

- 自他覚症状(CTCAEver4.の有害事象項目(short name))  
眼障害:眼乾燥、結膜炎、夜盲

以下の項目をプロトコール治療終了後 6 か月に 1 回以上評価する。

- 末梢血算:WBC、好中球数(ANC)、Plt
- 血液生化学:AST、ALT、T-bil、ALP、TG、Tchol

#### 8.4.2. 治療終了後の有効性評価

増悪中止以外の理由でプロトコール治療終了となった場合には、8.2.2.、8.3.2 に従い、有効性評価を可能な限り実施するが、それ以外に有効性評価の評価法、評価時期は規定しない。

## 8.5. スタディカレンダー

コース	治療前	1	2	3	4	5	6	治療終了 後 1 週間	治療終了 後 3 か月	治療終了 3 か月以降
予定週(延期のない場合)		1~4	5~8	9~12	13~16	17~20	21~24			
全身状態										
PS	●登録日	★	★	☆	☆	☆	☆	●	-	-
体重	●+身長	▲	▲	▲	▲	▲	▲	-	-	-
臨床検査										
白血球、分画(好中球)、 Hb、Plt	●14日	○	○	○	○	○	○	● (Hb 除く)	■ (Hb 除く)	治療終了 6 か月後 (Hb 除く)
血清	BUN、Cre	●14日	○	○	○	○	○	●	■	-
	AST、ALT、 T-bil、ALP	●14日	○	○	○	○	○	●	■	治療終了 6 か月後
	Alb、Amy、LDH	●14日	○	○	○	○	○	●	■	-
	Na、K、Cl、Ca、 Mg、P	●14日	○	○	○	○	○	●	■	
	TG、HDL、Tchol	●14日	○	○	○	○	○	●	■	治療終了 6 か月後 (HDL 除く)
	NSE	●14日	-	-	-	-	-	-	-	-
凝固	PT、APTT、Fbg、 ATⅢ活性	●14日	▲	▲	▲	▲	▲	-	-	-
尿	糖定性、蛋白定 性、潜血定性	●14日	▲	▲	▲	▲	▲	-	-	-
	VMA、HVA	●14日	-	△	-	△	-	△	-	-
VPA 血中濃度	-	◎	◎	◎	◎	◎	◎	-	-	-
安全性評価										
自他覚症状チェック										
疲労、発熱	●登録日	★	★	☆	☆	☆	☆	-	-	-
皮膚	●登録日	★	★	☆	☆	☆	☆	-	-	-
眼	●登録日	★	★	☆	☆	☆	☆	●	■	-
口腔内乾燥、感染	●登録日	★	★	☆	☆	☆	☆	-	-	-
不整脈、心臓	●登録日	☆	☆	☆	☆	☆	☆	-	-	-
神経	●登録日	☆	☆	☆	☆	☆	☆	-	-	-
消化管	●登録日	☆	☆	☆	☆	☆	☆	-	-	-
筋、関節	●登録日	☆	☆	☆	☆	☆	☆	-	-	-
検査										
心電図(不整脈)、心エコー	●28日	-	-	-	-	-	-	● (心電図 のみ)	-	-
胸部 Xp/胸部 CT	●14日	-	-	-	-	-	-	-	-	-
頭 CT/MRI	●14日	-	-	-	-	-	-	-	-	-
有効性評価										
病変部位 Xp/CT/MRI/骨 シンチ	●28日	-	△	-	△	-	△	-	-	-
骨髄穿刺かつ生検	●28日	-	▲*	-	▲*	-	▲*	-	-	-
MIBG シンチ	●28日	-	-	-	-	-	-	-	-	-
治療用紙提出										
適格性確認票	登録時									
治療前報告	登録後 2 週 間以内									
DLT 報告		DLT 出現 24 時間以内								
治療経過記録		各コース、各期間終了 2 週間以内								
治療終了報告		プロトコル治療中止/完了後 2 週間以内								
腫瘍縮小効果報告		2、4、6 コースの判定後 2 週間以内								
追跡調査		登録後追跡終了まで年 2 回定期的にデータセンターから郵送								

■: 期間中 1 回/4 週の評価、●: 期間中 1 回以上の評価、

▲: day14 以降コース終了までに 1 回以上評価、▲\*: 画像上 CR と判断できる場合に day14 以降のコース期間中に施行

△: day14 以降 14 日以内に施行、○: 中 6 日以内となるように評価、◎: 7 日間に 1 回以上の評価

☆: day1-8 は毎日評価、day8 以降は中 6 日以内となるように評価、★: コース中毎日評価、-: 実地臨床に従う。規定なし。

後治療を開始した場合は、治療終了後の検査は不要。

## 9. データ収集

### 9.1. 記録用紙(CASE REPORT FORM: CRF)

#### 9.1.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。すべての記録用紙は記載日と記載者の氏名および施設研究責任者の日付入り署名を必要とする。記載はデータセンターに登録した研究者であれば、担当医かCRCかは問わない。

- 1) 適格性確認票 — データセンターにFAX
- 2) 治療前報告 — 登録後2週間以内
  - 2)-1 背景
  - 2)-2 検査
  - 2)-3 腫瘍評価
- 3) DLT報告 — DLTの有無判断/判断不能と判断した時から24時間以内。ただし、データセンターが非稼働日となる日の前日の場合は、翌日以降の最初の稼働日の午前中まで。
- 4) 治療経過記録 — プロトコル治療中止/終了後2週間以内
  - 4)-1 治療経過
  - 4)-2 検査
  - 4)-3 毒性
- 5) 腫瘍縮小効果報告 — 効果判定後2週間以内
- 6) 治療終了報告 — プロトコル治療中止/終了後2週間以内
- 7) 追跡調査 — 追跡調査依頼書に記載された期限内
  - 「適格性確認票」「3)DLT報告」「7)PK報告」は、試験開始前に予めプロトコルとともに研究事務局から各施設に配布される。
  - 「2)治療前記録」、「4) 治療経過記録」、「5)治療終了報告」、「6)腫瘍縮小効果報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後5日経過しても郵送されていない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話などで連絡する。
  - 「8)追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

#### 9.1.2. 記録用紙の送付方法

- 登録適格性確認票を除き、すべてのCRFはデータセンターに郵送もしくは直接届ける。登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的にFAX送信とする。
- 患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いない。

#### 9.1.3. 記録用紙の修正

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンターと研究事務局の合意の上で記録用紙の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない記録用紙の修正はプロトコル改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

## 10. 有害事象の報告

研究責任者は、臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生を知ったとき、「臨床研究に関する倫理指針」に則り、「国立がん研究センター倫理審査取扱い規定」に従って、速やかに研究機関の長に報告する。なお、報告の具体的手順は、当センターの「研究における安全性情報の報告に関する手順書」に従う。必要に応じ規制当局への報告も行う。試験開始後実施施設が複数に増えた場合、研究責任者は、研究事務局に報告を行う。報告を受けた研究事務局は共同で臨床試験を実施している各施設の研究責任者に情報を提供する。研究事務局より、情報提供を受けた核施設の研究責任者は、研究機関の長への報告、規制当局への報告等、各施設で必要な対応を行う。

