

前治療歴のある日本人局所進行性又は転移性鼻咽頭がん患者を対象とした
経口 Q-2025 単剤療法の安全性及び有効性を評価する
単群第 II 相多施設共同医師主導治験

治験実施計画書番号：QCTR-01

版番号：1.0

被験薬：Q-2025

平易なタイトル：局所進行性又は転移性鼻咽頭がんにおける Q-2025 の第 II 相試験

試験の略称：-----

試験の相：第 II 相

規制機関識別番号：jRCT2025xxxx

治験調整医師：

筑前大学病院腫瘍内科

黒田 如子 Yukiko Kuroda

作成日：2025 年 9 月 24 日

目次

1. 試験実施計画の要約.....	7
1.1. 試験実施計画書の概要.....	7
1.2. 試験概略図.....	9
1.3. 評価スケジュール (Schedule of Activities, SoA)	10
2. 諸言	11
2.1. 研究の根拠.....	11
2.2. 背景.....	11
2.3. ベネフィット・リスク評価	12
2.3.1. リスク評価.....	12
2.3.2. ベネフィット評価.....	12
2.3.3. ベネフィット・リスクバランスに関する結論.....	12
3. 試験の目的、評価項目及び Estimand.....	13
4. 試験デザイン.....	14
4.1. 試験デザインの概要	14
4.2. 試験デザインの設定根拠.....	14
4.2.1. 試験デザインへの被験者の意見.....	15
4.3. 投与量の根拠.....	15
4.4. 研究終了の定義.....	15
5. 試験対象集団.....	15
5.1. 選択基準.....	15
5.2. 除外基準.....	16
5.3. 生活様式に関する配慮.....	17
5.3.1. 食事と食事制限	17
5.3.2. カフェイン、アルコール、タバコ及びその他の習慣.....	17
5.3.3. 身体活動	17
5.3.4. その他の活動.....	17
5.4. スクリーンニング脱落.....	17
5.5. 登録/試験介入開始の一時延期の基準	18
6. 試験介入及び併用療法	18
6.1. 試験介入.....	18
6.1.1. レスキュー治療	19
6.2. 調整、取扱い、保管及び管理.....	19
6.3. 治験介入の割付け	19
6.4. 盲検化	20
6.5. 試験介入の遵守.....	20
6.6. 試験介入の用量調整	20

6.6.1.	再投与の基準	21
6.7.	試験終了後の試験介入の継続使用	21
6.8.	過剰投与時の治療	21
6.9.	前治療及び併用療法	21
7.	試験介入の中止及び脱落	22
7.1.	個々の被験者の試験介入の中止	22
7.2.	個々の被験者の試験中止・脱落	22
7.3.	追跡不能	23
8.	試験の評価及び手順	23
8.1.	スクリーニングの評価及び手順	23
8.2.	有効性評価手順	24
8.2.1.	画像検査	24
8.2.2.	転帰調査	24
8.3.	安全性評価手順	24
8.3.1.	身体検査	24
8.3.2.	バイタルサイン	24
8.3.3.	心電図	24
8.3.4.	血液学的検査	25
8.3.5.	生化学的検査	25
8.3.6.	妊娠検査	25
8.3.7.	自殺念慮と自殺行為のリスクモニタリング	25
8.3.8.	HBV 及び HCV 力価	25
8.3.9.	凝固検査	25
8.3.10.	尿検査	25
8.3.11.	EB ウイルス DNA 検査	26
8.4.	有害事象 (AE) 及び重篤な有害事象 (SAE)、及びその他の安全性報告	26
8.4.1.	有害事象及び重篤な有害事象の情報収集期間及び頻度	26
8.4.2.	有害事象及び重篤な有害事象の特定	26
8.4.3.	有害事象及び重篤な有害事象の追跡	26
8.4.4.	重篤な有害事象の規制上の報告要件	26
8.4.5.	妊娠の情報	27
8.4.6.	心血管系事象及び死亡	27
8.4.7.	有害事象及び重篤な有害事象に該当しない、疾患関連の事象及び/又はその転帰	27
8.4.8.	特に注目すべき有害事象	27
8.5.	薬物動態	28
8.6.	薬力学	28
8.7.	遺伝学	28
8.8.	バイオマーカー	28

8.9.	免疫原性評価	28
8.10.	医療資源の活用及び医療経済	28
9.	統計学的事項.....	28
9.1.	一般的な考慮事項.....	28
9.1.1.	統計学的仮説.....	29
9.1.2.	多重性の調整.....	30
9.1.3.	中間事象に対する戦略の影響	30
9.1.4.	欠測データの取り扱い	30
9.2.	解析対象集団	30
9.3.	主要目的を裏付ける解析	31
9.3.1.	主要評価項目/エスティマンド.....	31
9.3.2.	主な解析手法.....	31
9.4.	副次目的を裏付ける解析	31
9.4.1.	有効性解析.....	31
9.4.2.	安全性解析.....	31
9.4.3.	中間解析	32
9.5.	被験者数の決定.....	32
10.	付録 1	33
10.1.	規制、倫理、試験管理に関する一般的留意事項	33
10.1.1.	規制上及び倫理的な配慮.....	33
10.1.2.	試験実施計画の遵守、逸脱、改訂	33
10.1.3.	治験審査委員会	34
10.1.4.	説明・同意取得手順.....	34
10.1.5.	健康被害に関する補償	35
10.1.6.	被験者の個人情報保護に関する事項	35
10.1.7.	委員会の設置.....	36
10.1.8.	データ品質保証	36
10.1.9.	原データの特定	37
10.1.10.	費用と利益相反	37
10.1.11.	試験及び実施医療機関における試験の開始及び終了	38
10.1.12.	公開に関する方針.....	38
10.1.13.	データの二次利用.....	38
11.	付録 2	39
11.1.	有害事象及び重篤な有害事象の定義、重症度及び因果関係.....	39
11.1.1.	有害事象の定義の詳細及び説明.....	39
11.1.2.	重篤な有害事象の定義	40
11.1.3.	有害事象及び重篤な有害事象の記録と追跡.....	40
11.1.4.	重篤な有害事象の報告	42

11.1.5.	安全性情報の収集.....	43
12.	付録 3.....	44
12.1.	避妊等のガイダンス.....	44
12.1.1.	妊娠可能な女性の定義.....	44
12.1.2.	避妊ガイダンス.....	44
13.	付録 4.....	45
13.1.	記録類の保存.....	45
13.1.1.	実施医療機関.....	45
13.1.2.	治験審査委員会.....	45
13.1.3.	自ら治験を実施する者及び治験調整医師.....	45
13.1.4.	その他の機関での記録の保存.....	46
14.	付録 5.....	46
	試験実施計画書の改訂履歴.....	46
15.	参考文献.....	46

略語リスト

略語	英語	日本語
AE	Adverse event	有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials	臨床試験報告に関する統合基準
CR	Complete response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
EDC	Electronic data capture	電子的データ収集
EOT	End of treatment	治療終了時
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HRT	Hormone replacement therapy	ホルモン補充療法
IB	Investigator's Brochure	治験薬概要書
INR	International Normalized Ratio	国際標準化比
art	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究等提出・公開システム
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準
NPC	Nasopharyngeal Carcinoma	鼻咽頭がん
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ORR	Overall response rate	全奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PR	Partial response	部分奏効
PSA	Prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
RT-PCR	Real-time polymerase chain reaction	リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Stable disease	安定
SoA	Schedule of Activities	評価スケジュール
ULN	Upper limit of normal	正常上限値
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限

1. 試験実施計画の要約

1.1. 試験実施計画書の概要

◆ プロトコルのタイトル

前治療歴のある日本人局所進行性又は転移性鼻咽頭がん患者を対象とした経口 Q-2025 単剤療法の安全性及び有効性を評価する単群第 II 相多施設共同医師主導治験

◆ 簡単なタイトル

局所進行性又は転移性鼻咽頭がんにおける Q-2025 の第 II 相試験

◆ 規制機関識別番号

jRCT2025xxxx

◆ 理論的根拠

再発・難治性の局所進行性又は転移性鼻咽頭がん (Nasopharyngeal Carcinoma, NPC) に対する治療選択肢は限られている。Q-2025 は、DNA メチルトランスフェラーゼに不可逆的に結合し、DNA の低メチル化とメチル化によってサイレンシングされた遺伝子の再発現をもたらす、シチジンヌクレオシドアナログである。腫瘍抑制遺伝子の再活性化や免疫系関連遺伝子の発現を変化させることで、抗腫瘍効果をもたらすことが報告されている。再発又は難治性の固形腫瘍患者を対象とした Q-2025 の第 I 相試験の探索的解析では、Q-2025 単剤投与が NPC 患者に対して腫瘍縮小効果を有する結果が得られた。第 II 相となる本試験では、前治療歴のある日本人進行 NPC 患者における Q-2025 単剤療法の有効性と安全性を評価することを目的とする。

◆ 目的と評価項目

目的	評価項目
主要	
前治療歴のある局所進行性又は転移性 NPC 患者における、Q-2025 の腫瘍縮小効果を評価すること	全奏効率 (Overall response rate, ORR) : RECISTver1.1 を用いた奏効基準を最初に満たしてから 4 週間以上経過後に確認された完全奏効 (complete response, CR) と部分奏効 (partial response, PR) の合計発生率
副次的	
前治療歴のある局所進行性又は転移性 NPC 患者における、Q-2025 の有効性を評価すること	1. 無増悪生存期間 (Progression-free survival, PFS) : 試験介入開始から、RECIST ver1.1 を用いた病勢進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間
すべての被験者における安全性を評価すること	2. 全生存期間 (Overall survival, OS) : 試験介入開始からあらゆる原因による死亡までの期間 3. 試験期間中に発生した以下の安全性情報

	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 (Adverse event, AE) ・重篤な有害事象 (Serious adverse event, SAE) ・Grade3~4 の AE ・Grade3 以上の AE ・特別な関心のある有害事象 ・臨床検査値異常
--	---

