

る会費ならびに受託研究による収益で運営されている。本試験は、これらの運営資金により運営されており、使用する薬剤や医療機器を製造販売する企業から本試験に特定した資金援助を受けていない。

この他に、特定の団体からの資金適用や薬剤の無償提供などは受けておらず、研究組織全般に関して起こりうる利益相反はない。

本研究に関する研究者の利益相反の管理は、参加施設の利益相反委員会で行う。

19. 試験計画の事前登録

本試験は、試験実施に先立ち、事前に UMIN 臨床研究登録システム (UMIN-CTR) に登録する。

20. 研究資金

本試験における研究費は、NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG) からの支出によってまかなわれる。薬物動態解析・遺伝子解析に係る費用は、厚生労働科学研究委託費 (革新的がん医療実用化研究事業、アンメットメディカルニーズにおける抗がん薬の PK/PD に基づく最適化医療の実施：研究代表者 濱田哲暢、分担研究者 山田一彦) にて支出する。

21. 研究結果の発表

主たる公表論文は最終解析終了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制限に従って登録数の多い順に参加施設代表医師または参加施設代表医師が指名する研究参加医師を施設毎に選び共著者とし、最後に研究代表者、TORG 理事長の順を基本とする。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設代表者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者が決定する。

22. 研究組織

本試験は NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG) で行う多施設共同臨床研究である。

- ◆ グループ代表者：渡邊 古志郎 NPO 胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG) 理事長
〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜 3-1-2-822
TEL：045-534-4112 FAX：045-479-8948
- ◆ 研究代表者：山田 一彦 久留米大学医学部 呼吸器内科
〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67
TEL：0942-31-7560 FAX：0942-31-7703

- ◆ 研究事務局：宮本 信吾 日本赤十字社医療センター 化学療法科
〒150-8935 東京都渋谷区広尾 4-1-22
TEL：03-3400-1311 FAX：03-3409-1604
- ◆ 共同研究機関：濱田 哲暢 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
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL：03-3547-2511(代表)[内線 4260]
- ◆ 効果・安全性評価委員会
委員長：兵庫医科大学内科学呼吸器科 家城 隆次
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
- ◆ 画像判定委員（案）：奏効例（SD を含む）の画像判定を行う（中間および最終解析時）
委員・未定
- ◆ NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）事務局（登録・CRF 送付先および SAE 報告）
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 PRYLE822 号
FAX：045-479-8948 TEL：045-534-4112
E-mail：torg-admi@cube.ocn.ne.jp
受付時間：月～金 9:00～17:00（土日祝日 12/29～1/4 を除く）
受付時間以降の FAX については、登録手続きは翌日以降となります。

22. 参考文献

1. CANCER STATISTICS IN JAPAN 2013
http://ganjoho.jp/professional/statistics/backnumber/2013_ip.html
2. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18: 317-323.
3. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4285-4291.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.

5. Rusch V, Baselga J, Cordon-Cardo C et al. Differential expression of the epidermal growth factor receptor and its ligands in primary non-small cell lung cancers and adjacent benign lung. *Cancer Res* 1993; 53: 2379-2385.
6. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 183-232.
7. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149-2158.
8. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-2246.
9. 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* 2004; 350: 2129-2139.
10. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-1500.
11. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
12. 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* 2011; 12: 735-742.
13. 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* 2012; 13: 239-246.
14. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-2388.
15. 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* 2010; 11: 121-128.
16. Goto K, Nishio M, Yamamoto N et al. A prospective, phase II, open-label study (JO22903) of first-line erlotinib in Japanese patients with epidermal growth factor

receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2013; 82: 109-114.

17. Inoue A, Kobayashi K, Usui K et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1394-1400.

18. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A et al. First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1417-1422.

19. Ranson M, Hammond LA, Ferry D et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2240-2250.

20. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3267-3279.

21. Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2445-2459.

