



West Japan Oncology Group
西日本がん研究機構

WJOG15421L

進行・再発非小細胞肺癌のバイオマーカー検査と標的治療に関する
実態調査プロジェクト

A project to investigate the actual status of biomarker testing in unresectable advanced
or recurrent non-small cell lung cancer.

試験名：REVEAL trial

【西日本がん研究機構 (WJOG)理事長】

中川 和彦 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

【グループ代表者】

山本 信之 和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科

【study director】

藤本 淳也 MD Anderson Cancer Center, Translational Molecular Pathology

釘持 広知 静岡がんセンター 呼吸器内科

【研究代表者】

高濱 隆幸

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

TEL : 072-366-0221 Fax : 072-360-5000

E-mail : takahama_t@med.kindai.ac.jp

【研究事務局】

阪本 智宏

鳥取大学医学部附属病院呼吸器内科・膠原病内科

〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1

Tel : 0859-38-6537 Fax : 0859-38-6539

E-mail : t-sakamoto@tottori-u.ac.jp

松原 太一

北九州市立医療センター呼吸器外科

〒802-8561 福岡県北九州市小倉北区馬借 2-1-1

Tel : 093-541-1831 Fax : 093-533-8693

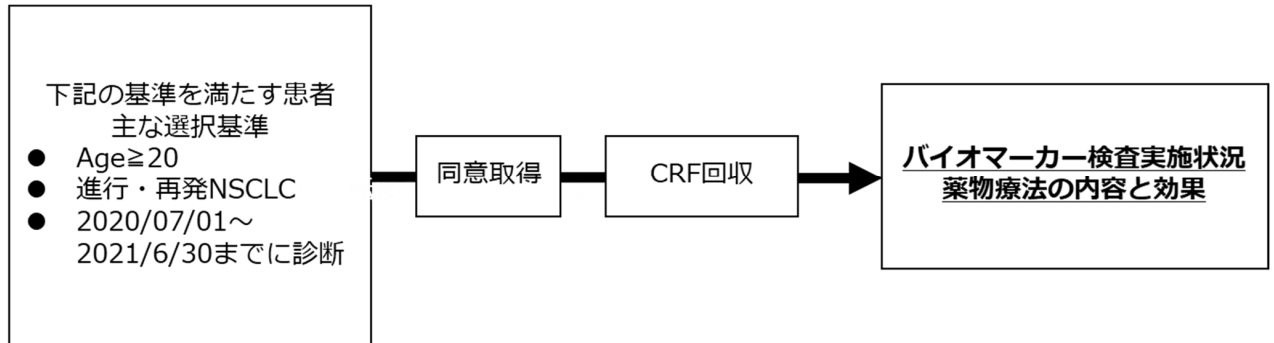
E-mail : t_matsu@med.kyushu-u.ac.jp

2021年11月16日作成 実施計画書 (ver.1.10) (実施計画書改訂履歴は最終頁に記載)

UMIN ID : UMIN000046079

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

進行・再発非小細胞肺癌のバイオマーカー検査の実施状況と各種標的治療薬、免疫チェックポイント阻害剤、化学療法の治療効果に関するデータを収集し、実態を調査すること。

- ・ 検討項目：
 - ・ 進行・再発非小細胞肺癌 初回治療前のバイオマーカー検査実施状況の調査
 - ・ 各バイオマーカーに基づいて各標的治療が投与された患者の割合
 - ・ 奏効割合（3レジメンまで）
 - ・ 治療成功期間（3レジメンまで）
 - ・ 全生存期間
 - ・ 二次治療への移行割合

0.3. 対象の選択

以下のすべての条件を満たすものとする。

- ・ 2020年7月1日～2021年6月30日の期間に、進行・再発NSCLC(CRT後再発を含む)の診断を受けている。
- ・ 登録前に研究内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている。ただし、死亡症例および他院に転院した症例については参加施設ホームページ、WJOGホームページ、掲示板等のいずれかにて研究内容を公開しオプトアウトの形式を採用する。
- ・ 同意取得時または死亡・転院時の年齢が20歳以上である。
- ・ 電子カルテのデータが利用可能な症例

0.4. 予定登録数と予定研究期間

予定登録数：1500 例

予定登録期間：2022 年 1 月 4 日～2022 年 5 月 31 日

予定追跡期間：2024 年 12 月 31 日まで

予定解析期間：最終症例登録日から追跡期間終了後 1 年間

予定研究期間：2022 年 1 月 4 日～2025 年 12 月 31 日

0.5. 連絡先

研究内容に関する連絡先

研究事務局

阪本 智宏

鳥取大学医学部附属病院呼吸器内科・膠原病内科

〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1

Tel：0859-38-6537 Fax：0859-38-6539

E-mail：t-sakamoto@tottori-u.ac.jp

松原 太一

北九州市立医療センター呼吸器外科

〒802-8561 福岡県北九州市小倉北区馬借 2-1-1

Tel：093-541-1831 Fax：093-533-8693

E-mail：t_matsu@med.kyushu-u.ac.jp

登録に関する連絡先と受付時間

WJOG データセンター

Tel：06-6633-7400 Fax：06-6633-7405

E-mail：datacenter@wjog.jp

受付時間：月～金 9 時～17 時（祝祭日，年末年始 12/29-1/3 を除く）

0.6. 研究運営費用

本試験は武田薬品工業株式会社からの援助資金により運営される。

【 目 次 】

0. 概要	- 1 -
0.1. シェーマ	- 1 -
0.2. 目的	- 1 -
0.3. 対象の選択	- 1 -
0.4. 予定登録数と予定研究期間	- 2 -
0.5. 連絡先	- 2 -
0.6. 研究運営費用	- 2 -
1. 目的/検討項目	- 6 -
2. 背景と研究計画の根拠	- 6 -
2.1. 背景	- 6 -
2.2. 研究デザイン	- 7 -
2.2.1. 本研究の臨床的仮説とデザイン設定	- 7 -
2.2.2. 登録数設定根拠	- 8 -
2.3. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約	- 9 -
2.4. 予定登録数と研究期間	- 9 -
3. 本研究で用いる基準および定義	- 9 -
3.1. 期間の定義	- 9 -
3.2. 病理診断の定義	- 9 -
3.3. 病期分類の定義	- 9 -
3.4. 進行および再発の定義	- 9 -
3.5. バイオマーカー検査の評価	- 9 -
3.6. 有効性の評価	- 10 -
3.6.1. 腫瘍縮小効果判定	- 10 -
3.6.2. 標的病変の判定方法	- 10 -
3.6.3. 非標的病変の判定方法	- 10 -
3.6.4. 新病変の出現	- 10 -
3.6.5. 総合効果	- 10 -
3.6.6. 最良総合効果	- 11 -
3.6.7. 奏効割合	- 11 -
3.6.8. 全生存期間	- 11 -
3.6.9. 治療成功期間	- 11 -
4. 研究参加申込み	- 11 -
4.1. WJOG 施設登録	- 11 -
4.2. 参加申し込みと必要書類提出	- 11 -
5. 患者の選択	- 12 -

