

大塚製薬株式会社

治験薬

OPB-171775

治験実施計画書 改訂版

進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者を対象とした OPB-171775 の忍容性及び安全性を評価する  
非盲検，非対照，用量漸増，第 I 相試験

(進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者を対象とした OPB-171775 の第 I 相試験)

治験実施計画書番号：320-102-00001

CONFIDENTIAL -PROPRIETARY INFORMATION- 機密情報

開発のフェーズ： I

治験依頼者： 大塚製薬株式会社

緊急報告事象連絡先： PV 部 PV オペレーション室

メールアドレス： 

改訂 2 承認日： 2020 年 10 月 27 日

改訂 1 承認日： 2020 年 9 月 1 日

初版承認日： 2020 年 7 月 30 日

## 目次

目次	2
表目次	9
図目次	10
1 治験実施計画書の要約	11
1.1 概要	11
1.2 治験の概略図	18
1.2.1 治験全体のデザイン	18
1.2.2 各パートの治験スケジュール	18
1.3 評価スケジュール	20
2 緒言	32
2.1 治験実施の妥当性	32
2.2 背景	32
2.2.1 薬効薬理	33
2.2.2 安全性薬理	33
2.2.3 吸収, 分布, 代謝及び排泄	34
2.2.3.1 吸収	34
2.2.3.2 分布	34
2.2.3.3 代謝	35
2.2.3.4 排泄	35
2.2.4 毒性試験	35
2.2.4.1 反復経口投与毒性試験	35
2.3 既知及び潜在的なリスクとベネフィット	36
2.3.1 心血管系に対する影響	36
2.3.2 胃腸管系に対する影響	36
3 目的及び評価項目	37
4 治験デザイン	39
4.1 治験の種類及びデザイン	39
4.1.1 増量計画	39
4.1.2 DLT の定義	40
4.2 治験デザインの科学的妥当性	41

4.3	用法及び用量の設定根拠	42
4.3.1	用量の設定根拠	42
4.3.2	用法の設定根拠	42
4.3.3	投与期間の設定根拠	43
4.4	治験終了の定義	43
5	治験対象集団	43
5.1	被験者識別番号の発番	43
5.2	適格性の基準	43
5.2.1	選択基準	43
5.2.2	除外基準	45
5.3	ライフスタイルの制限	46
5.3.1	食事の制限	46
5.3.2	カフェイン、アルコール及びタバコ	47
5.3.3	活動	47
5.4	スクリーンフェイラー	47
6	治療	47
6.1	治験薬の投与	47
6.1.1	用法・用量及び投与期間	48
6.1.2	休薬基準、休薬後の投与再開（DLT 又は DLT 相当の副作用）、休薬後の投与再開（サイクル 2 以降における DLT 又は DLT 相当の副作用以外）、次サイクル移行基準	48
6.1.2.1	休薬基準	48
6.1.2.2	休薬後の投与再開（DLT 又は DLT 相当の副作用）	49
6.1.2.3	休薬後の投与再開（サイクル 2 以降における DLT 又は DLT 相当の副作用以外）	49
6.1.2.4	次サイクル移行基準	49
6.1.3	医療機器	50
6.2	治験薬の管理	50
6.2.1	包装及び表示	50
6.2.2	保管	50
6.2.3	管理責任	50
6.2.4	返却及び廃棄	50

6.2.5	治験薬の品質に関する苦情の報告	50
6.2.5.1	治験薬の品質に関する苦情の発見と報告	51
6.2.5.2	治験薬の品質に関する苦情の報告時に必要な情報	51
6.2.5.3	治験薬の品質に関する苦情があった場合の返却方法	51
6.2.5.4	評価	51
6.3	偏りを最小限にする, 又は避けるための方法	51
6.4	被験者が遵守すべき事項	52
6.5	併用薬及び併用療法	52
6.5.1	併用禁止薬及び併用禁止療法	52
6.5.2	併用可能薬及び併用可能療法	52
6.5.3	レスキュー薬	52
6.6	治験終了後の介入	52
7	中止基準とその手順	53
7.1	治験全体又は投与の中止	53
7.2	個々の治験実施医療機関での中止	53
7.3	個々の被験者の中止	53
7.3.1	投与の中断	53
7.3.2	投与の中止	53
7.3.3	投与中断又は中止理由の記載	53
7.3.4	同意の撤回	54
7.3.5	治験への継続参加を促す手順	55
7.3.6	治験の中止 (フォローアップ手順の中止)	55
7.4	追跡不能の定義	55
8	治験方法	56
8.1	有効性評価	56
8.1.1	効果判定	56
8.1.1.1	測定可能病変の定義	56
8.1.1.2	測定不能病変の定義	56
8.1.1.3	病変の測定, 評価	57
8.1.1.4	総合評価の判定	59
8.1.2	生存の転帰及び後治療	60
8.1.3	中止時検査以降の進行 (PD) の確認	60

8.2	薬物動態評価	60
8.2.1	薬物動態評価用血液/血漿検体	60
8.3	薬力学評価	61
8.4	ファーマコゲノミクス評価	61
8.5	バイオマーカー評価	61
8.6	将来の生物検体研究用の検体	61
8.6.1	将来の生物検体研究の範囲	62
8.6.2	将来の生物検体研究用の検体に関する手順の要約	62
8.6.3	将来の生物検体研究用の検体の保存	62
8.6.4	ゲノム・遺伝子解析及びバイオマーカー探索	63
8.6.5	将来の生物検体研究への同意の取得と撤回	63
8.6.6	ゲノム・遺伝子解析及びバイオマーカー探索結果の被験者への開示	63
8.7	安全性評価	63
8.7.1	臨床検査	64
8.7.2	身体所見	64
8.7.3	バイタルサイン	64
8.7.4	12誘導心電図検査（治験実施医療機関）	64
8.7.5	12誘導心電図検査（中央心電図解析機関）	64
8.7.6	自殺傾向のモニタリング	65
8.7.7	その他の安全性評価項目	65
8.7.7.1	体重	65
8.7.7.2	Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） Performance Status（PS）	65
8.7.7.3	モニター心電図	66
8.7.7.4	心臓超音波	66
8.7.7.5	胸部X線検査	66
8.7.7.6	経皮的動脈血酸素飽和度（SpO <sub>2</sub> ）	66
8.8	有害事象	66
8.8.1	定義	66
8.8.2	有害事象の収集及び報告	68
8.8.3	緊急報告事象（IRE）	69
8.8.4	医療機器のインシデント（機器不良を含む）	69

8.8.5	特に注目すべき有害事象	69
8.8.6	重篤な肝毒性の可能性	69
8.8.7	盲検解除の手順	69
8.8.8	有害事象のフォローアップ	69
8.8.8.1	非重篤な有害事象のフォローアップ	69
8.8.8.2	緊急報告事象（IRE）のフォローアップ	70
8.8.8.3	治験薬投与終了日の 28 日後以降に発現した緊急報告事象（IRE）のフォローアップと報告	70
8.9	過量投与の処置	70
8.10	被験者による評価の記録	70
8.11	その他の評価	71
8.12	効果安全性評価委員会	71
9	統計学的考察	71
9.1	必要な被験者数	71
9.2	解析対象集団	71
9.2.1	安全性解析対象集団	71
9.2.2	DLT 解析対象集団	71
9.2.3	有効性解析対象集団	71
9.2.4	薬物動態解析対象集団	71
9.3	主要評価項目の解析における欠測値の扱い	71
9.4	統計解析	72
9.4.1	DLT の解析	72
9.4.2	有効性の解析	72
9.4.2.1	奏効割合	72
9.4.2.2	病勢制御割合	72
9.4.2.3	無増悪生存期間	72
9.4.2.4	全生存期間	72
9.4.2.5	検定あたりの第 1 種の過誤の制御	72
9.4.2.6	その他の有効性評価項目の解析	72
9.4.3	安全性の解析	73
9.4.3.1	有害事象	73
9.4.3.2	臨床検査	73

9.4.3.3	身体所見及びバイタルサイン	73
9.4.3.4	12 誘導心電図検査（施設評価）	73
9.4.3.5	その他の安全性データ	74
9.4.4	その他の解析	74
9.4.4.1	人口統計学的及びほかの基準値の特性に関する解析	74
9.4.4.2	薬物動態の解析	74
9.4.4.3	薬力学の解析	75
9.4.4.4	薬物動態・薬力学解析	75
9.4.4.5	ファーマコゲノミクス解析	75
<div style="background-color: black; height: 20px; width: 100%;"></div>		
9.5	中間解析及びアダプティブデザイン	75
9.5.1	データモニタリング委員会	75
10	参考資料及び運営上の留意事項	76
10.1	付録 1：規制上、倫理上及び治験上の監督に関する留意事項	76
10.1.1	倫理及び責任	76
10.1.2	同意	76
10.1.3	機密保持	77
10.1.4	品質管理及び品質保証	77
10.1.4.1	モニタリング	77
10.1.4.2	監査	77
10.1.5	治験実施計画書からの逸脱	78
10.1.6	記録管理	78
10.1.6.1	原資料	78
10.1.6.2	データ収集	78
10.1.6.3	治験実施医療機関でのファイル管理	79
10.1.6.4	治験実施医療機関での記録保存	79
10.1.6.5	出版及び著作の要件	79
10.2	付録 2：臨床検査	81
10.3	付録 3：避妊の指導及び妊娠に関する情報の収集	82
10.4	付録 4：略号	84
10.5	付録 5：治験実施計画書の改訂	87
10.5.1	治験実施計画書の改訂又は事務的事項の変更	87

10.5.1.1	治験実施計画書改訂 1 .....	87
10.5.1.2	治験実施計画書改訂 2 .....	93
11	参考文献 .....	95

## 表目次

表 1.1-1	薬物動態検討パートの目的及び評価項目 .....	11
表 1.1-2	用量漸増パートの目的及び評価項目 .....	12
表 1.1-3	拡大パートの目的及び評価項目 .....	12
表 1.3-1	評価スケジュール（薬物動態検討パート） .....	20
表 1.3-2	評価スケジュール（用量漸増パート） .....	23
表 1.3-3	評価スケジュール（拡大パート） .....	26
表 1.3-4	12 誘導心電図検査スケジュール（中央心電図解析機関）：薬物 動態検討パート .....	28
表 1.3-5	12 誘導心電図検査スケジュール（中央心電図解析機関）：用量 漸増パート（QD レジメンの場合） .....	28
表 1.3-6	12 誘導心電図検査スケジュール（中央心電図解析機関）：用量 漸増パート（BID レジメンの場合） .....	29
表 1.3-7	薬物動態評価用採血スケジュール：薬物動態検討パート .....	30
表 1.3-8	薬物動態評価用採血スケジュール：用量漸増パート（QD レジメ ンの場合） .....	30
表 1.3-9	薬物動態評価用採血スケジュール：用量漸増パート（BID レジメ ンの場合） .....	31
表 3-1	薬物動態検討パートの目的及び評価項目 .....	37
表 3-2	用量漸増パートの目的及び評価項目 .....	38
表 3-3	拡大パートの目的及び評価項目 .....	38
表 4.1.1-1	薬物動態検討パート及び用量漸増パートでの増量計画 .....	40
表 8.1.1.3.1-1	標的病変の効果判定規準 .....	58
表 8.1.1.3.2-1	非標的病変の効果判定規準 .....	58
表 8.1.1.4-1	標的病変（非標的病変の有無にかかわらず）を有する場合の総合 効果 .....	59
表 8.1.1.4-2	非標的病変のみを有する場合の総合効果 .....	59
表 8.1.1.4.1-1	最良総合効果 .....	60
表 8.7.7.2-1	ECOG PS .....	65
表 10.2-1	臨床検査項目 .....	81

## 図目次

図 1.2.1-1	治験デザインの概略図.....	18
図 1.2.2-1	治験スケジュール（薬物動態検討パート）.....	18
図 1.2.2-2	治験スケジュール（用量漸増パート）.....	19
図 1.2.2-3	治験スケジュール（拡大パート）.....	19

## 1 治験実施計画書の要約

### 1.1 概要

治験依頼者：

大塚製薬株式会社

被験薬名：

OPB-171775

治験実施計画書番号：

320-102-00001

標題：

進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者を対象とした OPB-171775 の忍容性及び安全性を評価する非盲検，非対照，用量漸増，第 I 相試験

一般向け簡略標題：

進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者を対象とした OPB-171775 の第 I 相試験

開発のフェーズ/治験の種類：

第 I 相/臨床薬理試験

対象疾患：

進行又は転移性の悪性固形腫瘍

目的及び評価項目：

本治験は進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者に OPB-171775 を経口投与した際の忍容性及び安全性を評価することを目的としている。薬物動態検討パート，用量漸増パート及び拡大パートそれぞれの目的及び評価項目を表 1.1-1，表 1.1-2 及び表 1.1-3 に示す。

表 1.1-1 薬物動態検討パートの目的及び評価項目

目的	評価項目
主目的： 進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者に OPB-171775 を経口投与した際の初回投与量における忍容性の検討	主要評価項目： 用量制限毒性（DLT）
副次的目的： <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性を評価する。</li> <li>有効性を評価する。</li> <li>OPB-171775 及びその代謝物の薬物動態を検討する。</li> </ul>	副次評価項目： <b>安全性</b> - 有害事象の発現割合（CTCAE version 5.0），臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，血液凝固系検査），バイタルサイン（血圧，脈拍，体温），体重，一般状態（ECOG PS），12 誘導心電図，心臓超音波 <b>有効性</b> - 奏効割合，病勢制御割合，無増悪生存期間，全生存期間 <b>薬物動態</b> - OPB-171775 及びその代謝物の血漿中濃度，血漿中薬物動態パラメータ <sup>a</sup>

CTCAE : 有害事象共通用語規準, ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group, PS : Performance status, PDE : ホス  
ホジェステラーゼ, SLFN : Schlafen

- <sup>a</sup> 単回投与期 :  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $AUC_t$ ,  $AUC_{\infty}$ ,  $t_{1/2,z}$ ,  $CL/F$ ,  $CL/F/BW$ ,  $t_{last}$ ,  $\lambda_z$ ,  $AUC_{\%Extrap}$ ,  $AUC_t$  Ratio,  $AUC_{\infty}$  Ratio,  $C_{max}/D$   
 反復投与期 :  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $AUC_{24h}$ ,  $t_{1/2,z}$ ,  $CL/F$ ,  $CL/F/BW$ ,  $t_{last}$ ,  $\lambda_z$ ,  $AUC_{24h}$  Ratio,  $LI$ ,  $Rac(C_{max})$ ,  $Rac(AUC_{24h})$ ,  $Rac(C_{trough})$ ,  $C_{max}/D$ ,  $AUC_{24h}/D$   
 ただし,  $C_{max}/D$ ,  $AUC_{24h}/D$ は用量漸増パートが1日1回投与の場合のみ算出する。 $CL/F$ ,  $CL/F/BW$ は OPB-171775  
 のみ算出する。

表 1.1-2 用量漸増パートの目的及び評価項目

目的	評価項目
主目的 : 進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者に OPB-171775 を経口投与した際の用量制限毒性 (DLT) の発現割合に基づく最大耐用量 (MTD) の推定と推奨用量の決定	主要評価項目 : 用量制限毒性 (DLT)
副次的目的 : <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性を評価する。</li> <li>有効性を評価する。</li> <li>OPB-171775 及びその代謝物の薬物動態を検討する。</li> </ul>	副次評価項目 : 安全性 - 有害事象の発現割合 (CTCAE version 5.0), 臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査, 血液凝固系検査), バイタルサイン (血圧, 脈拍, 体温), 体重, 一般状態 (ECOG PS), 12 誘導心電図, 心臓超音波 有効性 - 奏効割合, 病勢制御割合, 無増悪生存期間, 全生存期間 薬物動態 - OPB-171775 及びその代謝物の血漿中濃度, 血漿中薬物動態パラメータ <sup>a</sup> , 並びに OPB-171775 の用量比例性 <sup>b</sup>

CTCAE : 有害事象共通用語規準, ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group, PS : Performance status, PDE : ホス  
ホジェステラーゼ, SLFN : Schlafen

- <sup>a</sup>  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $AUC_{xh}$ ,  $t_{1/2,z}$ ,  $CL/F$ ,  $CL/F/BW$ ,  $t_{last}$ ,  $\lambda_z$ ,  $AUC_{xh}$  Ratio,  $Rac(C_{max})$ ,  $Rac(AUC_{xh})$ ,  $Rac(C_{trough})$ ,  $C_{max}/D$ ,  $AUC_{xh}/D$   
 ただし, 薬物動態検討パートの結果に基づき変更する可能性がある。用量漸増パートが1日1回投与の場合は  $x=24$ , 用量漸増パートが1日2回投与の場合  $x=12$  とする。 $CL/F$ ,  $CL/F/BW$ は OPB-171775 のみ算出する。  
<sup>b</sup> 用量漸増パートの投与方法として1日1回投与する QD レジメンが選択された場合には, 薬物動態検討パートの結果を含める。

表 1.1-3 拡大パートの目的及び評価項目

目的	評価項目
主目的 : 進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者に OPB-171775 を経口投与した際の推奨用量投与時の安全性検討	主要評価項目 : 安全性 - 有害事象発現割合 (CTCAE version 5.0), 臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査, 血液凝固系検査), バイタルサイン (血圧, 脈拍, 体温), 体重, 一般状態 (ECOG PS), 12 誘導心電図, 心臓超音波

目的	評価項目
副次的目的： <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性を評価する。</li> <li>OPB-171775 及びその代謝物の薬物動態を検討する。</li> </ul>	副次評価項目： 有効性 - 奏効割合，病勢制御割合，無増悪生存期間，全生存期間 薬物動態 - OPB-171775 及びその代謝物の血漿中濃度，血漿中薬物動態パラメータ <sup>a</sup>

CTCAE：有害事象共通用語規準， ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group， PS：Performance status

<sup>a</sup> 詳細は薬物動態検討パートの結果に基づき決定する。

#### 治験デザイン：

非盲検，非対照，用量漸増試験

#### 治験対象集団：

20歳以上で，進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者，最大116例（薬物動態検討パート：最大6例，用量漸増パート：最大30例，拡大パート：最大80例）

#### 選択基準及び除外基準：

##### 選択基準：

被験者は，「1.3 評価スケジュール」のスクリーニング時に，以下の選択基準を満たしていること。

- 1) 組織学的又は細胞学的に確認された固形がん患者。
- 2) 適切な治療選択肢がない患者。
- 3) 拡大パートのみ：同意取得前3年以内の保存検体又は生検検体において，腫瘍部でホスホジエステラーゼ（PDE）3A/Schlafen（SLFN）12を共発現していることが確認された患者。
- 4) 治験内容を理解し，本人の自由意思による同意を文書で得られた患者。
- 5) 同意取得時点で20歳以上の患者。
- 6) 治験薬の経口投与が可能であり，服薬管理ができる患者。
- 7) スクリーニング時の臨床検査により十分な臓器機能を有することが確認された患者。

##### 【造血機能】

好中球数：1,500/ $\mu$ L以上

血小板数：100,000/ $\mu$ L以上

ヘモグロビン量：9 g/dL以上

[採血前14日以内に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤の投与及び輸血を行っていないこと]

##### 【腎機能】

血清クレアチニン値：基準値上限の1.5倍以下，又は

クレアチニークリアランス：50 mL/min以上（施設で標準的に用いられている計算式による）

##### 【肝機能】

総ビリルビン値：基準値上限の2.5倍以下

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値：基準値上限の2.5倍以下（肝転移を有する場合は5倍以下）

- 8) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の performance status（PS）スコアが0又は1の

患者。

- 9) 少なくとも3ヵ月の生存が期待できる患者。
- 10) 性的活動を行っている男性，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及び治験薬の最終投与から3ヵ月間2種類の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意する患者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち日本で承認又は認証されている2種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，子宮内避妊器具，経口避妊薬，コンドーム（いずれも日本で承認又は認証されている方法）。
- 11) 拡大パートのみ：登録前28日以内の画像診断により，固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（New Guidelines to Evaluate the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）version 1.1 で定義されている測定可能病変を有する患者。
- 12) 基本調律が洞調律で，安静時の心拍数が50～100回/分の患者

除外基準：

「1.3 評価スケジュール」のスクリーニング時に，以下の除外基準のいずれかに抵触する被験者は除外する。

- 1) 以下のいずれかの心血管系のリスクを有する患者。
  - a) 心筋梗塞を有している，又は心筋梗塞の既往がある患者
  - b) 狭心症を合併している患者
  - c) 虚血性心疾患によりステント留置し，抗血小板薬又は抗凝固薬を2剤以上服用している患者
  - d) 心不全を有している，又は心不全の既往がある患者 [「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」に基づく心不全ステージ分類のステージC及びD]
  - e) 左心室駆出分画率（LVEF）<53%
  - f) スクリーニング期間の検査でFridericia式による補正QT（QTcF）>480 msec の患者
  - g) 中等度以上の弁膜症（三尖弁では重症以上）を合併している患者
  - h) 心臓手術（開心術）の既往がある患者
  - i) 治療を要する心嚢液貯留を有する患者
  - j) 心房細動を有する患者，治療を要する不整脈，又は頻脈を有する患者
  - k) 食道，心臓，又は縦隔への放射線照射歴を有する患者で心臓への影響が否定できない患者
  - l) コントロール不良な高血圧症，糖尿病の合併症を有する患者
  - m) アントラサイクリン系抗がん剤の累積投与量がアドリアマイシン換算で500 mg/m<sup>2</sup>以上の患者
- 2) 治験薬の消化管吸収に影響を与える消化管切除術の既往歴のある患者。
- 3) 臨床的に問題となる肺疾患（間質性肺疾患，閉塞性肺疾患など）の既往がある，又は合併している患者。
- 4) 全身的治療を要する感染症を有する患者，又は38°C以上の発熱を有する患者。
- 5) 臨床症状のある脳転移を有する患者。

- 6) 治験薬投与開始前 14 日以内に、手術療法、放射線療法、化学療法、免疫療法、その他の悪性腫瘍に対する治療、ほかの治験薬による治療を受けた患者。
- 7) 治験薬投与開始前 7 日以内に PDE3 阻害剤の投与を受けた患者。
- 8) 頭蓋内出血の既往を有する患者、又は出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血など）。
- 9) 前治療による有害事象が grade 1 以下に回復していない患者（血色素量、脱毛、末梢神経障害、色素沈着を除く）。
- 10) HBV-DNA 陽性、HCV 抗体陽性、又は HIV 抗体陽性である患者。HCV については、治療によりウイルスが血中から消失しウイルス学的著効達成と判断されている患者は登録可能とする。
- 11) 治験薬の成分又は添加剤に対して過敏症を有する患者。
- 12) 拡大パートのみ：活動性の重複がん（同時性重複がん/多発がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん）を有する患者。
- 13) 妊婦又は授乳婦の患者、又はスクリーニング検査時の妊娠検査が陽性となった女性患者。授乳中の患者の場合、授乳を中止しても本治験に参加できない。女性患者の場合、スクリーニング検査時に妊娠していないことを妊娠検査で確認する。ただし、妊娠する可能性がない女性患者（両側卵巣摘出術又は子宮摘出術を行った患者、抗悪性腫瘍薬の治療の影響が否定できない場合を除き閉経後少なくとも 12 ヶ月以上経過している患者）の妊娠検査は不要とする。
- 14) その他、治験責任又は分担医師が不相当と判断した患者。

治験実施医療機関：

国内 1～3 施設を予定

治験薬、用法及び用量、投与期間、剤形、投与経路：

治験薬：

OPB-171775 0.05 mg 錠及び 0.5 mg 錠

用法：

治験薬は 1 日 1 回 28 日間連日経口投与する [1 日 1 回投与 (QD) レジメンの場合] 又は 1 日 2 回 28 日間連日経口投与する [1 日 2 回投与 (BID) レジメンの場合]。これを 1 サイクルとする。なお、薬物動態検討パートでは、サイクル 1 単回投与期の Day 1 にも治験薬を投与し、サイクル 1 のみ 33 日間とする。また、用量漸増パートではサイクル 1 のみ、QD レジメンの場合は 30 日間、BID レジメンの場合はサイクル 1 Day 29 の午前にも治験薬を 1 回投与して 31 日間とする。

薬物動態検討パートでは治験薬を QD で投与し、薬物動態検討パート中に得られたデータより、用量漸増パート及び拡大パートでの用法 (QD 又は BID) を決定する。

治験薬は、QD レジメンでは約 24 時間ごとに、BID レジメンでは約 12 時間ごとに水とともに経口投与する。

なお、いずれのパートにおいても設定した投与時間より 3 時間以上遅れた場合は、その回の治験薬投与を見送る。

用量：

1日投与量として、薬物動態検討パートでは0.3 mg、用量漸増パートでは0.6, 1, 2, 4, 6 mgの用量で治験薬を投与する。

ただし、6 mgまでに推奨用量を決定できない場合又は中間用量が妥当と考えられる場合には、治験依頼者は、それまでに得られた安全性、有効性及び薬物動態の結果を踏まえ、医学専門家及び効果安全性評価委員会と協議のうえ、さらなる増量の可否又は中間用量の実施を決定する。

被験者が休薬基準に該当し、休薬後投与を再開する場合には減量することとする。

#### 投与期間：

サイクル1 Day 1～投与中止時検査までとする。治験の継続が困難な有害事象を認めず、明らかな原疾患の増悪がない被験者がサイクル2以降の継続について同意した場合にはサイクル2以降の投与を可能とし、投与を繰返す。

#### 検査項目：

有効性に関する検査項目：コンピュータ断層撮影（CT）検査、腫瘍マーカー、原疾患に対する次治療の調査、疾患進行調査、生存調査

安全性に関する検査項目：血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血液凝固系検査、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）、体重、ECOG PS、12誘導心電図、心臓超音波検査、胸部X線検査、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）

薬物動態に関する検査項目：薬物動態評価用採血

スクリーニング/その他：前治療歴、病歴、ウイルス検査、妊娠検査、身長

#### 効果安全性評価委員会：

本治験にかかわる安全性、重篤又は予測できない有害事象、及び有効性について、第三者的立場から審議し、得られた評価結果に基づいて用量制限毒性（DLT）評価及び増量・減量の可否を含む治験の継続、変更又は中止など本治験の遂行及び結果に関する提言を行う。

#### 統計手法：

##### DLTの解析

用量レベルごとに、DLT評価期間中に規定された治験薬の投与と評価が終了している被験者に対するDLTの発現割合を求める。

##### 安全性

安全性解析対象集団を対象として、薬物動態検討パート及び用量漸増パートの用量別、拡大パートの癌種別に以下の集計を行う。

有害事象は、治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）grade別TEAE、死亡に至ったTEAE、重篤なTEAE、治験の中止に至ったTEAEの発現割合を求める。治験薬との関連性があると判断されたTEAEについても同様に集計する。

臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図、体重及び心臓超音波検査は、各時期における実測値とベースラインからの変化量の記述統計量を用いて要約する。ECOG PSについてはシフトテーブルを作成する。胸部X線検査は、正異判定についてベースラインに対する治験薬投与開始後の各時期へのシフトテーブルを作成する。

#### **【目標例数の設定根拠】**

本治験は安全性評価を主目的とした試験であり、統計的な被験者数の算出は行わない。

薬物動態検討パート及び用量漸増パートでは、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発第 1101001 号 平成 17 年 11 月 1 日通知）」の「IV. 第 I 相試験」の項を参考に、DLT 評価可能例として各用量レベルにおいて少なくとも 3 例、最大 6 例で忍容性を評価する。また、推奨用量と考えられた用量レベルについては、最初の 3 例で DLT の発現がなく忍容性ありと判断可能であったとしても、追加で計 6 例まで被験者を登録し安全性を評価する。薬物動態検討パートの被験者数は最大 6 例、用量漸増パートの被験者数は最大 30 例となる。

その後の拡大パートでは、用量漸増パートで決定された推奨用量での本剤での安全性や有効性などを検討するため、実施可能性を考慮して被験者数は 1 癌種あたり最大 40 例とする。

#### 治験期間：

本治験の実施スケジュールはすべてのパートで、スクリーニング期間、投与期間、フォローアップ期間から構成される。

- スクリーニング期間：Day -21～Day -1（最大 21 日間）  
ただし拡大パートでの PDE3A 及び SLFN12 共発現確認検査は Day -42 より実施可能とする。
- 投与期間：サイクル 1 Day 1～投与中止時検査まで（各サイクル 28 日間、ただし薬物動態検討パートのサイクル 1 は 33 日間、用量漸増パートのサイクル 1 は、QD レジメンでは 30 日間、BID レジメンでは 31 日間）
- フォローアップ期間：投与終了後 28 日間（その後、生存転帰調査として死亡又は本治験終了時期まで）

