

## 7.7. 薬物動態と遺伝子多型

### 7.7.1. 薬物動態

#### 7.7.1.1. 血漿中薬物濃度測定用採血

EDTA-2K 採血管を用いて 1 回あたり 4 mL の採血を行う。

#### 7.7.1.2. 血漿中薬物濃度測定用採血検体の処理

- 1) 採血後、速やかに冷却遠心分離により血漿分離を行う（4°C、1500 g、10 分間）
- 2) 検体保存用チューブに 1000  $\mu$ L ずつ 2 本に分注し、-80°C の Deep Freezer で検体発送まで凍結保存する。
- 3) 保存された検体、試料の送付は「8.3. 検体、試料の送付」を参照する。

#### 7.7.1.3. 薬物濃度測定

処理した血漿については、国立がん研究センター研究所臨床薬理部門にて液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC/MS/MS）を用いてアファチニブ血漿中濃度を測定する。

### 7.7.2. 遺伝子多型

#### 7.7.2.1. 遺伝子検体採血

EDTA-2K 採血管を用いて 5 mL 採血を行う。

#### 7.7.2.2. 遺伝子検体の採取

採血後、全血のまま-80°C の Deep Freezer にて凍結保存する。（遠心処理は行わない）

#### 7.7.2.3. 遺伝子多型解析

- 1) アファチニブの代謝および排出に関与する遺伝子多型の解析は北海道大学病院内科 I が窓口となり、国立がん研究センター研究所にて解析を実施する。遺伝子検体は既知のアファチニブの代謝と排泄に関連する遺伝子の全ての多型を解析対象とする。遺伝子多型解析およびタイピングは Direct sequence 法や PCR-RFLP 法、Quencing probe 法など適切な解析手段を用いて行う。

薬物反応性関連遺伝子の遺伝子多型

- 排出のトランスポーター（ABCB1、ABCG2）

- 2) 上記以外の遺伝子多型

将来的にさらにアファチニブの代謝に関連する遺伝子が同定、確立された場合には再解析を行うことにする。被験者には再解析を行う同意を事前に得るが、この場合には再度、北海道大学病院の研究倫理審査委員会に申請を行い、承認を必要とする。

## 8. 検体、試料の取り扱い

### 8.1. 検体の匿名化

登録された時点で研究事務局により個人情報を含まない症例登録番号が付与される。その後、検体は符号化された症例登録番号のみで取り扱われる。

今回行う検討は既知の代謝および排出に関する遺伝子（ABCB1、ABCG2）の遺伝子多型を検出するために行い、これまで重要な病気の原因遺伝子などに関与することが否定されていること、すべての臨床情報が各医療機関の「ゲノム指針個人情報管理者」による匿名化を受けた場合に、多施設共同臨床研究での多種・詳細な臨床情報のやりとりにおける匿名化手順の手間と増加する複雑さによる実際の研究現場への影響が、研究の質を大きく損なう可能性があるため、研究者が判断するため、研究事務局が研究者側の「個人情報管理者」として匿名化を行うこととした（「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」上は「匿名化しないゲノム研究」に分類）。診療録における個人識別番号と症例登録番号の対応表は、施錠された北海道大学病院内科医局内のスワードで保護され暗号化されたコンピューター内でのみ管理される。遺伝子解析を担当する国立がん研究センター研究所の研究者には個人情報が提供されることは無く、試料等提供者の個人情報は十分に保護されていると考えられる。

ただし各医療機関においてその機関の「ゲノム指針個人情報管理者」による匿名化が適切と判断される場合には、その判断に従い匿名化の手順を遂行する。

### 8.2. 検体の保存

検体は、各医療機関および、北海道大学病院 内科、国立がん研究センター研究所において-80℃のDeep Freezerに凍結保存される。保存期間は最終解析より最大20年とする。保存期間を過ぎた検体は、特に理由のない限り、廃棄される。