5.1.	適格基準	- 12 -
5.2.	除外基準	- 12 -
6.	症例登録	- 12 -
6.1.	登録手順	- 12 -
6.2.	登録に関する連絡先	- 13 -
6.3.	登録の完了	- 13 -
6.4.	注意事項	- 13 -
7.	臨床情報・調査項目	- 13 -
8.	データ収集・報告	- 17 -
8.1.	登録番号	- 17 -
8.2.	症例報告書	- 17 -
8.2.1.	症例報告書の記載	- 17 -
8.2.2.	症例報告書の回収方法	- 17 -
9.	統計的事項	- 17 -
9.1.	解析対象集団	- 18 -
9.2.	欠落、不採用および異常データの取り扱い	- 18 -
9.3.	統計解析時期	- 18 -
9.4.	統計解析手法	- 18 -
9.4.1.	患者背景	- 18 -
9.4.2.	主解析と判断基準	- 18 -
9.4.3.	副次的解析	- 19 -
9.4.4.	サブグループ解析	- 19 -
9.5.	目標症例数および設定根拠	- 19 -
10.	倫理的事項	- 20 -
10.1.	患者のプライバシーの保護	- 20 -
10.2.	同意の取得	- 20 -
10.3.	同意の撤回	- 20 -
10.4.	患者およびその関係者からの相談に対する対応	- 21 -
10.5.	施設審査機関の承認	- 21 -
10.6.	患者の健康被害に対する責任および補償	- 21 -
11.	研究の品質管理および品質保証	- 21 -
11.1.	モニタリング	- 21 -
11.2.	監査	- 21 -
11.3.	データの品質管理	- 22 -
11.4.	データの品質保証	- 22 -
11.5.	データの取扱いおよび記録の保存	- 22 -

11.5.1.	症例報告書およびデータの取扱い.....	- 22 -
11.5.2.	記録の保存.....	- 22 -
12.	研究実施に関する変更、中止ならびに終了.....	- 22 -
12.1.	研究実施計画書の改訂.....	- 22 -
12.2.	メモランダム.....	- 23 -
12.3.	研究実施計画からの逸脱等.....	- 23 -
12.4.	研究実施中止および中断.....	- 23 -
13.	研究終了とその報告.....	- 23 -
14.	研究の費用負担.....	- 24 -
14.1.	研究運営費用.....	- 24 -
15.	利益相反（Conflict of Interest：COI）に関する事項.....	- 24 -
16.	研究結果の公表と成果の帰属.....	- 24 -
16.1.	結果の公表.....	- 24 -
16.2.	総括報告.....	- 24 -
16.3.	知的財産権.....	- 24 -
16.4.	データの二次利用.....	- 25 -
16.5.	データの提供.....	- 25 -
17.	研究計画の事前登録.....	- 25 -
18.	研究実施体制.....	- 25 -
18.1.	研究運営機関.....	- 25 -
18.2.	共同研究責任者.....	- 25 -
18.3.	研究代表者.....	- 26 -
18.4.	研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）.....	- 26 -
18.5.	共同研究者（統計解析担当）.....	- 26 -
18.6.	プロトコール評価責任者.....	- 26 -
18.7.	登録および問合せ先.....	- 26 -
18.8.	施設監査責任者.....	- 27 -
18.9.	統計解析責任者.....	- 27 -
18.10.	倫理審査責任者.....	- 27 -
18.11.	実施施設および施設研究責任者名.....	- 27 -
19.	文献.....	- 27 -
20.	実施計画書改訂履歴.....	- 28 -

1. 目的/検討項目

進行・再発非小細胞肺癌のバイオマーカー検査の実施状況と各種標的治療薬、免疫チェックポイント阻害剤、化学療法の治療効果に関するデータを収集し、実態を調査すること。

検討項目：

- ・ 進行・再発非小細胞肺癌初回治療前のバイオマーカー検査実施状況の調査
- ・ 各バイオマーカーに基づいて各標的治療が投与された患者の割合
- ・ 奏効割合（3レジメンまで）
- ・ 治療成功期間（3レジメンまで）
- ・ 全生存期間
- ・ 二次治療への移行割合

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 背景

2019年にオンコマイン Dx Target Test が保険償還されるようになり、肺癌の診療は単一遺伝子検査から網羅的な遺伝子解析を行うことが可能となった。また、新規の分子標的治療薬も複数登場し、すべての肺癌患者が個別化医療を受けられる体制が出来上がり、バイオマーカー検査を実施する重要性は高まっている。オンコマイン Dx Target Test の実際の実施率は全体の3割程度にとどまるとされていたが¹⁾、その実施率は上昇傾向にあり、近年では5割程度まで向上している²⁾。しかしながら、個別化医療を受けるべき患者が個別化医療を受けていない事態が起こっている可能性があり、この unmet medical needs を解決するためには、複数のステップを経る必要があると考えている。

まず、本研究によって、WJOG 施設における進行・再発非小細胞肺癌のバイオマーカー診断や治療方針決定がどのようになされているのか、バイオマーカー検査と分子標的治療実施の実態を調査する。次に個別化医療を受けられた集団とそれ以外の集団との間で認められる差異を詳細に検討することで、個別化医療が進まない原因について詳細に検討し、課題を抽出する。最終的に、保険請求制度の運用改善や、臨床現場におけるバイオマーカー診断、ゲノム医療を推進させるための世論の喚起を期待し、患者及び主治医が診療を進める際のサポートが可能となるデータづくりを目指す。具体的には本研究を通じて、適切なタイミングでバイオマーカー検査が受けられていないことや、バイオマーカー検査は受けられていても