また本試験では小児特異的な神経芽腫のみが対象であり、専門家を効果・安全性評価委員として依頼し設定しており、下記の通り有害事象についても効果・安全性評価委員会に報告し審査を行うが、この章は主にその手順について記載する。報告水準・体制は、試験開始後複数施設に増えることを考慮し、多施設共同臨床試験と同じ体制で、“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、先進医療 B での報告対象にあわせて設定したものをを用いる。報告書式は施設で採用されている書式(国立がん研究センター中央病院では「研究における安全性情報の報告に関する手順書(築地キャンパス版)」に指定する様式)を用いる。

[重篤な有害事象]

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながる恐れのあるもの
- 3) 治療のため病院または診療所への入院、または入院期間の延長が必要とされるもの
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) 1)から 5)に挙げる症例に準じて重篤であるもの
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

### 10.1 報告義務のある有害事象

#### 10.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告となる。①、②はプロトコール治療との因果関係によらない。

- ① プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内の死亡  
プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば報告対象となる。  
(「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)
- ②\*Grade4 の非血液毒性(CTCAE における「血液およびリンパ系障害」と「臨床検査」の血球関連の有害事象以外)  
既知(「7.2.予期される有害反応」に「重篤な有害反応」および使用薬剤の薬剤添付文書に「重篤」として記載されているもの)も報告対象となる。
- ③ プロトコール治療との因果関係がある最終プロトコール治療日から 31 日以降の死亡  
明らかな原病死は該当しない。プロトコール治療との因果関係が明らかにあるものだけでなく、「おそらく関係がある」、「関係があるかもしれない」と判断されるものを含む。

#### 10.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象で、予期されない(「7.2.予期される有害反応」と使用薬剤の薬剤添付文書のいずれにも記載されていない)場合に通常報告の対象とする。発生頻度や発生条件等の発生傾向が想定できないことが明らかな場合も対象とする(通常は、発生傾向が想定できない場合については、モニタリングレポートをグループ内検討することで対応する)。

- ④ プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内の、治療のために入院または入院期間の延長が必要となる有害事象  
Grade3 相当の非血液毒性が該当する。ただし、有害事象等の治療のために入院したが、安静治療等により特段の対応を行っていない場合等も該当するため Grade2 も一部含まれる。また入院期間が 24 時間以内のものは該当しない。さらに、重篤な有害事象等の検査を行うための入院又は入院期間の延長が行われた場合、重篤な有害事象等が治療又は軽快しているものの経過観察のための入院が行われた場合等は該当しない。
- ⑤ プロトコール治療との因果関係がある最終プロトコール治療日から 31 日以降の、治療のために入院または入院期間の延長が必要となる有害事象

該当する有害事象については④に同じ。後治療による有害事象や原病による有害事象は該当しない。ただし、プロトコル治療との因果関係が明らかにあるものだけでなく、「おそらく関係がある」、「関係があるかもしれない」と判断されるものを含む。

⑥ 永続的または顕著な障害・機能不全(先天異常を来すもの、機器の不具合を含む)

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、悪性腫瘍など

⑦ その他重大な医学的事象

10.1.1.の①～③、10.1.2.の④～⑥のいずれにも該当しないが、それに準じるような有害事象で、研究グループで共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。患者を危機にさらす恐れのあるもの。上記いずれかにならないよう診療が必要となるもの等。

10.1.3. 効安への報告義務はないが、施設長への報告が必要となる有害事象

以下はモニタリング毎に、レポート確認後、データセンターより抽出する。効果・安全性評価委員会への報告は不要である。

⑧ 予期される、治療のために入院または入院期間の延長が必要となる有害事象

該当する有害事象としては予期性が異なるだけで④と同じ。Grade3 相当の非血液毒性で予期されるものが該当する。発熱性好中球減少のための入院等が含まれる。(報告不要例: 化学療法誘発性嘔気・嘔吐のために輸液、制吐剤調整のために入院となったが翌日には退院可能となり、翌日外泊として、翌々日帰院時の状態を確認して正式な退院とした)

※ プロトコル治療ではない処置(輸血、CV 挿入など)のために生じた副反応(例: 輸血による発疹、掻痒、呼吸困難、中心静脈挿入時の気胸、血胸、出血、創部感染)について、処置にともなう合併症や副反応として一般に既知とされるものについては報告不要だが、CRF には記載し、モニタリングの時に確認する。なお、既知の目安は 7.2.4 を参照する。

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

急送報告もしくは通常報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は担当医が施設研究責任者の責務を代行する。国立がん研究センター中央病院 1 施設のみで試験実施中は施設研究責任者は担当医に読み替える。

10.2.1. 急送報告・通常報告の方法

施設研究責任者(国立がん研究センター中央病院 1 施設のみで試験実施中は担当医)は有害事象発生を知ってから急送報告の対象となる場合 3 日以内に、通常報告の対象となる場合 7 日以内に、各施設の有害事象報告様式もしくは「SAE 報告書」を記載し、委員会事務局(16.8)に送付する。なお、委員会事務局に提出以前に研究事務局(16.3)に通知し、対応を確認する。研究事務局への通知方法は問わない。「SAE 報告書」記載内容: 施設名、試験名(コード)、登録番号、施設研究責任者署名、記載日、すべての重篤な有害事象の分類と程度および有害事象が確認された最初の日、発現前の最新の身長、体重、発現時の治療(発現時のコース、発現時の用量レベルと実投与量)、プロトコル治療との因果関係、プロトコル治療中止/継続の判断と決定日、有害事象発現から現在までの経過(原病の状況、発現時の臓器・身体機能、対応、転帰および現在の状況、重要な併用薬など)、その他重要な医療上の問題・コメント、主治医の意見、今後の対応

委員会事務局:

独立行政法人国立がん研究センター 研究支援センター 研究推進部データ管理室 安全性情報担当

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3547-6600 (データセンターに同じ)

FAX: 03-3547-5186

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から通知を受けた研究事務局は、SAE 報告書の作成を補助し、研究代表者とともに報告内容の緊急性、重要性、影響の程度を判断して、必要に応じて登録の一時停止や参加施設・データセンターへの周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。この場合の対策は、効果・安全性評価委員会の承認を必要としない。施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。この連絡はデータセンターに依頼しデータセンターが代行することもできる。

10.3.2. 有害事象への対策の検討

研究事務局は、参加施設の施設研究責任者と相談の上、試験中止/続行、プロトコル・CRF 変更やモニタリング方法変更の必要性について判断し、すみやかに対応を決定する。決定内容は「AE 対応報告」に記載し、速やかに電子メール、FAX も

しくは書類送付にて委員会事務局へ送付するとともに、有害事象発生施設の施設研究責任者に内容を通知する。通知方法は問わない。最終的な対応の決定は、有害事象内容や対策内容により、検討にかかる日数が異なるため、有害事象発生確認からの日数での規定はしないが、できるだけ「SAE 報告書」がデータセンターに送付された日から 30 日を超えないようにする(30 日を別途に効果・安全性評価委員会事務局が督促を行う場合もある)。

