

West Japan Oncology Group
西日本がん研究機構

WJOG9516L

ALK 陽性肺癌に関するレトロスペクティブ研究

A retrospective study for ALK positive Lung Cancer

- ALK 陽性肺癌に対するクリゾチニブ後にアレクチニブを投与する治療シーケンスの臨床効果の多施設共同後ろ向き研究 -
- The Clinical Benefits of Sequential Therapy using Crizotinib followed by Alectinib in Clinical Practice: A Multicenter Retrospective Study. -

【WJOG 理事長】

中川和彦
近畿大学医学部 腫瘍内科

【グループ代表者】

山本信之
和歌山県立医科大学 内科学第三講座

【研究代表者】

山本 信之
和歌山県立医科大学 内科学第三講座
〒641-8509
和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1
Tel: 073-447-2300
Fax: 073-446-2877
E-mail: nbyamamo@wakayama-med.ac.jp

【研究事務局】

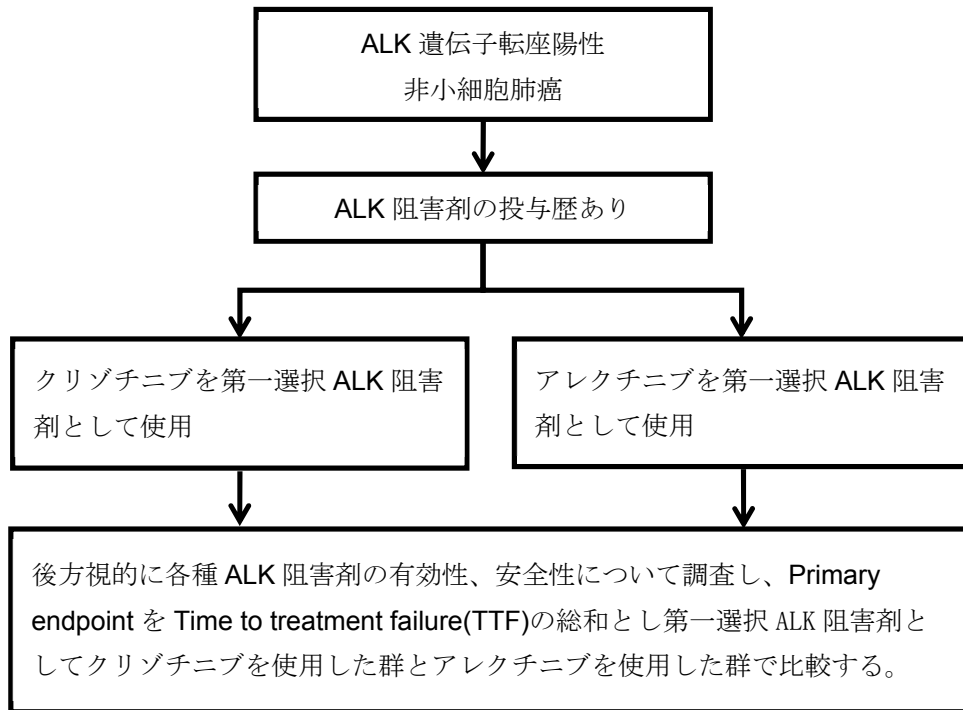
伊藤健太郎
松阪市民病院 呼吸器センター
〒515-0073 三重県松阪市殿町 1550
Tel: 0598-23-1515(代)
Fax: 0598-21-8790
E-mail: kentarou_i_0214@yahoo.co.jp

2017年8月6日 理事会承認 (ver. 1.00)
(プロトコール改訂履歴は最終頁に記載)

UMIN ID : UMIN000028605

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

本研究は、Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子転座陽性非小細胞肺癌患者の、実臨床におけるクリゾチニブ及びアレクチニブの投与状況、及びそれら症例の予後、並びにそれぞれの薬剤の有効性、安全性の検討を主要な目的とする。

0.3. 対象

以下の条件をすべて満たす患者を対象とする。

- 1) 病理診断で非小細胞肺癌と診断されている。
- 2) ALK 遺伝子転座陽性と診断されている。
- 3) 2012年5月1日から2016年12月31日の間に、クリゾチニブ and/or アレクチニブによる治療歴がある。
- 4) 治験を含め、セリチニブが最初の ALK-TKI として使用された症例は除く。

0.4. 予定登録数と研究期間

予定登録数： 700 例
研究期間： 2 年
登録期間： 1 年
解析期間：登録終了後 1 年

0.5. 連絡先

研究内容に関する連絡先

研究事務局
松阪市民病院 呼吸器内科
伊藤 健太郎

Tel : 0598-23-1515(代)

