

(クリゾチニブにより奏効が得られたことが確認できている患者 (RECIST による最良総合効果で PR 以上) に関しては IHC, FISH, RT-PCR のいずれかが陽性であれば登録可とする)

- 3) クリゾチニブ以外の ALK 阻害剤の使用歴がない患者
- 4) 下記①②のいずれかを満たす患者。ただし化学療法歴の有無は問わない。クリゾチニブ投与症例も許容する

①根治的放射線照射不能Ⅲ期、Ⅳ期の患者 ②術後再発患者

- 5) 全身化学療法が施行されている場合は抗癌剤の最終投与から 2 週間が経過している患者 (2 週間後の同一曜日より登録可能)
- 6) 細胞障害性抗がん剤を併用せず、分子標的薬剤 (クリゾチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ベバシズマブ) のみによる治療が施行されている場合は、同薬剤使用中に PD が確認されている患者 (この場合は最終投与翌日より登録可とする)
- 7) 経口内服が可能な患者
- 8) RECIST v. 1.1 の規定で測定可能病変を有する患者
- 9) 登録時年齢が 20 歳以上の患者
- 10) Performance status (PS) は ECOG の基準で 2~4 の患者
- 11) 登録前 14 日以内の最新の検査値が、以下のすべてを満たす患者 (登録日の 2 週間前の同一曜日の検査は許容する。)

①好中球数 $\geq 1000/\text{mm}^3$

②ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$

③血小板数 $\geq 5 \times 10^4/\text{mm}^3$

④AST, ALT \leq 施設基準値上限の 3 倍 (肝転移による上昇と考えられる場合は 5 倍)

⑤総ビリルビン \leq 施設基準値上限の 1.5 倍 (肝転移による上昇と考えられる場合は 3 倍)

⑥クレアチニン $\leq 2.0\text{mg/dL}$

⑦SpO₂ $\geq 90\%$ (酸素療法の有無は問わない) (ただし陽圧換気を要する症例は除く)

- 12) 本試験の参加について被験者から文書による同意が得られた症例

4.2. 除外基準

- 1) 重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 2) 活動性の重複癌を有する患者 (現在治療が行われていない重複癌で、肺癌が予後を規定すると判断した場合は登録可能とする)
- 3) 胸部 CT で明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する患者
- 4) 意識障害を伴う又は進行性の症状を有する脳転移患者 (症状コントロールが得られているような脳転移患者は登録可とする。その際にステロイド等の抗浮腫薬の使用は可とする。抗痙攣薬の併用も可とするが相互作用の可能性があるので注意して用いること。)
- 5) Grade 3 以上の上大静脈症候群、心嚢液貯留、胸水、腹水のいずれかを有する患者。ただし胸膜癒着術を施行後に Grade 3 以上の胸水がみられない場合は登録可能とする (癒着剤の種類は問わない)。胸膜癒着術を行わなくても胸腔穿刺による排液や胸腔ドレナージを施行後に Grade 3 以上の胸水が認められず、アレクチニブによる効果により胸水貯留が抑制できると期待される場合は登録可能とする。
- 6) 重篤な感染症及びその他重篤な合併症 (消化管出血、心疾患) を有する患者
- 7) 下痢 (水様便) を持続的に有する患者

- 8) 腸管麻痺、腸閉塞を有する患者
- 9) 肺野を含む緩和的放射線治療中の患者 [照射終了後 1 週間経過した患者 (同一曜日から登録可能)]
(骨病変等、肺野を含まない場合の緩和的放射線治療は併用可とする)
- 10) コントロール困難な糖尿病を有する患者
- 11) 臨床上問題となる精神疾患により本試験への登録が困難と判断された患者
- 12) 妊娠中、授乳中または妊娠の可能性がある女性、または避妊する意思のない患者
- 13) その他、担当医師などが本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

担当医は、対象患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、「症例登録票」に必要な事項をすべて記入の上、登録・データセンターへ症例登録票をFAX送付する。登録・データセンターでは適格性を確認した後、症例登録番号（その他必要な項目）を記入して担当医宛てにFAXにて返信する。

■登録の連絡先と受付時間

登録・データセンター：

一般社団法人九州臨床研究支援センター (CReS 九州)

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-631-2920 FAX: 092-631-2929

E-mail: info1@cres-kyushu.or.jp

受付時間：平日 9:00～17:00 (土、日、祝日及び 12/29～1/3 を除く)

※時間外の FAX 送付は翌受付日の登録受付となる。

■患者選択基準、登録に関する問い合わせ先

研究事務局：岩間 映二

九州大学九州連携臨床腫瘍学講座

九州大学病院呼吸器科

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-642-5378 FAX: 092-642-5390

E-mail: iwama@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は許容されない。
- 2) 登録症例登録票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまでは登録は受け付けられない。
- 3) 登録・データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。
- 4) 登録されると登録症例登録番号が記入された登録症例登録票が登録・データセンターより FAX にて担当医に送付されるので適切に保管すること
- 5) 一度登録された患者は登録取り消し（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を採用する。