22. Yamada K, Hosomi, Y, Okamoto, H et al. A Prospective, Multi-center Phase II Trial on the Efficacy and Safety of Low-dose Erlotinib Monotherapy for Patients with EGFR Mutation-positive, Previously Treated Non-small Cell Lung Cancer: Results of Thoracic Oncology Research Group (TORG) Trial 0911. IASLC: 15th World Conference on Lung Cancer 2013.

23. Yamada K, Takayama K, Kawakami S et al. Phase II trial of erlotinib for Japanese patients with previously treated non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: results of Lung Oncology Group in Kyushu (LOGiK0803). *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 629-635.

24. 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン2014年度版

<http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/824.pdf>

高齢者(75歳以上)EGFR遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者に対する

アファチニブの有効性と安全性の検討

-薬物動態および毒性と遺伝子多型の多施設共同研究-

水柿秀紀 北海道大学病院 内科 I 医員

研究要旨：

75歳以上の高齢者 EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者に対するアファチニブの有効性と安全性を検討。アファチニブの定常状態および有害事象発症時の血漿中濃度を測定し、遺伝子多型と有害事象発症との関連を検討。

担当者（研究協力者）

大泉聡史

北海道大学大学院医学研究科 准教授

A. 目的

高齢者では臓器機能の低下などに伴い化学療法による重篤な有害事象の頻度が増加するため、若年者（非高齢者）と同一の化学療法は実施不可能であることが多い。有害事象の頻度が増加する理由として、慢性疾患の合併が多く薬剤相互作用のリスクの増加、加齢による各種臓器機能の低下、薬物動態の変化などが挙げられる。

肺癌診療ガイドラインにおいて、75歳以上の PS (ECOG) 0-1 の EGFR 遺伝子変異陽性非扁平上皮非小細胞肺癌患者に対しては、ゲフィチニブ単剤またはエルロチニブ単剤を行うよう進められている。75歳以上の日本人患者のアフ

ファチニブ投与に対する詳細なデータは存在しない。定常状態における血中濃度（トラフ値）を測定し、アファチニブの排出トランスポーターである ABCB1 (P-gp)、ABCG2 (BCRP) の遺伝子多型を含め治療効果との関連を検討する。アファチニブ排出のトランスポーターである ABCB1 の遺伝子多型に人種差が知られており、これらの遺伝子多型が日本人におけるアファチニブの薬物動態や有害事象に与える影響について検討する必要があると考えられる。またアファチニブ定常状態血漿中濃度および有害事象の発現に及ぼす外的、内的因子を解析することにより、重篤な有害事象を回避する可能性がある。

B. 研究方法

試験デザイン

- ・多施設共同単アーム第 II 相試験

・非盲検薬理遺伝学試験

主要評価項目

・奏効割合

試験方法

- 1) アファチニブ 30mg を 1 日 1 回(朝食前空腹時)に連日経口投与
- 2) 定常状態(内服開始 8 日目以降から 15 日目以内)でのアファチニブの血漿中濃度(投与前トラフ値)を測定する。
- 3) アファチニブ投与中に、アファチニブの休薬、減量、中止が必要な有害事象を認めた際にはアファチニブの血漿中濃度を測定する。採血は最終投与より 48 時間以内に行う。
- 4) 血液中遺伝子からアファチニブの排出トランスポーターである ABCB1 (P-gp)、ABCG2 (BCRP) の遺伝子多型を解析する。
- 5) Quality of life (QOL)調査

<倫理面への配慮>

本研究は、ヒト試料を対象にした研究であるため、倫理審査委員会への申請等は準備中である。次年度に申請する予定である。

C. 結果

現在、プロトコールは完成し IRB 提出準備中である。同時に参加施設についても現在選定中であり、全国十数施設が参加予定である。

プロトコール作成に際し、評価項目の設定、サンプルサイズ設計などの統計学的事項に関しては国立がん研究センター生物統計部門の口羽文氏に相談のうえ作成した。

D. 考察

アファチニブの薬物動態について、加齢によ

る変化または人種差、民族差についての報告は無い。前述の LUX-Lung3 試験(病期 IIIB/IV 期の EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者を対象とし 1 次治療として、本剤 40 mg/日群とシスプラチン+ペメトレキセド群を比較検討した試験である)において、アファチニブ群の有害事象は下痢、皮疹、口内炎などの頻度が高く、日本人患者(83 例)のサブグループ解析において、アファチニブ群 54 例の 76.0%にあたる 41 例で初回投与量 40 mg/日から 1 段階(30 mg/日)もしくは 2 段階(20 mg/日)の減量が必要であった。しかし 20 mg/日まで減量をして長期投与が可能であった点を考慮すると、減量した用量であっても抗腫瘍効果が持続していた可能性は高い。

