記述した「症例報告書（A4自由書式）」を別紙として作成し、有害事象発生を知ってから7日以内にTORG事務局へ郵送もしくはFAX送付する。

③ 3次報告

施設研究責任者は「有害事象急送二次・三次報告書（様式2-2）の未記入部分を全て記入し、有害事象発生を知ってから15日以内にTORG事務局へ郵送もしくはFAX送付する。剖検がなされた場合は、原則として剖検報告書も添付すること。

12.4.2. 通常報告

施設研究責任者は「有害事象通常報告書」（様式2-3）に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「症例報告書（A4自由書式）」を別紙として作成し、有害事象発生を知ってから15日以内にTORG事務局へ郵送またはFAX送付する。剖検がなされた場合は、原則として剖検報告書も添付すること。

12.5. TORG 事務局の責務

TORG 事務局は、急送報告、通常報告を各施設から受けた場合は速やかに研究事務局にその報告を転送する。

12.6. 研究代表者／研究事務局の責務

12.6.1. 登録停止と施設への緊急通知必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者または研究事務局は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度を判断し、必要に応じて登録の一時停止（TORG事務局と全参加施設への連絡）や、参加施設への周知事項の緊急連絡の対策を講ずる。TORG事務局や施設への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書（FAX、郵送、電子メール）による連絡も行う。

12.6.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者または研究事務局は、施設から急送報告もしくは通常報告された有害事象が「12.3. 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知り得てから15日以内にTORG事務局を介し、効果・安全性評価委員会宛に文書（FAX / 郵送 / E-mail）で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者/研究事務局の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「有害事象報告書」に研究事務局／研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行/中止の判断を含む）などを記載した意見書を添える。また、12.3.1 ①の30日

以内の死亡、12.3.2. ①の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、12.3.2. ②予期されるGrade 4の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

12.6.3. 参加施設への通知

研究事務局／研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・報告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書（電子メール可）にてTORG事務局を介し通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局／研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局／研究代表者の判断を文書（電子メール可）にてTORG事務局を介し通知する。

12.7. 参加施設（当該施設を含む）の施設研究責任者の対応

本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究代表者／研究事務局の指示に従って対応する。また、当該有害事象が急送報告または通常報告の対象となる有害事象（「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く）である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。さらに、本臨床研究の進捗状況並びに有害事象および不具合等の発生状況を施設研究責任者から1年に1回、各試験参加施設の長に報告する。本臨床研究を中止し、又は終了した時は、施設研究責任者から速やかに各試験参加施設の長にその旨および結果の概要を報告する。

13. 試験デザイン・エンドポイント設定の根拠

Primary endpoint	: 奏効割合 (RR)
Secondary endpoints	: 病勢コントロール割合 (DCR)
	: SD 例の増量後を含めた奏効割合
	: 安全性
	: 無増悪生存期間 (PFS)
	: 全生存期間 (OS)

13.1. 目標症例の設定根拠

EGFR 遺伝子変異陽性で殺細胞性抗がん剤の適応とならない例を対象とした NEJ001 試験において、gefitinib の奏効割合は 66%であった。また、OPTIMAL、EURTAC 試験において PS-2 は各々7%、14%と少数ではあるが、PS-0/1 と同等の有効性が示されている。

Southwest Oncology Group (SWOG) の Two Stage Design に従い、閾値奏効割合を 50%、

期待奏効割合を 65%、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ と仮定すると必要症例数 70 例であり、また 10%の不適格を考慮し、目標症例数を 80 例とした。また、35 例が登録された時点で中間解析を行い、奏効例 (CR+PR) が 16 例以上であれば試験を継続することとした。70 例が登録された時点で 43 例以上の奏効例 (CR+PR) が認められた場合、本試験の有効性が証明されたものとする。

NEJ001 試験など、これまでに報告されている PS 不良例や高齢者に対する EGFR-TKI の試験では、治療関連死亡割合は概ね 5%以下である。しかし、本試験の対象患者は、さらにハイリスク集団であると考えられるため、研究代表者/研究事務局は、早期死亡および治療関連死亡が疑われる症例については詳細を速やかに入手し、効果・安全性委員会に、治療関連の有無を含めた審査を依頼する。最終的に治療関連死亡割合が 5%以上となった場合、たとえ有効性が示されたとしても、本治療は全体として、毒性のため推奨できないと結論する。

ただし、治療関連死亡が特定の集団に集中する傾向があれば、効果・安全性評価委員会に報告し、その集団の集積を一時中断する。その上で、効果・安全性委員会に審査を依頼し、その勧告によりプロトコル改訂を行って、当該の集団を除外し、その際に症例数の再設定等について検討する。

13.2.中間解析の目的と時期

本試験は、プライマリーエンドポイントを治療開始からの奏効割合とし、35 例目の症例が登録された時点から効果が確認できる時期を予測し、中間解析を予定する。frailty を有する EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC に対する、low-dose エルロチニブの有効性・安全性については、未だ確立されているわけではない。そのために、frailty を有する EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC における low-dose エルロチニブの有効性・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、中間解析を行う。