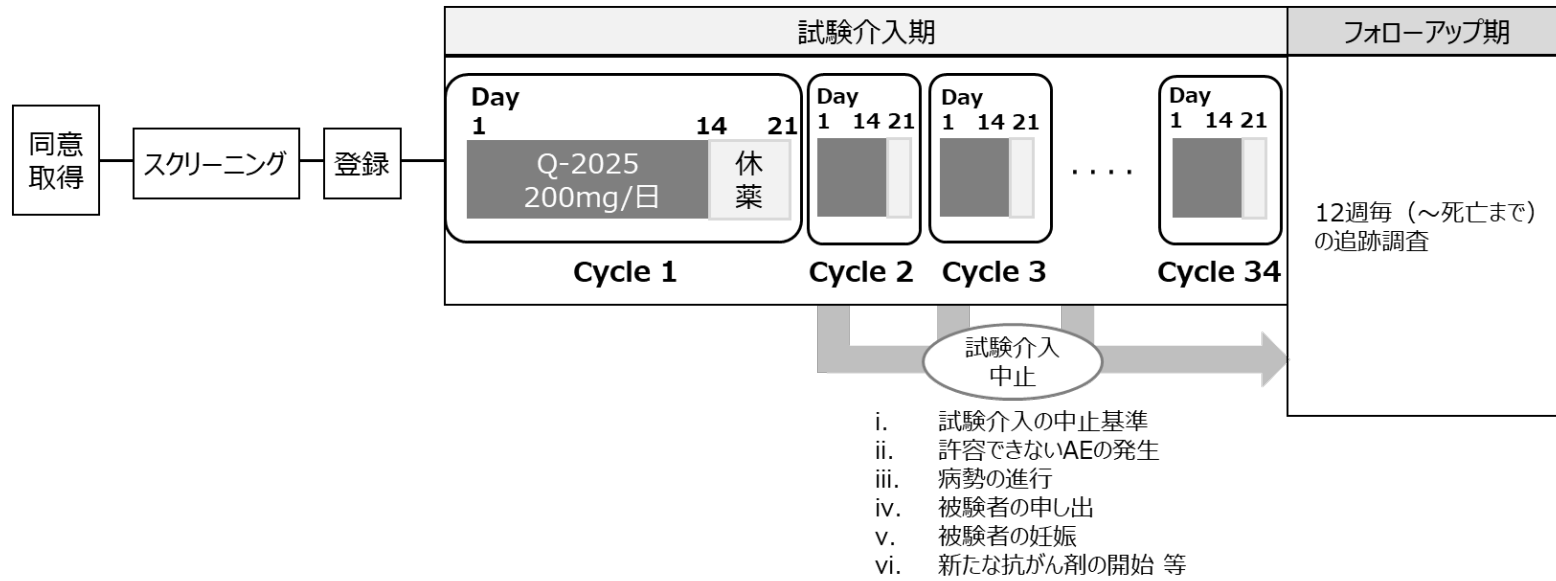
◆ デザイン全体の概要

- 介入モデル : 単群
- 対照 : なし
- 割付 : すべての適格被験者は Q-2025 を投与される
- 盲検 : 非盲検
- 対象集団の種類 : プラチナ製剤を含む 1~2 レジメンの前治療後に病勢進行が認められた日本人 NPC 患者
- 対象集団の診断名 : NPC
- 対象集団の年齢範囲 : 下限 18 歳、上限 無
- 症例数 : 55 例
- 実施医療機関の分布 : 多施設共同
- 試験の相 : Phase II
- 委員会 : 中央画像評価委員会
- 各被験者の参加期間 : (スクリーニング期間) 最大 21 日間
(治療期間) 最大 2 年間: 病勢進行、忍容できない毒性、新たな抗がん治療の開始、同意の撤回、被験者の妊娠、医師の判断、又は死亡まで。
(治療後フォローアップ期間) 治験薬の最終投与後 28 日間
(生存期間フォローアップ期間) 死亡、同意の撤回、又は追跡不能のいずれか早い時点まで。

◆ 試験介入と観察の簡単な要約

本試験への参加について患者本人から文書による同意を取得後、選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しないことを確認し、患者を登録する。本試験への登録された患者は、全例が Q-2025 投与群に割り付けられる。21 日間を 1 Cycle として各 Cycle の 1~14 日目に Q-2025 200 mg を経口投与する。2 年未満で投与中止の基準に至った場合は治験薬の投与は中止となり、最長の投与期間は 2 年間である。治験薬投与中止後も、死亡まで 12 週間ごとに追跡調査を実施する。

1.2. 試験概略図



1.3. 評価スケジュール (Schedule of Activities, SoA)

	同意	スクリーニング	登録	試験介入期				フォローアップ期
				Cycle 1	Cycle 2	Cycle X (X≤34)	完了/中止	
Day		-21~-10		1	14	22	22x(X-1)	≤ 14
説明・同意取得	○							
登録			○					
治験薬投与				Cycle1の1-14日目に内服	Cycle2の1-14日目に内服	CycleXの1-14日目に内服		
被験者背景 (性別、年齢、既往歴・合併症、前がん治療)		○						
併用薬・併用療法		○		治験薬中止28日後まで				
有害事象		○		治験薬中止28日後まで				
身体診察		○		○		○	○	○
体重		○		○		○	○	○
身長		○						
バイタルサイン		○		○		○	○	○
血液学的検査		○		○	○	○	○	○
生化学的検査		○		○		○	○	○
EBウイルスDNA検査		○		○		○	○	
凝固検査		○						
尿検査		○		○		○	○	○
心電図		○						○
血清β-hCG*1		○						○
尿β-hCG*1		○		○		○	○	○
腫瘍評価 (CT/MRI)		○		試験介入開始6週間後に実施し、以降、3回目までは6週間毎 (±5日) その後は9週間毎に実施する				12週毎*3
骨シンチグラフィ		○		○*2		○*2	○*2	○*2
ECOGパフォーマンスステータス		○		○		○	○	
HBVおよびHCV力価		○					○	
転帰調査								12週毎*4
治験薬中止後の抗がん治療								12週毎*4

*1 妊娠可能な女性のみ

*2 症状または骨転移がある場合のみ実施

*3 病勢進行、新たな抗がん剤の開始、又は同意撤回のいずれかがおこるまで

*4 死亡、追跡不能、同意撤回、または本試験の終了まで

2. 諸言

2.1. 研究の根拠

再発・難治性の局所進行性又は転移性鼻咽頭がん (NPC) に対する治療選択肢は限られており、有効性の高い治療法の開発が待ち望まれている。Q-2025 は、DNA メチルトランスフェラーゼに不可逆的に結合し、DNA の低メチル化とメチル化によってサイレンシングされた遺伝子の再発現をもたらす、シチジンヌクレオシドアナログである。腫瘍抑制遺伝子の再活性化や免疫系関連遺伝子の発現を変化させることで、抗腫瘍効果をもたらすことが報告されている。再発又は難治性の固形腫瘍患者を対象とした Q-2025 の第 I 相試験の探索的解析では、Q-2025 単剤投与が NPC 患者に対して腫瘍縮小効果を有する結果が得られた。第 II 相となる本試験では、前治療歴のある日本人進行 NPC 患者における Q-2025 単剤療法の有効性と安全性を評価することを目的とする。

2.2. 背景

NPC は上咽頭に発生する悪性腫瘍であり、頭頸部がんの中では最も頻度の高い癌の一つである。世界の大部分の地域では、NPC の発生率は 10 万人あたり 1 人未満と比較的稀であるが、中国南部、東南アジア、北アフリカといった特定の地域では発生率が有意に高く、地理的分布に偏りがあることが知られている。加えて、アラスカ/カナダのイヌイット、北インドのナガ族、ボルネオ島のピダユ族など、特定の民族集団においても NPC の発生リスクが高いことが報告されている。本邦における罹患率は年間 10 万人あたり約 18 人と、希少がんの定義にはあてはまらないものの、比較的稀ながんである。

NPC は、鼻閉、鼻出血、耳鳴り、難聴、頸部リンパ節腫脹などの症状を呈し、内視鏡検査、画像検査 (CT、MRI)、組織生検などによって確定診断される。病理組織学的には、未分化型、低分化型、ケラチン化扁平上皮癌の 3 つのサブタイプに分類され、未分化型が最も一般的である。多くの患者は診断時に既に進行期にあり、局所進行又は遠隔転移を有している場合が多い。

NPC の治療は、病期、患者の全身状態、腫瘍の進展度などを考慮して決定される。初期の NPC に対しては、放射線療法を単独又は化学療法との併用で実施される。進行 NPC に対しては、放射線療法と化学療法の同時併用療法が標準治療とされており、シスプラチンを含むレジメンが頻繁に用いられる。しかし、再発・転移性 NPC に対する治療選択肢は限られており、プラチナ製剤ベースの一次治療後の標準治療は確立されていない。

このようなアンメット・メディカル・ニーズが存在する中で、Q-2025 (経口ヤマカサジン製剤) は、再発・難治性 NPC に対する新たな治療選択肢として期待されている。Q-2025 は、DNA メチルトランスフェラーゼに不可逆的に結合することで DNA の低メチル化を引き起こし、エピジェネティックな変化を誘導する経口薬である。この作用機序により、メチル化によってサイレンシングされた腫瘍抑制遺伝子の再発現が促進され、抗腫瘍効果が発揮されと考えられている。また免疫系関連遺伝子の発現を変化させることで免疫系を介した抗腫瘍効果も期待される。Q-2025 の前臨床試験及び初期の臨床試験では、Q-2025 がいくつかの固形がんに対して抗腫瘍効果を示す可能性が示唆されて

いる。本第 II 相試験は、前治療歴のある日本人進行 NPC 患者における Q-2025 単剤療法の有効性と安全性を評価するために計画された。

2.3. ベネフィット・リスク評価

2.3.1. リスク評価

<治験介入に関連するリスク>Q-2025 は、好中球減少症、発熱性好中球減少症、血小板減少症、貧血、嘔吐、吐き気、下痢、便秘、疲労など、他の固形腫瘍試験で観察されたものと同様の AE を引き起こす可能性がある。Q-2025 の既知及び予想されるリスクと AE に関する詳細は、治験薬概要書 (Investigator's Brochure, IB) に記載されている。特に、28 日間を 1Cycle として 1~21 日目に Q-2025 を 300 mg/日 投与した第 I 相試験では、アジア太平洋諸島系民族においては 5 例中 4 例でグレード 3~4 の好中球減少症が認められた。そのため、本試験では忍容性と安全性を確保するため、200 mg を標準の投与量とし、安全性をモニタリングしながら適宜減量する。

<試験手順に関連するリスク>治験薬は経口投与であり、試験手順に関連するリスクは最小限であると考えられる。

<試験デザインに関連するリスク>本試験は単群試験であるため、プラセボや対照薬と比較した Q-2025 の有効性を直接評価することはできない。

2.3.2. ベネフィット評価

本試験への参加により、被験者は以下のベネフィットを得られる可能性がある。

- ・ Q-2025 は、再発・難治性 NPC 患者に対して有望な治療選択肢となる可能性があり、奏効が得られれば、症状の改善や生存期間の延長が期待できる。
- ・ 試験期間中は、定期的な診察、血液検査、画像検査など、綿密な医学的評価を受けることができる。

2.3.3. ベネフィット・リスクバランスに関する結論

リスク軽減策 (前臨床試験結果をふまえた低用量、有害事象のモニタリング、必要に応じた投与量変更又は投与中断等) を実施することにより、被験者の安全性を確保しつつ Q-2025 の有効性と安全性を評価できると考えられ、本試験に参加することの潜在的なベネフィットは、特定された潜在的なリスクを上回ると判断した。

3. 試験の目的、評価項目及び Estimand

目的	評価項目
主要	
前治療歴のある局所進行性又は転移性 NPC 患者における、Q-2025 の腫瘍縮小効果を評価すること	全奏効率 (Overall response rate, ORR) : RECISTver1.1 を用いた奏効基準を最初に満たしてから 4 週間以上経過後に確認された完全奏効 (complete response, CR) と部分奏効 (partial response, PR) の合計発生率
副次的	
前治療歴のある局所進行性又は転移性 NPC 患者における、Q-2025 の有効性を評価すること	1. 無増悪生存期間 (Progression-free survival, PFS) : 試験介入開始から、RECIST ver1.1 を用いた病勢進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間
すべての被験者における安全性を評価すること	2. 全生存期間 (Overall survival, OS) : 試験介入開始からあらゆる原因による死亡までの期間
	3. 試験期間中に発生した以下の安全性情報
	・有害事象 (Adverse event, AE)
	・重篤な有害事象 (Serious adverse event, SAE)
	・Grade3~4 の AE
	・Grade3 以上の AE
	・特別な関心のある有害事象
	・臨床検査値異常