75 歳以上の高齢者 EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行 NSCLC 患者に対するアファチニブの有効性と安全性について検討することは非常に有用であると思われる。LUX-Lung3 試験の減量結果を考慮すると、75 歳以上の患者で有害事象により QOL の低下を招かないためにも、1 段階減量した 30 mg/日からの投与が妥当と考えた。アファチニブ 30 mg/日の効果が、過去に報告されたゲフィチニブ、エルロチニブの治療効果と同等またはそれ以上であれば、高齢者における治療選択肢となりうる。

E. 結論

IRB 提出し本プロトコール承認後に、速やかに本試験を開始予定である。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表等

論文発表等

該当なし

学会発表等

該当なし

報道発表等

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

平成27年度厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業：濱田班）
アンメットメディカルニーズにおける抗がん薬のPK/PDに基づく最適化医療の実施
高齢者（75歳以上）EGFR遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者に対する
アファチニブの有効性と安全性の検討 -薬物動態および毒性と遺伝子多型の多施設共同研究-

- 高齢者と肺癌
 - 日本では肺癌患者の高齢化が進んでいる
 - 高齢者の定義：肺癌診療ガイドライン（2014年）では75歳以上と定義
 - 高齢者では化学療法による副作用の頻度が増加するため、高齢者の臨床試験は必要
 - ✓ 加齢による薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）の変化が起こる
 - ✓ 慢性疾患の合併が多く、薬剤相互作用のリスクが増加する
- 標準治療の現状 肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編 2014年版）
 - 75歳以上 PS 0-1 EGFR遺伝子変異陽性非扁平上皮がん患者
 - ✓ グフィチニブ単剤またはエルロチニブ単剤（第1世代EGFR-TKI）を推奨

2014年 第2世代EGFR-TKIであるアファチニブの登場

- 第1世代EGFR-TKIよりも長期の生存期間延長が期待されている
- 第1世代EGFR-TKIよりも毒性（下痢、口内炎など）がやや強い可能性がある
- 75歳以上の高齢者のデータ（毒性、効果、薬物動態）は存在しない

本研究に期待される成果

高齢者肺癌に新たな治療選択肢の提案

- 高齢者におけるアファチニブ（30mg/day）の有効性と安全性を検証
 - 薬物動態と効果との相関を検証
 - 重篤な有害事象と薬物動態・遺伝子多型との相関を検証

LUX-Lung3の日本人患者（54人）アファチニブの投与期間と投与量年齢中央値 65.5歳（範囲37-76歳）

加藤ら 日本肺癌学会誌 2014

厚生労働科学研究委託費(革新的がん医療実用化研究事業:濱田班)
アンメットメディカルニーズにおける抗がん薬のPK/PDに基づく最適化医療の実施

高齢者(75歳以上) EGFR遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者

に対するアファチニブの有効性と安全性の検討

-薬物動態および毒性と遺伝子多型の多施設共同研究-

First-Line Afatinib in Patients Aged 75 or Older

With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutation

-Multicenter study on the Pharmacokinetics and pharmacogenetics of Afatinib-

臨床研究実施計画書

研究責任者

大泉聡史(北海道大学大学院医学研究科)

研究事務局

水柿 秀紀(北海道大学病院 内科I)

〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

TEL: 011-706-5911

FAX: 011-706-7899

E-mail: mhide@med.hokudai.ac.jp

2015 年 03 月 04 日 第 1.0 案作成

UMIN000000XXXXX

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

75歳以上の高齢者 EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌(NSCLC)患者に対するアファチニブ(ジオトリフ[®]) 30mg/day の有効性と安全性を検討する。また、薬物動態/薬理遺伝学的解析を行い、アファチニブの定常状態および有害事象発症時の血漿中濃度を測定するとともに、遺伝子多型と有害事象発症との関連を検討する。

0.3. 対象

75歳以上の高齢者 EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行 NSCLC 患者

0.4. 主要評価項目/副次評価項目

主要評価項目 (Primary endpoint)

奏効割合 (Response rate, RR)

副次評価項目 (Secondary endpoint)

- 1) 病勢制御割合 (Disease control rate, DCR)
- 2) 無増悪生存期間 (Progression free survival, PFS)
- 3) 全生存期間 (Overall survival, OS)
- 4) 有害事象発生割合
- 5) Quality of life (QOL)
- 6) 薬物動態/薬理遺伝学的解析
 - ① アファチニブの定常状態血漿中濃度および有害事象(皮疹、下痢、肝機能障害、間質性肺炎など)発現との相関を解析する。
 - ② アファチニブの薬物動態に関連する排出トランスポーターである ABCB1 (P-gp)、ABCG2 (BCRP) などの遺伝子多型と、血漿中濃度および有害事象発現との相関を解析する。

0.5. 患者登録規準

0.5.1. 適格規準

- 1) 組織学的、細胞診学的に EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC と診断された患者
- 2) 切除不能な再発・進行 NSCLC と診断されている患者
- 3) 組織検体で活性型 EGFR(exon19 欠失変異、exon21 点突然変異) 遺伝子変異が検出された患者
- 4) EGFR-TKI 未使用でかつ全身化学療法の既往がない患者
 - 術後化学療法については許容し、終了からの期間は問わない
 - 術後化学療法中の再発は許容する
- 5) 登録時の年齢が 75 歳以上の患者
- 6) Performance Status (ECOG) 0 または 1 の患者
- 7) RECIST(version 1.1) 基準で測定可能病変を少なくとも 1 つ以上有する患者
- 8) 登録前 14 日以内の最新検査値が、以下の全てを満たす
 - ① 好中球数 1,500/mm³ 以上
 - ② 血小板数 100,000/mm³ 以上
 - ③ ヘモグロビン 9.0 g/dL 以上
 - ④ 総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下
 - ⑤ AST (GOT) 100 IU/L 以下
 - ⑥ ALT (GPT) 100 IU/L 以下
 - ⑦ 血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下
 - ⑧ SpO₂ 90% (room air) 以上
- 9) 少なくとも3ヶ月以上の生存が期待出来る患者
- 10) 本試験への参加について本人より文書による同意が得られた患者

0.5.2. 除外規準

- 1) 他の抗悪性腫瘍薬、放射線治療、免疫療法の併用が必要な患者
- 2) 胸部 CT で明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する患者
- 3) HBs 抗原が陽性の患者
- 4) HBs 抗体または HBc 抗体陽性、かつ HBV-DNA 陽性の患者
- 5) EGFR の minor mutation あるいは exon20 の T790M を有する患者
- 6) 活動性の重複がんを有する患者
- 7) アファチニブの吸収に著しく影響する消化器系の機能障害、又は消化器疾患を有する患者 (吸収不良症候群、胃下垂を含む胃切除、広範小腸切除など)
- 8) 経口摂取困難な患者
- 9) その他、研究責任者または担当医師が本試験の対象として適当でないと判断した患者

0.6. 試験デザインと概要

試験デザイン

多施設共同単アーム第Ⅱ相試験 / 非盲検薬理遺伝学試験

試験方法

- 1) アフマチニブ 30mg を 1 日 1 回(朝食前空腹時)に連日経口投与
- 2) 定常状態(内服開始 8 日目以降から 15 日目以内)でのアフマチニブの血漿中濃度(投与前トラフ値)を測定する。
- 3) アフマチニブ投与中に、アフマチニブの休薬、減量、中止が必要な有害事象を認めた際にはアフマチニブの血漿中濃度を測定する。採血は最終投与より 48 時間以内に行う。
- 4) 血液中遺伝子からアフマチニブの排出トランスポーターである ABCB1 (P-gp)、ABCG2 (BCRP) の遺伝子多型を解析する。
- 5) Quality of life (QOL) 調査