### 8.3. 検体、試料の送付

- 1) 検体保存に必要なスピッツ等は本試験開始時に事務局より各施設へ郵送する。
- 2) 各医療機関において採取された血液および血漿はそのまま凍結保存した状態で北海道大学病院 内科Ⅰに送付する。
- 3) 送付する全ての検体には症例登録番号を必ず記載すること。
- 4) 北海道大学病院 内科Ⅰへの送付時期は検体採取後から本試験全体終了後 4 週間以内まで任意（各症例ごとでも、一括でも可能）とする。ただし研究事務局より依頼があれば速やかに送付する。
- 5) 送付の際にはドライアイスと一緒に梱包するなどの中途融解を防ぐ対応をした上で、クール宅急便（冷凍タイプ）などを利用し北海道大学病院 内科Ⅰに送付する。
- 6) 送付の際には FAX、E-mail にて研究事務局に事前連絡を行い、到着日が平日になるように確認をした上で送付する。
- 7) 移送にかかる諸費用は研究費の負担となる（その際、発生する領収書は必ず残し、研究事務局に請求すること）。
- 8) 北海道大学病院 内科Ⅰに送付された検体は、検体の匿名化を再確認した上で、国立がん研究

---

センター研究所に移送し、測定を行う。

#### 8.4. 試料の廃棄方法

試料の破棄は、試料等提供患者より同意の撤回があった場合、匿名化番号がラベルやコンピューターの異常などにより認識できなくなった場合、試料の取り違いや混入が起きるか、またはそれが強く疑われる場合、その他研究者が廃棄の必要性を認めた場合などに行われるが、その際には匿名化番号などを削除した上で廃棄する。試料等提供者より同意の撤回の申し出があった場合は、各医療機関に試料等が保管されている場合には当該施設の担当者に連絡し廃棄する。北海道大学病院 内科 または国立がん研究センター研究所に保管されている場合には研究事務局へ連絡し廃棄する。また、最終解析より20年の保存期間を過ぎた検体は、特に理由のない限り廃棄される。

## 9. 有害事象

### 9.1. アファチニブ投与で予想される有害事象

アファチニブは市販薬であり、薬剤情報と予期される有害反応の詳細については、アファチニブの有害事象の項（2.2.3.）と最新の薬剤添付文書を参照のこと。

### 9.2. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価にはNCI-CTCAE ver. 4.0日本語訳JCOG版を用いる。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。

### 9.3. 有害事象発現時のアファチニブ投与について

アファチニブの休薬、減量、中止は臨床医の判断に委ねる。有害事象の症状、重症度等に応じて、最新の薬剤添付文書を参照すること。（6.3. 治療変更規準を参照）

### 9.4. 併用薬・支持療法

- 1) 本試験においては、併用薬に対する制限を設けないが、CRFに記載が必要である。
- 2) 原疾患、抗悪性腫瘍療法に対する支持療法は必要に応じて行う。好中球減少時のG-CSF、輸血（赤血球、血小板）においては適切な臨床判断のもと行うことを許容する。

### 9.5. 有害事象の報告

“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、研究責任者は研究事務局へ報告する。薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告（宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX：03-3508-4364 書式は

<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>）に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、必要に応じた医療機関から規制当局および企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って研究責任者の責任において適切に行うこと。

### 9.6. 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を「重篤」とする。ただし、病勢の進行または新病変の出現による場合は重篤な有害事象として取り扱わない。明確に判断できない場合はこの限りではない。

- 1) プロトコール治療中の死亡で、プロトコール治療との因果関係の有無は問わないあらゆる死亡。
- 2) プロトコール治療終了後の死亡で、プロトコール治療との因果関係が否定できない死亡。明らかな原病死は該当しない。
- 3) 生命を脅かすもの。CTCAE v4.0日本語訳における Grade 4 の非血液毒性(NCI-CTCAE

v3.0 日本語訳における血液/骨髄区分以外の有害事象)あるいはこれに該当するものとする。

- 4) 治療のための入院または入院期間の延長が必要とされる場合  
ただし、以下の目的で入院した場合は重篤な有害事象とは取り扱わないこととする。
  - ー遠隔地から受診する患者の負担を軽減する目的の入院
  - ー事前に計画された入院
- 5) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの。
- 6) 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がんまたは後世代における先天性の疾患または異常。
- 7) その他重大な医学的事象。  
上記のいずれにも該当しないが、医学的に重要と担当医師が判断するもの。