<主要目的に対する Estimand>

主要な臨床的疑問: プラチナ製剤を含む 1~2 レジメンの前治療歴があり、局所進行性又は転移性 NPC と診断された日本人患者集団において、Q-2025 200 mg を 21 日間 Cycle の 1~14 日目に経口投与した場合、奏効 (CR 又は PR) を達成した患者の割合はどの程度か。

関心のある治療条件	Q-2025 単剤投与 (21 日間 Cycle の 1~14 日目に 200 mg を経口投与)
対象集団	プラチナ製剤を含む 1~2 レジメンの前治療歴があり、局所進行性又は転移性 NPC と診断された日本人患者
エンドポイント	全奏効率
その他の中間事象	レスキュー薬の使用、服薬不遵守、有害事象又は被験者からの申し出による投与中止、原疾患以外の原因による死亡
集団レベルの要約	CR と PR に至った症例の割合

設定根拠: レスキュー薬の使用や治験薬の早期中止を含めた上でも、被験薬を使用した集団において腫瘍の縮小効果を認めることが、規制当局、対象患者集団の治療方針の決定に関わる人にとって重

要であると考えた。

4. 試験デザイン

4.1. 試験デザインの概要

介入モデル	: 単群
対照	: なし
割付	: すべての適格被験者は Q-2025 を投与される
盲検	: 非盲検
対象集団の種類	: プラチナ製剤を含む 1~2 レジメンの前治療後に病勢進行が認められた日本人 NPC 患者
対象集団の診断名	: NPC
対象集団の年齢範囲	: 下限 18 歳、上限 無
症例数	: 55 例
実施医療機関の分布	: 多施設共同
試験の相	: Phase II
委員会	: 中央画像評価委員会
各被験者の参加期間	: (スクリーニング期間) 最大 21 日間 (治療期間) 最大 2 年間: 病勢進行、忍容できない毒性、新たな抗がん治療の開始、同意の撤回、被験者の妊娠、医師の判断、又は死亡まで。 (治療後フォローアップ期間) 治験薬の最終投与後 28 日間 (生存期間フォローアップ期間) 死亡、同意の撤回、又は追跡不能のいずれか早い時点まで。

4.2. 試験デザインの設定根拠

本試験は、前治療歴のある日本人局所進行性又は転移性 NPC 患者における Q-2025 単剤療法の有効性と安全性を評価する単群、非盲検、第 II 相試験である。現行の標準治療後の患者を対象としており、実薬又はプラセボを対象とした無作為化対照試験を実施することは患者の臨床的利益の観点及び実行可能性の観点から適切ではなく、単群試験とした。主要評価項目である ORR は画像に基づく客観的評価であり、判定要件及び独立中央判定を組み合わせることで評価の妥当性と信頼性を確保する。

主要評価項目である ORR 及び副次評価項目である PFS は、臨床的に意味のある治療効果を測定する確立されたエンドポイントである。ORR は腫瘍縮小効果を直接的に評価するものであり、PFS は病勢進行までの期間又は死亡までの期間を評価することで、患者の臨床的ベネフィットを反映する。

4.2.1. 試験デザインへの被験者の意見

該当なし

4.3. 投与量の根拠

Q-2025 の推奨用量は、先行する複数の第 I 相試験の結果に基づいて決定した。難治性の固形がん患者に対し Q-2025 を 21 日間 Cycle の 1～14 日目に 300 mg/日を投与した試験では、良好な忍容性と安全性を示すとともに、いくつかの固形がんに対して抗腫瘍効果を示す可能性が示唆された。一方、28 日間 Cycle の 1～21 日目に 300 mg/日を投与する試験では、アジア太平洋諸島系民族の被験者において、グレード 3～4 の好中球減少症が高頻度に発生した。

この結果に基づき、日本人を対象とした本試験では、安全性と忍容性を考慮して 21 日間 Cycle の 1～14 日目 (14 日間)、1 日 200 mg を投与する。また、血液学的毒性やその他の毒性が発生した場合は、「6.6 試験介入の用量調整」表 2 の手順に従って、投与を保留・遅延・減量する。

4.4. 研究終了の定義

本試験の終了日は、最後の被験者の最後の評価日と定義する。

各被験者の試験終了日は、最終の生存調査を完了した日とする。

5. 試験対象集団

適格基準に関する治験実施計画書からの逸脱は認められない。

5.1. 選択基準

被験者は、以下の基準すべてに当てはまる場合のみ、本研究に参加する資格がある：

1. 同意文書への署名時点で 18 歳以上であること。
2. 局所進行性又は転移性の未分化型又は低分化型 NPC の組織学的又は細胞診による確定診断がされていること。
3. プラチナ製剤を含む治療を 1～2 レジメン実施後に、臨床的又は画像的に病勢進行が認められたこと。
4. ECOG パフォーマンスステータスが 0～2 であること。
5. RECIST v1.1 に従って画像診断で測定可能な病変を有すること。
6. 以下の基準を満たす適切な肝腎機能を有すること。
 - i. AST、ALT が正常上限値 (Upper limit of normal, ULN) の 2.5 倍以下、又は肝転移が存在する場合は ULN の 5 倍以下
 - ii. 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下

- iii. クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下
 - iv. カリウムが正常範囲内、又は補正可能である
7. 以下の基準で示される適切な骨髄機能を有すること。
- i. 好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - ii. 血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$
 - iii. ヘモグロビン $\geq 9 \text{ g/dL}$
8. 妊娠の可能性のある女性被験者（性的に成熟した女性）で、①子宮摘出術又は両側卵巣摘出術を受けていない、又は②少なくとも 24 ヶ月間連続して自然閉経していない（すなわち、過去 24 ヶ月間に月経があった）場合、以下の基準を満たすこと。
- i. スクリーニング時の血清妊娠検査で陰性、かつ試験治療開始前 72 時間以内の血清又は尿妊娠検査で陰性であること。試験期間中及び試験治療終了後も妊娠検査を継続することに同意すること。これは、被験者が異性との性交渉を完全に控えている場合にも適用される。
 - ii. 試験治療開始の 28 日前から、試験治療中（休薬期間を含む）、及び Q-2025 中止後 3 ヶ月間、中断することなく有効な避妊法（経口、注射、又は埋め込み型ホルモン避妊薬/卵管結紮/子宮内避妊器具/殺精子剤付きバリア避妊法/又はパートナーの精管切除）を使用し、遵守できることに同意すること。
9. パートナーが妊娠の可能性のある男性被験者は、試験期間中（休薬期間を含む）及び Q-2025 の最終投与後 3 ヶ月間、異性との性交渉を完全に控えるか、有効な避妊法を使用することに同意すること。
10. 試験参加について本人から文書で同意が得られること。
11. 来院スケジュール及びその他プロトコルの要件を遵守できること。

5.2. 除外基準

以下の基準のいずれかに該当する場合、被験者は本試験から除外される：

- 1. 脳転移の既往歴又は現在の脳転移がある。症状のある被験者では、転移を除外するために画像検査を行う。頭蓋骨に接触/浸潤している原発性鼻咽頭がん腫瘍は、脳転移とはみなされない。
- 2. ランダム化前 5 年以内に、適切に治療された子宮頸部上皮内癌、子宮上皮内癌、又は非メラノーマ皮膚がん（いずれの治療も登録の 6 ヶ月前に完了している必要がある）、乳房上皮内癌、あるいは偶発的な前立腺がん（T1a、Gleason < 7、PSA < 10 ng/ml）以外の悪性腫瘍の合併がある。
- 3. 低メチル化薬による前治療歴がある。
- 4. 炎症性腸疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎）、セリアック病、胃切除術又は上部腸管切除術の既往歴、あるいは治験薬の吸収、分布、代謝、又は排泄を妨げる、又は消化管毒性のリスクを高める可能性のあるその他の消化管疾患がある。
- 5. 経口薬を嚥下する能力が損なわれている。
- 6. 薬物療法を行っても、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Grade2 以上の持続性下痢又は吸収不良がある。

7. 過去 6 ヶ月以内に、不安定狭心症、外科的もしくは内科的介入を必要とする狭心症、有意な不整脈、又はニューヨーク心臓協会 (NYHA) クラス 3 又は 4 のうっ血性心不全などの有意な活動性心疾患がある。
8. Q-2025 の製造に使用される成分に対する過敏症の既往歴又は疑いがある。
9. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染の既往歴又は合併がある。
10. 治験責任医師の判断で、臨床試験への参加を禁忌とするような、その他の重度かつ/又は制御されていない併発疾患がある (例: 慢性膵炎、慢性活動性肝炎など)。
11. 試験治療開始前 14 日以内に大手術を受けたことがある。
12. 登録前の 28 日以内に、別の治験薬の投与を受けたことがある。
13. 試験治療開始前 4 週間以内に放射線療法、又は開始前 2 週間以内に緩和のための限局放射線療法を受けたことがある。
14. 妊娠中又は授乳中である。
15. 治験責任医師又は治験分担医師が本試験への参加を不適切と判断する。

5.3. 生活様式に関する配慮

5.3.1. 食事と食事制限

Q-2025 は空腹時又は食事とともに服用できる。服用時は水 240 mL とともに経口服用する。

5.3.2. カフェイン、アルコール、タバコ及びその他の習慣

特別な制限はない。

5.3.3. 身体活動

特別な制限はない。

5.3.4. その他の活動

該当なし。

5.4. スクリーニング脱落

スクリーニング不適格は、臨床試験への参加に同意した患者が、その後試験に登録されなかった場合に起こる。CONSORT の公表要件を満たし、規制当局からの問い合わせに対応するために、スクリーニング不適格になった患者について、最小限の情報 (人口統計学的特性、スクリーニング脱落の理由) を記録する。

再スクリーニングは、最初のスクリーニングから 21 日後以降に 1 回のみ許可される。再スクリー

ニングの際には、すべての選択基準/除外基準について再評価を行う。再スクリーニングを行う場合は、改めて同意取得を行い、新規の被験者識別コードを割り当てる。

5.5. 登録/試験介入開始の一時延期の基準

被験者が試験治療開始前に医学的又は外科的処置を必要とする場合。治験責任医師は、登録/試験介入投与開始を延期する理由を症例報告書 (Case report form, CRF) に記録する。