適切なタイミングで標的治療が受けられていないことが患者不利益につながっていないかを可視化し、肺癌診療を行う医療者の意識向上など、コンパニオン診断薬（CDx）を実臨床で円滑に活用するための問題提起につながることを目指す。

2.2. 研究デザイン

2.2.1. 本研究の臨床的仮説とデザイン設定

進行・再発非小細胞肺癌において、検体の量的・質的不足や、turnaround time（TAT）の問題などで初回治療前にドライバー遺伝子の検索が十分に行えていない症例が一定数存在することは、過去の研究からも指摘されている³⁾。一方で、in houseでの検査や、新薬開発を目的とした遺伝子解析研究など、体外診断用医薬品以外の手法を用いて遺伝子解析をしている場合もあり、施設ごとの状況に大きな違いが生じている。よって、NGS法を用いたマルチプレックス遺伝子検査であるオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システムが用いられるようになり、新たな分子標的治療薬（MET 阻害薬）が使用できるようになった後の2020年7月1日~2021年6月30日の期間にて新規診断もしくは再発と診断された非小細胞肺癌を対象としてリアルワールドでのバイオマーカー検査の実態を調査することとした。また、バイオマーカー検査を提出して陽性であった場合にも、CDxでの陽性が確認されなければ保険診療で標的治療が行えない現状があり、一定数の患者が不利益を被っている可能性が高いと予想される。過去の研究においても、ドライバー遺伝子陽性で標的治療を受けられた患者群、ドライバー遺伝子が陰性であった群、ドライバー遺伝子陽性だが標的治療を受けられなかった患者群を比較した際、生存期間は、 $> >$ であった³⁾。本研究においても、標的治療を始めとする薬物療法に関する情報を収集することで、標的治療の状況が患者予後に与える影響を解析する予定である。

本研究を通じて、適切なタイミングでバイオマーカー検査が受けられていない、あるいはバイオマーカー検査は受けられていてもCDxに関する諸問題の影響で適切なタイミングで標的治療が受けられていないことが、「生存期間の短縮」という形で患者不利益につながっていないかを可視化できる可能性がある。この結果が、肺癌診療を行う医療者の意識向上、CDxを実臨床で円滑に活用するための問題提起につながることを期待される。

一方で、非小細胞肺癌切除例において、術後再発を確認したのちのバイオマーカー検査については複数の問題点があげられる。まず一つ目は提出検体の問題である。再発時に提出する検体としては、原発巣と転移巣との遺伝子変異の不一致や再発検体と手術標本との遺伝子変異の不一致^{4,5)}が懸念されることから、再発検体の採取が望まれる。しかしながら、再発部位によっては採取が困難であり、実臨床

では切除時の検体が提出されることが多い。二つ目の問題点として切除時の検体を提出する場合に、ホルマリン固定時間や FFPE 保管期間の要素によってバイオマーカー検査が正確に測定できない場合がある。ホルマリン固定時間については、長い固定時間によって核酸の断片化や、核酸塩基の化学修飾によって核酸品質が低下するため^{6,7)}、CDxを考慮する際には48時間以内の固定が勧められている。また、FFPE 保管期間の延長によってDNA品質は経年的に低下し、NGS解析成功率も低下する可能性が指摘されている⁸⁾。そのため、術後再発時のバイオマーカー検査の成功率は検体の種類、施設間や再発時期において異なってくるのが予想される。本研究においても、術後再発例に関して 検体の種類、 検査方法、 検体処理方法、 術後再発年数の4点を調査し、それぞれの因子がバイオマーカー検査に及ぼす影響や、治療導入率を検討する予定である。またEGFR変異陽性NSCLC患者を対象としたオシメルチニブの術後補助療法を評価したADAURA試験の結果⁹⁾から、将来的に術後に迅速なバイオマーカー検査が必要となる可能性がある。現状、オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システムは1度しか保険診療で提出できない。本研究の結果によって、術後補助療法の適応判断のための将来的なバイオマーカー検査の問題提起（術後迅速な multiplex 検査提出の必要性など）にもつながる可能性もあると考える。さらに、本研究の登録症例において、組織型や薬物治療の治療効果・生存期間などの詳細な臨床情報を、切除不能・根治照射不能症例と術後再発症例で収集する。標的治療に対する治療効果及び予後について、切除不能例と術後再発例間で検討する。これらの背景・目的から、術後再発症例に対して以下の検討を提案し、解析に必要と思われる項目を収集することとした。

- 1) 術後再発症例における検体種類・検査方法・検体処理方法別での検査成功率や標的治療導入率の検討
- 2) 術後再発時期でのバイオマーカー検査成功率や標的治療導入率の検討
- 3) 標的治療に対する切除不能・根治照射不能例および CRT 後再発例と術後再発例間の治療効果および予後の検討

2.2.2. 登録数設定根拠

本研究は日常診療において肺癌診療を受けている患者を対象として、そのバイオマーカー検査や治療経過データを収集する後ろ向き観察研究であるため、仮説検定に基づくサンプル数設定は行わず、事前に各施設に行ったアンケート調査結果を鑑みて全体の必要症例数を算定することとした。

2.3. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本研究は日常診療において肺癌診療を受けている患者を対象として、そのバイオマーカー検査や治療経過を観察するものであり、治療方針への介入は行わない。よって、研究参加に伴う利益・不利益は生じない。

2.4. 予定登録数と研究期間

予定登録数：1500 例

予定登録期間：2022 年 1 月 4 日～2022 年 5 月 31 日

予定追跡期間：2024 年 12 月 31 日まで

予定解析期間：最終症例登録日から追跡期間終了後 1 年間

予定研究期間：2022 年 1 月 4 日～2025 年 12 月 31 日

3. 本研究で用いる基準および定義

3.1. 期間の定義

本研究の期間は以下に定義する。

研究期間：登録開始日から解析期間終了日まで

登録期間：登録開始日から最終登録日まで

追跡期間：2024 年 12 月 31 日まで

解析期間：2025 年 12 月 31 日まで

3.2. 病理診断の定義

WHO 分類第 4 版に基づいて判断する。

3.3. 病期分類の定義

非小細胞肺癌の初回診断時の病期分類は TNM 分類（UICC 第 8 版）を用いる。

3.4. 進行および再発の定義

進行：初回診断時において切除不能、根治照射不能であること。

再発：根治切除あるいは、根治的化学放射線療法（デュルバルマブ維持療法を含む）の途中もしくは完遂後に、病理学的あるいは臨床的に再発と判断したもの（病理学的な確定診断は問わない）。

