

筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮	背部痛、筋力低下、肋骨痛、肩痛、筋肉痛、シェーグレン症候群、開口障害
神経系障害	味覚異常 (16.4%)	頭痛、感覚鈍麻	振戦、末梢性感覚ニューロパチー
眼障害	結膜炎 (14.8%)	角膜炎、眼乾燥、眼脂、白内障、眼瞼炎、睫毛乱生	硝子体剥離、結膜出血、角膜びらん、後天性涙腺炎、眼痛、眼瞼障害、虹彩毛様体炎、網膜変性、霧視
耳及び迷路障害			耳鳴
精神障害		不眠症	不安、激越
胃腸障害	下痢 (98.4%)、口内炎 (71.1%)、悪心(28.9%)、口唇炎 (26.6%)、嘔吐 (20.3%)	舌炎、歯肉炎、口唇症、口内乾燥、胃炎、腹部膨満、上腹部痛、腹痛、消化不良、肛門周囲痛、肛門の炎症、痔核	口唇乾燥、口唇腫脹、食道炎、腹部不快感、心窩部不快感、急性膵炎、腸炎、小腸炎、大腸炎、肛門周囲炎、便秘
生殖系及び乳房障害			萎縮性外陰腔炎
代謝及び栄養障害	食欲減退 (46.9%)	脱水、低カリウム血症、高尿酸血症	低ナトリウム血症
心臓障害			上室性期外収縮
血管障害		高血圧	低血圧、ほてり、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血 (23.4%)、鼻の炎症 (14.1%)	発声障害、鼻漏、吃逆、口腔咽頭不快感	鼻閉、鼻乾燥、口腔咽頭痛、湿性咳嗽
腎及び尿路障害	腎機能障害	蛋白尿、尿中血陽性	排尿困難、血尿
感染症及び寄生虫症		膀胱炎、蜂巣炎、毛包炎、感染症 (皮膚、尿路、鼻、咽頭、気管支、耳、爪)、真菌感染症 (皮膚、足部)	ウイルス感染、带状疱疹、鼓膜炎、敗血症
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、好酸球増加症、貧血	鉄欠乏性貧血
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労 (25.0%)、粘膜の炎症 (20.3%)	発熱、倦怠感、浮腫、末梢性浮腫、粘膜乾燥、粘膜障害	胸部不快感、悪寒、顔面浮腫、炎症
臨床検査	体重減少 (25.8%)、肝機能検査値異常 (AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇等) (11.7%)	血中クレアチニン増加、総蛋白減少、尿中白血球陽性、CK (CPK) 上昇、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、血中アルブミン減少	アミラーゼ増加、トロポニンT増加、血中アルカリホスファターゼ増加、CK (CPK)-MB 上昇、心電図T波逆転

傷害、中毒及び処置合併		挫傷、創し開
-------------	--	--------

NSCLC 患者を対象とする臨床試験において日本人患者に認められた発現頻度に基づいて記載^{4,5}。

海外臨床試験にて報告された副作用については頻度不明とした。

2.2.4. アファチニブの薬物動態および代謝⁹

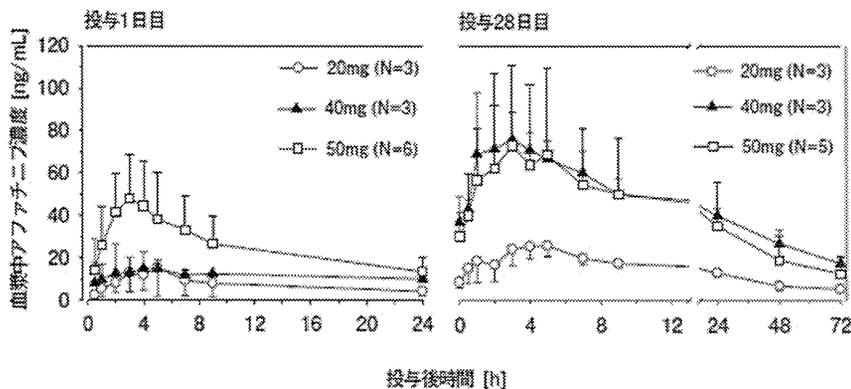
1) 血中濃度（日本人データ）：単回投与及び反復投与

日本人 NSCLC 患者 12 例にアファチニブ 20、40、50mg を空腹時（服薬前 2 時間及び服薬後 1 時間は絶食）単回経口投与若しくは 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ及び血漿中未変化体濃度推移を以下に示す（下図）。AUC_{0-∞}及びC_{max}は、アファチニブ 20~50mg の範囲で用量比をわずかに上回って増加する。投与開始後 8 日目には定常状態に到達していると考えられ、本剤の累積係数は AUC_{0-∞}では 2.8、C_{max}では 2.1 であった。