Fax : 0598-21-8790

E-mail : kentarou_i_0214@yahoo.co.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

本研究費用の一部はファイザー株式会社の援助を受ける。

1. 目的

本研究は、Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子転座陽性非小細胞肺癌患者の、実臨床におけるクリゾチニブ及びアレクチニブの投与状況、及びそれら症例の予後、並びにそれぞれの薬剤の有効性、安全性の検討を主要な目的とする。

1.1. 背景と研究計画の根拠

ALK 遺伝子転座が原因で発症する肺がん（以下 ALK 肺がん）が間野、曾田らによって報告された[1]。黄色人種の若年に多く認められ、組織型では腺癌が大半であり、肺腺癌の約 5%に ALK 肺がんが認められると報告されている[2]。発見時には進行期であることが多く、無治療の場合には進行が速いことも特徴である。

ALK 肺がんの多くは第二染色体短腕 Echinoderm Microtubule-associated protein-Like 4 (EML4) 遺伝子と ALK 遺伝子が転座を起こしている。この遺伝子転座が発生した ALK 遺伝子はチロシンキナーゼ (TK) を介して活性化し、細胞分裂が加速され腫瘍増大を認める。したがって、ALK-TK に対する阻害剤 (ALK-TKI) が ALK 肺がんに対する治療薬として期待されることになった。

2012 年 5 月、最初の ALK-TKI であるクリゾチニブが第 2 相試験の結果をもとに臨床に導入され、その後第 3 相試験の結果が報告された。

PROFILE1007 試験では、二次治療以降で化学療法とクリゾチニブを比較し、クリゾチニブ群で無増悪生存期間 (PFS) の有意な延長を認めた。[6]

一次治療において従来のプラチナベースの化学療法とクリゾチニブを比較した PROFILE1014 試験もクリゾチニブ群の PFS が有意に良好であった。

2014 年 9 月、2 番目の ALK-TKI アレクチニブが臨床導入された。

一次治療でクリゾチニブとアレクチニブを比較した J-ALEX 試験の結果は、アレクチニブ群の PFS が有意に良好であった。[8]

このような経緯により ALK 肺がんに対しては ALK-TKI が一次治療の標準となっている。また、第 1 選択はアレクチニブであるとされている。

しかし、複数の ALK 阻害剤を継続することで 3 年から 5 年近くの生存期間が望める可能性がレトロスペクティブ研究で示唆され[3-5]、クリゾチニブ耐性となった ALK 肺がんのアレクチニブを投与する Sequential therapy での有効性も報告された。

このような背景であるが、クリゾチニブも 1 次治療として使用可能であるため、実臨床での ALK-TKI の使用状況についての確実なデータは存在しないといえる。

特に、一方の薬剤に対して耐性となった症例に対して、同一の薬剤を再使用しているか、もう一方の薬剤を投与しているか、あるいは細胞障害性薬剤を使用しているか、などの点については大規模なレトロスペクティブ研究以外に情報を得ることはできない。また、大規模レトロスペクティブ研究によってのみ、ALK 肺がんに対する実臨床での治療の全体像が把握できる。

1.2. 対象集団

ALK 遺伝子転座陽性と診断され、2012 年 5 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日までの間に、クリゾチニブまたはアレクチニブを投与された非小細胞肺癌患者。

1.2.1. 対象集団設定の根拠

本研究では ALK 肺がんに対する治療の全体像について情報を収集することが大きな目的である。そのため、実臨床での使用が始まってから 2 年以上が経過するクリゾチニブまたはアレクチニブを投与されている症例を対象に設定した。

また、2017 年から肺癌取扱い規約の改訂に伴って病期分類が変更された。症例によって重要情報の不均一が発生することを避けるため、対象とする期間をクリゾチニブが承認された 2012 年 5 月 1 日から肺癌取扱い規約 7 版が有効である 2016 年 12 月 31 日までとする。

1.3. 研究デザイン

多施設共同レトロスペクティブ研究

1.3.1. 本研究の臨床的仮説

本研究はレトロスペクティブ研究であるが、症例数を設定するために次の仮説を置く。

クリゾチニブからアレクチニブに Sequence に行う治療での治療成功期間 (Time to Treatment Failure : TTF) がアレクチニブを第一選択として使用した治療期間に比して延長する。