3.5. バイオマーカー検査の評価

3.5.1. バイオマーカー検査の定義

本研究では、肺癌の遺伝子検査および PD-L1 免疫染色を総称してバイオマーカー

検査と定義する。遺伝子検査とは、EGFR、ALK、ROS1、BRAF、MET、NTRKの各種薬剤に紐づいた CDx、および CDx ではない体外診断薬、体外診断薬として承認されていない研究的手法までを包含するものとする。

3.4.2. バイオマーカー検査の実施割合の判定

本研究では、バイオマーカー検査提出の有無にかかわらず期間内の症例を登録する。全登録症例数に対してのバイオマーカー検査を実施した症例数の割合（Multiplex 検査、各 Singleplex 検査、PD-L1 免疫染色）を持って実施割合の判定を行う。

3.4.3. 検査成功率の判定

検査成功率の判定は、各バイオマーカー検査（Multiplex 検査、各 Singleplex・PD-L1 検査）を提出した症例のうち、陽性・陰性の判定が可能であった症例の割合で行う。解析不能例はバイオマーカー検査不成功例として扱う。

3.4.4. 標的治療導入率の判定

バイオマーカー検査において何らかの遺伝子変異が検出された場合、該当する変異に対する標的治療が導入された割合を持って判定を行う。その場合に、検出されたバイオマーカー検査が CDx として保険承認されているかは問わない。

3.6. 有効性の評価

3.6.1. 腫瘍縮小効果判定

腫瘍縮小効果判定の最良総合効果は、Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) version 1.1 日本語訳 JCOG 版を用いる。

3.6.2. 標的病変の判定方法

RECIST ver.1.1 に従う。PET-CT の使用を認める。

3.6.3. 非標的病変の判定方法

RECIST ver.1.1 に従う。PET-CT の使用を認める。

3.6.4. 新病変の出現

RECIST ver.1.1 に従う。

ベースラインで存在した病変がいったん消失した後に再出現した場合は、新病変としない。

3.6.5. 総合効果

標的病変と非標的病変の効果、および新病変の有無により RECIST ver.1.1 に従って判定する。

3.6.6. 最良総合効果

CR > PR > SD > PD > NE の順に「良好」とし、治療開始日から治療期間終了までの期間を通じて最も良好な総合効果を最良総合効果とする。

最良総合効果の CR、PR の判定には、4 週以上の効果持続期間による確定を必要としない。

最良総合効果の SD の判定には、各治療開始日より少なくとも 6 週以上の間隔を経た時点での測定で 1 回以上 SD の規準を満たさなければならない。

腫瘍マーカーは評価に用いない。

3.6.7. 奏効割合

測定可能病変を有する全治療例すなわち全登録例のうち、最良総合効果が CR 又は PR のうちいずれかである症例の割合とする。

3.6.8. 全生存期間

進行期症例では診断日、再発症例では再発診断日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間とする。症例報告書を記載する時点で生存している患者や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。

3.6.9. 治療成功期間

当該薬による治療開始日を起算日とし、当該薬の最終投与日又は増悪のうち早い方までの期間。増悪が報告される前に死亡もしくは転院した患者は、死亡日もしくは転院日で治療期間終了とみなす。増悪も死亡も転院もしなかった患者は、最後に画像診断を実施した日で打ち切りとする。画像診断を一度も受けず、かつ死亡もしくは転院しなかった患者は、治療開始日で打ち切りとする。

4. 研究参加申込み

4.1. WJOG 施設登録

参加する施設は、参加申し込みに先立って WJOG 施設登録を完了している必要がある。

4.2. 参加申し込みと必要書類提出

- 1) 本研究に参加を希望する施設の研究責任者は、参加申込書および研究実施計画書合意書を WJOG 宛に提出する。
- 2) 研究事務局、研究代表者、グループの責任者によって当該施設の参加の可否を

決定する。

- 3) 施設の研究責任者は、() 施設審査機関の審査に基づく施設の試験参加承認書(人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づく一括審査が不可の施設)または() 施設長の実施許可書(一括審査が可の施設)を WJOG に FAX 送信もしくは PDF を E-mail で送付する。
- 4) WJOG は施設の試験参加承認書もしくは実施許可書のコピーを研究事務局に送付する。
- 5) WJOG は参加手続き完了を確認した後、登録を受付ける。(EDC の URL およびユーザーID 等を連絡する)

5. 患者の選択

5.1. 適格基準

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 2020年7月1日～2021年6月30日の期間に、進行・再発 NSCLC(CRT 後再発を含む)の診断を受けている。
- 2) 登録前に研究内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている。ただし、死亡・転院症例については参加施設ホームページ、WJOG ホームページ、掲示板等のいずれかにて研究内容を公開しオプトアウトの形式を採用する。
- 3) 同意取得時または死亡・転院時の年齢が 20 歳以上である。
- 4) 電子カルテのデータが利用可能である。

5.2. 除外基準

特に設定しない

6. 症例登録

6.1. 登録手順

施設ごとに本試験の適格基準に照らした上で全ての候補患者を選出する。対象被験者が適格基準をすべて満たすことを確認し、各研究責任者又は試験協力者は EDC システムの登録ページに必要事項を入力し登録を行う。

登録には個人アカウントおよびパスワードが必要である。担当医師または協力者は、インターネット経由で本試験のWEB 登録システムにアクセスする。

登録はメンテナンス時を除き、24 時間受付可能である。

6.2. 登録に関する連絡先

WJOG データセンター

TEL : 06-6633-7400 FAX : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間：月～金、9時～17時（祝祭日、年末年始 12/29-1/3 を除く）

6.3. 登録の完了

登録番号が登録確認画面に表示されることをもって、登録完了とする。

6.4. 注意事項

- 1) 一度登録された患者は、登録は取消されない（データベースから抹消されない）。
- 2) 重複登録の場合には、原則として初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 3) 誤登録および重複登録が判明した場合は、速やかに WJOG に連絡する。

