本プロトコルテンプレートの記載は、原則として、以下のルールに従い記載した。

1. テンプレート部分（そのまま使用するもの）：黒字 MS明朝

2. 解説部分（説明書きであり、プロトコル完成時には削除されるもの）：赤字 MS明朝 斜体

3. 記載例（文章や表の例であり、修飾して使用できるもの）：青字 MS明朝

4. プロトコルの根拠となる医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）（プロトコルの記載の根拠であり、プロトコル完成時には削除されるもの）：緑MSゴシック

**［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者に対する**

**［治験薬の名称］の有効性及び安全性を評価する**

**多施設共同臨床第II相試験**

医師主導治験実施計画書

治験実施計画書番号：●●●●

［遺伝子異常の名称］、［対象がん腫の名称］及び［治験薬の名称］は、それぞれ適切な名称に置き換える。ワードの置換機能を使用するとプロトコル全体の修正が一度に可能である。

**治験調整医師（代表）：**●●　●●

●●法人 ●●病院　●●科

〒●●●-●●●● ●●県●●市●●

TEL：●●-●●●●-●●●●（内線●●●●）

E-mail：●●@●●.●●.jp

**治験調整医師：**●●　●●

●●法人 ●●病院　●●科

〒●●●-●●●● ●●県●●市●●

TEL：●●-●●●●-●●●●（内線●●●●）

E-mail：●●@●●.●●.jp

**機密情報に関する注意**

本治験実施計画書は機密情報であり、本治験を実施する治験調整委員会、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者（SMOなど外部委託業者を含む）、治験に参加する実施医療機関及び治験審査委員会、効果安全性評価委員会に対して提供されるものです。

本治験実施計画書は、患者に対して本治験の内容を説明する場合を除き、治験調整委員会及び治験薬提供者の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示し、又は本治験の目的以外に利用することはできません。

治験実施計画書番号：●●●●

版番号：version ●.●　作成年月日：●●●●年●月●日

**改訂履歴：**

●●●●年●月●日 医師主導治験実施計画書 ver ●.● 作成

（治験実施計画書）

第15条の4 自ら治験を実施しようとする者は、次に掲げる事項を記載した治験実施計画書を作成しなければならない。

１）自ら治験を実施しようとする者の氏名及び職名並びに住所

２）治験の実施の準備及び管理に係る業務の全部又は一部を委託する場合にあっては、当該受託者の氏名、住所及び当該委託に係る業務の範囲

３）治験の実施に係る業務の一部を委託する場合にあっては、当該受託者の氏名、住所及び当該委託に係る業務の範囲

４）実施医療機関の名称及び所在地

５）治験の目的

６）被験薬の概要

７）治験薬提供者の氏名及び住所

８）治験の方法

９）被験者の選定に関する事項

10）原資料の閲覧に関する事項

11）記録（データを含む。）の保存に関する事項

12）治験調整医師に委嘱した場合にあっては、その氏名及び職名

13）治験調整委員会に委嘱した場合にあっては、これを構成する医師又は歯科医師の氏名及び職名

14）第26条の５に規定する効果安全性評価委員会を設置したときは、その旨

（略）

4 自ら治験を実施しようとする者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、当該治験実施計画書を改訂しなければならない。

略語一覧

（数字、アルファベットの順に記載した方が略語を調べやすい。）

|  |  |
| --- | --- |
| AE | Adverse event（有害事象） |
| BSC | Best supportive care（ベストサポーティブケア） |
| CTCAE | Common terminology criteria for adverse events（有害事象共通用語規準） |
| CRF | Case report form（症例報告書） |
| CT | Computed tomography（コンピュータ断層撮影） |
| DCR | Disease control rate（病勢制御割合） |
| DoR | Duration of response（奏効期間） |
| ECI | Events of clinical interest（注目すべき事象） |
| ECOG | Eastern cooperative oncology group（米国東海岸がん臨床試験グループ） |
| FAS | Full analysis set（最大の解析対象集団） |
| GCP | Good clinical practice（医薬品の臨床試験の実施に関する基準） |
| G-CSF | Granulocyte colony stimulating factor（顆粒球コロニー刺激因子） |
| HBs | Hepatitis B surface（B型肝炎ウイルス表面） |
| HIV | Human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス） |
| HR | Hazard ratio（ハザード比） |
| IRB | Institutional Review Board（治験審査委員会） |
| MRI | Magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像法） |
| NGS | Next-generation sequencing（次世代シークエンシング） |
| ORR | Objective response rate（客観的奏効割合） |
| OS | Overall survival（全生存期間） |
| PFS | Progression-free survival（無増悪生存期間） |
| PS | Performance Status（パフォーマンスステータス、全身状態） |
| RECIST | Response evaluation criteria in solid tumors（固形がんの治療効果判定規準） |
| SP | Safety population（安全性解析対象集団） |
| TTF | Time to treatment failure（治療成功期間） |
| ●● | ●● |

# 概要

|  |  |
| --- | --- |
| フェーズ | 第II相 |
| 目的 | 標準化学療法に不応又は不耐な［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者を対象として、［治験薬の名称］の有効性及び安全性を評価する。  **主要評価項目（Primary endpoint）**：   * 腫瘍組織で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者の治験責任医師又は分担医師の判定による確定された客観的奏効割合（Objective response rate: ORR）   **副次評価項目（Secondary endpoints）**：   * 血液検体（「2.6.1.3 血液検体において［遺伝子異常の名称］陽性の患者」を参照）で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者の治験責任医師又は分担医師の判定による確定された客観的奏効割合（Objective response rate: ORR）   腫瘍組織で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者及び血液検体で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者についてそれぞれ以下の項目を評価する。   * 無増悪生存期間（Progression-free survival: PFS） * 奏効期間（Duration of response: DoR） * 治療成功期間（Time to treatment failure: TTF） * 病勢制御割合（Disease control rate: DCR） * 全生存期間（Overall survival: OS） * 中央判定による確定されたORR\* * 腫瘍径和の変化率 * 有害事象発生割合 * 前治療における●●を含むレジメンのORR   以上のエンドポイントは、●●レジストリにおける［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者のデータを対照として、本治験データとの比較を行う。これら解析項目の詳細は、別途定める統計解析計画書に準じて比較解析される。 |
| 治験デザイン | 本治験は標準化学療法に不応又は不耐な［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者を対象として、［治験薬の名称］の有効性及び安全性を評価する非盲検、単アーム、多施設共同第II相試験である。 |
| 治験対象集団 | 適格規準を全て満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を治験治療の対象として登録する。  **適格規準：**   1. 自由意思により、治験の参加について文書による同意を得られている。 2. 同意取得日の年齢が20歳以上である。 3. 組織学的に［対象がん腫の名称］と診断されている。 4. 以下のI又はIIを満たす。 5. 腫瘍組織の解析において［遺伝子異常の名称］陽性と判定されている。 6. 血液検体を用いたリキッドバイオプシーにおいて［遺伝子異常の名称］陽性と判定されている。 7. ●●、●●及び●●に不応又は不耐である＊（●●、●●及び●●の治療歴は問わない）。   ＊：術後補助化学療法施行中又は最終投与後●ヵ月以内に再発した被験者については、術後補助化学療法を治療歴としてカウントする。   1. 固形がんの治療効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RECIST）ガイドラインversion 1.1に基づく測定可能病変を有する。 2. ECOG Performance Statusが0又は1である。 3. 12週以上の生存が期待される。 4. 以下の臓器機能を満たしている。  * 好中球数 ≧ 1,000/mm3 * 血小板数 ≧ 75,000/mm3 * ヘモグロビン ≧ 8.0 g/dL * 血清クレアチニン ≦ 2.0 mg/dL又はクレアチニンクリアランスの計算値（Cockcroft-Gault式＊）若しくは実測値 ≧ 50 mL/min * T-Bil ≦ 2.0 mg/dL（Gilbert’s syndromeを有する被験者は治験調整委員会との合意があれば2.0 mg/dL超でも登録可とする） * ALT and AST ≦ 100 U/L（肝転移を有する場合 ≦ 200 U/L）   ＊：Cockcroft-Gault式：クレアチニンクリアランス値＝（140－年齢）×体重（kg）／（72×血清クレアチニン値）（※女性の場合はさらに得られた値を0.85倍にする。）  **除外規準**   1. 過去に［遺伝子異常の名称］を標的とした治療薬の投与歴を有する。 2. 症状のある脳転移や髄膜播種を有する。 3. 妊娠中又は授乳中の患者。 4. 治験中及び［治験薬の名称］の最終投与後●ヵ月以上の間、適切な避妊法（「6.5 被験者に対する特定の指示事項を参照）を実施できない。 5. 登録前3年以内のその他の悪性腫瘍の既往を有する。ただし、局所治療により治癒と判断されるCarcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変、全身治療を必要としない非転移性前立腺癌は除く。   以下の項目は、治験薬又は対象疾患の特性を踏まえて、必要性を検討する。   1. 他の抗腫瘍治療の同時治療を受けている。  * 治験薬投与開始予定日●週間以内に前治療（化学療法、分子標的薬治療、抗体療法、ホルモン療法、免疫療法、放射線療法）を実施した。 * ビスホスホネート製剤、デノスマブの投与は許容される。  1. HIVの感染が確認されている。 2. HBs抗原陽性の患者又はHBsAb若しくはHBcAb陽性かつHBV-DNA陽性の患者。 3. 前治療による毒性から回復（Grade 1以下又はベースラインまで）していない。ただし、適格規準●を満たす血液検査値異常、Grade 2の末梢性感覚ニューロパチー、Grade 2の脱毛症、Grade 2の皮膚色素過剰、コントロール可能な●●については、除外しない。 4. 登録前●ヵ月以内に以下の既往を有する。  * ●● * ●● * ●●  1. コントロール不良な●●を有する。 2. 登録前●週間以内に大手術を受けている。ただし、●●については、開始予定日●週間以内に施行されていなければ、除外しない。 3. その他重篤な急性又は慢性の医学的に重大な異常を有する。 4. 治験責任医師又は分担医師が本治験への登録が不適であると判断する。 |
| 目標被験者数、統計学的解析 | 主要評価項目である客観的奏効割合の閾値を●%、期待値を●%、片側有意水準を2.5%、検出力を80%と設定し、目標被験者数を腫瘍組織で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者の最大の解析対象集団（FAS）として●●例と設定（※ 二項分布に基づく正確な方法に基づく設定）した。●●例のうち●例以上に奏効が認められた場合に統計学的に有意な結果が得られたと判断する。 |
| 投与方法 | 1日1回、［治験薬の名称］として● mgを●週間間隔で点滴静注する。／［治験薬の名称］として1回● mgを1日●回、経口投与する。 |
| 安全性評価 | 「有害事象共通用語規準v4.0日本語訳JCOG版［Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v4.0 - JCOG］（CTCAE v4.03/MedDRA v12.0対応）」を用いて評価する。 |
| 有効性評価 | 腫瘍縮小効果の評価は、RECISTガイドライン ver 1.1に従い評価する。  画像評価：CT又はMRI（抗腫瘍効果を評価する上ではCTが望ましい。） |
| スクリーニング研究 | ［遺伝子異常の名称］の同定は別途実施される［ゲノムスクリーニングシステムの名称］及び［リキッドバイオプシーの研究の名称］において実施される。 |
| バイオマーカー評価 | 本治験の付随研究として別途プロトコルを作成し、実施する。 |
| 中間解析 | 行わない。 |
| 治験予定期間 | 登録予定期間：●●●●年●月～●●●●年●月（●年）  観察予定期間：最終症例登録日より●年  全治験予定期間：最終症例登録日より●年 |
| 施設数 | ●施設 |
| 治験調整医師代表者 | ●●病院　●●　●● |
| 実施予定施設 | ●●病院  ●●病院  ●●病院 |
| 本治験の実施体制 | 日本医療研究開発機構「平成●●年度●●事業」における「●●」（研究開発代表者 ●●法人●●病院 ●●科　●●　●●）において配分された研究費の提供を受け実施する。  治験薬（［治験薬の名称］）は●●株式会社から無償提供を受ける。 |
| 本治験から期待できる成果 | ［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］に対する［治験薬の名称］の一定の有効性及び安全性が確認されれば、［対象がん腫の名称］に有効な治療が開発される可能性があるとともに［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］として新たな疾患分類を確立し、precision medicine構築へのエビデンスを供与できる。 |

**目次**

[概要 4](#_Toc511157461)

[1 目的 11](#_Toc511157462)

[2 背景と治験計画の根拠 12](#_Toc511157463)

[2.1 ［対象がん腫の名称］の疫学 12](#_Toc511157464)

[2.2 ［対象がん腫の名称］に対する標準治療 12](#_Toc511157465)

[2.3 ［対象がん腫の名称］における［遺伝子異常の名称］ 12](#_Toc511157466)

[2.4 治療計画設定の根拠 14](#_Toc511157467)

[2.5 後治療 15](#_Toc511157468)

[2.6 治験デザイン 15](#_Toc511157469)

[2.7 治験参加に伴って予想される利益と不利益の要約 19](#_Toc511157470)

[2.8 本治験を医師主導治験で行う理由 20](#_Toc511157471)

[2.9 付随研究 20](#_Toc511157472)

[3 本治験で用いる規準・定義 21](#_Toc511157473)

[3.1 病期分類基準 21](#_Toc511157474)

[3.2 Performance status（ECOG分類） 21](#_Toc511157475)

[3.3 有害事象の評価規準 21](#_Toc511157476)

[3.4 奏効割合の評価規準 21](#_Toc511157477)

[3.5 ［遺伝子異常の名称］陽性規準 21](#_Toc511157478)

[4 患者選択規準 23](#_Toc511157479)

[4.1 適格規準 23](#_Toc511157480)

[4.2 除外規準 24](#_Toc511157481)

[5 登録・割付 25](#_Toc511157482)

[5.1 登録手順 25](#_Toc511157483)

[5.2 登録に際しての注意事項 25](#_Toc511157484)

[6 治療計画と治療変更規準 26](#_Toc511157485)

[6.1 治験治療 26](#_Toc511157486)

[6.2 治験治療の投与 26](#_Toc511157487)

[6.3 治験治療の中止 27](#_Toc511157488)

[6.4 治験治療の減量 27](#_Toc511157489)

[6.5 被験者に対する特定の指示事項 28](#_Toc511157490)

[6.6 許容される併用療法・併用禁止療法 29](#_Toc511157491)

[6.7 後治療 30](#_Toc511157492)

[7 治験薬情報 31](#_Toc511157493)

[7.1 ［治験薬の名称］の薬剤情報 31](#_Toc511157494)

[7.2 治験薬の管理 31](#_Toc511157495)

[7.3 予期される有害事象 32](#_Toc511157496)

[8 評価項目・臨床検査・評価スケジュール 33](#_Toc511157497)

[8.1 スタディカレンダー 34](#_Toc511157498)

[8.2 治験期間中の収集・検査・観察項目及び手順 35](#_Toc511157499)

[8.3 臨床検査 36](#_Toc511157500)

[8.4 画像検査 37](#_Toc511157501)

[8.5 転帰調査 38](#_Toc511157502)

[9 データ収集 39](#_Toc511157503)

[9.1 CRFデータの取り扱い及び保管 39](#_Toc511157504)

[9.2 原資料の特定 39](#_Toc511157505)

[10 有害事象の報告 40](#_Toc511157506)

[10.1 有害事象の評価 40](#_Toc511157507)

[10.2 重篤な有害事象の報告 42](#_Toc511157508)

[10.3 安全性情報の収集 44](#_Toc511157509)

[10.4 妊娠の追跡調査について 45](#_Toc511157510)

[11 効果判定とエンドポイントの定義 46](#_Toc511157511)

[11.1 効果判定 46](#_Toc511157512)

[11.2 エンドポイントの定義 46](#_Toc511157513)

[12 統計学的事項 49](#_Toc511157514)

[12.1 被験者の取り扱い 49](#_Toc511157515)

[12.2 解析対象集団の定義 49](#_Toc511157516)

[12.3 解析の位置付けと解析方法 49](#_Toc511157517)

[12.4 有効性の解析 50](#_Toc511157518)

[12.5 安全性の解析 51](#_Toc511157519)

[12.6 データの取り扱い 51](#_Toc511157520)

[12.7 目標被験者数 52](#_Toc511157521)

[12.8 中間解析 52](#_Toc511157522)

[12.9 主たる解析 52](#_Toc511157523)

[12.10 総括報告書作成のための解析 52](#_Toc511157524)

[12.11 最終解析 53](#_Toc511157525)

[12.12 特記事項 53](#_Toc511157526)

[13 倫理的事項 55](#_Toc511157527)

[13.1 本治験が従うポリシー、法令、規範 55](#_Toc511157528)

[13.2 インフォームドコンセント 55](#_Toc511157529)

[13.3 個人情報の保護と被験者識別 58](#_Toc511157530)

[13.4 治験審査委員会（Institutional Review Board:IRB）の承認 59](#_Toc511157531)