## 9.7. 施設代表者の報告義務と報告手順

### 9.7.1. 初回報告

報告義務がある有害事象（「12.1. 報告義務がある有害事象」を参照）が発生した場合、担当医はすみやかに施設研究責任者に報告する。施設研究責任者は、発生した報告義務がある有害事象について、発生を知ってから 72 時間以内に医療機関の長（および研究倫理審査委員会）へ、報告義務がある有害事象発生とその内容を文書（例：「報告義務がある有害事象に関する報告書」もしくは自由書式）で報告する。

### 9.7.2. 追加報告

施設研究責任者は、報告義務がある有害事象を追跡し、追加情報について「報告義務がある有害事象に関する報告書」（追加報告、自由書式も可とする）を記載し、15 日以内に医療機関の長（および研究倫理審査委員会）へ提出する。

## 9.8. 研究責任者/研究事務局の責務

### 9.8.1. 登録停止と施設内の緊急通知の必要性の有無の判断

研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止や担当医への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。緊急通知は、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(電子メール)による連絡も行う。

### 9.8.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、報告義務がある有害事象について効果・安全性評価委員会の審査が必要と判断した場合、15 日以内に効果・安全性評価委員会に報告し、研究代表者の見解および有害事象への対応に関する妥当性について意見を求める。

### 9.8.3. 規制当局への報告

必要に応じ、規制当局への報告も行う。

#### 9.8.4. 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ては、研究責任者は、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。

#### 9.8.5. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、有害事象の報告内容を検討し、試験継続の可否や、プロトコール改訂の要否などを含む対応について、研究代表者および研究事務局に文書で勧告する。

#### 9.8.6. 試験全体の中止

試験の進行中に重篤な有害事象により患者の安全を著しく損ない、試験全体を中止せざるを得ないと判断された場合、研究責任者は速やかに全担当医にその旨および中止の理由の詳細を文書で連絡する。また、研究倫理審査委員および施設の長にそのことを伝達する。

#### 9.9. 治療終了または中止時の報告

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

## 10. 効果判定とエンドポイント

### 10.1. 効果判定の規準

- 1) 本試験の主要評価項目は奏効割合である。副次評価項目は病勢制御率、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象の発現率である。
- 2) 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—:Revised RECIST guideline(version 1.1)」に従って行う<sup>13</sup>。
- 3) 有害事象の評価には National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 日本語訳 JCOG/JSMO 版 v4.0 を用いる。
- 4) RECIST 判定による PD 後のアファチニブ継続(Beyond PD)は許容する。
- 5) 無増悪生存期間(PFS)は RECIST により PD と判断した日を採用する。
- 6) 画像診断に依らない臨床的増悪と判断された場合には、効果判定で PD と判定されていなくとも、臨床的増悪と判断された日をもって PFS のイベントとする。

#### 10.1.1. ベースライン評価

「7.1.登録前評価項目」に従い、胸部造影 CT (スライス厚 5 mm 以下) により、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。腫瘍径の計測は CT の横断面像にて行い、3 次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。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。

#### 10.1.2. 測定可能病変、標的病変の定義

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) スライス厚 5 mm 以下の CT にて最大径 10 mm 以上の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 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)

上記以外のすべての病変を測定不能病変 (non-measurable lesion)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。

- ① 骨病変 (測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変を除く)
- ② 嚢胞性病変
- ③ 放射線治療等の局所治療の既往のある病変
- ④ 軟膜髄膜病変
- ⑤ 腹水、胸水、心嚢水
- ⑥ 皮膚や肺のリンパ管症
- ⑦ 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

### 10.1.3. 標的病変の選択

登録時に認められた測定可能病変のうち、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 (target lesion)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 (reproducible repeated measurement) を考慮して選択する。

選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径、およびすべての標的病変の径の和（以下、径和）を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

\*1 臓器：片肺および同側の肺門リンパ節は、これら全体で1臓器とする。その他の所属リンパ節は全体で1臓器とする。肺の原発巣と一塊になって境界が不明瞭なリンパ節は、一塊として肺の非リンパ節病変として取り扱う。

### 10.1.4. 非標的病変の選択

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 (non-target lesion)として病変の部位、検査方法、検査日を「治療前報告」に記録する。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）。



## 10.2. 効果判定

治療開始から「7.3. 治療期間中の評価項目」に従って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「腫瘍効果報告」に記録する。