7. 臨床情報・調査項目

- 1) 登録時必要情報
 - a. 診断時年齢、登録時年齢（死亡・転院症例以外）
 - b. 性別
 - c. 患者識別コード（患者識別コードとは、施設が患者情報を外部に提供する際に使用している番号（符号）のことをいう。）
 - d. イニシャル（施設の規定により開示不可の場合は不要）
 - e. 同意取得日（死亡・転院症例は不要）
 - f. ECOG PS : 0,1,2,3,4（診断時のもの）
 - g. 喫煙歴（診断時とする。年数、本数）
 - h. 合併症（あり or なし、ありの場合は、「間質性肺疾患」、「併存する他の悪性腫瘍」、「治療選択に影響を与える肝疾患」、「治療選択に影響を与える腎疾患」、「自己免疫疾患」、「その他（詳細）」を入力）
 - i. 診断手法（経気管支生検 or 経気管支穿刺吸引生検 or 経皮的針生検 or 外科的生検 [試験開胸・試験胸腔鏡を含む] or 手術時のアーカイブ検体の提出 or 胸水穿刺排液 or 気管支洗浄 or 喀痰細胞診 or それ以外（詳細）診断手法が複数ある場合はバイオマーカー検査に提出した検体採取法を選択する）
 - j. 診断時の生検臓器（原発巣、転移巣、リンパ節、胸水、血液、その他（詳細））

- k. 確定診断日（術後または CRT 後再発例は再発診断日）
 - l. 組織型(腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、大細胞癌、肉腫様癌、小細胞癌以外の神経内分泌腫瘍、分類不能な非小細胞肺癌、その他（詳細））
 - m. 診断時の TNM 分類、病期（再発例は初回診断時）
 - n. 術後再発（あり or なし、ありの場合は手術に関する詳細：日付、術式、リンパ節郭清の有無、再発形式 [局所 or 遠隔]）
 - o. 根治的化学放射線療法(CRT)後再発（あり or なし、ありの場合は詳細：CRT 開始日、CRT レジメン、Durvalumab 投与あり or なし、再発形式 [局所 or 遠隔]）
- 2) バイオマーカー検査の情報
- 同一検査を複数回施行している場合は、初回のみデータ収集する。
- (Multiplex 検査)
- a. multiplex 検査の実施（あり or なし、ありの場合は「オンコマイン」か「オンコマイン以外の方法」かを入力）
 - b. 提出検体の詳細(検査提出日、検査結果報告日、初回診断時の検体と同一検体 or (術後再発症例の場合は)手術時のアーカイブ検体 or 別検体、別検体の場合は診断手法、生検臓器)
 - c. DNA 解析不能(あり or なし)
 - d. RNA 解析不能(あり or なし)
 - e. 46 遺伝子検査(あり or なし)
 - f. 陽性となった遺伝子異常(あり or なし、ありの場合は「EGFR(陽性の場合には 19del、L858R、exon20 挿入変異、T790M、その他を入力)、ALK、ROS1、BRAF、MET、NTRK、RET、KRAS G12C、ERBB2、その他(自由記載)」)
- (Singleplex EGFR 検査)
- a. cobas(あり or なし、ありの場合は陽性（陽性の場合には 19del、L858R、exon20 挿入変異、T790M、その他、を入力）、陰性、解析不能)
 - b. 提出検体の詳細(検査提出日、検査結果報告日、診断時の検体と同一検体 or (再発症例の場合は)手術時のアーカイブ検体 or 別検体 or 血液、別検体の場合は詳細)
 - c. theascreen(あり or なし、ありの場合は陽性（陽性の場合には 19del、L858R、exon20 挿入変異、T790M、その他、を入力）、陰性、解析不能)
 - d. その他の single 検査(あり or なし、ありの場合は陽性（陽性の場合には 19del、L858R、exon20 挿入変異、T790M、その他、を入力）、陰性、解析不能)、検査手法の詳細を記載

(Singleplex ALK 検査)

- a. ALK 検査 (あり or なし)
- b. 提出検体の詳細(検査提出日、検査結果報告日、診断時の検体と同一検体 or (再発症例の場合は)手術時のアーカイブ検体 or 別検体、別検体の場合は詳細)
- c. IHC(あり or なし、ありの場合は結果)
- d. FISH(あり or なし、ありの場合は結果)
- e. RT-PCR(あり or なし、ありの場合は結果)

(Singleplex ROS1 検査)

- a. ROS1 検査 (あり or なし)
- b. 提出検体の詳細(検査提出日、検査結果報告日、診断時の検体と同一検体 or (再発症例の場合は)手術時のアーカイブ検体 or 別検体、別検体の場合は詳細)
- c. RT-PCR(あり or なし、ありの場合は結果)
- d. IHC (あり or なし、ありの場合は結果)

(Singleplex BRAF 検査)

- a. BRAF 検査 (あり or なし)
- b. 提出検体の詳細(検査提出日、検査結果報告日、診断時の検体と同一検体 or (再発症例の場合は)手術時のアーカイブ検体 or 別検体、別検体の場合は詳細)
- c. single 検査としての ODx TT(あり or なし、ありの場合は結果)
- d. IHC(あり or なし、ありの場合は結果)

(Singleplex MET 検査)

- a. MET 検査 (あり or なし)
- b. 提出検体の詳細(検査提出日、検査結果報告日、診断時の検体と同一検体 or (再発症例の場合は)手術時のアーカイブ検体 or 別検体、別検体の場合は詳細)
- c. Archer(あり or なし、ありの場合は結果)
- d. F1CDx(あり or なし、ありの場合は結果)

(PD-L1 検査)