[13.5 利益相反（Conflict of Interest:COI）の管理について 61](#_Toc511157532)

[13.6 補償について 61](#_Toc511157533)

[13.7 遺伝カウンセリングについて 61](#_Toc511157534)

[14 モニタリングと監査 62](#_Toc511157535)

[14.1 モニタリング 62](#_Toc511157536)

[14.2 プロトコル逸脱・違反 62](#_Toc511157537)

[14.3 監査 63](#_Toc511157538)

[14.4 直接閲覧 63](#_Toc511157539)

[15 特記事項 64](#_Toc511157540)

[15.1 腫瘍縮小効果の中央判定 64](#_Toc511157541)

[15.2 病理中央診断 64](#_Toc511157542)

[15.3 スクリーニング検査 64](#_Toc511157543)

[15.4 記録の保存 64](#_Toc511157544)

[15.5 治験の終了 65](#_Toc511157545)

[15.6 実施医療機関での中止 65](#_Toc511157546)

[15.7 治験の中断・治験全体の中止 66](#_Toc511157547)

[16 研究組織 67](#_Toc511157548)

[16.1 本治験の実施組織 67](#_Toc511157549)

[16.2 本治験の資金源 67](#_Toc511157550)

[17 研究成果の帰属及び研究結果の発表 68](#_Toc511157551)

[18 参考文献 69](#_Toc511157552)

[付録A Performance Status（ECOG分類） 70](#_Toc511157553)

[付録B 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECISTガイドライン）version 1.1に準じた評価 71](#_Toc511157554)

# 目的

［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者を対象として、［治験薬の名称］の有効性及び安全性を評価する。

*治験の目的又は対象疾患の変更は、変更届でなく新規の届出を要することとなることから（薬食機発0221第1号、平成24年2月21日）、治験届に記載する治験の目的は、以上のようにシンプルな内容にすることを推奨する（治療ライン、エンドポイント等は、治験の目的には記載しない。）。*

# 背景と治験計画の根拠

## ［対象がん腫の名称］の疫学

［対象がん腫の名称］は、世界で●番目に罹患数が多く、●番目に死亡数が多いがんである●。本邦においても［対象がん腫の名称］の粗罹患割合及び粗死亡率は増加傾向にあり、全がん死亡数のうち男性で●%、女性で●%を占めている●。

## ［対象がん腫の名称］に対する標準治療

［対象がん腫の名称］治療ガイドライン医師用●●●●年版（●●研究会編）によれば、［対象がん腫の名称］に対する標準的治療はその病期分類に応じて行われる。粘膜内にとどまるStage 0に対しては、●●。Stage I～IIIに対しては●●が行われ、●●に対しては術後補助化学療法が行われる。治癒切除不能な進行・再発例に対しては全身化学療法が施行される。肝転移や肺転移などが切除可能と判断される場合は外科的切除が行われることがある。

治癒切除不能な進行・再発の［対象がん腫の名称］の標準的な一次治療は、●●である。標準的な二次治療は、●●。

## ［対象がん腫の名称］における［遺伝子異常の名称］

### ［遺伝子異常の名称］の病的意義

●●は、●●の一つであり、●●がんや●●がんをはじめ、様々ながん腫において遺伝子異常が認められている。非臨床試験及び臨床試験の結果から、［遺伝子異常の名称］がヒト腫瘍の病因及び予後に直接的に関与していることが推測されている。

変異型●●遺伝子を●●に導入すると、細胞が悪性に形質転換し、その結果ヌードマウスにおいて腫瘍の形成が認められるようになる。さらに●●遺伝子を過剰発現するトランスジェニックマウスは、●●がんを発症する。

そして、●●に対する特異的な抗体は、［遺伝子異常の名称］を有する腫瘍の増殖を抑制する。これらのデータは、細胞の悪性化及び腫瘍形成能促進における［遺伝子異常の名称］のドライバー遺伝子異常としての役割を示唆している。このような経緯から、［遺伝子異常の名称］による異常な機能に拮抗するための治療方法が、［遺伝子異常の名称］を有するがん患者の予後改善を目的として開発されている。

### ［対象がん腫の名称］における［遺伝子異常の名称］の頻度

一部の［対象がん腫の名称］において［遺伝子異常の名称］が見られることが●●●●年代より報告されていた。さらに大規模なコホートにおいて［対象がん腫の名称］の［遺伝子異常の名称］について解析した結果が報告されている（表 2‑1）。

表 2‑1　［対象がん腫の名称］における［遺伝子異常の名称］の頻度

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 研究 | ［遺伝子異常の名称］検査 | 全症例数 | ［遺伝子異常の名称］を有する例（%） |
| ●●, et al● | ●● | ●●● | ●●（●.●%） |
| ●●, et al● | ●● | ●●● | ●●（●.●%） |
| ●●, et al● | ●● | ●●● | ●●（●.●%） |

本邦では、●●において、［対象がん腫の名称］を対象に次世代シークエンシング（NGS）を用いた遺伝子異常の解析が行われており、［遺伝子異常の名称］も解析対象となっている。●●●●年●●学会総会において、［対象がん腫の名称］における解析結果が●●らによって発表され、［対象がん腫の名称］●●●例のうち［遺伝子異常の名称］は●●例（●.●%）に認められていた。

### ［遺伝子異常の名称］と●●薬抵抗性の関係

●●は●●と●●して下流のシグナルを活性化するため、［遺伝子異常の名称］は●●薬の抵抗性に関わる可能性が示唆されている。実際にそのような可能性を支持する研究結果が報告されている。

### ［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］に対する［遺伝子異常の名称］を標的とした治療開発

［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］に対する治療開発としては、●●●●年代前半に［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］に対する●●の効果を検討した●つの臨床試験の結果が報告されている（表 2‑2）。●●らの試験では、●●。一方、●●らの試験では、●●。

*希少がんを対象とする場合には、希少がんに対する治療開発が行われていない場合があるため、その場合には他がん腫における当該治験薬の開発状況を記述する。*

表 2‑2　［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］に対する［遺伝子異常の名称］を標的とした治療の臨床試験

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究 | Phase | 症例数 | 治療レジメン | 結果 |
| ●●, et al● | II | ●● | ●● | ORR ●●% |
| ●●, et al● | II | ●● | ●● | ORR ●●% |
| ●●, et al● | II | ●● | ●● | ORR ●●% |

### ［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］に対する［治験薬の名称］

#### ［治験薬の名称］の概要

［治験薬の名称］は、［遺伝子異常の名称］の●●に特異的に結合することにより、ナチュラルキラー細胞及び単球を作用細胞とした抗体依存性細胞障害作用（antibody dependent cell mediated cytotoxicity; ADCC）により抗腫瘍効果を発揮する。／［治験薬の名称］は、受容体型チロシンキナーゼ阻害在で、●●を用いた分析では、●●チロシンキナーゼ活性を強力に阻害する［50%阻害濃度（IC50）=●● nM］。

［治験薬の名称］の臨床開発は、まず、［遺伝子異常の名称］を有する●●がんを対象として実施され、第III相試験（●●試験）において●●と比べて［治験薬の名称］と化学療法の併用投与は無増悪生存期間及び全生存期間を有意に延長した。続いて、［遺伝子異常の名称］を有する●●がんを対象とした第III相臨床試験（●●試験）が実施され、生存期間の有意な延長が認められた。

#### ［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］に対する［治験薬の名称］の意義と臨床的位置づけ

上述のように［遺伝子異常の名称］は［対象がん腫の名称］の●%〜●%の頻度で認められるドライバー遺伝子異常で、［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］は［遺伝子異常の名称］を持たない［対象がん腫の名称］より予後が悪いという報告も存在しており、［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］は新たな治療開発が必要なアンメットメディカルニーズが高い対象と考えられている。

なお、厚生労働省による「統計情報・白書」の「平成●●年（●●●●）患者調査の概況」では、「●●の悪性新生物」の総患者数は●●●,●●●人であり、［対象がん腫の名称］患者における［遺伝子異常の名称］を有する頻度が約●%〜●%と報告されていることを踏まえると、日本での［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］の患者数は●,●●●〜●,●●●人と推定される。実際に薬物治療の対象となる［遺伝子異常の名称］を有する切除不能又は再発［対象がん腫の名称］患者数はさらに少ないことが推測される。

非臨床試験において［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］のpatient-derived xenograft（PDX）モデルを用いた治療効果の検討が行われた結果、［治験薬の名称］の抗腫瘍効果が認められた。

以上より、標準治療が確立されていない［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者に対して、［治験薬の名称］は高い有効性を示す新たな標準治療となりうる可能性がある。

## 治療計画設定の根拠

### 本治験の治療レジメン

以上のような背景に基づいて、本治験は［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］に対する［治験薬の名称］の有効性と安全性を評価するためにデザインされた。1日1回、［治験薬の名称］として● mgを●週間間隔で点滴静注する。／［治験薬の名称］として1回● mgを1日●回、経口投与する。中止規準に該当するまで投与を繰り返す。治験治療は入院、外来を問わない。

### ［治験薬の名称］の用法及び用量の設定根拠

本治験における［治験薬の名称］の用法及び用量は、●●がんにおいて有効性及び安全性が確認され薬事承認されている1日1回、［治験薬の名称］として● mgを●週間間隔で点滴静注するとした。／［治験薬の名称］として1回1回● mgを1日●回、経口投与するとした。

### ［治験薬の名称］の有効性

［治験薬の名称］は、●●がんを対象とした●●試験において、優位な生存期間の延長が認められ、●●がんの次治療として標準治療と位置づけられている。

### ［治験薬の名称］の安全性

これまでに実施された臨床試験において［治験薬の名称］の投与を受けた患者で●%以上の頻度で認められた有害事象事象は、以下の表 2‑3のとおりであった。

臨床試験における安全性の情報がない、又は乏しい場合は、非臨床安全性試験の結果に基づき、臨床試験において予想される毒性について考察する。

表 2‑3　●%以上の頻度で認められた有害事象

|  | 日本 | | 国際共同 | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 有害事象名 | 第II相試験（●●試験）  n=●●（%） | | 第III相試験（●●試験）  n=●●●（%） | |
| All Grades | Grade 3/4 | All Grades | Grade 3/4 |
| 全事象 | ●●（●●） | ●●（●●） | ●●（●●） | ●●（●●） |
| ●● | ●●（●●） | ●●（●●） | ●●（●●） | ●●（●●） |
| ●● | ●●（●●） | ●●（●●） | ●●（●●） | ●●（●●） |
| ●● | ●●（●●） | ●●（●●） | ●●（●●） | ●●（●●） |
| ●● | ●●（●●） | ●●（●●） | ●●（●●） | ●●（●●） |
| ●● | ●●（●●） | ●●（●●） | ●●（●●） | ●●（●●） |
| ●● | ●●（●●） | ●●（●●） | ●●（●●） | ●●（●●） |

## 後治療

予想される後治療は、●●、●●若しくは●●又は新規薬剤の治験である。これらの薬剤は、被験者の状態や希望及び施設の方針に基づいて行われるため、後治療を規定することは難しい。また、主要評価項目であるORRの評価に後治療は影響しない。したがって、治験治療を中止した被験者に対する後治療は、規定しない。ただし、後治療の内容については調査する。

## 治験デザイン

本治験は、標準化学療法に不応・不耐な［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者を対象として、［治験薬の名称］の有効性及び安全性を評価する非盲検、単アーム、多施設共同第II相試験である。ORRを主要評価項目として有効性を評価する。治験薬の有効性は、●●レジストリにおける［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者のデータを対照群として、別途定める統計解析計画書に準じて比較解析される。本治験において有望な結果が得られれば、［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］を効能・効果として［治験薬の名称］の承認申請について、治験薬提供者と協議する予定である。

### 対象患者について

#### 治療ラインについて

本治験では、［対象がん腫の名称］のうち［遺伝子異常の名称］を有する患者を対象とする。［対象がん腫の名称］治療ガイドライン医師用●●●●年版（●●研究会編）によると、［対象がん腫の名称］患者の化学療法は、●●。・・・したがって、本治験では、●次治療の患者を対象とする。

#### 腫瘍組織において［遺伝子異常の名称］陽性の患者

［対象がん腫の名称］において［遺伝子異常の名称］を判定する確立された検査法及び判定規準はなく、本邦で薬事承認を受けた体外診断薬は存在しない。現在、研究目的で次世代シーケンサー（NGS）や●●検査が実施され、［遺伝子異常の名称］陽性患者が同定されている。本治験では、別の臨床研究として実施される［ゲノムスクリーニングシステムの名称］において、［遺伝子異常の名称］陽性と判定された患者を対象とする。

スクリーニング目的に一次登録を行い、その後に二次登録を行う場合には、二段階登録の手順について記載する。

#### 血液検体において［遺伝子異常の名称］陽性の患者

リキッドバイオプシーにより患者選択を行わない場合、本章及び他の関係箇所を削除する。

近年、血中の循環腫瘍DNA（circulating tumor DNA; ctDNA）の解析（以下、「リキッドバイオプシー」という）は、非侵襲的に不均一なゲノム異常を有する腫瘍全体のゲノム異常を抽出できる手法として開発が進められている。●●社が開発した［リキッドバイオプシーの検査法］は、●●。

リキッドバイオプシーにより診断を適切に患者選択が可能と考える根拠を記載する。

本治験では、別の臨床研究として実施される［リキッドバイオプシーの研究の名称］において［遺伝子異常の名称］陽性と判定された患者も対象とする。

なお、本研究における血液検体とは、ctDNAの測定を目的に採取された血液検体

本治験の対象患者を表 2‑4に示す。

表 2‑4　本治験の対象患者

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 対象患者 | | 腫瘍組織 | |
| ［遺伝子異常の名称］陽性 | ［遺伝子異常の名称］陰性又は評価不能 |
| 血液検体  （ctDNA解析） | ［遺伝子異常の名称］陽性 | A | C |
| ［遺伝子異常の名称］陰性  又は評価不能 | B | － |

### エンドポイント

本治験のエンドポイントは以下の通りである。

**主要評価項目（Primary endpoint）**：

腫瘍組織で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者の治験責任医師又は分担医師の判定による確定された客観的奏効割合（Objective response rate: ORR）

**副次評価項目（Secondary endpoints）**：

* 血液検体で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者の治験責任医師又は分担医師の判定による確定された客観的奏効割合（Objective response rate: ORR）

腫瘍組織で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者及び血液検体で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者についてそれぞれ以下の項目を評価する。

* 無増悪生存期間（Progression-free survival: PFS）
* 奏効期間（Duration of response: DoR）
* 治療成功期間（Time to treatment failure: TTF）
* 病勢制御割合（Disease control rate: DCR）
* 全生存期間（Overall survival: OS）
* 中央判定による確定されたORR\*
* 腫瘍径和の変化率
* 有害事象発生割合
* 前治療における●●を含むレジメンのORR

### エンドポイントの設定根拠

［対象がん腫の名称］患者を対象としたランダム化比較試験の解析結果から、腫瘍量を減少させることにより、患者の自覚症状の改善が得られることが明らかになっている。［対象がん腫の名称］患者に対する●●の有用性を検証した第III相臨床試験（●●試験）において、奏効を認めた患者では、奏効を認めなかった患者と比較して有意にQOL、疼痛及び疲労の改善が認められた。また、［対象がん腫の名称］患者を対象に●●の有用性を検証した第III相臨床試験（●●試験）においても、奏効を認めた患者では自覚症状の有意な改善が認められた。

以上から、［対象がん腫の名称］患者において、奏効が得られることは臨床的に意義があると考え、本治験の主要評価項目はORRとした。治験責任医師又は分担医師が当該判定を行い、判定された効果が測定誤差による結果ではないことを保証するために、奏効の確定（confirmation）を必須とする。

本治験では腫瘍組織で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者（表 2‑4のA+B）及び血液検体（リキッドバイオプシー）で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者（表 2‑4のA+C）それぞれに対する［治験薬の名称］の有効性を検討することを目的とするが、腫瘍組織で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者（表 2‑4のA+B）のORRを主要評価項目とする。

副次評価項目は、血液検体で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者（表 2‑4のA+C）のORR、腫瘍組織で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者（表 2‑4のA+B）及び「血液検体で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者（表 2‑4のA+C）それぞれにおける無増悪生存期間、奏効期間、治療成功期間、病勢制御割合、全生存期間、腫瘍径和の変化率、有害事象発生割合及び前治療としての●●を含むレジメンのORRと設定した。

### 臨床的仮説と被験者数設定根拠

#### 臨床的仮説

臨床的仮説は、「［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者に対して、［治験薬の名称］を投与したときに、標準治療よりも優れたORRが得られる」ことである。

#### 閾値と期待値の設定根拠

本治験で対象としている●●を用いた標準治療に不応又は不耐である患者において、●●による治療が標準治療とされているが、それらの治療によるORRは●%～●%程度であるため、本治験においては●％を閾値に設定した。

［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者に対する●●の有効性及び安全性を検討した●●試験では、中央判定されたORRが●●%（●/●●例）であった。また、本治験の対象としている［対象がん腫の名称］患者の●次治療において、●●%のORRは臨床的にも意義がある値と考えられる。以上の考察に基づき、本治験におけるORRの期待値を●●%と設定した