「AE 対応報告」に記載した対策は、効果・安全性評価委員会の承認後発行することが可能となる。なお、10.3.1.による緊急性判断で、緊急性が高く、登録症例の安全性を確保するための即時的な対策の継続・中止についても「AE 対応報告」に記載し、効果・安全性評価委員会の承認を得る。

「AE 対応報告」には、予期されると判断した死亡、重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察が必要となる。

### 10.3.3. 対策内容および対策開始する日程についての施設研究者への通知

研究事務局は、効果・安全性評価委員会の審査結果の内容を研究代表者および試験参加全施設の施設研究責任者に文書(電子メール、書類送付もしくは安全性情報専用ホームページ)にて通知する。勧告に対しては、参加施設の研究責任者と相談し必要な対応を行う。「AE 対応報告書」とは異なる内容の、試験中止/続行の決定、プロトコル等の変更による改訂・改正が新たに生じた場合などは効果・安全性評価委員会に審査依頼を提出する。

### 10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対する研究グループの検討結果記載箇所に明記する。また、⑧についてはモニタリングレポート検討の際に研究事務局は各施設に施設長への報告について情報提供を行う。なお、モニタリングレポートの検討により、特定の有害事象の発生頻度や発生条件が、実施計画書や添付文書から想定されないものである場合は、効果・効果安全性評価委員会の審査に資すると同時に、関連する施設が 10.2.1.と同様に施設長への報告を行うように支援する。

## 10.4. データセンター(試験担当データマネージャー)および委員会事務局の責務

### 10.4.1. 効果・安全性評価委員会への提出と報告書の保管

研究事務局から施設の有害事象報告様式による有害事象報告もしくは「SAE 報告書」、および、「AE 対応報告書」を受け取った場合、委員会事務局は報告書を保管し、データセンター試験担当データマネージャーに施設の有害事象報告様式による有害事象報告もしくは「SAE 報告書」および「AE 対応報告書」について内容通知する。試験担当データマネージャーは、この内容を適切にモニタリングレポートに反映する。また、委員会事務局は効果・安全性評価委員会審査結果書類も報告書とともに保管し、内容はデータセンター試験担当データマネージャーに通知する。審査結果、それをうけての研究グループの対応などについても試験担当データマネージャーはモニタリングレポートに反映する。

### 10.5. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会には、「AE 報告書」、「AE 対応報告書」が提出される。委員会は研究グループの有害事象対策が適切かどうかを審査し、承認または必要な勧告をおこなう。委員会事務局は審査結果を研究事務局に文書(電子メールもしくは書類の送付)にて通知する。なお、委員会事務局は「AE 対応報告書」を受け取った後、受領日から 10 日以内に効果・安全性評価委員会の審査が行われる。

### 10.6. 未知の重篤な有害事象に関する厚生労働大臣への報告について

医療機関の長は未知の重篤な有害事象については共同研究機関で生じた場合も、厚生労働大臣への報告が必要である。本試験では、適切な時期(有害事象の重要性にもよるが、有害事象への対処や転帰、プロトコル改訂の有無などに関しての効安審査が終わって総括可能な頃を目安)に、研究事務局が、有害事象が発生した施設の施設研究責任者と共同して規定の様式で報告書案を作成して、当該施設の規定に従って機関長から報告する。各施設の研究責任者は連名提出について自らの医療機関の長に報告する。

### 10.7. 施設長への有害事象報告について

施設研究責任者は、臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等(10.1 で定めるもの)の発生を知ったとき、「臨床研究に関する倫理指針」に則り、各施設の規定(国立がん研究センターの場合、「国立がん研究センター倫理審査取扱規程」)に従って、速やかに研究機関の長に報告する。報告の具体的手順は各施設で定めるもの(国立がん研究センターの場合、「研究における安全性情報の報告に関する手順書」)に従う。また、規制当局への報告等、各施設で必要な対応を行う。

## 11. 効果判定とエンドポイントの定義

本試験では腫瘍縮小効果について、International Neuroblastoma Response CriteriaとRECISTによる効果判定を行う。<sup>123</sup>I-MIBG シンチについては効果判定の基準・方法は検討中であるが確立しておらず、有用性も不明のため、試験開始時点では規定しない。ただし、試験が終了するまでに有用な方法が報告された場合にはその方法に基づいて評価を行う。そのため<sup>123</sup>I-MIBG シンチの評価に関する症例報告用紙は試験開始時は作成しない。

### 11.1. International Neuroblastoma Response Criteria(INRC)効果判定

- 下表に従い、8.2.2、8.3.2.で規定する有効性評価にあわせて、効果判定を行う。病変の計測方法などについて詳細な定義はなく、測定時に一般的な診断技術の評価に用い、腫瘍縮小・増大は腫瘍容積で評価することが一般とされるため、本試験でも容積評価を用いる。
- INRCは腫瘍容積測定による。本試験では、原則としてマルチスライスCTにより評価することとする。容積算出は再構成スライス幅を1.0-1.5mmとしていてMPR画像等の再構成画像を用いて容積を算出する。ベースラインを含めすべての有効性評価で再構成方法と計測方法は同じものを用いる。部位によりMRI再構成画像を用いての容積計測に替えるてもよい。ただし、この場合も当該部位はベースラインを含め有効性評価はすべてMRIの同じ撮像方法で同じ再構成方法、容積計測法を用いる。
- 骨病変のINRC評価には骨シンチを用いる。
- 効果判定を行うにあたり、INRCが初発時ハイリスクの寛解導入療法の効果を想定して、治療開始前と寛解導入療法後の画像評価の比較に主として用いられていたことから、縮小率、増大率はいずれも治療開始前のベースライン評価に対して行われることが一般である。本試験でも同様に、縮小率、増大率はともにベースラインを比較基準とする。また、本試験は再発例対象なので、原発巣と転移巣の区別はしない。またVMA/HVA値については畜尿が困難である場合は、随時尿のCre比による判断も可とする。

効果	原発巣	転移巣
完全奏功(CR)	腫瘍なし	腫瘍なし、カテコラミン代謝産物が高値ではない
非常に良好な部分奏功(VGPR)	90-99%縮小	腫瘍なし、カテコラミン代謝産物が高値ではない、骨シンチでの集積は残存していてもよい
部分奏功(PR)	50%以上縮小	全ての測定可能病変が50%以上縮小 骨転移病変数が50%以上減少、骨髄転移病変は1箇所以下(診断時に複数の骨髄転移病変を認めた場合のみ、評価時に骨髄転移巣を1箇所認めてもよい。
混合反応(MR)	新病変の出現なし、原発巣および転移巣の測定可能病変において50%以上縮小する病変を認めると同時に他の病変は50%未満の縮小もしくは25%未満の増大を示す	
反応なしまたは安定している疾患(NR/SD)	新病変の出現なし、原発巣および転移巣の測定可能病変は50%未満の縮小や25%未満の増大を示す	
進行性疾患(PD)	新病変の出現、あるいは測定可能病変において25%以上の増大を認める、新たな骨髄転移病変の出現	