本治験の最初の同意取得日から最後の被験者の検査終了日までの期間は、全体で約 4 年を予定している。

## 1.2 試験の概略図

### 1.2.1 試験全体のデザイン

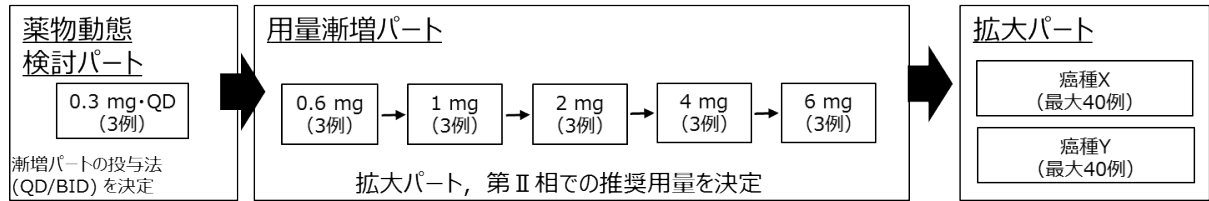


図 1.2.1-1 試験デザインの概略図

薬物動態検討パート及び用量漸増パート：各種固形腫瘍患者を対象に3+3デザイン（各用量レベルで3～6例）で実施する。

拡大パート：最大2癌種を選択する（対象癌種は検討中）。

### 1.2.2 各パートの試験スケジュール

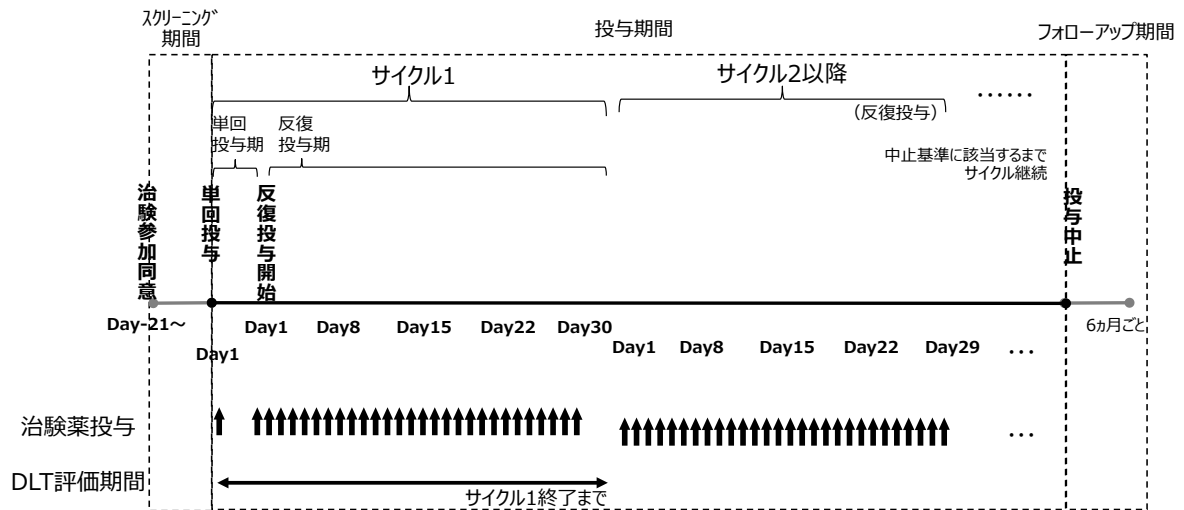


図 1.2.2-1 試験スケジュール（薬物動態検討パート）

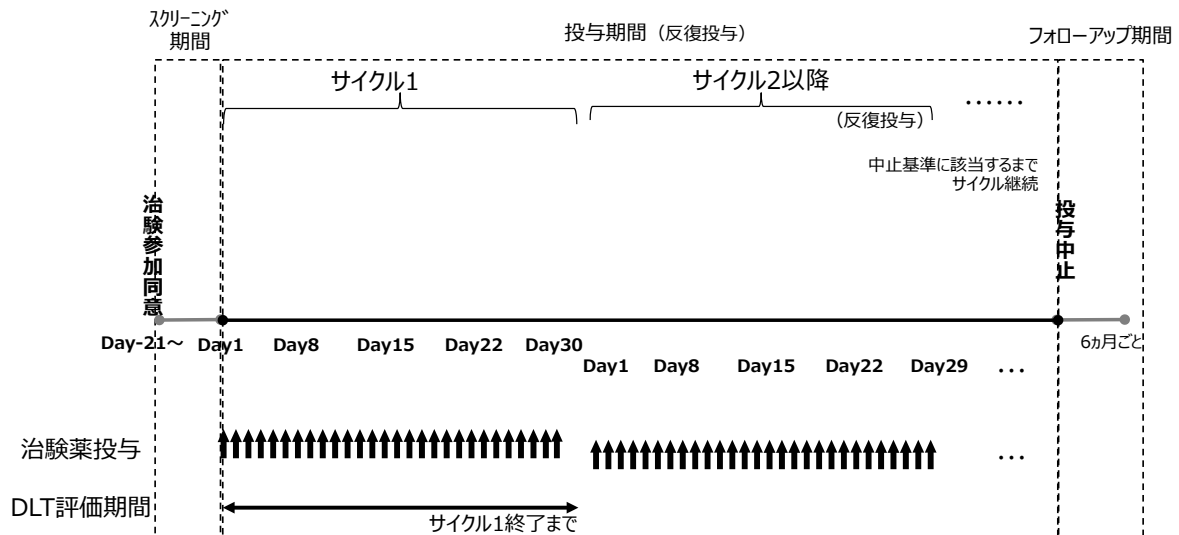


図 1.2.2-2 治験スケジュール（用量漸増パート）

1日2回投与（BIDレジメン）の場合は、サイクル1 Day 29の午前にも治験薬を1回投与する。

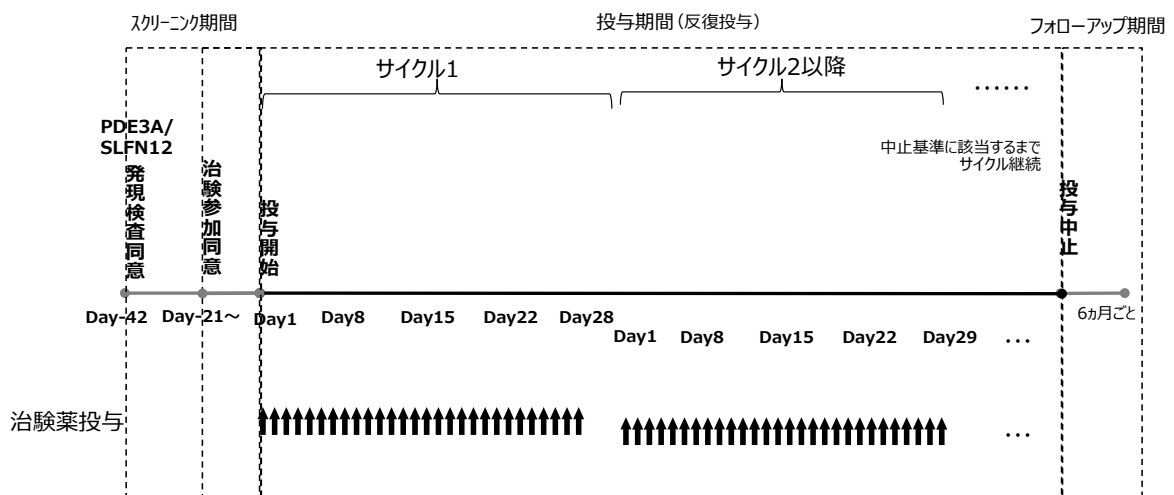


図 1.2.2-3 治験スケジュール（拡大パート）



Protocol 320-102-00001

	スクリーニング		サイクル1												サイクル2以降			中止時 <sup>c</sup>	投与終了 28日後	生存転帰 調査 投与終了 6ヵ月 ごと
			単回投与期			反復投与期									D1 <sup>b</sup>	D15	D28			
	D-21 ~D-2	D-1	D1	D2	D3	D1 <sup>a</sup>	D4	D8	D15	D16	D22	D28	D29	D30						
CT撮影 <sup>r</sup>	○											○					○	○		
標的、非標的病変の特定	○																			
奏効の評価												○					○	○		
腫瘍マーカー <sup>s</sup>	○											○					○	○		
生存転帰、後治療、進行の調査																	○	○		○
将来の生物検体研究用検体採取 <sup>u</sup>			○																	

検査実施時期が特定されている場合を除き、治験薬投与と同日の検査は治験薬投与前に実施する。

<sup>a</sup> 単回投与期 Day 3 の翌日 (+1 日) ~ +5 日以内に反復投与期 Day 1 を開始する。

<sup>b</sup> サイクル 2 以降の Day 1 : 7 日前以内に実施している項目 (薬物動態評価用採血を除く) は、その結果を使用可能とし、サイクル 2 以降の Day 1 では実施不要とする。

<sup>c</sup> 中止時検査: 中止後 7 日以内に実施する。中止時は被験者の全身状態を勘案し、重篤な有害事象発現時や明らかな増悪を認める際には実施は不要とする。7 日前以内に実施している項目 (血圧・脈拍・体温、ECOG PS を除く) は、その結果を使用可能とする。

<sup>d</sup> 同意取得: 治験に関するすべての検査又は観察開始前に同意を取得する。サイクル 2 以降の治験薬継続投与を希望する患者については、継続投与のための同意をサイクル 1 Day 22 以降、サイクル 2 開始までに取得する。

<sup>e</sup> ウイルス検査: スクリーニング検査で HBc 抗体陽性又は HBs 抗体陽性の被験者のみ、各サイクル Day 28 にウイルス検査 (HBV-DNA 定量) を実施する。

<sup>f</sup> 登録: すべてのスクリーニング検査実施後に登録する。登録後は 7 日以内に治験薬投与を開始すること。

<sup>g</sup> 治験薬投与: サイクル 1 は単回投与期の Day 1 に投与後、反復投与期の Day 1 から 28 まで連日投与する。サイクル 2 以降は Day 1 から 28 まで連日投与し、これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

<sup>h</sup> 血圧・脈拍・体温: サイクル 1 では、毎日測定する。単回投与期の Day 2, 3, 反復投与期の Day 29, 30 は、治験薬投与から 24 時間、48 時間経過時に測定する。血圧・脈拍は、サイクル 1 の治験薬投与日には、治験薬投与前に加えて、治験薬投与後 2 及び 4 時間にも測定する。

<sup>i</sup> 12 誘導心電図 (施設評価) : スクリーニング時は 3 回実施する。

<sup>j</sup> 12 誘導心電図 (中央判定) : スケジュールの詳細は表 1.3-4 参照。

<sup>k</sup> モニター心電図: スクリーニング期間の Day -1 (入院時) からサイクル 1 の反復投与期 Day 4 の朝まで、Day 15 の朝から Day 16 の朝まで、及び Day 28 の朝からサイクル 2 Day 1 の朝まで、実施する。サイクル 2 の Day 1 の朝とは、サイクル 1 の Day 28 の投与後 72 時間と同日の朝とする。モニター心電図は病棟での別フロアへの移動や入浴時などデータ送受信が中断した場合でも逸脱と扱わない。

<sup>l</sup> 心臓超音波検査: サイクル 1 は治験薬投与後に実施する。

<sup>m</sup> 胸部 X 線検査: 7 日以内に CT 画像による肺野評価を実施している場合は、代用可能とする。

<sup>n</sup> 妊娠検査: 妊娠可能な女性のみ実施する。

## Protocol 320-102-00001

- o 有害事象調査：被験者の本治験参加への同意取得後から投与終了 28 日後までに発現したすべての有害事象を調査する。
  - p 併用薬調査：被験者の本治験参加への同意取得後から中止時検査時まで使用したすべての併用薬及び併用療法の情報を収集する。
  - q 薬物動態評価用採血：スケジュールの詳細は表 1.3-7 参照。反復投与期の Day 1 の採血は、単回投与期 Day 1 の投与後 72 時間に実施する。サイクル 2 の Day 1 の採血は、サイクル 1 の Day 28 の投与後 72 時間に実施する。
  - r CT 撮影：同意取得前（治験薬投与開始前 21 日以内）に CT が実施され、本治験で規定の評価が実施されていた場合は、その結果をスクリーニング検査のデータとして使用可能とする。サイクル 2 以降は偶数サイクルに実施する。
  - s 腫瘍マーカー：原疾患に応じた項目を測定する。サイクル 2 以降は偶数サイクルに実施する。
- 
- u 将来の生物検体研究用検体採取に同意が得られた被験者のみ実施する。採血は原則としてサイクル 1 の投与前、採血できなかった場合又は再採血が必要な場合は、治験期間中の可能な時期に実施する。生検の採取はサイクル 1 反復投与期 Day 1 の投与後から Day 30 までの可能な時期に実施する。



Protocol 320-102-00001

	スクリーニング		サイクル1											サイクル2以降			中止時 <sup>c</sup>	投与終了 28日後	生存転帰 調査 投与終了 6ヵ月ごと
	D-21 ~D-2	D-1	D1	D2	D4	D8	D15	D16	D22	D28	D29	D30	D31 <sup>a</sup>	D1 <sup>b</sup>	D15	D28			
腫瘍マーカー <sup>s</sup>	○																○	○	
生存転帰, 後治療, 進行の調査																	○	○	○
将来の生物検体研究用検体採取 <sup>u</sup>			←											→					

検査実施時期が特定されている場合を除き、治験薬投与と同日の検査は治験薬投与前に実施する。

- <sup>a</sup> BID レジメンの場合のみ、サイクル1を31日間とする。
- <sup>b</sup> サイクル2以降のDay 1: 7日前以内に実施している項目(薬物動態評価用採血を除く)は、その結果を使用可能とし、サイクル2以降のDay 1では実施不要とする。
- <sup>c</sup> 中止時検査: 中止後7日以内に実施する。中止時は被験者の全身状態を勘案し、重篤な有害事象発現時や明らかな増悪を認める際には実施は不要とする。7日前以内に実施している項目(血圧・脈拍・体温、ECOG PSを除く)は、その結果を使用可能とする。
- <sup>d</sup> 同意取得: 治験に関するすべての検査又は観察開始前に同意を取得する。サイクル2以降の治験薬継続投与を希望する患者については、継続投与のための同意をサイクル1 Day 22以降、サイクル2開始までに取得する。
- <sup>e</sup> ウイルス検査: スクリーニング検査でHBc抗体陽性又はHBs抗体陽性の被験者のみ、各サイクルDay 28にウイルス検査(HBV-DNA 定量)を実施する。
- <sup>f</sup> 登録: すべてのスクリーニング検査実施後に登録する。登録後は7日以内に治験薬投与を開始すること。
- <sup>g</sup> 治験薬投与: Day 1から28まで連日投与し、これを1サイクルとして投与を繰り返す。ただしBIDレジメンの場合には、サイクル1のDay 29にも1回(午前のみ)投与する。
- <sup>h</sup> 血圧・脈拍・体温: サイクル1では、毎日測定する。QDレジメンの場合のサイクル1のDay 29, 30, BIDレジメンの場合のサイクル1のDay 30, 31は、治験薬投与から24時間、48時間経過時に測定する。血圧・脈拍は、サイクル1の治験薬投与日には、治験薬投与前に加えて、治験薬投与後(BIDレジメンの場合は午前の治験薬投与後)2及び4時間にも測定する。
- <sup>i</sup> 12誘導心電図(施設評価): スクリーニング時は3回実施する。
- <sup>j</sup> 12誘導心電図(中央判定): スケジュールの詳細は表 1.3-5 参照。QDレジメンの場合は、サイクル1のDay 31を実施しない。BIDレジメンの場合は、サイクル1のDay 2, 28を実施せず、Day 31を実施する。
- <sup>k</sup> モニター心電図: スクリーニング期間のDay -1(入院時)からサイクル1のDay 4の朝まで、Day 15の朝からDay 16の朝まで、及びDay 28(QDレジメンの場合)又はDay 29(BIDレジメンの場合)の朝からサイクル2 Day 1の朝まで、実施する。モニター心電図は病棟での別フロアへの移動や入浴時などデータ送受信が中断した場合でも逸脱と扱わない。サイクル2のDay 1の朝とは、QDレジメンの場合はサイクル1のDay 28の投与後72時間、BIDレジメンの場合はサイクル1のDay 29の投与後72時間と同日の朝とする。
- <sup>l</sup> 心臓超音波検査: サイクル1は治験薬投与後に実施する。
- <sup>m</sup> 胸部X線検査: 7日以内にCT画像による肺野評価を実施している場合は、代用可能とする。
- <sup>n</sup> 妊娠検査: 妊娠可能な女性のみ実施する。
- <sup>o</sup> 有害事象調査: 被験者の本治験参加への同意取得後から投与終了28日後までに発現したすべての有害事象を調査する。
- <sup>p</sup> 併用薬調査: 被験者の本治験参加への同意取得後から中止時検査時までに使用したすべての併用薬及び併用療法の情報を収集する。

## Protocol 320-102-00001

- <sup>q</sup> 薬物動態評価用採血：スケジュールの詳細は表 1.3-8, 表 1.3-9 参照。QD レジメンの場合は、サイクル 1 の Day 31 を実施しない。BID レジメンの場合は、サイクル 1 の Day 28 を実施せず、Day 31 を実施する。サイクル 2 の Day 1 の採血は、QD レジメンの場合はサイクル 1 の Day 28 の投与後 72 時間、BID レジメンの場合はサイクル 1 の Day 29 の投与後 72 時間に実施する。
- <sup>r</sup> CT 撮影：同意取得前（治験薬投与開始前 21 日以内）に CT が実施され、本治験で規定の評価が実施されていた場合は、その結果をスクリーニング検査のデータとして使用可能とする。サイクル 2 以降は偶数サイクルに実施する。
- <sup>s</sup> 腫瘍マーカー：原疾患に応じた項目を測定する。サイクル 2 以降は偶数サイクルに実施する。
- <sup>u</sup> 将来の生物検体研究用検体採取に同意が得られた被験者のみ実施する。採血は原則としてサイクル 1 の投与前、採血できなかった場合又は再採血が必要な場合は、治験期間中の可能な時期に実施する。生検の採取はサイクル 1 Day 1 の投与後から Day 30 までの可能な時期に実施する。

Protocol 320-102-00001

表 1.3-3 評価スケジュール（拡大パート）

	スクリーニング		サイクル1						サイクル2以降			中止時 <sup>b</sup>	投与終了 28日後	生存転帰調査 投与終了 6ヵ月ごと
	D-42~	D-21 ~D-1	D1	D2	D8	D15	D22	D28	D1 <sup>a</sup>	D15	D28			
検査許容範囲	-	-	-	-	±2	±2	±2	±1	-	±5	±5	+7	±5	±14
文書同意取得 <sup>c</sup>	○	○												
PDE3A 及び SLFN12 発現 <sup>d</sup>	←→													
患者背景, 身長		○												
ウイルス検査 <sup>e</sup>		○					○				○			
登録 <sup>f</sup>		○												
治験薬投与 <sup>g</sup>			←→						←→					
身体所見		○	○				○	○	○	○	○	○	○	
体重		○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	
血圧・脈拍・体温		○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	
SpO <sub>2</sub>		○					○				○			
ECOG PS		○	○				○	○	○	○	○	○	○	
12誘導心電図（施設評価） <sup>h</sup>			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	
心臓超音波検査 <sup>l</sup>		○	○				○	○	○	○	○	○	○	
胸部 X 線検査 <sup>j</sup>		○					○				○			
血液学的検査, 血液生化学的検査, 血液凝固系検査		○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	
尿検査		○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	
妊娠検査 <sup>k</sup>		○					○				○			
有害事象調査 <sup>l</sup>		←→												
併用薬調査 <sup>m</sup>		←→												
薬物動態評価用採血 <sup>n</sup>														
CT 撮影 <sup>o</sup>		○					○				○	○	○	
標的, 非標的病変の特定		○												
奏効の評価							○				○	○	○	
腫瘍マーカー <sup>p</sup>		○					○				○	○	○	
生存転帰, 後治療, 進行の調査												○	○	○
将来の生物検体研究用検体採取 <sup>q</sup>			←→											

## Protocol 320-102-00001

検査実施時期が特定されている場合を除き、治験薬投与と同日の検査は治験薬投与前に実施する。

- a サイクル2以降のDay 1：7日前以内に実施している項目は、その結果を使用可能とし、サイクル2以降のDay 1では実施不要とする。
- b 中止時検査：中止後7日以内に実施する。中止時は被験者の全身状態を勘案し、重篤な有害事象発現時や明らかな増悪を認める際には実施は不要とする。7日前以内に実施している項目（血圧・脈拍・体温、ECOG PSを除く）は、その結果を使用可能とする。
- c 同意取得：PDE3A及びSLFN12発現を確認するための検査は、被験者から検査のための文書による同意を取得したうえで、Day -42以降に実施可能とする。本治験参加のための同意はPDE3A及びSLFN12発現検査を除く治験に関するすべての検査又は観察開始前にDay -21以降に取得する。
- d PDE3A及びSLFN12発現検査：別途、Day -42以降に本検査実施のための文書同意が得られている場合は、Day -21以前であっても実施可能である。検査のために提供する検体は、同意取得前3年以内の保存検体又は生検検体とする。
- e ウイルス検査：スクリーニング検査でHBc抗体陽性又はHBs抗体陽性の被験者のみ、各サイクルDay 28にウイルス検査（HBV-DNA定量）を実施する。
- f 登録：すべてのスクリーニング検査実施後に登録する。登録後は7日以内に治験薬投与を開始すること。
- g 治験薬投与：Day 1から28まで連日投与し、これを1サイクルとして投与を繰り返す。
- h 12誘導心電図（施設評価）：スクリーニング時は3回実施する。
- i 心臓超音波検査：治験薬投与後に実施する。
- j 胸部X線検査：7日以内にCT画像による肺野評価を実施している場合は、代用可能とする。
- k 妊娠検査：妊娠可能な女性のみ実施する。
- l 有害事象調査：被験者の本治験参加への同意取得後から投与終了28日後までに発現したすべての有害事象を調査する。
- m 併用薬調査：被験者の本治験参加への同意取得後から中止時検査時までに使用したすべての併用薬及び併用療法の情報を収集する。
- n 薬物動態評価用採血：拡大パートの薬物動態評価用採血スケジュールは、薬物動態検討パートの結果に基づき決定する。
- o CT撮影：同意取得前（治験薬投与開始前21日以内）にCTが実施され、本治験で規定の評価が実施されていた場合は、その結果をスクリーニング検査のデータとして使用可能とする。サイクル2以降は偶数サイクルに実施する。
- p 腫瘍マーカー：原疾患に応じた項目を測定する。サイクル2以降は偶数サイクルに実施する。
- q 将来の生物検体研究用検体採取に同意が得られた被験者のみ実施する。採血は原則としてサイクル1の投与前、採血できなかった場合又は再採血が必要な場合は、治験期間中の可能な時期に実施する。生検の採取はサイクル1 Day 1の投与後からDay 28までの可能な時期に実施する。

Protocol 320-102-00001

表 1.3-4 12 誘導心電図検査スケジュール（中央心電図解析機関用）：薬物動態検討パート

Day	スクリーニング期間						サイクル1（単回投与期）									サイクル1（反復投与期）						
	投与予 定時刻	1	2	4	8	10	投与前	1	2	4	8	D2	D3	投与前	1	2	4	8	D28	D29	D30	
投与後時間 (h)	±60	±10	±15	±15	±25	±25	-60	±10	±15	±15	±25	±35	±35	±35	-60	±10	±15	±15	±25	±35	±35	±35
許容範囲 (min)	±60	±10	±15	±15	±25	±25	-60	±10	±15	±15	±25	±35	±35	±35	-60	±10	±15	±15	±25	±35	±35	±35
12 誘導心電図	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

<sup>a</sup> Day -1 は、サイクル1 Day 1 の投与に合わせて同時刻に測定する。

表 1.3-5 12 誘導心電図検査スケジュール（中央心電図解析機関用）：用量漸増パート（QD レジメンの場合）

Day	スクリーニング期間						サイクル1															
	投与予 定時刻	1	2	4	8	10~12	投与前	1	2	4	8	D2	D28				D29		D30			
投与後時間 (h)	±60	±10	±15	±15	±25	—	-60	±10	±15	±15	±25	±35	24 <sup>b</sup>	投与前	1	2	4	8	24	34~36	48	
許容範囲 (min)	±60	±10	±15	±15	±25	—	-60	±10	±15	±15	±25	±35	±35	-60	±10	±15	±15	±25	±35	—	±35	
12 誘導心電図	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

<sup>a</sup> Day -1 は、サイクル1 Day 1 の投与に合わせて同時刻に測定する。

<sup>b</sup> 治験薬投与前に実施する。

Protocol 320-102-00001

表 1.3-6 12 誘導心電図検査スケジュール（中央心電図解析機関）：用量漸増パート（BID レジメンの場合）

	スクリーニング期間						サイクル1													
Day	Day -1 <sup>a</sup>						Day 1					D29					D30	D31		
投与後時間 <sup>b</sup> (h)	投与予 定時刻	1	2	4	8	10～ 12	投与前	1	2	4	8	10～ 12 <sup>c</sup>	投与前	1	2	4	8	10～ 12	24	48
許容範囲 (min)	±60	±10	±15	±15	±25	—	-60	±10	±15	±15	±25	—	-60	±10	±15	±15	±25	—	±35	±35
12 誘導心電図	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

<sup>a</sup> Day -1 は、サイクル1 Day 1 の投与に合わせて同時刻に測定する。

<sup>b</sup> 午前の投与を起算とした投与後時間

<sup>c</sup> 治験薬投与前に実施する。

表 1.3-7 薬物動態評価用採血スケジュール：薬物動態検討パート

	単回投与期	反復投与期	
	Day 1	Day 8, Day 15, Day 22	Day 28
投与前	-2 時間	投与前, かつ前日の投与から 24 ± 2 時間	投与前, かつ前日の投与から 24 ± 2 時間
投与後 0.5 及び 1 時間	±5 分	-	±5 分
投与後 2, 3, 4 時間	±10 分	-	±10 分
投与後 6, 8, 10, 12 時間	±20 分	-	±20 分
投与後 24, 34, 48 時間	±30 分	-	±30 分
投与後 72 時間 <sup>a</sup>	±120 分	-	±120 分

<sup>a</sup> 治験薬投与前に実施する。

表 1.3-8 薬物動態評価用採血スケジュール：用量漸増パート（QD レジメンの場合）

	サイクル 1			
	Day 1	Day 2	Day 8, Day 15, Day 22	Day 28
投与前	-2 時間	投与前, かつ前日の投与から 24 ± 0.5 時間	投与前, かつ前日の投与から 24 ± 2 時間	投与前, かつ前日の投与から 24 ± 2 時間
投与後 0.5 及び 1 時間	±5 分	-	-	±5 分
投与後 2, 3, 4 時間	±10 分	-	-	±10 分
投与後 6, 8, 10, 12 時間	±20 分	-	-	±20 分
投与後 24, 34, 48 時間	-	-	-	±30 分
投与後 72 時間 <sup>a</sup>	-	-	-	±120 分

用量漸増パートの薬物動態評価用採血スケジュールは薬物動態検討パートの結果に基づき変更する可能性がある。

<sup>a</sup> 治験薬投与前に実施する。

表 1.3-9 薬物動態評価用採血スケジュール：用量漸増パート（BID レジメ  
 ンの場合）

	サイクル 1		
	Day 1	Day 8, Day 15, Day 22	Day 29
投与前 <sup>a</sup>	-2 時間	投与前, かつ前日の午前 の投与から 24 ± 2 時 間	投与前, かつ前日の午前 の投与から 24 ± 2 時 間
投与後 <sup>a</sup> 0.5 及び 1 時間	±5 分	-	±5 分
投与後 2, 3, 4 時間	±10 分	-	±10 分
投与後 6, 8, 10, 12 <sup>b</sup> 時間	±20 分	-	±20 分
投与後 24, 34, 48 時間	-	-	±30 分
投与後 72 時間 <sup>c</sup>	-	-	±120 分