- 6) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかに登録・データセンターに連絡すること。
- 7) 原則として治療開始予定日の前日までに一次（及び二次）症例登録票を FAX 送付すること。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

本研究は単アームで実施するため、割付調整因子を設定しない。

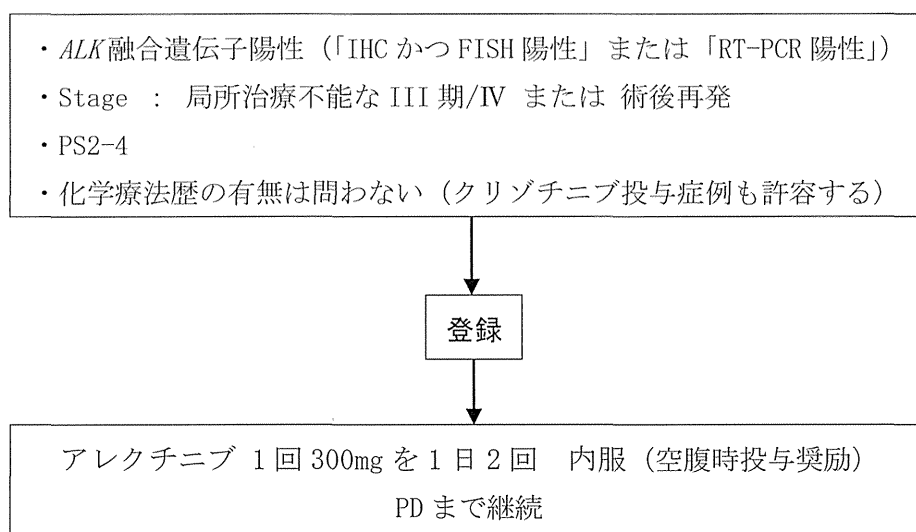
5.3. 多段階登録

本研究は多段階登録は行わない。

6. 治療計画と治療変更基準

6.1. プロトコール治療

アレクチニブ 1回 300mg を 1日 2回 内服（空腹時投与が望ましい）、28日間を 1コースとして PD まで継続する。



6.2. プロトコール治療完了・中止基準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

プロトコール治療中止基準に抵触せず、下記の規定された治療を原病の悪化もしくは再発と判断するまで完遂した場合をプロトコール治療完了とする。

6.2.2. プロトコール治療中止基準

以下の基準に該当した場合、担当医師は試験治療を中止する。

- ① 腫瘍の明らかな増大又は新病変の出現を認めた場合
- ② 間質性肺炎の出現を認めた場合
- ③ プロトコール治療休薬基準により休薬後、28日を超えても次回の投与が出来ない場合
- ④ プロトコール治療中の死亡
- ⑤ 患者より試験中止の申し入れがあった場合
- ⑥ その他、担当医師が中止と認めた場合

6.3. プロトコール治療休薬基準、再開基準、投与量変更基準

「アレクチニブ休薬基準」に該当する有害事象が発現した場合はアレクチニブを休薬する。休薬を行った場合は、「アレクチニブ投与再開基準」まで回復を待ち、回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。28 日間の休薬後もこれらの有害事象が回復しなかった場合はアレクチニブの投与を中止する。

休薬基準

項目	休薬条件
好中球数	好中球数 500/mm ³ 未満 (Grade4)
血小板数	25,000/mm ³ 未満 (Grade4)
貧血	ヘモグロビン 6.5g/dL 未満
AST, ALT	AST, ALT (施設内基準) ×5.0 以上 (Grade3 以上)
総ビリルビン	総ビリルビン (施設内基準) ×3.0 以上 (Grade3 以上)
間質性肺炎	当該事象が疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬する。その後 CT 検査等による適切な検査を実施し、間質性肺炎と診断された場合には投与を中止する (プロトコール治療中止)。
その他の血液毒性	Grade4
その他の非血液毒性	Grade3 以上
その他	担当医師が必要と判断した場合

投与再開基準

項目	再開条件
好中球数	Grade1 以下またはベースライン時 Grade に回復
血小板数	
貧血	
AST, ALT	
総ビリルビン	
間質性肺炎	中止
その他の血液毒性	Grade1 以下またはベースライン時 Grade に回復
その他の非血液毒性	
その他	担当医師の判断による休薬は、 担当医師が投与再開可能と判断した場合

投与量変更基準

本試験においては原則として投与量の変更は行わず、同一用量で投与を行うが、主治医の判断により 1 回 240mg 投与への減量は可能とする。

6.4. 併用療法

6.4.1. 併用が禁止される薬剤・療法

1) 抗悪性腫瘍薬 (ただし、骨有害事象予防のためのビスホスホネート製剤及びデノスマブ等については許

容する)