6. 試験介入及び併用療法

試験介入とは、試験実施中に被験者に実施される、事前に指定されたすべての治験薬又は非治験薬の投与、その他の介入である。

6.1. 試験介入

表 1. 試験介入

介入名	Q-2025 (ヤマカサジン)
治験薬識別記号	Q-2025
一般名	ヤマカサジン
剤形・性状	白色の錠剤
規格・用量	100 mg 錠、200 mg 錠
投与経路	経口投与
提供	治験薬提供者が無償で治験実施医療機関に供給する
治験使用薬の種類	被験薬
包装・表示	1 次包装：ブリスターパック (1 シートあたり 14 錠) 2 次包装：箱 (一箱あたり 20 シート/280 錠) 1 次包装、2 次包装にはそれぞれ以下の項目が表示されている。 1) 治験用である旨 2) 治験調整医師の氏名及び住所 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
貯法	室温 (1~30℃) で保存
用法・用量	21 日間を 1 Cycle とし、1~14 日目に 1 日 1 回、200 mg を経口投与する。

6.1.1. レスキュー治療

レスキュー治療として、以下を実施することができる。レスキュー治療を行った場合、投与日（実施日）、レスキュー薬（実施内容）の名称と投与量・投与回数（実施内容）を記録する。レスキュー治療の実施は、主要評価項目及び副次評価項目の評価に影響を与える可能性があるため、その使用は Estimand における中間事象として考慮する。

- i. 臨床的に適応がある場合の支持療法（悪心・嘔吐・下痢に対する治療、栄養療法など）及び緩和ケア（疼痛管理など）。制吐薬は、治験責任医師又は治験分担医師の裁量で、各 Q-2025 投与の約 30 分前に予防的制吐薬を投与してもよい。止瀉薬は、原則として下痢の兆候を認めた後に処方するが、治験責任医師又は治験分担医師の裁量で、後続クールにおいて Q-2025 投与前に予防的な止瀉薬投与を行ってもよい。
- ii. 好中球減少症に対する G-CSF 製剤投与（治験責任医師又は治験分担医師の裁量で、米国臨床腫瘍学会及び欧州臨床腫瘍学会のガイドラインに従って実施する）。
- iii. 腫瘍からの出血に対する止血術

6.2. 調整、取扱い、保管及び管理

治験責任医師又は治験薬管理者は、受領したすべての治験薬について、輸送中に適切な条件が維持されていたことを確認する。治験薬は添付文書に記載された保管条件に従い、安全で、管理・監視された場所に保管する。Q-2025 は経口投与であり、特別な調製は必要ない。

6.3. 治験介入の割付け

治験責任医師又は治験分担医師は、患者本人から文書による同意を取得後、選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しないことを確認する。その後、治験責任医師、治験分担医師、又は治験協力者は、電子的データ収集（electronic data capture, EDC）システムを用いて登録を行う。登録された被験者はすべて Q-2025 投与群となる。

【EDC システム】

QQQ

受付時間：24 時間登録可能（保守・点検時を除く）

連絡先：092-000-0000

登録に際しての注意事項：

- ・ 治験薬投与後の登録は例外なく認められない。
- ・ EDC システムでは、入力内容が不十分な場合、全てが満たされるまで登録は受け付けられない。
- ・ 適格性が確認され、登録番号が発行されたことをもって登録完了とする。
- ・ データの利用拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は、その登録が抹消されることはない。重複登録された場合は、初回の登録情報（登録番号等）が採用される。

- ・ 誤登録や重複登録が判明した場合は、速やかにデータマネジメント担当者に連絡すること。

6.4. 盲検化

盲検化は行わない。

6.5. 試験介入の遵守

被験者は、内服の毎に服薬日誌に記録をつける。

6.6. 試験介入の用量調整

Q-2025 は 1 日 1 回 200 mg の投与で開始する。試験期間中は、表 2 に従って、発生した毒性に応じた投与の保留、遅延、減量を行う。

表 2. 毒性に対する用量調整及び投与遅延

毒性※	用量調整/投与遅延
Grade2 又は Grade3 の血液学的毒性： 好中球数 500～1,500/ μ L 血小板数 25,000～75,000/ μ L	好中球数、血小板数ともに Grade1 以下になるまで投与を保留する。 投与を再開する場合、前 Cycle が 200 mg/日で 7 日以内の遅延では 200 mg/日で投与を再開し、8～14 日の遅延では 100 mg/日で再開する。15 日以上遅延では投与を再開しない。前 Cycle が 100 mg/日で 7 日以内の遅延では 200 mg/日で投与を再開し、8 日以上遅延では投与を再開しない。
Grade4 の血液学的毒性： 好中球数 < 500/ μ L 血小板数 < 25,000/ μ L	好中球数、血小板数ともに Grade1 以下になるまで投与を保留する。治験責任医師又は治験責任医師又は治験分担医師の判断により、G-CSF 製剤を開始する。開始した場合は、好中球数が 2,000/ μ L になるまで継続する。投与を再開する場合、前 Cycle が 200 mg/日で 7 日以内の遅延では 100 mg/日で投与を再開し、8 日以上遅延では投与を中止する。前 Cycle が 100 mg/日の場合、投与は再開しない。
Grade3 又は Grade4 の非血液学的毒性 (悪心、嘔吐、下痢、倦怠感など)	Grade1 以下に回復するまで投与を保留する。 7 日以内に回復した場合、前 Cycle と同量で再開する。再投与後に事象が再発した場合、投与は永久に中止する。7 日以内に回復しない場合、投与は再開しない。

※CTCAE ver5.0 に基づく



6.6.1. 再投与の基準

表 2 参照。

6.7. 試験終了後の試験介入の継続使用

本試験終了後、Q-2025 の継続的な使用は予定されていない。

6.8. 過剰投与時の治療

本試験では、24 時間以内に本計画書で規定された Q-2025 の 1 日投与量を超えて投与した場合、過量投与とみなす。

Q-2025 の過量投与が発生した場合、治験責任医師又は治験分担医師は以下のことを実施する。

- i. 治験責任医師又は治験分担医師は、あらゆる有害事象及び臨床検査値の異常について被験者を注意深く観察し、適切な処置を行う。
- ii. 治験責任医師又は治験分担医師は、重篤な有害事象に関する報告手順 (付録 2-10.1.4) に従い報告する。治験調整医師は、入手した情報について速やかに治験薬提供者へ報告する。

6.9. 前治療及び併用療法

被験者は、プラチナ製剤を含む 1~2 レジメンの前治療後に病勢進行が認められた局所進行性又は転移性 NPC 患者でなければならない。

登録時に被験者が使用している、又は試験期間中に使用する薬物 (市販薬、処方薬、ビタミン剤、ハーブサプリメントを含む) はすべて、以下の情報を記録する必要がある。

- i. 使用理由
- ii. 投与開始日及び終了日を含む投与日
- iii. 投与量と頻度を含む用法・用量に関する情報

以下の併用薬は、試験期間中は禁止する：

- i. 細胞毒性薬、化学療法薬、分子標的薬、その他の抗がん治療
- ii. 脱メチル化薬

以下の併用療法は、試験期間中は禁止する：

- i. 放射線治療

7. 試験介入の中止及び脱落

7.1. 個々の被験者の試験介入の中止

以下のいずれかに該当した場合には、当該被験者の治験薬投与を中止する。

- i. 「6.6 試験介入の用量調整」表 2 に記載の投与中止の基準に該当する毒性の発生
- ii. 病勢の進行
- iii. 被験者の申し出
- iv. 被験者の妊娠
- v. 新たな抗がん剤の開始
- vi. その他、治験責任医師又は治験分担医師が、中止が必要と判断する場合

「7.2 個々の被験者の試験中止・脱落」に該当する場合を除き、試験介入の中止後 14 日以内に安全性に係る観察・検査を実施する。ただし、Q-2025 の最終投与前 7 日以内の検査データがある場合は利用可能とする。中止時検査で有害事象が継続している場合は、正常あるいは Q-2025 投与開始のレベルに回復するまで追跡調査を実施する。ただし、正常あるいは Q-2025 投与前のレベルに回復しない場合でも、治験責任医師又は治験分担医師が追跡調査の必要はないと判断し、その理由が被験者保護の立場から妥当と判断する場合には当該有害事象の追跡調査を終了することができる。

試験介入中止後も、以下のいずれかに該当するまで当該被験者を追跡する。

- i. 同意撤回
- ii. 追跡不能
- iii. 死亡
- iv. その他の理由により、治験責任責任医師又は治験分担医師が追跡不要あるいは追跡困難と判断する場合

7.2. 個々の被験者の試験中止・脱落

被験者が以下のいずれかに該当した場合、当該被験者の試験を中止する。

- i. 被験者が同意を撤回した場合
- ii. 登録後に被験者が不適格であることが判明した場合
- iii. 有害事象の発生など安全性に対する総合的な判断により、試験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合
- iv. 被験者が死亡した場合
- v. 試験開始後に、被験者の都合でその後の必要な検査・観察の実施が不可能であることが判明した場合
- vi. その他、治験責任医師又は分担医師により、試験の継続が困難と判断された場合

7.3. 追跡不能

被験者が予定された来院日に何度も来院せず治験実施医療機関からも連絡が取れない場合、被験者は追跡不能とみなされる。被験者が、予定された日に来院しなかった場合、治験実施医療機関は以下の措置を取らなければならない。

- i. 治験実施医療機関は被験者と連絡を取り、来院しなかった評価日について、できるだけ早く来院日を再設定する。指示した来院日を遵守することの重要性について被験者に説明し、被験者が試験への参加継続を希望しているか、及び継続すべきかどうかを確認する。
- ii. 被験者を追跡不能と判断する前に、治験責任医師、治験分担医師、又は治験協力者は、被験者と連絡をとるために最大限の努力を払う（電話もしくは必要な場合には最後に確認された被験者の住所へ配達証明付き郵便を送付する）。これらの対応の内容は、被験者の診療録へ記録する。
- iii. 被験者と連絡が取れない状態が続いた場合、被験者は本試験から脱落したとみなす。

8. 試験の評価及び手順

- ✓ 試験の評価時期は「1.3 評価スケジュール」に記載されている。本項に記載した手順と「1.3 評価スケジュール」を遵守する必要がある。
- ✓ 通常診療の一環として実施され、本試験への同意取得前に得られていた検査データは、治験実施計画書規定された基準を満たし、「1.3 評価スケジュール」で定義された時間枠内に実施されたものであれば、スクリーニング又はベースラインのデータとして使用することができる。
- ✓ 試験の継続に重大な問題が発生した場合（パンデミック等）、規制当局及び倫理の要件に従って、被験者の訪問、評価、及びモニタリングについて別の方法が実施される場合がある。
- ✓ 安全上の理由又は検査に関する技術的な問題のため、再度又は規定外での評価を実施する場合がある。

8.1. スクリーニングの評価及び手順

スクリーニング期に実施する評価項目・評価時期は「1.3 評価スケジュール」に示す。被験者背景として、以下の情報を収集する。

- ・ 性別、年齢
- ・ 既往歴
- ・ 合併症
- ・ NPC の診断及び治療歴

8.2. 有効性評価手順

8.2.1. 画像検査

腫瘍の評価は、コンピュータ断層撮影(CT)スキャン又は磁気共鳴画像法(MRI)を用いて、RECIST ver1.1 ガイドラインに従って実施する。ベースライン時には、すべての被験者に対して、鎖骨上リンパ節を含む頭頸部、胸部、腹部/骨盤の CT 又は MRI、及び骨シンチグラフィを実施する。CT、MRI はいずれでも可だが、スクリーニング時に選択した画像検査を試験期間中一貫して選択する。CT/MRI による腫瘍評価は、試験介入期は介入開始 6 週間後に実施し、以降、3 回目までは 6 週間ごと(±5 日)に実施する。その後は試験介入が中止となるまでは 9 週間ごと、フォローアップ期は病勢進行、新たな抗がん剤の開始、又は同意撤回のいずれかがおこるまで 12 週ごとに実施する。骨シンチグラフィは、被験者が症状を示す場合、又は既知の骨転移がある場合にのみ繰り返す。