用量漸増パートの薬物動態評価用採血スケジュールは薬物動態検討パートの結果に基づき変更する可能性がある。

<sup>a</sup> 午前の投与を起算とした投与前, 投与後時間を示す。

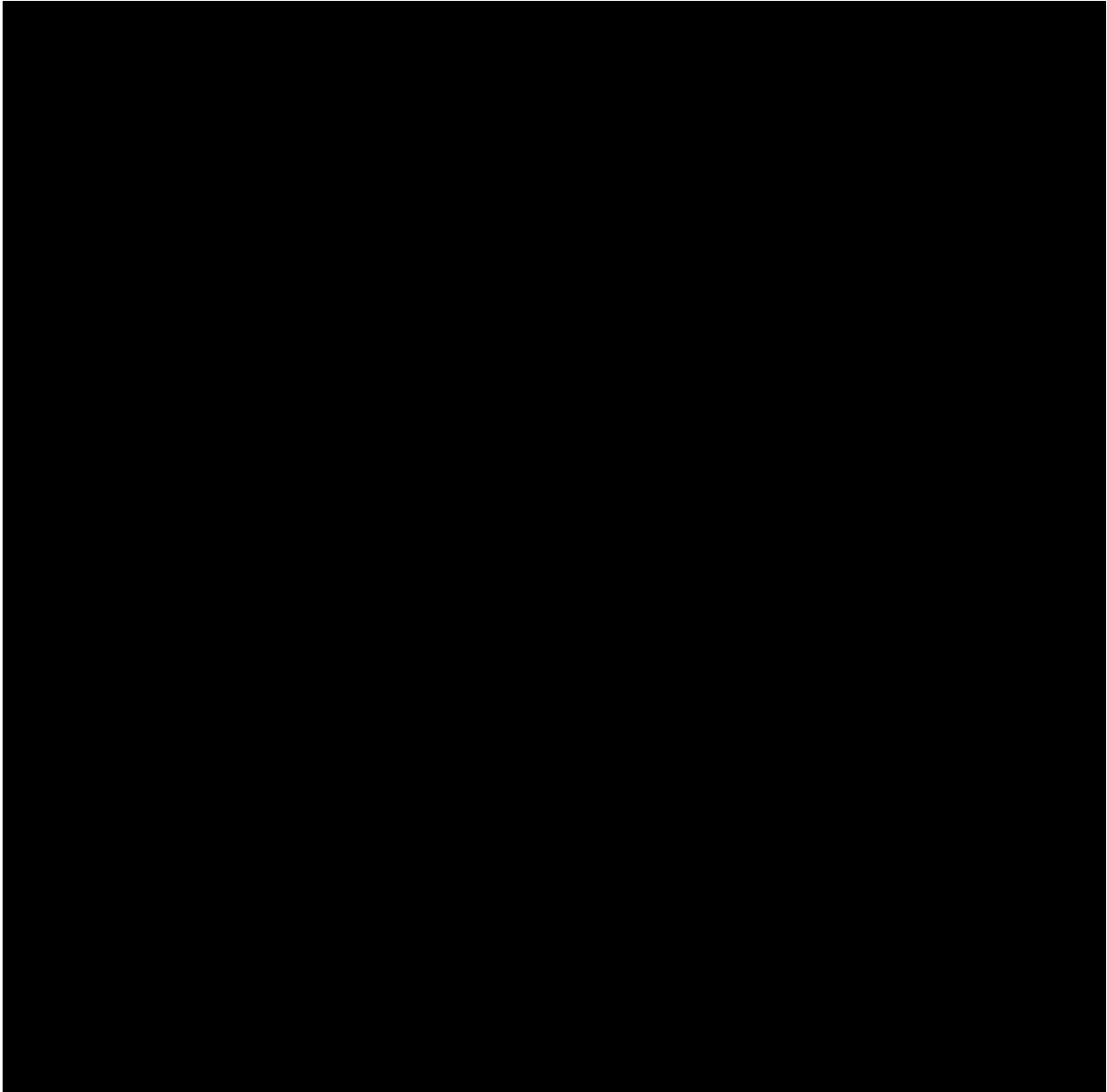
<sup>b</sup> Day 1 の投与後 12 時間は, 午後の投与前に採血する。

<sup>c</sup> 治験薬投与前に実施する。

## 2 緒言

OPB-171775（以下、本剤）は、大塚製薬株式会社で創製された経口投与可能な新規低分子化合物である。詳細情報については、本剤の治験薬概要書を参照すること。

### 2.1 治験実施の妥当性



### 2.2 背景

悪性新生物（がん）は、1981年以降日本での死亡原因の第1位となり<sup>8</sup>、2018年のがんによる死亡数は約37万人にのぼることから<sup>9</sup>、より効果の高い治療選択肢や新規作用機序を有する薬剤の開発が求められている。

本剤はPDE3A及びSLFN12を共発現したがんに対する新たな作用機序を有する [REDACTED] [REDACTED] 新規化合物であり、経口の抗悪性腫瘍薬として開発が進められている。非

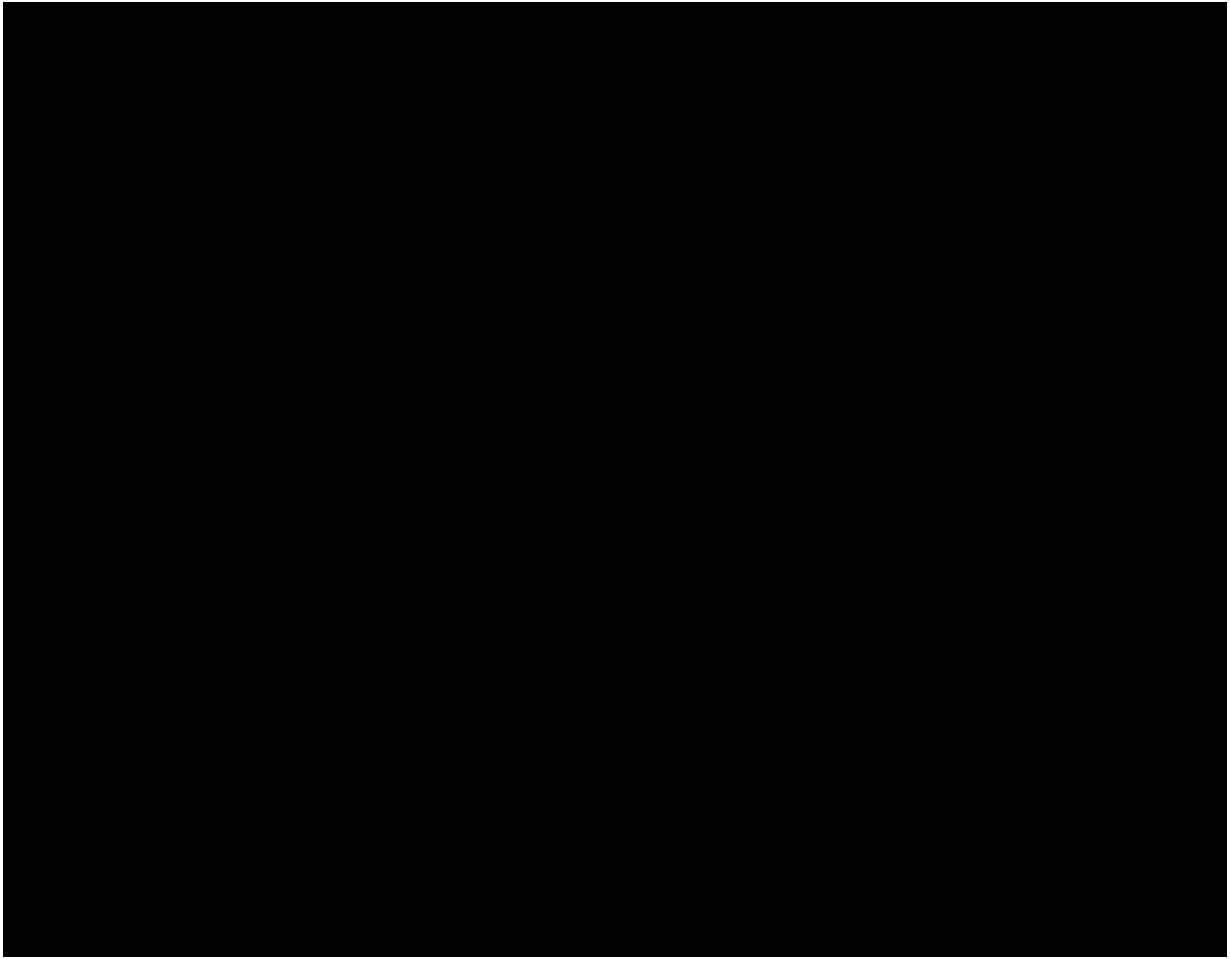
臨床試験により、本剤の抗腫瘍効果、薬物動態及び毒性学的に良好な性質が明らかになっている。

本治験はヒトに初めて本剤を投与する試験であり、本治験実施計画書は、

に基づき作成した。

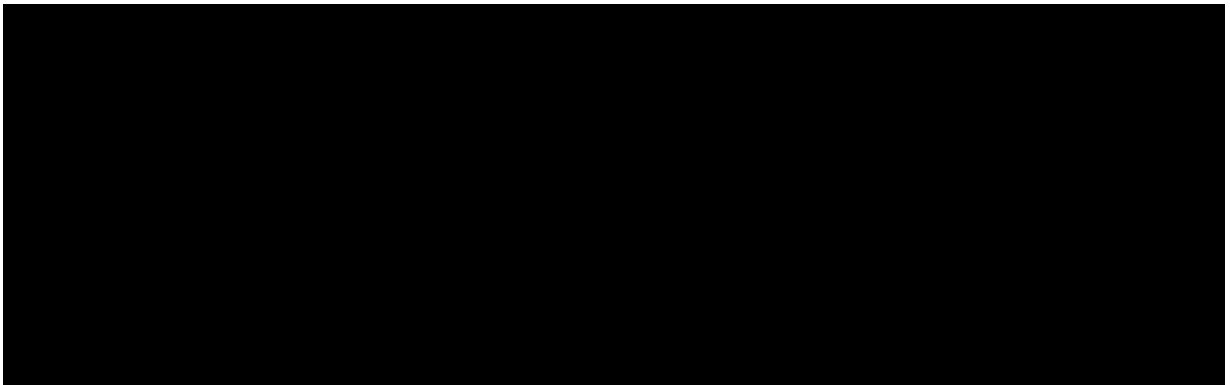
### 2.2.1 薬効薬理

### 2.2.2 安全性薬理

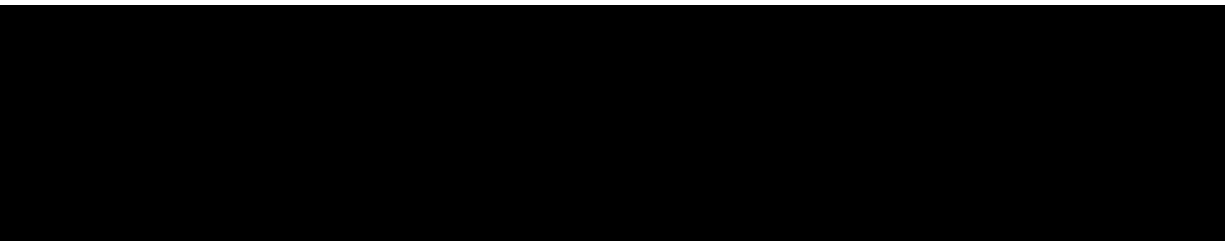


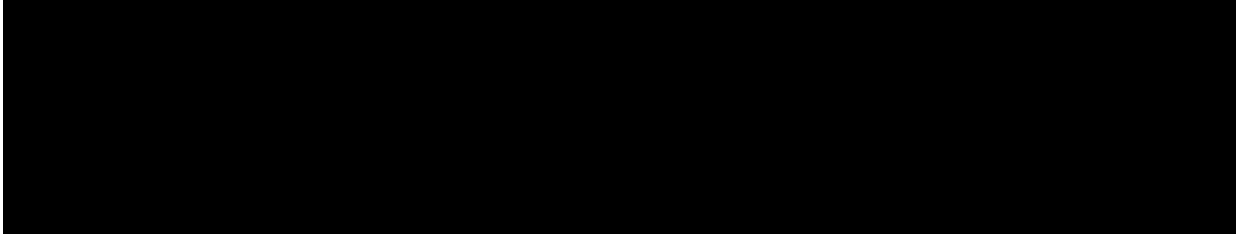
2.2.3 吸収, 分布, 代謝及び排泄

2.2.3.1 吸収

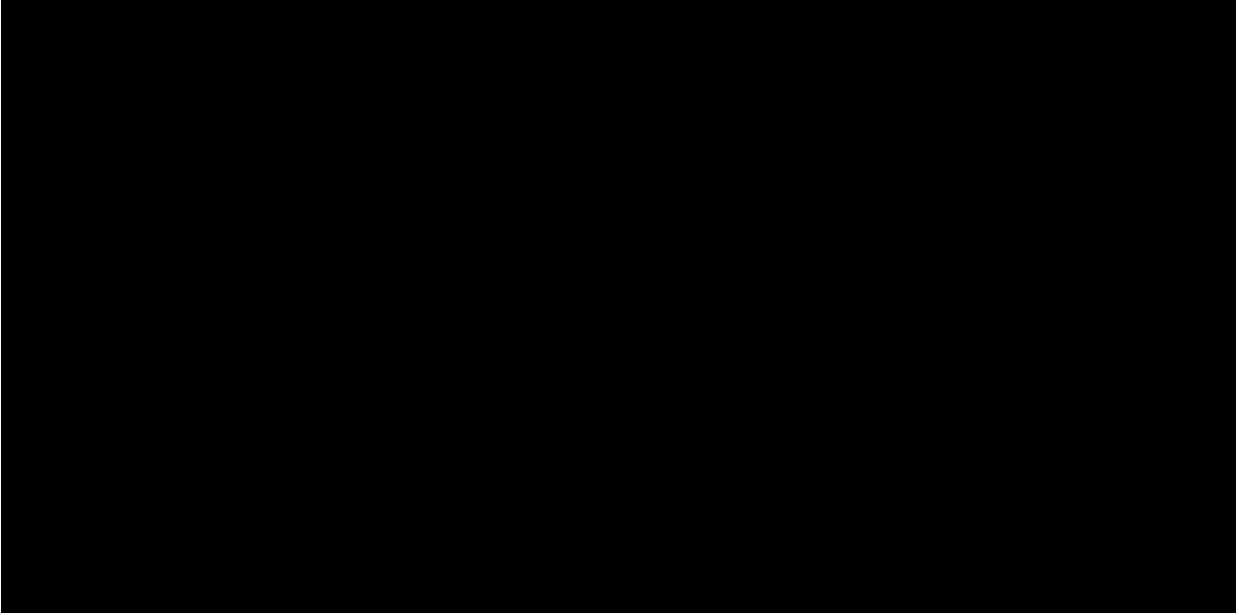


2.2.3.2 分布

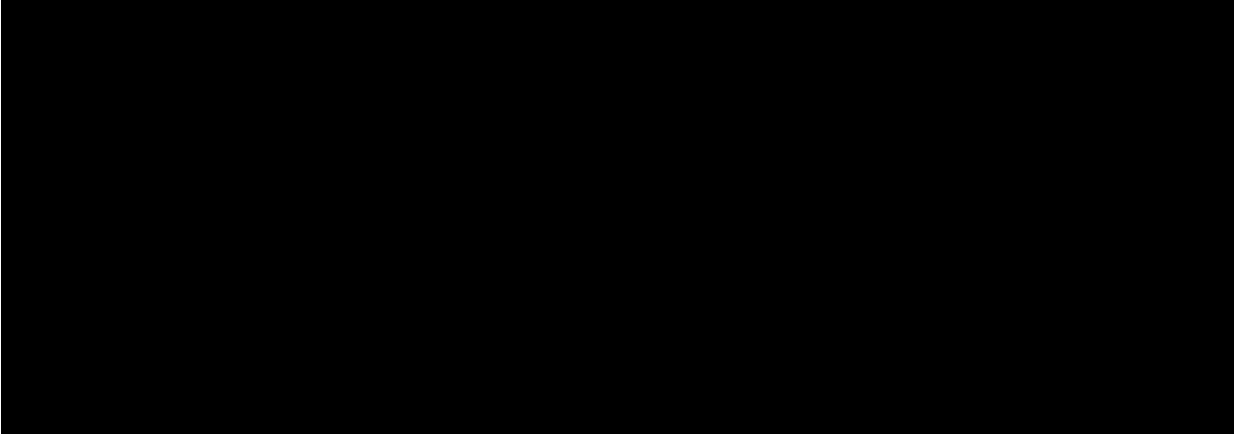




2.2.3.3 代謝

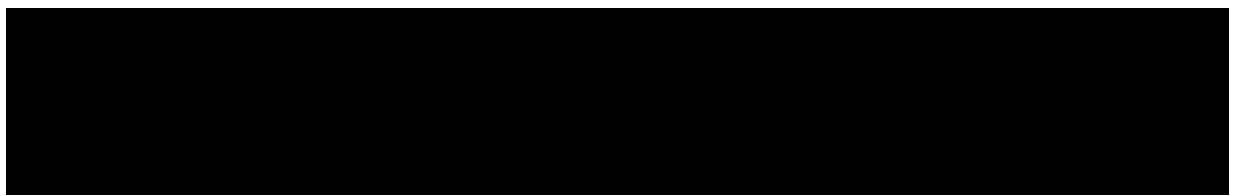


2.2.3.4 排泄



2.2.4 毒性試験

2.2.4.1 反復経口投与毒性試験



## 2.3 既知及び潜在的なリスクとベネフィット

本治験で初めてヒトへ本剤を投与する。ラット、イヌ及びサルを用いた安全性薬理試験と毒性試験の結果及びほかの PDE3 阻害作用を有する薬剤の安全性情報に基づき予想されるリスクを以下の項に示す。

治験薬概要書が改訂されれば、その改訂版は治験実施医療機関に提供される。治験実施医療機関は、必要に応じて、提供された最新版を参照しなければならない。

### 2.3.1 心血管系に対する影響

本剤投与により心拍数増加、血圧低下及び狭心症が発現する可能性があると考えられる。

細胞内の PDE3 が阻害されることにより、心筋では細胞内 cAMP 濃度及び細胞内カルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 濃度が上昇し心拍数が増加する<sup>12</sup>。さらに、末梢血管平滑筋では弛緩による血管拡張作用<sup>13</sup>が引き起こされることから、

PDE3 阻害薬などの心拍数増加及び血管拡張作用を有する薬物の長期間投与による継続的な機械的刺激で通常認められるものである<sup>14,15,16</sup>。ほかの PDE3 阻害作用を有する薬剤では、心臓毒性として、心拍数増加及び狭心症が発現することがあると報告されている。

### 2.3.2 胃腸管系に対する影響

本剤投与により下痢、軟便が発現する可能性があると考えられる。

PDE3 阻害作用による平滑筋の弛緩及び cAMP 濃度の上昇により腸管内への体液分泌が促進さ

れる可能性があり，これが軟便及び下痢の発現に関係する可能性がある。

### 3 目的及び評価項目

本治験は進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者に OPB-171775 を経口投与した際の忍容性及び安全性を評価することを目的に立案した。薬物動態検討パート，用量漸増パート及び拡大パートそれぞれの目的及び評価項目を表 3-1，表 3-2 及び表 3-3 に示す。

表 3-1 薬物動態検討パートの目的及び評価項目

目的	評価項目
<p>主目的： 進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者に OPB-171775 を経口投与した際の初回投与量における忍容性の検討</p>	<p>主要評価項目： 用量制限毒性 (DLT)</p>
<p>副次的目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性を評価する。</li> <li>有効性を評価する。</li> <li>OPB-171775 及びその代謝物の薬物動態を検討する。</li> </ul>	<p>副次評価項目：</p> <p><u>安全性</u> - 有害事象の発現割合 (CTCAE version 5.0)，臨床検査値 (血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，血液凝固系検査)，バイタルサイン (血圧，脈拍，体温)，体重，一般状態 (ECOG PS)，12 誘導心電図，心臓超音波</p> <p><u>有効性</u> - 奏効割合，病勢制御割合，無増悪生存期間，全生存期間</p> <p><u>薬物動態</u> - OPB-171775 及びその代謝物の血漿中濃度，血漿中薬物動態パラメータ<sup>a</sup></p>

<sup>a</sup> 単回投与期： $C_{max}$ ， $t_{max}$ ， $AUC_t$ ， $AUC_{\infty}$ ， $t_{1/2,z}$ ， $CL/F$ ， $CL/F/BW$ ， $t_{last}$ ， $\lambda_z$ ， $AUC_{\%Extrap}$ ， $AUC_t$  Ratio， $AUC_{\infty}$  Ratio， $C_{max}/D$   
 反復投与期： $C_{max}$ ， $t_{max}$ ， $AUC_{24h}$ ， $t_{1/2,z}$ ， $CL/F$ ， $CL/F/BW$ ， $t_{last}$ ， $\lambda_z$ ， $AUC_{24h}$  Ratio， $LI$ ， $Rac(C_{max})$ ， $Rac(AUC_{24h})$ ， $Rac(C_{trough})$ ， $C_{max}/D$ ， $AUC_{24h}/D$   
 ただし， $C_{max}/D$ ， $AUC_{24h}/D$ は用量漸増パートが1日1回投与の場合のみ算出する。 $CL/F$ ， $CL/F/BW$ は OPB-171775 のみ算出する。

表 3-2 用量漸増パートの目的及び評価項目

目的	評価項目
<p>主目的： 進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者に OPB-171775 を経口投与した際の用量制限毒性 (DLT) の発現割合に基づく最大耐用量 (MTD) の推定と推奨用量の決定</p>	<p>主要評価項目： 用量制限毒性 (DLT)</p>
<p>副次的目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性を評価する。</li> <li>有効性を評価する。</li> <li>OPB-171775 及びその代謝物の薬物動態を検討する。</li> </ul>	<p>副次評価項目：</p> <p>安全性 - 有害事象の発現割合 (CTCAE version 5.0) , 臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査, 血液凝固系検査) , バイタルサイン (血圧, 脈拍, 体温) , 体重, 一般状態 (ECOG PS) , 12 誘導心電図, 心臓超音波</p> <p>有効性 - 奏効割合, 病勢制御割合, 無増悪生存期間, 全生存期間</p> <p>薬物動態 - OPB-171775 及びその代謝物の血漿中濃度, 血漿中薬物動態パラメータ<sup>a</sup>, 並びに OPB-171775 の用量比例性<sup>b</sup></p>

<sup>a</sup>  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $AUC_{xh}$ ,  $t_{1/2,z}$ ,  $CL/F$ ,  $CL/F/BW$ ,  $t_{last}$ ,  $\lambda_z$ ,  $AUC_{xh}$  Ratio,  $Rac(C_{max})$ ,  $Rac(AUC_{xh})$ ,  $Rac(C_{trough})$ ,  $C_{max}/D$ ,  $AUC_{xh}/D$

ただし、薬物動態検討パートの結果に基づき変更する可能性がある。用量漸増パートが 1 日 1 回投与の場合は  $x=24$ 、用量漸増パートが 1 日 2 回投与の場合  $x=12$  とする。 $CL/F$ ,  $CL/F/BW$  は OPB-171775 のみ算出する。

<sup>b</sup> 用量漸増パートの投与方法として 1 日 1 回投与する QD レジメンが選択された場合には、薬物動態検討パートの結果を含める。

表 3-3 拡大パートの目的及び評価項目

目的	評価項目
<p>主目的： 進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者に OPB-171775 推奨用量で経口投与した際の推奨用量投与時の安全性検討</p>	<p>主要評価項目： 安全性 - 有害事象の発現割合 (CTCAE version 5.0) , 臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査, 血液凝固系検査) , バイタルサイン (血圧, 脈拍, 体温) , 体重, 一般状態 (ECOG PS) , 12 誘導心電図, 心臓超音波</p>
<p>副次的目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性を評価する。</li> <li>OPB-171775 及びその代謝物の薬物動態を検討する。</li> </ul>	<p>副次評価項目：</p> <p>有効性 - 奏効割合, 病勢制御割合, 無増悪生存期間, 全生存期間</p> <p>薬物動態 - OPB-171775 及びその代謝物の血漿中濃度, 血漿中薬物動態パラメータ<sup>a</sup></p>

<sup>a</sup> 詳細は薬物動態検討パートの結果に基づき決定する。

評価項目の統計解析については 9.4 項に記載した。

## 4 治験デザイン

### 4.1 治験の種類及びデザイン

本治験は、進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者を対象として本剤を経口投与した際の忍容性及び安全性を評価する非盲検、非対照、用量漸増第 I 相試験である。治験デザインを図 1.2.1-1 に、治験スケジュールを図 1.2.2-1、図 1.2.2-2、図 1.2.2-3 に示す。

本治験は、薬物動態検討パート、用量漸増パート、拡大パートから構成される。薬物動態検討パートでは、本剤の薬物動態プロファイルに基づき用量漸増パート以降の用法（1 日 1 回投与する QD レジメン、又は 1 日 2 回投与である BID レジメン）を決定することとしており、開始用量である本剤 0.3 mg を単回投与後に消失相の採血を行った後、28 日間 QD レジメンで投与した場合の忍容性と薬物動態を評価する。

用量漸増パートでは、3+3 デザインを用いて 1 日投与量として 0.6 mg から 1, 2, 4, 6 mg と増量し、DLT の発現割合から推奨用量を決定する。ただし、6 mg までに推奨用量を決定できない場合又は中間用量が妥当と考えられる場合には、治験依頼者は、それまでに得られた安全性、有効性及び薬物動態の結果を踏まえ、医学専門家及び効果安全性評価委員会と協議のうえ、さらなる増量の可否又は中間用量の実施を検討する。

拡大パートでは、拡大パート開始までにあらかじめ PDE3A 及び SLFN12 を共発現する癌種の中から最大 2 種を特定し、癌種ごとに最大 40 例を登録し本剤の推奨用量でのさらなる安全性情報を集積するとともに有効性を副次的に検討する。癌種の決定にあたっては、拡大パート開始前に、別途、各癌種での PDE3A 及び SLFN12 の発現割合を検討する研究を行い、拡大パートの癌種を決定する。

薬物動態検討パート及び用量漸増パートでは、DLT 発現割合を評価する。DLT 評価期間は、サイクル 1 の Day 1 からサイクル 1 終了までとする。なお、DLT 評価期間に規定の治験薬投与と観察が終了し、明らかな疾患の増悪がなく被験者本人が治験の継続を希望する場合は、DLT 評価期間後に治験薬継続投与のためのサイクル 2 以降の継続投与を可能とする。

#### 4.1.1 増量計画

治験薬の用量は、1 日投与量として薬物動態検討パートでは 0.3 mg、用量漸増パートでは 0.6, 1, 2, 4, 6 mg と増量する。

次用量への増量については表 4.1.1-1 に示す増量計画に従い判断する。各用量において 3 例を登録し、DLT が認められない場合は次の用量へ移行する。DLT が 3 例中 1 例に発現した場合、同じ用量にさらに 3 例を追加し 6 例で DLT 発現を評価する。その後、DLT の発現が 6 例中 1 例以下であった場合のみ、次の用量レベルに移行する。DLT 発現が、3 例中 2 例以上又は 6 例中 2 例以上であった場合は、次の用量には移行せず、1 段階低い用量レベルを推奨用量とするか中間用量での実施を検討する。

推奨用量と決定した用量には、少なくとも 6 例登録することとする。

表 4.1.1-1 薬物動態検討パート及び用量漸増パートでの増量計画

各用量レベルにおける DLT 発現例数	増量計画
1) 3 例中 0 例	次の用量レベルに移行する。
2) 3 例中 1 例	同一用量レベルに 3 例の患者を追加登録する。その後の判断は a), b) に従う。
a) 6 例中 1 例以下	次の用量レベルに移行する。
b) 6 例中 2 例以上	同一用量レベルへの登録を中止し、一段階低い用量を MTD として推奨用量とするか、中間用量の実施を検討する。
3) 3 例中 2 例以上	同一用量レベルへの登録を中止し、一段階低い用量を MTD として推奨用量とするか、中間用量の実施を検討する。

#### 4.1.2 DLT の定義

DLT の定義は、原疾患、合併症又は併用薬との関連が否定され、かつ治験薬との合理的な関連性を有する以下の有害事象を DLT とする。有害事象の重症度は CTCAE (version 5.0) で評価する。DLT 評価期間は、サイクル 1 の Day 1 からサイクル 1 の終了までとする。DLT 評価期間中に DLT に該当しない理由で治験薬の服薬を休薬、又は中止した場合には DLT と取扱うかどうか効果安全性評価委員会に諮問する。また、DLT 以外の理由により、DLT 評価期間中の本剤服薬率が 75%未滿 (サイクル 1 で投与される回数のうち 75%未滿) であった被験者は、本治験の DLT 評価対象例から除外する。