#### 目標被験者数の設定根拠

主要評価項目であるORRの閾値を●%、期待値を●●%、片側有意水準を2.5%、検出力を80%と設定し、目標被験者数を腫瘍組織で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者（表 2‑4のA+B）の最大の解析対象集団（FAS）として●●例と設定（※二項分布に基づく正確な方法に基づく設定）した。●●例のうち●例以上に奏効が認められた場合に統計学的に有意な結果が得られたと判断する。

### 予想される症例集積、登録期間及び観察予定期間

本治験は［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者という希少な患者群を対象としている。［ゲノムスクリーニングシステムの名称］では、年間約●●●●例以上の［対象がん腫の名称］患者の登録を行っており、［遺伝子異常の名称］の頻度●%〜●%、同意取得率●%等を考慮して、FAS●●例の集積に必要な期間は●年と見積もった。

登録期間は●●●●年●月から●●●●年●月の●●ヵ月を目標に●●例を登録する。

観察予定期間は最終症例登録日より●年とする。

### 対照群について

本治験は対象の希少性から検証的なランダム化比較試験の実施が困難であるため、対象となる［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者が本治験治療を実施した場合の有効性データと他の治療（●●又は●●）を実施した場合のアウトカムデータ（ORR、無増悪生存期間、全生存期間等；以下、「自然歴データ」と呼ぶ）とを対比させることは重要である。そこで、［治験薬の名称］の有用性の評価にあたり、●●レジストリにおいて、［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者の自然歴データを収集する。

本治験においては、ORR及び無増悪生存期間に関して対照群と比較する予定である。全生存期間は本治験終了後の追跡期間が終了した後に比較検討する予定である。詳細は本治験の解析計画書（あるいは、治験終了後の予後調査を目的とした観察研究の実施計画書）に定める。

## 治験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

### 予想される利益

●●の結果から、［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者は、［遺伝子異常の名称］を標的とした治療薬である［治験薬の名称］により、抗腫瘍効果が得られることが期待できる。

### 予想される危険と不利益

［治験薬の名称］による有害事象である●●、●●等が考えられる（詳細は、治験薬概要書を参照のこと。）。これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、実際の有害事象が予期された範囲内かどうかを治験調整委員会が判断するとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には、効果・安全性評価委員会への報告・参加施設への周知など必要な対策が講じられる体制が取られている。また、バイオマーカーの探索研究に関連した生検や採血に伴う苦痛や貧血などの合併症をもたらす可能性はあるが、その危険性や不便に関して十分な情報提供のもと同意を取得した被験者のみで本治験は行われる。

## 本治験を医師主導治験で行う理由

［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］は、予後が不良でunmet medical needsが高い対象であり、治療開発が急務である。過去の非臨床研究及び臨床研究の結果から、［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］に対して［治験薬の名称］の同時併用療法の効果が期待できると考えられる。しかし、［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者は全［対象がん腫の名称］患者の約●%〜●%程度と非常に低頻度であるため、本邦で［治験薬の名称］の製造販売権を有する●●株式会社による治療開発は予定されていない。しかし、本治験調整医師らは、［ゲノムスクリーニングシステムの名称］の基盤を用いて［遺伝子異常の名称］を有する患者の効率的なスクリーニングを進めることが可能である。したがって、［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者を対象に［治験薬の名称］の有効性及び安全性を評価する本治験を、医師主導治験によって行うことを計画した。

## 付随研究

本治験の付随研究として、バイオマーカーの探索研究を、別途プロトコルを作成し実施する。付随研究の結果については治験総括報告書（CSR）へは含めない。

また、観察期間終了後に転帰等を追跡して評価する観察研究（臨床研究）を、付随研究として行う予定である。

# 本治験で用いる規準・定義

## 病期分類基準

病期分類（Staging）は、UICC-TNM第8版に従って分類する。

希少がんを対象とする場合は、当該治験で対象とする希少がんの定義についても記載する。

本治験では厚生労働省「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書」を参考に、年間発生数が人口10万人あたり6例未満の悪性腫瘍（付録1に記載された中分類[大分類のみのがん腫については大分類]を参照）を「希少がん」と定義する。

## Performance status（ECOG分類）

（付録Aを参照）

## 有害事象の評価規準

有害事象の事象名及びGradeは、「有害事象共通用語規準v4.0日本語訳JCOG版［Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v4.0 - JCOG］（CTCAE v4.03/MedDRA v12.0対応）」を用いる。本治験では、JCOGの運用に準ずる。

## 奏効割合の評価規準

腫瘍縮小効果判定は、「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECISTガイドライン）-改訂版version 1.1-日本語訳JCOG版　ver. 1.0：Revised RECIST guideline（version 1.1）」を用いる。（付録Bを参照）

## ［遺伝子異常の名称］陽性規準

本治験の適格規準の評価において必要な腫瘍組織の［遺伝子異常の名称］検査及び血液検体のリキッドバイオプシーの実施は、本治験とは別に行われる以下2つの臨床研究において実施される。

別の臨床研究として実施される［ゲノムスクリーニングシステムの名称］では、●●社の●●を用いて腫瘍組織の解析が行われる。当該解析において、［遺伝子異常の名称］陽性と判定された患者を本試験の対象とする。

さらに、別の臨床研究として実施される［リキッドバイオプシーの研究の名称］では、●●の［リキッドバイオプシーの検査法］を用いた血液検体のリキッドバイオプシーによるctDNAの解析が行われる。当該解析において、［遺伝子異常の名称］陽性と判定された患者を本試験の対象とする。

本治験の中でスクリーニング検査を実施する場合は、下記の内容を記載する。

本治験の適格規準の評価において必要な腫瘍組織の［遺伝子異常の名称］検査は●●［検査法の名称］を用いて実施する。当該解析において●●と判断された患者を本試験の対象とする。

# 患者選択規準

適格規準を全て満たし、除外規準のいずれにも該当しない被験者を治験治療の対象として登録する。

## 適格規準

1. 自由意思により、治験の参加について文書による同意を得られている。
2. 同意取得日の年齢が20歳以上である。
3. 組織学的に［対象がん腫の名称］と診断されている。
4. 以下のI又はIIを満たす。
5. 腫瘍組織の解析において［遺伝子異常の名称］陽性と判定されている。
6. 血液検体を用いたリキッドバイオプシーにおいて［遺伝子異常の名称］陽性と判定されている。
7. ●●、●●及び●●に不応又は不耐である＊（●●、●●及び●●の治療歴は問わない）。

＊：術後補助化学療法施行中又は最終投与後●ヵ月以内に再発した被験者については、術後補助化学療法を治療歴としてカウントする。

1. 固形がんの治療効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RECIST）ガイドラインversion 1.1に基づく測定可能病変を有する。
2. ECOG Performance Statusが0又は1である。
3. 12週以上の生存が期待される。
4. 以下の臓器機能を満たしている。

* 好中球数 ≧ 1,000/mm3
* 血小板数 ≧ 75,000/mm3
* ヘモグロビン ≧ 8.0 g/dL
* 血清クレアチニン ≦ 2.0 mg/dL又はクレアチニンクリアランスの計算値（Cockcroft-Gault式＊）若しくは実測値 ≧ 50 mL/min
* T-Bil ≦ 2.0 mg/dL（Gilbert’s syndromeを有する被験者は治験調整委員会との合意があれば2.0 mg/dL超でも登録可とする）
* ALT and AST ≦ 100 U/L（肝転移を有する場合 ≦ 200 U/L）

＊：Cockcroft-Gault式：クレアチニンクリアランス値＝（140－年齢）×体重（kg）／（72×血清クレアチニン値）（※女性の場合はさらに得られた値を0.85倍にする。）

本治験の中でスクリーニング検査を実施し、二段階登録とする場合は、下記の内容を一次登録適格規準とし、上記適格規準を二次登録適格規準として記載する。また、必要に応じて除外規準も一次登録時と二次登録時の除外規準を記載する。

（4.1）　一次登録適格規準

1. 自由意思により、一次スクリーニング検査の実施について文書による同意を得られている。
2. 同意取得日の年齢が20歳以上である。
3. 組織学的に［対象がん腫の名称］と診断されている。
4. ●●、●●及び●●に不応又は不耐である＊（●●、●●及び●●の治療歴は問わない）。
5. ECOG Performance Statusが0又は1である。

## 除外規準

1. 過去に［遺伝子異常の名称］を標的とした治療薬の投与歴を有する。
2. 症状のある脳転移や髄膜播種を有する。
3. 妊娠中又は授乳中の患者。
4. 治験中及び［治験薬の名称］の最終投与後●ヵ月以上の間、適切な避妊法（「6.5 被験者に対する特定の指示事項を参照）を実施できない。
5. 登録前3年以内のその他の悪性腫瘍の既往を有する。ただし、局所治療により治癒と判断されるCarcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変、全身治療を必要としない非転移性前立腺癌は除く。

以下の項目は、治験薬又は対象疾患の特性を踏まえて、必要性を検討する。

1. 他の抗腫瘍治療の同時治療を受けている。

* 治験薬投与開始予定日●週間以内に前治療（化学療法、分子標的薬治療、抗体療法、ホルモン療法、免疫療法、放射線療法）を実施した。
* ビスホスホネート製剤、デノスマブの投与は許容される。

1. HIVの感染が確認されている。
2. HBs抗原陽性の患者、又はHBsAb若しくはHBcAb陽性かつHBV-DNA陽性の患者。
3. 前治療による毒性から回復（Grade 1以下又はベースラインまで）していない。ただし、適格規準●を満たす血液検査値異常、Grade 2の末梢性感覚ニューロパチー、Grade 2の脱毛症、Grade 2の皮膚色素過剰、コントロール可能な●●については、除外しない。
4. 登録前●ヵ月以内に以下の既往を有する。

* ●●
* ●●
* ●●

1. コントロール不良な●●を有する。
2. 登録前●週間以内に大手術を受けている。ただし、●●については、開始予定日●週間以内に施行されていなければ、除外しない。
3. その他重篤な急性又は慢性の医学的に重大な異常を有する。
4. 治験責任医師又は分担医師が本治験への登録が不適であると判断する。

# 登録・割付

## 登録手順

対象被験者が適格規準を全て満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、Web登録システムにて登録を行う。

**■被験者登録の連絡先と受付時間**

Web登録URLなどは別途「EDC入力マニュアル」にて通知する。

（24時間登録可能。ただしメンテナンス等でアクセス不能の場合、事前に通知する。）

**■登録に関する問い合わせ**

●●法人 ●●病院　●●部門

TEL：●●-●●●●-●●●●（内線●●●●） E-mail: ●●@●●.●●.jp

平日10～17時 （祝祭日、土曜、日曜は受け付けない）

**■被験者選択規準に関する問い合わせ先**

治験調整委員会

連絡先：治験調整事務局

E-mail：●●@●●.●●.jp

TEL：●●-●●●●-●●●●（内線●●●●） FAX：●●-●●●●-●●●●

## 登録に際しての注意事項

1. 治験治療開始後の登録は例外なく許容されない。
2. 登録適格性の内容確認が不十分な時は、全て満たされるまで登録は受け付けられない。
3. 適格性が確認された後に、登録番号が発行される。登録番号の発行をもって登録完了とする。
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、一度登録された被験者は登録取り消し（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連絡すること。
6. 登録時に他院又は他科にて継続して受診している場合には、当該被験者が本治験に参加する旨を当該担当医師に連絡すること。

（被験者に対する責務）

第45条

2 治験責任医師等は、被験者が他の医師により治療を受けている場合には、被験者の同意の下に、被験者が治験に参加する旨を当該他の医師に通知しなければならない。

# 治療計画と治療変更規準

被験者の安全が脅かされない限りにおいて、治療及び治療変更は本章の記述に従って行う。本治験実施計画書に従うと医学的に危険と判断される場合は治験責任医師又は分担医師（以降、治験担当医師）の医学的判断に従って治療変更を行う。

## 治験治療

本治験における治験治療は、［治験薬の名称］による治療である。

登録日を含めて登録後8日以内に治験治療を開始する。なお、登録後8日以内（登録日を含む）に治験薬の投与を開始できなかった場合には、治験調整委員会に連絡し、症例の取り扱いにつき検討する。治験治療は入院、外来を問わない。

本治験実施計画書においては以下の用語を用いる。

* 中止：治験薬の投与を再開しないこと
* 延期：治験薬の投与を、投与予定日から延期すること。
* 休薬：治験薬を１回以上投与せず次の投与スケジュールに進むこと
* 休薬期間：治験薬を投与していない期間
* 1サイクルを●日とし、1日1回、［治験薬の名称］として● mgを●週間間隔で点滴静注する。／1サイクルを●日とし、［治験薬の名称］として1回● mgを1日●回、経口投与する。
* ［治験薬の名称］の投与は、「6.3.1 中止規準」に規定する中止規準に該当するまで投与する。

## 治験治療の投与

サイクル開始日又は開始前日に「表 6‑1　投与規準」を満たしていることを確認の上で、治験薬を投与する。ただし、1サイクル目のday 1においては適用外とし、適格性を確認した上で治験薬を投与する。

その他、投与規準を満たしている場合でも治験担当医師が必要と判断した場合は、投与開始を延期できるものとする。

表 6‑1　投与規準

|  |  |
| --- | --- |
| 確認項目 | 規準 |
| 好中球数 | ≧ 1,000 /mm3 |
| 血小板数 | ≧ 75,000 /mm3 |
| AST及びALT | ≦ 100 IU/L、肝転移のある場合 ≦ 200 IU/L |
| 血清ビリルビン値 | ≦ 1.5 mg/dL |
| 血清クレアチニン値 | ≦ 1.5 mg/dL |
| 治験治療に関連した非血液毒性\* | ≦ Grade 1 |

\*ALP増加、γGTP増加、電解質異常等の生化学検査データの異常や、Grade 2以下で症状が安定している感覚性ニューロパチー、脱毛症、静脈炎等については問わない。

## 治験治療の中止

### 中止規準

被験者が以下のいずれかに該当した場合、治験治療を中止する。

1. 原病の増悪が認められた場合（画像診断による明らかな増悪及び臨床的に明らかな増悪を含む）
2. 被験者から治験治療中止の申し出があった場合
3. 治験治療に関連があるGrade 4の非血液毒性が認められた場合（ただし一過性の検査値異常はこれに該当しない）
4. 「表 6‑2　減量規準」に記載されている治験治療中止の規定に該当した場合
5. ［治験薬の名称］が●日以内に再投与できない場合
6. 被験者が妊娠した場合
7. 追跡不能
8. 治験治療中の死亡
9. その他、治験担当医師が治験の中止を必要と判断した場合

### 治験治療中止後のデータ収集と被験者の追跡

中止規準に該当した場合は、治験治療を中止し、その時期、理由をCRFに記載し、後観察期間に規定された検査を実施する。ただし、倫理的な面や被験者の安全性及び利益に鑑み、各種検査の実施が不可能あるいは実施の必要なしと治験担当医師が判断した場合は、この限りではない。

## 治験治療の減量

### 減量規準

前サイクルにおいて、「表 6‑2　減量規準」に該当した場合は、次回サイクルの投与より投与レベルを「表 6‑3　投与レベル」に従い減量する。用量調節は全て先行する最悪の有害事象に基づく。

1) 減量後の再増量は許容しない。

2) 減量は原則として1サイクルで1段階までとする。臨床上問題となる有害事象により1サイクルに2段階以上の減量が必要と治験責任医師又は分担医師が判断した場合には治験調整委員会と協議する。

3) 複数の事由による減量については、減量レベルをダブルカウントしない。

表 6‑2　減量規準

|  |  |
| --- | --- |
| 確認項目 | 規準 |
| 好中球数減少 | 7日以上（前回検査日を含まない）持続するGrade 4 |
| 血小板数減少 | Grade 4又は血小板輸血を必要とするGrade 3 |
| 発熱性好中球減少症 | Grade 3 |
| 非血液毒性\* | 支持療法にてコントロール不能なGrade 3以上\*\* |

\*治験治療に関連するGrade 4の非血液毒性が認められた場合（ただし一過性の検査値異常はこれに該当しない）は、治験治療を中止する。

\*\*治療不要なALP増加、γGTP増加、電解質異常等の生化学検査データ異常を除く。

表 6‑3　投与レベル

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 投与レベル | 治験薬（Day 1） |
| 初回用量 | Level 0 | ● mg |
| 1段階減量 | Level -1 | ● mg |
| 2段階減量 | Level -2 | ● mg |
| 3段階減量 | Level -3 | 治験治療中止 |