- 2) 免疫療法, 温熱療法, 手術療法等。
- 3) 肺野を含む緩和的放射線治療
(骨病変等、肺野を含まない場合の緩和的放射線治療は併用可とする)
- 4) 治験薬及び未承認薬

6.4.2. 併用を注意すべき薬剤

アレクチニブと以下の薬剤との併用により、アレクチニブあるいは併用薬の代謝に影響を及ぼす可能性が考えられるため、併用する際は注意して観察する。

1) CYP3A4阻害剤

ケトコナゾール, イトラコナゾール, クラリスロマイシン, インジナビル, ネルフィナビル, リトナビル, サキナビル, グレープフルーツジュース等

2) CYP3A4誘導剤

リファンピシン, フェニトイン, カルバマゼピン, フェノバルビタール, セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等

3) CYP3A4基質

ミダゾラム等

4) CYP2B6基質

エファビレンツ等

5) P-糖蛋白基質

アリスキレン, ダビガトラン, リバーロキサバン等

6) BCRP 基質

ロスバスタチン等

また、クリゾチニブとQT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 (イミプラミン, ピモジド等) との併用により、QT 間隔延長が増強するおそれがあるため、併用する際は注意して観察すること。

6.5. 後治療

副作用等でプロトコール治療を終了した後は、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。ただし、患者の希望・利益を優先する場合はこの限りではない。その際は理由を症例報告書に記載すること。プロトコール治療完了後の治療、および終了後の増悪や再発確認後の治療は規定しない。

7. 予期される有害事象

7.1. 有害事象の評価

有害事象の評価には CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

7.2. 予期される有害事象

本試験において予期される有害反応は添付文書に副作用として記載しているものとする。以下に添付文書の抜粋を示す。「8. 薬剤情報」および各薬剤添付文書を参照のこと。

7.2.1. 重篤な有害事象

事象名	発生頻度 (%)
間質性肺疾患	1.7
肝機能障害	頻度不明
好中球減少	25.9%
白血球減少	20.7
消化管穿孔	頻度不明
血栓塞栓症	頻度不明

7.2.1. その他の予期される有害事象

	20%以上又は頻度不明	10%以上～20%未満	10%未満
精神神経系	味覚異常 (34.5%)		頭痛、末梢性ニューロパチー、傾眠
消化器	便秘	口内炎、悪心、下痢	歯周病、胃腸炎、腹痛
循環器			徐脈、心電図 T 波逆転
呼吸器		上気道感染	肺炎、肺感染、咳嗽、気胸
血液			貧血
皮膚	発疹 (34.5%)、光線過敏症		爪の障害、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群
筋骨格系		筋肉痛	関節痛、筋痙攣
肝臓	血中ビリルビン増加 (36.2%)、AST(GOT)増加 (32.8%)、ALT(GOT)増加	血中 ALP 増加	硬化性胆管炎
腎臓	血中クレアチニン増加 (31.0%)		腎機能障害
眼			眼乾燥、結膜炎、麦粒腫、黄斑症
その他	血中 CK (CPK) 増加	倦怠感	血中トリグリセリド増加、浮腫、発熱、疲労、食欲減退、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、高尿酸血症、細菌性前立腺炎、腫瘍出血

8. 薬剤情報

8.1. アレクチニブ

薬剤投与に関しては、添付文書に準拠する。

アレクチニブ (一般名)、アレセンサ (商品名)

商品名	アレセンサカプセル 20 mg	アレセンサカプセル 40 mg
有効成分・含有量	アレクチニブ塩酸塩 21.51 mg (アレクチニブとして 20mg)	アレクチニブ塩酸塩 43.02 mg (アレクチニブとして 40mg)
外観	うすい黄色	うすい紫みの赤色～くすんだ紫みの赤色

以下にアレセンサ添付文書の【警告】を転記する。

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1. 登録前評価項目

- 1) 患者特性（下記参照）（登録前 14日以内）
- 2) 自覚症状（登録前 7日以内）
- 3) PS（登録前 7日以内）
- 4) 臨床検査
 - ・ 血液、生化学検査（登録前 14日以内）
 - 血液検査（WBC・ANC・Hb・Plt・RBC）
 - 生化学検査（TP・ALB・ALP・LDH・AST・ALT・BUN・Cre・T-Bil・Na・K・Cl・Ca・CRP）
 - ・ 血清マーカー（CEA、CYFRA、KL-6）（登録前28日以内）
 - ・ SpO₂（登録前 7日以内）
 - ・ 心電図（登録前 28日以内）
- 5) 画像検査 ※
 - ・ 胸部単純X線写真（登録前 14日以内）
 - ・ 胸部CT(原則造影とする)（登録前 28日以内）
 - ・ 上腹部CT(原則造影とする)（登録前 28日以内）
 - ・ 頭部CTまたはMRI(原則造影とする)：脳転移が効果判定における標的病変となる場合には脳CTによる評価を必須とする。（登録前 28日以内）
 - ・ 骨シンチ(PET検査を施行した場合は骨シンチは不要)（登録前 28日以内）