中間段階で、35 例の登録の中、CR または PR が 16 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。35 例の適格例が集積された後は、中間解析にて担当医判定で 16 例以上の奏効割合 (PR in) が確認されるまで症例集積を一時中断する。また、中間解析は、効果判定の評価可能例 35 例が登録され、35 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。

13.3.中間解析の方法

中間解析は、研究事務局で行う。

35 例目が登録された時点で、TORG 事務局は、研究事務局にその旨を通知し、中間解析を行えるデータが得られる解析時期を予想する。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が、効果判定医師による Extra Mural Review にて確定する。中間解析以降もデータ集積は、継続して行い、必要に応じて成績の up-date を実施し、最終の成績のまとめを試験終了時に行う。

13.4. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は、中間解析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者に結果公表の可否を勧告する。

13.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険（不利益）

この試験に参加することによる経済的利益、不利益は特に生じない。また、きちんと計画された治療計画に沿った治療が実施されるので、本治療以外の治療と比較して明らかな不利益は生じないと考えられる。この治療法に参加することで、医療費の免除などの直接的な利益はえられない。

13.6. 本試験の意義

元々の全身状態がよくないことが想定される本対象に対して、低用量のエルロチニブ療法は、有効性が期待でき、毒性低減が可能で、さらにコスト軽減を含め臨床上のメリットは大きいと考えられる。

14. 評価方法およびその規準

Primary endpoint：奏効割合（RR）

Secondary endpoints：病勢コントロール割合（DCR）、SD例の増量後を含めた奏効割合、安全性、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間(OS)

14.1. 解析の対象となる被験者の選択

本試験では、FAS (Full Analysis Set)、PPS (Per Protocol Set) 及び安全性の解析対象集団の3種類の解析対象集団を以下のとおり定義する。

- 1) FAS：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) PPS：FAS のうち、試験実施計画書の規定から重大な逸脱をしていない患者。
- 3) 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。なお、FAS での解析結果の安定性を検討するために、PPS に対しても有効性の解析を実施する。

14.2. 奏効割合（RR）

全適格例について、RECIST 1.1 による効果判定を行う。測定可能病変を有する適格例のうち、エルロチニブ増量前の最良総合効果が CR または PR のいずれかである症例の割合を奏効割合とする。

14.3.病勢コントロール割合 (DCR)

全適格例について、RECIST 1.1 による効果判定を行う。測定可能病変を有する適格例のうち、エルロチニブ増量前の最良総合効果が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。

14.4.SD 例の増量後を含めた奏効割合

全適格例について、RECIST 1.1 による効果判定を行う。測定可能病変を有する適格例のうち、SD 例の増量後を含めた最良総合効果がCR または PR のいずれかである症例の割合を奏効割合とする。

14.5. 安全性

適格・不適格を問わず、プロトコール治療の一部が施行された患者数（全治療例）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。

14.6. 無増悪生存期間(PFS)

全適格症例について、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。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くわえられた場合も、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。二次がん（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。

14.7.全生存期間(OS)

全適格症例について、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。

14.8.確定 (confirmation)

本試験では腫瘍縮小効果の確定のためにCRとPRで4週間、SDで6週間の効果の持続を必要とする。

14.9.施設外校閲 (Extra Mural Review)

本試験における腫瘍縮小効果の判定は、担当医師の判定により実施するが、Primary endpointの奏効割合を確定するため、治療開始4週後の評価がCR、PRの症例に対し施設外校閲を行い確定する。

15. 倫理的事項

15.1. 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」および「臨床研究に関する倫理指針（平成21年4月1日施行）」に従って本試験を実施する。

15.2. 同意の取得

担当医は患者の登録前に、施設の倫理審査委員会の承認を得た説明同意文書を用いて15.3の1)～14)の項目の十分な説明を行う。また被験者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。被験者が本試験の内容を十分に理解したことを確認した後、被験者本人の自由意志による試験参加の同意を文書により取得する。担当医は記名捺印または署名された同意説明文書の写しを被験者に速やかに手渡す。同意文書の原本は研究参加施設で適切に保存する。

15.3. 説明事項

- 1) 臨床研究について
- 2) 臨床研究への参加について
- 3) この臨床研究の目的
- 4) 使用する薬剤と研究の方法
- 5) 試験に参加することにより期待される効果(利益)と予期される副作用(不利益)
- 6) その他の治療とその内容
- 7) 治療にかかる費用が保険制度に則った自己負担であること
- 8) 健康被害が発生した場合について、臨床研究に伴う補償の有無
- 9) 同意の撤回がいつでも可能であり、同意しない場合でも不利益を受けないこと
- 10) 結果の公表と開示、発生しうる知的財産権について
- 11) 人権プライバシーが守られること
- 12) 臨床研究の資金源、起こりうる利害の衝突
- 13) 臨床研究終了後の対応
- 14) 質問が自由であること

15.4. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の同定や照合は、登録時に発行される施設内識別番号を用いておこなわれ、患者名など第三者が患者を識別できる情報がTORG事務局のデータベースに登録されることはない。またこの研究で得られたデータをこの研究以外の目的で使用することはない。