0.7. 研究機関

北海道大学病院 内科Ⅰほか本試験参加施設で行う

0.8. 予定登録症例数・研究期間

- 1) 予定登録症例数：35 例
- 2) 試験期間：4 年
- 3) 登録期間：2 年(2015 年 4 月から 2017 年 3 月)
- 4) 追跡期間：最終症例登録後 2 年間

0.9. 研究責任者

北海道大学大学院医学研究科准教授 大泉 聡史

〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

TEL: 011-706-5911

FAX: 011-706-7899

0.10. 研究事務局

北海道大学病院内科Ⅰ医員 水柿 秀紀

〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

TEL: 011-706-5911

FAX: 011-706-7899

E-mail: mhide@med.hokudai.ac.jp

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 主要評価項目/副次評価項目	2
0.5. 患者登録規準	3
0.5.1. 適格規準	3
0.5.2. 除外規準	3
0.6. 試験デザインと概要	4
0.7. 研究機関	4
0.8. 予定登録症例数・研究期間	4
0.9. 研究責任者	4
0.10. 研究事務局	4
1. 目的	10
2. 背景と試験計画の根拠	11
2.1. 背景	11
2.1.1. 疫学	11
2.1.2. 対象	11
2.1.3. 対象に対する標準治療	11
2.1.4. 対象集団選択の根拠	11
2.2. 治療計画設定の根拠	12
2.2.1. 薬剤：アファチニブ	12
2.2.2. アファチニブの現時点における臨床的位置づけ	12
2.2.3. アファチニブの有害事象 ⁸	13
2.2.4. アファチニブの薬物動態および代謝 ⁹	15
2.3. 試験デザイン	17
2.3.1. 本試験の治療レジメン	17
2.3.2. 試験デザイン	17
2.3.3. エンドポイント	17
2.3.4. 予定登録症例数・研究期間	17
2.3.5. 予定登録症例数の設定根拠	17
2.3.6. 研究機関	17
2.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	18
2.4.1. 予想される利益の予約	18
2.4.2. 被験者の福利に対する配慮と科学性及び社会的利益の比較	18

2.4.3. 予測される不利益の要約	18
2.5. 本試験の意義	19
3. 本試験で用いる規準・定義	20
4. 患者登録規準	22
4.1. 適格規準（組み入れ規準）	22
4.2. 除外規準	22
5. 症例の登録方法	23
5.1. 登録前	23
5.2. 登録の手順	23
5.3. 登録に関する注意事項	23
6. 治療計画と治療変更規準	24
6.1. 治療計画	24
6.1.1. 薬物療法	24
6.1.2. 試験評価項目	エラー! ブックマークが定義されていません。
6.2. プロトコル治療完了、中止規準、後治療	25
6.2.1. プロトコル治療完了規準	25
6.2.2. プロトコル中止規準	25
6.2.3. 後治療	25
6.3. 治療変更（減量）規準	26
6.3.1. 治療変更規準	26
6.4. 併用薬・支持療法	26
7. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	27
7.1. 登録前評価項目	27
7.1.1. 登録までに行う検査（登録前であれば時期を問わない）	27
7.1.2. 登録前 28 日以内に行う検査	27
7.1.3. 登録前 14 日以内に行う検査	27
7.2. 血漿中薬物濃度採血時（定常状態、有害事象発現時）、遺伝子多型の評価項目	29
7.3. 治療期間中の評価項目	30
7.3.1. 有効性評価項目	30
7.3.2. Quality of Life（QOL）評価 ¹²	31
7.4. スタッディーカレンダー	32
7.5. 治療終了または中止時の報告	33
7.6. 追跡調査	33
7.7. 薬物動態と遺伝子多型	34
7.7.1. 薬物動態	34
7.7.2. 遺伝子多型	34
8. 検体、試料の取り扱い	35
8.1. 検体の匿名化	35