単回投与				反復投与			
幾何平均値 (% gCV) ^{a)}	20mg N=3	40mg N=3	50mg N=6	幾何平均値 (% gCV) ^{a)}	20mg N=3	40mg N=3	50mg N=5
AUC ₀₋₂₄ [ng・h/mL]	147 (84.5)	299 ^{c)} (6.01)	539 (59.0)	AUC _{r,ss} ^{d)} [ng・h/mL]	409 (16.5)	1240 (9.73)	1010 (71.5)
C _{max} [ng/mL]	12.4 (101)	18.9 (45.8)	44.4 (60.6)	C _{max,ss} [ng/mL]	26.9 (24.9)	83.3 (30.1)	66.8 (71.6)
t _{max} ^{b)} [h]	3.87 (3.00-4.98)	4.05 (2.00-8.95)	3.00 (2.02-4.95)	t _{max,ss} ^{b)} [h]	3.97 (2.92-4.95)	2.97 (1.98-4.02)	3.00 (0.98-5.03)
t _{1/2} [h]	21.3 (63.1)	37.9 ^{c)} (24.9)	14.8 (20.0)	t _{1/2,ss} [h]	38.5 (14.4)	40.4 (11.9)	33.5 (22.2)

a) gCV は幾何変動係数を表す, b) 中央値（最小値—最大値）, c) N=2

d) τ は 24 時間、ss は定常状態のパラメータを表す



2) 分布

ヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合率は 95%であった。アファチニブはヒト血清アルブミン及び α 1-酸性糖蛋白 (AAG) と結合し、AAG との結合は蛋白質濃度に依存していた。

3) 代謝

アファチニブは *in vivo* において酵素を介する酸化的代謝はほとんど受けず、薬物代謝酵素が関与しないマイケル付加反応がアファチニブの主な代謝となる。

4) 排出

^{14}C 標識アファチニブ 15 mg 溶液を健康成人に経口投与したとき、投与放射能の 85.4%が糞便中に、4.3%が尿中に排泄された。回収された放射能の約 88% (糞便中 85.6%、尿中：2.5%) が未変化体であった。

5) 排出トランスポーター

in vitro においてアファチニブは ABCB1 (P-gp)、ABCG2 (BCRP) の基質であることが示唆されている。一般に ABCB1 には 1236C>T、2677G>T/A、3435C>T などの遺伝子多型が存在し、T の allele を有する場合には排泄能力が低下することが知られている。またこれらの遺伝子多型の頻度には人種差があることが知られている^{10,11}。

2.3. 試験デザイン

2.3.1. 本試験の治療レジメン

アファチニブ 30 mg を 1 日 1 回(朝食前空腹時)に連日経口投与

2.3.2. 試験デザイン

多施設共同単アーム第Ⅱ相試験 / 非盲検薬物動態・薬理遺伝学試験

2.3.3. エンドポイント

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発現との相関を解析する。
 - ② 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) の遺伝子多型と、血漿中濃度および有害事象発現との相関を解析する。

2.3.4. 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

ただし、6ヶ月以内の登録延長は、プロトコル改訂手続きを不要とする。

2.3.5. 予定登録症例数の設定根拠

75 歳以上の EGFR 遺伝子変異陽性進行 NSCLC を対象とした、日本国内でのゲフィチニブ単剤第Ⅱ相試験において、奏効割合 74%と報告されている²。本試験においては、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.10$ 、閾値奏効割合を 50%、期待奏効割合を 75%とした。その際の必要症例数は 32 症例であり、10%のデータ欠損を考慮し、予定登録症例は 35 症例とした。