## 被験者に対する特定の指示事項

以下の項目は、治験薬又は対象疾患の特性を踏まえて、必要性を検討する。

服用上の注意その他の注意事項として、以下の内容を被験者に指導する。

* 1日●回、毎日ほぼ同じ時刻に服用する。
* 空腹時、軽食摂取の●時間以上前、もしくは軽食摂取後●時間以上経過してから服用する（水以外の飲食物を摂取しない）。
* コップ1杯の水で、できる限り速やかに服用する。
* カプセルを噛んだり開いたりせず、そのまま飲み込む。
* 服用後に嘔吐しても、予定されている次の服用まで再服用を行わない。
* 飲み忘れ（部分的な服用も含む）に気づいた場合、毎日服用しているおよその時刻から●時間以内なら、服薬を行い、●時間以上経過した場合には、当日の服薬は行わず、翌日から再開とする。
* 妊娠可能な女性被験者は、治験参加期間中及び治験薬の最終投与●●日間まで妊娠を回避するために適切な避妊を行わなければならない。閉経（1年以上の無月経）しているか、卵管結紮又は子宮摘出の既往を有しているため妊娠が可能ではないと判断される女性被験者の場合、その旨を被験者の原資料に明記する。
* 男性被験者は、治験参加期間中及び治験薬の最終投与●●日間までパートナーの妊娠を回避するために適切な避妊を行わなければならない。

下記の方法は本治験治療において被験者及びパートナーが行うべき有効かつ許容される避妊方法である（Clinical Trials Facilitation Group Guidelines 2014）。

* 被験者のライフスタイルに沿って行う性行為に対する完全な禁欲
* 二重バリア法
  + 殺精子薬付きのコンドームと子宮内避妊器具の組み合わせ
* ホルモン避妊薬（避妊用パッチ、膣リング、経口、注射又は埋め込みによるものも含む。）
* 治験治療を始める少なくとも6週間前の避妊手術（子宮摘出を伴う、又は伴わない両側卵巣摘出、卵管結紮又は精管結紮）。卵巣摘出のみの場合は、LH（黄体形成ホルモン）、FSH（卵胞刺激ホルモン）及び/又はエストラジオールのレベルをフォローし、女性の生殖機能がないことを確認した場合許容される。
* 被験者に嘔吐、下痢などがある場合は、非経口の避妊法を行うことを推奨する。

（被験者に対する責務）

第45条 治験責任医師等は、治験薬の適正な使用方法を被験者に説明し、かつ、必要に応じし、被験者が治験薬を適正に使用しているかどうかを確認しなければならない。

## 許容される併用療法・併用禁止療法

併用療法には、治験治療開始時から治験治療最終投与30日後又は後治療開始前までの早い期日までの間に被験者によって使用された全ての薬剤が含まれる。全ての併用療法について、治験担当医師に報告し、CRFに記録すること。

治験期間中に実施された、治験実施計画書に規定されていない治療又は外科的処置も併用療法とみなし、記録しなければならない。併用薬及び併用療法に関する情報には、当該薬剤、治療又は処置の実施日及びその併用理由について記録を含めること。

なお、抗がん剤以外の原病悪化に対する治療薬の収集は不要とする。また、各種検査・診断のために使用した薬剤は、有害事象の因果関係等の判定に必要な場合を除き、CRFでの報告は不要とする。

### 許容される併用療法

原則として、被験者に必要と判断される併用薬剤／併用療法は、許容する。本治験の被験者に処方可能かどうかが不明な薬剤又は治療法の場合、治験担当医師は治験調整委員会へ連絡すること。

悪心、嘔吐又は下痢が発現した場合、有効な対症療法を開始すること。下痢に対する初期治療としてはロペラミドの使用が推奨される。

発熱性好中球減少症に対して、実施医療機関又は他のガイドライン［例：米国臨床腫瘍学会（ASCO）ガイドライン］に従って、造血成長因子（G-CSF）を使用することができるが、好中球減少症の一次又は二次予防薬として使用しないこと。G-CSFは、次回の治験治療サイクルの開始48時間前までに中止すること。

骨転移に対して登録前よりゾレドロン酸及びデノスマブを投与している場合は継続してよい。

治験薬の特性に応じて適宜追加する。

### 併用禁止療法

治験治療期間中、被験者は全てのがん治療（手術療法、化学療法、分子標的薬、抗体薬、ホルモン療法、免疫療法、漢方薬、放射線療法を含む）を受けることは許容されない。

治験薬の特性に応じて適宜追加する。

## 後治療

治験治療を中止した被験者に対する後治療は規定しない。

# 治験薬情報

## ［治験薬の名称］の薬剤情報

|  |  |
| --- | --- |
| 治験薬 |  |
| 剤形 |  |
| 製造会社 |  |
| 含量 |  |
| 用法 |  |
| 投与経路 |  |
| 有効期限 | 治験薬管理手順書を参照  *ラベルに記載してある場合は、「ラベル参照」とする。* |
| 表示 | 外箱には、含有量、貯法、治験調整医師の氏名、職名、住所を記載し、治験用である旨を表示する。  なお、外箱に表示する治験調整医師の職名には治験開始時の職名を記載し、治験実施中に変更が生じた際にも、外箱表示の変更は行わないこととする。 |

［治験薬の名称］は、治験薬提供者である●●株式会社から無償提供される。治験薬提供者からは、治験薬の製造の記録及び品質試験の記録も併せて提供される。

*治験薬は、主幹病院が中央管理して、当該病院から輸送されることもある。*

## 治験薬の管理

治験薬［治験薬の名称］は●●株式会社から各実施医療機関へ運搬業者等を介して配布される。

各実施医療機関の治験薬管理者は、治験責任医師から提供された治験薬の管理に関する手順書に従い、治験薬の受領、取扱い、保管、管理し、その記録を作成・保存する。

なお、治験薬は本治験実施計画書に規定された方法以外での投与を行わないこととする。

（治験薬の管理）

第26条の2 自ら治験を実施する者は、治験薬の容器又は被包に次に掲げる事項を邦文で記載しなければならない。

1)治験用である旨

2)自ら治験を実施する者の氏名及び職名並びに住所

3)化学名又は識別記号

4)製造番号又は製造記号

5)貯蔵方法、有効期間等を定める必要があるものについては、その内容

2 自ら治験を実施する者は、治験薬に添付する文書、その治験薬又はその容器若しくは被包（内袋を含む。）には、次に掲げる事項を記載してはならない。

1)予定される販売名

2)予定される効能又は効果

3)予定される用法又は用量

3 自ら治験を実施する者は、被験者、治験分担医師及び治験協力者が被験薬及び対照薬の識別をできない状態で入手した治験薬について、緊急時に、治験分担医師が被験薬及び対照薬の識別を直ちにできるよう必要な措置を講じておかなければならない。

4 自ら治験を実施する者は、輸送及び保存中の汚染や劣化を防止するため必要な措置を講じておかなければならない。

5 自ら治験を実施する者は、治験薬に関する次に掲げる記録を作成し、又は入手しなければならない。

1)治験薬の製造年月日、製造方法、製造数量等の製造に関する記録及び治験薬の安定性等の品質に関する試験の記録

2)治験薬を入手し、又は治験薬提供者から提供を受けた場合にはその数量及び年月日の記録

3)治験薬の処分の記録

6 自ら治験を実施する者は、治験の実施の承認後遅滞なく、実施医療機関における治験薬の管理に関する手順書を作成し、これを実施医療機関に交付しなければならない。

7 自ら治験を実施する者は、必要に応じ、治験薬の溶解方法その他の取扱方法を説明した文書を作成し、これを治験分担医師、治験協力者及び第39条に規定する治験薬管理者に交付しなければならない。

（治験薬の品質の確保）

第26条の3 自ら治験を実施する者は、治験薬の品質の確保のために必要な構造設備を備え、かつ、適切な製造管理及び品質管理の方法が採られている製造所において製造された治験薬を用いて治験を実施しなければならない。

## 予期される有害事象

［治験薬の名称］の予期される有害事象とは、当該事象等の発生、あるいは発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が当該治験薬の最新の治験薬概要書から予測できないものを「未知」、予測できるものを「既知」とする。ただし、実施医療機関へ報告した新たな事象については、治験薬概要書への記載がなくとも「既知」として取扱いが可能である。

# 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

本治験の各評価項目を以下に示す。本治験実施計画書で要求される情報を全て記録する。

表 8‑1　観察・検査項目

|  |  |
| --- | --- |
| **投与状況** | ［治験薬の名称］の投与量、投与開始日、投与終了日又は投与中止（休薬）日、休薬の有無、その回数及びその理由 |
| **被験者背景** | 性別、年齢（同意取得時）、既往歴、合併症 |
| **疾患の詳細** | ・臨床診断名  原発巣の部位、原発巣の有無、転移巣の部位など  ・組織学的な診断  初回診断の時期、組織型  ・［遺伝子異常の名称］とその他の遺伝子変異の有無  腫瘍組織及び血液検体の採取時期（年月日）  遺伝子異常の有無とその内容  ・前治療歴  手術の有無・術式・手術日・結果（R0/1/2）  補助化学療法の有無・治療内容・治療開始日・最終投与日・中止理由  化学療法の有無・治療内容・治療開始日・最終投与日・中止理由  ●●を含むレジメンの最良総合効果  放射線療法の有無・部位・治療開始日・最終照射日・照射量など  その他の治療の有無・治療内容・実施期間・中止理由 |
| **身体測定** | 身長、体重 |
| **バイタルサイン** | 収縮期/拡張期血圧、脈拍数、体温 |
| **全身状態** | ECOG PS |
| **有害事象** | CTCAE version 4.0を用いた有害事象の有無と重症度 |
| **併用薬/併用療法** | 薬剤名（又は併用療法）、投与経路、投与開始日、投与終了日、併用理由 |
| **心電図** | 安静時12誘導心電図 |
| **血液学的検査** | 赤血球数、Hb、ヘマトクリット値、白血球数、好中球数、血小板数 |
| **生化学的検査** | AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、アルブミン、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、電解質（Na、K、Cl）、血糖 |
| **腫瘍マーカー** | ●●、●● |
| **尿検査** | 尿糖（定性）、尿蛋白（定性） |
| **妊娠検査** | 尿検査で妊娠が疑われた場合には血清検査  閉経前女性又は最終月経後1年未満の女性に実施 |
| **感染症検査** | HIV抗体、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体 |
| **画像検査** | 胸腹部・骨盤造影CT※又は腹部・骨盤造影MRI※、必要に応じて、胸部X線、脳CT、脳MRI  ※CT及びMRIに使用する造影剤にアレルギー/過敏症等を有する被験者では、造影剤を用いずに実施してもよい。  画像による原病の増悪以外の理由で投与を中止した場合には、増悪が確認されるまで又は後治療を開始するまで評価を行う。 |
| **バイオマーカー** | 腫瘍生検、採血 |
| **転帰調査＊** | 後治療の治療内容（治療開始日、最終投与日、増悪確認日、中止日、最良総合効果）  死亡日又は最終生存確認日、死亡の場合はその死因 |

## スタディカレンダー

表 8‑2のスケジュールを遵守すること。ただし、適切な順序が維持される限り治験治療の実施は±3日まで許容する。また、年末年始など長期間の祝日によるスケジュール延期は逸脱としては扱わない。治験治療及び各種検査の許容範囲は「表 8‑3 治験治療及び検査の許容範囲」も参照。

表 8‑2　スタディカレンダー

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| VISIT | 登録時 | | 治験治療中 | 治験治療  中止日† | 最終投与  30日後‡ | 追跡期間# |
| 各サイクル  （1サイクル●日） |
| 基準日 | -1 | | 1 | (治験治療  中止日) | (最終投与  30日後) | (治験治療  中止日) |
| 許容日数 | -28～-1 | -7～-1 | 1 | 中止日〜  中止日+7 | 最終投与日+27～最終投与日+37 |  |
| 同意取得 | ●\*1 |  |  |  |  |  |
| 被験者背景 | ● |  |  |  |  |  |
| 遺伝子変異の解析（腫瘍組織・血液） | ●\*2 |  |  |  |  |  |
| 身長・体重 | ● |  | 〇\*3 |  |  |  |
| バイタルサイン | ● |  | ●\*4 | ● | ● |  |
| ECOG PS | ● |  | ●\*4 | ● | ● |  |
| 臨床所見（有害事象含む）  併用薬／併用療法 | ● |  | ●\*4 | ● | ● |  |
| 12誘導心電図 | ● |  |  |  |  |  |
| 治験治療 |  |  | ● |  |  |  |
| 臨床検査 |  |  |  |  |  |  |
| 血液学的検査、  生化学的検査 |  | ● | ● | ● | ● |  |
| 腫瘍マーカー |  | ● | ●\*5 | ● |  |  |
| 尿検査 |  | ● | ● | ● | ● |  |
| 妊娠検査 |  | ◯ | ◯\*6 |  |  | ◯\*6 |
| 感染症検査 | ● |  |  |  |  |  |
| バイオマーカー生検・採血 | ●\*7 |  | ●\*7 | ●\*7 |  |  |
| 画像検査（胸腹骨盤部CT/MRI） | ●\*8  （登録21日以内） |  | ●\*5 | ◯\*9 |  | ◯ |
| 転帰治療 |  |  |  |  |  | ● |

●：必須項目、〇：必要に応じて実施する項目

†：治験治療中止日とは、治験担当医師が被験者の治験治療を中止すると決定した日と定義する。中止日から後7日間の範囲まで許容する。ただし、被験者の状態により許容範囲内での検査・観察が不可能な場合には可能な範囲で速やかに実施する。

‡：治験治療が中止されている被験者で、治験治療の最終投与日から30日後又は後治療開始前までの早い期日までに、安全性の追跡調査を実施する。後治療を開始する前に被験者が来院できない場合は、電話による追跡調査を行う。また、安全性追跡検査を中止時検査の2週間以内に実施する場合は、中止時検査と安全性追跡検査を同時に実施することができる。なお、治験治療中止日が治験治療の最終投与日から30日を超えていた場合、安全性追跡調査は不要とする。

#：治験治療中止日を起点として3ヵ月毎を目処に実施する（1ヵ月を4週とする）。

1. 登録前に同意取得する。
2. 腫瘍組織の解析結果は、28日以内に限定しない。
3. 治験治療期間中の測定は必須としない。測定した場合でも、± 5 kgを超える体重変動がみられた場合を除いて、CRFへの記載は不要とする。ただし、体重増加又は減少の推移が臨床的に問題があると治験担当医師が判断した場合は有害事象とする。
4. 各サイクルの投与日の投与前までに実施する。
5. 1サイクル目のday 1を起点として、●サイクル目のday1まで●週毎に測定する。●サイクル目以降は●週毎に測定する。
6. 閉経前女性又は最終月経後1年未満の女性に対しては治験治療中止後7ヵ月まで12週毎に実施する。
7. 治験担当医師より説明を受け同意した被験者のみ、治験治療開始前3週間以内及び治験治療中止後2週間以内に腫瘍検体を、治験治療開始3週間後（±3日）及び治験治療中止後2週間以内に血液検体を採取する。
8. 登録前21日以内に実施する（登録日と同一曜日は可）。登録前21日以内であれば同意取得前に実施した結果を用いてもよい
9. 画像検査結果（PD）で中止した場合は、画像検査の実施は、必須ではない。

表 8‑3 治験治療及び検査の許容範囲

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 実施項目 | 治験実施計画書の規定 | 許容範囲 |
| 臨床検査（1サイクル目） | Day 1の投与前 | −7日 |
| 臨床検査（2サイクル目以降） | 各サイクルのday 1の投与前 | −3日 |
| 治験治療 | 前サイクルのday 1から●週間後（day ●●） | ±3日 |
| 腫瘍マーカー及び画像検査（治験治療中） | ●サイクル目day 1まで：●週（●●日）毎 | ±2週（14日） |
| ●サイクル目以降：●週（●●日）毎 |
| CR又はPR確定のための画像検査 | 前回画像検査から4週（28日）以降 | 27日以下は許容されない |

## 治験期間中の収集・検査・観察項目及び手順

治験担当医師は、以下の項目を「8.1 スタディカレンダー」に示された時期に実施する。

### 同意取得

治験手順が行われる前に患者の同意を取得する。同意取得の方法については、「13.2インフォームドコンセント」に示す。

### 被験者背景

・性別、年齢（同意取得時）

・既往歴、合併症

・臨床診断名

原発巣の部位（主たるもの一つ）、原発巣の有無、転移巣の部位など

・組織学的診断

初回診断の時期、組織型

・［遺伝子異常の名称］とその他の遺伝子変異の有無

腫瘍組織及び血液検体の採取時期（年月日）

遺伝子異常の有無とその内容

・前治療歴

原発巣又は転移巣に対する手術の有無・術式・手術日・結果（R0/1/2）

補助化学療法の有無・治療内容・治療開始日・最終投与日・中止理由

化学療法の有無・治療内容・治療開始日・最終投与日・中止理由

●●を含むレジメンの最良総合効果

放射線療法の有無・部位・治療開始日・最終照射日・照射量など

その他の治療の有無・治療内容・実施期間・中止理由

### 身体測定及びバイタルサイン

身長、体重及びバイタルサイン（収縮期/拡張期血圧、脈拍数、体温）を測定する。バイタルサインは、全ての時点において各被験者で同じ姿勢にて測定する。

### ECOG Performance Status

ECOG PS（付録Aを参照）を測定する。

### 臨床所見（有害事象を含む）、併用薬／併用療法

治験治療開始時から、治験治療最終投与30日後又は後治療開始前までの早い期日までの期間、Grade 1以上の有害事象（自他覚症状）、使用した全ての併用薬及び併用療法、実施日、併用理由について記録する。有害事象の取扱いについては、「10有害事象の報告」を参照する。