8.2.	検体の保存	35
8.3.	検体、試料の送付	35
8.4.	試料の廃棄方法	36
9.	有害事象	37
9.1.	アフアチニブ投与で予想される有害事象	37
9.2.	有害事象/有害反応の評価	37
9.3.	有害事象発現時のアフアチニブ投与について	37
9.4.	併用薬・支持療法	37
9.5.	有害事象の報告	37
9.6.	報告義務のある有害事象	37
9.7.	施設代表者の報告義務と報告手順	38
9.7.1.	初回報告	38
9.7.2.	追加報告	38
9.8.	研究責任者/研究事務局の責務	38
9.8.1.	登録停止と施設内の緊急通知の必要性の有無の判断	38
9.8.2.	効果・安全性評価委員会への報告	38
9.8.3.	規制当局への報告	38
9.8.4.	定期モニタリングにおける有害事象の検討	39
9.8.5.	効果・安全性評価委員会での検討	39
9.8.6.	試験全体の中止	39
9.9.	治療終了または中止時の報告	39
10.	効果判定とエンドポイント	40
10.1.	効果判定の規準	40
10.1.1.	ベースライン評価	40
10.1.2.	測定可能病変、標的病変の定義	40
10.1.3.	標的病変の選択	41
10.1.4.	非標的病変の選択	41
10.2.	効果判定	42
10.2.1.	標的病変の効果判定規準	42
10.2.2.	非標的病変の効果判定規準	42
10.2.3.	新病変出現の有無	42
10.2.4.	総合効果 (Overall Response)	43
10.2.5.	最良総合効果 (Best overall Response)	43
10.2.	解析対象集団の定義	44
10.2.1.	解析対象集団	44
10.2.2.	有効性効果判定に関する評価項目	44
10.2.3.	有害事象に関する評価項目	45
10.2.4.	薬物動態に関する評価項目	45

10.2.5.	Quality of Life (QOL) に関する評価項目	45
11.	統計的事項	46
11.1.	主たる解析と判断規準	46
11.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	46
11.3.	中間解析と試験の早期中止	46
11.4.	副次評価項目の解析	47
11.4.1.	安全性の副次評価項目の解析	47
11.4.2.	有効性の secondary endpoints の解析	47
11.4.3.	薬物動態/薬理遺伝学的解析	47
11.5.	最終解析	47
12.	データ収集	48
12.1.	記録用紙 (Case Report Form : CRF)、試料の種類と提出期限	48
12.2.	CRF の送付、保管方法	48
12.3.	Extramural review	48
13.	定期モニタリングと監査	49
13.1.	定期モニタリング	49
13.2.	モニタリングの項目	49
13.3.	有害事象の許容範囲	49
13.4.	プロトコル逸脱・違反	49
13.5.	施設訪問監査	50
14.	倫理的事項	51
14.1.	患者の保護	51
14.2.	患者への説明同意	51
14.2.1.	患者の同意	51
14.2.2.	同意説明文書・同意書による検体提供者への説明事項	51
14.3.	患者の同意	52
14.4.	プロトコル内容の変更	52
14.4.1.	プロトコルの内容変更の区分	52
14.4.2.	プロトコル改正/改訂時の施設研究倫理審査委員会承認	53
14.4.3.	記録用紙の修正	53
14.5.	臨床研究に関わる者の利益相反(COI)について	53
14.5.1.	費用と研究に関わる資金源	53
14.5.2.	起こり得る利害の衝突	54
14.5.3.	臨床研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	54
14.6.	補償について	54
14.7.	知的財産権の帰属	54
14.8.	遺伝子多型解析に関わる事項	54
14.8.1.	遺伝子多型解析結果の開示	54