- a. PD-L1 検査 (あり or なし)
- b. 提出検体の詳細(検査提出日、検査結果報告日、診断時の検体と同一検体

- or (再発症例の場合は)手術時のアーカイブ検体 or 別検体、別検体の場合は詳細)
- c. 抗体(22C3 and/or SP-142 and/or 28-8)
 - d. PD-L1 検査結果 (<1%、1-49%、50%、判定不能)
- 3) 術後再発のみの必須項目
- a. 施設で用いているホルマリン固定液の組成(10%中性緩衝ホルマリン液 or それ以外)
 - b. ホルマリン固定時間(6~48 時間 or それ以上 or 定まっていない)
- 4) 治療に関する情報 (他院への転院後の情報は入力不要)
- a. 薬物療法 (根治的化学放射線治療および術後補助化学療法は含まない。あり or なし or 不明)
 - b. 遺伝子異常に対するの標的治療(あり or なし、ありの場合は治療の詳細)
 - c. 薬物療法のレジメン数(根治的化学放射線治療および術後化学療法は含まず、維持療法は元の治療と同一と数える。)
 - d. 標的治療治験への参加 (あり or なし)
 - e. 薬物療法のレジメン(詳細を記載、治験参加の場合は「治験」を選択し、fの詳細情報は収集しない)
 - f. 初回投与日、最終投与日、測定可能病変の有無と有の場合は最良総合効果、増悪判定日、毒性中止の有無
- 5) 遺伝子プロファイリング検査
- a. 検査の実施 (あり or なし、ありの場合は以下入力)
 - b. 提出検体の詳細(検査提出日、検査結果報告日、診断時の検体と同一検体 or (再発症例の場合は)手術時のアーカイブ検体 or 別検体、別検体の場合は詳細)
 - c. コンパニオン診断につながる遺伝子異常(あり or なし、ありの場合は「EGFR(陽性の場合は 19del、L858R、exon20 挿入変異、T790M、その他、を入力)、ALK、ROS1、BRAF、MET、NTRK、MSI-H)
 - d. 治験治療につながる遺伝子異常(あり or なし)
- 6) 追跡調査時
- a. 最終生存確認日、(死亡の場合)死亡日、転院の場合は転院日
 - b. 死因(死亡例のみ、原疾患によるもの or 他要因(詳細)不明)
 - c. 4)の各項目について、3レジメンまでの更新情報

8. データ収集・報告

8.1. 登録番号

患者の識別には、WJOG (EDC) にて登録時に付与された登録番号を用いる。

8.2. 症例報告書

施設研究責任者および研究担当医師等は、研究実施計画書の規定に従い症例報告書として EDC に登録症例の情報を入力し送信する。症例登録時には 7. 1) 2) および 3) の項目を入力し、その後 2022 年 4 月 1 日～7 月 31 日の期間で 7. 4) および 5) の項目を入力する。さらに、2025 年 1 月 4 日～2025 年 4 月 30 日の期間で 7. 6) の項目を追加入力する。

8.2.1. 症例報告書の記載

- 1) 施設研究責任者または研究担当医師等は、EDC を使用し症例報告書を入力する。
- 2) 施設研究責任者は提出する症例報告書が正確、完全で、提出期限が適切であること、および患者の識別に登録番号を用いていることを保証する。
- 3) 症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。原資料と何らかの矛盾がある場合には、施設研究責任者又は研究担当医師等はその理由を説明する記録を作成して WJOG に提出し、その写しを保存する。
- 4) 施設研究責任者又は研究担当医師等は、症例報告書の記録に変更または修正が発生した場合、手引きに従い変更または修正を行う。変更または修正は当初の記載内容を不明瞭にするものであってはならない。

8.2.2. 症例報告書の回収方法

症例報告書の回収は、EDC による送信により行う。

9. 統計的事項

統計解析の概要を示す。

より詳細な解析方法については、別途定める統計解析計画書に記載する。

9.1. 解析対象集団

本研究は適格条件を満たした症例を対象に解析を行う。

9.2. 欠落、不採用および異常データの取り扱い

検査、観察項目の中で、検査、観察が一度もなされなかった項目については、欠測として取り扱う。欠測に対し推定値又は計算値などによるデータの補完は行わない。

9.3. 統計解析時期

まず、7. 収集項目の 1) 登録時必要情報、2) バイオマーカー検査および 3) 術後再発のみの必須項目の情報をもとにした 9.4.2 の主解析を、全症例のデータ入力完了後データクリーニング終了後に行う。その後、7. 収集項目の 4) 治療に関する情報、5) 遺伝子プロファイリング検査の入力が完了し、データクリーニングが完了し次第、9.4.3 の副次的解析を行う。追跡期間が終了した後、7. 収集項目のデータ入力およびデータクリーニングが完了し次第、最終解析を行う。

9.4. 統計解析手法

9.4.1. 患者背景

患者背景について記述的に要約する。連続データについては、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値を算出し、カテゴリカルデータについては、頻度および割合を算出する。

9.4.2. 主解析と判断基準

進行・再発 NSCLC 初回治療前のバイオマーカー検査実施状況を集計し、以下の項目に関して割合およびその 95% 信頼区間（正確法）を算出する。

マルチプレックス遺伝子検査の実施割合

各バイオマーカーの検査を行った割合

各バイオマーカー検査の成功率

各バイオマーカーの異常を検出できた患者のそれぞれの割合

術後再発におけるバイオマーカー検査成功率に対する関連因子の評価（手術日を起点とした再発までの期間、提出検体の種類、再発様式、検体採取方法、検体処理方法）

9.4.3. 副次的解析

- ・ 各バイオマーカーに基づいて各標的治療が投与された患者の割合
各種バイオマーカー検査の結果に基づいて標的治療が投与された患者の割合を推定し、その 95%信頼区間（正確法）を算出する。
- ・ 奏効割合
CR または PR と判定された患者の割合を推定し、その 95%信頼区間（正確法）を算出する。
- ・ 全生存期間、治療成功期間
Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定し、治療成功期間中央値、全生存期間中央値およびその 95%信頼区間を算出する。中央値の信頼区間の推定には Brookmeyer and Crowley の方法を用いる。
- ・ 二次治療への移行割合
一次治療を受けた患者のうち二次治療を受けた患者の割合を推定し、その 95%信頼区間（正確法）を算出する。

9.4.4. サブグループ解析

以下のサブグループについて、奏効割合、治療成功期間、全生存期間の解析を「9.4.3 副次的解析」と同様に行う。また、奏効割合については Fisher の正確検定、治療成功期間、全生存期間についてはログランク検定により群間比較を行う。

- ・ 薬物療法別
- ・ 切除不能・根治照射不能例または術後再発例
- ・ 陽性となったバイオマーカー別
- ・ 治療ライン別

9.5. 目標症例数および設定根拠

目標症例数 1500 例

[根拠]

本研究は後方視的観察研究であるため統計的仮説検定に基づいた症例数設定は行わない。事前に各施設に行ったアンケート調査結果を鑑み、またある程度の欠損データが出ることを見越したうえで、全体の必要症例数を算定した。

10. 倫理的事項

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月フォルタレザ改訂版)、および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和 3 年 3 月 23 日版)に従い本研究を実施する。