- 1) Grade 3 以上の非血液毒性 (下痢, 嘔吐, 悪心を除く)
- 2) 対症療法を実施しても 7 日間を超えて持続する grade 3 以上の下痢, 嘔吐, 悪心
- 3) 発熱性好中球減少症
- 4) Grade 4 の血小板数減少, 出血を伴う grade 3 の血小板数減少, 又は輸血を要する grade 3 の血小板数減少
- 5) Grade 4 以上の貧血又は輸血を要する grade 3 の貧血
- 6) 7 日間を超えて持続する grade 4 の好中球数減少

Grade 3 以上の非血液毒性のうち、一過性の臨床検査値異常、及び本治験で規定されている臨床検査項目以外の臨床検査値異常、並びに DLT 評価対象除外例に発現した有害事象については、効果安全性評価委員会及び医学専門家の意見を踏まえ、治験依頼者が DLT として取扱うか否かを判断する。さらに、すべての被験者の DLT 評価期間に得られた臨床検査値、バイタルサイン (血圧, 脈拍, 体温), 12 誘導心電図, モニター心電図, 心臓超音波, 薬物動態データなどの結果についても、増量の可否の判断のために効果安全性評価委員に提出する。

DLT が発現した場合には「6.1.2.1 休薬基準」に従い休薬し、休薬後の投与再開に際しては「6.1.2.2 休薬後の投与再開 (DLT 又は DLT 相当の副作用)」の規定を満たしていることを確認してから治験薬の投与を再開する。なお、DLT のうち grade 3 以上の心毒性 (CTCAE における器官別大分類「心臓障害」) が出現した場合には「7.3 個々の被験者の中止」に従い当該被験者の投与を中止する。

Grade 2 の心毒性が発現した場合には、治験依頼者、治験責任医師、及び循環器専門医である治験分担医師（循環器専門分担医師）と協議し、投与の中止又は継続を判断する。また、頻脈発生時には、必要に応じてバイタルサイン、12 誘導心電図などの検査を実施し、循環器専門分担医師に連絡する。

なお、被験者の安全性を慎重に確認するため、各用量レベルの 1 例目のサイクル 1 投与開始以降少なくとも 1 週間の安全性を確認した後に、2 例目以降の投与を開始することとする。

## 4.2 治験デザインの科学的妥当性

本治験は本剤を初めてヒトに投与する試験である。薬物動態検討パートでの薬物動態パラメータに基づき、以降の用量漸増パート及び拡大パートでの投与レジメン（QD レジメン、又は BID レジメン）を選択する。

薬物動態検討パート及び用量漸増パートでは、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>17</sup>を参考に、3+3 デザインを用いて初回投与量から逐次増量し、投与可能な最大用量である最大耐用量（MTD）をもとに拡大パート及び第 II 相試験以降で推奨される用量を決定する。

本治験の対象患者は「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>17</sup>を参考に、本治験のすべてのパートで、一般的に認められた標準的治療法によって延命や症状緩和が得られる可能性のない癌患者を対象としており、薬物動態検討パート及び用量漸増パートでは癌種を特定せず、拡大パートの対象癌種については、薬物動態検討パート及び用量漸増パートと並行して別途、臨床検体を用いた研究を行い、拡大パート開始までに得られている本治験結果などとともに評価し、拡大パートの対象癌種を決定する。拡大パートでは、本剤の推奨用量でのさらなる安全性情報を集積するとともに副次的に有効性を評価する。

また、本治験の薬物動態検討パート及び用量漸増パートでは DLT の評価を主要評価項目としており、DLT 評価期間であるサイクル 1 で治験の継続が困難な有害事象を認めず、また明らかな原疾患の増悪がなく被験者本人が治験の継続を希望する場合は、倫理的な配慮から DLT 評価期間が終了した後に継続投与を可能とし、引き続き安全性及び有効性を評価することとした。

本治験の実施にあたり、本剤の PDE3 阻害に起因する心臓への影響（心拍数増加、血圧低下など）が認められる可能性が高いことから、12 誘導心電図検査（サイクル 1 期間中は毎週、サイクル 2 以後は 2 週間ごと）、心臓超音波検査（サイクル 1 期間中は 2 週間ごと、サイクル 2 以後は 4 週間ごと）、心筋障害マーカーであるトロポニン I/T や NT-proBNP 測定（サイクル 1 期間中は毎週、サイクル 2 以後は 2 週間ごと）及び血圧測定（サイクル 1 期間中は毎週、サイクル 2 以後は 2 週間ごと）を実施し、本剤の心臓への影響を評価する。

本剤の心臓への影響に対する被験者安全性確保の観点から、治験実施医療機関において、循環器専門医を治験分担医師（循環器専門分担医師）に加えることとする。また、入院中にモニター心電図を記録する期間を設定し、循環器専門分担医師が評価を行うことにより、治験責任又は分担医師とともに被験者ごとに治験薬投与継続の可否を判断する。

また、薬物動態検討パート及び用量漸増パートのサイクル 1 は、本剤投与初期の被験者の全身状態を慎重に観察しながら安全性を評価するため、入院を必須として実施する計画である。さらに、各用量の 1 例目のサイクル 1 投与開始以降少なくとも 7 日間の安全性を確認した後に、2 例

目以降の投与を開始することとする。

本治験では、本剤の増量可否の評価として、一般的な抗悪性腫瘍薬の治験で行う DLT 評価に加え、本剤の心臓への影響について DLT に該当しない心臓障害の有害事象についても評価する。そのため、本治験の効果安全性評価委員会には循環器専門医を含める。

以上のとおり、本治験実施計画は、被験者の安全性に配慮した計画であり、本治験実施計画書に基づいて、忍容性及び安全性に加えて探索的に有効性を検討する治験を実施することは、科学的及び倫理的に妥当であると判断した。

### 4.3 用法及び用量の設定根拠

#### 4.3.1 用量の設定根拠

本剤は進行がんで治療方法の選択肢が限られた患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬として開発することから、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」<sup>18</sup>に従い、薬理作用が期待され、合理的に安全と考えられる投与量を初回投与量とした。

以上より、薬理作用が期待され、合理的に安全と考えられる投与量として、0.3 mg/body を初回投与量とした。

また、初めてヒトに投与する試験であることから、公比 2 以下で小刻みに増量することとした。

#### 4.3.2 用法の設定根拠

ヒトに最初に投与する薬物動態パートは 1 日 1 回投与から開始し、用量漸増パート及び拡大パートの用法は、薬物動態パートの結果に基づき決定する。

薬物動態パートの結果で本剤の半減期が短く速やかに消失することが示された場合、薬理作用の維持と被験者の安全性担保のため、用量漸増パート及び拡大パートの用法は1回投与量を少なく分割する1日2回投与とする。

#### 4.3.3 投与期間の設定根拠

本治験は適切な治療選択肢がない患者を対象とすることから、許容できない毒性、及び代替治療を必要とする原疾患の悪化がなく、被験者本人が治験の継続を希望する場合は投与を継続することを可能とした。

#### 4.4 治験終了の定義

「治験終了日」は、最後に治験を終了又は中止した被験者用に作成する生存転帰用の電子症例報告書（eCRF）に記録する「最後の来院又は連絡日」又は「最後に連絡を試みた日」とする。

### 5 治験対象集団

20歳以上で、進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者、最大116例（薬物動態検討パート：最大6例、用量漸増パート：最大30例、拡大パート：最大80例）

#### 5.1 被験者識別番号の発番

#### 5.2 適格性の基準

本治験では、治験責任又は分担医師による適格性の基準の変更は認められない。

##### 5.2.1 選択基準

被験者は、「1.3 評価スケジュール」のスクリーニング時に、以下の選択基準を満たしていること。

- 1) 組織学的又は細胞学的に確認された固形がん患者。
- 2) 適切な治療選択肢がない患者。
- 3) 拡大パートのみ：同意取得前3年以内の保存検体又は生検検体において、腫瘍部でPDE3A/SLFN12を共発現していることが確認された患者。
- 4) 治験内容を理解し、本人の自由意思による同意を文書で得られた患者。

- 5) 同意取得時点で 20 歳以上の患者。
- 6) 治験薬の経口投与が可能であり、服薬管理ができる患者。
- 7) スクリーニング時の臨床検査により十分な臓器機能を有することを確認された患者。

【造血機能】

好中球数：1,500/ $\mu$ L 以上

血小板数：100,000/ $\mu$ L 以上

ヘモグロビン量：9 g/dL 以上

[採血前 14 日以内に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤の投与及び輸血を行っていないこと]

【腎機能】

血清クレアチニン値：基準値上限の 1.5 倍以下、又は

クレアチニークリアランス：50 mL/min 以上(施設で標準的に用いられている計算式による)

【肝機能】

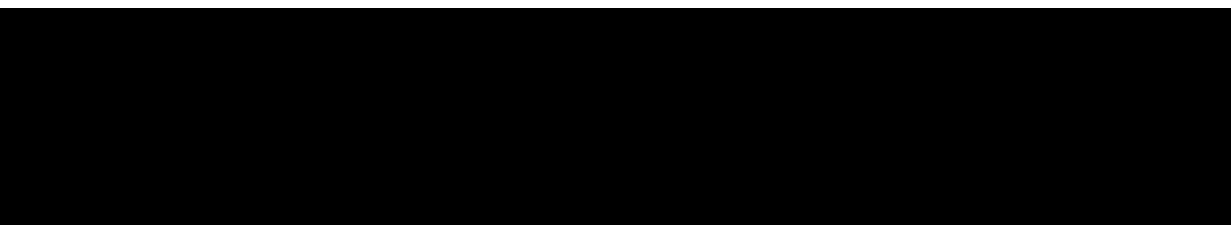
総ビリルビン値：基準値上限の 2.5 倍以下

AST 及び ALT 値：基準値上限の 2.5 倍以下 (肝転移を有する場合は 5 倍以下)

- 8) ECOG の PS スコアが 0 又は 1 の患者。
- 9) 少なくとも 3 ヶ月の生存が期待できる患者。
- 10) 性的活動を行っている男性、又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で、治験期間中及び治験薬の最終投与から 3 ヶ月間 2 種類の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意する患者。避妊を実施する場合、以下の方法のうち日本で承認又は認証されている 2 種類を使わなければならない：精管切除、卵管結紮、子宮内避妊器具、経口避妊薬、コンドーム (いずれも日本で承認又は認証されている方法)。
- 11) 拡大パートのみ：登録前 28 日以内の画像診断により、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (New Guidelines to Evaluate the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors : RECIST) version 1.1 で定義されている測定可能病変を有する患者。
- 12) 基本調律が洞調律で、安静時の心拍数が 50~100 回/分の患者

【選択基準の設定根拠】

1), 2) : 標準療法の対象とならない、進行又は転移性の悪性固形腫瘍患者を選択するために設定した。



4) : 倫理的配慮から設定した。

5) : 患者本人の自由意思で同意取得可能な 20 歳以上とした。なお、臓器機能の条件や一般状態などから全身状況を判断するため、年齢の上限については設定していない。

6) : 本剤が経口剤であることを考慮し、治験薬を服用可能で服薬管理能力のある患者を選択するために設定した。

7), 8), 9), 12) : 被験者の安全性の確保と本剤の適切な評価のため設定した。心拍数の規定は、「2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay」<sup>19</sup>による徐脈及び「2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン」<sup>20</sup>による心房頻脈の定義を参考に設定した。

10) : 被験者、パートナー及び児の安全性に配慮して設定した。

11) : 副次的目的である抗腫瘍効果を評価するため設定した。

## 5.2.2 除外基準

「1.3 評価スケジュール」のスクリーニング時に、以下の除外基準のいずれかに抵触する被験者は除外する。

- 1) 以下のいずれかの心血管系のリスクを有する患者。
  - a) 心筋梗塞を有している、又は心筋梗塞の既往がある患者
  - b) 狭心症を合併している患者
  - c) 虚血性心疾患によりステント留置し、抗血小板薬又は抗凝固薬を2剤以上服用している患者
  - d) 心不全を有している、又は心不全の既往がある患者 [「急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)」<sup>21</sup>に基づく心不全ステージ分類のステージC及びD]
  - e) LVEF < 53%
  - f) スクリーニング期間の検査で QTcF > 480 msec の患者
  - g) 中等度以上の弁膜症 (三尖弁では重症以上) を合併している患者
  - h) 心臓手術 (開心術) の既往がある患者
  - i) 治療を要する心嚢液貯留を有する患者
  - j) 心房細動を有する患者、治療を要する不整脈、又は頻脈を有する患者
  - k) 食道、心臓、又は縦隔への放射線照射歴を有する患者で心臓への影響が否定できない患者
  - l) コントロール不良な高血圧症、糖尿病の合併症を有する患者
  - m) アントラサイクリン系抗がん剤の累積投与量がアドリアマイシン換算で 500 mg/m<sup>2</sup> 以上の患者
- 2) 治験薬の消化管吸収に影響を与える消化管切除術の既往歴のある患者。
- 3) 臨床的に問題となる肺疾患 (間質性肺疾患、閉塞性肺疾患など) の既往がある、又は合併している患者。
- 4) 全身的治療を要する感染症を有する患者、又は 38°C 以上の発熱を有する患者。
- 5) 臨床症状のある脳転移を有する患者。
- 6) 治験薬投与開始前 14 日以内に、手術療法、放射線療法、化学療法、免疫療法、その他の悪性腫瘍に対する治療、ほかの治験薬による治療を受けた患者。
- 7) 治験薬投与開始前 7 日以内に PDE3 阻害剤の投与を受けた患者。

- 8) 頭蓋内出血の既往を有する患者、又は出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血など）。
- 9) 前治療による有害事象が grade 1 以下に回復していない患者（血色素量、脱毛、末梢神経障害、色素沈着を除く）。
- 10) HBV-DNA 陽性、HCV 抗体陽性、又は HIV 抗体陽性である患者。HCV については、治療によりウイルスが血中から消失しウイルス学的著効達成と判断されている患者は登録可能とする。
- 11) 治験薬の成分又は添加剤に対して過敏症を有する患者。
- 12) 拡大パートのみ：活動性の重複がん（同時性重複がん/多発がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん）を有する患者。
- 13) 妊婦又は授乳婦の患者、又はスクリーニング検査時の妊娠検査が陽性となった女性患者。授乳中の患者の場合、授乳を中止しても本治験に参加できない。女性患者の場合、スクリーニング検査時に妊娠していないことを妊娠検査で確認する。ただし、妊娠する可能性がない女性患者（両側卵巣摘出術又は子宮摘出術を行った患者、抗悪性腫瘍薬の治療の影響が否定できない場合を除き閉経後少なくとも 12 ヶ月以上経過している患者）の妊娠検査は不要とする。
- 14) その他、治験責任又は分担医師が不相当と判断した患者。  
妊娠可能の定義は 10.3 項に記載した。  
被験者は、それぞれ 6.5.1 項及び 5.3 項に記載されている服薬及びライフスタイルの制限に同意しなければならない。

#### 【除外基準の設定根拠】

- 1)~6), 8), 9) : 本剤の安全性及び有効性評価への影響を考慮し設定した。
- 7) : 本剤と同様の薬理作用を有する薬剤の投与が必要な患者を除外するために設定した。
- 10) : 被験者及び医療従事者の安全性を考慮し設定した。
- 11)~12) : 被験者の安全性に配慮して設定した。
- 13) : 被験者及び児の安全性に配慮して設定した。
- 14) : その他、治験責任又は分担医師により、本治験への参加が不適切と判断される場合を考慮し設定した。

### 5.3 ライフスタイルの制限

#### 5.3.1 食事の制限

薬物動態評価用採血日のうち、薬物動態検討パートの単回投与期 Day 1 及び反復投与期 Day 28、用量漸増パートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 28（BID レジメンの場合は Day 29）の午前の治験薬は食後 8 時間以上経過した絶食時に経口投与し、投与後 2 時間まで食事の摂取を禁止する。また、上記の薬物動態評価用採血日については投与前 1 時間から投与後 2 時間までの飲水は原則として禁止する（治験薬及び併用薬服用のための飲水は可能）。

12 誘導心電図（中央判定）評価日について、食事以外の糖分を含む飲料の摂取を禁止する。また、該当日はおおよそ同時刻に食事を摂る。

### 5.3.2 カフェイン、アルコール及びタバコ

該当せず。

### 5.3.3 活動

治験責任又は分担医師は、被験者に対して治験薬投与期間中は直射日光をなるべく避けるよう注意喚起するとともに、外出する際は、長袖、帽子やサングラスを着用するなど、防護策について指導する。

## 5.4 スクリーンフェイラー

スクリーンフェイラーとは、治験参加の同意が得られ、かつ同意説明文書に署名をしたが、治験薬が投与されなかった被験者である。有害事象によるスクリーンフェイラーを含め、同意取得後に発現した有害事象は治験薬投与の有無を問わずすべて報告すること。

スクリーニング検査で適格性基準を満たさない検査項目については、スクリーニング期間中に再度検査を実施し適格性基準を満たした場合には登録可能とする。スクリーニング期間の許容範囲内に再スクリーニングを実施できないためにスクリーンフェイラーとなった場合、再スクリーニングに先立ち、文書による再同意を取得し、新たな被験者識別番号を付与する。

被験者が本治験のスクリーンフェイラーの定義に該当するときは、以下の情報を eCRF に記録する。

- 同意取得日
- 来院日（スクリーニング来院）
- 被験者背景（調査日、生年月日、性別、人種、民族、治験実施国）
- 適格性基準の確認結果
- スクリーンフェイラーと判断された日
- スクリーンフェイラーと判断された理由
- 有害事象

## 6 治療

治験責任又は分担医師は、被験者が選択基準を満たし、除外基準に抵触していないことを確認後、被験者の登録のため、症例登録連絡書を登録事務局に連絡する。登録事務局は、症例登録連絡書の内容を確認し、不備があった場合はその内容を治験責任又は分担医師に確認し、すべての基準が満たされていることを確認した後、登録を受付ける。治験責任又は分担医師は症例登録連絡書の原本及び症例登録連絡書の写しを保存することとする。

### 6.1 治験薬の投与

各パートの投与方法及び治療期間（フォローアップ期間を含む）については、1.1 項及び 4.1 項

を参照のこと。

### 6.1.1 用法・用量及び投与期間

#### 【用法】

薬物動態検討パートでは、サイクル1の単回投与期のDay1に水とともに経口投与し、反復投与期に1日1回約24時間ごとに水とともに、28日間連日経口投与する。28日間を1サイクルとし、サイクル1のみ33日間とする。

本治験では、薬物動態検討パートで得られた薬物動態パラメータに基づき、以降の用量漸増パート及び拡大パートでの投与レジメン（QDレジメン、又はBIDレジメン）を選択する。

用量漸増パート及び拡大パートの用法については以下に従う。

QDレジメンの場合：治験薬は1日1回、約24時間ごとに水とともに、28日間連日経口投与する。28日間を1サイクルとし、用量漸増パートのサイクル1のみ30日間とする。

BIDレジメンの場合：治験薬は1日2回、約12時間ごとに水とともに、28日間連日経口投与する。28日間を1サイクルとする。ただし、用量漸増パートのサイクル1は、Day29にも1回（午前のみ）経口投与し、31日間とする。

なお、いずれのパートにおいても設定した投与時間より3時間以上遅れた場合は、その回の治験薬投与を見送る。

#### 【用量】

1日投与量として、薬物動態検討パートでは0.3 mg、用量漸増パートでは0.6, 1, 2, 4, 6 mgの用量で治験薬を投与する。拡大パートでは用量漸増パートで決定した推奨用量にて投与する。

被験者が休薬基準に該当し、休薬後投与を再開する場合には減量することとする。また、休薬基準に該当しない場合でも治験責任又は分担医師の判断により副作用や全身状態などの被験者の安全性の理由により休薬することを可能とする。（「6.1.2.2 休薬後の投与再開（DLT又はDLT相当の副作用）」参照）。

#### 【投与期間】

サイクル1 Day1～投与中止時検査までとする。治験の継続が困難な有害事象を認めず、明らかな原疾患の増悪がない被験者がサイクル2以降の継続について同意した場合にはサイクル2以降の投与を可能とし、投与を繰り返す。

### 6.1.2 休薬基準、休薬後の投与再開（DLT又はDLT相当の副作用）、休薬後の投与再開（サイクル2以降におけるDLT又はDLT相当の副作用以外）、次サイクル移行基準

#### 6.1.2.1 休薬基準

DLT（サイクル1）又はDLTに相当する副作用（サイクル2以降）の発現が認められた場合は、その時点で休薬する。休薬期間は、治験薬最終投与日から起算して最大28日間までとし、「次サイクル移行基準」（「6.1.2.4 次サイクル移行基準」参照）を満たした場合のみ、規定された用量から減量したうえで次サイクルから投与再開する。

その他、治験責任又は分担医師は被験者の各副作用の発現状況及び全身状態などを考慮して、サイクル2以降、DLTに相当する毒性又は副作用以外の理由による休薬を可能とする。この場合

でも休薬期間は、治験薬最終投与日から起算して最大 28 日間までとする。投与再開の際には、休薬時と同じ用量で投与再開することとし、休薬時のサイクルの Day 28 以前に投与再開する場合にはサイクル内の残りの日数の治療を行うこととする。Day 29 以降に投与再開する場合には、投与再開日を次サイクルの Day 1 とする。

#### 6.1.2.2 休薬後の投与再開 (DLT 又は DLT 相当の副作用)

DLT (サイクル 1) 又は DLT に相当する副作用 (サイクル 2 以降) の発現により休薬した被験者は、投与を継続することが被験者の利益になると治験責任又は分担医師が判断し、かつ「次サイクル移行基準」(「6.1.2.4 次サイクル移行基準」参照) をすべて満たした場合のみ、次サイクルから投与を再開することができる。投与再開に際して、次サイクルの用量を規定された用量から 1 段階減量して投与再開することとし、再度、休薬基準に抵触した場合には当該被験者への投与を中止する。減量時の最低用量は 0.3 mg とし、薬物動態検討パート (0.3 mg) 投与中に、休薬基準に抵触した場合は、当該被験者への投与を中止する。また、同一被験者で、減量後に増量しない。

#### 6.1.2.3 休薬後の投与再開 (サイクル 2 以降における DLT 又は DLT 相当の副作用以外)

サイクル 2 以降において DLT に該当しないものの治験責任又は分担医師の判断により副作用や全身状態などの被験者の安全性の理由により休薬した場合には、同じサイクルの残りの日数について同一用量にて投与を再開する。なお、治験責任又は分担医師の判断により休薬前から 1 段階減量して投与を再開することを可能とする。

減量時の最低用量は 0.3 mg とし、薬物動態検討パート (0.3 mg) 投与中に、休薬基準に抵触した場合は、当該被験者への投与を中止する。また、同一被験者で、減量後に増量しない。

#### 6.1.2.4 次サイクル移行基準

次サイクル開始前に、以下の条件をすべて満たしていることを確認する。

- 好中球数：1,000/ $\mu$ L 以上
- 血小板数：80,000/ $\mu$ L 以上
- ヘモグロビン量：8 g/dL 以上
- 血清クレアチニン値：1.5 × 基準値上限以下
- 総ビリルビン値：2.5 × 基準値上限以下
- AST 及び ALT 値：2.5 × 基準値上限以下 (肝転移を有する場合は 5 × 基準値上限以下)
- 治験薬との合理的な関連性を有する有害事象：grade 2 以下 (脱毛、色素沈着、対症療法によりコントロール可能な悪心又は嘔吐は除く)

上記条件を満たさない場合は、治験薬最終投与日から起算して最大 28 日間まで次サイクル開始を延期する。28 日間を超えても上記条件を満たさない場合は、治験を中止する。

### 6.1.3 医療機器

該当せず。

## 6.2 治験薬の管理

治験薬の管理の詳細については OPB-171775 治験薬概要書を参照。

### 6.2.1 包装及び表示

治験薬は、治験依頼者又は指定された委託業者から、治験薬管理者に提供される。治験薬は包装箱で提供される。投与期間中に使用される各包装箱には、治験薬識別記号、治験実施計画書番号、ロット番号、使用期限、貯法、使用方法、治験依頼者の氏名及び住所などを記載する。

### 6.2.2 保管

治験薬は確実に鍵のかかるキャビネット又は囲われた場所に保管する。治験薬管理者以外が使用できないように管理する。

治験薬は、ラベルに記載された条件に従って保管する。

治験実施医療機関のスタッフは、治験薬保管区域の温度を測定し、記録する。

### 6.2.3 管理責任

治験薬管理者は治験薬の受領、処方、投与及び返却に関して、保管・管理記録を作成しなければならない。治験薬管理者は、本治験に参加していない患者に治験薬を提供してはならない。

### 6.2.4 返却及び廃棄

治験の完了又は終了時には、すべての未使用又は一部使用された治験薬を治験依頼者又は治験依頼者の指定した委託業者に返却しなければならない。治験依頼者に返却するすべての治験薬には保管記録などを添付し、さらに輸送容器の一番外側には治験実施計画書番号及び治験実施医療機関番号が明確に特定されていなければならない。返却する治験薬は元の包装箱に入れなければならない。担当モニターは、使用済みの治験薬の包装箱、未使用及び一部使用された治験薬の返却作業を支援する。

### 6.2.5 治験薬の品質に関する苦情の報告

治験薬の品質に関する苦情（PQC）とは、治験薬又は医療機器を交付のために提供した後、これらの同一性、品質、表示、包装、信頼性、安全性、耐久性、改ざん、偽造、盗難、有効性、又は機能に関する欠陥や不満で、医療関係者、消費者、被験者、医学情報担当者、管轄官庁、規制当局、パートナー会社、関連会社又はその他の第三者から書面、電子媒体、又は口頭により報告されるものである。以下に例を示すが、これに限定するものではない。

- 治験薬が不良であり規格に適合していない
- ラベルの間違いや欠損
- 包装の欠損（例：損傷、汚れ、潰れ、欠品）

- ブリスターの欠損（例：欠品、空のブリスター）
- 製品の欠損（例：臭い、欠け、割れ、型押しが不明瞭）
- 製品の紛失や盗難

#### 6.2.5.1 治験薬の品質に関する苦情の発見と報告

治験責任又は分担医師、又は指名された者は、すべての PQC を記録しなければならない。治験依頼者又は治験依頼者に指名された者から治験薬を受領してから、被験者への投薬中、治験薬の最終確認を含む廃棄までを報告対象とする。治験責任又は分担医師、又は指名された者は、PQC を知ってから直ちに「6.2.5.2 治験薬の品質に関する苦情の報告時に必要な情報」に示す情報を治験依頼者又は治験依頼者に指名された者 [REDACTED] に電子メールにて伝達する。

被験者が特定した PQC は治験責任又は分担医師に報告され、その後上記の手順に沿って報告される。

#### 6.2.5.2 治験薬の品質に関する苦情の報告時に必要な情報

- 苦情に関する記述
- 報告者の特定（例：被験者、治験責任又は分担医師及び治験実施医療機関など）
- 報告者の連絡先（例：住所、電話番号又はメールアドレスなど）
- 品名（製品又は化合物名、ロット番号）
- 治験実施計画書情報（治験実施計画書番号又は治験名）
- 剤形又は含量（分かっている場合）
- 写真（入手できれば）
- 苦情が報告されたサンプルの返却が可能かどうか

#### 6.2.5.3 治験薬の品質に関する苦情があった場合の返却方法

PQC に関する報告時に、そのサンプルが返却可能かを知らせること。必要に応じて、治験依頼者がサンプル返却の手順を提示する場合がある。

調査のため治験依頼者に提出した不良品については、治験実施医療機関の管理記録に記載しなければならない。

#### 6.2.5.4 評価

PQC の評価は、治験依頼者で取扱われる。

### 6.3 偏りを最小限にする、又は避けるための方法

本治験は非盲検試験である。

## 6.4 被験者が遵守すべき事項

治験責任又は分担医師は以下の内容を遵守するよう被験者を指導する。

- 治験薬は用法・用量を守って服薬すること。
- 治験期間中は決められたスケジュールを遵守すること。
- 併用禁止薬を服薬しないこと（「6.5.1 併用禁止薬及び併用禁止療法」参照）。
- 併用禁止療法を実施しないこと（「6.5.1 併用禁止薬及び併用禁止療法」参照）。