8.2.2. 転帰調査

治験薬投与終了/中止後から、死亡、追跡不能、同意撤回、又は本試験の終了まで、治療の内容(治療開始日、治療内容)及び生存状態を 12 週毎に確認する。

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、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。

8.3. 安全性評価手順

8.3.1. 身体検査

スクリーニング時、Cycle1 の 1 日目と 14 日目、Cycle2 以降の各 Cycle の 1 日目、及び治療終了時(End of treatment, EOT)に、身体診察を実施する。診察には、すべての主要な器官系(心血管系、呼吸器系、消化器系、神経系など)の評価が含まれる。身長(スクリーニング時のみ)及び体重測定も行う。

8.3.2. バイタルサイン

スクリーニング時、Cycle1 の 1 日目と 14 日目、Cycle2 以降の各 Cycle の 1 日目、及び EOT に、体温、脈拍数、呼吸数、血圧を測定する。血圧及び脈拍測定は、自動化された装置を用いて評価する。

8.3.3. 心電図

スクリーニング時及び EOT で 12 誘導心電図を実施する。12 誘導心電図は仰臥位で被験者の安静が確認された後記録を開始し、質的異常(QTc 間隔の評価、ST 区域形態、T 波形態、U 波の有無)を評価する(仰臥位を取ることが難しい場合は、被験者にとって安静な姿勢でよい)。

8.3.4. 血液学的検査

スクリーニング時、Cycle1 の 1 日目と 14 日目、Cycle2 以降の各 Cycle の 1 日目、EOT で血液学的検査を実施する。

[測定項目] 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・白血球数・絶対好中球数・血小板数

8.3.5. 生化学的検査

スクリーニング時、各 Cycle の 1 日目、EOT で生化学検査を実施する。

[測定項目] ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、血中尿素窒素、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総タンパク質、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、総ビリルビン、直接ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ

8.3.6. 妊娠検査

妊娠の可能性のある女性被験者は、治療薬の初回投与前 72 時間以内、及び各 Cycle の 1 日目の投与前に、尿妊娠検査を受ける必要がある。スクリーニング時及び EOT は、血清による妊娠検査も行う（スクリーニング時の検査が治験薬の初回投与前 72 時間以内に行われた場合は、治療期における試験介入開始前の検査として使用できる）。

8.3.7. 自殺念慮と自殺行為のリスクモニタリング

Q-2025 は中枢神経系に作用する薬剤ではないため、自殺念慮及び自殺行動のリスクモニタリングは実施しない。

8.3.8. HBV 及び HCV 力価

スクリーニング時及び EOT で、HBV 及び HCV 力価を測定する。

8.3.9. 凝固検査

スクリーニング時に、以下の凝固検査を実施する。

[測定項目] プロトロンビン時間（国際標準化比[INR]を含む）、部分トロンボプラスチン時間

8.3.10. 尿検査

スクリーニング時、各 Cycle の 1 日目、EOT で尿検査（尿試験紙の使用も可）を実施する。

[測定項目] 尿比重、pH、尿蛋白、尿糖、尿潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン

8.3.11. EB ウイルス DNA 検査

スクリーニング時、各 Cycle の 1 日目に、EB ウイルス DNA 検査 (リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)) を実施する。

8.4. 有害事象 (AE) 及び重篤な有害事象 (SAE)、及びその他の安全性報告

有害事象 (adverse event, AE) 及び重篤な有害事象 (sever adverse event, SAE) の定義は、付録 2-10.2.1 及び 10.2.2 に示す。治験責任医師又は治験分担医師は、AE 又は SAE の定義に合致する事象の特定、記録、報告の責任を負う。また、すべての有害事象を追跡調査する責任を負う (7.1 参照)。これには、被験者から報告された事象も含まれる。AE 又は SAE の記録、評価、因果関係判定の方法、及び重篤な有害事象の報告書の作成及び伝達の手順は付録 2-11.1.3 に示す。

8.4.1. 有害事象及び重篤な有害事象の情報収集期間及び頻度

AE 及び SAE の収集期間は、「1.3 評価スケジュール」で規定されている時期 (登録から観察期間から試験介入終了 28 日後まで) とする。SAE は全て付録 2-11.1.4 に従って、いかなる状況においても速やかに記録し、かつ 24 時間以内に治験調整医師に報告する。

治験責任医師及び治験分担医師は、上記期間終了後に被験者に生じた AE 又は SAE に関する情報を積極的に収集する義務を負わない。ただし、被験者毎の上記期間終了後に SAE が生じたことを知り、治験薬あるいは試験参加と合理的な因果関係があるとみなされた場合は、治験責任医師又は治験分担医師は速やかに治験調整医師に連絡する。

妊娠情報の収集期間と、必要な場合の妊娠の追跡調査期間については、8.4.5 を参照のこと。

8.4.2. 有害事象及び重篤な有害事象の特定

AE 及び SAE の特定にあたっては、発現状況に関して被験者に対してオープンクエスチョンでの質問を行う等により、バイアスが生じないように注意する。

8.4.3. 有害事象及び重篤な有害事象の追跡

最初の AE/SAE 報告後、治験責任医師は、その後の来院時/接触時に各被験者を積極的に追跡することが求められる。すべての SAE 及び 8.4.8 項で定義された特に注目すべき AE は、その事象が消失又は安定化するまで、あるいは被験者が追跡調査から外れるまで追跡される。追跡調査手順に関する詳細は、付録 3 に記載されている。

8.4.4. 重篤な有害事象の規制上の報告要件

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の安全及び試験介入の安全性に対する法的義務及び倫

理的責任を果たすため、SAE 発生時は付録 2-11.1.4 及び「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従い速やかに報告の手続きをとる。また治験調整医師は付録 2-11.1.4 及び「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従い、規制要件を満たすよう、必要に応じて医薬品医療機器総合機構への報告を行う。

8.4.5. 妊娠の情報

- ✓ 妊娠可能な女性被験者及び男性被験者の女性パートナーのすべての妊娠の詳細は、Q-2025 投与開始後から最終投与の 3 か月後まで収集する。
- ✓ 妊娠が報告された場合、治験責任医師は適切な書式に妊娠情報を記録し、女性被験者又は男性被験者の女性パートナー（女性パートナーから必要な同意署名を取得後）の妊娠を知った時点から 24 時間以内に治験調整医師に提出する。
- ✓ 妊娠そのものは AE 又は SAE とみなされないが、妊娠合併症又は選択的中絶は、AE 又は SAE として報告する。
- ✓ 妊娠の転帰が異常（例：自然流産、胎児死亡、死産、先天異常、子宮外妊娠）な場合、SAE として報告する。
- ✓ 被験者又は妊娠した女性パートナーを追跡調査して妊娠の転帰を確認する。治験責任医師又は治験分担医師は、被験者又は妊娠した女性パートナー、及び新生児に関する追跡情報を収集し治験調整医師に報告する。
- ✓ 治験責任医師又は治験分担医師は、試験終了後に妊娠に関連する SAE が発現し、治験薬との因果関係に合理的な可能性があるとは判断した場合には、本項の記載に従って治験調整医師に報告する。治験責任医師又は治験分担医師には試験参加終了後の被験者又は妊娠した女性パートナーにおけるこのような情報を積極的に収集する義務はないが、自発報告により SAE を知る場合がある。
- ✓ 試験参加中に妊娠した被験者は治験薬を中止し、試験の継続（疾患状態の評価及び生存のフォローアップ）については、治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断し、改めて同意が得られた場合に継続できる。

8.4.6. 心血管系事象及び死亡

心血管系事象及び死亡は、SAE として報告しなければならない。

8.4.7. 有害事象及び重篤な有害事象に該当しない、疾患関連の事象及び/又はその転帰

該当なし。

8.4.8. 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき AE は、グレード 3 以上の好中球減少症、発熱性好中球減少症、血小板減少症、貧

血、下痢、嘔吐である。これらの事象は Q-2025 の既知の毒性であり注意深いモニタリングを行う。

8.5. 薬物動態

本試験では薬物動態は評価しない。

8.6. 薬力学

本試験では薬力学的な評価は実施しない。

8.7. 遺伝学

本試験では遺伝学的な評価は実施しない。

8.8. バイオマーカー

本試験ではバイオマーカーの評価は実施しない。

8.9. 免疫原性評価

本試験では免疫原性評価は実施しない。

8.10. 医療資源の活用及び医療経済

医療経済学、医療資源利用及び医療経済学的パラメータは本試験では評価しない。

9. 統計学的事項

解析と報告は、すべての被験者に関するすべてのデータが収集され、データベースロックされた後に行われる。本項は、主要評価項目を含む、最も重要な評価項目について計画されている統計解析の要約である。統計解析計画書はデータベースロックの前に確定され、本項に記載される統計解析のより技術的で詳細な説明が含まれる。

9.1. 一般的な考慮事項

<ベースラインの定義>

ベースライン評価及び事象は、治験薬の初回投与より前に実施した評価または発生した事象と定義

される。時間 (事象の開始時間または評価時間及び投与時間)が欠落している場合、または収集されていない場合は、以下の定義が適用される。

- ✓ 治療前の AE は、治験薬の初回投与の日付より前 (初回投与の日付を含まない) の AE と定義される
- ✓ ベースライン評価は、治験薬の初回投与日またはそれ以前の日付の評価と定義される。複数の有効な評価がある場合は、治験薬の初回投与日 (及び収集された場合は時間) に最も近い評価が、解析におけるベースラインとして使用される。
- ✓ Tim-to-event の解析を実施する起算日は、Q-2025 の初回投与日とする。異なる起算日を用いる場合は、個々の評価項目に記載する。

✓

<一般的な記述統計の方針>

特に断りのない限り、離散変数はグループ化し、各カテゴリーに属する被験者の頻度と割合で集計する。これらの表で示されるパーセンテージは、小数第 1 位を四捨五入するため、必ずしも合計が 100% になるとは限らない。0.1 未満のパーセンテージは「< 0.1」と表示される。連続変数は、標本サイズ、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値を用いて要約される。

事象発生までの時間変数は Kaplan-Meier 法を用いて解析する。中央値は Brookmeyer and Crowley 法 (信頼区間を構築するために対数変換を使用) を用いて 95% 信頼区間とともに報告される。

<定量上限値・下限値の扱い>

定量下限以下の測定項目は 0 を代入して計算を行う。定量上限以上の測定項目は、定量上限の限界値を代入して計算を行う。ただし一覧表には 0 ではなく、定量下限 (LLOQ)、定量上限 (ULOQ) と表示する。