### 10.2.1. 標的病変の効果判定規準

CR : Complete Response 完全奏功	リンパ節を除くすべての標的病変の消失、かつ、リンパ節の短径が10mm 未満に減少した場合
PR : Partial Response 部分奏功	標的病変の長径和が、治療開始前の長径和に比し30%以上小さくなった場合
PD : Progressive Disease 進行	標的病変の長径和が、それまでのもっとも小さい長径和に比して20%以上増大、かつ、長径和が5mm 以上増大した場合
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 評価の欠損あり	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

### 10.2.2. 非標的病変の効果判定規準

CR : Complete Response 完全奏功	すべての非標的病変が消失し、リンパ節の短径が10mm 未満
Non-CR/Non-PD : 非 CR/非 PD	1 つ以上の非標的病変が消失しない場合 (リンパ節の短径 10 mm 以上の残存も含む)
PD : Progressive Disease 進行	非標的病変の明らかな増大 (再発を含む)
NE : Not Evaluable 評価の欠損あり	何らかの理由で非標的病変の観察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

### 10.2.3. 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。

## 10.2.4. 総合効果 (Overall Response)

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 (明らかな増悪)	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

## 10.2.5. 最良総合効果 (Best overall Response)

標的病変を有する場合の総合効果は CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とあり、全コース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。

ただし、最良総合効果を SD とするには、治療開始 6 週後の判定まで総合効果が SD 以上である必要がある。また、最初の判定で SD だった後に追跡不能となった場合、最初の効果判定が治療開始から 6 週経過している場合の最良総合効果は SD、6 週未満の場合は NE となる。

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毒性中止や患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。

## 10.2. 解析対象集団の定義

本治療を受けた症例は以下の規準に従い分類される。

- 1) 全登録例
  - ・ 登録の手順にしたが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。
- 2) 不適格例
  - ・ 登録例のうち、登録規準に合致していない、または後に合致していないことが判明した患者。
- 3) 全適格例
  - ・ 全登録例のうち、不適格例を除いた患者。
- 4) 全治療例
  - ・ 全登録例のうち、プロトコル治療が行われた全患者。
- 5) 未投与例
  - ・ プロトコル治療が一度も行われなかった患者。
- 6) 最大の解析対象集団
  - ・ 全適格例のうち、未投与例を除外した全患者。
- 7) 違反例
  - ・ 最大の解析対象集団のうち、本プロトコルに違反した患者。
- 8) 中止例
  - ・ 最大の解析対象集団のうち、投与中止規準に従って治療を中止した症例。

### 10.2.1. 解析対象集団

解析対象集団の構成は下記の通りとする。

- 1) 有効性の解析対象集団： 最大の解析対象集団
- 2) 有害事象の解析対象集団： 最大の解析対象集団
- 3) 薬物動態の解析対象集団： 最大の解析対象集団で薬物動態の血漿中薬物濃度測定用採血を施行した患者
- 4) QOL の解析対象集団： QOL 評価を実施した患者

### 10.2.2. 有効性効果判定に関する評価項目

#### 10.2.2.1. 奏効割合 (Response rate : RR)

本試験中は「7.3.1. 有効性評価項目」に従い、胸腹部 CT（もしくは標的病変の効果判定が出来る検査）により抗腫瘍効果判定を行い、PD が明らかになるまでそれを継続する。全症例のうち、最良総合効果が CR、もしくは PR の症例の割合を奏効割合とする。また、奏効割合の正確な算出のため、PR 以上の総合判定が初めて得られた場合には確定 (confirmation) のため、4 週後に再度腫瘍評価のための検査を追加する。

**10.2.2.2. 病勢制御割合 (Disease control rate : DCR)**

全症例のうち、「10.2.2.1. 奏効割合」と同じ方法にて求められた最良総合効果が CR、PR、もしくは SD の症例の割合を病勢制御割合とする。SD とは、6 週以上にわたり、PD、confirmed CR、confirmed PR のいずれも満たさない状態が持続したものとする。

**10.2.2.3. 無増悪生存期間 (Progression-free survival : PFS)**

登録日を起算日として、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を無増悪生存期間とする。増悪確認日は、画像診断により PD が確定診断された検査日とする。病状の急激な増悪などの理由により、それらの検査が出来なかった場合は、臨床上増悪が明らかと判断された日をもって増悪確認日とする。