14.8.2. 遺伝カウンセリングの担当者とその役割	54
15. 研究結果の帰属と結果の公表	55
15.1. 結果の公表	55
15.2. 最終総括報告	55
15.3. データの提供	55
15.4. 知的財産権	55
16. 試験計画の事前登録	55
17. 試験実施体制	56
17.1. 研究責任者	56
17.2. 共同研究者	56
17.3. 研究事務局 / プロトコール作成	56
17.4. 効果安全評価委員	56
17.5. 試験参加施設	57
18. 参考文献	58

1. 目的

75歳以上の高齢者 EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌(NSCLC)患者に対するアファチニブ(ジオトリフ[®]) 30mg/day の有効性と安全性を検討する。また、薬物動態/薬理遺伝学的解析を行い、アファチニブの定常状態および有害事象発症時の血漿中濃度を測定するとともに、遺伝子多型と有害事象発症との関連を検討する。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 背景

2.1.1. 疫学

現在、本邦における肺がんの死亡者数は70,000人を超え、男女ともに部位別でがんによる死因の上位となっている。今後も肺がんによる死亡者数は増加のすることが予想されている。肺がん死亡者全体に占める75歳以上の患者数の割合は男女共に半数以上を占めており、今後更に増加すると予想されている¹。

2.1.2. 対象

本試験は75歳以上の高齢者EGFR遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺がん（NSCLC）患者を対象とする。

2.1.3. 対象に対する標準治療

肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編 2014）においては、本試験が対象とする患者に対しては「ゲフィチニブ単剤またはエルロチニブ単剤を行うよう勧められる（グレードA）」または「1次治療で推奨される殺細胞性抗がん剤を行うよう勧められる（グレードB）」とされている。75歳以上のEGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌を対象とした国内でのゲフィチニブ単剤の第Ⅱ相試験において、奏効割合74%、無増悪生存期間12.3カ月と若年者と同等の有効性と安全性が報告されている²。エルロチニブ単剤については国内での第Ⅱ相試験において、75歳超と75歳以下で同等の有効性が示されている³。

2.1.4. 対象集団選択の根拠

2.1.3に示した通り、75歳以上の高齢者におけるアファチニブ単剤のエビデンスは確立していない。アファチニブ単剤に関しては第Ⅲ相試験におけるサブグループ解析において、65歳以上は65歳未満と同等の有効性が報告されているが、75歳以上の高齢者における安全性の検討は十分ではない。今後も75歳以上の高齢者肺癌患者は増加する傾向にあり、75歳未満の患者において第一世代のEGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ）よりも長期予後が期待出来る可能性のあるアファチニブに関して75歳以上の高齢者における有効性と安全性についての検討は急務であると考えた。

2.2. 治療計画設定の根拠

2.2.1. 薬剤：アファチニブ

アファチニブ(商品名：ジオトリフ[®])は、ドイツ Boehringer Ingelheim 社により創製された低分子化合物であり、上皮成長因子受容体 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) のチロシンキナーゼドメインの ATP 結合部位に共有結合することで、不可逆的な阻害作用を示すと考えられている。本剤は EGFR と同様に ErbB ファミリーに属する HER2 並びに ErbB4 についても、細胞内チロシンキナーゼ領域における ATP 結合部位に共有結合することにより、チロシンキナーゼのリン酸化を選択的に阻害する。がん細胞中に過剰発現していると推定される ErbB ファミリーによるシグナル伝達は、がん細胞の増殖、血管新生、アポトーシスの抑制、浸潤・転移に関与する。アファチニブは ErbB ファミリーに属する EGFR、HER2、ErbB3 及び ErbB4 により形成されるすべてのヘテロ二量体と ErbB3 を除くホモ二量体によるチロシンキナーゼのリン酸化に伴うシグナル伝達を阻害することで抗腫瘍効果を示す。