<解析における一般的な解析対象集団の選択>

有効性及び安全性の解析は、Q-2025 を少なくとも 1 回投与されたすべての登録被験者で実施される。

9.1.1. 統計学的仮説

主要な目的は、前治療歴のある日本人局所進行性又は転移性 NPC 患者における、Q-2025 の腫瘍縮小効果及び生存期間に対する有効性を評価することである。

帰無仮説と対立仮説は以下のとおりである。ORR と PFS の両方について、片側有意水準 5% で検定を行う。

[ORR] 帰無仮説: $ORR \leq 20\%$

対立仮説: $ORR > 20\%$

[PFS] 帰無仮説: 中央値 PFS ≤ 5 ヶ月

対立仮説: 中央値 PFS > 5 ヶ月

9.1.2. 多重性の調整

統計解析計画書に記載する。

9.1.3. 中間事象に対する戦略の影響

試験の目的を考慮し、臨床的に治療の失敗とは考えにくいもの、あるいは発生の有無に関わらず治療方針が優先されると考えられるものは、治療方針ストラテジーを採用し、評価項目のすべての観測値を解析に用いる。

一方、発生した状況が、試験の目的から外れてしまうと考えられるもの、及び発生しなかった状況の想定が望ましいと考えられるものは仮想ストラテジーを採用し、これらの影響を排除した治療効果を評価するため、中間事象発現後に収集されたデータを除き解析する。

発生した場合に臨床的に治療の失敗とみなされるものは、複合変数ストラテジーを採用し、中間事象が起きた症例の評価項目に最悪値を代入し解析するものとする。

9.1.4. 欠測データの取り扱い

欠測データの取り扱いについては、統計解析計画書に詳細を記載する。統計解析計画書で規定する場合を除き、原則として欠測値の補完は行わない。

9.2. 解析対象集団

解析のために、以下の解析セットを定義する：

解析対象集団	定義
登録例	登録された全症例。
試験介入例	登録例のうち少なくとも 1 回、Q-2025 を投与された症例。これを安全性に関する主たる解析対象集団とする。
有効性評価可能集団 (Efficacy Evaluatable Population)	以下のいずれかを満たす症例： i. Q-2025 を少なくとも 2 Cycle 投与され、病勢進行のために治療を中止した。 ii. Q-2025 を 4 Cycle 以上投与され、ベースラインと少なくとも 2 回のスクリーニング後腫瘍評価がある。 これを有効性に関する主たる解析集団とする。
FAS (Full Analysis Set)	試験介入例から、以下に示す事項のいずれかに該当する症例を除外した集団。 ・ 治験薬投与後の有効性データが全く存在しない ・ 重大な GCP 違反

9.3. 主要目的を裏付ける解析

9.3.1. 主要評価項目/エスティマンド

全奏効率 (Overall response rate, ORR) :

RECISTver1.1 を用いた奏効基準を最初に満たしてから 4 週間以上経過後に確認された完全奏効 (complete response, CR) と部分奏効 (partial response, PR) の合計発生率
CR, PR の判定は中央画像評価委員会で行う。

9.3.2. 主な解析手法

ORR の仮説検定は正確二項分布に基づいて実施する。ORR の点推定値と両側 90%信頼区間 (CI) を算出する。

9.3.2.1. 感度分析

感度分析として、異なる欠測データの処理方法 (例: 多重代入法) を用いて解析を行い、結果の頑健性を評価する。

9.3.2.2. 補足的解析

補足的解析として、病勢コントロール率 (Disease control rate, DCR)、を ORR と 16 週以上の SD (Stable disease) の合計として算出し、Q-2025 の有効性をさらに評価する。

9.4. 副次目的を裏付ける解析

9.4.1. 有効性解析

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

試験介入開始から、RECIST ver1.1 を用いた病勢進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間

全生存期間 (Overall survival, OS) :

試験介入開始からあらゆる原因による死亡までの期間

PFS 及び OS の解析は、Kaplan-Meier 法を用いて中央値と両側 90%CI を推定する。PFS 及び OS の仮説検定は、ログランク検定を用いて実施する。

9.4.2. 安全性解析

試験期間中に発生した以下について、発生率、重症度、Q-2025 との因果関係の評価を含めた記述統計による要約を行う。

- ・ AE
- ・ SAE

- ・ Grade3～4 の AE
- ・ Grade3 以上の AE
- ・ 特別な関心のある有害事象
- ・ 臨床検査値異常

9.4.3. 中間解析

中間解析は実施しない。

9.5. 被験者数の決定

目標症例数：55 例

サンプルサイズの算出は、主要有効性評価項目である ORR に基づく。真の ORR が 40% の場合、片側有意水準 5%、検出力 85% となるようにサンプルサイズを決定した。

10. 付録 1

10.1. 規制、倫理、試験管理に関する一般的留意事項

10.1.1. 規制上及び倫理的な配慮

本治験は、以下の法、規則及び基準等を遵守して実施する。

- ✓ ヘルシンキ宣言 (1964 年) 及びその改訂版に基づく倫理的原則
- ✓ 医薬品医療機器等法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準
- ✓ 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (good clinical practice, GCP)」 (平成 9 年 3 月 27 日 厚生省令第 28 号) 及びその改正省令ならびにガイダンス
- ✓ 標準業務手順書
- ✓ 本治験実施計画書

10.1.2. 試験実施計画の遵守、逸脱、改訂

10.1.2.1. 治験実施計画書の遵守

治験責任医師は、治験実施計画書及び説明文書・同意文書等 GCP に規定された資料を実施医療機関の長に提出し、文書による治験実施の承認を得る。治験責任医師、治験分担医師、治験協力者等は治験実施計画書を遵守して治験を実施する。

10.1.2.2. 治験実施計画書の逸脱

治験責任医師又は治験分担医師は、次の場合を除き治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行ってはならない。

- 1) 被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない場合
- 2) 試験の事務的事項のみに関する変更である場合

上記 1) の場合、治験責任医師は、逸脱又は変更の内容及び理由ならびに治験実施計画書の改訂が適切な場合にはその案を、可能な限り早急に実施医療機関の長及び治験審査委員会に提出して承認を得なければならない。

治験責任医師は、治験実施計画書から逸脱した行為の全てを文書にて記録し保存する。

10.1.2.3. 治験実施計画書の改訂

治験責任医師が治験実施計画書の改訂を必要と判断した場合、又は治験審査委員会から改訂を指示された場合には、治験調整医師は治験実施計画書を改訂する。治験責任医師は、実施医療機関の長に改訂内容及びその理由を報告し、治験審査委員会の承認を得なければならない。

改訂の手順は「治験実施計画書の作成に関する手順書」に従う。

10.1.3. 治験審査委員会

10.1.3.1. 治験実施の審査

本試験を実施することの適否について、倫理的、科学的及び医学的・薬学的観点から治験審査委員会の審査を受ける。治験審査委員会の承認を得たのちに、本試験を実施する。なお、治験審査委員会において説明同意文書等の変更を指示された場合には、当該医療機関の治験責任医師が対応する。

10.1.3.2. 継続審査

治験責任医師は、治験審査委員会の継続審査を受けるために、本試験の現況の概要を年 1 回、又は治験審査委員会の求めに応じてそれ以上の頻度で、実施医療機関の長に文書にて報告する。実施医療機関の長は、実施医療機関における本試験継続の適否について治験審査委員会の意見を聴かなければならない。

10.1.4. 説明・同意取得手順

10.1.4.1. 説明文書及び同意文書の作成

治験責任医師は、説明文書及び同意文書を作成し、あらかじめ治験審査委員会で承認を得る。説明文書に記載すべき項目については、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」第 51 条及びそのガイダンスに基づき、作成する。

10.1.4.2. 同意の取得

治験責任医師又は治験分担医師は、患者が本試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、患者が内容をよく理解したことを確認した上で、参加について自由意思による同意を患者本人から文書で取得する。

説明を受けた患者は、説明文書の内容を十分に理解した上で、治験に参加することに同意する旨を記載した同意文書に、記名押印又は署名し、日付を記入する。説明を行った治験責任医師又は治験分担医師は、患者が説明文書の内容を十分に理解したことを確認した上で、治験に参加することに同意する旨を記載した同意文書に、記名押印又は署名し、各自日付を記入する。なお、治験協力者が補足的に説明を行った場合には、当該治験協力者も記名押印又は署名し、日付を記入する。

治験責任医師又は治験分担医師は、記名押印又は署名した同意文書と説明文書を被験者に交付するとともに、同意文書の原本を当該医療機関で保存する。

10.1.4.3. 同意取得時の他院への通知について

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者が他院又は他科を受診中であるか否かを調査し、受診中の場合は、被験者の同意を得た上で、被験者が本試験に参加する旨を当該主治医に通知する。

10.1.4.4. 同意取得に関する留意点

同意取得に際しては、以下のことに留意する。

- ✓ 治験責任医師又は治験分担医師は、患者が試験内容を理解できるような平易な表現で説明を行う。
- ✓ 治験責任医師又は治験分担医師は、試験への参加又は継続に関して患者に強制せず、その判断に不

当な影響を及ぼしてはならない。

- ✓ 治験責任医師又は治験分担医師は、説明後に患者に質問の機会を与えるとともに患者が納得するまで説明し、参加を判断するために十分な時間を与えなければならない。
- ✓ 治験責任医師又は治験分担医師は、患者に対して来院日を指定の上、調査・観察することを説明し承諾を得る。
- ✓ 説明に際しては、被験者に権利を放棄させる又はそれを疑わせる語句、治験責任医師や実施医療機関の法的責任を免除するか、それを疑わせる語句を用いてはならない。
- ✓ 本治験においては、代諾者による同意取得は認めない。
- ✓ 再スクリーニングを受ける被験者は、新たに同意文書に署名する必要がある。

10.1.4.5. 説明文書・同意文書の改訂

試験への参加の継続について被験者の意思に影響を及ぼすと考えられる新たな情報が得られた場合、治験責任医師又は治験分担医師は、速やかに被験者に伝え、試験への参加の継続について被験者の意思を確認し、記録に残す。また治験責任医師は、速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、実施医療機関の長に提出して、治験審査委員会の承認を得る。治験責任医師又は治験分担医師は、改訂した説明文書を用いて被験者に十分に説明し、試験への参加の継続について被験者本人の意思を再度確認するとともに、文書による同意を取得する。

10.1.5. 健康被害に関する補償

自ら治験を実施する者及び実施医療機関は、被験者の健康被害に対する補償責任・賠償責任の履行確保措置として治験保険加入その他必要な措置をとる。

本試験に参加した結果として被験者に健康被害が生じた場合、実施医療機関はその健康被害に対する医療の提供など必要かつ適切な処置を行い、本試験に起因する健康被害の場合、治験保険の契約内容に基づき補償金、医療費、医療手当の支払いを行う。ただし、薬剤の予期した効果又はその他の利益を提供できなかったことによる場合は原則として補償しない。