※細胞障害性抗がん剤による全身化学療法を施行し、同薬剤の最終投与から2週間以上4週間以内に登録を行う場合は、同期間内（最終投与から2週間以上4週間以内）の上記画像検査を必要とする。

※細胞障害性抗がん剤を併用せず、分子標的薬剤（クリゾチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ペバシズマブ）のみによる治療が施行されている場合は、同薬剤使用中にPDが確認されていれば最終投与翌日より登録を可とするが、PD確認後から登録までの期間における上記画像検査を必要とする。

<患者特性>

患者について以下の内容を（登録前 14日以内）に調査・確認する。

- ① 性別
- ② 登録時年齢（生年月日）
- ③ 身長（PS不良のため測定できない場合は2週間以内でなくても可とする）

- ④ 体重（PS不良のため測定できない場合は2週間以内でなくても可とする）
- ⑤ 病理診断名
- ⑥ 確定診断の方法
- ⑦ 前治療の有無（内容、最終治療日、前治療薬が分子標的薬剤の場合は、PD確認日）
- ⑧ TNM分類及び病期（登録時）
- ⑨ 原発巣の部位
- ⑩ 転移巣の有無と部位
- ⑪ 標的病変及び非標的病変、がん性体腔液の有無
- ⑫ 合併症の有無と疾患名
- ⑬ 既往歴の有無と疾患名
- ⑭ 薬剤アレルギーの有無と薬剤名
- ⑮ 喫煙歴の有無
- ⑯ EGFR遺伝子変異の有無及び詳細
- ⑰ ALK 融合遺伝子検査の詳細

9.2. 治療期間中の検査と評価

アレクチニブ投与開始日を day1 とし以後 28 日間を 1 コースとして考える (day29 は 2 コース目の day1 と考える)。アレクチニブ投与開始日(day1)から最終投与 30 日後まで下記の評価を継続する。下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医師により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

9.2.1. 1 コース目に週 1 回評価する安全性評価項目

- 1) 自覚症状
- 2) PS（期間の最良のPS）
- 3) 胸部単純X線写真
- 4) 臨床検査
 - ・ 血液、生化学検査
 - 血液検査（WBC・ANC・Hb・Plt・RBC）
 - 生化学検査（TP・ALB・ALP・LDH・AST・ALT・BUN・Cre・T-Bil・Na・K・Cl・Ca・CRP）
 - ・ SpO2

9.2.2. 2 コース目以後、コース毎に評価する安全性評価項目

- 1) 自覚症状
- 2) PS（期間の最良のPS）
- 3) 胸部単純X線写真
- 4) 臨床検査
 - ・ 血液、生化学検査
 - 血液検査（WBC・ANC・Hb・Plt・RBC）
 - 生化学検査（TP・ALB・ALP・LDH・AST・ALT・BUN・Cre・T-Bil・Na・K・Cl・Ca・CRP）
 - ・ SpO2

- ・血清マーカー（CEA、CYFRA）

9.2.3. 有効性評価項目

腫瘍縮小効果判定のための画像検査は、投与開始日を起算日として、開始後6か月間は6週毎（-1週から+1週）に胸腹部CTおよび標的病変（「12-1-2. 標的病変の選択とベースライン記録」参照）が存在している部位の画像検査を行い、「12-1. 効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。開始後6か月経過後は9週毎（-1週から+1週）に変更する。

本試験はprimary endpoint を奏効率に設定しているため、最良総合効果をCR, PR, SDと判断する際には、効果の「確定(confirmation)」を要することに注意する。（12-1-8. 最良総合効果（Best Overall Response）を参照）

骨や脳など胸腹部CTの撮像範囲に含まれない非標的病変については、症状が出現した場合や新病変が疑われる場合に適宜、頭部CT、MRI、骨シンチ、PET検査を実施することとし6週毎（開始後6か月経過後は9週毎）の検査は必須とはしない。

9.3. 治療終了後の検査と評価項目

プロトコール治療中止後は全例に対して、中止時のPS、後治療の内容、死亡日または最終生存確認日、死亡例では死因を調査する。

原病の増悪以外の理由でプロトコール治療を中止した患者は、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。ただし、患者の希望・利益を優先する場合はこの限りではない。その際は理由を症例報告書に記載すること。プロトコール治療中止時点で「12-1-8. 最良総合効果」がSDの場合は、「奏効割合」算出のための腫瘍縮小効果の評価を、「12-1-8. 最良総合効果」がCR/PR/PDのいずれかとなるか、あるいは後治療開始まで継続する。プロトコール治療中止時点で「12-1-8. 最良総合効果」がCR、PR、PDの場合は、それ以後の腫瘍縮小効果の評価は不要である（「腫瘍縮小効果報告」の提出は不要であるが、追跡調査用紙に増悪の有無を記載する）。