いずれのイベントも観察されていない場合には最新の観察日をもって打ち切りとする。

**10.2.2.4. 全生存期間 (Overall survival : OS)**

PD が認められた後、少なくとも 6 ヶ月に 1 回の生存調査を行う (生存調査は全施設一斉に行う)。生存調査では、最終生存確認日、生存状況 (生存、死亡、追跡不能) を記録する。死亡が確認された場合は、死亡日、死因 (原疾患との関連性) を記録する。

登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までの期間を全生存期間とする。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。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日をもって打ち切りとする。

**10.2.3. 有害事象に関する評価項目****有害事象の発生割合**

- 1) プロトコル治療中に認めた有害事象を集計する。
- 2) 有害事象の種類・Grade 別に頻度を集計する。

**10.2.4. 薬物動態に関する評価項目**

- 1) アファチニブ投与開始から 8 日目以降の定常状態でのアファチニブその及び代謝物の血漿中濃度 (投与前トラフ値) 採血を行う。
- 2) アファチニブ投与中に、休薬、減量、中止が必要な有害事象を認めた際にはアファチニブの血漿中濃度を測定する。採血は最終投与より 48 時間以内に行う。
- 3) 遺伝子多型を解析するための血液中遺伝子を採取する。
  - 「6.1.2. 試験評価項目」「7.2. 血漿中薬物濃度採血時 (定常状態、有害事象発現時) の評価項目」「7.6. 薬物動態と遺伝子多型」を参照。

**10.2.5. Quality of Life (QOL) に関する評価項目**

「7.3.2. Quality of Life (QOL) 評価」を参照。

## 11. 統計学的事項

### 11.1. 主たる解析と判断規準

本試験では患者登録終了後半年経過し、主要評価項目のデータが固定した時点で行う解析を主たる解析とする。副次的評価項目についても、主たる解析時点で解析を行う。

本試験の主たる解析の目的は、75歳以上高齢者における有効性及び安全性を評価し、標準治療の選択肢となる可能性があるか否かを判断することである。

主たる解析では、「全治療例」を対象として、主要評価項目である奏効割合について、観察された奏効割合に基づいて「真の奏効割合が、無効と判断する閾値奏効割合（ $PO=50\%$ ）以下である」という帰無仮説（ $H_0$ ）の検定を二項分布にもとづく正確な方法を用いて行う。帰無仮説が棄却されれば有効と判断し、棄却されなければ無効と判断する。対立仮説（ $H_A$ ）は「真の奏効割合が、有効と判断する期待奏効割合（ $PA=75\%$ ）以上である」とする。区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。

### 11.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.3.5. 予定登録症例数の設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏効割合を50%、期待奏効割合を75%、 $\alpha$ エラー片側0.05、 $\beta$ エラー0.1とすると、SWOGのOne Sample Binomial([https://www.swogstat.org/stat/public/one\\_binomial.htm](https://www.swogstat.org/stat/public/one_binomial.htm))にて算出した場合の必要適格患者数は32名となるため、数名の不適格例を見込んで予定登録患者数を35名とする。

表 11.2. 閾値奏効割合50%、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.1$ とした場合の必要被験者数

	期待奏効割合		
	70%	75%	80%
必要被験者数	51	32	21

年間登録患者数は15~20名と見込まれるため、登録期間は2年とする。本試験では、少なくとも登録後半年経過した時点でほとんどの患者において主要評価項目に関する評価が得られていると考えられるが、副次評価項目である全生存期間は2年以上を期待出来るため、追跡期間を最終症例登録後2年間とする。

- 1) 予定登録症例数：35例
- 2) 試験期間：4年
- 3) 登録期間：2年
- 4) 追跡期間：最終症例登録後2年間

ただし、6ヶ月以内の登録延長は、プロトコル改訂手続きを不要とする。

### 11.3. 中間解析と試験の早期中止

本試験では、有効性に関する中間解析は予定しない。

「13. 定期モニタリングと監査」に後述するように、安全性（有害事象）とともに全生存期間

と無増悪生存期間を年1回モニタリングし、有効性が予想より明らかに下回ると判断された場合は試験の早期中止を検討する。

#### 11.4. 副次評価項目の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で副次評価項目の解析を行う。

##### 11.4.1. 安全性の副次評価項目の解析

Secondary endpointsのうち、安全性のエンドポイントは、有害事象発現割合であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする（「13.2. 定期モニタリング」）。区間推定は二項分布に基づく正確な95%信頼区間を用いて行う。有害事象発現割合は、過去の報告と同程度であることを期待する。