## 6.5 併用薬及び併用療法

治験責任又は分担医師は、同意書署名日から中止時検査時までの併用薬剤及び併用療法をすべて eCRF に記録する。また、治験薬投与終了後 28 日の検査時又は原疾患に対する新たな治療開始時のいずれか早い時点までに有害事象の治療として使用した及び有害事象の原因となった併用薬剤及び併用療法をすべて eCRF に記録する。

併用薬については、薬剤名、使用目的、1 回投与量、頻度、投与経路、投与開始日、投与終了日、併用療法については、療法名、実施目的、治療開始日、治療終了日を eCRF に記録する。

### 6.5.1 併用禁止薬及び併用禁止療法

同意取得から中止時検査まで、以下の薬剤及び療法の投与を禁止する。

- 原疾患に対する手術療法、放射線療法、化学療法、免疫療法を含む治験薬以外の悪性腫瘍に対する治療
- ほかの治験薬
- ほかの PDE3 阻害剤
- $\beta$  受容体遮断作用を有する薬剤
- G-CSF などの造血因子製剤（DLT 評価期間のみ禁止、ただし、発現した DLT に対する以後の予防投与については許容する）
- 感染症を除く有害事象発現の予防を目的とした薬剤の投与 [ただし、治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）に対する以後の予防投与については許容する。]

### 6.5.2 併用可能薬及び併用可能療法

併用禁止薬及び併用禁止療法以外の投薬及び処置は使用可能とし、原疾患に関連する症状緩和のための支持療法、輸血及び全身状態を管理するために必要な治療は、治験責任又は分担医師の判断で実施可能とする。

### 6.5.3 レスキュー薬

該当せず。

## 6.6 治験終了後の介入

該当せず。

## 7 中止基準とその手順

### 7.1 治験全体又は投与の中止

治験依頼者が何らかの理由により治験の中止又は中断を決定した場合には、規制要件に従って、治験実施医療機関の長、及び規制当局に速やかに通知する。

### 7.2 個々の治験実施医療機関での中止

該当する法律、規制及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従い、医学上、安全上、規制上、倫理上又はその他の理由により、治験依頼者、治験責任医師、又は治験審査委員会によって個々の治験実施医療機関の参加が中止されることがある。治験責任医師や治験実施医療機関の治験審査委員会により本治験の中止が決定された場合、治験実施医療機関の長は速やかに治験依頼者に伝達する。

### 7.3 個々の被験者の中止

#### 7.3.1 投与の中断

「6.1.2.1 休薬基準」を参照のこと。

#### 7.3.2 投与の中止

治験薬の投与開始後、様々な理由により被験者への治験薬の投与を中止することがある。投与の中止は、本治療に満足できない被験者が申し出る場合や、有害事象、許可されていない投薬又は治療が必要になる場合、又はその他の問題のため医学的に必要であると治験責任又は分担医師が判断する場合がある。

いずれの場合も、各治験責任又は分担医師は状況を詳細に確認し、「7.3.5 治験への継続参加を促す手順」に記載されているように、被験者に対して可能な範囲で治験への継続参加の選択肢を示さなければならない。

治験薬の投与を中止した場合、又はサイクル2以降の治験薬継続投与を行わなかった場合には、中止時検査を実施する。また、重篤な有害事象や明らかな原疾患の増悪などにより治験責任又は分担医師が検査を実施できないと判断した場合は、実施可能な項目のみを行う。中止時検査後は、治験薬投与28日後検査を実施し、その後は被験者の死亡まで生存転帰調査を6ヵ月ごとに実施する。

#### 7.3.3 投与中断又は中止理由の記載

以下の基準に該当する被験者は治験薬の投与を中止しなければならない。中止理由は1つのみ（主な理由）をeCRFに記録する。

- 有害事象
  - 治験薬との合理的な関連性を有する grade 3 以上の心毒性（心毒性はCTCAEにおける「心臓障害」に含まれる事象とする）
  - 休薬期間が28日間を超えても次サイクル移行条件を満たさない場合、又は治験薬の投

与を開始しない場合

- 1 日投与量として 0.3 mg を下回る減量が必要となった場合
- 被験者が、通常ならば過度の危険とはみなされないような非重篤の有害事象による煩わしさや不快感のため、中止を決断する場合
- 治験薬の継続が被験者にとって過度のリスクになると治験責任又は分担医師が判断した場合（例えば、治験薬との関連性がある安全上の懸念が存在する場合）
  - 重篤な有害事象
  - その他の治験薬に関連する可能性のある安全上の懸念又は有害事象
- 死亡
- 疾患の進行により治療変更が必要な場合
- 追跡不能
- 妊娠（10.3 項参照）
- 治験実施計画書からの重大な逸脱
- 治験依頼者による治験の中止
- 被験者本人による治験薬投与中止の希望（有効性及び安全性以外の理由による）
- 被験者本人による同意の撤回
- 医師の判断
- その他

被験者が有害事象のため治験薬投与を中断又は中止した場合、治験責任又は分担医師、又はほかの治験担当者は、その有害事象が回復するまで又は安定化するまで可能な限り追跡する。

「7.3.1 投与の中断」及び「7.3.2 投与の中止」の手順に従うこと。

#### 7.3.4 同意の撤回

すべての被験者は、不利益を受けることなく、いつでも治験参加の同意を撤回することができる。被験者は治験の一部として既に収集したデータの使用に対する同意を撤回することはできず、将来の治験参加についてのみ同意を撤回できる。治験責任又は分担医師も、医学上必要であれば、いつでも被験者の治験参加を中止することができる。被験者が文書で同意を撤回しない限り、又は治験責任又は分担医師が治験を完全に中止したいという被験者の口頭での意思を確認した文書を作成していない限り、可能であれば、被験者は治験実施計画書に規定されたすべての評価を受ける。

同意を完全に撤回することは、被験者が以下のフォローアップ手順をすべて拒否することを示す。

- 治験実施計画書に規定されたすべてのフォローアップ手順（来院、電話、又は自宅への訪問によるものを問わない）

- 治験実施計画書に規定された一部のフォローアップ手順（被験者が拒否した一部のフォローアップ手順で、被験者と治験担当者との合意した手順）
- 現在の病状を評価するためや、治験の目的に関連した必要な医学的報告又は臨床検査報告を得るための治験担当者による被験者への接触（電話のみによるものを含む）
- 被験者の病状についての話し合いが可能とされている、原資料から判断できる被験者以外の人物（例えば、家族、配偶者、パートナー、法定代理人、友人、隣人、又は医師）への接触（電話、郵便又は電子メールのみによるものを含む）
- 別の情報源（例えば、ほかの病院又は医院の診療録、紹介した医師のメモ、公的記録、透析、移植又は人口動態登録情報、ソーシャルメディアの情報源）の医学情報へのアクセス

同意の撤回は治験にとって重大な事象であるため、最初に同意を取得するときと同様に慎重に対応すること。被験者の権利と治験の完全性を確保するため、被験者が同意を撤回しようとする理由を完全に理解し、文書化し、管理する必要がある。被験者は、最初は治験薬投与を中止したいと訴えるかもしれないが、これは参加の継続に関する同意を完全に撤回することと同じではなく（それぞれ、「7.3.1 投与の中断」及び「7.3.2 投与の中止」参照）、治験への参加の継続が仕事や学業、社会活動の負担になることを示していることがある。このため、治験責任又は分担医師は、その被験者の投与や評価スケジュールを調整できれば治験への参加継続が可能か判断する。上記のフォローアップ方法をすべて拒否した被験者のみ、治験参加の同意を完全に撤回したものとみなす。

本治験に付随して実施される将来の生物検体研究に対する同意の撤回に関する詳細は「8.6.5 将来の生物検体研究への同意の取得と撤回」及び将来の生物検体研究用の同意説明文書に記載されている。

### 7.3.5 治験への継続参加を促す手順

治験薬の投与の中止又は同意の撤回があると予想される場合、治験責任又は分担医師は被験者と面会し、治験への継続参加（望ましくは治療の継続）の選択肢について話し合う（強制にならないようにする）。治験責任又は分担医師は被験者が同意撤回を望む理由を確かめ、文書化すること。

### 7.3.6 治験の中止（フォローアップ手順の中止）

治験の中止は、生存転帰調査を含む、すべてのフォローアップ手順の中止とする。治験を中止（フォローアップを中止）した場合は、中止理由及び中止日を eCRF に記録する。なお、治験薬投与の中止については、「7.3.2 投与の中止」を参照のこと。

## 7.4 追跡不能の定義

治療期間内又はそれ以前に連絡が取れなくなった被験者、中止理由（例えば、同意の撤回又は有害事象の発現）が明らかでない被験者、及び治験終了日に生存の有無が不明な被験者は、「追跡不能」とする。生存の有無は、死亡を示す適切な文書（すなわち、死亡証明書、診療録、公的記録、家族や主治医の陳述書）又は生存を示す適切な文書（すなわち、被験者との面会、診療録、

被験者との電話連絡、家族や主治医の陳述書、公的記録) を入手することにより、種々の情報源から判断できる。

治験実施医療機関は被験者に対して3回電話連絡を試みても被験者と連絡が取れない場合(電話連絡は文書で記録に残す)には、配達証明郵便又はそれに代わる方法で連絡を試みた後、「追跡不能」状態と判断する。

被験者が「追跡不能」となった場合は、「被験者と連絡が取れたかどうか」、「連絡日/最終の連絡試行日」及び「連絡方法」を原資料及びeCRFに記録する。

## 8 治験方法

本治験中に実施する評価を「1.3 評価スケジュール」に示す。

### 8.1 有効性評価

治験責任又は分担医師はスクリーニング期間に撮影したコンピュータ断層撮影(CT)画像より、測定可能病変及び測定不能病変を特定する。治験薬投与開始後は効果判定規準に従い効果を判定する。

#### 8.1.1 効果判定

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」を用いて評価する。

RECISTに準じた評価手順を以下に示す。

##### 8.1.1.1 測定可能病変の定義

以下の方法により観察された病変を「測定可能病変」とする。

###### (1) 腫瘍病変

少なくとも1方向で正確な測定が可能であり、以下いずれかのサイズ以上のもの。測定断面における最大径(長径)を記録する。

- CTにて10 mm以上(CTスライス幅は5 mm以下)であること。
- 臨床的評価として直接計測(測径器 caliper)にて10 mm以上(測径器により正確に測定できない病変は測定不能とする)
- 胸部X線写真にて20 mm以上(特別な理由がない限りCTを用いること)

###### (2) リンパ節病変

病的な腫大と判断されかつ測定可能なリンパ節について、CTで評価した短径が15 mm以上(CTのスライス幅は5 mm以下が推奨される)の場合、リンパ節病変とする。測定断面における短軸の径(短径)を記録する。

##### 8.1.1.2 測定不能病変の定義

小病変(長径が10 mm未満の腫瘍病変又は短径が10 mm以上15 mm未満であるリンパ節病変)

及び以下に示す真の測定不能病変を含む、測定可能病変以外のすべての病変を「測定不能病変」とする。

真の測定不能病変とみなされる病変には次のものがある。

- 軟膜髄膜病変
- 腹水
- 胸水
- 心嚢水
- 皮膚や肺のリンパ管症
- 視触診では認識できるが再現性のある画像検査法では測定可能ではない腹部腫瘍や腹部臓器の腫大

#### 8.1.1.3 病変の測定、評価

病変の評価にあたっては、以下に注意する。

- CT の撮影は、造影剤を使用し、胸部から骨盤を含む範囲について、5 mm 以下のスライス幅で撮影し、観察期間を通じて、同一の評価法かつ同一の条件で行うこと。また、Magnetic resonance imaging (MRI) における腫瘍測定も（上記 CT 撮影条件下において）許容する。ただし、造影剤が禁忌の被験者においては、単純 CT かつ又は MRI による撮影を許容する。その他、すべての病変を確認するために必要な画像評価を実施する。
- スクリーニング時に認められた測定可能病変のうち、最大径の大きい順に 1 臓器につき最大 2 病変、合計で最大 5 病変までを選択して標的病変とする。選択した標的病変の部位、検査法、検査日、径（長径、ただし、リンパ節病変の場合には短径）、すべての標的病変の径の和（以下、径和）を eCRF に記録する。リンパ節を標的病変として選択する際には、短径を eCRF に記録する。
- 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、すべての非標的病変として部位（各部位での非標的病変の有無を含む）、検査法、検査日のみを eCRF に記録する。

投与後の評価については、「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1、表 1.3-2、表 1.3-3 に規定された時期に標的病変（「8.1.1.3.1 標的病変の効果判定規準」参照）、非標的病変（「8.1.1.3.2 非標的病変の効果判定規準」参照）、新病変（「8.1.1.3.3 新病変の評価」参照）を評価し、検査日及び評価結果を eCRF に記録する。

治験実施医療機関で撮影した画像については治験依頼者が提出を求めた場合には、被験者の個人情報削除したうえでその写しを提供する。

腫瘍マーカーは、治験実施医療機関で定められた手順に従い、原疾患に応じて必要な項目を「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1、表 1.3-2、表 1.3-3 に記載された時点に検査する。スクリーニング時に腫瘍マーカーを評価した被験者は治験薬投与後の腫瘍マーカーの評価を必須とし、検査日及び検査結果を eCRF に記録する。

### 8.1.1.3.1 標的病変の効果判定規準

表 8.1.1.3.1-1 の規準に従い、「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1, 表 1.3-2, 表 1.3-3 に示した時期のうち、投与後のサイクルごとの標的病変の効果判定を行う。

表 8.1.1.3.1-1 標的病変の効果判定規準

完全奏効 (Complete Response ; CR)	すべての非リンパ節標的病変が消失した場合。 標的病変として選択したすべてのリンパ節病変の短径が 10 mm 未満に縮小していること。
部分奏効 (Partial Response ; PR)	スクリーニング時の径和と比較して、標的病変の径和が 30%以上減少した場合。
進行 (Progressive Disease ; PD)	投与開始以降に記録された最小の径和と比較して、標的病変の径和が 20%以上増加かつ径和が絶対値でも 5 mm 以上増加した場合。
安定 (Stable Disease ; SD)	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。
評価不能 (Not Evaluable)	なんらかの理由で検査が行えない場合、又は CR, PR, PD, SD いずれとも判定できない場合。

径和の縮小割合 = (スクリーニング時の径和 - 評価時の径和) × 100 / スクリーニング時の径和

径和の増大割合 = (評価時の径和 - 最小の径和) × 100 / 最小の径和

### 8.1.1.3.2 非標的病変の効果判定規準

表 8.1.1.3.2-1 の規準に従い、「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1, 表 1.3-2, 表 1.3-3 に示した時期のうち、投与後のサイクルごとの非標的病変の効果判定を行う。

表 8.1.1.3.2-1 非標的病変の効果判定規準

完全奏効 (Complete Response ; CR)	すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカーがすべて基準値上限以下となった場合。 すべてのリンパ節は病的腫大とみなされないサイズ (短径が 10 mm 未満) になっていること。
非 CR/非 PD (Non-CR/Non-PD)	1 つ以上の非標的病変の残存又は腫瘍マーカー値が基準値上限を超える。
進行 (Progressive Disease ; PD)	既存の非標的病変の明らかな増悪。
評価の欠損あり (Not all evaluated ; NE)	なんらかの理由で検査が行えなかった場合、又は CR, Non-CR/non-PD, PD いずれとも判定できない場合。

### 8.1.1.3.3 新病変の評価

「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1, 表 1.3-2, 表 1.3-3 に示した奏効の評価の時期に新病変の有無を確認し、eCRF に記録する。

#### 8.1.1.4 総合評価の判定

病変の測定を実施したサイクルにおいて、サイクルごとに、表 8.1.1.4-1、表 8.1.1.4-2 に従って総合評価の判定を行い、判定結果及び判定のもととなった検査日を eCRF に記録する。

表 8.1.1.4-1 標的病変（非標的病変の有無にかかわらず）を有する場合の総合効果

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 又は評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD 又は評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE
PD	問わない	あり又はなし	PD
問わない	PD	あり又はなし	PD
問わない	問わない	あり	PD

表 8.1.1.4-2 非標的病変のみを有する場合の総合効果

非標的病変	新病変	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/Non-PD	なし	Non-CR/Non-PD
評価なしがある	なし	NE
明らかな増悪	あり又はなし	PD
問わない	あり	PD

##### 8.1.1.4.1 最良総合効果の判定

治験開始時から治験終了日までに記録された最良の総合効果について各被験者の中止時検査時に判定を行い、eCRF に記録する。

最良総合効果の評価は以下に従い、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**：4 週（28 日）以上の間隔で連続 2 回以上の総合効果として CR が得られた場合。2 回目の総合効果として 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**：4 週（28 日）以上の間隔で連続 2 回以上の PR 以上の総合効果（CR 又は PR）が得られた場合。2 回目の PR 以上の総合効果が確認され最良総合効果が PR 以上であることが確定した日を「PR 確定日」とする。

**SD**：最良総合効果の CR も PR も得られなかったが、治療開始 8 週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**：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**：総合効果がすべて NE であった場合。

表 8.1.1.4.1-1 最良総合効果

総合効果	次の総合効果	その次の総合効果	最良総合効果
PR, CR のいずれか	SD	PD	SD
PR, CR のいずれか	SD	NE	SD
PR, CR のいずれか	PD	—	PD
PR, CR のいずれか	NE	NE	NE
PR, CR のいずれか	NE	SD	SD
SD	PD	—	PD
SD	SD	PD	SD
SD	NE	PD	PD
NE	NE	PD	PD
NE	NE	NE	NE

### 8.1.2 生存の転帰及び後治療

「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1, 表 1.3-2, 表 1.3-3 に記載された時点に、生存の転帰及び後治療を調査する。調査日、及び生存例については生存確認日を、死亡例は死亡日を、後治療（治療内容及び治療開始日）とともに eCRF に記録する。

### 8.1.3 中止時検査以降の進行（PD）の確認

中止時検査時に総合効果が CR, PR 又は SD の被験者は、「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1, 表 1.3-2, 表 1.3-3 に記載された時点に、原疾患の進行を調査する。原疾患の進行の調査日、PD 又は増悪を確認した日及び確認結果を eCRF に記録する。総合効果が PD となった場合又は増悪した場合は、調査を終了する。

## 8.2 薬物動態評価

### 8.2.1 薬物動態評価用血液/血漿検体

エチレンジアミン四酢酸（EDTA）入りの真空採血管に血液検体（2 mL）を採取し、血漿に調製して [REDACTED] を測定する。必要な場合には、治験実施計画書で特定していない代謝物の解析を行うことがある。また、必要な場合には、薬物動態評価用検体を測定法の検討や将来の生物検体研究に用いることがある。

「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-7, 表 1.3-8, 表 1.3-9 に記載された時点に薬物動態評価用の血液検体を採取する。用量漸増パートの採血時点は、薬物動態検討パートの結果に基づき変更する可能性がある。拡大パートの採血時点は、薬物動態検討パートの結果に基づき決定する。

薬物動態評価用採血の指定時刻と同じ時刻にバイタルサイン又は心電図の測定が予定されている場合は、薬物動態評価用採血の前に、バイタルサインの測定及び心電図の測定を実施する。

薬物動態評価用採血の有無及び実際の採取日時を eCRF に記録する。測定結果は、薬物濃度測定機関から治験依頼者へ直接報告されるため、eCRF への記録は不要とする。



血漿検体はすべて薬物濃度測定機関に送付して分析する。詳細については手順書に記載する。

### 8.3 薬力学評価

該当せず。

### 8.4 ファーマコゲノミクス評価

該当せず。

### 8.5 バイオマーカー評価

拡大パートでは PDE3A 及び SLFN12 が共発現している患者のみ本治験の対象としているため、本治験では PDE3A と SLFN12 の発現を評価する。治験実施医療機関は、同意取得前 3 年以内の保存検体又は生検検体を、被験者の同意取得後のスクリーニング期間中にバイオマーカー評価機関に送付する。治験実施医療機関は、検体採取日を eCRF に記録する。なお、拡大パートでは Day -42 以降に PDE3A 及び SLFN12 共発現確認のための文書同意が得られている場合は、Day -21 以前であっても検体採取及び検体送付可能とする。

検体はすべてバイオマーカー評価機関で分析する。残余検体は、コンパニオン診断薬開発のための検体や将来の生物検体研究用の検体として利用される可能性がある。詳細については手順書に記載する。

### 8.6 将来の生物検体研究用の検体

治験薬に対する薬物応答（有効性、安全性、又は薬物動態など）の個人差に関連する DNA の特性の変異、及び/又は疾患関連の DNA の特性の変異について、将来、探索的に検討することを可能にするため、DNA 検体の保存を任意で行う。

#### 【将来の生物検体研究用の検体保存の妥当性】

本剤の薬物動態に関してさらなる説明が必要な場合、遺伝子と薬物動態に関する新たな知見が得られた場合、及び/又は治験薬の薬物応答（有効性又は安全性）や疾患に関連するゲノム・遺伝子解析が有用と判断された場合にゲノム・遺伝子解析を実施するため、DNA 保存を行うこととする。治験期間中に DNA サンプルを収集し、保存することに関し、厚生労働省は「ゲノム薬理学を利用した治験について（平成 20 年 9 月 30 日、薬食審査発第 0930007 号）」の Q&A 1 の中で、1) 治験実施時にゲノム・遺伝子解析の対象や実施時期が具体的に特定されているもの、2) 治験実施時にゲノム・遺伝子解析の対象や実施時期が具体的に特定されておらず、将来的に当該治験薬の評価に係る解析を実施しようとしているもの、のいずれの場合でも、治験で治験薬の評価（薬物動態、有効性、安全性など）に係るゲノム・遺伝子解析を実施するための試料について、被験者から提供を受けることは可能である、と述べている。同じく Q&A 2 の中で、当該治験薬の評価とは関係ない、疾患関連遺伝子の探索などを目的としたゲノム・遺伝子解析を実施するための試料について、被験者から提供を受けることは可能である、と述べている<sup>22</sup>。また、International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) はゲノム試料

の収集及びゲノムデータの取扱いに関するガイドライン E18 の 1.4.一般原則の中で、科学の進歩やゲノミクスの影響力に対する認識の高まりに伴い、収集されたゲノム試料及びそこから生成されるゲノムデータの価値を最大化する必要性や機会が生じていること、そのために臨床開発のすべての相及び試験において、ゲノム試料を収集することが強く推奨されることを述べている<sup>23</sup>。以上に加え、検体採取のタイミングをほかの検査と合わせて被験者の負担を極力減らす計画とすることから、DNA 検体を任意で採取し保存することは妥当であると判断した。

また、治験薬に対する薬物応答（有効性や安全性など）と関連するバイオマーカー、及び/又は、疾患と関連するバイオマーカーについて、将来探索的に検討することを可能にするため、「1.3 評価スケジュール」に記載された時点で生検を任意で実施する。

### 8.6.1 将来の生物検体研究の範囲

将来の生物検体研究用の検体は、検体採取に同意が得られた被験者から採取する。これらの検体を用いて行う研究には、遺伝子解析（DNA）、遺伝子発現解析（RNA）、プロテオミクス、メタボロミクス、その他の分析対象物質の測定が含まれる。このような研究は、治験実施計画書には（主試験の一部として）記載されていない、新たに生じた疑問点に対処するためのバイオマーカー検査のためのものであり、適切に同意を得た被験者の検体に関してのみ実施する。将来の生物検体研究用の検体を採取する目的は、疾患やその治療に関する科学的知見をもたらすバイオマーカーを探索、特定することである。

### 8.6.2 将来の生物検体研究用の検体に関する手順の要約

本治験に組入れたすべての被験者について、本治験に付随して実施される任意の生物検体研究への組入れを検討する。

同意取得後、以下の生物検体研究用検体を採取する。

- DNA 及びゲノム解析用の血液（2 mL、抗凝固剤として EDTA を含む）
- 蛋白及びその他分子の測定用の腫瘍部位生検組織

被験者から生物検体研究用検体採取の同意が得られた場合、予備の薬物動態評価用検体及びバイオマーカー評価用生検検体の残余を生物検体研究に用いることがある。検体採取の有無及び検体の採取日時を eCRF に記録する。詳細は手順書に記載する。生物検体研究を予定している場合、解析について記載した文書を別途作成する場合があります、結果は治験総括報告書とは別に報告する場合があります。

### 8.6.3 将来の生物検体研究用の検体の保存

生物検体研究用検体は、解析が行われる場合に備えて、1) ゲノム・遺伝子解析及びバイオマーカー探索が不要と判断された時点、2) 最初の被験者の同意取得時より 15 年が経過した時点、3) 被験者が将来の生物検体研究用の検体保存への同意を撤回した時点のいずれか早い時期まで、生物検体保存機関で保存する。

#### 8.6.4 ゲノム・遺伝子解析及びバイオマーカー探索

ゲノム・遺伝子解析は、治験薬に対する薬物応答（有効性、安全性、又は薬物動態など）の個人差に関連する DNA の特性の変異、及び/又は疾患関連の DNA の特性の変異について探索的に検討することが有用と判断された場合に限り実施する。バイオマーカー探索は、治験薬に対する薬物応答（有効性、安全性など）と関連するバイオマーカー、及び/又は疾患と関連するバイオマーカーについて探索的に検討することが有用と判断された場合に限り実施する。

実施が決定された場合は、別途、試験計画書を作成し、治験依頼者の研究審査委員会にて承認を受けた後に、解析時に従うべき各国の規制に則り実施する。結果は治験総括報告書には含めず、別に試験報告書を作成する。

ゲノム・遺伝子解析の対象を現時点で特定することはできず、DNA チップ/マイクロアレイ/次世代シーケンサーなどを用いたゲノムワイドな関連解析を行うことも考えられる。測定及び解析を行うバイオマーカーとしては、検体中の蛋白質や脂質、RNA などが考えられるが、現時点では解析方法も含め、特定することはできない。ただし、上記の目的以外にその結果を利用することはない。

ゲノム・遺伝子解析用の DNA 検体は生物検体保存機関でダブルコード化した状態でゲノム・遺伝子解析機関（現時点では未定）に送付され、ゲノム・遺伝子解析はダブルコード化した状態で行われる。

#### 8.6.5 将来の生物検体研究への同意の取得と撤回

将来の生物検体研究用の検体保存及びそれを用いた探索研究に関する説明文書は、治験の説明文書とは別に作成し、同意説明文書に署名を得る。同意取得日を原資料及び eCRF に記録する。

保存期間中に将来の生物検体研究用の検体保存への同意の撤回があった場合、治験依頼者は生物検体保存機関に検体の廃棄を依頼し、生物検体保存機関は検体を誰のものかわからない状態で廃棄する。ただし、検体と被験者情報を紐付ける情報（コード対応表など）が破棄された場合など、個人の検体を特定できなくなった場合には、結果として同意撤回があった被験者の検体を廃棄できなくなることがある。

なお、治験への参加を取りやめた場合でも将来の生物検体研究用の検体保存への参加を取りやめたことにはしない。また、同意撤回時までにはゲノム・遺伝子解析結果及び/又はバイオマーカー探索結果が既に得られている場合は、その結果を廃棄しない。

#### 8.6.6 ゲノム・遺伝子解析及びバイオマーカー探索結果の被験者への開示

解析の結果、何らかの知見が得られたとしても、その結果は探索的又は研究の初期段階のものであり、精度や確実性などの科学的信頼性がまだ十分に確認されたものであるとはいえない。科学的に評価の信頼性が確立していない情報を開示することは被験者の利益にならないため、原則として治験依頼者は被験者にゲノム・遺伝子解析及びバイオマーカー探索結果を開示しない。

### 8.7 安全性評価

有害事象の定義、収集、報告及びフォローアップに関する詳細は、「8.8 有害事象」に記載し

た。

### 8.7.1 臨床検査

治験実施医療機関で定められた手順に従い、「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1, 表 1.3-2, 表 1.3-3 に記載された時点で「10.2 付録 2 : 臨床検査」に記載された臨床検査を実施する。検体採取日時, 検査結果を eCRF に記録する。

スクリーニング検査で HBc 抗体陽性又は HBs 抗体陽性の被験者は、「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」<sup>24</sup>に従い HBV-DNA 量のモニタリングを行う。「1.3 評価スケジュール」に従い, ウイルス検査 (HBV-DNA 定量) 及び生化学検査を実施する。

### 8.7.2 身体所見

身体所見は、「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1, 表 1.3-2, 表 1.3-3 に記載された時点で評価する。治験責任又は分担医師は, 頭部, 耳, 眼, 鼻, 咽喉, 胸部, 腹部, 泌尿生殖器, 四肢, 神経, 皮膚・粘膜の各部位を観察して, 身体所見を確認する。評価日及び評価結果を eCRF に記録する。可能な限り, 観察する治験責任又は分担医師は同一とする。なお, スクリーニング検査時以降に認められた臨床的に重要な身体所見は有害事象として, eCRF に記録する。