プロトコール治療完了後の治療、および終了後の増悪や再発確認後の治療は規定しない。

9.4. スタディカレンダー

		治療前	アレクチニブ内服											治療中止時	治療中止後			
			1 コース				2 コース	3 コース	4 コース	5 コース	6 コース	7 コース	8 コース			9 コース	継続中	
			1 週	2 週	3 週	4 週												
一般診察	自覚症状	○ ⁷	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	
	身長、体重	○ ¹⁴																
	PS	○ ⁷	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	
臨床検査	血液検査	○ ⁷	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	生化学検査	○ ⁷	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	SpO ₂	○ ⁷	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	CEA・CYFRA	○ ²⁸					○	○	○	○	○					○	○	
	KL-6	○ ²⁸																
	12 誘導心電図	○ ²⁸																
※画像検査	胸部 X-P	○ ¹⁴	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	胸腹部 CT	○ ²⁸					◎								◎		▼	
	脳 CT/MRI	○ ²⁸					◆								◆		◆	
	骨シンチ (PET 可)	○ ²⁸					◆								◆		◆	
記録用紙提出	症例報告書_治療中															□	□	
	治療終了報告用紙																□	
	追跡調査用紙☆																	□

28 日間を 1 コースとする。

○⁷ : 登録前 7 日以内に実施、○¹⁴ : 登録前 14 日以内に実施、○²⁸ : 登録前 28 日以内に実施、

○ : 実施、● : コース毎に実施、□ : 提出

◎ : 効果判定の画像検査 : 治療開始後 6 か月間は 6 週毎に、6 か月経過後は 9 週毎に、いずれも -1 週から +1 週に実施する。

◆ : 必要に応じて実施する (増悪が疑われた時等)。

▼ : 増悪以外の理由でプロトコル治療が中止となった場合は、増悪もしくは死亡が確認されるまで治療開始後 6 か月間は 6 週毎、6 か月経過後は 9 週毎に実施する。

※細胞障害性抗がん剤による全身化学療法を施行し、同薬剤の最終投与から 2 週間以上 4 週間以内に登録を行う場合は、同期間内 (最終投与から 2 週間以上 4 週間以内) の上記画像検査を必要とする。

※細胞障害性抗がん剤を併用せず、分子標的薬剤 (クリゾチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ベバシズマブ) のみによる治療が施行されている場合は、同薬剤使用中に PD が確認されていれば最終投与翌日より登録を可とするが、PD 確認後から登録までの期間における上記画像検査を必要とする。

☆追跡調査用紙は本試験の登録終了後 1.5 年まで送付されるので、個々の患者の登録後 1.5 年以後も締切日に従って提出する。

10. データ収集

10.1. 症例報告書(Case Report Form: CRF)の種類と提出期限

本試験で用いる症例報告書 (CRF) と提出期限は以下の通り

- 1) 症例報告書_治療中 : 6コース毎、終了から2週間以内に提出
- 2) 治療終了報告用紙 : プロトコール治療中止・終了後2週間以内
- 3) 追跡調査用紙 : 追跡調査用紙に記載された期限内

10.2. CRF の送付方法

症例報告書は登録・データセンター宛郵送または持参とする。有害事象報告書は「11.2施設研究責任者の報告義務と報告手順」を参照すること。

登録・データセンター :

一般社団法人九州臨床研究支援センター (CReS 九州)

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-631-2920 FAX: 092-631-2929

E-mail: infol@cres-kyushu.or.jp

11. 有害事象の報告

「重篤な有害事象」もしくは報告義務のある「予期されない有害事象」が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局／研究代表者へ報告する。なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

有害事象の定義

有害事象とは、試験薬を投与された患者に生じたすべ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）、症状または病気のことであり、当該試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（ベースライン評価時）より Grade1 以上の有害事象が観察された場合、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。

重篤な有害事象の定義

「7. 予期される有害事象」に規定する有害事象のうち、以下のいずれかに該当した場合「重篤な有害事象」とする。

- 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。
- 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。

- ① 遠隔地から受診する患者の負担を軽減する目的の入院または入院期間の延長
- ② 事前に計画された入院または入院期間の延長
- ③ 有害事象に関連しない入院または入院期間の延長
- ④ 経過観察のみを目的とした有害事象による入院または入院期間の延長

- 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、二次がん等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 1)～7)のいずれにも該当しないが、医学的に重要と研究責任(分担) 医師が判断するもの。

予期されない有害事象の定義

「7. 予期される有害事象」に規定していない有害事象の全て

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 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の対象となる。

- ① プロトコール治療中もしくは最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡。
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 日以内であれば急送報告の対象となる（「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す）。
- ② 予期されない Grade 4 の非血液毒性 (CTCAE における血液/骨髄区分以外の有害事象)。プロトコール治療との因果関係あり (definite、probable、possible のいずれか) と判断されるものを急送報告の対象とする。

11.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のうちプロトコール治療との因果関係あり (definite、probable、possible のいずれか) と判断されるものを通常報告の対象とする。