また以下の理由により生じた健康被害は補償されないか、補償金が減額される。

- ✓ 被験者の故意又は重大な過失による場合
- ✓ 治験責任医師又は治験分担医師の治験実施計画書からの著しい逸脱等、実施医療機関の故意又は重大な過失による場合
- ✓ 第三者の違法行為又は不履行による場合
- ✓ 機会原因（例えば、通院途上で暴走車にはねられた・食中毒等）による場合

10.1.6. 被験者の個人情報保護に関する事項

本試験の関係者は、関係法規に従って被験者の個人情報及びプライバシー保護に十分配慮する。

モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が原資料を閲覧する可能性があることを被験者に伝えるとともに、閲覧にあつては被験者の秘密を保全し、本試験で知り得た情報は公的機関からの要請

がある場合を除き、第三者に漏洩しない。

10.1.7. 委員会の設置

中央画像評価委員会を設置する。委員会は、本試験関係者と独立した 2 名の委員と 1 名の委員長で構成する。RECISTver1.1 を用いた奏功、病勢進行の判定を行う。委員会の運営は、別途定める「中央画像評価委員会に関する手順書」に従う。

10.1.8. データ品質保証

10.1.8.1. 実施医療機関

治験責任医師又は治験分担医師は、全ての被験者について、スクリーニング、治験薬投与及びその後の経過観察等に関して CRF を作成する。本試験の CRF は、EDC システムを利用する。治験責任医師は、CRF の内容が適切であることを確認して電子署名する。実施医療機関は、EDC システムにて作成された CRF データ (治験責任医師の電子署名済のもの)、監査証跡、電子署名情報を長期保存可能な電子記録媒体保存したものを CRF として保管する。実施医療機関の品質管理は、実施医療機関の規定に従って実施する。

実施医療機関の長及び治験責任医師は、モニタリング、監査、規制当局及び治験審査委員会による調査の際に、原資料等すべての治験関連記録を直接閲覧に供し、これに協力するものとする。

10.1.8.2. モニタリング

モニタリング担当者は、本試験が GCP を遵守し、本治験実施計画書、標準業務手順書及び関連する法規等に従い適切に行われていること、及びデータの信頼性が十分に確保されていることを確認するために、本試験の「モニタリングの実施に関する手順書」に従ってモニタリングを実施する。モニタリングには、原資料等の治験関連記録と CRF の照合を含む直接閲覧の他、オフサイトモニタリングも活用する。モニタリング担当者は、原資料と CRF に何らかの矛盾がある場合には、その理由を説明した記録を治験責任医師より入手する。

10.1.8.3. データマネジメント

データマネジメント責任者及び担当者は、試験に関連するすべてのデータの信頼性とその適正な処理を保証するために、「データマネジメント業務に関する手順書」に基づいてデータの取扱いの各段階において品質管理を実施する。また EDC システムの構築、CRF、データの点検などのデータ固定までの手順について、「データマネジメント計画書」等に基づき実施する。データマネジメント業務が終了した際は、「データマネジメント報告書」を作成する。

10.1.8.4. 監査

監査担当者は、本試験の実施、データ作成、文書化 (記録化) 及び報告が、GCP、治験実施計画書、標準業務手順書及び関連する法規等を遵守して実施されていることを、通常のモニタリング及び治験の品

質管理業務とは独立・分離して評価する。監査担当者は、本試験の「監査計画書」及び「監査の実施に関する手順書」に従い、品質保証活動の一環として、第三者の立場から監査を実施する。

10.1.8.5. 治験調整医師

治験調整医師は本試験データの品質に責任を負うため、本試験の品質管理基準を設定の上、品質マネジメントシステムを履行し、Risk-based Approach に基づいて品質を担保する。

10.1.9. 原データの特定

- 1) 原資料は、被験者が実際に存在すること、及び収集されたデータが完全であることを示す証拠である。原資料は、治験責任医師が所属する実施医療機関で保管される。
- 2) 原資料に基づき CRF に記録されたデータは、原資料と一致しなければならない。そうでない場合は不整合についての説明が記載されなければならない。必要に応じて治験責任医師又は治験分担医師は過去の診療記録の取り寄せ、又は提供を依頼しなければならない。また、最新の診療記録が閲覧可能でなければならない。
- 3) データの根拠となる原資料を以下に示す。実施医療機関において原資料を特定するリストを作成すること。
 - ✓ 被験者の同意及び被験者への情報提供に関する記録（被験者署名済同意書、診療情報提供書等）
 - ✓ 診療録、カルテシール又はワークシート（本試験用に作成され診療録に添付された書類）、看護記録、症例登録に関する文書、本試験で規定された評価・検査・観察記録（検査データ、フィルム、検査伝票）等、CRF 作成のもととなった記録
 - ✓ 本試験で実施した治療に関する記録（手術記録等）

10.1.10. 費用と利益相反

10.1.10.1. 資金源及び利益相反

本試験は、国立研究開発法人 日本研究開発機構からの研究費を用いて実施する。治験調整医師、治験責任医師、治験分担医師等の本治験に関わる者の利益相反は、実施医療機関の規定に従い適切に管理する。利益相反の状況については、被験者に対しても説明文書に記載し開示する。

10.1.10.2. 治験に関する費用

治験期間中の診療・手術・検査・検査のための入院に係る費用は保険診療の対象となる。治験薬は治験薬提供者より無償で提供され、被験者の負担はない。

10.1.10.3. 負担軽減費の支払い

各実施施設の規定に従い、被験者へ負担軽減費を支払う。

10.1.11. 試験及び実施医療機関における試験の開始及び終了

10.1.11.1. 試験の開始

最初の実施医療機関への治験薬の初回搬入日を試験開始日とする。

10.1.11.2. 実施医療機関における試験の終了

すべての被験者において、本治験実施計画書で規定された観察・検査・調査が終了したのち、治験責任医師は、実施医療機関の長に治験が終了した旨及び治験結果の概要を文書で報告する。実施医療機関の長は治験審査委員会に対して、本治験の終了を速やかに文書で通知するとともに、治験責任医師から提出された報告書に基づき、本治験結果の概要を報告する。

10.1.11.3. 試験の中止

治験調整医師は、以下の場合に本試験全体を中止する。

- 1) 治験薬の品質、有効性又は安全性に関する事項などにより、治験調整医師が試験の継続を困難と判断した場合。
- 2) 1)の情報に基づき、実施医療機関の長が中止を指示した場合。
- 3) その他、治験調整医師が本治験の継続すべきでないと判断した場合

治験調整医師及び治験責任医師は、上記の中止基準に該当する事項が発現した場合、直ちに試験の中止等につき協議する。試験の中止が決定された場合、治験調整医師は直ちに治験関係者に報告する。治験責任医師は速やかに被験者に中止及びその理由を伝え、被験者の安全性を確保する。治験責任医師は実施医療機関の長、治験審査委員会及び所属する医療機関の関連部門にその旨を文書で報告し、当該医療機関に定められた手続きに従う。

10.1.12. 公開に関する方針

本試験の情報は、臨床研究等提出・公開システム (jRCT) への登録を通じて公開する。本試験の結果は筑前大学に帰属する。学会発表、論文報告等による結果の公表にあたっては、治験調整医師の承諾を得る必要がある。また、製造販売承認申請等の目的で製薬会社等に提供する可能性がある。

10.1.13. データの二次利用

本試験で収集したデータは、国内外の規制当局への承認申請資料、作用機序の解明研究等のために利用する可能性がある。被験者への説明文書には、本試験への参加に加えて、将来のデータ二次利用についても記載し説明する。本試験への同意が得られた場合には、データの二次利用に関しても同意がえられたものとみなす。

11. 付録2

11.1. 有害事象及び重篤な有害事象の定義、重症度及び因果関係

11.1.1. 有害事象の定義の詳細及び説明

<有害事象の定義>

有害事象 (adverse event, AE) とは、治験使用薬の使用と時間的に関連のある、被験者に生じたあらゆる好ましくない及び意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む) をいい、治験使用薬との因果関係の有無は問わない。

<有害事象とみなす例>

- ✓ 臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学検査、尿検査) 又はその他の安全性評価項目の異常 (ベースライン値からの悪化を含む) は、以下に例示するような、治験責任医師又は試験分担医師が医学的及び科学的判断に基づいて臨床的に重要 (すなわち基礎疾患の進行とは関連しない又は被験者の状態が予測を超えて悪化) と判断した場合。
 - ・ 症状を伴う場合
 - ・ 追加検査が必要な場合、又は内科的・外科的治療が必要な場合
 - ・ 試験中止、もしくは臨床的に意味のある併用薬又はその他の治療を追加した場合
- ✓ 試験開始前より存在した慢性的又は断続的な症状の増悪 (症状の頻度の増加及び/又は重症度の悪化を含む)。
- ✓ 治験使用薬投与開始後に新たに特定又は診断された症状 (治験開始前に既に存在していた可能性があっても、治験使用薬投与後に特定又は診断された場合は有害事象に含める)。
- ✓ 薬物-薬物相互作用が疑われる徴候、症状、又は後遺症。
- ✓ 治験使用薬又は併用薬の過量投与が疑われる徴候、症状、又は後遺症。過量投与自体は有害事象又は重篤な有害事象として報告しない。ただし、自殺/自傷を意図した故意の過量投与は後遺症の有無にかかわらず報告する。

<有害事象とみなさない例>

- ✓ 基礎疾患に関連する臨床検査値異常又は他の安全性評価項目の変動。ただし、被験者の状態が予測可能な範囲を超えて臨床的により重度であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合を除く。
- ✓ 治験の対象となる疾患について、病勢の進行及び新病変の出現そのものについては有害事象としない。ただし、原疾患に随伴する症状の悪化は有害事象として扱う。
- ✓ 予定された内科的又は外科的処置 (例: 内視鏡検査等)。
- ✓ 好ましくない医療上のできごとが発現していない場合 (社会的及び/又は便宜的入院等)。
- ✓ 治験開始前より存在が確認又は特定された疾患や状態の変動が、予測される日々の変動の範囲内であるもの、又は悪化していないもの。
- ✓ 「有効性の欠如」又は「期待された薬理学的作用の欠如」自体は、AEとして報告しない。これ

らの例は、有効性評価に記載する。

11.1.2. 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象 (Serious adverse event, SAE) とは、投与量にかかわらず、以下に該当するあらゆる好ましくない医療上のできごとをいう。

a. 死に至るもの

b. 生命を脅かすもの

「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に被験者が死に至る危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。

c. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの

- ・一般に入院とは被験者が、診察室又は外来では実施することが適切でない観察及び／又は治療を受けるために病院又は救急治療室に (通常一晩以上) 滞在することをいう。入院中に発現した合併症は有害事象とみなし、合併症のために入院期間が延長される、もしくは合併症が他の SAE の定義に該当する場合は SAE とする。
- ・治験開始時から悪化していない合併症に対する処置のための入院、治験使用薬投与のための入院、検査のための入院、遠隔地から受診する被験者の負担軽減のための入院は SAE とみなさない。

d. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

- ・被験者の通常の生活機能を著しく損なう場合をいう。
- ・合併症を伴わない頭痛、悪心、嘔吐、下痢、インフルエンザ、怪我 (例: 足首の捻挫) 等の医学的には比較的重要ではない事象は含まれない。

e. 先天異常・出生異常を来すもの

f. その他の医学的に重要な状態:

- ・直ちに生命を脅かす又は死亡に至る又は入院するというものではないが、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように内科的又は外科的治療を必要とするような重大な事象の場合には、SAE としての報告を必要とするか否かを医学的及び科学的根拠に基づいて治験責任医師又は治験分担医師が判断する。この例としては、浸潤性又は悪性の癌、救急治療室又は自宅で集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣、入院に至らない血液疾患又は痙攣などが挙げられる。

11.1.3. 有害事象及び重篤な有害事象の記録と追跡

<有害事象及び重篤な有害事象の記録>

治験実施医療機関の治験責任医師又は治験分担医師は、試験期間中の AE/SAE 発現について、当該事象に関連するすべての記録 (例: 病院での経過記録、臨床検査記録、診断報告書) を評価する責任を負う。治験責任医師又は治験分担医師は、AE/SAE に関する下記情報を原資料に記録する。

【項目】

- ・有害事象名 ・発現日 ・重症度分類 (軽度/中等度/重度) ・重篤度分類 (重篤/非重篤)
- ・因果関係 (因果関係なし/因果関係あり)
- ・転帰 (回復/軽快/未回復 (不変) /回復したが後遺症あり/死亡/不明)
- ・転帰日 ・処置 (治療の有無とその内容)

治験責任医師又は治験分担医師は、徴候、症状及び/又は他の臨床上の情報に基づいて、その事象の診断名を特定するよう努める。可能な場合は、(個々の徴候/症状ではなく) 診断名を AE/SAE として記録する。

<重症度の評価>

治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象の程度について以下に従って分類する。

- 軽度： 不快感は認められるが、日常生活に支障をきたさない
- 中等度：日常生活に何らかの支障をきたす
- 重度： 日常生活を営む又は仕事することができない

<因果関係の評価>

治験責任医師又は治験分担医師は、治験使用薬と各 AE/SAE との因果関係を評価し、臨床的に因果関係「あり」「なし」を判定する。

因果関係の判定は、以下に従って行う。

- ✓ 因果関係なし
事象が治験使用薬と因果関係がないことについて、合併症・既往歴や併用薬、治験使用薬の薬理学的性質、手術等の既知の原因により、明らかに事象が説明できること
- ✓ 因果関係あり (以下の3点をすべて満たす場合)
 - i. 事象の発現時期と治験使用薬投与時期との時間関係が合理的に説明できること
 - ii. 本治験使用薬及びこれまで知られている類似薬の薬理作用、物理的性質、投与方法等から生じるかもしれないこと、もしくは治験責任医師又は治験分担医師が因果関係を認めること
 - iii. 被験者の合併症や既往症、又は併用薬・併用療法等の影響は考えられないこと

因果関係の評価に関して、治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬概要書、添付文書及びインタビューフォームを参照する。状況によっては SAE が発現した時点で、治験調整医師への初回報告に含める情報を治験責任医師が十分に入手していない場合がある。その場合でも、治験責任医師は SAE データを治験調整医師へ初回報告として送付する前に、各事象の因果関係の評価を行う。治験責任医師又は治験分担医師は、追加情報に照らして因果関係の見解を変え、それに応じて因果関係の評価結果を訂正して SAE の追跡報告書を作成してもよい。

<転帰>

有害事象の転帰は、以下のいずれかの区分とする。

- 1) 回復：有害事象が消失し、被験者が発現前の状態に回復した

- 2) 軽快：有害事象がほぼ消失し、被験者が有害事象発現前に近い状態に戻った
- 3) 未回復：有害事象が消失せず、被験者が有害事象発現時と同様の状態にある（不変）
- 4) 回復したが後遺症あり：有害事象は消失したが、被験者に後遺症がある
- 5) 死亡：被験者が死亡した（因果関係は問わない）
- 6) 不明：情報がなく、転帰が不明

<有害事象及び重篤な有害事象の追跡調査>

治験責任医師又は治験分担医師は、医学的に必要と判断された場合又は治験調整医師からの要請がある場合、AE 又は SAE の内容及び／又は因果関係をできる限り解明するために、追加検査及び／又は評価を実施又は依頼する義務を負う。この追加検査には、他の医療専門家との相談も含む。

治験責任医師又は治験分担医師は、追跡調査に関する情報を記録する。正常あるいは治験使用薬投与前のレベルに回復しない場合でも、追跡調査の結果から、治験責任医師又は治験分担医師が当該被験者の追跡調査について必要ないと判断し、その理由が被験者保護の立場から妥当と判断する場合には追跡調査を終了することができる。

11.1.4. 重篤な有害事象の報告

本治験において SAE が発現した場合、治験責任医師又は治験分担医師は、本治験の「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従い、SAE を実施医療機関の長、治験調整医師及び安全性情報管理担当に直ちに報告する。治験調整医師は、直ちに当該報告について他の実施医療機関の治験責任医師に報告する。治験責任医師は、追跡調査が必要な重篤な有害事象について、追跡調査で得られた情報も速やかに実施医療機関の長、治験調整医師及び安全性情報管理担当に報告する。治験調整医師は、当該報告についても、他の実施医療機関の治験責任医師に報告しなければならない。

<重篤な有害事象の連絡先>

- 治験調整医師
- 筑前大学病院 ARO 次世代医療センター 安全性情報管理ユニット
E-mail：-----（平日・夜間・休日）
TEL：092-642----- FAX：092-642-----（平日 8:30～17:00）

治験調整医師は、当該重篤な有害事象について、7日報告又は15日報告（医薬品医療器等法施行規則第273条第1項第1号及び2号）に該当するかを治験責任医師と協議し、判断する。報告が必要と判断した場合、治験調整医師は「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従って独立行政法人医薬品医療機器総合機構への報告を行う。治験調整医師は、医薬品医療機器総合機構に報告した有害事象について、全ての治験責任医師に速やかに報告する。また、治験責任医師はその内容を実施医療機関の長へ報告する。

治験責任医師は、治験の継続の適否に関する治験審査委員会の意見に基づく実施医療機関の長による治験実施計画書の変更などに関する指示を受けた場合は、その指示に従う。

11.1.5. 安全性情報の収集

治験調整医師は、自ら治験使用薬の品質、有効性及び安全性に関する情報を収集する。収集した情報は「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従い、必要な対応を行う。

12. 付録 3

12.1. 避妊等のガイダンス

12.1.1. 妊娠可能な女性の定義

以下に該当する者は妊娠可能とみなされる：

1. 初潮をむかえている
 2. 不妊手術を受けたことがなく、閉経後状態に達していない
- ✓ 閉経後状態とは、他の医学的理由がなく、12 か月以上無月経であると定義される。
 - ✓ 卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone, FSH) の値は、ホルモン避妊薬やホルモン補充療法 (hormone replacement therapy, HRT) を行っていない場合の閉経後の確認に使用できる。無月経期間が 12 か月間未満の場合は、2 回以上の FSH 測定による確認が望ましい。
 - ✓ HRT を受けており、閉経状態が疑わしい場合は、試験期間中 HRT を継続することを希望する場合、非エストロゲンホルモン性の効果の高い避妊法のいずれかを使用することが求められる。そうでない場合は、試験登録前に閉経後の状態を確認するために HRT を中止しなければならない。
 - ✓ 不妊手術には、子宮摘出術、両側卵管切除術、両側卵巣摘出術が含まれる。医学的原因 (例えば、ミューラー形成不全、アンドロゲン不感症、生殖腺形成不全) による永久不妊症患者については、治験責任医師が試験参加を決定する。

12.1.2. 避妊ガイダンス

妊娠可能な女性被験者は、以下に従って禁欲（異性交渉を控える）を続けるか避妊法を使用することに同意し、かつ卵子提供を控えることに同意すること。

妊娠可能な女性被験者では、治験薬の投与期間中及び最終投与から 3 か月後まで、禁欲（異性交渉を控える）を続けるか、年間避妊失敗率 1% 未満の避妊法を使用すること。同期間は卵子の提供を控えなければならない。年間避妊失敗率 1% 未満の避妊法の例としては、両側卵管結紮、男性不妊手術、排卵を抑制するホルモン避妊薬、ホルモン剤付加子宮内避妊具、銅付加子宮内避妊具などがある。周期的禁欲法（カレンダー法、排卵法、症候体温法、排卵後法）や膣外射精は避妊法として許容されない。

妊娠可能な女性パートナーをもつ男性被験者は、治験薬の投与期間中及び最終投与から 3 か月まで、禁欲を続けるか、失敗率が年 1% 未満となるようにコンドームと別の避妊法を併用すること。同期間は精子の提供を控えなければならない。妊娠中のパートナーをもつ男性は、胎児への曝露を避けるため、投与期間中及び妊娠期間中は禁欲を続けるかコンドームを使用すること。周期的禁欲法（カレンダー法、排卵法、症候体温法、排卵後法）や膣外射精は避妊法として許容されない。

13. 付録 4

13.1. 記録類の保存

13.1.1. 実施医療機関

実施医療機関の長により指名された記録保管責任者は、GCP で定められた必須文書（写し・記録類を含む）を、実施医療機関が定めた所定の場所に保存する。

資料の保存期間は以下のいずれか遅い日までとする。ただし、治験責任医師が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協議する。また、治験責任医師は、当該資料について保存の必要がなくなった場合には、その旨を実施医療機関の長に通知する。

- ✓ 製造販売の承認を受ける日（開発中止又は本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日から 3 年が経過した日）
- ✓ 本治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

保存期間終了後に廃棄する場合には、事前に治験調整医師の承認を得るものとする。移転その他の理由により保管場所を移動させる場合には、保存期間中に紛失又は廃棄されないよう適切な措置を施す。なお必要に応じて当該医療機関の長又は記録保管責任者の責任のもとに移動に伴う記録を残す。

13.1.2. 治験審査委員会

治験審査委員会の設置者は、GCP で定められた治験審査委員会で保存すべき資料を保存する。

資料の保存期間は以下のいずれか遅い日までとする。ただし、治験責任医師が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協議する。

- ✓ 治験薬提供者又はその開発を継続している提携先が製造販売の承認を受ける日（開発中止又は本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日から 3 年が経過した日）
- ✓ 本治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

治験責任医師は当該資料について、保存の必要がなくなった場合にはその旨を当該治験審査委員会の設置者に通知する。

13.1.3. 自ら治験を実施する者及び治験調整医師

自ら治験を実施する者及び治験調整医師は、GCP で定められたもののうち、自ら治験を実施する者が保存すべき資料を保存する。資料の保存場所及び期間については当該治験に係る「記録の保存に関する手順書」に従う。治験調整医師は、当該資料について保存の必要がなくなった場合には、その旨を自ら治験を実施する者（治験責任医師）に通知する。

13.1.4. その他の機関での記録の保存

本治験に係る開発業務受託機関、治験施設支援機関、検査機関及びパートナー医療機関は、契約書及び契約書に定めた保存すべき文書を、以下のいずれか遅い日までの間保存する。

- ✓ 当該治験に係る医薬品の承認日
- ✓ 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

14. 付録 5

試験実施計画書の改訂履歴

版	改訂日	改訂理由

15. 参考文献