2.3.6. 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。

2.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.4.1. 予想される利益の予約

アファチニブは日常保険診療として行われる治療法である。試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われる。日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はない。

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

被験者個人に対する福利はほとんどないが、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遺伝子多型を解析することにより、重篤な有害事象を回避する患者の個別化因子に基づいた治療計画に貢献できる可能性がある。

2.4.3. 予測される不利益の要約

- 1) 高齢者におけるデータは少ないものの、アファチニブの投与は添付文書に沿った形で行われるため、毒性に関しては既知の有害事象を大きく逸脱することは稀であると考えられる。
- 2) 薬物血中濃度測定と遺伝子解析検体に要する採血量は合計 13 mL 程度であり、身体への影響は乏しいと考えられる。

2.5. 本試験の意義

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40mg/日から1段階（30mg/日）もしくは2段階（20mg/日）の減量が必要であった。しかし20mg/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。

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。日本の肺がん患者の高齢化は進み続けており、75歳以上の患者に対する臨床試験の必要性は今後増すことが予想される。肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編 2014年版）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NSCLC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（グレードA）。LUX-Lung3試験においてはアファチニブが投与された患者の年齢中央値は65.5歳（範囲37-76歳）であり、75歳以上の日本人患者の詳細なデータは存在しない。

以上より、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30mg/日からの投与が妥当と考えた。アファチニブ30mg/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。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。

3. 本試験で用いる規準・定義

病期分類は UICC による TNM 分類第 7 版に従う。組織分類については、肺癌取扱い規約第 7 版中の WHO 分類 2004 版に従う。

病期分類規準 (UICC-TNM 第 7 版)

T-原発腫瘍

- TX 原発腫瘍の存在が判定できない、あるいは、喀痰または気管支洗浄液細胞診でのみ陽性で画像診断や気管支鏡では観察できない
- T0 原発腫瘍を認めない
- Tis 上皮内癌 (carcinoma in situ)
- T1 腫瘍最大径 \leq 3 cm、肺か臓側胸膜に覆われている、葉気管支より中枢への浸潤が気管支鏡上なし (すなわち主気管支に及んでいない)
- T1a 腫瘍最大径 \leq 2 cm
- T1b 腫瘍最大径 $>$ 2 cm でかつ \leq 3 cm
- T2 腫瘍最大径 $>$ 3 cm でかつ \leq 7 cm、または腫瘍最大径 \leq 3 cm でも以下のいずれかであるもの (T2a)
- 主気管支に浸潤が及ぶが気管分岐部より \geq 2 cm 離れている
 - 臓側胸膜に浸潤
 - 肺門まで連続する無気肺か閉塞性肺炎があるが一側肺全体には及んでいない
- T2a 腫瘍最大径 $>$ 3 cm でかつ \leq 5 cm、あるいは \leq 3 cm で胸膜浸潤あり (PL1、PL2、葉間の場合は PL3)
- T2b 腫瘍最大径 $>$ 5 cm でかつ \leq 7 cm
- T3 最大径 $>$ 7 cm の腫瘍
- 胸壁 (superior sulcus tumor を含む)、横隔膜、縦隔胸膜、壁側心膜のいずれかに直接浸潤；
- 分岐部より 2 cm 未満の主気管支に及ぶが、分岐部には及ばない；
- 一側肺に及ぶ無気肺や閉塞性肺炎；同一葉内の不連続な副腫瘍結節
- T4 大きさを問わず縦隔、心臓、大血管、気管、反回神経、食道、椎体、気管分岐部への浸潤、あるいは同側の異なった肺葉内の副腫瘍結節