- ① 重篤な有害事象のうち 11-1-1. 以外のもの
- ② 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。)
- ③ 予期される Grade4 の非血液毒性 (CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象)
- ④ 予期されない Grade3 の有害事象
- ⑤ 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、研究代表者・研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

11.2. 施設研究責任者への報告義務と報告手順

11.2.1. 急送報告

急送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の長(病院長)及び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、担当医は施設研究責任者の責任を代行しなければならない。

1) 一次報告

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「有害事象報告書(急送一次)」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付を行う。同時に病院長にも報告する。

2) 二次報告

さらに施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告 (A4 自由書式) を別紙として作成添付し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。同時に病院長にも報告する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付すること。

11.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「有害事象報告書 (通常報告)」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に登録・データセンター (CReS 九州) へ郵送もしくは FAX 送付する。

＜登録・データセンター＞

一般社団法人九州臨床研究支援センター (CReS 九州)

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-631-2920 FAX: 092-631-2929

E-mail: infol@cres-kyushu.or.jp

11.3. 研究代表者/研究事務局の責務

11.3.1 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

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 (登録・データセンターと参加施設へ連絡) や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。登録・データセンターや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・手渡しのいずれか) による連絡も行う。

11.3.2 効果安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告もしくは通常報告された有害事象が、「11-1. 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知り得てから 15 日以内に効果・安全性評価委員会に文書で報告し、同時に該当有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性について審査を依頼する。

12. 効果判定とエンドポイントの定義

12.1. 効果判定

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)」を用いる。

12.1.1. 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 (measurable lesion)** 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)

① スライス厚5mm以下のCTにて最大径10 mm以上

② ①を満たす軟部組織を有する、溶骨性骨転移病変

③ 他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、①を満たす嚢胞性病変

2) スライス厚5mm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15mm 未満のリンパ節病変は測定不能病変であり、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(non-measurable lesion)とする。ただし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（測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変を除く）
- ・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不可能な腹部腫瘍や腹部臓器腫大
- ・嚢胞性病変（上記 1）-③の場合を除く）
- ・放射線治療等の局所治療の既往のある病変

12.1.2. 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個まで、1臓器*あたり 2個までを選択して標的病変(target lesion)とする。その他の病変は全て非標的病変とする。

- *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。

12.1.3. 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(non-target lesion)として病変の部位、検査方法を「症例報告書_治療前」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）

12.1.4. 標的病変の評価

Complete Response (CR)	全ての標的病変が腫瘍による二次的変化を含めて消失した場合。 (リンパ節については短径が10mm未満に縮小すること)
Partial Response (PR)	標的病変の径和が治療前の径和に比べ30%以上縮小した場合
Progressive Disease (PD)	標的病変の径和が、それまでに観察された（ベースライン値を含む）最小測定値から20%以上、かつ絶対値が5mm以上増大した場合(再発を含む)。
Stable Disease (SD)	CR、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
Not Evaluable (NE)	何らかの理由で標的病変の観察が行えなかった場合、もしくはCR、PR、PD、SDいずれとも判定できない場合

$$\text{径和の縮小率} = \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100\%$$

$$\text{径和の増大率} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100\%$$

12.1.5. 非標的病変の評価

CR	すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値が基準値上限以下。 リンパ節の短径が 10mm未満。
Non-CR/Non-PD	1 つ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカー値が基準値上限を超える
PD	非標的病変の明らかな増大（再発を含む）
NE	何らかの理由で非標的病変の観察が行えなかった場合、もしくは CR、Non-CR/Non-PD、PD いずれとも判定できない場合

12.1.6. 新病変出現の有無

RECIST 原著では「新病変の出現」は「標的病変の効果」、「非標的病変の効果」いずれも「PD」となるとされているが次項の総合効果判定の規定と矛盾するため、「新病変の出現」は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」を左右しないこととし、「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。例えば、標的病変の径和の増大割合<20%、非標的病変の増大がない場合、それ以外に新病変が認められた場合、「標的病変効果=SD、非標的病変効果=Non-CR/Non-PD、新病変出現あり」として、次項の表に従い「総合効果=PD」とする。

12.1.7. 総合効果 (Overall Response)

総合効果 (Overall response) は標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから、以下の表に従ってサイクル毎に判定する。ただし、標的病変、非標的病変のいずれかでも NE の場合は総合効果は NE とする。

総合判定	標的病変	非標的病変	新病変の出現
CR	CR	CR	なし
PR	CR	Non-CR/Non-PD	なし
	CR	評価なし	なし
	PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし
SD	SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし
NE	評価の欠損あり	Non-PD	なし
PD	PD	問わない	あり or なし
	問わない	PD	あり or なし
	問わない	問わない	あり

12.1.8. 最良総合効果 (Best Overall Response)

総合効果 (overall response) はCR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とし、全サイクルの総合効果から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。

分類	定義
CR : Complete Response	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	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 もしくは PR) が得られた場合。2 回目の総合効果 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	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 週経過後の判定以降まで総合効果が 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	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	上記のいずれでもない場合。