※PR・MR・NR：容積1cm<sup>3</sup>以下の病変は増大していないこと

### 11.2. RECIST 効果判定

Revised RECIST guideline(version 1.1) [1]に従った以下の手順により行う。

#### 11.2.1. ベースライン評価

「8. 評価項目・臨床評価・評価スケジュール」に従い、登録前の腫瘍性病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。

ベースライン評価は登録前28日以内の最新の画像検査を用いて行う。登録後、治療開始前に画像検査を再検した場合は再検した最新の画像検査を用いること。

#### 11.2.2. 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(measurable lesion)とする。

- ① CT または MRI にて最大径 20 mm 以上の病変(スライス厚 10 mm 以下)  
スライス厚が 5 mm 以下のスライスの CT や MRI の場合は最大径 10mm 以上
- ② 胸部単純 X 線写真にて最大径 20 mm 以上の病変、かつ周囲が肺野で囲まれている
- ③ メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 10 mm 以上の表在性病変

上記以外のすべ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。

- ・ 造骨性骨病変
- ・ 嚢胞性病変
- ・ 髄膜病変
- ・ 腹水、胸水、心嚢水
- ・ 皮膚/肺リンパ管症
- ・ 画像による確認はできないが、触知可能な腹部腫瘤や腹部臓器腫大

#### 11.2.3. 骨髄病変の定義

「骨髄病変がある」とは、以下のいずれかに該当する検体により腫瘍細胞があると診断された場合とする。診断は病名同定ができる精度を必要としない。骨髄病変は測定不能病変である。

- 骨髄穿刺によって得られた骨髄スミアもしくはクロット標本
- 骨髄生検によって得られた迅速標本もしくは永久標本
- 末梢血のスミア標本

#### 11.2.4. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時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 病変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、再現性をもった繰り返し測定が可能な病変を選択する。選択した標的病変について、頭側から尾側に、部位(コード)、検査法、検査日、非リンパ節病変の長径、リンパ節病変の短径、およびすべての標的病変の径の和(以下、腫瘍径和)を「治療前報告-腫瘍評価」に記録する。

#### 11.2.5. 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すべて非標的病変として記録する。同一臓器や同一部位に同様の病変を多数認める場合、1つの非標的病変として記録してよい。

#### 11.2.6. 腫瘍縮小効果の判定

「8. 評価項目・臨床評価・評価スケジュール」に従って、2 コース後、4 コース後、治療終了時に標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の消失または増悪の有無を症例報告書に記録する。

#### 11.2.7. 標的病変の効果判定基準

- CR(Complete Response):完全奏効  
すべての非リンパ節標的病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が10mm未満となった場合。
- PR(Partial Response):部分奏効  
腫瘍径和が、ベースラインの腫瘍径和に比し30%以上減少した場合。
- PD(Progressive Disease):進行  
標的病変の径和が、それまでの最小径和に比して20%以上増加し、かつ絶対値も5mm以上増加した場合。
- SD(Stable Disease):安定  
PR に該当する腫瘍縮小やPDに該当する腫瘍増大を認めない場合。
- NE:Not Evaluable:評価不能  
なんらかの理由で検査が行えない場合、またはCR,PR,PD,SDいずれとも判定できない場合。

#### 11.2.8. 非標的病変の効果判定基準

- CR(Complete Response):完全奏効  
すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変が10mm未満となった場合。かつ、骨髄病変が存在していた場合、11.2.3で指定する検体のいずれかで腫瘍細胞が検出されない。
- Non-CR/Non-PD:不完全奏功/非進行  
1つ以上の非リンパ節非標的病変が消失しない。または、1つ以上のリンパ節非標的病変の短径が10mm以上である。骨髄病変の場合、CRでもPDでもない。
- PD:Progression:進行



既存の非標的病変の明らかな増大。標的病変の腫瘍量の減少を遥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、いずれか1つの非標的病変が増大しているが、他の病変はさほど変わりがなく、全体の腫瘍量としては大きな変化がない場合などは「全体での明らかな増大」とはいわない。

骨髄病変に関しては下記のいずれかの場合。

腫瘍細胞が検出されかつ、骨痛など症状の悪化がある。

骨髄浸潤の悪化がさらに判断できる血球減少が認められる。

- NE: Not Evaluable: 評価不能

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、またはCR, Non-CR/Non-PD, PD いずれとも判定できない場合。

#### 11.2.9. 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。

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。

#### 11.2.10. 時点効果(Time Point Response)

時点効果(Time Point 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11-1に従って2コース毎に判定する。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の時点効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定する。ベースラインで標的病変が存在しない場合の時点効果は非標的病変の効果と新病変出現の有無により表11-2に従って判定する。

表 11-1 時点効果の効果判定基準(標的病変を有する場合)

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/Non-PD、NE	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
NE	PD 以外	なし	NE
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

表 11-2 時点効果の効果判定基準(標的病変を有さない場合)

非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/Non-PD	なし	Non-CR/Non-PD
NE	なし	NE
PD	問わない	PD
問わない	あり	PD

#### 11.2.11. 最良総合効果(Best Overall Response)

プロトコル治療中の時点効果判定の中で最も良好なものを最良総合効果とし、本試験では最良総合効果判定に確定(confirm)を要するものとする。

効果評価はCR>PR>SD>PD>NEの順に「良好」とし、評価対象となるすべての有効性評価の総合効果を用いて、以下の基準に従って最良総合効果(Best Overall Response)を判定する。複数の区分の定義に該当する場合は、CR>PR>SD>PD>NEの順に、より良好なものに区分する。

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、CRもしくはPR以上の総合効果が得られた場合。

2回目の総合効果CRまたはPR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、1回目の有効性評価(治療開始後2コース終了時の判定)で時点効果がPDではなく、かつ、1回目から28日以上後に行った時点効果が1回以上SD以上である場合。

PD:Progression:進行

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

NE:Not Evaluable:評価不能

最良総合効果がすべてNEであった場合。

## 11.3. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。ただし、定期モニタリングの集計においては、不適格の判定、プロトコル治療実施の有無についての情報の確実性に欠けるため、全登録例を用いる。

## 11.3.1. 全登録例

「5.1.登録」の手順に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

## 11.3.2. 全適格例

全登録例から、研究グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

担当医・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

研究グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においては代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

## 11.3.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。

## 11.4 エンドポイントの定義

中間解析、最終解析で算出するエンドポイントの定義を以下に示す。解析法や解析対象については12章を参照。

## 11.4.1. 6コースの治療完遂割合

対象となる集団(例:特定の用量レベル)の、プロトコル治療無効と判断された症例以外の全適格例を分母とし、そのうち、治療中止基準を満たさず、6コースを終了した患者数を分子とする割合。コースの定義は3.2.参照。