### 安静時12誘導心電図

安静時12誘導心電図検査は、仰臥位での被験者の安静が確認された後、記録を開始する。QT間隔の評価並びにST区域形態、T波形態及びU波の有無を含む質的異常を評価する。

### 治験治療の実施状況

治験担当医師は、治験治療について被験者に投与された治験薬の投与状況（変更無／休薬／中止）についてCRFに記録する。

（被験者に対する責務）

第45条 治験責任医師等は、治験薬の適正な使用方法を被験者に説明し、かつ、必要に応じ、被験者が治験薬を適正に使用しているかどうかを確認しなければならない。

## 臨床検査

「表 8‑1　観察・検査項目」の検査項目を「表 8‑2　スタディカレンダー」で示す時点に従って測定する。なお1サイクル目day 1の臨床検査はスクリーニング検査の実施が7日以内であればday 1の検査として使用可とする。

### 血液学的検査/生化学的検査

「表 8‑1　観察・検査項目」の検査項目を「表 8‑2　スタディカレンダー」で示す時点及び臨床的に必要と判断される場合に検査を実施する。必要に応じて、検査値がベースライン時の値に戻るか臨床的に安定するまで、あるいは別の治療が開始されるまで、臨床的に意義のある臨床検査の評価を繰り返し実施する。

### 腫瘍マーカー

「表 8‑1　観察・検査項目」の検査項目を「表 8‑2　スタディカレンダー」で示す時点及び臨床的に必要と判断される場合に検査を実施する。

### 妊娠検査

妊娠可能な女性被験者の場合、治験登録前7日以内に尿検査にて、陰性であることを確認する。尿検査で妊娠が疑われた場合には、血清検査にて判定する。妊娠が可能ではないと判断される女性被験者は、閉経歴（1年以上の無月経）、卵管結紮又は子宮摘出の既往を有しており、その旨を被験者の原資料に明記する。

閉経前女性又は最終月経後1年未満の女性に対しては1サイクル目のday 1を起点として治験治療中止後7ヵ月まで12週毎（±2週）に実施する。

### 感染症検査

登録前までにHIV抗体、HBs抗原、HBs抗体及びHBc抗体を測定する。HBs抗体又はHBc抗体が陽性の場合はHBV-DNAも測定する。なお、登録前12ヵ月以内に実施した検査結果がある場合は代用可能とする。

### バイオマーカー生検・採血

治験担当医師より説明を受け同意した被験者のみ、治験治療開始前3週間以内及び治験治療中止後2週間以内に腫瘍検体を採取し（任意）、付随のトランスレーショナル（TR）研究で解析する。腫瘍検体の採取から提出の手順はTR研究の手順に従う。また、血液検体は●●研究にて解析する。したがって治験治療開始3週間後（±3日）及び治験治療中止後2週間以内に、1回あたり10mL x 2本の血液検体を●●研究の手順に従って採取し提出する。採取された腫瘍検体及び血液検体は別途作成したTR研究のプロトコルに準じて、研究代表者が不要と判断したものを除き、原則として研究終了後10年間、TR研究事務局に厳重に保管される。

## 画像検査

全ての被験者に対して、RECISTガイドラインver1.1による腫瘍評価を行い、増悪が確認されるまで、以下に示す各時点において、胸部、腹部及び骨盤（臨床的に必要と判断される場合）の腫瘍評価を実施する。胸腹部・骨盤造影CT又はMRI（造影剤アレルギーがある場合には単純でも可）を撮影する。

* 本治験登録前21日以内

1サイクル目のday 1を起点として、●サイクル目のday 1まで●週間（±2週）毎に測定する。●サイクル目以降は●週毎に測定する。

* 画像上での原疾患の増悪以外の理由で投与を中止した場合、投与終了後の2週間以内に実施。また、腫瘍評価において原疾患の増悪が確認されるまで又は後治療を開始するまで、スケジュールに準じて実施。

## 転帰調査

治験治療中止後から、死亡又は本治験の最終症例登録日より1年まで後治療の内容（治療開始日、最終投与日、増悪確認日、中止日、最良総合効果）及び転帰について追跡調査を行う。転院や他の治験参加などの理由により直接追跡が不可能となった場合も、転院先などに問い合わせて、可能な限り転帰を確認し、問い合わせ結果を原資料に記載する。

# データ収集

## CRFデータの取り扱い及び保管

●●にてデータマネージメントを実施し、CRFデータの管理・保存などを行う。データマネージメント計画書を作成し、その中でデータベースへの入力・閲覧などのアクセス制限を設定し、適切に記録の管理・保管を行う。

（症例報告書等）

第47条 治験責任医師等は、治験実施計画書に従って正確に症例報告書を作成し、これに記名押印し、又は署名しなければならない。

2 治験責任医師等は、症例報告書の記載を変更し、又は修正するときは、その日付を記載して、これに押印し、又は署名しなければならない。

3 治験責任医師は、治験分担医師が作成した症例報告書を点検し、内容を確認した上で、これに記名押印し、又は署名しなければならない。

## 原資料の特定

本治験における原資料は、以下のとおりとする。

* 診療録
* 同意文書
* 治験薬管理表
* 臨床検査データ
* 画像診断フィルム　など

# 有害事象の報告

## 有害事象の評価

### 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わないものとする。

投与開始前より（ベースライン評価時に）Grade 1以上の自他覚症状が観察された場合、当該有害事象のGradeが投与開始前値より増悪した場合にのみ有害事象と取り扱う。

### 有害事象の記載方法

有害事象のGradingに際しては、それぞれGrade 0〜5の定義内容にもっとも近いものにGradingする。

徴候（臨床検査値の異常を含む）や症状が診断に含まれる場合は、可能な限り個々の徴候や症状ではなく、CTCAEに基づいた診断名をCRFに入力する。

臨床検査値のみの異常は、次のいずれかに該当すると治験担当医師が判断した場合にのみ有害事象として報告する。

1. 臨床的徴候又は症状を誘発した場合
2. 臨床的に重要と判断した場合
3. 治療を要する場合
4. 追加検査（再検査のみは除く）が必要な場合
5. 治験薬の投与中止・休薬等が必要な場合

### 有害事象の記載項目

発現した有害事象について、CRFに以下の情報を報告する。

1. 有害事象名
2. 重症度（CTCAE Grade 0～5及び重篤/非重篤）
3. 治験薬との因果関係
4. 発現日、転帰日、転帰
5. 処置の有無

*例）治験薬に対する処置（減量、休薬or中止）、AEに対する処置（薬剤投与）*

1. 注目すべき有害事象（ECI）への該当の有無

### 因果関係の判定

それぞれの治験薬との因果関係を次の2段階で判定する（表 10‑1）。

「definite」「probable」「possible」「unassessable」　→　「因果関係が否定できない」

「unlikely」「not related」　→　「因果関係が否定できる」

表 10‑1　因果関係の判定

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 判定 | 判定の考え方 |
| 因果関係が否定できない | Definite：明確に | 有害事象が、治験治療により生じた／重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性がほとんどないと判断される。 |
| Probable：おそらく | 有害事象が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた／可能性はありそうになく、治験治療による可能性が高いと判断される。 |
| Possible：ありうる | 有害事象が、どちらかと言えば治験治療により生じた／重症化したと考えるほうがもっともらしく（plausible）、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性は低いと判断される。 |
| Unassessable：分類不能 | 判断するデータが不十分で、評価困難なもの |
| 因果関係が否定できる | Unlikely：ありそうにない | 有害事象が、治験治療により生じた／重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）によると考える方がもっともらしい（plausible）と判断される。 |
| Not related：関係ない | 有害事象が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた／重症化したことが明らかで、治験治療による可能性がほとんどないと判断される。 |

### 有害事象発現時の対応

有害事象が発現した場合、治験担当医師は直ちに適切な処置を実施する。

経過観察は、有害事象の評価期間終了後（「10.1.6 有害事象の評価期間」を参照）であっても、症状（検査値）の回復又は軽快を確認するまで行う。ただし、以下のいずれか1つ以上に当てはまる場合は、有害事象の経過観察を終了してよい。

※　有害事象の追跡を終了する場合：

・重篤な有害事象ではなく、かつ因果関係が否定できると判断され、最終投与日から30日以上経過している場合

・症状が安定し医学的に重大な問題がないと、治験担当医師が判断した場合

・後治療を施行し、治験薬との因果関係が評価不可能となった場合

・他院転院等により経過観察が困難となった場合

・被験者から経過観察を拒否された場合

・死亡した場合

（被験者に対する責務）

第45条

3 実施医療機関の長及び治験責任医師等は、被験者に生じた有害事象に対して適切な医療が提供されるよう、事前に、必要な措置を講じておかなければならない。

4 治験責任医師等は、被験者に有害事象が生じ、治療が必要であると認めるときは、その旨を被験者に通知しなければならない。

### 有害事象の評価期間

本治験では、有害事象の評価期間を「投与開始日」から「治験薬最終投与日の●●日後又はそれ以前に後治療が開始された場合は後治療開始前のいずれか早い時点まで」とし、この期間に発現した有害事象について収集する。

治験薬最終投与日の●●日以降であっても、治験治療との因果関係があると判断される有害事象については収集する。

原疾患の進行（PD）が確認された後に、新たに発現した原疾患進行による有害事象は収集対象としない。

## 重篤な有害事象の報告

### 重篤な有害事象の定義

「10.1 有害事象の評価」に規定する有害事象のうち、以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」とする。

① 死亡又は生命を脅かすもの

② 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

③ 先天異常／先天的欠損症をきたすもの

④ 入院又は入院期間の延長が必要となるもの

ただし、以下の物を除く

－ 原疾患の進行（PD）による入院、死亡

－ 遠隔地から受診する被験者の負担を軽減する目的の入院又は入院期間の延長

－ 事前に計画された入院又は入院期間の延長

－ 有害事象に関連しない入院又は入院期間の延長

－ 経過観察のみを目的とした24時間以内の入院又は入院期間の延長

⑤ 医学的に重要なもの、すなわち被験者を危険にさらすか又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの

### 注目すべき事象（Events of clinical interest：ECI）

「●●の症例」については重篤な有害事象の定義を満たさない場合でも、ECIとして「重篤な有害事象に関する報告書」を作成し、治験調整委員会へ24時間以内に文書（E-mail又はFAX）又は口頭（TEL）で報告する。文書を用いずに最初の報告を行った場合には、速やかに文書を作成し（E-mail又はFAX）報告する。また、追加情報を入手後には、随時追加報告を行う。ただし、重篤な有害事象の定義を満たさない場合には、実施医療機関の長に報告する義務はない。

### 治験担当医師の実施治療期間の長及び治験調整委員会への報告手順

1. 初回報告

重篤な有害事象（「10.2.1 重篤な有害事象の定義」を参照）が発生した場合、治験担当医師は直ちに適切な処置を行う。治験分担医師は速やかに治験責任医師に報告する。

治験担当医師は、発生した重篤な有害事象について、その発生を知り得てから24時間以内に実施医療機関の長及び治験調整委員会へ、文書（E-mail※又はFAX）又は口頭（TEL）で報告する。「重篤な有害事象に関する報告書」を用いずに最初の報告を行った場合には、速やかに同書式を用いて（E-mail又はFAX）報告する。

また、発生を知ってから5労働日以内に重篤な有害事象の詳細を文書で実施医療機関の長及び治験調整委員会に報告する。

※ E-mailによる報告を推奨する。

1. 追加報告

治験責任医師は、重篤な有害事象を追跡する（「10.1.5 有害事象発現時の対応」を参照）。追加情報について「重篤な有害事象に関する報告書」（追加報告）に記載し、発生を知ってから5労働日以内に実施医療機関の長及び治験調整委員会へ送付する。

治験調整委員会の連絡先：治験調整事務局

E-mail：●●@●●.●●.jp

TEL：●●-●●●●-●●●●（内線●●●●） FAX：●●-●●●●-●●●●

治験担当医師は、治験調整委員会、実施医療機関の長、治験審査委員会及び治験薬提供者から更なる情報を求められた場合はこれに応じる。

### 治験調整委員会の報告義務と報告手順

治験調整委員会は、初回報告及び追加報告で報告された重篤な有害事象について、重篤性、因果関係、予測性及び規制当局（独立行政法人医薬品医療機器総合機構：PMDA）への報告（「医薬品医療機器等法第80条の2第6項」及び「医薬品医療機器等法施行規則第273条」に基づく）の必要性を判断する。

報告手順の詳細は「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従う。

1. **各治験責任医師への報告**

治験調整委員会は、上記の判断内容とともに、報告された重篤な有害事象について、各治験責任医師に速やかに報告する。各治験責任医師は、各実施医療機関の規定に従い、必要に応じて可能な限り速やかに実施医療機関の長へ報告する。

1. **PMDAへの報告**

治験調整委員会は、PMDAへの報告を必要と判断した場合に、医薬品医療機器等法施行規則第273条の他、関連通知に基づいて対応する。

1. **効果安全性評価委員会への報告**

治験調整委員会は、重篤な有害事象について効果安全性評価委員会の審議が必要と判断した場合、文書で報告し、当該有害事象に関する治験責任医師及び治験調整委員会の見解と当該有害事象への対応（有害事象の重篤性、因果関係、予測性の判断）の妥当性について、意見を求める。

1. **治験薬提供者への報告**

治験調整委員会は、治験担当医師から報告された重篤な有害事象について、速やかに治験薬提供者である●●に報告する。また、「重篤な有害事象に関する報告書」以外の情報についても提供を求められる場合には、随時、対応する。

（治験中の副作用等報告）

第48条 治験責任医師は、治験の実施状況の概要を適宜実施医療機関の長に文書により報告しなければならない。

3 自ら治験を実施する者が治験を実施する場合にあっては、治験責任医師は、治験薬の副作用によると疑われる死亡その他の重篤な有害事象の発生を認めたときは、直ちに実施医療機関の長（一つの実施計画書に基づき共同で複数の実施医療機関において治験を実施する場合には他の実施医療機関の治験責任医師を含む。）に報告するとともに、治験薬提供者に通知しなければならない。この場合において、治験薬提供者、実施医療機関の長又は治験審査委員会等から更に必要な情報の提供を求められたときは、当該治験責任医師はこれに応じなければならない。

### 効果安全性評価委員会の責務

効果安全性評価委員会は、有害事象の報告内容を検討し、治験継続の可否や、治験実施計画書改訂の要否などを含む対応について、治験調整委員会に文書で勧告する。手順は別途規定する「効果安全性評価委員会に関する手順書」に従う。

（効果安全性評価委員会の設置）

第26条の5 自ら治験を実施する者は、治験の継続の適否又は治験実施計画書の変更について審議させるために効果安全性評価委員会を設置することができる。

2 自ら治験を実施する者は、前項の効果安全性評価委員会の審議に関する手順書を作成し、これに従って審議を行わせなければならない。

3 自ら治験を実施する者は、前項の審議を行ったときは、その審議の記録を作成し、これを保存しなければならない。

## 安全性情報の収集

治験調整委員会は、治験薬提供者から治験薬の安全性に関する情報を得た場合、医薬品医療機器等法施行規則第273条の他、関連通知に基づいて対応する。治験調整委員会は当該安全性情報を各治験責任医師へ報告し、各治験責任医師は、各実施医療機関の規定に従い、可能な限り速やかに実施医療機関の長へ報告する。

報告手順の詳細は「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従う。

併せて、治験実施計画書、説明同意文書の改訂の必要性及び被験者への説明の必要性について判断し、必要な場合に対応する。

（副作用情報等）

第26条の6 自ら治験を実施する者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために必要な情報を収集し、及び検討するとともに、実施医療機関の長に対し、これを提供しなければならない。

2 自ら治験を実施する者は、被験薬について法第 80 条の2第6項に規定する事項を知ったときは、直ちにその旨を実施医療機関の長（一の実施計画書に基づき共同で複数の実施医療機関において治験を実施する場合には他の実施医療機関の治験責任医師を含む。）に通知しなければならない。

3 自ら治験を実施する者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、治験実施計画書及び治験薬概要書を改訂しなければならない。

## 妊娠の追跡調査について

### 女性被験者における妊娠

妊娠する可能性のある女性被験者には、治験中又は治験治療中止後●ヵ月まで●週（±●週）毎に妊娠検査を実施し、同期間内に妊娠が判明した場合、直ちに治験担当医師に報告するよう指示する。治験担当医師は、妊娠について知り得てから24時間以内に治験調整委員会へ、文書（E-mail又はFAX）又は口頭（TEL）で報告する。「妊娠報告書」を用いずに最初の報告を行った場合には、速やかに同書式を用いて（E-mail又はFAX）報告する。治験担当医師は、妊娠のリスク及び胎児への可能性のある影響について被験者と相談した上で治験薬を中止すること。被験者のモニタリングは、妊娠の終了まで継続すること。