12.2. 解析対象集団の定義

全登録例：本試験に登録された 2 重登録症例や誤登録を除く全ての症例

全適格例：全登録例のうち、不適格症例（事後不適格、登録時不適格、違反登録）を除く症例

有効性解析対象症例：全適格例のうち、プロトコール治療を一度でも施行された全ての症例

全治療例：全登録例のうち、試験薬が 1 度でも投与された症例

12.3. エンドポイントの定義

12.3.1. 奏効割合 (Overall Response Rate: ORR)

有効性解析対象症例のうち、「12.1.8. 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。

12.3.2. PS 改善割合

有効性解析対象症例のうち、PS が改善された症例の割合を PS 改善割合とする。PS は ECOG の Performance Status (0~4) を用いる。また、PS が改善された症例とは、登録時の PS に比べ、プロトコール治療期間内における最良の PS が 1 以上改善している症例とする。

12.3.3. 安全性

臨床所見及び臨床検査の記録を行う。

PS はコース内の最良値を、自覚症状（呼吸困難、悪心、嘔吐、食欲不振、疲労、下痢、便秘、発熱、発熱性好中球減少、皮疹、色素沈着、粘膜炎/口内炎、肺臓炎/肺浸潤、アレルギー反応、脱毛、神経障害（運動性・感覚性）、疼痛及び、臨床検査項目（白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン、赤血球数、TP、Alb、AI-P、LDH、AST、ALT、BUN、Cre、T-Bil、Na、K、Cl、Ca、CRP）については、有害事象か否かに関わらず、コース毎の最悪 Grade を症例報告書に記載する。ただし、赤血球数、TP、LDH、BUN、Cl、CRP については最悪値のみ記載する。その他の事象については Grade2 以上の有害事象のみ症例報告書に記載する。

本試験では、Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAEV4.0)、日本語訳 JCOG/JSCO 版のグレードに従い、試験登録前に比べてグレードが 1 以上悪化したものを有害事象とする。

上記項目に対する発現割合は全治療例を対象とする。

12.3.4. 無増悪生存期間 (Progression free survival)

有効性解析対象症例のうち、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を無増悪生存期間とする。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。

イベントとは、次のように規定する。

- ① 画像上の増悪を確認した検査が施行された日
- ② 上記①は満たさないが、臨床的に増悪していると判断された日
- ③ 死亡日

しかし、次の場合は、打ち切りとする

- ① 画像上の増悪が確認された日が、直前の検査日から8週間以上経過している場合は、直前の検査日をもって打ち切りとする。
- ② 後治療を開始した場合は、治療開始日をもって打ち切りとする。
- ③ 転院や不来院のため、イベントが不明な場合は、最終生存確認日をもって打ち切りとする。

12.3.5. 全生存期間(Overall survival)

有効性解析対象症例のうち、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持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。

13. 統計的事項

13.1. 主たる解析と判断基準

エンドポイントである奏効率について観察された奏効率（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率20%以下である」という帰無仮説について1標本スコア法により検定する。有意水準は片側 α 5%とする。帰無仮説が棄却された時に有効であると判断し、棄却されなければ無効と判断する。区間推定には Wilson法を用いる。

13.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

解析可能症例数：17人

登録期間：1.5年、追跡期間：1.5年、総研究期間：3年

本邦で行われたAF-001JP試験における *ALK* 融合遺伝子陽性（FISHかつIHC陽性 or RT-PCR陽性）、PS良好な症例に対するアレクチニブの奏効率は93.5%と報告されている。また、米国におけるアレクチニブの第I相試験であるAF-002JG試験では、*ALK* 融合遺伝子陽性（FISH陽性）、クリゾチニブ耐性後、PS良好な症例を対象として試験が行われ、奏効率が54.5%であったことが報告されている。ALK陽性、PS不良例を対象とした臨床試験データが未だ存在しないが、クリゾチニブ耐性の如何に関わらずアレクチニブによる奏効率は50%以上あることが期待できると判断し、本試験の計画を行った。PS不良例に対するアレクチニブの閾値奏効率を20%、期待奏効率を50%、片側 α エラーを5%で、1標本スコア法により検定する事を想定し、 β エラーを20%未満とする。必要症例数を算出したところ13例であった。脱落例や登録後の不適格判明例も考慮し予定登録数を17例とした。

13.3. 中間解析と試験の早期中止

中間解析は行わない。治療関連死亡等の多発による早期試験中止に関しては、急送報告からの事例ごとに十分検討し、効果・安全性評価委員会の判断・勧告にて対応する。

13.4. Secondary endpoints の解析

PS改善率は、全適格例に占めるプロトコル治療前からPSが改善された症例の割合とし、点推定値とWilson法による信頼区間を推定する。安全性は主に有害事象が観察された割合により評価する。PFS、OSについては、生存曲線、生存期間中央値、時点生存割合などの推定はKaplan-Meier法を用いて行い、Kalbfleisch and Prentice法によって信頼区間を求める。群間比較を行う際はLog-rank検定、ハザード比を推定する際はCoxの比例ハザードモデルを用いる。解析の詳細については統計解析計画書を別に作成する。