##### 11.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析

Secondary endpointsのうち、有効性のエンドポイントは、病勢制御割合、全生存期間、無増悪生存期間であり、これらは定期モニタリング時および主たる解析において解析する。全生存曲線、全生存期間中央値、時点全生存割合、無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、時点無増悪生存割合などの推定はKaplan-Meier法を用いて行い、Greenwoodの公式を用いて95%信頼区間を求める。

##### 11.4.3. 薬物動態/薬理遺伝学的解析

- ① アファチニブの定常状態血漿中濃度および有害事象発現との相関を解析する。
- ② アファチニブの排出トランスポーターであるABCB1 (P-gp)、ABCG2 (BCRP) の遺伝子多型と、血漿中濃度および有害事象発現との相関を解析する。

#### 11.5. 最終解析

最終症例登録後2年間の追跡期間終了にあわせて行われる最終調査により、全てのエンドポイントの確定したデータに基づき、試験事務局が最終解析を行う。また、主たる解析時には、副次評価項目である全生存期間、無増悪生存期間、有害事象発現割合を含むすべてのエンドポイントについての解析を行う。最終総括報告は英文誌に発表した論文をもってこれにかえるものとする。

## 12. データ収集

### 12.1. 記録用紙（Case Report Form：CRF）、試料の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙と提出期限は以下のとおり

- 1) 登録適格性確認票：登録時記載し事務局にFAXまたはメールで送付
- 2) 患者背景報告用紙：登録後4 週間以内に事務局に郵送
- 3) 治療状況報告用紙：観察期間終了後4週間以内に事務局に郵送
- 4) 検体試料：随時可能。ただし試験終了後 4 週以内に郵送
- 5) 追跡調査用紙：試験事務局が指定する提出日まで

### 12.2. CRF の送付、保管方法

登録適格性確認票を除き、すべての記録用紙は郵送または手渡しで研究事務局に提出する（FAX 送信は行わない）。

### 12.3. Extramural review

Extramural review は試験事務局と参加施設責任者と施設コーディネーターによる話し合いにて、予定などを決定し開催する。参加者は症例施設、および、試験責任医師、安全評価委員、試験事務局などとする。症例固定と腫瘍縮小効果判定を行う。

## 13. 定期モニタリングと監査

### 13.1. 定期モニタリング

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、原則として年 1 回定期モニタリングが行われる。モニタリングは研究事務局に収集される記録用紙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。研究事務局が作成する定期モニタリングレポートは、効果・安全性評価委員会に提出され検討される。

### 13.2. モニタリングの項目

- 1) 症例集積状況：登録数－累積/期間別、施設別
- 2) 適格性：不適格性／不適格の可能性のある症例
- 3) プロトコル治療中／治療終了の別、中止／終了理由
- 4) 治療前背景因子
- 5) 重篤な有害事象：施設
- 6) 有害反応／有害事象
- 7) プロトコル逸脱：施設
- 8) 全生存期間、無増悪生存期間：全登録例
- 9) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

### 13.3. 有害事象の許容範囲

本療法の治療関連死亡の頻度に関する信頼できるデータはない。一般診療における悪性腫瘍に対する薬物療法の治療関連死亡の頻度は約 1～5%といわれていることより、本試験における治療関連死亡は 5%未満であることと見込む。

### 13.4. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与における治療、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。モニタリングに際しては、原則として研究責任者と研究者の間で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

- 1) 違反

原則として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。

  - a) 試験の主要評価項目 の評価に影響を及ぼす
  - b) 担当医／施設に原因がある
  - c) 故意もしくは系統的
  - d) 危険もしくは逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に症例ごとの内容を記載する。

- 2) 逸脱



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。

3) 許容範囲

研究グループもしくは研究責任者／研究事務局間で、事前にもしくは事後的に試験ごとに設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