### 男性被験者の女性パートナーにおける妊娠

男性被験者に対し、治験中又は治験治療中止後●ヵ月以内にパートナーが妊娠した場合、直ちに治験担当医師に報告するよう指示する。治験担当医師は、妊娠について知り得てから10.6.1同様に治験調整委員会へ報告する。治験薬に曝露した男性被験者のパートナーにおける妊娠の経過及び転帰の詳細を収集し、報告することを試みること。妊娠したパートナーは、妊娠を追跡調査することを承認するための妊娠健康情報の使用及び開示に関する承認書に署名しなければならない。

承認書に署名を得たら、治験担当医師はその妊娠の経過及び転帰に関する最新情報を「妊娠報告書」にて報告する。

男性被験者又は妊娠したパートナーと接触する治験担当医師は、治療医又は産科医と協力して情報を得た上での決定を支持するため、妊娠のリスク及び胎児への可能性のある影響に関する情報を提供してもよい。

# 効果判定とエンドポイントの定義

## 効果判定

腫瘍縮小効果判定はRECISTガイドラインversion 1.1（付録B）に準ずる。

「表 8‑2　スタディカレンダー」に従い、胸腹部・骨盤造影CT又はMRI（造影剤アレルギーがある場合には単純でも可）を撮影し、画像測定にて判定する。最良総合効果判定のCR又はPR確定のため4週間（28日）以降の検査を実施する。なお、本試験では腫瘍マーカーはRECISTの評価に用いない。また、PETあるいはPET/CTもRECISTの評価に用いない。

## エンドポイントの定義

### 治験責任医師又は分担医師の判定による確定された客観的奏効割合（Objective response rate: ORR）

治験責任医師又は分担医師の判定によるRECISTガイドライン version 1.1による最良総合効果がCR、PRのいずれかである被験者の割合をORRとする。最良総合効果の判定には確定を要する。

### 中央判定による確定されたORR

中央判定によるRECISTガイドライン version 1.1による最良総合効果がCR、PRのいずれかである被験者の割合をORRとする。最良総合効果の判定には確定を要する。

### 無増悪生存期間 （Progression free survival：PFS）

登録日を起算日とし、増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。

* 「増悪progression」は、RECISTガイドライン version 1.1による総合効果における画像診断に基づくPD（進行）又は画像診断検査で確認できない原病の増悪とする。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。
* 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。（転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。）
* 増悪と判断されず死亡した症例については、「死亡日でイベント」とするか「最終無増悪生存確認日で打切り」とするかをデータ固定前に実施する症例検討会時に決定する。最終無増悪生存確認日から死亡日までの期間が長期に及ばない限り、原則として「死亡日でイベント」とする。
* 有害事象や被験者拒否などの理由による中止例で後治療として他の治療が加えられた場合は、後治療開始日で打ち切りとする。
* 二次がん（異時性重複がん）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。

### 奏効期間（Duration of response: DoR）

RECISTガイドライン version 1.1による総合効果で初めてCR又はPRが確認された日から、増悪（画像診断に基づくPD）と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。

* 増悪は、RECISTガイドライン version 1.1による総合効果における画像診断に基づくPD（進行）であり、画像検査日を増悪日とする。
* 増悪と判断されていない生存例では規定の画像診断により増悪ではないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。（転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。）
* 増悪と判断されず死亡した症例については、「死亡日でイベント」とするか「規定の画像診断により増悪ではないことが確認された最終日で打切り」とするかをデータ固定前に実施する症例検討会時に決定する。規定の画像診断により増悪ではないことが確認された最終日から死亡日までの期間が長期に及ばない限り、原則として「死亡日でイベント」とする。

### 治療成功期間（Time to treatment failure: TTF）

登録日を起算日とし、増悪と判断された日、あらゆる原因による死亡日又は治験治療中止日のうち早い方までの期間とする。

* 治験治療中止日は中止と判断した日とする。中止の定義は「6.3.1 中止規準」とし、治験治療中止日は1)～9)の確認された項目うち、もっとも早い日付とする。
* 「増悪progression」は、RECISTガイドライン version 1.1による総合効果における画像診断に基づくPD（進行）又は画像診断検査で確認できない原病の増悪であり、画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。
* 治験治療中で増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。（転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。）
* 治験治療中に増悪と判断されず死亡した症例については、「死亡日でイベント」とするか「最終無増悪生存確認日で打切り」とするかをデータ固定前に実施する症例検討会時に決定する。最終無増悪生存確認日から死亡日までの期間が長期に及ばない限り、原則として「死亡日でイベント」とする。
* 有害事象や被験者拒否などの理由による中止例で後治療として他の治療が加えられた場合は、後治療開始日で打ち切りとする。
* 二次がん（異時性重複がん）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とする。

### 病勢制御割合（Disease control rate：DCR）

RECISTガイドライン version 1.1による最良総合効果がCR若しくはPRであった被験者又はSDが6週以上持続した被験者の割合をDCRとする。

### 全生存期間（Overall survival：OS）

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。

生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことを診療録等に記録すること）。

追跡不能被験者では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

### 腫瘍径和の変化率

測定可能病変の腫瘍径和の最良変化率をwaterfall plotで示す。最良変化率とは、ベースラインと比較したときの最大縮小率又は低下が認められなかった被験者についてはベースラインと比較したときの最小増加率とする。

また、ベースライン時点からの腫瘍径和の変化率の推移をspider plotで示す。このとき、plotの横軸である時間の原点を治験治療開始日とする。

### 有害事象発生割合

解析対象集団を分母とし、有害事象についてそれぞれCTCAE v4.03-JCOGによる全サイクル中の最悪Gradeの頻度を求める。

### 前治療における●●を含むレジメンのORR

前治療において単剤、併用にかかわらず●●を含んだ全てのレジメンについて、RECISTガイドライン version 1.1による最良総合効果がCR、PRのいずれかである被験者の割合をORRとする。

# 統計学的事項

統計解析計画の概要を以下に示す。詳細については、別途作成する統計解析計画書に記載する。

## 被験者の取り扱い

被験者の取り扱いは、症例取り扱い規準に従い決定する。症例取り扱い規準は症例検討会を基に作成する。

## 解析対象集団の定義

各解析対象集団を「表 12‑1　各解析対象集団」に定める。

表 12‑1　各解析対象集団

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 略称 | 解析対象集団 | 定義 |
| 全登録例 | 左記の通り | 本治験に登録された被験者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団 |
| FAS | Full Analysis Set  （最大の解析対象集団） | 全登録例から適格規準を全て満たし、除外規準のいずれかに該当する被験者（不適格例）を除外した集団 |
| SP | Safety Analysis Population  （安全性解析対象集団） | 全登録例のうち、本治験治療が一度でも施行された集団 |

## 解析の位置付けと解析方法

本治験では以下の①と②、計2回の解析を行う。なお、③は治験終了後の観察研究にて解析を実施する。

1. 主たる解析

「12.4.1 主要評価項目（Primary endpoint）」に記載した主要評価項目の解析に必要なデータがFAS ●例で集積された後に実施する解析と位置付ける。解析項目は「12.9 主たる解析」に記載する。

1. 総括報告書作成のための解析

データ集積スケジュールの都合等で主たる解析で解析しなかった、あるいは、解析できなかった事項、さらには、主たる解析からの更新が必要な事項について解析を行う。解析項目は「12.10 総括報告書作成のための解析」に記載する。

1. 最終解析

治験終了後の追跡データも含めて解析を実施する。この追跡データは観察研究として収集される予定であるため、解析事項の詳細は観察研究の研究計画書に記載する。

## 有効性の解析

### 主要評価項目（Primary endpoint）

【頻度流の評価方法】

「11.2.1 治験責任医師又は分担医師の判定による確定された客観的奏効割合（Objective response rate: ORR）」の定義に基づき、治験責任医師又は分担医師の判定によるORRとそのClopper and Pearsonの方法に基づく95%信頼区間を推定する。95%信頼区間の下限が、試験計画時に設定した閾値奏効割合を超えるか否かを確認する。

【ベイズ流の評価方法】

ベイズ流デザインに基づく有効性評価を行う場合、例えば、Thall and Simon (1994, Biometrics)が提案した方法を利用することが可能である。当該デザインでは、閾値奏効割合及び期待奏効割合に対する事前分布（ベータ分布）を設定し、目標最小・最大例数の範囲で、本剤の奏効割合が閾値奏効割合を超える事後確率が十分に高くなるような必要奏効例数をそれぞれ算出する（表 12‑2　登録患者数と必要奏効例数）。試験終了時点で、登録患者数に対応した必要奏効例数が得られていれば試験治療が有効と判断する。

表 12‑2　登録患者数と必要奏効例数

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 登録患者数 | ● | ● | ● | ● | ● |
| 必要奏効例数 | ● | ● | ● | ● | ● |

主要評価項目は、腫瘍組織で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者（表 2‑4のA+B）のFASにおけるORRである。参考までに、FASに合致しなかった症例の有効性を評価するため、全登録例に対する解析も実施する。

### 副次評価項目（Secondary endpoints）

有効性の副次評価項目の解析を以下のように定める。

1. 血液検体で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者（表 2‑4のA+C）の治験責任医師又は分担医師の判定による確定されたORR

以下の副次評価項目の解析対象集団は、腫瘍組織で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者（表 2‑4のA+B）及び血液検体で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者（表 2‑4のA+C）についてそれぞれ以下の項目を評価する。

1. 中央判定によるORR

「11.2 エンドポイントの定義」に基づき、中央判定によるORRとそのClopper and Pearsonの方法に基づく95%信頼区間を構成する。サブグループ解析を実施する場合は、Fisherの直接確率検定やロジスティック回帰モデル等の適切な解析手法を用いてサブグループ間の治療効果を要約する。11.2に記載した通り、中央判定を実施しなかった場合はこの項目は解析しない。

1. 病勢制御割合（DCR）

「11.2 エンドポイントの定義」に基づき、RECISTガイドライン version 1.1による最良総合効果がCR、PR、SDのいずれかである被験者の割合をDCRとする。サブグループ解析を実施する場合は、Fisherの直接確率検定やロジスティック回帰モデル等の適切な解析手法を用いてサブグループ間の治療効果を要約する。

1. 無増悪生存期間（PFS）

Kaplan-Meier法を用いて無増悪生存期間、時点無増悪生存割合及び無増悪生存期間中央値を推定し、Greenwoodの公式による時点無増悪生存割合の95%信頼区間、Brookmeyer and Crowley の方法による無増悪生存期間中央値の95%信頼区間を推定する。サブグループ解析を実施する場合は，ログランク検定やCoxの比例ハザードモデル等の適切な生存時間解析手法を用いてサブグループ間の治療効果を要約する。

1. 奏効期間（DoR）、治療成功期間（TTF）、全生存期間（OS）

PFSと同様の解析を実施する。

1. 腫瘍経和の変化率

腫瘍経和の最良変化率をwaterfall plotで示す。また、ベースライン時点からの腫瘍経和の変化率の推移をspider plotで示す。

1. 前治療における●●を含むレジメンのORR

「11.2 エンドポイントの定義」に基づき、（前治療として報告された）RECISTガイドライン version 1.1による最良総合効果がCR、PRのいずれかである被験者の割合をORRとする。

## 安全性の解析

安全性の評価はSPを対象とする。

有害事象発生割合は有害事象の頻度を集計すると共に、Grade 3以上の有害事象発生割合、Grade 4以上の有害事象発生割合を算出する。割合の区間推定が必要な場合にはClopper and Pearsonの方法に基づく95%信頼区間を用いる。必要に応じて、経時的推移を要約したspider plot等を報告する。

## データの取り扱い

データの取り扱い（解析対象集団の採否条件等）は治験調整委員会が治験責任医師と協議の上で決定する。

### 欠損値及び外れ値の取り扱い

欠損値の補完及び外れ値に対応する解析は、原則として行わない。ただし、解析結果に重大な影響を与える可能性のある欠損値及び外れ値が存在することがデータ固定前に分かった場合には、統計解析計画書にその対処策を記載する。

### 追加解析への対処

統計解析計画書を固定した後に実施される解析は追加解析として位置付ける。追加解析結果は、事前に計画されていない解析であることが分かるよう報告するか、別途追加解析結果報告書を作成して報告する。

## 目標被験者数

「腫瘍組織で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者」のFASとして●例が確認されるまで登録を行う。

### 設定根拠

「2.6.4 臨床的仮説と被験者数設定根拠」を参照。

## 中間解析

本治験では中間解析を行わない。

## 主たる解析

主たる解析では「12.4 有効性の解析」及び「12.5 安全性の解析」の解析を実施する。主たる解析の結果は統計解析結果報告書に取りまとめる。

## 総括報告書作成のための解析

総括報告書に掲載する帳票項目として以下の章構成を目安とし、必要に応じて要約指標を算出する。なお、以下はあくまで目安であり、集計の際に変更となる可能性がある。

＜有効性の評価（対象：全登録例及びFAS）＞

・11.2 人口統計学的データ

・11.4.1.1 客観的奏効割合（ORR）

・11.4.1.2 病勢制御割合（DCR）

・11.4.1.3 無増悪生存期間（PFS）

・11.4.1.4奏効期間（DoR）

・11.4.1.5 治療成功期間（TTF）

・11.4.1.6 全生存期間（OS）

・11.4.1.7 腫瘍径和の変化率

・11.4.1.8 前治療における●●を含むレジメンのORR

＜安全性の評価（対象：SP）＞

・12.2.1 有害事象発生割合（最悪Grade別の発生例数、発現割合）

・12.4.2 臨床検査値の要約統計量と推移

＜総括報告書本文内には含めないが、引用する帳票＞

・14.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象一覧

・14.3.4 被験者別の臨床検査値一覧

＜付録＞

・16.2.1 試験治療中止症例一覧

・16.2.2 治験実施計画から重大な逸脱が発生した症例一覧

・16.2.3 FASから除外された症例一覧

・16.2.4a 人口統計学的データ一覧

・16.2.4b 前治療歴

・16.2.4c 併用薬、併用療法一覧

・16.2.5 コンプライアンス（服薬状況）

・16.2.6 被験者別有効性反応データ一覧（腫瘍評価、OS、PFS、後治療、腫瘍マーカー）

・16.2.7 被験者別有害事象一覧

（総括報告書）

第26条の11 自ら治験を実施する者は、治験を終了し、又は中止したときは、総括報告書を作成しなければならない。

## 最終解析

治験終了後に実施する、観察期間で解析を実施する。解析の詳細は観察研究の実施計画書に定める。主な解析項目はPFSやOSといった生存時間型のエンドポイントのデータアップデートを予定している。

## 特記事項

### 対照群との比較を目的とした解析

本治験は単群試験であるため、可能であれば過去対照や同時対照として同一対象に本治験治療以外の治療が実施された場合の有効性データとの比較を試みたい。本治験では、［遺伝子異常の名称］を有する［対象がん腫の名称］患者の比較対照として以下のデータベースが利用可能である。これらを比較対照としたデータ解析を予定している。

* ●●レジストリから抽出したデータ

比較に使用するエンドポイントは、本治験の主要評価項目である「担当医判定のORR（※治験では『治験責任医師又は分担医師の判定によるORR』と定義されるが、上述のレジストリでは評価者は担当医である）」、無増悪生存期間、全生存期間を予定している。ORRと無増悪生存期間は主たる解析にて、全生存期間は最終解析にて対照群との比較検討を実施する予定である。因果推論の枠組みで提案された傾向スコア等の多変量解析の手法を用いる予定だが、これらは被験者数が十分に大きい場合に妥当な手法であるため、本治験やレジストリの登録状況によって使用する解析手法を変更する。解析手法は主たる解析のデータ固定の前までに統計解析計画書に定める。

なお、レジストリを活用した統計解析においては以下が懸念されるため、統計解析計画書に可能な限り対処策を定める。

* 画像評価が決まったスケジュールで実施されない等の問題に伴い、区間打切りや欠測データの影響により治療効果にバイアスが含まれる可能性。
* 治療ラインを対照群・治験治療群で揃えるために、起算日を数通りに設定した感度分析を実施する必要がある可能性。

なお、レジストリデータを抽出する手順（誰がどのタイミングでどのように抽出するか）も統計解析計画書に定める。

### 解析対象集団について

12.9～12.11の解析では、腫瘍組織で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者（表 2‑4のA+B）と血液検体で［遺伝子異常の名称］陽性と判定された被験者（表 2‑4のA+C）を別々に解析することとしているが、必要に応じ、A～Cそれぞれのコホートや全体を統合した集団（すなわち、全登録例やFAS全例）での解析も実施する。