N-所属リンパ節

- NX 所属リンパ節評価不能
- NO 所属リンパ節転移なし
- N1 同側の気管支周囲かつ/または同側肺門、肺内リンパ節転移への転移で原発腫瘍の直接

浸潤を含める

N2 同側縦隔かつ/または気管分岐部リンパ節転移への転移

N3 対側縦隔、対側肺門、同側あるいは対側の前斜角筋、鎖骨上窩リンパ節への転移

M-遠隔転移

MX 遠隔転移が判定できない

MO 遠隔転移なし

M1 遠隔転移がある。ただし、(同側あるいは対側の) 他肺葉に存在する腫瘍結節も含まれる

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 他臓器への遠隔転移がある

病期分類

潜伏癌	TX	NO	MO
0期	Tis	NO	MO
IA期	T1aまたはT1b	NO	MO
IB期	T2a	NO	MO
IIA期	T1aまたはT1b	N1	MO
	T2a	N1	MO
	T2b	NO	MO
IIB期	T2b	N1	MO
	T3	NO	MO
IIIA期	T1aまたはT1b	N2	MO
	T2aまたはT2b	N2	MO
	T3	N1	MO
	T3	N2	MO
	T4	NO	MO
	T4	N1	MO
IIIB期	AnyT	N3	MO
	T4	N2	MO
IV期	AnyT	AnyN	M1

4. 患者登録規準

適格規準のすべてを満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を適格とする。

4.1. 適格規準（組み入れ規準）

- 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 未使用の患者で全身化学療法の既往がない
 - ・ 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

4.2. 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

5. 症例の登録方法

5.1. 登録前

各施設の責任者またはコーディネーターは、試験実施計画書および説明同意文書が施設審査機関で承認されたことを示す文書のコピーまたは PDF ファイル化したものを研究事務局に郵送またはメールにて連絡する。

5.2. 登録の手順

- 1) 担当医は、対象患者が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ことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、研究事務局に電話連絡または登録適格性確認票を FAX またはメールにて送信する。
- 2) 電話登録の場合、登録後 3 日以内に登録適格性確認票を研究事務局へ送付する。
- 3) 登録された時点で研究事務局により個人情報を含まない症例登録番号が付記される。その後、検体および試料は符号化された症例登録番号のみで取り扱われる。（「8.1. 検体の匿名化」参照）

登録先：北海道大学病院 内科 I 研究事務局：水柿秀紀 住所：〒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 受付時間：月～金 9:00-17:00

5.3. 登録に関する注意事項

- 1) プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 「症例適格性確認書」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) 登録されると「登録結果確認書」が研究事務局から担当医に送付されるので保管すること。
- 4) 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、一度登録された患者は登録取り消し（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。
- 5) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡すること。

6. 治療計画と治療変更規準

患者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(「12.4.プロトコル逸脱・違反」参照)。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。

6.1. 治療計画

登録後 14 日以内にプロトコル治療を開始する(祝祭日による遅延は許容する)。なんらかの理由で開始が 14 日以降になった場合はその理由を治療状況報告用紙に記載すること。臨床検査値などの悪化にて治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として、治療状況報告用紙に詳細を記載する。

6.1.1. 薬物療法

- 1) 本試験で用いる抗悪性腫瘍薬と用量
アファチニブ(ジオトリフ[®]) : Boehringer Ingelheim 社 1 カプセル 30 mg
- 2) 治療スケジュール
 - ① 1 日 1 回(朝食前空腹時)に連日経口投与する
 - ・ 食事の 1 時間前から食後 3 時間までの間の服用は避ける
 - ② 28 日を 1 サイクルとして投与する
 - ③ 試験期間終了後は実地医療として適切な治療を行う。
 - ・ Beyond PD は許容する(10.1. 効果判定の規準を参照)

6.2. プロトコール治療完了、中止規準、後治療

6.2.1. プロトコール治療完了規準

本試験では、中止規準に該当しなければプロトコール治療は継続され、プロトコール治療完了はないため、プロコール中止規準（6.2.2）のみ規定する。

6.2.2. プロトコール中止規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。後治療は規定しない。

- 1) プロトコール治療無効と判断
 - ・ 治療開始後に原病の増悪が認められた場合
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続出来ない場合
 - ① 3回目の減量が必要となった場合
 - ② 肺臓炎が発症した場合
 - ③ その他、担当医が継続不可と判断する有害事象が発生した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・ 有害事象との関連が否定出来ない場合はこの分類を用いる
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・ 登録後、プロトコール治療開始前の患者拒否の場合
 - ・ プロトコール治療中の本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合
- 5) プロトコール治療中の死亡
 - ・ 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 6) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった）、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコール治療中止は、6.2.2.5) の場合死亡日、それ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.2.3. 後治療