### 8.7.3 バイタルサイン

バイタルサインの評価は、「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1, 表 1.3-2, 表 1.3-3 に記載された時点に実施する。3 分間以上安静にした後, 血圧 (収縮期/拡張期), 脈拍数, 体温を座位にて測定し, 測定日時及び測定結果を eCRF に記録する。

### 8.7.4 12 誘導心電図検査 (治験実施医療機関)

12 誘導心電図検査は、「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1, 表 1.3-2, 表 1.3-3 に記載された時点に実施する。治験実施医療機関で定められた手順に従い, 12 誘導心電図計を用いて 12 誘導心電図を測定する。治験責任又は分担医師は各心電図チャートを確認して, 心電図の正常 (正常範囲内) /異常の判定を行い, チャートに署名及び日付を記入する。測定日時, 測定した 12 誘導心電図データ (心拍数, RR 間隔, PR 間隔, QRS 幅, QT 間隔, QTcF), 正常/異常の判定結果及び異常の場合はその所見を eCRF に記録する。可能な限り, 判定する治験責任又は分担医師は同一とする。

治験実施医療機関で実施した 12 誘導心電図検査の波形パターン (チャート) については治験依頼者が提出を求めた場合には, 被験者の個人情報情報を削除したうえでその写しを提供する。

### 8.7.5 12 誘導心電図検査 (中央心電図解析機関)

中央心電図解析機関から配布された 12 誘導心電計を用い, 「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-4, 表 1.3-5, 表 1.3-6 に記載された時点で中央心電図解析機関が定めた方法に従って心電図を測定する。

評価時期での測定条件を同一にするために規定された時期の 15 分前から約 10 分間, 被験者を仰臥位で安静 (覚醒下, しゃべらない状態) にさせ, 規定された時期の 5 分前から約 5 分間は,

引き続き被験者を仰臥位で安静（動かない、声かけもしない）にさせる。電極の貼付け位置は、可能な限り各時期で同一にする。治験責任又は分担医師は各心電図チャートを確認して、心電図の正常（正常範囲内）/異常の判定（異常所見が認められた際には、その所見）を行い、チャートに署名及び日付を記入する。併せて、測定日時を eCRF に記録する。

治験実施医療機関は別途定める手順に従い、すべての 12 誘導心電図データを中央心電図解析機関に送付する。治験依頼者は、中央心電図解析機関での解析結果である 12 誘導心電図解析レポート（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcF）及び波形パターンを回収する。eCRF には、測定結果の記録は不要とする。

12 誘導心電図パラメータは、中央心電図解析機関で測定する。中央心電図解析機関は治験実施医療機関から送付された 12 誘導心電図データから、規定の測定時期に 3 時点のスナップショットを抽出し、心電図パラメータ（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcF）を測定し、波形パターンを評価する。各測定は 1 分間以上空けてデータ抽出を行い、3 時点の平均値を規定の測定時期の測定値とする。

### 8.7.6 自殺傾向のモニタリング

該当せず。

### 8.7.7 その他の安全性評価項目

#### 8.7.7.1 体重

治験実施医療機関で定められた手順に従い、「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1、表 1.3-2、表 1.3-3 に記載された時点で体重を測定し、測定日、測定結果を eCRF に記録する。

#### 8.7.7.2 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS)

治験責任又は分担医師は、「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1、表 1.3-2、表 1.3-3 に記載された時点で被験者の PS を ECOG の基準（表 8.7.7.2-1）に従い評価し、評価日及び結果を eCRF に記録する。

表 8.7.7.2-1 ECOG PS

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

引用元：ECOG PS [[http://www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html) (2020 年 6 月接続)]

### 8.7.7.3 モニター心電図

治験実施医療機関で定められた手順に従い「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1, 表 1.3-2 に記載された期間, モニター心電図を装着する。モニター心電図は, 病棟での別フロアへの移動や入浴時などデータ送受信が中断した場合でも逸脱と扱わない。モニター心電図で異常を認めた場合には, 必要に応じて, 別途, 12 誘導心電図検査などを実施し有害事象として報告する。モニター心電図波形は治験依頼者が要求した場合には被験者の個人情報情報を削除したうえで写しなどを治験依頼者に提供する。

### 8.7.7.4 心臓超音波

治験実施医療機関で定められた手順に従い「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1, 表 1.3-2, 表 1.3-3 に記載された時点で心臓超音波検査を実施し, 以下項目の測定日時及び測定結果 (LVEF, LVDd/Ds, E/e', E/A) を eCRF に記録する。心臓超音波検査データは治験依頼者が要求した場合には被験者の個人情報情報を削除したうえで写しなどを治験依頼者に提供する。

### 8.7.7.5 胸部 X 線検査

治験実施医療機関の定める手順に従い, 「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1, 表 1.3-2, 表 1.3-3 に記載された時点で胸部 X 線検査を実施し, 検査日, 正異判定 (正常, 異常), 異常の場合はその所見を eCRF に記録する。臨床的に重要な所見は有害事象として評価する。ただし, 7 日以内に CT 画像による肺野評価を実施している場合は代用可能とする。

### 8.7.7.6 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>)

経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) の評価は, 「1.3 評価スケジュール」の表 1.3-1, 表 1.3-2, 表 1.3-3 に記載された時点に実施する。3 分間以上安静にした後, SpO<sub>2</sub> を座位にて測定し, 表 1.3-1, 表 1.3-2, 表 1.3-3 に規定された時期の測定日時及び測定結果を eCRF に記録する。

## 8.8 有害事象

### 8.8.1 定義

有害事象 (adverse event) とは, 治験薬を投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとで, 必ずしも治験薬との因果関係を有する必要がないものと定義する。本治験では, 治験薬を投与していない被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとも含む。あらかじめ計画された手順のスクリーニング時に合併症として記録され, その基礎症状がわかっており, かつ悪化しなかった場合は, 有害事象に含めない。また, 本治験では原疾患の増悪については有害事象として扱わない。

副作用 (adverse drug reaction) とは, 治験薬 (投与量にかかわらず) に関連する好ましくない意図しないすべての反応である。

副作用の疑い (suspected adverse reaction) とは, 治験薬がその有害事象を生じさせたという合理

的な可能性があるすべての有害事象である。

治験薬投与開始後に発現した有害事象 (TEAE) とは、治験薬投与開始以降に発現した有害事象と定義する。より詳細には、治験薬投与開始以降に発現したすべての有害事象、及びベースライン時から継続している事象が治験薬投与開始以降に悪化したものをいう。

重篤な有害事象とは、以下のいずれかに相当する事象である。

- 死亡に至るもの
- 生命を脅かすもの（すなわち、事象の発現により被験者に差し迫った死の危険があると治験責任又は分担医師が判断するもの）。発現した事象がより重度であれば、死亡につながるかもしれないという事象は含まない。
- 永続的又は重大な障害・機能不全に陥るもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
  - 入院そのものは、重篤な有害事象として報告しない。可能な場合はいつでも、入院の理由を報告すること。入院は何らかの事象の転帰の1つであるため、入院の理由は可能な限り報告しなければならない。理由が不明の場合には、入院を重篤な有害事象として報告する必要がある。
  - 社会的入院（すなわち、便宜上の理由又はほかの非医学的な必要上の理由による入院）を理由とする入院又は入院期間の延長は、重篤な有害事象とはみなさない。
  - 同意取得前に存在した疾患の治療を目的とした、事前に予定された入院は、重篤な有害事象とはみなさない。
- 先天異常を来すもの
- 被験者を危機にさらしたり、上記のいずれかの転帰に至らぬように内科的又は外科的処置を必要とするような医学的に問題となる事象を適切な医学的判断に基づき重篤とする。この例としては、救急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、入院に至らないものの血液障害又は痙攣を来した場合、薬物依存症又は薬物乱用などが挙げられる。

非重篤な有害事象とは、「重篤な有害事象」の基準を満たさないすべての有害事象である。

緊急報告事象 (IRE)：

- 重篤な有害事象
- 職業性曝露に関連したあらゆる有害事象
- 重篤な肝毒性の可能性 (8.8.6 項参照)
- 妊娠。被験者又は被験者のパートナーが妊娠した場合、治験薬の投与を中止し、緊急報告事象報告書 (IRE form) 及び妊娠調査報告書 (Pregnancy Surveillance Form) などで治験依頼者に報告しなければならない。被験者が妊娠した場合は、正常妊娠は有害事象とはしないが、異常又は医学的問題があった場合のみ、eCRF の有害事象記載欄に記録する。

臨床検査値の変化：各被験者の臨床検査結果を入手次第，すべての結果を確認することは，治験責任又は分担医師の責務である。治験責任又は分担医師は，臨床検査結果を確認するために，再検査又は追加検査を実施してもよい。治験責任又は分担医師によって当該被験者の臨床検査値が医学的に意味のある（すなわち，臨床的に重要な）ものと判断された場合（被験者が症状を有し，そのための治療又は追加の検査を必要とする場合），又は検査値により中止に至った場合，及び重篤な有害事象の定義を満たす場合は有害事象とする。

重症度：有害事象の重症度は CTCAE version 5.0 に従い，以下の grade 1～5 の 5 段階で評価する。

Grade 1	軽症；症状がない，又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限 <sup>a</sup>
Grade 3	重症又は医学的に重大であるが，直ちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限 <sup>b</sup>
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

Grade 説明文中のセミコロン（；）は「又は」を意味する。

<sup>a</sup> 身の回り以外の日常生活動作とは，食事の準備，日用品や衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理などをさす。

<sup>b</sup> 身の回りの日常生活動作とは，入浴，着衣・脱衣，食事の摂取，トイレの使用，薬の内服が可能で，寝たきりではない状態をさす。

治験薬との因果関係：治験薬と有害事象間の因果関係は以下の基準で判定する。

**関連性はある**：治験薬と有害事象との間の時間的関連性及び因果関係に合理的な可能性がある。

**関連性はない**：治験薬と有害事象との間に時間的関連性又は因果関係がない。

### 8.8.2 有害事象の収集及び報告

治験責任又は分担医師は，有害事象が発現していないか定期的に被験者を評価又は診察しなければならない。有害事象の収集に偏りを避けるため，「前回の来院以来，具合はいかがですか」などと非誘導的に質問すること。個々の被験者で報告されたすべての有害事象（重篤及び非重篤）は，原資料及び治験依頼者が提供する eCRF に記録しなければならない。有害事象の収集は，被験者が同意説明文書に署名した後に開始する。有害事象によるスクリーンフェイラーを含め，同意取得後に発現した有害事象は治験薬投与の有無を問わずすべて eCRF に記録する。

有害事象の報告には医学用語を使用すること。有害事象は可能な限り 1 つの診断名で報告する。1 つの診断名がない場合には，個々の徴候又は症状名で報告する。

さらに，緊急報告事象（IRE）は「[8.8.3 緊急報告事象（IRE）](#)」の手順に従って直ちに治験依頼者に原則として電子メールで通知しなければならない。入院及び併用薬に関する記録については，特に注意を払うこと。

原資料及び eCRF には，有害事象名，発現日（嘔吐の場合は発現時刻も含む。ただし，正確な

時刻が不明な場合は時間単位まで特定する)、回復日、重篤性、重症度、治験薬投与との関連性(治験薬との因果関係)、治験薬投与に対する処置及び転帰を記録する。

### 8.8.3 緊急報告事象 (IRE)

治験責任又は分担医師、又は指名を受けたものがあらゆる緊急報告事象 (IRE) [重篤な有害事象、DLT、職業性曝露に関連したあらゆる有害事象、重篤な肝毒性の可能性、及び確定された妊娠]を知り得た後、治験責任又は分担医師は直ちに(24時間以内に)、緊急報告事象報告書 (IRE form)などを用いて[緊急報告事象報告書 (IRE form)は、eCRFの有害事象欄ではないので注意すること]、原則として電子メールで治験依頼者又は指名を受けたものに報告すること(連絡先については本治験実施計画書の表紙を参照)。緊急報告事象報告書 (IRE form)などをメールなどで送る際にはプライバシーに十分配慮すること。

### 8.8.4 医療機器のインシデント (機器不良を含む)

該当せず。

### 8.8.5 特に注目すべき有害事象

該当せず。

### 8.8.6 重篤な肝毒性の可能性

AST又はALTが基準値上限の3倍以上に上昇した場合、総ビリルビンも評価しなければならない。総ビリルビンも基準値上限の2倍以上に上昇した場合には、すべての値を緊急報告事象報告書 (IRE form)などに記載し、有害事象としてeCRFに記録する。

なお、ベースラインにおいて肝機能異常が認められる場合は、AST又はALTがベースラインの3倍以上もしくは300 IU/L以上に上昇し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に上昇した場合に、すべての値を緊急報告事象報告書 (IRE form)などを用いて、知り得てから24時間以内に治験依頼者に報告し、有害事象としてeCRFに記録する。

### 8.8.7 盲検解除の手順

本治験では盲検化を行わない。

### 8.8.8 有害事象のフォローアップ

#### 8.8.8.1 非重篤な有害事象のフォローアップ

治験期間中に認められた非重篤な有害事象は、その状況(継続中又は回復/消失)とともにeCRFの有害事象欄に記録しなければならない。治験薬投与終了日の28日後又は原疾患に対して新たな治療を開始した場合には開始時に発現しているすべての非重篤な有害事象[緊急報告事象 (IRE)を除く]は、eCRFに「継続中」と記録する。治験期間中に発現した有害事象については、有害事象の評価時に、その因果関係を確認するため、関連する病歴情報(リスク因子と考えられる行動、家族歴、及び職業などの情報を含むが、これらに限定するものではない)を治験依頼者が追加で

要求することがある。

#### 8.8.8.2 緊急報告事象 (IRE) のフォローアップ

本治験では、緊急報告事象 (IRE) の有無について、治験薬投与終了日の 28 日後まで積極的に被験者を観察する。ただし、原疾患に対して新たな治療を開始した場合には開始時までとする。

治験薬投与終了日の 28 日後までに確認された又は治験薬投与終了日の 28 日後に発現している緊急報告事象 (IRE) は、eCRF の有害事象欄及び緊急報告事象報告書 (IRE form) などに記録する。なお、被験者の治験薬投与終了日の 28 日後以降、治験全体の最後の被験者の治験薬投与終了日の 28 日後までに、該当する緊急報告事象 (IRE) に関する新たな情報 (例えば「回復した」) を入手した場合は、その情報を eCRF の有害事象欄及び緊急報告事象報告書 (IRE form) などに記録し、8.8.3 項に記載された適切な報告手順に従って、治験依頼者に報告しなければならない。

治験責任又は分担医師は、被験者に適切な治療を行い、被験者の状態についての最新情報を治験依頼者に速やかに報告すること。治験責任又は分担医師は、以下の時点まで緊急報告事象 (IRE) のフォローアップを行う。

- 事象の回復
- 事象の安定化
- 被験者の追跡不能
- 被験者の死亡

回復とは、被験者がベースラインの健康状態に戻ることを、安定化とは、治験責任又は分担医師が被験者の状態にこれ以上の改善も悪化も見込めないと考えた状態を示す。治験責任又は分担医師は、緊急報告事象 (IRE) の重要なフォローアップ情報を、その事象が回復するまで、安定化するまで、又は被験者が追跡不能になる又は死亡するまで治験依頼者に報告しなければならない。

被験者又は男性被験者のパートナーが妊娠した場合のフォローアップ期間に関する詳細は、10.3 項を参照のこと。

#### 8.8.8.3 治験薬投与終了日の 28 日後以降に発現した緊急報告事象 (IRE) のフォローアップと報告

治験薬投与終了日の 28 日後以降に治験責任又は分担医師に報告され、かつ治験責任又は分担医師が治験薬との関連性があると判断した新たな緊急報告事象 (IRE) は、8.8.3 項に記載された手順に従って治験依頼者に報告する。これらの事象には、電話によるフォローアップ時や規定された有害事象収集期間の後に確認した緊急報告事象 (IRE) が含まれ、その事象が回復するまで、安定化するまで、又は被験者が追跡不能になる又は死亡するまで重要なフォローアップ情報を治験依頼者に報告する。

### 8.9 過量投与の処置

過量投与の処置については、治験薬概要書「6.5 過量投与」を参照のこと。

## 8.10 被験者による評価の記録

該当せず。

## 8.11 その他の評価

該当せず。

## 8.12 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は、治験依頼者、医学専門家、治験責任又は分担医師などの治験実施関係者から独立し、本治験に直接関与しない3名の委員（2名の腫瘍内科医と1名の循環器専門医）で構成される。本治験にかかわる安全性、重篤又は予測できない有害事象、及び有効性について、第三者的立場から審議し、得られた評価結果に基づいてDLT評価及び増量・減量の可否を含む治験の継続、変更又は中止など本治験の遂行及び結果に関する提言を行う。

## 9 統計学的考察

### 9.1 必要な被験者数

本治験は安全性評価を主目的とした試験であり、統計的な被験者数の算出は行わない。

薬物動態検討パート及び用量漸増パートでは、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>17</sup>の「IV. 第I相試験」の項を参考に、DLT評価可能例として各用量レベルにおいて少なくとも3例、最大6例で忍容性を評価する。また、推奨用量と考えられた用量レベルについては、最初の3例でDLTの発現がなく忍容性ありと判断可能であったとしても、追加で計6例まで被験者を登録し安全性を評価する。薬物動態検討パートの被験者数は最大6例、用量漸増パートの被験者数は最大30例となる。

その後の拡大パートでは、用量漸増パートで決定された推奨用量での本剤での安全性や有効性などを検討するため、実施可能性を考慮して被験者数は1癌種あたり最大40例とする。

### 9.2 解析対象集団

#### 9.2.1 安全性解析対象集団

治験薬を1回以上投与された被験者を対象とする。

#### 9.2.2 DLT解析対象集団

薬物動態検討パート及び用量漸増パートの安全性解析対象集団のうち、DLT評価期間中にDLT評価に必要なデータが得られた被験者を対象とする。

#### 9.2.3 有効性解析対象集団

治験薬を1回以上投与された被験者を対象とする。

#### 9.2.4 薬物動態解析対象集団

治験薬を1回以上投与され、1点以上血漿中濃度が測定された被験者を対象とする。

### 9.3 主要評価項目の解析における欠測値の扱い

欠測値の補完は行わない。

### 9.4 統計解析

#### 9.4.1 DLT の解析

DLT 解析対象集団を対象とし、DLT 評価期間中に発現した DLT の頻度集計（発現例数、発現割合）を薬物動態検討パート及び用量漸増パートの用量別に行う。

#### 9.4.2 有効性の解析

有効性解析対象集団を対象とし、薬物動態検討パート及び用量漸増パートの用量別、拡大パートの癌種別に以下の集計を行う。

##### 9.4.2.1 奏効割合

最良総合効果として奏効（CR 又は PR）が認められた被験者の例数及び割合とその両側 95%信頼区間を求める。

##### 9.4.2.2 病勢制御割合

最良総合効果として病勢制御（CR, PR 又は SD）が認められた被験者の例数及び割合とその両側 95%信頼区間を求める。

##### 9.4.2.3 無増悪生存期間

無増悪生存期間について、生存曲線の Kaplan-Meier 推定値に基づく中央値及び両側 95%信頼区間を算出する。信頼区間の算出は Greenwood の公式に基づいて行う。無増悪生存期間は、治験薬の投与開始日から最初に総合効果で PD（治験中止後の増悪も含む）が認められた日又はすべての理由による死亡までのいずれか早い日までの期間と定義し、PD（治験中止後の増悪も含む）が認められず生存している場合は、最後の総合効果判定日又は原疾患の進行の調査日のいずれか遅い日を打ち切り日とする。また、Kaplan-Meier プロットを作成する。

##### 9.4.2.4 全生存期間

全生存期間について、生存曲線の Kaplan-Meier 推定値に基づく中央値及び両側 95%信頼区間を算出する。信頼区間の算出は Greenwood の公式に基づいて行う。全生存期間は、治験薬の投与開始日からすべての理由による死亡までの期間と定義し、生存している場合は、最後の生存確認日を打ち切り日とする。Kaplan-Meier プロットを作成する。

##### 9.4.2.5 検定あたりの第 1 種の過誤の制御

該当せず。

#### 9.4.2.6 その他の有効性評価項目の解析

該当せず。

#### 9.4.3 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象として、薬物動態検討パート及び用量漸増パートの用量別、拡大パートの癌種別に以下の集計を行う。

##### 9.4.3.1 有害事象

有害事象はすべて器官別大分類、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 基本語で読替える。以下に示す事象の発現割合を求める。

- TEAE
- CTCAE grade (CTCAE version 5.0) 別 TEAE
- 死亡に至った TEAE
- 重篤な TEAE
- 治験薬の中止に至った TEAE

治験薬と関連がある TEAE についても同様に集計する。同一被験者で同一事象が 2 回以上発現した場合、重症度の高い有害事象を集計の対象とする。

##### 9.4.3.2 臨床検査

尿定性検査以外の臨床検査について、各時点における実測値及びベースラインからの変化量について、記述統計量を求める。尿定性検査について、ベースラインに対する各時期のシフトテーブルを作成する。基準値を用いて「基準範囲内」「基準範囲未満」「基準範囲を超える」に分類し、ベースラインに対する各時期のシフトテーブルを作成する。

また、CTCAE version 5.0 の重症度分類に基づいて、ベースラインと各時期のシフトテーブルを作成する。

##### 9.4.3.3 身体所見及びバイタルサイン

バイタルサイン (血圧、脈拍、体温) について、各時期における実測値、ベースラインからの変化量の記述統計量を求める。

##### 9.4.3.4 12 誘導心電図検査 (施設評価)

12 誘導心電図検査の各項目について、各時期における実測値、ベースラインからの変化量の記述統計量を求める。

QTc 間隔 (QTcF) について、治験薬投与開始後の実測値が一度でも「> 450 msec」、 「> 480 msec」、 「> 500 msec」となった例数とその割合を求める。ベースラインからの変化量についても一度でも「> 30 msec」、 「> 60 msec」となった例数とその割合を求める。ベースライン及び治験薬投与開始後の各時期についても同様に例数とその割合を求める。正異判定について、ベースラ

インに対する治験薬投与開始後の各時期へのシフトテーブルを作成する。

#### 9.4.3.5 その他の安全性データ

##### 9.4.3.5.1 体重

各時期における実測値、ベースラインからの変化量の記述統計量を求める。

##### 9.4.3.5.2 ECOG PS

ベースラインに対する治験薬投与開始後の各時期へのシフトテーブルを作成する。

##### 9.4.3.5.3 心臓超音波検査

心臓超音波検査 (LVEF, LVDd/Ds, E/e', E/A) の各項目について、各時期における実測値、ベースラインからの変化量の記述統計量を求める。

##### 9.4.3.5.4 胸部 X 線検査

正異判定について、ベースラインに対する治験薬投与開始後の各時期へのシフトテーブルを作成する。

#### 9.4.4 その他の解析

##### 9.4.4.1 人口統計学的及びほかの基準値の特性に関する解析

薬物動態検討パート及び用量漸増パートの用量別、拡大パートの癌種別に以下の集計を行う。安全性解析対象集団を対象として、各項目の特性に応じて記述統計量の算出又は頻度集計を行う。

##### 9.4.4.2 薬物動態の解析

###### (1) 用量漸増パート及び拡大パートの用法決定のための中間解析 (薬物動態検討パート単回投与期)

薬物濃度測定施設で品質保証された OPB-171775 濃度を用いて、被験者ごとの  $t_{1/2,z}$  及び  $t_{1/2,z}$  の算術平均値を算出する。解析に関する技術的詳細については、別途作成する手順書で規定する。

###### (2) 用量比例性

用量漸増パートで3用量以上投与された場合、反復投与後のパラメータについて (I) で表される回帰式によって解析を行い、 $b$  の推定値と両側 95%信頼区間を求める。なお、用量漸増パートが QD で実施された場合、薬物動態検討パートの結果も含めて解析する。

$$\ln Y = a + b \cdot \ln X \quad \cdots (I)$$

X : 用量

Y : パラメータ ( $C_{max}$ ,  $AUC_{\tau}$ )

$b$  の推定値について、その両側 95%信頼区間に 1 を含むとき、統計的に用量比例性を示すと判断する。

### (3) 記述統計量の算出

過半数の被験者で数値が得られた場合、薬物動態解析対象集団を対象に記述統計量を算出する。

- 血漿中薬物濃度：それぞれの採血ポイントについて、時期、用量、及び化合物ごとに集計する。
- 薬物動態パラメータ：各パラメータについて、時期、用量、及び化合物ごとに集計する。

#### 9.4.4.3 薬力学の解析

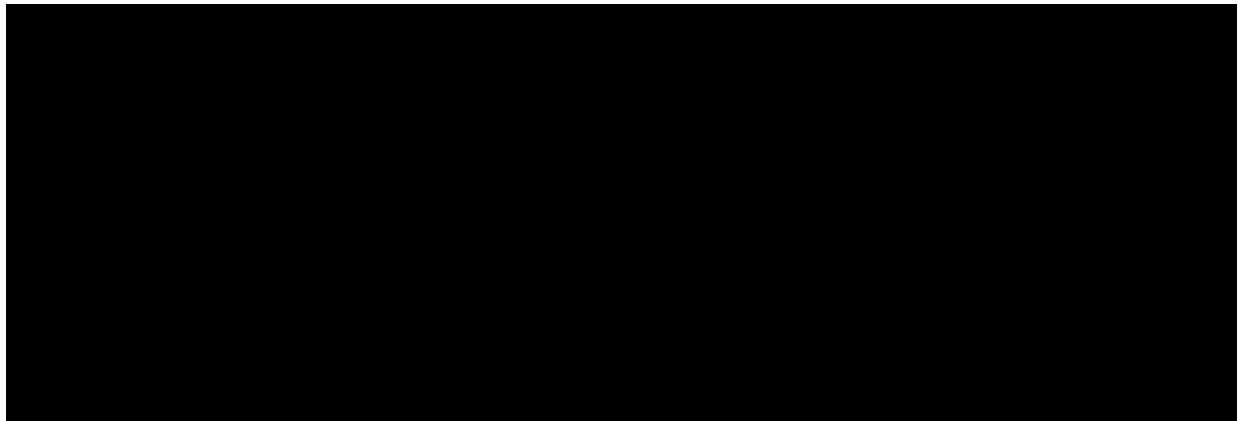
薬力学に関連する解析は予定されていない。

#### 9.4.4.4 薬物動態・薬力学解析

薬物動態・薬力学に関連する解析は予定されていない。

#### 9.4.4.5 ファーマコゲノミクス解析

ファーマコゲノミクス解析は予定されていない。



### 9.5 中間解析及びアダプティブデザイン

該当せず。

#### 9.5.1 データモニタリング委員会

該当せず。

## 10 参考資料及び運営上の留意事項

### 10.1 付録 1：規制上、倫理上及び治験上の監督に関する留意事項

#### 10.1.1 倫理及び責任

本治験は治験実施計画書、ICH-GCP ガイドライン（E6）、ヘルシンキ宣言及び国際医学団体協議会（CIOMS）に基づく国際的な倫理的原則、及び当該地域の法律と規制を遵守して行わなければならない。各治験実施医療機関では、各地域の規制要件に従い、治験審査委員会の承認が必要とされ、治験実施医療機関は治験依頼者にその旨を示す文書を提出する。治験審査委員会は治験の倫理的、科学的及び医学的妥当性について検討する。eCRF 及び緊急報告事象報告書（IRE form）などを作成及び取扱う際には、治験責任又は分担医師及びそのスタッフは、被験者のプライバシーを保護するための適切な対策を講じる。そのために、被験者の識別には被験者識別番号を用いる。

治験にかかわる金銭の支払、被験者の補償、及び公表に関する取決めに関し、治験依頼者と治験実施医療機関の合意事項として文書に記録する。

#### 10.1.2 同意

すべての被験者（又は地域の法律で規定されている保護者又は法定代理人）から自由意思に基づく文書による同意を得る。同意説明文書は、本治験実施計画書を承認する同一の治験審査委員会により承認される。