1.3.2. 登録数設定根拠

J-ALEX 試験では、アレクチニブ群の PFS 中央値は 20 か月以上であるが確定していない。三重県内のデータでは TTF20 カ月以上、PFS は 24 ヶ月程度であるが、30 ヶ月は超えない見込みである [7]。

そこで、アレクチニブ単独の TTF として 25 カ月、クリゾチニブ⇒アレクチニブの TTF を 27 ヶ月 (2 か月の延長) と仮定する。ここで、非劣性マージンを 1.20 と設定すると、片側 $\alpha = 5\%$ 、 $1 - \beta = 80\%$ のもと、必要イベント数は 368 件となる。

WJOG 施設にて 2016 年 8 月から 9 月にかけて 137 施設に対しアンケートを実施し、ALK 阻害剤にて加療した患者数と死亡イベント数を調査した。アンケート実施から

2週間以内に48%の施設から返答があり、600症例のALK阻害剤加療患者に対し死亡イベント数が約300であった。この大規模アンケート調査結果と上述の統計根拠から、700例の集積を目標とする。

1.4. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本研究は既に行われた治療に関する情報を収集し解析する、レトロスペクティブ研究であり、患者に特別な利益も不利益も発生しない。

1.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数： 700例
登録期間： 1年
解析期間：登録終了後1年
研究期間： 2年

2. 本研究で用いる基準および定義

2.1. 病理診断および病期分類の定義

「肺癌取り扱い規約 第7版」に従う。

2.2. 効果判定の定義

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1に準ずる。ただし、効果の持続期間、腫瘍マーカーは考慮しない。

2.3. 有害事象の定義

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0に従う。

3. 研究参加申込み

3.1. 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。

3.2. 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代表医師は、参加申込書をWJOG宛に提出する。
- 2) 参加が研究事務局、研究代表者、グループの責任者によって承認された後、施設審査機関の審査に基づく、施設の研究参加承認書をWJOGにFAXまたはメー

ルにて送信する。

- 3) WJOG は施設の研究参加承認書のコピーを研究事務局に送付する。
- 4) WJOG は参加手続き完了を確認した後、登録を受付ける。

4. 患者の選択

以下の条件をすべて満たす患者を対象とする。

- 1) 病理診断で非小細胞肺癌と診断されている。
- 2) ALK 遺伝子転座陽性と診断されている。
- 3) 2012年5月1日から2016年12月31日の間に、クリゾチニブ and/or アレクチニブによる治療歴がある。
- 4) 治験を含め、セリチニブが最初の ALK-TKI として使用された症例は除く。

5. 症例登録

5.1. 登録手順

「4. 患者の選択」に記載した条件に合致するすべての患者について、リスト形式の登録票に必要事項を入力の上、WJOG にメール添付し送信する。

5.2. 追加登録

5.1により患者を登録した後、さらに対象症例の存在が確認された場合、当初提出したリストとは別に追加症例を記載し、WJOG に提出する。

5.3. 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）

5.4. 登録の完了

WJOG は、登録番号を記載した「登録結果通知」を施設代表者もしくは施設連絡責任者のいずれか指定のある者宛てに発行する。この送付をもって登録完了とする。

5.5. 保管書類

- 1) 登録票原本
- 2) 登録結果通知

5.6. 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。

6. 調査項目

- 1) 患者基本情報
 - a. 患者識別コード
 - b. イニシャル（「*（アスタリスク）」で代用可）
 - c. 生年月日（「*（アスタリスク）」で代用可）／年齢
 - d. 性別
 - e. ECOG PS
 - f. 主な既往歴の有無（悪性腫瘍の既往が有る場合は、最終治療日と治療内容）
 - g. 主な合併症の有無
 - h. 組織型（確定診断日，診断方法）
 - i. 喫煙歴（Never[生涯で 100 本以下]，Former [生涯 100 本以上であるが現在禁煙]，Current[生涯 100 本以上で現在喫煙中]）
 - j. ALK 遺伝子転座検査結果（IHC、FISH、PT-PCR）
 - k. EGF-R 遺伝子変異（あり、なし、不明）
- 2) 診断時臨床病期
 - T 分類
 - N 分類
 - M 分類
 - Stage
 - 遠隔転移様式
 - 転移なし
 - 転移あり（部位）
- 3) 原疾患に対する手術歴
 - （治療内容、手術日）
- 4) 原疾患に対する放射線治療歴
 - （治療内容、最終照射日）
- 5) 原疾患に対する薬物療法歴（症例の全経過について、以下を報告）
 - 薬剤（Crizotinib, Alectinib, その他）
 - 投与開始日