- 1) 本プロコールにおいて後治療は規定しない
- 2) Beyond PD は許容する(10.1. 効果判定の規準を参照)
- 3) 追跡期間内に使用した薬剤に関しては CRF に記載する

6.3. 治療変更（減量）規準

担当医は治療継続または休薬、減量、再開に関して、有害事象の症状、重症度等に応じた以下の規準と最新の薬剤添付文書を参照すること。

6.3.1. 治療変更規準

6.3.1.1. アファチニブの用量レベル

薬剤	用量レベル	用量・用法
アファチニブ	レベル 0	30 mg/day
	レベル -1	20 mg/day
	レベル -2	20 mg を隔日内服

6.3.1.2. サイクル開始規準

28日を1サイクルとする

- | | |
|--------------------|----------------------------|
| ① PS | 0-2 |
| ② 体温（腋窩温を用いる） | 38℃未満 |
| ③ 好中球数 | 1,500/mm ³ 以上 |
| ④ 血小板数 | 100,000/mm ³ 以上 |
| ⑤ 総ビリルビン | 2.0 mg/dL 以下 |
| ⑥ AST (GOT) | 100 IU/L 以下 |
| ⑦ ALT (GPT) | 100 IU/L 以下 |
| ⑧ 血清クレアチニン | 1.5 mg/dL 以下 |
| ⑨ SpO ₂ | 90% (room air) 以上 |
| ⑩ 肺臓炎 | Grade 0 |

6.3.1.3. 減量規準

有害事象のグレード ¹⁾	休薬および減量規準
グレード 1 または 2	同一投与量を継続
グレード 2 で症状が持続的又は容認出来ない場合 ²⁾ 、またはグレード 3	症状がグレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復後 6.3.1.1. に準じ 1 レベル減量し再開する ³⁾ 。
全グレードの肺臓炎	プロトコール治療中止

1) グレードは NCI-CTCAE 4.0 版による。

2) 48 時間を超える下痢又は 7 日間を超える皮膚障害など、また主治医が休薬および減量を必要と判断した場合。

3) 一旦減量した後は、増量を行わない。

6.4. 併用薬・支持療法

1) 本試験においては、併用薬に対する制限を設けませんが、CRFに記載が必要である。

2) 原疾患、抗悪性腫瘍療法に対する支持療法は必要に応じて行う。

7. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

7.1. 登録前評価項目

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）

HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体

7.1.2. 登録前 28 日以内に行う検査

病期診断のための検査

- 1) 脳造影 MRI または脳造影 CT（スライス厚 5 mm 以下）
- 2) 胸腹部造影 CT（スライス厚 5 mm 以下）
- 3) 骨シンチグラム（PET で代用可能）

造影剤アレルギーや腎障害などで造影剤が使用できない場合には単純 MRI もしくは単純 CT を許容する

その他

安静時 12 誘導心電図

7.1.3. 登録前 14 日以内に行う検査

1) 患者背景

- ① 生年月日、登録時年齢
- ② 性別
- ③ PS (ECOG)
- ④ 身長、体重
- ⑤ 喫煙歴（喫煙年数、1 日平均本数）
- ⑥ 特記すべき既往歴（がんの既往がある場合は、最終治療日と治療内容）
- ⑦ 特記すべき合併症（担当医が試験の評価に影響を与えうると判断したもの）

2) 腫瘍所見（登録時）

- ① 組織型
- ② 病期（TNM 分類、UICC 分類第 7 版）
 - ・ 術後再発症例は登録時の病期を記載する
- ③ EGFR 遺伝子変異（exon19 欠失変異、exon21 点突然変異）
 - ・ 検査法については規定しないが記載すること

3) 原疾患治療歴

- ① 放射線照射歴の有無：部位・総線量・照射期間
- ② 手術の有無：術式・術後病期・術日
- ③ 術後化学療法の有無：抗がん剤名、投与開始日および終了日、総投与コース

4) 身体所見

- ① 全身状態：PS (ECOG)
- ② 自覚所見 (CTCAE ver. 4.0 日本語訳 JCOG 版)
 - ・ 全身症状：酸素飽和度 (SpO₂)
 - ・ 臨床症状：全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、皮疹、浮腫、肝機能障害、末梢神経障害、間質性肺疾患など