各同意説明文書は、ICH-GCP ガイドライン（E6）及び地域の規制要件に適合していることとする。治験実施医療機関による同意取得の手順を支援するため、本治験では、該当する地域及び治験実施医療機関におけるツールの 1 つとして、電子同意説明文書を使用してもよい。電子同意説明文書は、治験審査委員会が承認した施設固有の同意説明文書を基に、紙以外の媒体を用いて、被験者としての権利や治験の手順を被験者にわかりやすく伝え、理解を得るものである。可能であれば、治験の手順を開始する前に被験者に電子同意説明文書による説明を行い、署名を得る。ただし、地域の規制で電子版の同意説明文書の使用が認められていない場合には、従来どおり標準的な紙の同意説明文書及び直筆の署名を用いる。

治験責任又は分担医師は、同意を得る前に、被験者候補と治験への参加と登録の可能性を話し合うことができる。しかし、現在使用中の薬剤の投与中止など、本治験への適格性を判断することのみを目的としたあらゆる処置を行う前に、文書による同意を取得しなければならない。

被験者候補は、正当な根拠がなくとも、自由に治験への参加を拒否する又はいつでも治験を中止することができる。被験者候補による拒否又は中止が今後の治療に影響することはない。

治験責任又は分担医師（又は指名された者）が適切かつ重要な情報を提供し、平易な言葉を用いて十分に説明し、被験者が質問する機会があったことが記録された後に、治験審査委員会が承認した同意説明文書に、被験者及び同意取得者（治験責任又は分担医師、又は指名された者）の両者、及び治験審査委員会が指名した者が自ら署名し、日付を記入する。被験者は署名した同意説明文書の写しを受取り、原本は治験責任又は分担医師がファイルに保管する。治験実施計画書が改訂され、その結果、被験者に追加情報を提供する必要がある場合、十分な情報を得たうえ

で治験参加継続について自由意思による判断をしてもらうため、被験者は追加の同意説明文書への署名を依頼されることがある。男性被験者の女性パートナーが本治験の実施中に妊娠した場合には、女性及び胎児に関する追加の情報を得るために、女性パートナーに別途同意説明文書への署名を求める場合がある。

将来の生物検体研究用に検体採取を行う場合は、別途、同様の同意取得の手順を実施する。同意取得は検体採取の前に行うこと。将来の生物検体研究用の検体保存は任意とし、将来の生物検体研究用の検体保存に被験者が同意しない場合でも、本治験の参加に影響を及ぼさない。

### 10.1.3 機密保持

本治験で発生したすべての情報は、重要機密とみなし、事前に治験依頼者から文書による許可を得ずに、本治験に直接関与しない者に開示してはならない。被験者の機密保持については、各治験実施国の機密保持に関する規制に従わなければならない。しかし、規制当局担当者及び治験依頼者の担当者（又は治験依頼者が委託した者）は、各地域の規制要件に従いすべての記録の閲覧、及び写しを入手することができる。治験薬及び被験者から採取した体液又はその他の試料はすべて、治験依頼者が文書により同意した場合を除いて、本治験実施計画書に従ってのみ使用される。

eCRF での被験者の識別は、固有の被験者識別番号のみによって行う。さらに被験者の識別が必要とされる場合には、地域の規制に従い、規制当局又はその関係者に氏名を知らせる場合がある。

### 10.1.4 品質管理及び品質保証

治験依頼者は、ICH E6 (R2) に従い、本治験の品質マネジメント活動を履行する。

品質マネジメント活動の詳細については、別途品質マネジメント計画書に記載する。

#### 10.1.4.1 モニタリング

治験依頼者は、設定した研究方針、ICH-GCP ガイドライン (E6) 及び各地域の規制要件及び法律に従い、本治験を慎重に追跡する倫理的、法的及び科学的義務を負う。これらの義務を果たす（治験の進捗について担当者が常に最新の状態を知る）ための取組みの一環として、治験依頼者のモニターは、治験実施中、電話、電子メール及び文書による定期的な連絡だけでなく、治験実施医療機関を訪問する。また、すべての治験責任又は分担医師及び治験実施医療機関のスタッフは、本治験開始時及び進行中に、本治験に関するトレーニングを受ける。このトレーニングの実施状況は文書で残す。

#### 10.1.4.2 監査

治験依頼者の品質保証部門（又はその代表者）が治験実施医療機関の監査を行う場合がある。監査内容は、適宜、治験薬の供給、必須文書の有無、同意取得の手順、及び原資料と eCRF の照合などであるが、これらに限定するものではない。治験責任医師は、監査に協力する。

各国の規制当局も、治験期間中又は治験終了後に、治験実施医療機関に対する査察を行う場合がある。査察が行われる場合、治験責任医師は、直ちに治験依頼者に連絡し、査察に全面的に協

力する。

#### 10.1.5 治験実施計画書からの逸脱

緊急事態、事故、又は過誤（例：同意取得手順の違反、治験薬交付方法の間違い、又は治験薬服薬方法の間違い、割付けの間違い、適格性又は併用療法の違反）により治験実施計画書から著しく逸脱した場合は、治験責任又は分担医師、又は指名を受けた者はできるだけ早急に治験依頼者へ電話又は電子メールで連絡しなければならない。治験責任又は分担医師及び治験依頼者（又は指名を受けた者）はできるだけ早急に、被験者の治験の継続の可否を決定する。治験責任又は分担医師及び治験依頼者（又は指名を受けた者）は治験継続を決定した経緯を文書化し、モニターが確認する。

治験実施計画書からの重大な逸脱は、その発生日及び詳細を eCRF に記録する。

#### 10.1.6 記録管理

##### 10.1.6.1 原資料

原資料は、原本となる観察記録結果及び治験実施行為の記録と定義する。原資料には、診療録、電子データ、スクリーニング記録、自動測定装置から得られた測定記録などが含まれるが、これらに限定されるものではない。本治験に関連するすべての原資料は、治験実施医療機関が保管し、認められた者が直接閲覧できる。

治験責任医師又は治験実施医療機関は、直接閲覧による治験関連のモニタリング、監査、治験審査委員会の調査、及び規制当局の査察を受け入れるものとする。直接閲覧できる者を同意説明文書に記載する。薬物濃度測定、PDE3A/SLFN12 発現解析、及び将来の生物検体研究用の検体保存に関する資料（報告書の原本、測定データなど）はそれぞれ、薬物濃度測定機関、バイオマーカー評価機関、生物検体保存機関が保存する。どのような場合であっても、被験者のプライバシーは、地域の規制要件に従って守られなければならない。

##### 10.1.6.2 データ収集

各被験者が治験実施医療機関に来院している間、治験責任又は分担医師、又は指名された者は、すべての重要な観察結果や所見の情報を記録する。最低限、以下の項目について記録する。

- 同意取得に関する記録（同意の変更も含む）
- 治験責任又は分担医師が被験者を治験に登録すると決定した記録、治験薬の投与前にすべての選択基準及び除外基準を確認した記録、及び被験者が実際に治験に参加していることを確認した記録
- 来院の日付、及びそれが評価スケジュールのどの来院日、又は何日目の来院日に相当するか。
- すべての重要な医学的所見を含む被験者の全身状態。すべての有害事象の重症度、頻度、持続時間、処置、転帰、及び治験薬との関連性に関する治験責任又は分担医師の評価を記録しなければならない。

- 併用薬の変更又はその用量の変更
- 実施した医療行為の記載
- 診療録を作成したそれぞれの治験責任又は分担医師（又は指名された者）の署名（又はイニシャル）及びその日付

また、電話又はその他の手段で被験者と連絡を取り、臨床的に重要な情報が得られた場合にも、上述のとおり診療録に記録する。

診療録及びその他原資料に記載された情報は、治験実施医療機関の担当者が、21 CFR Part 11 に準拠した、治験依頼者の Electronic Data Capture（EDC）システム上の eCRF に入力する。データの変更は、EDC システムで自動的に監査証跡として記録される。

eCRF に入力されていない電子データ（中央検査機関や中央心電図解析機関から受け取ったデータなど）については、治験依頼者又は治験依頼者に指名されたものが主要なデータフィールドを用いて eCRF のデータと照合して一致させる。

その他の例外は安全性の臨床検査、薬物動態評価、バイオマーカー評価の測定結果であり、分析を実施した検査機関からのレポート及び測定結果の電子ファイルが正式な原資料とみなされる。

#### 10.1.6.3 治験実施医療機関でのファイル管理

治験実施医療機関の長は、ICH-GCP ガイドライン（E6）の 8 章及び当該地域の規制に従って、治験実施医療機関でファイルが保管されていることを保証する。治験実施医療機関は、これらの記録が保存義務期間中に紛失又は廃棄されることがないように対策を講じなければならない。

#### 10.1.6.4 治験実施医療機関での記録保存

治験実施医療機関は、本治験にかかわるすべての資料及び記録を以下の 3 期間のうち最も長い期間保存する。ただし、治験依頼者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治験依頼者と協議する。

- 被験薬の製造販売承認取得日から 2 年が経過した日。ただし、開発の中止又は治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた場合には開発中止が決定された又は申請書に添付されない旨の通知を受けた日から 3 年が経過した日
- 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日
- 将来の生物検体研究用検体保存の終了が決定された日

治験実施医療機関は（1）治験依頼者から文書による許可を得ずに、又は（2）治験依頼者に記録を回収する機会を与えずに、本治験に関するいかなる記録も廃棄してはならない。治験実施医療機関は治験期間中に得たすべての観察結果及びデータに関する適切かつ正確な電子記録又はハードコピーの原資料を保管する責任を負う。これには治験依頼者から受領した Data Clarification Form を含む。これらの資料は治験依頼者及び関連規制当局の査察対象となる。

#### 10.1.6.5 出版及び著作の要件

大塚製薬株式会社が実施する本治験から生じるいかなる出版物の著作資格は、医学雑誌編集者

国際委員会（ICMJE）の基準（<http://www.icmje.org/recommendations>）に基づく。ICMJE ガイドラインに従って、次の基準が満たされる場合に、著者とみなす。

- 1) この出版物の概念又はデザインに対して相当な貢献があり、又はこの出版物のためにデータの取得、解析又は解釈を行った、かつ
- 2) この出版物の草稿を作成したか、重要な知的内容を変更した、かつ
- 3) 出版する版の最終的な承認を行った、かつ
- 4) 出版物のいかなる部分についての正確性又は完全性に関する疑問も適切に調査し解決することを保証するため、出版物の全側面に対する説明責任を有する旨の合意を行った。

全著者は上記の基準を満たさなければならず、上記の基準に基づき著者の資格を有するすべての者は、著者として記載しなければならない。

著者の資格を有さない治験責任医師又はほかの治験被験者に対して、治験から生じる出版物中で謝辞を記載することができる。治験への参加に同意することによって、治験責任医師又はほかの治験被験者は、治験の実施から生じるいかなる出版物にでも、そのような謝辞に同意する。

## 10.2 付録 2 : 臨床検査

表 10.2-1 に記載した検査を実施する。

表 10.2-1 臨床検査項目

<p><u>血液学的検査</u> ヘモグロビン ヘマトクリット 赤血球数 白血球数及び白血球分画（好中球，好酸球，好塩基球，単球，リンパ球） 血小板数</p> <p><u>尿検査</u> 潜血 蛋白 ビリルビン グルコース ウロビリノーゲン</p> <p><u>ウイルス検査</u> B 型肝炎ウイルス核酸定量（HBV-DNA） B 型肝炎ウイルスコア（HBc）抗体 B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗体 抗 C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体 ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体</p> <p><u>妊娠検査（血清検査又は尿検査）</u> 血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）</p>	<p><u>血液生化学検査</u> アルブミン 総蛋白 アルカリホスファターゼ（ALP） アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP） クレアチニンキナーゼ（CK） C 反応性蛋白（CRP） 総ビリルビン 血液尿素窒素（BUN） 尿酸 血清クレアチニン グルコース 乳酸脱水素酵素（LDH） カリウム カルシウム ナトリウム 総コレステロール トリグリセリド B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）又は N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP） トロポニン I 又はトロポニン T</p> <p><u>血液凝固系検査</u> プロトロンビン時間（PT） 活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT） フィブリノーゲン</p>
---	--

### 10.3 付録3：避妊の指導及び妊娠に関する情報の収集

妊娠可能な女性とは、月経が始まっており、妊娠不可能（すなわち、両側卵巣摘出又は子宮摘出術を実施、又は閉経後12ヵ月以上経過）と記録されていない女性とする。

性的活動を行っている男性及び性的活動を行っている妊娠可能な女性については、治験期間中及び治験薬の最終投与から3ヵ月は、被験者及びそのパートナーが効果的な避妊法（すなわち、2種類の承認されている避妊法）を用いる旨の文書による同意を得なければならない。被験者又はそのパートナーが妊娠不可能又は生殖不可能（すなわち、女性では両側卵巣摘出術を実施、子宮摘出術を実施、又は抗悪性腫瘍薬による治療の影響が否定できない場合を除き閉経後少なくとも12ヵ月以上経過、男性では両側精巣摘出術を実施）ではない場合は、次の括弧に示す承認されている避妊法のうち2つを行わなければならない〔精管切除、卵管結紮、子宮内避妊器具、経口避妊薬、コンドーム（いずれも日本で承認又は認証されている方法）〕。精管切除及び卵管結紮を含む1種類の避妊法だけでは失敗し妊娠する可能性がある。避妊法を記録すること。男性被験者は、本治験のスクリーニングから、治験薬の最終投与の3ヵ月後まで、精子を提供しないことに同意しなければならない。

本治験に男性又は女性を登録する前に、治験責任又は分担医師は、同意取得プロセスの一環として、以下の治験参加に関する情報を確認しなければならない。一般的な確認事項は以下のとおりである。

- 一般的情報
- 同意説明文書
- 避妊情報
- 現在使用している避妊薬
- 妊娠が報告された場合のフォローアップ

登録前、男性及び妊娠可能な女性は、治験期間中に妊娠を避けることの重要性及び意図しない妊娠がもたらす潜在的な危険性について説明を受けなければならない。被験者は、上記の危険因子とその因子がもたらす結果について説明を受けたことを確認する同意書に署名しなければならない。

すべての妊娠可能な女性に対して、スクリーニング時又は各サイクル終了時に尿又は血清妊娠検査〔ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）検査〕を行う。尿検査の結果が陽性であれば、治験責任又は分担医師は確認のため血清検査を行うこと。

治験期間中、すべての妊娠可能な女性に対して、妊娠が疑われる場合（例：月経がない又は遅れている）は、直ちに治験責任又は分担医師に連絡するよう指導すること。男性被験者には、治験期間中にパートナーの妊娠が疑われる（月経がないか遅れているなど）場合は、直ちに治験責任医師に連絡するよう指導する。

治験薬の投与前に被験者の妊娠が疑われた場合、妊娠検査の結果が判明するまで、治験薬を投与してはならない。妊娠が確認された場合、治験薬の投与及び治験への組入れを行ってはならない。治験薬投与中に、被験者の妊娠が疑われた場合は、血清妊娠検査結果が判明するまで、治験薬の投与を直ちに中止しなければならない（必要に応じて、治験中止がもたらす潜在的リスクも

考慮する)。妊娠が確認された場合、適切な方法（例えば、被験者の安全を考慮する必要がある場合には用量の漸減を考慮する）で、治験薬の投与を中止し、治験自体も中止する。生命を脅かす状態の場合、例外的に治験を中止しないことも考慮されるが、その場合は、緊急報告事象（IRE）連絡先の担当者と検討した後に判断する（連絡先は本治験実施計画書の表紙を参照）。

治験責任又は分担医師は、治験期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 28 日間に治験薬の曝露と関連した妊娠が発覚した場合は、直ちに（24 時間以内）治験依頼者に報告すること。治験責任又は分担医師は緊急報告事象報告書（IRE form）などを作成し、治験依頼者に提出する。治験依頼者は妊娠の転帰を観察するための妊娠調査報告書（Pregnancy Surveillance Form）を治験責任又は分担医師に送付する。

治験実施計画書で規定する治験中止時の検査及びフォローアップについては、妊娠に対して禁忌とされる検査（例えば X 線撮影）を除き実施しなければならない。また、必要であれば、妊娠に対するほかのフォローアップも考慮すること。さらに、治験責任又は分担医師は、妊娠調査報告書（Pregnancy Surveillance Form）に周産期及び新生児期の転帰を含む妊娠の経過に関するフォローアップ情報を記載し、治験依頼者に報告しなければならない。乳児は生後 6 ヶ月以上フォローアップする。

## 10.4 付録 4 : 略号

略号	定義
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
AUC <sub>∞</sub>	Area under the concentration time curve from time zero to infinity 投与後 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>∞</sub> Ratio	AUC <sub>∞</sub> ratio of metabolite to unchanged form 未変化体に対する代謝物の AUC <sub>∞</sub> の比
AUC <sub>τ</sub>	Area under the concentration time curve during a dosing interval (τ) at steady state 定常状態時の投与間隔 (τ) の濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>t</sub>	Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t 投与後 0 時間から最終測定可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC <sub>t</sub> Ratio	AUC <sub>t</sub> ratio of metabolite to unchanged form 未変化体に対する代謝物の AUC <sub>t</sub> の比
AUC <sub>xh</sub>	Area under the concentration-time curve from time zero to x hours 投与後 0 時間から x 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC <sub>xh</sub> /D	AUC <sub>xh</sub> normalized by dose 用量あたりの AUC <sub>xh</sub>
AUC <sub>xh</sub> Ratio	AUC <sub>xh</sub> ratio of metabolite to unchanged form 未変化体に対する代謝物の AUC <sub>xh</sub> の比
AUC_%Extrap	Percentage of AUC due to extrapolation from t <sub>last</sub> to infinity [(AUC <sub>∞</sub> - AUC <sub>t</sub> )/AUC <sub>∞</sub> × 100] AUC <sub>∞</sub> に対する t <sub>last</sub> からの時間までの濃度 - 時間曲線下面積の比率
BCRP	Breast cancer resistance protein
BID	Dosing twice per day 1 日 2 回投与
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate サイクリックアデノシンーリン酸
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate サイクリックグアノシンーリン酸
CD	cluster of differentiation
CFR	Code of Federal Regulations 連邦規則集
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Science 国際医学団体協議会
CL/F	Apparent clearance of drug after extravascular administration 血管外投与時の全身クリアランス
CL/F/BW	CL/F normalized in body weight 単位体重あたりの血管外投与時の全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum (peak) plasma concentration of the drug 最高 (ピーク) 血漿中濃度
C <sub>max</sub> /D	C <sub>max</sub> normalized by dose 用量あたりの C <sub>max</sub>
C <sub>trough</sub>	Concentration after dosing interval following single dose or multiple dose at regular administration 単回投与又は反復投与後の投与間隔後の濃度
CR	Complete response 完全奏効
CT	Computed tomography コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events 有害事象共通用語規 準
CYP	Cytochrome P450 チトクロム P450
DLT	Dose limiting toxicity 用量制限毒性

略号	定義
DNA	Deoxyribonucleic acid デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic case report form 電子症例報告書
EDC	Electronic data capture 電子データ収集
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid エチレンジアミン四酢酸
FDA	(United States) Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice 医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor 顆粒球コロニー刺激因子
GIST	Gastrointestinal stromal tumor 消化管間質腫瘍
HBc	B型肝炎ウイルスコア
HBs	B型肝炎ウイルス表面
HBV-DNA	B型肝炎ウイルス核酸定量
hCG	Human chorionic gonadotropin ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	Hepatitis C virus C型肝炎ウイルス
HEK	Human Embryonic Kidney ヒト胎児腎細胞
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HIV	Human immunodeficiency virus ヒト免疫不全ウイルス
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration 50%阻害濃度
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 医薬品規制調和国際会議
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors 医学雑誌編集者国際委員会
IRE	Immediately reportable event 緊急報告事象
LI	Linearity index [ $AUC_{\tau, \text{multiple dose}}/AUC_{\infty, \text{single dose}}$ ] 蓄積率
LVDd/Ds	Left ventricular dimension diastolic/systolic 左室拡張末期径/収縮末期径
LVEF	Left ventricular ejection fraction 左心室駆出分画率
$\lambda_z$	Apparent terminal-phase disposition rate constant (first-order) 最終相の消失速度定数
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDR1	Multiple drug resistance 1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging 磁気共鳴画像
mRNA	Messenger ribonucleic acid メッセンジャーリボ核酸
MTD	Maximum tolerated dose 最大耐用量
NE	Not evaluable/Not all evaluated 評価不能/評価の欠損あり
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド
PD	Progressive disease 進行
PDE	Phosphodiesterase ホスホジエステラーゼ
PDX	Patient-derived xenograft がん患者由来腫瘍異種移植
PQC	Product quality complaint 治験薬の品質に関する苦情
PR	Partial response 部分奏効
PS	Performance status
QD	Dosing once per day 1日1回投与
QTc	QT corrected for heart rate 心拍数補正QT
QTcF	QT corrected for heart rate by Fridericia's formula Fridericia式による補正QT

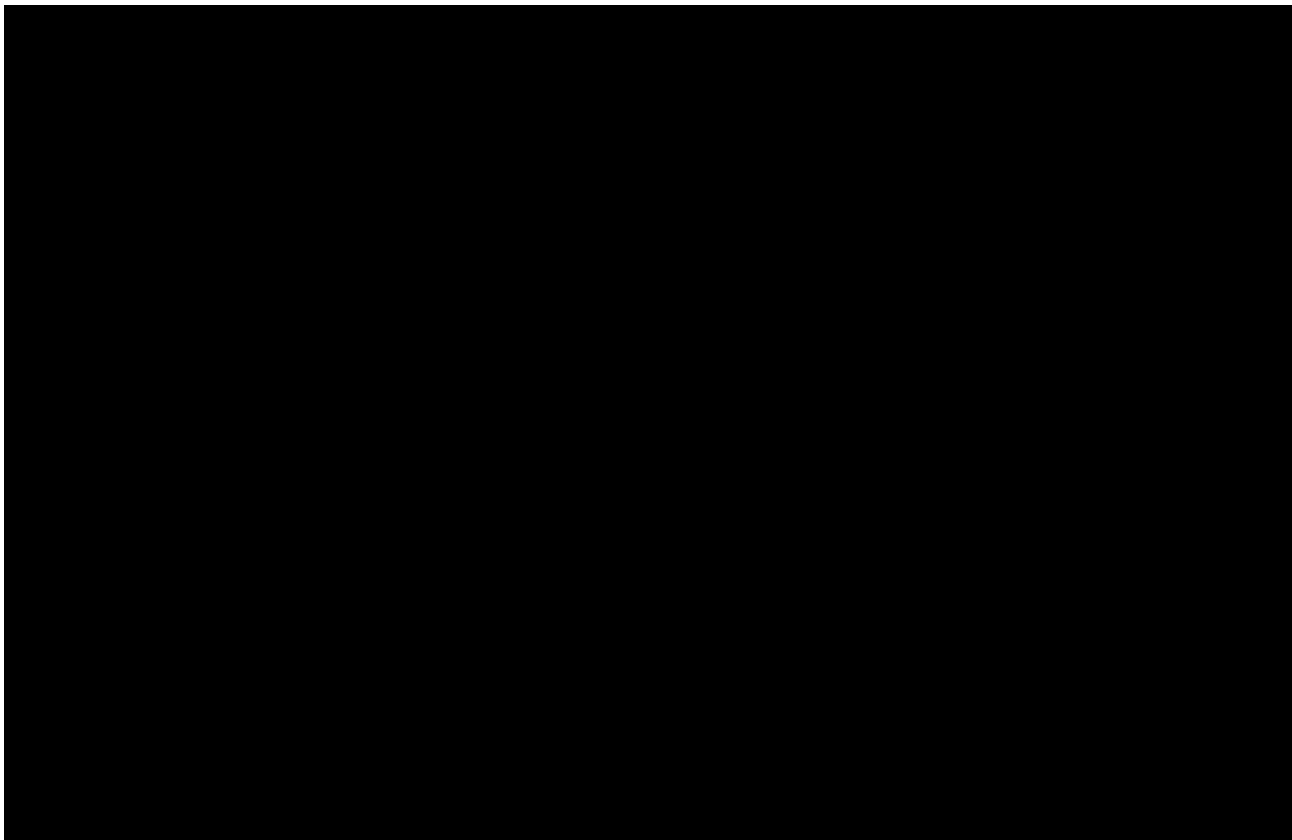
略号	定義
Rac(AUC <sub>xh</sub> )	Accumulation ratio of multiple dose to single dose at regular administration for AUC <sub>xh</sub> 反復投与時と単回投与時の AUC <sub>xh</sub> の比
Rac(C <sub>max</sub> )	Accumulation ratio of multiple dose to single dose at regular administration for C <sub>max</sub> 反復投与時と単回投与時の C <sub>max</sub> の比
Rac(C <sub>trough</sub> )	Accumulation ratio of multiple dose to single dose at regular administration for C <sub>trough</sub> 反復投与時と単回投与時の C <sub>trough</sub> の比
RECIST	New Guidelines to Evaluate the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RNA	Ribonucleic acid リボ核酸
SCID	Severe combined immunodeficiency 重症複合免疫不全
SD	Stable disease 安定
SLFN	Schlafen
SpO <sub>2</sub>	Percutaneous oxygen saturation 経皮的動脈血酸素飽和度
t <sub>1/2,z</sub>	Terminal phase elimination half life 最終相の消失半減期
t <sub>last</sub>	Time of last measurable (positive) concentration 最終測定可能時間
t <sub>max</sub>	Time to maximum (peak) concentration 最高濃度到達時間
TEAE	Treatment-emergent adverse event 治験薬投与開始後に発現した有害事象
UGT	UDP-glucuronosyltransferase グルクロン酸抱合酵素