また、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。

10.1. 患者のプライバシーの保護

患者の氏名は参加施設から WJOG へ知らされることはない。

患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、性別、年齢等を用いて行われ、患者名など、第三者が患者を容易に識別できる情報が WJOG データベースに登録されることはない。

10.2. 同意の取得

研究担当医師は、患者の登録の前に、倫理審査機関の承認を得た説明文書を用いて十分な説明を行う。また、患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ための十分な時間を与える。

患者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、患者本人の自由意思による研究参加の同意を文書により取得する。

担当医師は、記名押印又は署名し、日付を記入された同意書の写しを患者に速やかに手渡す。

なお、死亡・転院症例で同意取得が困難な場合にはオプトアウト方式(参加施設ホームページ、掲示板などのいずれかにて研究内容を公開しオプトアウトの形式を採用する)で代用する。

10.3. 同意の撤回

同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、治療継続の拒否とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記 のいずれであるかを明確にし、WJOG に連絡すること。

同意撤回(下記)の場合は、以降の実施計画書に従ったフォローアップの依頼を中止する。全同意撤回(下記)の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該研究対象者のデータをデータベースから削除しその旨を記録する。

同意撤回

研究参加への同意を撤回し、以後の実施計画に従ったフォローアップの全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とする。

研究の品質管理および品質保証研究の品質管理および品質保証
WJOG15421LTR (ver. 1.10)

全同意撤回

研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からの全てのデータの研究利用を不可とすること。

10.4. 患者およびその関係者からの相談に対する対応

登録後に患者やその家族から本研究に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究者（施設研究責任者、施設連絡責任者、担当医）が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究事務局、研究代表者、グループ事務局、グループ代表者、データセンター、運営事務局等と協議の上で対応する。

10.5. 施設審査機関の承認

本研究の参加に際しては、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき、研究代表者は原則として他機関共同研究に書かせる研究計画書について、一の倫理審査委員会による一括した審査を求めなければならないとされる。以上より本研究実施計画書は原則同一の倫理審査機関にて一括に審査され承認を受けるとする。

施設長の許可に基づく、施設の研究参加承認文書の原本は施設にて適切に保管し、その写しをWJOGへ送付する。

WJOGは、承認文書の写しを研究事務局に送付する。研究事務局はその写しを保管する。

10.6. 患者の健康被害に対する責任および補償

本研究は観察研究であり、治療に伴う健康被害に対する責任および補償は負わない。

11. 研究の品質管理および品質保証

11.1. モニタリング

本研究でのモニタリングは入力された症例報告書の情報に基づく、中央モニタリングとする。施設を訪問してのモニタリングは原則として行わない。研究の進捗状況を把握し、回収された症例報告書を閲覧することで、各施設の研究実施計画遵守状況を把握する。

11.2. 監査

WJOG施設監査の際、本研究を対象とすることがある。

研究実施に関する変更、中止ならびに終了研究実施に関する変更、中止ならび
に終了
WJOG15421LTR (ver. 1.10)

各施設は、研究に関する記録（カルテ、同意書、画像、施設の研究参加承認文書等）を直接閲覧に供するものとする。

監査の手順等は原則として WJOG 施設監査手順に従う。

監査結果は、施設責任者、施設長、研究事務局と研究代表者、グループ代表者、WJOG 理事長に提出される。また、（常任）理事会に提出される。

11.3. データの品質管理

本研究の実施およびデータの正確性、信頼性を確保するため、WJOG は WJOG 標準手順書等に従い、本研究の品質管理を実施し、その管理記録を記録・保存する。

11.4. データの品質保証

本研究の品質は、11.1.および 11.2.で得られる情報内で、これを保証する。

11.5. データの取扱いおよび記録の保存

11.5.1. 症例報告書およびデータの取扱い

研究実施施設および WJOG は、本研究に係る文書又は記録、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。

11.5.2. 記録の保存

以下に定める期日まで保管する。

1) 研究実施施設

研究の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管する。

保管責任者は、施設研究責任者とする。

2) WJOG

研究の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管する。

保管責任者は、データセンター長とする。

12. 研究実施に関する変更、中止ならびに終了

12.1. 研究実施計画書の改訂

研究実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性および試験の評価への影響 について、必要に応じ効果安全性評価委員会等と協議した上で改訂を行い、（常任）理事会 に提出され、改訂承認の審議を受ける。

WJOG は、協議の内容、改訂の有無およびその理由などを文書にて記録し、保管

する。

WJOG は、試験実施計画書の改訂した内容を速やかに各施設研究責任者に連絡する。各施設研究責任者は、施設で定められた手続きを行う。

12.2. メモランダム

プロトコル記載の変更を至急に周知するべきである場合および文言の修正等が累積した場合、当該臓器委員長並びにデータセンター長の確認のもとにメモランダムを発行することができる。

メモランダムで周知された事項は、次回のプロトコル改訂の際に反映される。

12.3. 研究実施計画からの逸脱等

各施設の施設研究責任者または試験担当医師は、施設研究責任者が WJOG との事前の文書による合意および施設審査機関の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、試験実施計画書からの逸脱を行ってはならない。

ただし、患者の緊急の危険を回避するためのものであるなど医療上やむを得ない場合、この限りではない。

12.4. 研究実施中止および中断

WJOG は、研究自体を中止又は中断する場合には、その旨とその理由の詳細を速やかに施設研究責任者に通知する。

なお、中止とは以下のいずれかの理由により、予定より早く研究を終了することを指す。

また、中断とは以下の理由が疑われた場合等に、症例登録を一時的に停止することを指す。

- 1) 本研究の目的が達成されたと判断された場合
- 2) 本研究の目的の達成確立が極めて小さいと判断された場合
- 3) 本研究以外の情報に基づき、本研究の意義が否定された場合
- 4) 症例登録の遅延等により、本研究の完遂が困難と判断された場合

中止となった場合の追跡期間及び解析期間は最終登録日を起点として、本実施計画書の記述に従う。

13. 研究終了とその報告

本研究の総括報告書及びその概要が武田薬品工業株式会社ならびに WJOG(常任) 理事会で承認されたことをもって研究終了とする。

14. 研究の費用負担

14.1. 研究運営費用

本試験は武田薬品工業株式会社からの援助資金により運営される。

15. 利益相反 (Conflict of Interest : COI) に関する事項

本試験は武田薬品工業株式会社からの援助資金により運営される。

その他、本研究に関わる研究者や WJOG 臨床研究を支援する者の利益相反は以下のように管理する。

1. 施設研究責任者あるいは研究担当医師等、本研究に関わる者の利益相反 については、参加施設の定めるところに従う。
2. 研究代表者や研究事務局、グループ代表者、理事長、データセンター長等 本研究に中心的な役割をもって関わる者の利益相反に関しては、WJOG 倫理委員会が管理する。
3. この他、WJOG 事務局スタッフの利益相反に関しても同様に管理する。