## 11.4.2 DLT発現割合

対象とする治療期間(例:1コースのみ)に対して、対象とする集団(例:特定用量レベルの登録例)のうち全治療例を分母として、DLTが発生した患者数を分子とする割合。DLTの定義は6.7.参照。

## 11.4.3. 有害事象(有害反応)発生割合

対象とする集団の全治療例を分母とし、そのうち、有害事象が発生した患者を分子とする割合。主たる評価は、対象とする集団を各用量レベルの登録例とし、下記の有害事象についてそれぞれCTCAE ver.4による全コース中の最悪のgradeの頻度を求める。従たる評価に関しては必要に応じてモニタリング時、解析時に定義する。

血液/骨髄:白血球、好中球、貧血(輸血を要した場合 Grade3とみなす)、血小板

全身症状:疲労、発熱、体重減少

皮膚および皮下組織障害:皮膚乾燥、光線過敏症、掻痒症、ざ瘡様皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹膿疱性皮疹、膿疱性皮疹、多形紅斑、中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、脱毛

眼障害:眼乾燥、結膜炎、夜盲

胃腸:口内乾燥、口腔粘膜炎、嘔吐、悪心、下痢、腹痛、膵炎

感染および寄生虫症/発熱性好中球減少症

不整脈:動悸(心電図およびエコーは不要)

心臓全般:高血圧、低血圧

神経:頭痛、浮動性めまい、回転性めまい

筋骨格系および結合組織障害:関節痛、関節炎、筋肉痛

代謝/臨床検査値:WBC(白血球減少)、好中球数(好中球数減少)、Hb(貧血)、Plt(血小板数減少)、BUN、Cre(クレ

アチニン増加)、AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)、ALT(アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加)、T-bil(血中ビリルビン増加)、ALP(アルカリホスファターゼ(ALP)増加)、Alb(低アルブミン血症)、Amy(血清アミラーゼ増加)、LDH、Na(高ナトリウム血症、低ナトリウム血症)、K(高カリウム血症、低カリウム血症)、Cl、Ca(高カルシウム血症、低カルシウム血症)、Mg(高マグネシウム血症、低マグネシウム血症)、P、TG(高トリグリセリド血症)、HDL、Tchol(コレステロール高値)、PT(INR 増加)、APTT(活性化部分トロンボプラスチン時間延長)、Fbg(フィブリノーゲン減少)、ATⅢ活性

腎および尿路障害:蛋白尿(蛋白尿)、尿潜血、尿糖

なお、CTCAEに規定されていない検査値異常に関しては下表に従い判断する。

検査項目	異常変動の取扱い	検査項目	異常変動の取扱い
WBC	↑:有害事象として評価しない	P	↑:施設基準値を逸脱していることをグレードとは関係なく評価。すべてグレード1として扱う ↓:施設基準値を逸脱していることをグレードとは関係なく評価。すべてグレード1として扱う
好中球数	↑:有害事象として評価しない		
Hb	↑:有害事象として評価しない		
Plt	↑:有害事象として評価しない		
BUN	↑:施設基準値を逸脱していることをグレードとは関係なく評価。すべてグレード1として扱う ↓:有害事象として評価しない	TG	↓:有害事象として評価しない
クレアチニン	↓:有害事象として評価しない	HDL	↑:有害事象として評価しない ↓:施設基準値を逸脱していることをグレードとは関係なく評価。すべてグレード1として扱う
AST	↓:有害事象として評価しない		
ALT	↓:有害事象として評価しない		
総ビリルビン	↓:有害事象として評価しない	T-chol	↓:有害事象として評価しない
ALP	↓:有害事象として評価しない	PT-INR	↓:有害事象として評価しない
アルブミン	↑:有害事象として評価しない	APTT	↓:有害事象として評価しない
Amy	↓:有害事象として評価しない	Fbg	↑:有害事象として評価しない
LDH	↑:有害事象として評価しない ↓:有害事象として評価しない	ATⅢ活性	↑:有害事象として評価しない ↓:施設基準値を逸脱していることをグレードとは関係なく評価。すべてグレード1として扱う
Cl	↑:施設基準値を逸脱していることをグレードとは関係なく評価。すべてグレード1として扱う ↓:施設基準値を逸脱していることをグレードとは関係なく評価。すべてグレード1として扱う		
Mg	↓:施設基準値を逸脱していることをグレードとは関係なく評価。すべてグレード1として扱う	尿潜血	肉眼的血尿ではない++以上をGrade1として扱う。肉眼的血尿の場合はCTCAEに従って評価。尿潜血の値については++以上を異常と判断し、Gradeingしない。
		尿糖	症状のない++以上をGrade1として扱う 検査値については、++以上を異常と判断し、Gradeingしない

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髓区分)以外のGrade3以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

治療後の有害事象については、眼障害発症割合として、眼障害のいずれか一つが3ヶ月後にも存在している症例を分子とし、全治療例を分母とする割合を算出する。

なお、臨床検査項目もあるため、異常変動の有無については下表に従い判断する。

#### 11.4.4. 重篤な有害事象発生割合

対象とする集団の全治療例を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。主たる評価は、対象とする集団を全登録例とする。

1)プロトコル治療期間中、あるいは最終化学療法日から30日以内の全ての死亡。(死因は治療との因果関係を問わない)

2)最終化学療法日から31日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。

3)Grade 4 の非血液毒性(血液/骨髓区分の有害事象を除く)。

## 11.4.5. 奏効割合(奏効率) Response proportion (Response rate)

対象とする集団(例:腫瘍病変を有する登録例)の全適格例を分母とし、そのうち「11.2.11.最良総合効果」がCRまたはPRのいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

## 11.4.6. 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またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- 「増悪 progression」は、「11.2.10. 時点効果」における画像上のPD(進行)、画像診断検査で確認できない病状の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。
  - 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(画像検査による無増悪の確認は必須としない)。
  - 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
  - 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確定診断」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
  - 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
  - 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。
  - 上記のいずれのイベントも観察されていない場合、最終診療日(入院中では調査票記入日、通院治療中は最新の外来受診日)または最新の検査受診日のうちもっとも新しい日をもって打ち切りとする。

## 11.4.7. 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。

- 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- 追跡不能例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。

## 11.4.8. VPAの目的濃度達成・維持割合

対象となる集団(例:特定の用量レベル)の全適格例を分母とし、そのうち、VPAの目的濃度を達成・維持し、指定のコース数を終了した患者数を分子とする割合。コースの定義は「6.1 プロトコル治療」参照。

## 12. 統計的事項

### 12.1. 主たる解析と判断基準

本試験の主たる目的は、RD、MTD を決定することである。「5.3. 用量レベル設定の具体的な方法」に従い、登録症例に割り付ける用量レベルの変更を行い、RD および MTD を決定する。