5) 臨床検査

- ① 血算：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- ② 生化学：T-Bil、AST、ALT、Cr、ALP、TP、Alb、CK
- ③ 腫瘍マーカー(必須ではない)

6) QOL 調査票

本試験参加の同意取得後に、登録時評価用の QOL 調査票に患者に記載してもらう。

「7.4. QOL 評価」を参照

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

詳細については「7.4. スディーカレンダー」を参照

検体処理等については「7.7. 薬物動態と遺伝子多型」を参照

1) 身体所見

- ① 全身状態：PS (ECOG)、体重
- ② 自覚所見 (CTCAE ver. 4.0 日本語訳 JCOG 版)
 - ・ 全身症状：酸素飽和度 (SpO₂)、体重
 - ・ 臨床症状：全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、皮疹、浮腫、肝機能障害、末梢神経障害、間質性肺疾患など

2) アファチニブの内服状況と採血時間

定常状態採血

- ① アファチニブ投与開始から 8日目以降から15日以内の定常状態での血漿中濃度(投与前トラフ値)採血を行う。
- ② 前日、当日の内服時間の確認を行う。
- ③ 外来通院患者に定常状態採血を行う際には、朝内服前に採血を行い、その後アファチニブを内服してもらう。

有害事象発現時採血

- ① アファチニブ投与開始から 12週(84日)までの期間
- ② 有害事象発症時の血漿中薬物濃度採血はレベル0(30 mg/day)のみ。
- ③ 休薬、減量、中止が必要な有害事象(Gradeによらず)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。定常状態である必要はない。
- ④ 前日、当日の内服時間の確認を行う。

3) 併用薬

採血日に併用している薬を記載する

4) 臨床検査

- ① 血算：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- ② 生化学：T-Bil、AST、ALT、Cr、ALP、TP、Alb、CK

7.3. 治療期間中の評価項目

28日を1サイクルとして評価を行う

1) 身体所見（サイクル毎に1回）

- ① 全身状態：PS（ECOG）
- ② 自覚所見（NCI-CTCAE ver. 4.0 日本語訳 JCOG 版）
 - ・ 全身症状：酸素飽和度（SpO₂）、体重
 - ・ 臨床症状：全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、皮疹、浮腫、肝機能障害、末梢神経障害、間質性肺疾患など

2) 臨床検査（サイクル毎に1回）

- ① 血算：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- ② 生化学：T-Bil、AST、ALT、Cr、ALP、TP、Alb、CK

3) 画像検査

- ① 胸部X線写真
サイクル毎（Day1 ± 1週間）に1回行う
- ② 胸腹部CT、頭部MRIまたはCT
「7.3.1. 有効性評価項目」を参照

4) QOL 調査

「7.3.2. QOL 評価」を参照

7.3.1. 有効性評価項目

- 1) 治療効果判定のための画像検査は、投与開始日を起算日とする。
- 2) 治療開始後6か月（24週）後までは、1サイクル28日（4週）とし、2サイクル（8週）終了毎（-1週から+1週）に行う（計3回）。
- 3) 治療開始後6か月（24週）以後は、3サイクル（12週）終了毎（-1週から+1週）に行う。
- 4) 総合効果がCRもしくはPRであった場合には、その4週後以降に必ず再評価によって、その規準を再び満たすことを確認する。
- 5) 検査項目
 - ① 胸腹部CT
 - ② 頭部MRIまたはCT（登録前検査で標的病変が認められた場合のみ）
 - ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。
 - ③ 腫瘍マーカー
 - 必須ではない
 - 腫瘍マーカーの増悪のみをもってPDと判定することはしない。

- ④ 骨や脳など胸腹部 CT の撮像範囲に含まれない非標的病変については、症状が出現した場合や新病変が疑われる場合に適宜、頭部 CT、MRI、骨シンチ、PET 検査を実施することとし 8 週毎（開始後 6 か月（24 週）経過後は 12 週毎）の検査は必須とはしない。