投与開始時の PS

投与開始時の転移部位

Best Response (CR, PR, SD, PD NE)

増悪確認日

診断方法 (CT、MRI、PET/PET-CT、臨床所見、その他)

増悪の詳細 (原発巣増大、脳転移出現/増大、骨転移出現/増大、胸水出現/増悪、その他)

増悪確認後の投与継続 (なし、あり)

投与継続の理由

臨床的に投与継続が妥当と判断

増悪が Oligometastasis であり、局所治療を実施したため

Oligometastasis の部位 (脳、肝、骨、その他)

その他の理由

投与終了日

治療終了理由 (治療無効、毒性、その他)

6) 有害事象

調査対象期間中に発生した有害事象のうち以下の項目

ILD、肝障害、腎障害、消化器症状

7) 生存情報

2017 年 7 月 31 日時点での生存

生存 (追跡不能含む) : 最終生存確認日

死亡 : 死亡日

7. データ収集

7.1. 登録番号

患者の識別には、WJOG にて登録時に付与された登録番号を用いる。

7.2. 症例報告書

施設代表医師および研究担当医師等は、症例報告書を研究実施計画書の規定に従い作成し WJOG に提出し、そのコピーを保管する。

7.2.1. 症例報告書の記載

- 1) 施設代表医師は、WJOG に提出する症例報告書が正確、完全で、読みやすく、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。

- 2) 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。
- 3) 原資料と何らかの矛盾がある場合には、施設代表医師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) 施設代表医師又は研究担当医師等は、症例報告書のいかなる変更又は修正にも日付の記入および署名をし、重大な変更又は修正については説明を記す。また、変更又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。
- 5) 施設代表医師又は研究担当医師等は、症例報告書の変更および修正の記録を WJOG に提出し、その写しを保管する。

7.3. 症例報告書の回収方法

症例報告書回収は、原則として郵送によるものとする。

8. 有害事象

8.1. 有害事象 (adverse event, AE) と有害反応 (adverse reaction, AR)

有害事象とは、プロトコール治療（医薬品、放射線、手術）を開始した患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとで、プロトコール治療との因果関係を問わない。

有害反応とは、有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係が否定できないものを指す。

8.2. 有害事象の評価

有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0)、日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

なお、有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 1~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

9. 重篤な有害事象の報告

本研究に登録された症例について、登録時点から調査票提出までに発生した重篤な有害事象については、WJOG 有害事象報告取扱い規程に従って WJOG データセンターに報告しなければならない。

9.1. 報告義務のある有害事象

以下を重篤な有害事象・有害反応と定義し、報告の対象とする。

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため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. 先天異常を来すもの
6. その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

9.2. 有害事象報告後の流れ

WJOG 有害事象報告取り扱い規程に従う。

10. 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。

10.1. 解析対象集団

本研究は後ろ向き研究であり、条件から外れた症例はすべて除外して解析することから、全登録症例にて解析を行う。

10.2. 欠落、不採用および異常データの取扱い

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。欠測に対し推定値または計算値などによるデータの補完は行わない。

11. 統計解析手法

11.1. 患者背景

患者背景について、要約統計量を算出する。

11.2. 主解析と判断基準

第一選択 ALK 阻害剤として Crizotinib を投与した群と Alectinib を投与した群での各々の ALK 阻害剤の治療成功期間の総和 (Primary endpoint の検証) が等しいという帰無仮説の検定は、割付調整因子を層とした層別ログランク検定により行う。

検定の有意水準は両側 5%とする。

生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行う。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。必要に応じて傾向スコアを使用して解析を実施する。

11.3. 副次的解析

- ① 全生存期間 (OS)
- ② 患者背景別の全生存期間
- ③ 治療シーケンス別の治療成功期間 (TTF)
- ④ 無増悪生存期間 (PFS)
- ⑤ 各種 ALK 阻害剤の PFS の総和 (combined PFS)
- ⑥ 各種 ALK 阻害剤の奏効率 (ORR)
- ⑦ 化学療法治療期間 (TTF of Chemotherapy)

生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行う。比率の比較では、Fisher's exact test, t 検定にて行う。

11.4. 目標症例数およびその設定根拠

目標症例数 700 例

[根拠]