### 12.2. Secondary endpoints の解析

Secondary endpoints は DLT の同定、DLT 発生割合、有害事象の発生割合、VPA の目的濃度達成・維持割合、腫瘍縮小効果、無増悪生存期間、薬物血中濃度である。DLT 発現割合は開始用量レベルごとの集積と、コースを 1 単位とした用量レベルごとの集積をそれぞれ行う。コースを 1 単位とした集積では、前の用量レベルの影響も探索的に検索する。有害事象(有害反応)および重篤な有害事象については用量レベルを問わない集積を行う。割合の区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。

割合の分母は、適格・不適格にかかわらず、全治療例(11.3.3.)のうち、DLT 発現の有無が確認された患者数とする。試験参加拒否や治療が行われなかったなど DLT 発現の有無が確認されなかった患者(次の症例の割付には影響しない患者)は評価対象集団には含めない。

### 12.3 中間解析と試験の早期中止

本試験の主たる目的は安全性の評価にあたるため、中間解析は実施しない。

### 12.4. 最終解析

Primary endpoint が解析可能な時期からさらに 1 年間の追跡を予定する。追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後すべてのエンドポイントに対する解析を行う。

それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合をのぞき、primary endpoint の評価、有効性の secondary endpoints の評価は行わない。

最終解析結果は試験デザイン担当が「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者に提出する。

研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成する。作成終了を持って「試験終了」とする。総括報告書については施設の基準にしたがって必要な部分を抜粋して施設長に提出する。

### 12.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 9-15 例

予定研究期間:登録期間 3 年、追跡期間 0.5 年、総研究期間 3.5 年

## 13. 倫理的事項

### 13.1. 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会:<http://www.med.or.jp/wma/>) および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第255号:<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>)に従って本試験を実施する。

### 13.2. インフォームドコンセント

#### 13.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人または代諾者に施設のIRB承認が得られた説明文書(付表の説明文書または施設で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明  
通常診療内で医師が十分な説明をすることを前提として、簡単に記載。
- 2) 本試験が臨床試験であること  
臨床試験(Clinical trial)と一般診療(Clinical practice)との違い。倫理審査委員会の承認を受けたものであること。
- 3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的、割付など)
- 4) プロトコル治療の内容  
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など。保険適応外の医薬品を使用することの説明
- 5) プロトコル治療により期待される効果  
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など。
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について  
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について。
- 7) 費用負担  
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、適応外使用の負担に関する説明。
- 8) 代替治療法  
現在の一般的治療法(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性など。  
代替治療を選択した場合の利益と不利益。
- 9) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益  
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。
- 10) 病歴の直接閲覧について  
「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明。
- 11) 同意拒否と同意撤回  
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。
- 12) 個人情報保護  
個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 13) 結果の公表  
試験結果が学会、雑誌などに、公表されること。また適応外薬品の承認などのために使用される場合があること。いずれも患者個人が同定できない形で行われること。
- 14) データの二次利用  
該当する医学研究に関する倫理指針に従って、研究実施に関して必要な倫理委員会審査および医療機関の承認を受けた研究に対して、本試験でデータセンターが保持する情報を、個人識別情報とリンクしない形で二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること。
- 15) 研究費と起こりうる利害の衝突  
厚生労働省科学研究としておこなっていること。
- 16) 健康被害と補償  
健康被害が生じた場合の実施医療機関の連絡先、健康被害が発生した場合に必要な治療がなされること。
- 17) 質問の自由  
担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。試験関連資料の閲覧が、患者および代諾者に限り、他の患者の個人情報保護や試験遂行に支障のない範囲で可能である
- 18) 臨床薬理試験(PK-PD試験)について  
臨床薬理試験の必要性、意義について説明する。

### 13.2.2. 同意

試験についての説明を行った翌日以降に、成人患者本人もしくは代諾者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。同意に関しては臨床試験用と臨床薬理試験用を個別に取得する。成人患者本人もしくは代諾者が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意した日を記載し、医師、患者各々が署名する。同意文書は1部コピーし、1部は成人患者本人もしくは代諾者に手渡し、原本は医療機関で保管する。

### 13.2.3. 未成年者への説明と理解

患者が未成年でも16歳以上である場合は、13.2.1.に従って試験の説明を行い、13.2.2.に従って、同意を得る。試験内容と参加についての決定を理解できると考えられる場合、適格基準とはしていないが、16歳未満であっても、13.2.1.に従い説明を行い、試験参加についての理解を得るようにする。幼児や学童など、試験内容と試験参加の意味を十分に理解することが難しい場合も、13.2.1.のうちできるだけ多くの内容を伝えるようにする。低年齢の場合理解できる項目や内容は個人差があり、説明文書の省略を一律に行うことも適切ではないと考えたため、本試験では共通もしくはモデルとしてのアセント文書は用意しない。説明文書を参考に、口頭もしくは図解などを行うことで詳しく説明する。

### 13.3. 個人情報の保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、性別、生年月日、ID(カルテ番号などカルテ保存期間中施設内で一意に個人同定可能なID)を用いて行う。PK-PD試験においては、検体の同定は、登録番号と採血ポイントの略記を用いて行う。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。データセンターは、個人情報保護法に従い情報管理を行う。

「医療機関内で一意に個人同定可能なID」を用いることについて:

医師主導臨床試験は承認申請が主たる目的ではないため、臨床的に有用な情報が得られる場合、長期の追跡調査や二次がんなどの晩期合併症調査も必要に応じて計画される。そのため試験期間はもとよりできるだけ長期にわたり患者同定が可能である必要がある。しかし患者同定に上記IDを用いない場合、患者の同定可能性が施設研究者の個人情報管理(医師が独自に作成するリストやデータベース、記憶など)に依存することになり、研究者の転勤、保存・管理媒体の障害などにより患者の同定不可能となることが、これまで行われた同様の試験で多くみられている。

以上より、個人情報漏洩の危険は常に存在するものの、研究結果の信頼性確保と追加で臨床情報が確実に得られることの意義を優先し、本試験では「医療機関内で一意に個人同定可能なID」を研究遂行上最小限保持すべき識別情報と考えた。「医療機関内で一意に個人同定可能なID」を含めた個人情報を扱う研究参加施設のすべての研究者やデータセンターは、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。

施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかににかかわらず、患者登録時と有害事象報告を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

### 13.4. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、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。

### 13.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認

#### 13.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が施設の倫理審査委員会またはIRB(機関審査委員会:Institutional Review Board)で承認されなければならない。本プロトコルでは、倫理審査委員会とIRBは区別せずIRBと記載する。IRB承認が得られた場合、施設の施設研究責任者はIRB承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。IRB承認文書原本は施設研究責任者が保管、コピーはデータセンターが保管する。なお、患者への説明文書は、その一部については施設毎に改変を加えたものを当該施設IRBの承認を得て用いることができるが、研究実施計画書(プロトコル)については施設毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコルを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行う。

#### 13.5.2. IRB承認の年次更新および試験結果報告

本研究実施計画書および患者への説明文書の施設IRBの審査承認の年次更新の有無は施設の規定に従う。IRBの年次更新承認書の提出は求めない。試験結果報告も各参加施設の規程に従うが、試験結果報告を行う場合は「総括報告書」(12.4. 最終解析)の必要部分の抜粋を提出することにより行う。