7.3.2. Quality of Life (QOL) 評価¹²

1) 評価実施時期と評価対象

評価は 4 回、以下の 4 時点で行う。

- ① 登録時：本試験参加の同意取得後に、全ての患者に行う
- ② 治療開始 4 週間後
- ③ 治療開始 8 週間後
- ④ 治療開始 12 週間後
 - ・ 外来受診日に患者に直接記載してもらう。
 - ・ 記載日は-1 週から+1 週を許容する。
 - ・ 本試験実施施設から登録され、調査時点で生存している参加患者は、患者本人または患者家族が調査を拒否しないかぎり、すべてを QOL 調査の対象とする。

2) 調査項目：FACT-L（第 4 版）の計 7 項目を使用する。

FACT-L の 7 項目

- ① 息切れする
- ② 体重が減っている
- ③ 思考がはっきりしている
- ④ 咳が出る
- ⑤ 健康な食欲がある
- ⑥ 胸が締め付けられる感じがする
- ⑦ 呼吸は楽である

計算方法（Cella らによる）

- ① 上記 7 項目を合計する。
- ② 回答されていない項目は計算から除外する。
- ③ 7 項目の合計に 7 を乗じた後、回答された項目数で除することにより、合計点数を求める。

7.4. スタディーカレンダー

項目	登録前	1 コース目		2 コース目以降	重篤な有害事象発現時	治療終了時
		Day1	Day8 以降	サイクル毎に1回		
同意取得・患者背景	○					
身体所見 (有害事象を含む)	○	○	○	○	○	○
画像 所見	胸部X線	○		○		○
	CT、MRI、骨シンチ	○		7.3.1.参照		○
臨床検査 ^a	○		○	○	○	○
薬物動態解採血			○		○	
遺伝子検体採血		○ (1 回のみ)				
QOL 調査	○	○ (Day28)		○ (Day28)		
併用薬服用状況	○		○		○	
アファチニブ服用状況			○		○	

(注) 臨床検査採血を施行する日の朝は、アファチニブを内服していない状況で採血検査を施行する。臨床検査で重篤な有害事象発現時を認めた際は、速やかに薬物動態採血を施行する。アファチニブ内服は臨床検査で重篤な有害事象が無いことを確認後に内服すること。

・薬物動態解析用採血ポイント

1 回の採血は 4 mL

1) 定常状態（投与 8 日目以降から 15 日以内）：内服前

(例) 入院の場合は投与 8 日目以降から 15 日以内でアファチニブ内服前の早朝採血時に施行。また外来の場合はアファチニブを内服せずに午前中などに受診して採血を行い、速やかに処理を行う。採血後にアファチニブを内服することとする。

2) 重篤な副作用発現時（投与開始から 12 週 [84 日] まで）：最終内服より 48 時間以内

(注 1) ここでいう重篤な副作用とは、「休薬、減量、中止が必要な有害事象(Grade によらず)」と定義される（判断に困る場合には事務局に照会のこと）。定義された重篤な副作用の発現によく留意して、発現時の最終内服から必ず 48 時間以内に採血を施行して処理することとする。なおこのときに、その採血時間は問わない。

(注 2) 重篤な有害事象発現時の薬物動態採血は投与開始から 12 週（84 日）までであるが、有害事象の評価は継続する。

・遺伝子採血ポイント

1 回の採血は 5 mL (1 回のみ)

(注) 遺伝子多型用の採血については、特に詳細な施行時期の指定はない。ただし同意取得後の早期に、あるいは投与 8 日目以降（定常状態）の採血時など比較的早期に施行しておくことが理想的である。

7.5. 治療終了または中止時の報告

担当医師は試験期間終了または投与中止時には、その後 4 週間以内に「治療状況報告書」に必要事項を漏れなく記載し、研究事務局に送付する。

7.6. 追跡調査

プロコール治療中止後は全例に対し下記調査を行う

- 1) 後治療の有無と内容（薬剤名、治療開始日、治療終了日）
- 2) 死亡日または最終生存確認日
 - 死亡例では死因
- 3) 画像検査

原疾患の増悪（PD）以外の理由でプロコール治療を中止した症例は、増悪の有無（増悪日、部位）を 12 週毎に評価する（-1 週から+1 週）。