J-ALEX 試験では、アレクチニブ群の TTF 中央値は NR (20~NR) であり、三重県内のデータでも Not reached であるが、TTF は 20 カ月以上である様子であるが、30 ヶ月は超えそうにないと考えた。したがって、アレクチニブ単独の TTF として 25 カ月、C/A の成績を +2 ヶ月 (27 ヶ月) とする。このとき、非劣性マージンを 1.20 とするとき、 $\alpha =$ 片側 5%、 $1 - \beta = 80\%$ のもと、必要イベント数は 368 件となる。WJOG 施設にて 2016 年 8 月から 9 月にかけて 137 施設に対しアンケートを実施し、ALK 阻害剤にて加療した患者数と死亡イベント数を調査した。アンケート実施から 2 週間以内に 48%の施設から返答があり、600 症例の ALK 阻害剤加療患者に対し死亡イベント数が 300 ほどであった。この大規模アンケート調査結果と上述の統計根拠から、600-700 例の症例数の集積を目標とする。

12. 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「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号、平成29年2月28日一部改正)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。

12.1. 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患者識別コード、イニシャル、性別、生年月日等を用いて行われ、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。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。

12.2. 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(施設代表医師、施設連絡医師、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。

12.3. 同意の取得

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第5章.第12.1.(1).イ.(イ).②(ii)の、介入がなく人体から取得された試料を用いない研究にあたるため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。

12.4. 施設審査機関の承認

本研究の参加に際しては、本研究実施計画書が各施設審査機関で承認されなければならない。

本研究は「人を対象とする倫理指針」の第4章.第11.3.③に基づき、「侵襲を伴わない研究であって介入を行わないものに関する審査」に該当するため、迅速審査での審議も可とする。

承認が得られた場合、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。

12.5. 施設の承認の年次更新

原則として、本研究承認の更新については、各施設の定めるところに従う。年次更新承認書を WJOG へ提出する必要はない。

13. モニタリングと監査

13.1. モニタリング

本研究はレトロスペクティブ研究であるため、特別なモニタリングの作業は発生しない。

13.2. 監査

WJOG 施設監査の際、本研究を対象とすることがある。

各施設は、研究に関する記録（カルテ、同意書、画像、施設審査機関承認書類等）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 JCTN-施設訪問監査ガイドラインに従う。

14. 研究の品質管理および品質保証

14.1. データの品質管理

本研究の実施およびデータの安全性、正確性、信頼性を確保するため、WJOG は WJOG 運営規程、データセンターマニュアル等に従い、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。

14.2. データの品質保証

本研究の品質は、13-2 および 14-1 で得られる情報内で、これを保証する。

14.3. データの取扱いおよび記録の保存

14.3.1. 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、本研究に係る文書または記録、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。

14.3.2. 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、施設代表医師とする。

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。

14.3.3. 研究実施に関する変更、中止ならびに終了

14.4. 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研究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う。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、研究実施計画書の改訂した内容を速やかに各施設代表医師に連絡する。各施設代表医師は、施設で定められた手続きを行う。

14.5. メモランダム

プロトコル記載の変更が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、次のプロトコル改訂の際に反映される。

14.6. 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代表医師に通知する。

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) 本研究施行中の情報により、本研究の安全性に問題があると判断された場合
- 4) 本研究以外の情報に基づき、本研究の安全性に問題があると判定された場合

- 5) 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
- 6) 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。

15. 研究終了とその報告

本研究の最終解析報告書もしくは掲載済みの論文が（常任）理事会で承認されたことをもって研究終了とする。

論文掲載による終了の場合、UMIN にその URL もしくは引用された PubMed の URL を記載する。

本研究終了時は、WJOG より速やかにその旨を施設代表医師に通知する。

16. 研究の費用負担

16.1. 研究運営費用

本研究の運営資金の一部はファイザー株式会社の援助を受ける。

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

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. 施設代表医師あるいは研究担当医師等参加施設での診療において、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 の効果安全性評価委員会等の委員や、個々の WJOG 臨床試験に関わる 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。

18. 研究結果の公表と成果の帰属

18.1. 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。

18.2. 総括報告

総括報告は、発表した論文をもってこれに代えるものとする。

18.3. 知的財産権

本研究の実実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、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 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 と参加施設 および資金提供者(ファイザー株式会社)の間でその寄与度に応じて分配する。

18.4. 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 が判断した場合、(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。

18.5. データの提供

研究終了後、規制当局の指示・指導もしくは関係企業などの希望により、匿名化された本研究データおよび帳票類を有償または無償で提供することがある。

19. 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 臨床研究登録システム (UMIN-CTR) に登録する。