## 13.6. プロトコールの内容変更について

### 13.6.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行(activation)に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。

試験開始後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

#### 1)改正(Amendment)

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に関連するプロトコールの部分的変更。効果・安全性評価委員会および施設毎に施設 IRB の審査承認を要する。カバーページに効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

#### 2)改訂(Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint にも関連しないプロトコールの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する(従来の「委員長決裁」に相当する)。尚、「研究組織」の記載変更は、誤記訂正などの内容の変更を伴わないものを除き、改訂とする。ただし、施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。カバーページに効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

#### 3)メモランダム/覚え書き(Memorandum)

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らす、特に注意を喚起する、などの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を行う。カバーページへの記載は行わない。

### 13.6.2. プロトコール改正/改定時の施設 IRB 承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が施設の施設 IRB で承認されなければならない。内容変更が改正ではなく改訂の場合に、施設の施設 IRB の審査承認を要するか否かは施設の取り決めに従う。

改正に対する IRB 承認が得られた場合、施設の研究者は IRB 承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。IRB 承認文書原本は施設研究責任者が保管、コピーはデータセンターが保管する。

### 13.6.3. 記録用紙の修正(9.1.3.を再掲)

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンターと研究事務局の合意の上で記録用紙の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない記録用紙の修正はプロトコール改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

## 13.7. 利益相反(COI)について

本試験は 16.1 に記載する研究費を資金源として実施する。この他に、特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供等は受けず、研究組織全体に関して起こりうる利益相反はない。本試験に関する研究者の利益相反については、利益相反の有無や内容にかかわらず、研究者が利益相反委員会に報告し、同委員会が利益相反管理規定に基づき管理を行う。同委員会は、研究実施中に報告内容に変更が生じた際の随時報告の他、年1回の定期報告を通して、利益相反の適切な管理に務め、研究結果の公正性を信頼性の確保を行う。

## 13.8. 補償について

本試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供し、その際の医療費の自己負担分については患者の負担とすることを原則とする。ただし本試験は臨床試験を対象とした「臨床研究責任担保特約条項付帯生産物賠償責任保険」に加入するため、医薬品副作用被害救済制度に準じた基準で、本試験の計画の不備等に関連する死亡および後遺障害について賠償金を支払う。



## 14. モニタリングと監査

### 14.1. モニタリング

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的でモニタリングを行う。6ヶ月ごとの定期モニタリングを行う。ただし試験開始直後の第1回モニタリングはDLT評価の検討、プロトコルの不備訂正、CRM運用の評価も目的として、試験開始3か月後に施行する。

モニタリングはデータセンターに収集される記録用紙(CRF)の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは行わない。

データセンターが作成するモニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出され、主に安全性と実施上の問題点および試験進捗について、効果・安全性評価委員会の承認を得る。モニタリングの目的は、安全性の確認を主たる目的とするが、試験実施上の問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることも目的としており、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではない。

#### 14.1.1. モニタリングの項目

- ① 集積達成状況：登録数一累積／期間別、全施設／施設別、用量レベル
- ② 適格性：不適格例／不適格の可能性のある患者：施設
- ③ プロトコル治療中／治療終了の別、中止／終了理由：施設別、用量レベル
- ④ 治療前背景因子
- ⑤ DLT(11.4.2. DLT発現割合)：用量レベル
- ⑥ 重篤な有害事象(+重篤な有害事象発生割合)：施設、用量レベル
- ⑦ 有害反応／有害事象(+有害事象発生割合)：用量レベル
- ⑧ 施行コース数：用量レベル
- ⑨ プロトコル逸脱：施設
- ⑩ 全生存期間
- ⑪ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

#### 14.1.2. 有害事象の許容範囲

有害事象報告による登録休止、試験中止などを用いて、各コホートにおいて最初の3例登録までは登録は休止しない。それぞれのコホートについて3例のうち2例以上DLTが出現した場合、登録を休止してモニタリングを行い、治療開始用量の変更も含め、試験継続の可否について検討の上、効果安全性評価委員会(DSMC)の審査承認を得る。本試験は低侵襲性治療であるが、登録休止が多くなると試験進捗や管理に影響が出ることはむしろ患者デメリットにもつながるため、臨床試験施行時の標準的有害事象許容水準である「治療関連死亡 3%」、「重篤な有害事象発生割合 10%」を設定し、この場合は試験継続の可否について検討する。また、有害事象による治療中止割合が20%を超える場合は、プロトコル治療、推奨される支持療法・併用療法のグループ内検討を行い、結果の効果・安全性評価委員会報告を必須とする。

#### 14.1.3. プロトコル逸脱・違反

##### 1) 違反 violation

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

##### 2) 逸脱 deviation

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する内容となる。

逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一優先であるため、プロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合はモニタリングレポートに「臨床的に妥当な逸脱」と記載される。

「臨床的に妥当な逸脱」が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

### 3) 許容範囲acceptable deviation

プロトコルからの逸脱のうち、事前にまたは事後的に、研究代表者/研究事務局とデータセンター間でモニタリング対象にしないとしたもの。モニタリング対象にしない基準をモニタリングレポートに記載し、「許容範囲」の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。ただし担当データマネージャーや研究事務局の判断ではじめの数症例については記載する場合もある。

## 14.2. 施設訪問監査

本試験は、医師主導治験の経験のある施設に限定しており、参加施設は、臨床試験実施に際して要請される基本的要件が満たされていることを前提としている。そのため、施設訪問監査は行う予定はない。ただしモニタリングで違反が多くみられた場合、効果・安全性評価委員会の勧告があった場合に行うことがある。施設訪問監査を行う場合は以下に従う。

監査担当者：研究代表者もしくは効果・安全性評価委員会により指名された、研究参加施設の小児科医ではない小児固形がん治療に従事する医師1人、もしくは刑法上の罰則を伴う守秘義務のある医療資格を有するもの2人以上を担当者とする。施設訪問監査試験開始時以前に指名はしない。

監査内容：施設IRB承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）を行う。監査方法や手順は、監査担当者が事前に作成し、監査報告書に内容を記載する。

監査結果：当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、研究事務局と研究代表者に報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

## 15. 特記事項

本試験では中央診断や腫瘍縮小効果の施設外判定は行わない。この章では PK-PD 試験の採血手順および検体取り扱い方法を 15.1. で、13-cis-RA の配布について 15.2. で記載する。

### 15.1. PK-PD 試験について

#### 15.1.1. 目的

小児症例における13-cis-RAとVPA併用療法下での13-cis-RAと13-cis-RAの代謝産物である4-oxo-13-cis-RAの薬物動態学的検討および、13-cis-RA のAUCと血液毒性(好中球減少、血小板減少)との関係について薬力学的考察をすることで、第I相試験におけるRDの妥当性もしくはRDの最適化を図る。具体的には以下を設定。