13.5. 最終解析

Primary endpoint及びSecondary endpointsの解析は試験終了後（追跡期間終了後）最終調査によりデータを確定した後に行う。それ以外の時期は解析は行わない。

14. 倫理的事項

14.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（2013年10月、フォルタレザ改訂版）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年7月制定、平成20年7月改正）に従って本試験を実施する。また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

14.2. インフォームド・コンセント

14.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理審査委員会またはIRB承認が得られた説明文書を渡して、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
- 2) 本試験が臨床試験であること
- 3) 本試験のデザインおよび根拠（意義、登録数、必要性、目的など）
- 4) プロトコル治療の内容
- 5) プロトコル治療により期待される効果及び予期される有害反応
- 6) 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。

- 7) 本試験に参加しなかった場合に受けられる他の治療法の有無およびその内容
- 8) カルテ等の記録類の直接閲覧について
- 9) 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、一旦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

10) 試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は速やかに被験者に伝えられること

11) 人権保護

試験の結果が公表される場合であっても、被験者の個人情報には保全されること

12) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、施設研究責任者、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

13) 施設責任医師及び担当医の氏名、職名、連絡先

14) データ二次利用

個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること

15) 利益相反について

14.2.2. 同意

試験についての説明を行い、患者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える（必要に応じて説明日の翌日以降に同意を得る）。患者が試験の内容を十分に理解したことを確認した上で、患者本人の自由意思による試験参加の同意を文書により取得する。担当医は記名捺印または署名された同意文書の写しを患者に速やかに手渡し、原本はカルテに保存する。

14.3. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設から登録・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症例登録番号、患者イニシャル、生年月日、症例識別番号を用いて行われ、患者名など第三者が当該施設の職員やデータベース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登録・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。

症例識別番号に患者 ID を用いる場合は、個人情報漏洩の危険は常に存在するが、逆に患者 ID を用いない場合、患者の同定が完全に施設側の個人情報管理に依存することになり、追跡が長期に渡り、かつ二次がん等の附随研究による調査もあり得るがんの多施設共同臨床試験においては、施設の事情により患者の同定が不可能となる危険も無視できない。以上より、最小限の識別情報として患者 ID を用いることを許容するが、すべての研究者は、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、登録・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、電子媒体の如何に関わらず、症例登録並びに有害事象報告書を除き、郵送あるいは手渡しすることを原則とする。

14.4. プロトコールの遵守

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試験実施計画書を遵守する。

14.5. 施設の倫理審査委員会または機関審査委員会（IRB）の承認**14.5.1. 試験参加開始時の承認**

本試験への参加に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB で承認されなければならない。委員会での承認が得られた場合、各施設の施設研究責任者は倫理審査委員会または IRB 承認文書を登録・データセンターへ FAX 送付する。倫理審査委員会または IRB 承認文書原本は施設が保管、写しは登録・データセンターを經由して研究事務局が保管する。なお、「臨床研究に関する倫理指針（平

成 20 年 7 月 31 日改正)」に則り、各施設において迅速審査の対象となった場合も書類・資料等は通常審査の場合と同様に取り扱うものとする。

14.5.2. 倫理審査委員会または IRB 承認の年次更新

本試験実施計画書および患者への説明文書の各施設の倫理審査委員会または IRB の審査承認の年次更新の有無、および終了時の報告は各参加施設の規定に従う。

14.6. プロトコール内容の変更について

14.6.1. 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、変更内容の実行に先立って「プロトコール改訂申請」（様式自由）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。

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、この改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行う。（委員のみの場合は合議により行う。）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。

14.6.2. 改正

試験に参加する患者の危険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。

14.6.3. 改訂

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。

14.6.4. メモランダム/覚書

プロトコールの内容変更ではなく、文面の解釈上のばらつきを減らしたり、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。

14.6.5. プロトコール改正/改訂時の施設での承認

試験中に効果・安全性評価委員の承認を得て本試験実施計画書または患者への説明文書の改正があった場合は、改正された試験実施計画書または患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または 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、各施設の倫理審査委員会または IRB の承認審査を必要とするか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する倫理審査委員会または IRB 承認が得られた場合、各施設の施設研究責任者は倫理審査委員会または IRB 承認文書の写しを登録・データセンターに FAX 送付する。倫理審査委員会または IRB 承認文書原本は施設が保管、写しは登録・データセンターを經由して研究事務局が保管する。

14.7. 利益相反について

①施設研究責任医師等 LOGIK1401 臨床研究に関わる者の利益相反(COI)については、各参加施設の規定に従う。研究代表者である岡本勇（九州大学病院 ARO 次世代医療センター・九州大学病院呼吸器科）は本試験