20. 研究実施体制

20.1. 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、がんに対する臨床研究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。

20.2. 研究依頼者

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

20.3. 研究代表者

山本 信之

和歌山県立医科大学 内科学第三講座

住所 : 〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

Tel : 073-447-2300

Fax : 073-446-2877

20.4. 研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）

伊藤 健太郎

松阪市民病院 呼吸器センター

住所 : 〒515-0073 三重県松阪市殿町 1550

Tel : 0598-23-1515(代) Fax : 0598-21-8790

E-mail : kentarou_i_0214@yahoo.co.jp

20.5. 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

20.6. 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

20.7. 施設監査責任者

多田 弘人 吹田徳洲会病院

20.8. 統計解析責任者

山中 竹春 横浜市立大学大学院 医学研究科臨床統計学

20.9. 安全性評価責任者

工藤 新三 大阪社会医療センター附属病院
WJOG 効果安全性評価委員一覧は別添とする。

20.10. 倫理審査責任者

福岡 正博 和泉市立病院

20.11. 実施施設および施設代表医師名

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 より施設代表医師に報告する。

21. 文献

- 1) [1] M. Soda, Y.L. Choi, M. Enomoto, S. Takada, Y. Yamashita, S. Ishikawa, S. Fujiwara, H. Watanabe, K. Kurashina, H. Hatanaka, M. Bando, S. Ohno, Y. Ishikawa, H. Aburatani, T. Niki, Y. Sohara, Y. Sugiyama, H. Mano, Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer, *Nature* 448(7153) (2007) 561-6.
- 2) [2] A.T. Shaw, B.Y. Yeap, M. Mino-Kenudson, S.R. Digumarthy, D.B. Costa, R.S. Heist, B. Solomon, H. Stubbs, S. Admane, U. McDermott, J. Settleman, S. Kobayashi, E.J. Mark, S.J. Rodig, L.R. Chirieac, E.L. Kwak, T.J. Lynch, A.J. Iafrate, Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(26) (2009) 4247-53.
- 3) [3] T. Asao, Y. Fujiwara, K. Itahashi, S. Kitahara, Y. Goto, H. Horinouchi, S. Kanda, H. Nokihara, N. Yamamoto, K. Takahashi, Y. Ohe, Sequential Use of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Japanese Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis, *Clinical lung cancer* (2016).
- 4) [4] K. Ito, O. Hataji, H. Kobayashi, A. Fujiwara, M. Yoshida, C.N. D'Alessandro-Gabazza, H. Itani, M. Tanigawa, T. Ikeda, K. Fujiwara, H. Fujimoto, T. Kobayashi, E.C. Gabazza, O. Taguchi, N. Yamamoto, Sequential Therapy with Crizotinib and Alectinib in ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer-A Multicenter Retrospective Study, *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 12(2) (2017) 390-396.
- 5) [5] S. Watanabe, H. Hayashi, K. Okamoto, K. Fujiwara, Y. Hasegawa, H. Kaneda, K.

- Tanaka, M. Takeda, K. Nakagawa, Progression-Free and Overall Survival of Patients With ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Treated Sequentially With Crizotinib and Alectinib, *Clinical lung cancer* 17(6) (2016) 528-534.
- 6) [6] A.T. Shaw, D.W. Kim, K. Nakagawa, T. Seto, L. Crino, M.J. Ahn, T. De Pas, B. Besse, B.J. Solomon, F. Blackhall, Y.L. Wu, M. Thomas, K.J. O'Byrne, D. Moro-Sibilot, D.R. Camidge, T. Mok, V. Hirsh, G.J. Riely, S. Iyer, V. Tassell, A. Polli, K.D. Wilner, P.A. Janne, Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer, *N Engl J Med* 368(25) (2013) 2385-94.
- 7) [7] B.J. Solomon, T. Mok, D.W. Kim, Y.L. Wu, K. Nakagawa, T. Mekhail, E. Felip, F. Cappuzzo, J. Paolini, T. Usari, S. Iyer, A. Reisman, K.D. Wilner, J. Tursi, F. Blackhall, P. Investigators, First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer, *N Engl J Med* 371(23) (2014) 2167-77.
- 8) [8] Nokihara H, Hida T, Kondo M et al. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve *ALK*-positive non-small cell lung cancer (*ALK*+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. 2016 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. June 3-7, 2016; Chicago, IL. Abstract 9008.
- 9) [9] 日本肺癌学会編:EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2016年版. 金原出版株式会社:p125.

22. 実施計画書改訂履歴