### 13.5. 施設訪問監査

本プロトコールでは施設訪問監査は予定していない。

## 14. 倫理的事項

### 14.1. 患者の保護

本試験を実施するにあたり、「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の倫理的原則を遵守して、患者の人権、福祉および安全を最大限に確保することとする。本試験に関する、有害事象、研究結果その他関連データを報告する場合には、患者の身元の秘密を保全し、人権保護について十分配慮することとする。

### 14.2. 患者への説明同意

#### 14.2.1. 患者の同意

登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られ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。なお、本プロトコルで「医療機関の承認」とは、以下のいずれかに該当する場合を指す。

- 1) 医療機関の長が諮問する研究倫理審査委員会（IRB：Institutional Review Board）で審査された結果を基に、当該医療機関の長が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合
- 2) 医療機関の長が諮問する研究倫理審査委員会で審査された結果を基に、当該委員会が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合

#### 14.2.2. 同意説明文書・同意書による検体提供者への説明事項

同意取得に際し、下記説明事項を同意説明文書・同意書を用いて説明する。

- 1) 病名、病期、病状に関する説明
- 2) 本研究が臨床研究であること
- 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、など）
- 4) プロトコル治療の内容  
薬品名、投与方法、投与量、プロトコル治療全体の期間など
- 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、およびそれらが生じた際の対処法に関する説明
- 7) 費用負担と補償  
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明
- 8) 代替方法  
本試験に参加しなくてもアファチニブ療法を受けられること
- 9) 予想される利益と可能性のある不利益について  
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に関する説明

#### 10) 病歴の直接閲覧について

「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の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) 人権保護

氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること

#### 13) 臨床研究に関わる利益相反

各々の研究者が本研究に関する利益相反の有無の申告書を提出していること

#### 14) 研究に関わる費用

本研究、またはその一部が研究費によって行われる場合には、その内容

#### 15) 研究成果の公表

本臨床研究で得られた結果は学術論文、学会にて公表すること。その際にも公表内容に個人情報に関することは含まないこと

#### 16) 知的財産権の帰属

本研究から生じる知的財産権は研究者に帰属すること

#### 17) 研究組織

#### 18) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、医療機関の研究責任者、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の説明

### 14.3. 患者の同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患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。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書を用い、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の記載があることを確認する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は研究事務局が保管する。原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

### 14.4. プロトコル内容の変更

#### 14.4.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコルの内容変更の際には、変更内容の実行に先立って『プロトコル改訂申請』を効果・安全評価委員会に提出し承認を得なければならない。プロトコル内容の変更を改正・改訂に分けて取り扱う。また、プロトコ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。定義は下記の通り。

##### 1) 改正

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がある、または試験の主要評価項目に関

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各施設 IRB の審査承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前に研究責任者の承認が必要である。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

試験に参加する患者の危険性を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しないプロトコールの変更。効果・安全性評価委員会への申請前に研究責任者の承認が必要である。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。

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

## 3) メモランダム/覚え書き

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し、特に注意を喚起するなどの目的で研究責任者から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。配布前に研究責任者の承認が必要である。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要する。カバーページへの記載は不要である。

### 14.4.2. プロトコール改正/改訂時の施設研究倫理審査委員会承認

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研究倫理審査委員会で承認されなければならない。研究倫理審査委員会承認文書は研究事務局が保管する。

### 14.4.3. 記録用紙の修正

記録用紙の作成にあたって研究事務局は細心の注意を払っているが、試験開始後に試験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見つかることがある。その場合は評価項目・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は、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はしない。

## 14.5. 臨床研究に関わる者の利益相反(COI)について

### 14.5.1. 費用と研究に関わる資金源

一般診療および通常臨床検査に関わる費用は通常の医療保険制度に沿った患者負担とする。薬物動態解析、遺伝子多型解析に関する費用に関しては、「平成27年度日本医療研究開発機構研究費（革新的がん医療実用化研究事業）アンメットメディカルニーズにおける抗がん薬のPK/PDに基づく最適化医療の実施（H26 革新がん一般-112）」研究代表者：濱田哲暢（国立がん研究センター研究所）において負担される。本試験事務局、プロトコール作成担当の水柿秀紀は上記分担研究者である。