本剤の臨床開発は Boehringer Ingelheim 社によって開始され、固形がん患者を対象とした第 I 相及び、非小細胞肺腺がん患者を対象とした第 II 相臨床試験が行われ、これらの結果を受けて大規模な国際共同第 III 相臨床試験(LUX-Lung3 試験)が実施された。LUX-Lung3 試験は、病期 III B/IV 期の EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺腺がん患者を対象とし 1 次治療として、本剤 40 mg/日群とシスプラチン+ペメトレキセド群を比較検討した試験である。アファチニブは対照群と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間(PFS)の延長を示した^{4,5}。この結果に基づき米国では 2013 年 7 月に承認された。現在まで米国、EU をはじめとする 40 以上の国と地域で EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者(国・地域によって承認内容が異なる)に対する治療薬として承認されている。本邦においては 2014 年 1 月に「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺がん」に対する治療薬として承認された。

2.2.2. アファチニブの現時点における臨床的位置づけ

現在、アファチニブは「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺がん」に承認を取得している。前述の LUX-Lung3 試験では、治療歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の III B/IV 期肺腺癌の患者をアファチニブ群(A 群)とシスプラチン+ペメトレキセド群(CP 群)に無作為化割付し、日本を含む世界 25 ケ国から 364 例の患者が登録された。2012 年に主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)の結果が報告され、全症例における PFS 中央値は、11.1 カ月(A 群)および 6.9 カ月(CP 群)(ハザード比[HR] 0.58, p=0.0004)と A 群で有意な延長を認めたと^{4,5}。LUX-Lung3 試験の日本人患者(83 例)のサブグループ解析では、A 群の PFS は更に延長していた(13.8 カ月 vs. 6.9 カ月, HR 0.38, p=0.0014)⁶。2014 年 11 月の日本肺癌学会学術総会では、加藤らにより日本人患者における全生存期間(OS)が報告され、A 群で 46.9 カ月、CP 群で 35.8 カ月であった(HR 0.57, 95%CI 0.29-1.11, p=0.0966)。

また EGFR 遺伝子変異のタイプ別に比較したところ、Del19 の患者では A 群で有意な OS の延長が認められた (46.9 カ月 vs. 31.5 カ月, HR 0.34, 95%CI 0.13-0.87, p=0.0181) ⁷。

現在、アファチニブは PS 0-1、75 歳未満、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対する 1 次治療として推奨されているが、PS2 以上または 75 歳以上の高齢者に対する十分なエビデンスは不十分である。

2.2.3. アファチニブの有害事象⁸

予期される薬物有害反応は、薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC 患者を対象とした LUX-Lung3 試験において、安全性評価対象 229 例 (日本人 54 例を含む) 中 228 例 (99.6%) に副作用が認められ、主な副作用は、下痢 218 例 (95.2%)、発疹 141 例 (61.6%)、爪囲炎 130 例 (56.8%) 等であった (承認時)。化学療法既治療の非小細胞肺癌患者を対象とした国内第 I / II 臨床試験の第 II 部分において、安全性評価対象 62 例中全例 (100.0%) に副作用が認められ、主な副作用は、下痢 62 例 (100.0%)、発疹 52 例 (83.9%)、爪囲炎 42 例 (67.7%)、口内炎 40 例 (64.5%) 等であった (承認時)。

■ 重大な副作用としては、下記に示すものが報告されている。

- 1) 間質性肺疾患 (3.1%)
- 2) 重度の下痢 (27.3%)
- 3) 重度の皮膚障害 (22.7%)
- 4) 肝不全 (頻度不明)、肝機能障害 (6.3%)
- 5) 心障害 (0.8%)
- 6) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)
- 7) 消化管潰瘍、消化管出血 (頻度不明)

■ その他の副作用

	10%以上 又は頻度不明	1%以上 10%未満	1%未満
皮膚及び皮下組織障害	全身性発疹・斑状丘疹性及び紅斑性皮疹 (88.3%)、爪囲炎 (74.2%)、皮膚乾燥 (38.3%)、ざ瘡 (19.5%)、そう痒症 (10.9%)	爪の障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱、皮膚亀裂、ざ瘡様皮膚炎、ひび・あかざれ、過角化、嵌入爪、色素沈着障害、皮膚色素過剰、皮膚潰瘍、脱毛症、多毛症	膿痂疹、脂漏性皮膚炎、紅斑、後天性魚鱗癬