### その他の探索的解析

1. 人口動態学的及びその他の基準値の特性  
   適切な記述統計手法により要約する。
2. 治療コンプライアンスデータの集計  
   治療経過の要約や中止理由等の集計の詳細は、統計解析計画書に定める。
3. サブグループ解析  
   次に示す因子に関して探索的に有効性解析に関するサブグループ解析を実施する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

* 性別（男性 / 女性）
* 年齢（70歳未満 / 70歳以上）
* ECOG PS（0 / 1）
* 転移臓器個数（1以下 / 2以上）
* 原発巣の有無（有 / 無）
* 前治療レジメン数（2以下 / 3以上）
* 前治療における●●の使用歴（有 / 無）
* 前治療における抗●●を含むレジメンによる奏効（有 / 無）
* ●●

# 倫理的事項

## 本治験が従うポリシー、法令、規範

本治験は、治験実施計画書、ヘルシンキ宣言（http://www.med.or.jp/wma/helsinki.html）、医薬品医療機器等法第80条の2、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年3月27日厚生省令28号）及びその改正、関連通知を遵守して実施する。

## インフォームドコンセント

### 被験者への説明

治験担当医師は、治験審査委員会の承認が得られた説明文書を被験者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

* 1. 治験が研究的要素を伴うこと
  2. 治験の目的
  3. 治験責任医師又は治験分担医師の氏名、職名及び連絡先
  4. 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択規準を含む）
  5. 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便
  6. 他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
  7. 被験者の治験への参加予定期間
  8. 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は、被験者の治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと
  9. モニター、監査担当者、治験審査委員会等及び規制当局が医療に係る原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること
  10. 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
  11. 被験者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報の入手を希望する場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
  12. 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療
  13. 治験に参加する予定の被験者数
  14. 治験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えること
  15. 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
  16. 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
  17. 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
  18. 被験者が守るべき事項
  19. 当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項
  20. 前項の治験審査委員会の手順書等を確認することができること及び治験審査委員会の手順書等を確認したい場合には申し出てほしいこと。また、治験審査委員会の手順書等をホームページで公表している場合は当該ホームページのアドレスを、公表していない場合は一般の閲覧に供していること
  21. データを二次利用する可能性があること

（説明文書の作成）

第15条の6 自ら治験を実施しようとする者（治験責任医師となるべき医師又は歯科医師に限る。次条及び第26条の4において同じ。）は、説明文書を作成しなければならない。

（説明文書）

第51条 治験責任医師等は、前条第1項の説明を行うときは、次に掲げる事項を記載した説明文書を交付しなければならない。

1)当該治験が試験を目的とするものである旨

2)治験の目的

3)治験責任医師の氏名、職名及び連絡先

4)治験の方法

5)予測される治験薬による被験者の心身の健康に対する利益（当該利益が見込まれない場合はその旨）及び予測される被験者に対する不利益

6)他の治療方法に関する事項

7)治験に参加する期間

8)治験の参加を何時でも取りやめることができる旨

9)治験に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより被験者が不利益な取扱いを受けない旨

10)被験者の秘密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者及び治験審査委員会等が原資料を閲覧できる旨

11)被験者に係る秘密が保全される旨

12)健康被害が発生した場合における実施医療機関の連絡先

13)健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨

14)健康被害の補償に関する事項

15)当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項

16)当該治験に係る必要な事項

2 説明文書には、被験者となるべき者に権利を放棄させる旨又はそれを疑わせる記載並びに治験依頼者、自ら治験を実施する者、実施医療機関、治験責任医師等の責任を免除し若しくは軽減させる旨又はそれを疑わせる記載をしてはならない。

3 説明文書には、できる限り平易な表現を用いなければならない。

### 同意

治験担当医師は、患者に本治験について説明し、十分に考える時間を与え、患者が本治験の内容をよく理解したことを確認した上で、参加について依頼する。患者本人が参加に同意した場合、治験審査委員会の承認が得られた同意文書に、説明した治験担当医師、補助説明をした治験協力者及び説明を受け同意した被験者が、それぞれ説明した日付、同意した日付を記載し、署名する。治験担当医師は署名済みの同意文書を診療録に保管するとともに、署名済みの同意文書の写しを被験者に手渡す。

治験への参加の継続について、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、治験担当医師は治験中の被験者に対して当該情報を速やかに伝えるとともに、治験への参加の継続についての意思を確認し、その旨を文書に記録する。また、その情報に基づき、あるいは他の理由により治験責任医師が説明同意文書の改訂が必要と判断した場合、速やかに改訂し、治験審査委員会の承認を得る。治験審査委員会の承認後、改訂版説明同意文書を用いて再度説明を行い、文書により再同意を得る。

（被験者となるべき者の選定）

第44条 治験責任医師等は、次に掲げるところにより、被験者となるべき者を選定しなければならない。

1)倫理的及び科学的観点から、治験の目的に応じ、健康状態、症状、年齢、同意の能力等を十分に考慮すること。

2)同意の能力を欠く者にあっては、被験者とすることがやむを得ない場合を除き、選定しないこと。

3)治験に参加しないことにより不当な不利益を受けるおそれがある者を選定する場合にあっては、当該者の同意が自発的に行われるよう十分な配慮を行うこと。

（被験者に対する責務）

第45条 治験責任医師等は、治験薬の適正な使用方法を被験者に説明し、かつ、必要に応じ、被験者が治験薬を適正に使用しているかどうかを確認しなければならない。

（文書による説明と同意の取得）

第50条 治験責任医師等は、被験者となるべき者を治験に参加させるときは、あらかじめ治験の内容その他の治験に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得なければならない。

2 被験者となるべき者が同意の能力を欠くこと等により同意を得ることが困難であるときは、前項の規定にかかわらず、代諾者となるべき者の同意を得ることにより、当該被験者となるべき者を治験に参加させることができる。

3 治験責任医師等は、前項の規定により代諾者となるべき者の同意を得た場合には、代諾者の同意に関する記録及び代諾者と被験者との関係についての記録を作成しなければならない。

4 治験責任医師等は、当該被験者に対して治験薬の効果を有しないと予測される治験においては、第2項の規定にかかわらず、同意を得ることが困難な被験者となるべき者を治験に参加させてはならない。ただし、第7条第2項又は第15条の4第2項に規定する場合は、この限りではない。

5 治験責任医師等は、説明文書の内容その他治験に関する事項について、被験者となるべき者（代諾者となるべき者の同意を得る場合にあっては、当該者。次条から第53条までにおいて同じ。）に質問をする機会を与え、かつ、当該質問に十分に答えなければならない。

（同意文書等への署名等）

第52条 第50条第1項又は第2項に規定する同意は、被験者となるべき者が説明文書の内容を十分に理解した上で、当該内容の治験に参加することに同意する旨を記載した文書（以下「同意文書」という。）に、説明を行った治験責任医師等及び被験者となるべき者（第3項に規定する立会人が立ち会う場合にあっては、被験者となるべき者及び立会人。次条において同じ。）が日付を記載して、これに記名押印し、又は署名しなければ、効力を生じない。

2 第50条第1項又は第2項に規定する同意は、治験責任医師等に強制され、又はその判断に不当な影響を及ぼされたものであってはならない。

3 説明文書を読むことができない被験者となるべき者（第50条第2項に規定する被験者となるべき者を除く。）に対する同条第1項に規定する説明及び同意は、立会人を立ち会わせた上で、しなければならない。

4 前項の立会人は、治験責任医師等及び治験協力者であってはならない。

（同意文書の交付）

第53条 治験責任医師等は、治験責任医師等及び被験者となるべき者が記名押印し、又は署名した同意文書の写しを被験者（代諾者の同意を得た場合にあっては、当該者。次条において同じ。）に交付しなければならない。

（被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合）

第54条 治験責任医師等は、治験に継続して参加するかどうかについて被験者の意思に影響を与えるものと認める情報を入手した場合には、直ちに当該情報を被験者に提供し、これを文書により記録するとともに、被験者が治験に継続して参加するかどうかを確認しなければならない。この場合においては、第50条第5項及び第52条第2項の規定を準用する。

2 治験責任医師は、前項の場合において、説明文書を改訂する必要があると認めたときは、速やかに説明文書を改訂しなければならない。

3 治験責任医師は、前項の規定により説明文書を改訂したときは、その旨を実施医療機関の長に報告するとともに、治験の参加の継続について改めて被験者の同意を得なければならない。この場合においては、第 51 条から前条までの規定を準用する。

## 個人情報の保護と被験者識別

個人情報及び診療情報等のプライバシーに関する情報は、個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。個人情報の保護に関する法律及び行政手続における特定の個人を識別するための番号の利用等に関する法律の一部を改正する法律（平成27年9月9日法律第65号）に従う。

### 個人情報の利用目的と利用する項目及び利用方法

1. 利用目的

本治験では、モニタリングなどを適切に行うことを目的として、被験者の個人情報を利用する。

1. 利用する項目

被験者の同定や照会のために最低限必要と考え、利用する項目は以下とする。登録番号、被験者識別番号すなわち、被験者氏名など、上記以外の個人情報が実施医療機関から外部等へ知らされることはない。実施医療機関外に治験結果を提供する場合には、個人を同定できる情報は全て匿名化した上で提供する。

1. 取り扱い方法

被験者の個人情報及び診療情報は、治験担当医師又は治験協力者がCRFに記入し、データセンターに報告することにより収集する。なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

### データの二次利用について

本治験で得られたデータについては、治験調整委員会及び治験薬提供者により承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用（TR研究、国外における医薬品又は体外診断用医薬品の承認申請資料、メタアナリシスなど）することがあり得る。

### 安全管理責任体制

個人情報の利用に当たっては情報流出のリスクを最小化すべく、各実施医療機関の規定に従って各種安全管理対策を講じる。データセンターについては、●●が扱う個人情報に関するガイドラインに従って適切に管理する。

### 被験者情報の開示等に対する対応

被験者本人から本治験が保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該被験者の実施医療機関の治験担当医師とする。

## 治験審査委員会（Institutional Review Board:IRB）の承認

### 治験開始時の承認

本治験の実施に際しては、治験責任医師は治験実施計画書、説明同意文書等GCP省令に規定する文書を実施医療機関の長に提出し、IRBで承認されなければならない。IRB承認後速やかに、治験責任医師はIRB承認文書の写し及び実施医療機関版の説明同意文書を治験調整事務局へ送付し、IRB承認文書原本を保管する。

なお、治験実施計画書については実施医療機関毎の内容変更は許容されない。全実施医療機関共通の治験実施計画書を用いる。IRBから治験実施計画書本文の修正依頼があった場合、治験責任医師は治験調整委員会に相談し、対応を検討する。

（実施医療機関の長への文書の事前提出等）

第15条の7 自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、次に掲げる文書を実施医療機関の長に提出し、治験の実施の承認を得なければならない。

1)治験実施計画書（第15条の4第4項の規定により改訂されたものを含む。）

2)治験薬概要書（第15条の5第2項の規定により改訂されたものを含む。）

3)症例報告書の見本

4)説明文書

5)モニタリングに関する手順書

6)監査に関する計画書及び業務に関する手順書

7)治験分担医師となるべき者の氏名を記載した文書

8)治験薬の管理に関する事項を記載した文書

9)この省令の規定により自ら治験を実施する者及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書

10)治験の費用に関する事項を記載した文書

11)被験者の健康被害の補償に関する事項を記載した文書

12)実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第41条第2項各号に掲げる記録（文書を含む。）を閲覧に供する旨を記載した文書

13)実施医療機関がこの省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合（第46条に規定する場合を除く。）には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書

14)その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書

### 治験継続の適否に関するIRB承認

本治験継続の適否について、年に1回IRBの審査を受けなければならない。治験継続に関するIRB承認が得られた場合、治験責任医師はIRB承認文書の写しを治験調整事務局へ送付し、IRB承認文書原本を保管する。

### 治験実施計画書の内容変更について

治験実施計画書や説明同意文書等の改訂を行う場合、それぞれの文書の作成に関する手順書に従って行う。

### 治験実施計画書の内容変更の区分

本治験では、治験実施計画書の内容変更を改訂、治験実施計画書の補足説明をNotification letter又はQ&Aとして取り扱う。

1. 改訂（Revision）

治験調整委員会は、治験実施計画書の内容の変更が必要と判断した場合、改訂を行う。治験調整委員会が、改訂内容について効果安全性評価委員会の審査が必要と判断した場合に、効果安全性評価委員会の審査・承認を得る。

1. Notification letter又はQ&A

治験実施計画書に不備等が発見され、その内容を試験関係者に周知する必要があると判断した場合、Notification letterを発行する。治験調整委員会は、各実施医療機関のIRBの承認が必要か否かを判断する。

1. Q&A

治験実施計画書の文面上の解釈についてはQ&Aを発行し、試験関係者に周知する。

### 治験実施計画書改訂時のIRB承認

本治験中に治験実施計画書の改訂がなされた場合は、改訂された資料がIRBで承認されなければならない。

## 利益相反（Conflict of Interest:COI）の管理について

治験責任医師、治験分担医師、治験調整医師等本治験に関わる者のCOIについては、実施医療機関の規定に従い、適切に管理する。また、企業側の利益相反の管理は、企業側の就業規則並びにコンプライアンスプログラムにより実施されている。

治験薬提供者（●●株式会社）は、本治験の運営、結果の解釈など治験の根幹に関わることについては一切関与しない。

## 補償について

本治験に起因して被験者に健康被害が生じた場合には、実施医療機関は、当該実施医療機関に法的責任がなくとも、「健康被害補償に関する手順書」に従って補償を行う。

本治験における補償の内容は医療の提供とし、医療費、医療手当、補償金の支払いは行わない。補償原則は被験者の損害賠償請求権の行使を妨げるものではない。

（被験者に対する補償措置）

第15条の9 自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、治験に係る被験者に生じた健康被害（受託者の業務により生じたものを含む。）の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。

## 遺伝カウンセリングについて

本治験では遺伝子解析の結果が被験者本人もしくは血縁者の疾病に影響する可能性があるため、被験者やその家族から求めがあった場合には、当●●病院の遺伝相談外来に遺伝カウンセリングを依頼する。

*治験内でスクリーニングを行い、遺伝子解析の結果に生殖細胞系列変異の結果が含まれる場合は記載する。*

# モニタリングと監査

## モニタリング

モニタリングは、「モニタリングの実施に関する手順書」に従い実施する。

施設訪問モニタリングでは、原資料を直接閲覧すること等により治験が適切に実施されていること及びデータの信頼性が十分に保たれていることを確認する。施設訪問モニタリング実施後はモニタリング報告書を作成し、治験調整委員会、自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長に提出する。

（モニタリングの実施）

第26条の7 自ら治験を実施する者は、モニタリングに関する手順書を作成し、第27条第1項の治験審査委員会の意見を踏まえて、当該手順書に従って、モニタリングを実施させなければならない。

2 モニターは、当該モニタリングの対象となる実施医療機関において当該治験に従事してはならない。

3 第1項の規定によりモニタリングを実施する場合には、実施医療機関において実地に行わなければならない。ただし、他の方法により十分にモニタリングを実施することができる場合には、この限りではない。

（モニターの責務）

第26条の8 モニターは、モニタリングの結果、実施医療機関における治験がこの省令又は治験実施計画書に従って行われていないことを確認した場合には、その旨を直ちに当該実施医療機関の治験責任医師に告げなければならない。

2 モニターは、モニタリングを実地に実施したときは、その都度次に掲げる事項を記載したモニタリング報告書を自ら治験を実施する者及び当該モニタリングに係る実施医療機関の長に提出しなければならない。

1)モニタリングを行った日時

2)モニターの氏名

3)モニタリングの際に説明等を聴取した治験責任医師等の氏名

4)モニタリングの結果の概要

5)前項の規定により治験責任医師に告げた事項

6)前号に規定する事項について講じられるべき措置及び当該措置に関するモニターの所見

## プロトコル逸脱・違反

治験担当医師は、治験実施計画書から逸脱した行為を、理由の如何によらず全て記録する。逸脱した行為のうち、被験者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかったものについては、治験責任医師は、各実施医療機関の手順書に従って、実施医療機関の長に文書で報告するとともに、医療機関の長に報告した文書の写しを治験調整委員会に提出する。

逸脱は治験調整委員会の検討を経て以下のいずれかに分類される。

1) 重大な逸脱

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当する治験実施計画書の規定からの逸脱を「重大な逸脱」とする。

1. 治験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
2. 故意又は系統的
3. 危険又は逸脱の程度が著しい

2) 逸脱

1)を除く逸脱。

（治験実施計画書からの逸脱）

第46条 治験責任医師は、被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかった場合には、すべてこれを記録し、その旨及びその理由を記載した文書を直ちに治験依頼者が治験を依頼する場合にあっては治験依頼者及び実施医療機関の長に、自ら治験を実施する者が治験を実施する場合にあっては実施医療機関の長に提出しなければならない。

## 監査

監査担当者は、「監査手順書」及び「監査計画書」に従い監査を行い、原資料を直接閲覧すること等により治験が適切に実施されていること及びデータの信頼性が十分に保たれていることを確認する。