16. 研究結果の公表と成果の帰属

16.1. 結果の公表

結果の公表は WJOG 発表規程に従い、学会発表および論文報告を原則とする。

16.2. 総括報告

研究事務局は、解析期間が終了してから 1 年以内に、総括報告書及びその概要を作成する。総括報告書及びその概要が武田薬品工業株式会社ならびに WJOG (常任) 理事会で承認されたことをもって研究終了とする。

16.3. 知的財産権

本研究の登録票と症例報告書のデザインは、WJOG に帰属する。実施計画書、研究実施により作成したデータベースファイルおよびそこから得られる帳票類は、WJOG および武田薬品工業株式会社に帰属する

本研究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、WJOG、武田薬品工業株式会社、株式会社テクナー及び参加施設の間で協議し、その寄与度に応じて分配する。

16.4. データの二次利用

本研究で得られたデータを統合解析・メタアナリシス等に二次利用することが有益であると WJOG および武田薬品工業株式会社が判断した場合、武田薬品の承認後、(常任) 理事会の承認のもとに個人情報を除いたデータの二次利用ができるものとする。

16.5. データの提供

研究終了後、規制当局の指示・指導により、匿名化された本研究データおよび帳票類を提供することがある。

17. 研究計画の事前登録

本研究は、研究実施に先立ち、WJOG が事前に UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に登録する。

18. 研究実施体制

18.1. 研究運営機関

西日本がん研究機構 (WJOG) が本研究を運営する。

WJOG は、がんに対する臨床試験の実施および支援を主な目的として医療専門家が中心となって設立された特定非営利活動法人であり、会員からの会費、企業および個人からの寄付ならびに企業からの受託研究による収益を主たる資金源として活動している。

18.2. 共同研究責任者

特定非営利活動法人 西日本がん研究機構 West Japan Oncology Group
(WJOG)

理事長 中川 和彦

〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町 1 丁目 5 番 7 号 ナンバプラザビル 304 号

Tel : 06-6633-7400 Fax : 06-6633-7405

武田薬品工業株式会社

日本オンコロジー事業部メディカルアフェアーズ部長 添田 純平

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 1 号

Tel : 03-3278-2111 Fax : 03-3278-2000

18.3. 研究代表者

高濱 隆幸
近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門
〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
TEL : 072-366-0221 Fax : 072-360-5000

18.4. 研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）

阪本 智宏
鳥取大学医学部附属病院呼吸器内科・膠原病内科
〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1
Tel : 0859-38-6537 Fax : 0859-38-6539
E-mail : t-sakamoto@tottori-u.ac.jp

松原 太一
北九州市立医療センター呼吸器外科
〒802-8561 福岡県北九州市小倉北区馬借 2-1-1
Tel : 093-541-1831 Fax : 093-533-8693
E-mail : t_matsu@med.kyushu-u.ac.jp

18.5. 共同研究者（統計解析担当）

株式会社テック
代表取締役社長 西村 邦裕
〒113-0033 東京都文京区本郷 2-40-8 本郷三丁目 THビル 6階
Tel : 03-3868-2374 Fax : 03-3868-2374

18.6. プロトコール評価責任者

プロトコール評価委員長 武田 晃司 西日本がん研究機構

18.7. 登録および問合せ先

WJOG データセンター
〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町 1 丁目 5 番 7 号 ナンバプラザビル 304 号
Tel : 06-6633-7400 Fax : 06-6633-7405
E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間：月～金 9時～17時（祝祭日，年末年始 12/29-1/3 を除く）

データセンター責任者：中村 慎一郎

18.8. 施設監査責任者

多田 弘人 吹田徳洲会病院

18.9. 統計解析責任者

下川 元継 山口大学大学院医学系研究科 医学統計学分野

18.10. 倫理審査責任者

福岡 正博 和泉市立総合医療センター

18.11. 実施施設および施設研究責任者名

別紙に記載する。

症例登録終了までの期間、毎月最新の情報が記載された一覧を WJOG より施設研究責任者に報告する。

19. 文献

1. 日経メディカル Oncology 調査 進行肺癌の遺伝子検査 2020 年 11 月 5 日
2. 日経メディカル Oncology 調査 進行肺癌の遺伝子検査 2021 年 7 月 16 日
3. Shimizu J, Masago K, Saito H, et al: Biomarker testing for personalized, first-line therapy in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer patients in the real world setting in Japan: a retrospective, multicenter, observational study (the BRAVE study). Ther Adv Med Oncol 22;12:1758835920904522, 2020
4. Takeda M, Sakai K, Terashima M, et al: Clinical application of amplicon-based next-generation sequencing to therapeutic decision making in lung cancer. Ann Oncol 26(12):2477-82, 2015
5. Kim EY, Cho EN, Park HS, et al: Genetic heterogeneity of actionable genes between primary and metastatic tumor in lung adenocarcinoma. BMC cancer 18;16:27, 2016
6. Do H, Dobrovic A : Sequence artifacts in DNA from formalin-fixed tissues: causes and strategies for minimization. Clin Chem 61(1):64-71, 2015
7. Williams C, Ponten F, Moberg C, et al: A high frequency of sequence alterations is due to formalin fixation of archival specimens. Am J Pathol 155(5):1467-71, 1999
8. Kuwata T, Wakabayashi M, Hatanaka Y, et al: Impact of DNA integrity on

実施計画書改訂履歴実施計画書改訂履歴
WJOG15421LTR (ver. 1.10)

the success rate of tissue-based next-generation sequencing: Lessons from nationwide cancer genome screening project SCRUM-Japan GI-SCREEN. *Pathol Int* 70(12):932-942, 2020

9 . Wu YL, Tsuboi M, He J, et al: Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 29;383(18):1711-1723, 2020

20. 実施計画書改訂履歴

2021年10月29日 実施計画書 常任理事会承認 (ver.1.00)

2021年11月16日作成 実施計画書 (ver.1.10)