1. 投与量と薬物動態の関連性を検討
2. 反復投与による蓄積性の確認
3. 体内薬物動態に影響すると考えられる患者背景因子(年齢、臓器機能、BMIなど)の探索的検討
4. 薬物動態パラメータとDLT(および可能ならば有効性エンドポイント)との薬力学的検討

#### 15.1.2. 背景

「2.8. 薬物動態学・薬力学試験(PK-PD 試験)について」参照。

#### 15.1.3. 登録

「5.4. PK-PD 試験登録」参照。

#### 15.1.4. 試験対象および予定期間

予定期間: 試験実施期間中

予定対象患者: 本臨床試験登録症例

#### 15.1.5. 求める薬物動態パラメータとその要約統計量

13-cis-RA および 4-oxo-13-cis-RA について以下のパラメータの平均値もしくは中央値(症例数と得られた血中濃度の分布により可能であれば)標準偏差を求める。解析は非モデル依存的解析およびコンパートメントモデルに従ったモデル解析により行う。モデル解析には NONMEM(Nonlinear Mixed Effect Model) Ver. 7.2 を用いる。

2 コース目投与開始時に算出する薬物動態パラメータ:

最高血中濃度( $C_{max}$ )、最高血中濃度到達時間( $T_{max}$ )、12 時間血中濃度曲線下面積( $AUC_{0-12}$ )、消失半減期( $T_{1/2}$ )、クリアランス(CL)、分布容積(V)

2 コース目投与完了時に算出する薬物動態パラメータ:

14 日目投与 24 時間後の血中濃度、血中濃度曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )

#### 15.1.6. 血中濃度測定方法

国立がん研究センターにおいて、液体クロマトグラフ-エレクトロスプレータンデム質量分析計(LC/ESI/MS/MS、Waters HPLC alliance HT 2795、Waters Micromass® Quattro Ultima TmPt)を用いて血漿中の 13-cis-RA と 4-oxo-13-cis-RA を分析する。血漿中の 13-cis-RA と 4-oxo-13-cis-RA の定量限界はどちらも 10 ng/mL である。

##### 除たん白

血漿サンプルに内部標準物質(acitretin)を添加し、アセトニトリルによる除たん白を行う。

遠心分離し、得られた上清を検体として用いる。

##### 分析条件

ESI/MS/MS は陰イオン条件にて行う。

13-cis-RA は m/z 299.1→119.0、acitretin は m/z 325.4→266.3 の分子イオンピークを Multiple Reaction Monitoring 法にて測定する。

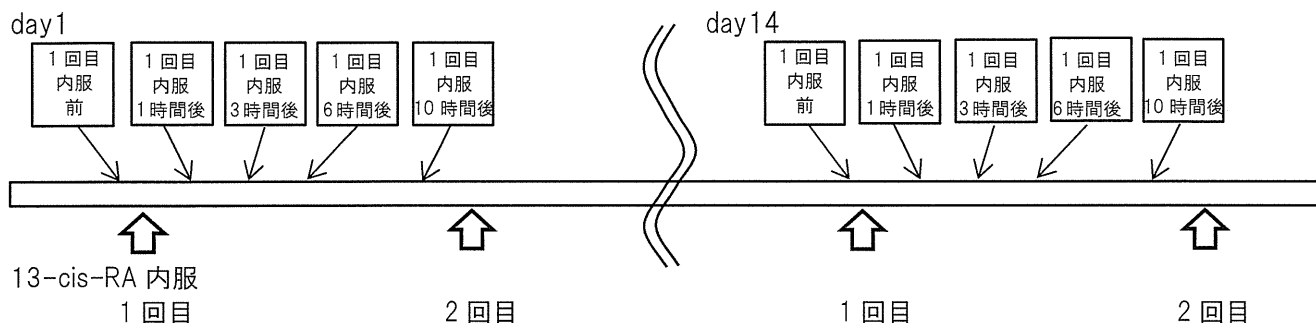
#### 15.1.7. 採血手順・検体の取り扱い

##### PK-PD採血:

1. 5.3.に従って、データセンターにPK-PD試験に同意の通知を行う。

2. 下記のスケジュールに従って、プロトコル治療に併せて採血を行う。下記に指定した時間は前後10分を許容範囲とする。なお、PK-PD studyを行うコースのday1とday14の13-cis-RAの1回目の内服は食後2時間以降とする。

#	採血ポイント	13-cis-RA内服開始時を基準としたときの採血時間	採血ポイント略記
1	13-cis-RAの1回目の内服 前	0	Day1-0
2	" 1時間後	1	Day1-1
3	" 3時間後	3	Day1-3
4	" 6時間後	6	Day1-6
5	" 10時間後	10	Day1-10
6	13-cis-RAの1回目の内服 前	336	Day14-0
7	" 1時間後	337	Day14-1
8	" 3時間後	339	Day14-3
9	" 6時間後	342	Day14-6
10	" 10時間後	346	Day14-10



● 採血器具の扱いについて

採血管と採血チューブには以下を記載する

- ・ 登録番号
- ・ 採血ポイント略記(上表のとおり)

● 採血方法について

CVラインがある場合は、CV採血を行う。CVラインが無い場合は、留置針を利用し逆血採血を行う。

2mL用真空採血管(ヘパリンナトリウム処理)をアルミホイルで覆い、遮光した状態で採血後、軽く転倒(筒周囲をアルミホイルで遮光した注射筒で採血後、同様に遮光した真空採血管に移し、軽く転倒可)。採血量は1回あたり2mLとする

● 採血後処理について

真空採血管は採血後直ちに遠心分離する。遠心分離条件は、1,500 rpm、4℃、10分間とする。分離された血漿はラベルを貼った遮光マイクロチューブに移し、速やかに-80℃で凍結保存する。

● CRFの記入について

CRF「PK報告」は、採血セットに添付されているものを用いる。

CRFには、施設名、登録番号、実際の採血日、採血時間、13-cis-RAの内服時間を記載する。同様の内容は施設内でも保管する。採血時間が指定の時間と異なった場合でも記載する。

プロトコル治療が中止となった場合のPK採血について

- day1の1回目13-cis-RA内服前にプロトコル治療中止となった場合:PK採血中止
- day1の1回目13-cis-RA内服は行ったが、day1の2回目の13-cis-RA内服前にプロトコル治療中止となった場合:#7以降は中止
- day1の2回目13-cis-RA内服は行ったが、day14の1回目13-cis-RA内服前に治療中止となった場合:#7以降は中止
- day14の1回目13-cis-RA内服は行ったが、day14の2回目の13-cis-RA内服前にプロトコル治療中止となった場合:PK採血は予定通り#14まで行い終了。

15.1.8. 測定担当

国立がん研究センター中央病院 薬剤部  
担当者: 西垣玲奈

15.1.9. 検体保存について

血清検体はPK測定のためのみに使用する。1回のPK測定(再検も含める)に必要な量として設定しているが、仮に残存した場合も、PK-PD試験結果の公表終了後に破棄する。検体は、匿名化されたまま密封容器に廃棄または焼却処分する。残検体を他の研究へ利用することはない。