（監査）

第26条の9 自ら治験を実施する者は、監査に関する計画書及び業務に関する手順書を作成し、第27条第1項の治験審査委員会の意見を踏まえて、当該計画書及び手順書に従って監査を実施させなければならない。

2 監査担当者は、当該監査に係る治験を実施する医療機関において当該治験の実施（その準備及び管理を含む。）及びモニタリングに従事してはならない。

3 監査担当者は、監査を実施した場合には、監査で確認した事項を記録した監査報告書及び監査が実施されたことを証明する監査証明書を作成し、これを自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長に提出しなければならない。

## 直接閲覧

実施医療機関は、モニタリング、監査並びに治験審査委員会及び規制当局の調査に協力し、必要に応じて原資料等の全ての治験関連記録を直接閲覧に供するものとする。なお、治験薬提供者から直接閲覧の要望が合った場合にも同様に対応する。

# 特記事項

## 腫瘍縮小効果の中央判定

本治験では、腫瘍縮小効果の中央判定を独立機関にて行う。治験責任医師は、中央判定実施に伴い、被験者の画像を提出する。中央判定及び中央判定機関の詳細については、「腫瘍縮小効果中央判定手順書」を作成し、実施する。なお、治験治療の継続は治験担当医師又は主治医による腫瘍縮小効果判定によって決定される。

治験の中で病理検査を中央診断で実施する場合は、下記の内容を記載する。

## 病理中央診断

本治験では、病理中央診断を実施する。患者の登録は各実施医療機関における病理組織診断の結果をもって行うが、●●は非常に稀な疾患であり各機関における病理組織診断の精度が十分でないことが予想されることから、登録適格性に関する病理中央判定を行い、主たる解析対象とすることの妥当性について判定する。中央判定及び中央判定機関の詳細については、「病理中央診断手順書」を作成し、実施する。

治験の中でスクリーニング検査を実施する場合は、下記の内容を記載する。

## スクリーニング検査

本治験では、スクリーニング検査を●●にて実施する。スクリーニング検査は一次登録患者を対象都市、スクリーニング検査への参加同意取得後すみやかに実施する。スクリーニング検査の詳細については、「スクリーニング検査手順書」を作成し、実施する。

## 記録の保存

### 自ら治験を実施する者

記録は製造販売承認日から5年が経過した日（申請書に添付されないことを知り得た場合にはその旨が通知された日から3年が経過した日又は本治験の中止若しくは終了の後3年を経過した日のいずれか遅い日）まで保管する。詳細は、「記録の保存に関する手順書」に従う。

（記録の保存等）

第26条の12 自ら治験を実施する者は、次に掲げる治験に関する記録（文書及びデータを含む。）を、治験薬提供者が被験薬に係る医薬品についての製造販売の承認を受ける日（第26条の10第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間適切に保存しなければならない。

1)治験実施計画書、承認書、総括報告書その他この省令の規定により自ら治験を実施する者が作成した文書又はその写し

2)症例報告書、第32条第7項の規定により通知された文書その他この省令の規定により実施医療機関の長又は治験分担医師から入手した記録

3)モニタリング、監査その他の治験の実施の基準及び管理に係る業務の記録（前2号及び第5号に掲げるものを除く。）

4)治験を行うことにより得られたデータ

5)第26条の2第5項に規定する記録

### 実施医療機関

実施医療機関の長及び治験審査委員会の設置者は、GCP省令に従い、保存すべき必須文書及び記録等を、次のうちいずれか遅い日までの期間保存する。ただし、これよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間及び保存方法について治験調整委員会と協議する。記録の保存に際して、実施医療機関の長は記録保管責任者を定める。

1. 当該被験薬にかかる製造販売承認日（開発の中止又は治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた場合には、開発中止が決定された又は申請書に添付されない旨の通知を受けた日から3年が経過した日）
2. 本治験の中止又は終了後3年が経過した日

## 治験の終了

本治験が終了した場合、治験責任医師は実施医療機関の長にその旨を文書で通知し、治験結果の概要を文書で報告する。

## 実施医療機関での中止

自ら治験を実施する者は、実施医療機関がGCP省令あるいは治験実施計画書の重大な又は継続した不遵守により、適正な治験の実施に支障を及ぼすと認める場合には、当該医療機関での治験を中止することができる。その場合、自ら治験を実施する者は当該医療機関での治験を取り止める旨を医療機関の長に文書で報告する。また、自ら治験を実施する者は治験を中止した旨を規制当局に文書で報告する。治験担当医師は速やかに被験者に伝達し、適切な医療の提供やその他必要な措置を講ずる。

（治験の中止等）

第26条の10 自ら治験を実施する者は、実施医療機関がこの省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合（第46条に規定する場合を除く。）には、当該実施医療機関における治験を中止しなければならない。

2 自ら治験を実施する者は、治験を中断し、又は中止する場合には、速やかにその旨及びその理由を実施医療機関の長に文書により通知しなければならない。

3 自ら治験を実施する者は、当該治験により収集された臨床試験の試験成績に関する資料が法第14条第3項に規定する申請書に添付されないことを知り得た場合には、その旨及びその理由を実施医療機関の長に文書により通知しなければならない。

## 治験の中断・治験全体の中止

### 治験の中断

本治験の進行中に有害事象の発生が許容範囲を超えたと判断した場合や重篤な副作用又は治験薬の新たな情報等により被験者の安全を著しく損ない、本治験を中断せざるを得ないと治験責任医師及び治験調整委員会が判断した場合、治験責任医師は速やかに実施医療機関の長にその旨及び中断理由の詳細を文書で通知する。また、治験調整委員会は治験を中断した旨を規制当局に文書で通知する。

### 治験全体の中止

本治験の進行中に重篤な副作用又は治験薬の新たな情報等により被験者の安全を著しく損ない、本治験全体を中止せざるを得ないと治験責任医師及び治験調整委員会が判断した場合、治験責任医師は速やかに実施医療機関の長にその旨及び中止理由を文書で通知する。また、治験責任医師は治験を中止した旨を規制当局に文書で通知する。治験担当医師は速やかに被験者に伝達し、適切な医療の提供やその他必要な措置を講ずる。

（治験の中止等）

第49条 治験責任医師は、第40条第2項の通知により治験が中断され、又は中止されたときは、被験者に速やかにその旨を通知するとともに、適切な医療の提供その他必要な措置を講じなければならない。

2 治験責任医師は、自ら治験を中断し、又は中止したときは、実施医療機関の長に速やかにその旨及びその理由を文書により報告しなければならない

3 治験責任医師は、治験を終了したときは、実施医療機関の長にその旨及びその結果の概要を文書により報告しなければならない。

# 研究組織

本治験は多施設共同医師主導治験であり、治験調整委員会を設ける。

（定義）

第2条

16 この省令において「治験調整医師」とは、一の治験実施計画書に基づき複数の実施医療機関において治験を行う場合に、治験依頼者（第18項に規定する「治験依頼者」をいう。次項において同じ。）又は自ら治験を実施する者により当該実施医療機関における当該治験実施計画書の解釈その他の治験の細目について調整する業務（以下この条において「調整業務」という。）の委嘱を受け、当該調整業務を行う医師又は歯科医師をいう。

17 この省令において「治験調整委員会」とは、一の治験実施計画書に基づき複数の実施医療機関において治験を行う場合に、治験依頼者又は自ら治験を実施する者により調整業務の委嘱を受けて当該調整業務を行う複数の医師又は歯科医師で構成される委員会をいう。

（委嘱の文書の作成）

第26条の4 自ら治験を実施する者は、第2条第16項に規定する調整する業務を治験調整医師又は治験調整委員会に委嘱する場合には、その業務の範囲、手順その他必要な事項を記載した文書を作成しなければならない。

## 本治験の実施組織

別紙1を参照すること。

## 本治験の資金源

本治験は●●の研究費を用いて実施する。また、［治験薬の名称］は●●株式会社より提供を受け実施する。

なお、データマネージメント、モニタリング、監査、治験調整委員会事務局を担う●●（AROの名称）は、●●の資金によって体制整備を実施している。

# 研究成果の帰属及び研究結果の発表

研究成果は、●●に帰属する。研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点で治験調整委員会が治験責任医師等と協議し、決定する。

# 参考文献

# 付録A Performance Status（ECOG分類）

|  |  |
| --- | --- |
| PS | 内容 |
| 0 | 全く問題なく活動できる。  発病前と同じ日常生活が制限なく行える。 |
| 1 | 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる・例：軽い家事、事務作業 |
| 2 | 歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが作業はできない。  日中の50%以上はベッド外で過ごす。 |
| 3 | 限られた自分の身の回りのことしかできない。  日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。 |
| 4 | 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。  完全にベッドか椅子で過ごす。 |

# 付録B 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECISTガイドライン）version 1.1に準じた評価

評価はRECISTガイドライン version 1.1に準じ、以下のように実施する。

1. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変とする。

1. 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変（非リンパ節病変）
2. スライス厚5 mm以下のCT又はMRIにて最大径10 mm以上
3. スライス厚5 mmを超えるCTやMRIにて最大径がスライス厚の2倍以上
4. スライス厚5 mm以下のCTにて短径15 mm以上のリンパ節病変  
   （短径が10 mm以上15 mm未満のリンパ節病変は非標的病変とし、短径が10 mm未満のリンパ節は病変としない）

上記以外の全ての病変を測定不能病変とする。

以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

* 骨病変
* 嚢胞性病変
* 放射線治療等の局所治療の既往のある病変
* 軟膜髄膜病変
* 腹水、胸水、心嚢水
* 皮膚や肺のリンパ管症
* 触知可能だが画像検査法では測定可能でない腹部腫瘤や腹部臓器の腫大

1. 標的病変の選択とベースライン記録

治験治療開始前に認められた測定可能病変のうち、径（非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径）の大きい順に5つまで、1臓器あたり最大2個までを選択して標的病変とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさを考慮して選択する（径が大きくても測りにくい病変は避ける）。

選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位、病変の径（非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径）及び全ての標的病変の径の和（以下、「径和」）を記録する。

1. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わず全て非標的病変として非標的病変の有無を記録する。同一臓器内の複数の非標的病変は、1病変として記録してよい（例：複数の腫大骨盤リンパ節、多発性肝転移）。

1. 腫瘍縮小効果の判定

「8.4. 画像評価」に従って標的病変及び非標的病変の評価をベースラインと同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の有無又は新病変出現の有無を記録する。

1. 標的病変の効果判定規準

* CR（Complete Response）：完全奏効

全ての非リンパ節標的病変が消失し、全てのリンパ節標的病変の短径が10 mm未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が0 mmにならない場合でも標的病変の効果がCRとなることもある。

* PR（Partial Response）：部分奏効

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が30%以上減少した場合。

* PD（Progressive Disease）：進行

経過中の最小の径和（ベースラインが経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする）に比して、標的病変の径和が20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも5 mm以上増加した場合。

* SD（Stable Disease）：安定

経過中の最小の径和に比して、PRに相当する縮小がなくPDに相当する増大がない場合。

* 評価の欠損あり：Not all Evaluated

何らかの理由で検査が行えない場合又はCR、PR、PD、SDいずれとも判定できない場合。

治療前の径和 － 評価時の径和

径和の縮小割合 ＝ ―――――――――――――――――― × 100%

治療前の径和

評価時の径和 － 最小の径和

径和の増大割合 ＝ ―――――――――――――――――― × 100%

最小の径和

* + 標的病変の径は測定可能な限り（例えば5 mm未満であっても）実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない」と判断された場合には、CTのスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は径を0 mmとし、腫瘍病変が残存していると判断される時は径を5 mmとする。
  + 縮小割合がPRの条件を満たし、同時に増大割合がPDの条件を満たす場合にはPDとする。
  + 治療中に1つの病変が分離した場合は、それぞれの径を径和に加算する。
  + 治療中に複数の病変が癒合して境界が識別できなくなった場合は、癒合した病変の径を径和に加算する。
  + 病変どうしが接していても、病変の境界が識別可能な場合は各病変の径を径和に加算する。

1. 非標的病変の効果判定規準

* CR（Complete Response）：完全奏効

全ての非リンパ節非標的病変が消失し、全てのリンパ節非標的病変の短径が10 mm未満となった場合。

* Non-CR/non-PD：非CR/非PD

1つ以上の非標的病変の残存（リンパ節非標的病変の短径10 mm以上の残存も含む）、かつ/又は腫瘍マーカーのいずれかが共用基準値上限を越える場合。

* PD（Progressive Disease）：進行

既存の非標的病変の「明らかな増悪」（再発を含む）。

測定可能病変を有する場合：標的病変の効果がSDやPRであっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果がSDやPRの場合に、腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合にはNon-CR/non-PDとする。

測定不能病変のみを有する場合：目安として、径の20%の増大、腫瘍体積の73%の増大に相当する腫瘍量を明らかに超えると判断されるような非標的病変の増大を「明らかな増悪」とする。

* 評価の欠損あり：Not all Evaluated

何らかの理由で検査が行えない場合又はCR、Non-CR/non-PD、PDいずれとも判定できない場合。

1. 新病変出現の有無

ベースラインでは存在しなかった病変が治療開始後に認められた場合、「新病変」の出現ありとする。ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違や画像モダリティの変更による画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベースライン（登録前評価）にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする。

ある病変が消失し、後に再び出現した場合には、測定を継続する。ただし、病変が再出現した時点での効果は、他の病変の状態により異なる。CR後に病変が再出現した場合は、再出現の時点でPDと判定される。一方、PR又はSDの場合には、一度消失した病変が再出現した場合、その病変の径が効果を算出するために残りの病変の径和に加えられることになる。すなわち、多くの病変が残存する状態では、1つの病変が見かけ上「消失」した後に再出現したとしても、それのみでPDとは判定せず、全病変の径和がPDの規準を満たした場合にPDと判定する。これは、大半の病変は真に「消失」するわけではなく、使用した画像モダリティの分解能の限界によって描出されないだけであるという認識があるためである。

新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする。

1. 総合効果（Overall Response）

総合効果（Overall response）は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表B.1に従って判定する。

表B.1　各時点での総合効果：標的病変を有する場合

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 標的病変 | 非標的病変 | 新病変 | 総合効果 |
| CR | CR | なし | CR |
| CR | Non-CR/non-PD | なし | PR |
| CR | 評価なし | なし | PR |
| PR | Non-PD or 評価の欠損あり | なし | PR |
| SD | Non-PD or 評価の欠損あり | なし | SD |
| 評価の欠損あり | Non-PD | なし | NE |
| PD | 問わない | あり or なし | PD |
| 問わない | PD | あり or なし | PD |
| 問わない | 問わない | あり | PD |

1. 最良総合効果（Best Overall Response）

CR＞PR＞SD＞PD＞NEの順に「良好」であるとし、全サイクルを通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果とする。

* CR（Complete Response）：完全奏効

4週（28日）以上の間隔で連続2回以上の総合効果CRが得られた場合。2回目の総合効果CRが確認され最良総合効果CRが確定した日を「CR確定日」とする。

* PR（Partial Response）：部分奏効

4週（28日）以上の間隔で連続2回以上のPR以上の総合効果（CR又はPR）が得られた場合。2回目のPR以上の総合効果が確認され最良総合効果PRが確定した日を「PR確定日」とする。

* SD（Stable Disease）：安定

最良総合効果のCRもPRも得られなかったが、治療開始後6週後の判定までに総合効果がPDではなく，かつ総合効果が1回以上SD以上である場合。

* PD（Progressive Disease）：進行

最良総合効果CR，PR，SDのいずれにも該当せずに、総合効果がPDとなった場合。

* NE（Not Evaluable）：評価不能

総合効果が全てNEであった場合。

最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合はPDとする。また、最初の効果判定以前の有害事象による中止や研究対象者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合はNEとする。

表B.2　最良総合効果

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 最初の総合評価 | その次の総合評価 | 最良総合効果 |
| CR | CR | CR |
| CR | PR | SD、PD又はPRa |
| CR | SD | SDの最短規準を満たせばSD、それ以外はPDb |
| CR | PD | SDの最短規準を満たせばSD、それ以外はPDb |
| CR | NE | SDの最短規準を満たせばSD、それ以外はNEb |
| PR | CR | PR |
| PR | PR | PR |
| PR | SD | SD |
| PR | PD | SDの最短規準を満たせばSD、それ以外はPDb |
| PR | NE | SDの最短規準を満たせばSD、それ以外はNEb |
| NE | NE | NE |

a. 最初の時点で本当にCRであった場合、それ以降の時点で病変が認められると、それがベースラインとの比較でPR規準を満たす病変であっても、その時点でPDとなる（CR後に病変が再出現したとみなすため）。その場合の最良総合効果はSDの最短期間の規準が満たされていたか否かによって決まる。ただし、いったん「CR」と判定された場合でも、その次の検査で小病変が残存していたと判断され、最初の評価時点では実際にはCRではなくPRであったということが後から考察されることがある。そうした場合には、最初のCRはPRに変更すべきであり、最良総合効果はPRとなる。

b. 本治験のSDの最短規準は6週間である。