15.5. 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において本研究実施計画書を遵守する。

15.6. 施設の試験審査委員会（倫理審査委員会）の承認

本試験の開始に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が研究参加施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。倫理審査委員会（IRB）で承認が得られた場合、各施設の施設研究責任者は倫理審査委員会（IRB）承認文書をTORG事務局へFAX送付する。倫理審査委員会（IRB）承認文書原本は施設が保管し、写しはTORG事務局が保管する。

本試験実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理委員会（IRB）の審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。

15.7. プロトコールの修正

本試験開始後にプロトコールの重要事項に修正の必要が生じた場合、本研究事務局は試験参加研究者と協議して修正作業を行い、効果安全性評価委員会の承認を経て修正プロトコールを再発行する。安全性に問題がある場合を除き、その間の症例登録は中止しない。

プロトコール内容の変更を改正/改訂の2種類にわけて取り扱うが、この改正/改訂区分は効果安全性評価委員会が行う。プロトコール内容の変更に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。定義と取扱いは下記のとおりとする。

1) 改正（amendment）

試験に参加する患者の危険（risk）を増大させる可能性のある、もしくは試験の主要評価項目に関連するプロトコールの部分的変更。効果安全性評価委員会および各施設の倫理審査委員会（IRB）等の承認を要する。この場合、その間の症例登録は一時中止する。試験実施計画書のカバーページに効果安全性評価委員会の承認日を記載する。

改正に対する倫理審査委員会（IRB）等の承認が得られた場合、各施設の試験責任医師は承認文書の写しをTORG事務局にFAX送付する。倫理審査委員会（IRB）等による承認文書原本は施設が保管し、写しはTORG事務局を経由して研究事務局が保管する。

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も関連しないプロトコールの変更。各施設の倫理審査委員会（IRB）等の審査承認については各施設の取り決めに従う。

3) メモランダム/覚書

プロトコルの内容変更ではなく、文面の解釈上のばらつきを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究事務局からの試験関係者に配布するプロトコルの補足説明。

16. モニタリングと報告方法

16.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつ試験実施計画書に従って実施されているかを確認する目的で定期モニタリングが行われる。モニタリングは TORG 事務局に集積される CRF の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を行う施設モニタリングは原則として行わない。定期モニタリングは原則として年 2 回行われる。

16.1.1. モニタリングの手順

- 1) 研究事務局は、当該試験の実施報告書に定められた頻度で収集された症例報告書等の記入データに基づき定期モニタリングレポートを作成し、研究代表者へ報告する。
- 2) 研究代表者は、定期モニタリングレポートにつき検討を加え、定期モニタリングレポートの内容を確定する

16.1.2. モニタリング項目

- 1) 症例集積達成状況：登録症例数－累積/期間別
- 2) 適格性：不適格例/不適格の可能性のある症例
- 3) 治療前背景因子
- 4) 重篤な有害事象
- 5) 有害反応/有害事象
- 6) 試験実施計画書逸脱（逸脱の可能性のある症例を含む）
- 7) 治療完遂状況
- 8) 再発の有無、生存期間
- 9) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

16.2. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等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。

モニタリングに際しては、原則として予め研究代表者と研究事務局で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある患者」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て、以下のいずれかに分類される。

16.2.1. 違反(violation)

原則として以下の複数項目に該当するプロトコ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影響を及ぼす
- 2) 施設責任医師／施設分担医師／施設に原因がある
- 3) 故意もしくは系統的
- 4) 危険もしくは逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に患者ごとの内容を記載する。

〈違反の例〉

- プロトコル治療中に他の抗癌剤や併用禁止治療を併用（薬剤、放射線照射等）
- 複数の患者で継続的に治療レジメン中にある薬剤を使用しなかった
- 大幅な過量投与

16.2.2. 逸脱(deviation)

16.2.1. の違反にも、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。

17. 試験の費用負担

17.1. 試験治療に関する費用

本試験に関する医療費は全て通常の健康保険の範囲内で行われ、臨床研究期間中の観察、検査、使用薬剤等にかかる費用の被験者の自己負担分は、被験者が支払うものとする。

17.2. 健康被害に対する補償

本試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた場合には、試験担当医師及び試験参加施設は、適切な治療その他必要な措置を含めた処置を行うこととする。なお本試験で用いる薬剤は非小細胞肺癌に対して保険適応が認められている薬剤であることから、万一健康被害が生じた場合には必要な治療を含めた最善の処置を行うが、その治療等は保険診療により行われ、金銭的な補償は行わない。

18. 利益相反

臨床研究における利益相反とは、研究者が企業等から経済的な利益（謝金、研究費株式等）の提供を受け、その利益の存在により臨床研究結果影響及ぼす可能性がある状況のことをいう。本試験は NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）からの支出を資金源として実施する。本試験を運営する TORG は、胸部のがんに対する臨床研究の実施・支援を主な目的として日本全国の医師専門家が中心となって設立された NPO 法人であり、企業および個人からの寄付と会員から集められ