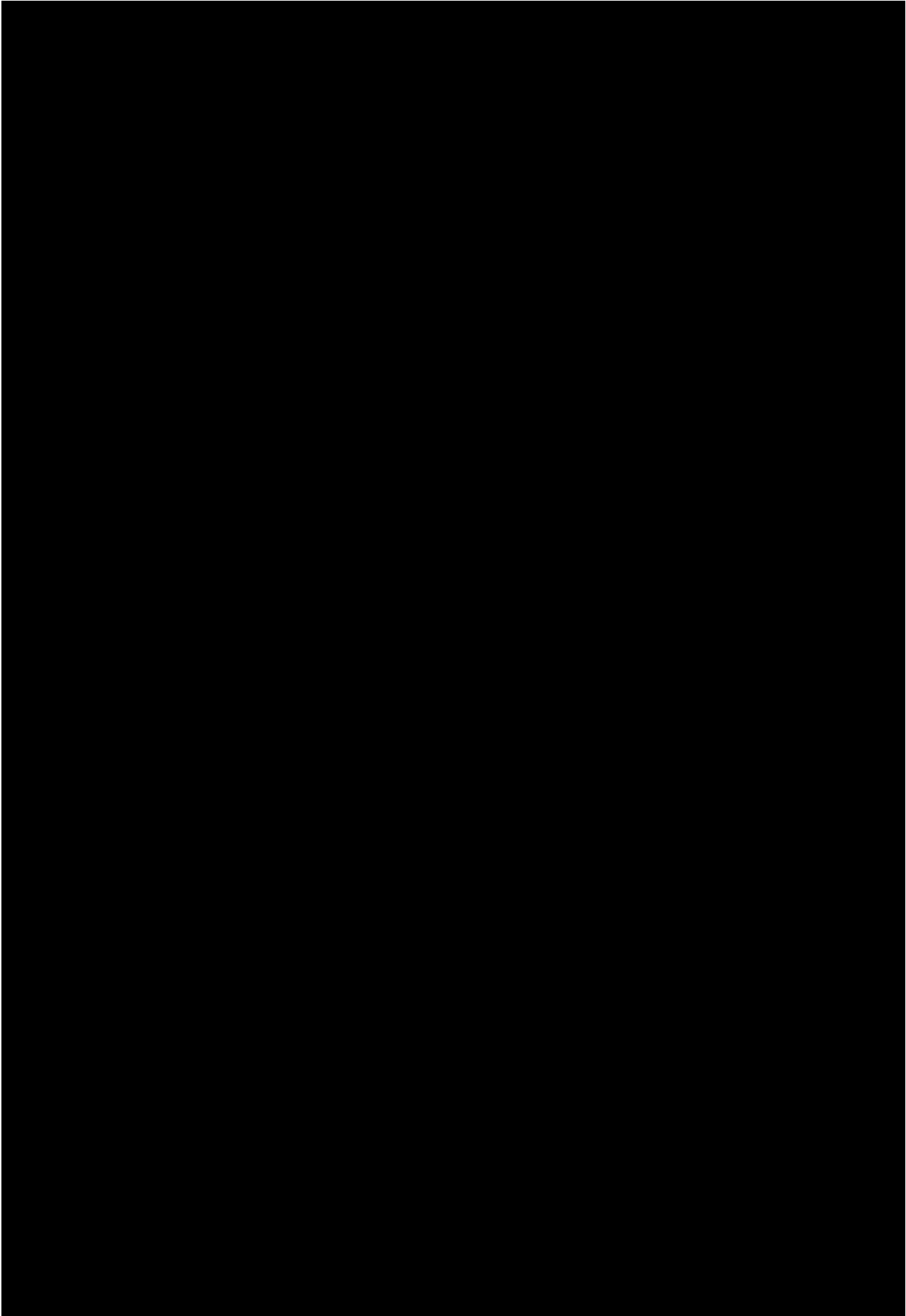
## 10.5 付録 5：治験実施計画書の改訂

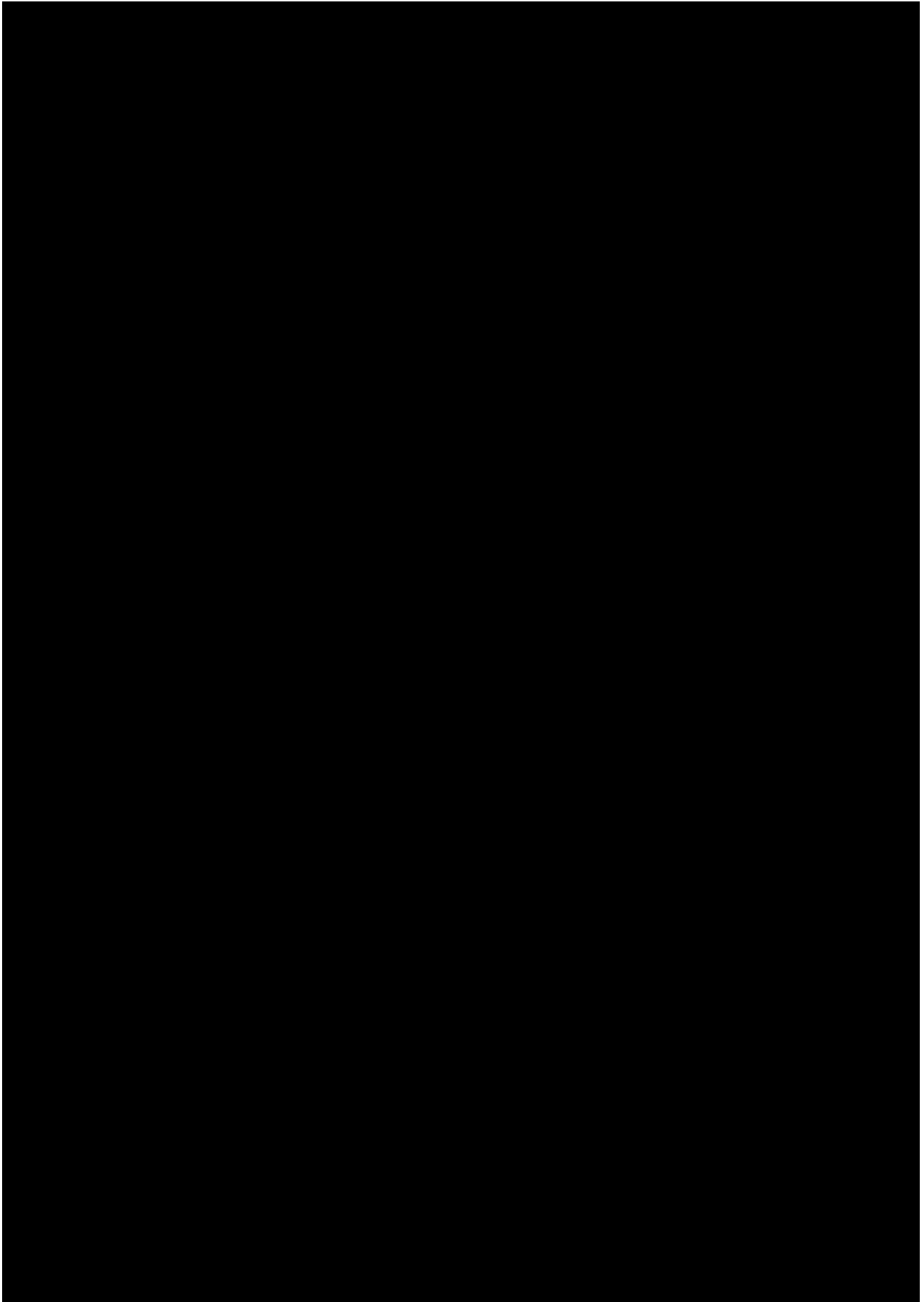
治験責任又は分担医師は、治験依頼者から文書による事前の同意を取得し、その後治験審査委員会の承認を得ない限り、本治験実施計画書を変更してはならない。治験実施計画書の変更は、全体的な変更であるか又は特定の治験実施医療機関での変更であるかにかかわらず、治験実施計画書の改訂として取扱う必要がある。改訂版は治験依頼者が作成する。作成された改訂版は、地域の規則により必要である場合、治験審査委員会に提出する。「事務的事項の変更」又は「重要でない改訂」を除いて、治験実施計画書の改訂が治験審査委員会により承認されるまで、治験責任又は分担医師は変更された手順を実行してはならない。「事務的事項の変更」とは、被験者の安全性、治験の実施又は管理、治験デザイン、又は治験で使用される治験薬の品質又は安全性に影響を及ぼさない変更と定義する。ただし、被験者に対して明らかに緊急の危険を回避するために行う治験実施計画書の変更は、直ちに実施し、当該地域で規定された期間内に治験審査委員会に通知する。必要に応じて、治験依頼者は治験実施計画書の改訂版を当該規制当局に当該地域で規定された期間内に提出する。

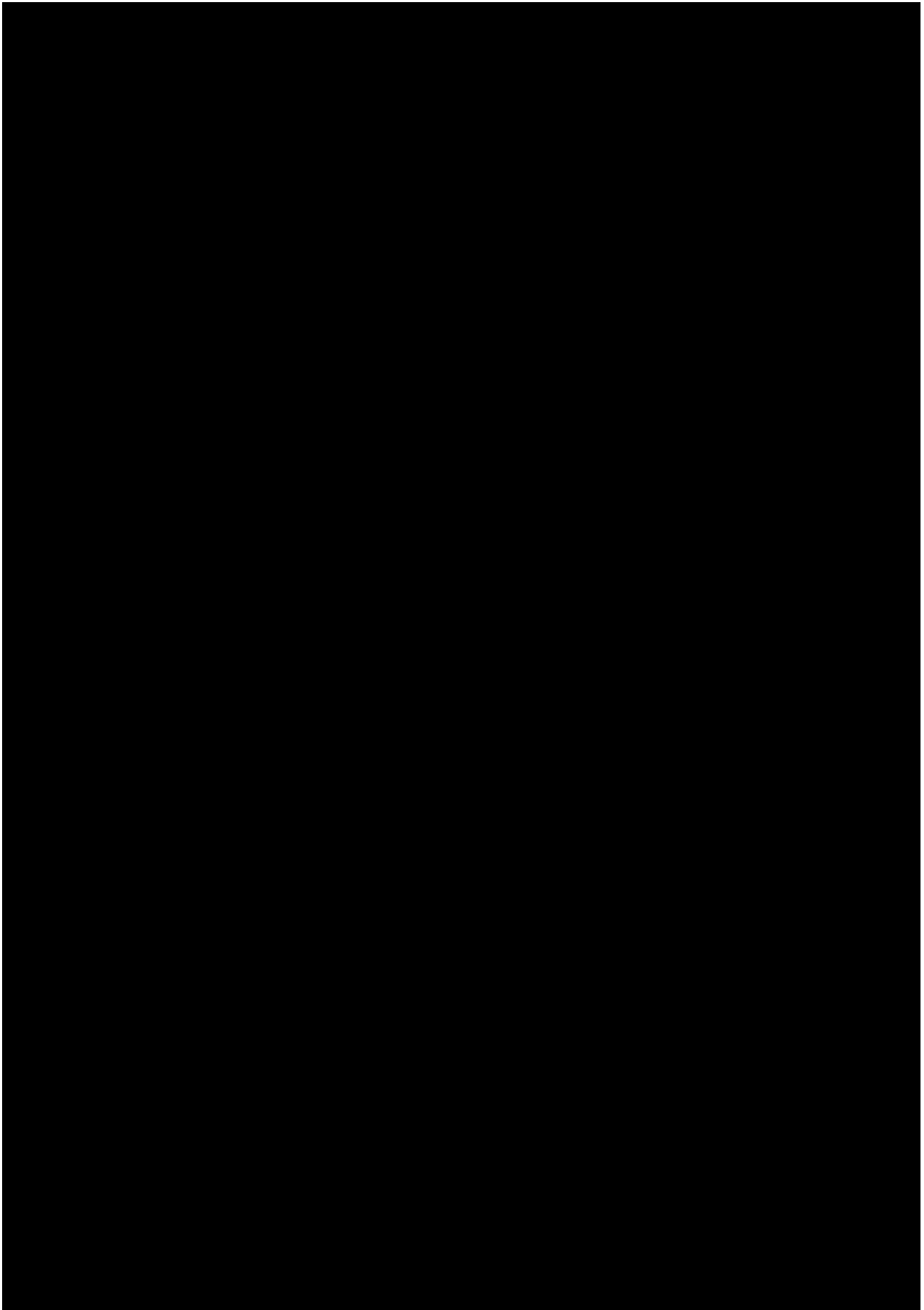
治験審査委員会、治験責任医師、又は治験依頼者が治験実施計画書の改訂により治験計画が大幅に変更になると判断した場合、又は被験者に対する危険性が高まると判断した場合には、現在承認されている同意説明文書も同様に改訂する。このような場合、治験審査委員会が新しい同意説明文書を承認した後、治験を継続する前、かつ改訂で記載された治験の変更が実施される前に、登録されている被験者から再度文書による同意を取得する。

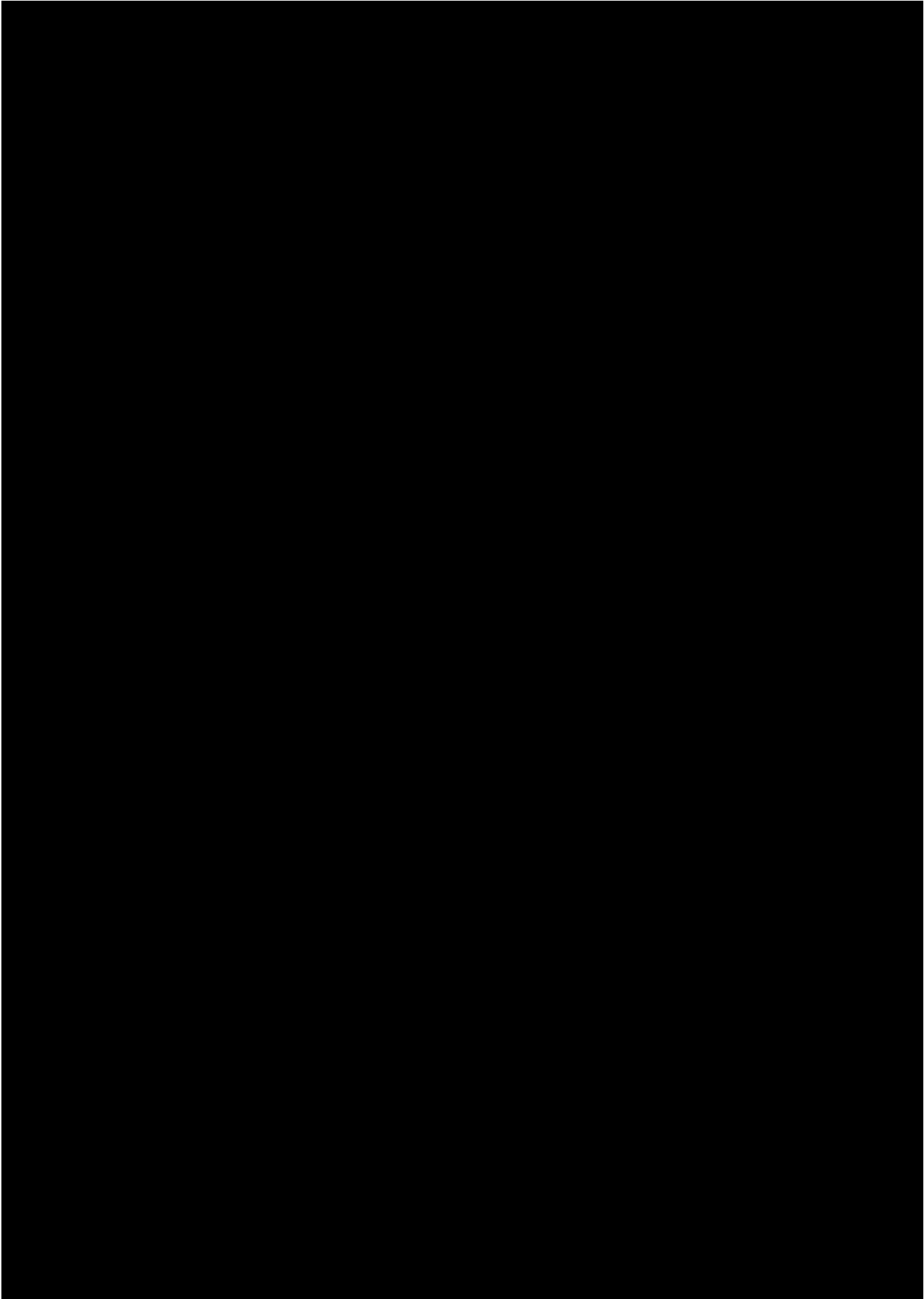
### 10.5.1 治験実施計画書の改訂又は事務的事項の変更

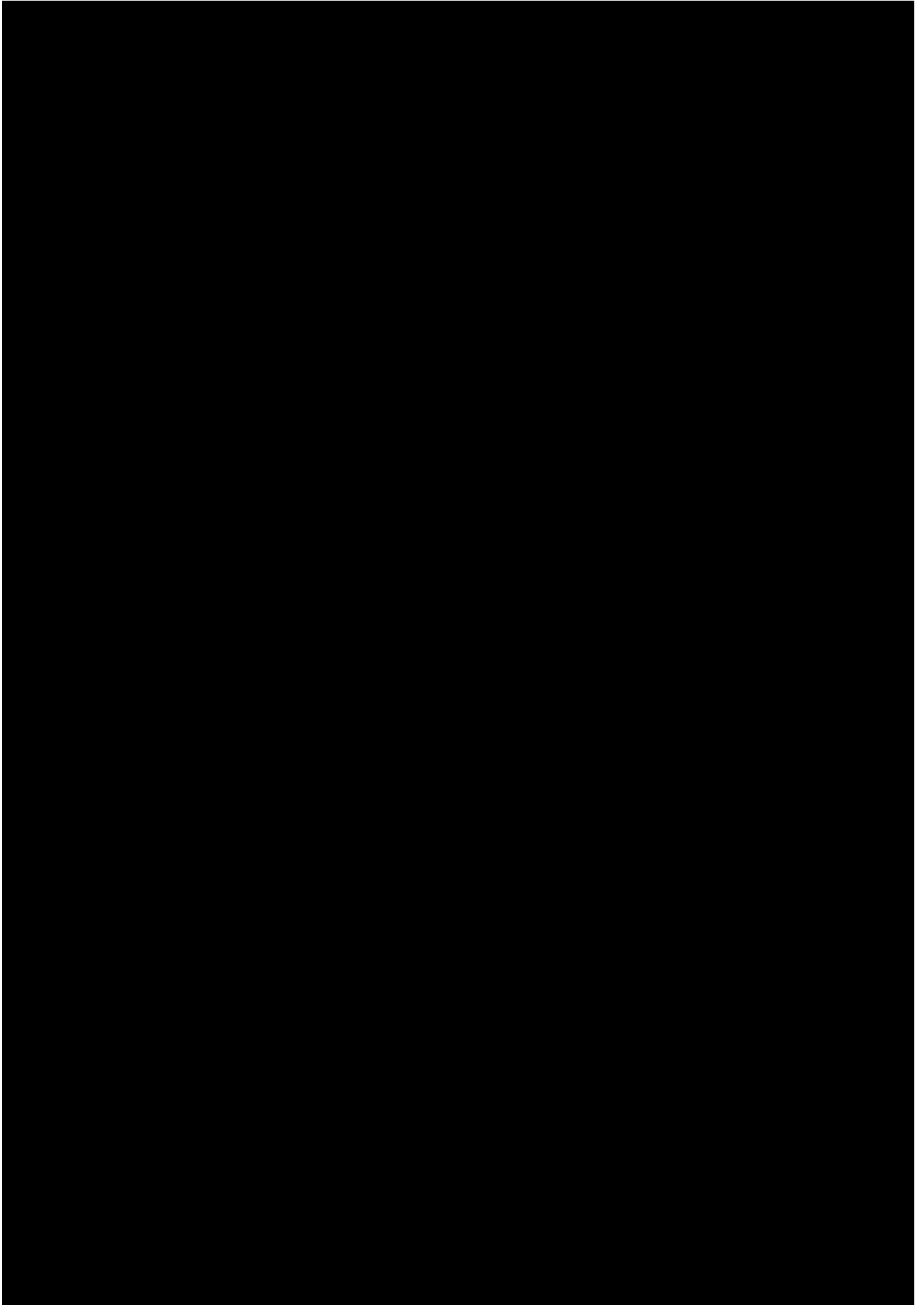


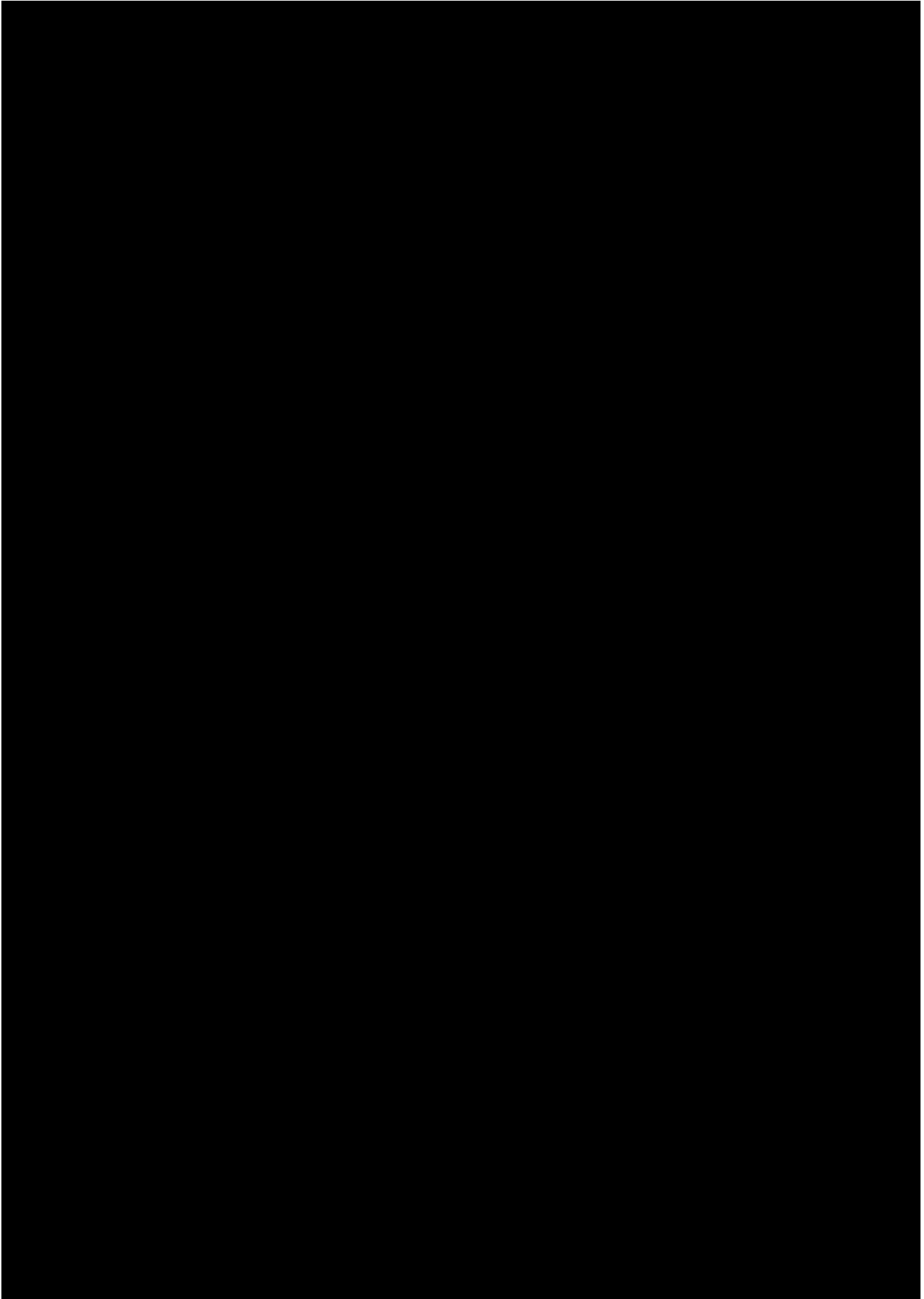


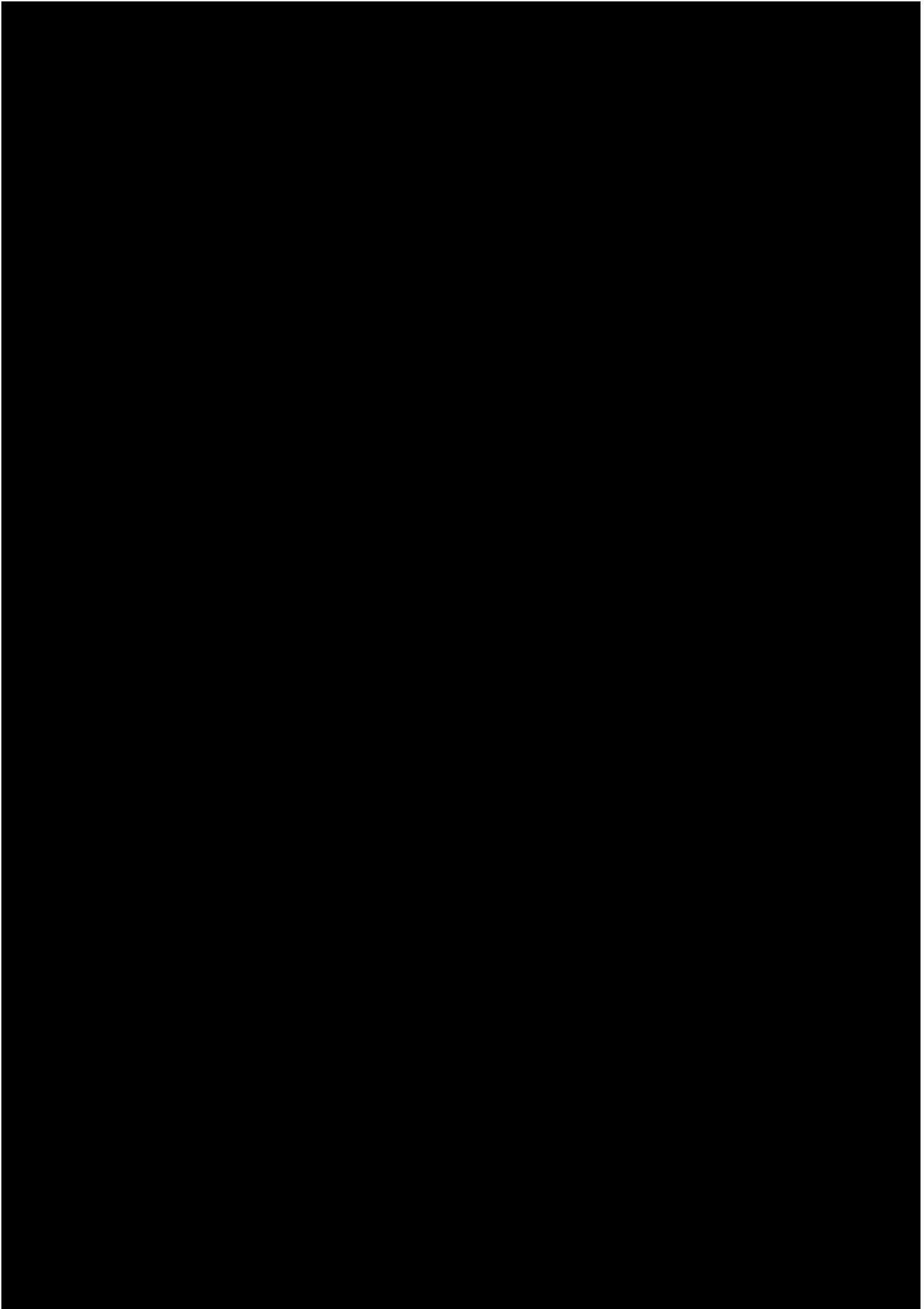












## 11 参考文献

- 8 Director-General for Statistics and Informaion Policy, Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital statistics in Japan [Internet]. 2018 Mar 28 [cited 2020 Jul 22]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a2.pdf>.
- 9 Cancer Registry and Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (Vital Statistics of Japan) [Internet]. Tokyo: National Cancer Center, Japan; 2006 Oct 1 [updated 2020 Jan 22; cited 2020 Jul 22]. Available from: [https://ganjoho.jp/data/reg\\_stat/statistics/dl/cancer\\_mortality\(1958-2018\).xls](https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/dl/cancer_mortality(1958-2018).xls).
- 10 Dogteron P, Zbinden G, Reznik GK. Cardiotoxicity of vasodilators and positive inotropic/vasodilating drugs in dogs: an overview. *Crit Rev Toxicol.* 1992;22(3-4):203-41.
- 11 Weishaar RE, Kobylarz-Singer DC, Steffen RP, Kaplan HR et al. Subclasses of cyclic AMP-specific phosphodiesterase in left ventricular muscle and their involvement in regulating myocardial contractility. *Circ Res.* 1987;61(4):539-47.
- 12 Harrison SA, Reifsnyder DH, Gallis B, Cadd GG, Beavo JA. Isolation and characterization of bovine cardiac muscle cGMP-inhibited phosphodiesterase: a receptor for new cardiotoxic drugs. *Mol Pharmacol.* 1986;29(5):506-14.
- 13 Lindgren S, Rascón A, Andersson KE, Manganiello V, Degerman E. Selective inhibition of cGMP inhibited and cGMP-noninhibited cyclic nucleotide phosphodiesterases and relaxation of rat aorta. *Biochem Pharmacol.* 1991;42(3):545-52.
- 14 Isaacs KR, Joseph EC, Betton GR. Coronary vascular lesions in dogs treated with phosphodiesterase III inhibitors. *Toxicol Pathol.* 1989;17(1 Pt 2):153-63.
- 15 Belin V, Hodge T, Picaut P, Jordan R, Algate C, Gosselin S, et al. The myocardial lesions produced by the potassium channel opener aprikalim in monkeys and rats are prevented by blockade of cardiac beta-adrenoceptors. *Fundamen Appl Toxicol.* 1996;31:259-67.
- 16 Means JR, Franklin RB, Sandusky GE. Toxicological evaluation of the cardiotoxic isomazole in the dog. *Fundam Appl Toxicol.* 1989;13:418-28.
- 17 厚生労働省. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について. 薬食審査発第 1101001 号. 2005 年 11 月 1 日.
- 18 厚生労働省. 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて. 薬食審査発 0604 第 1 号. 2010.

- 19 The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay. *Circulation*. 2019;140:e382–e482.
- 20 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン [internet]. 東京：一般社団法人日本循環器学会；2020年3月13日 [2020年7月9日接続]. 接続先：[https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020\\_Ono.pdf](https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020_Ono.pdf).
- 21 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版） [internet]. 東京：一般社団法人日本循環器学会；2018年3月23日 [2019年8月30日更新；2020年8月21日接続]. 接続先：[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017\\_tsutsui\\_オリジナル版\\_190830.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_オリジナル版_190830.pdf).
- 22 厚生労働省. ゲノム薬理学を利用した治験について. 薬食審査発第0930007号. 2008.
- 23 厚生労働省. ゲノム試料の収集及びゲノムデータの取扱いに関するガイドラインについて. 薬生薬審発0118第1号. 2018.
- 24 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編. B型肝炎治療ガイドライン [internet]. 3.2版. 東京：一般社団法人日本肝臓学会；2020年7月 [2020年8月24日接続]. 資料3, 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン；p.129-130. 接続先：[https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV\\_GL\\_Bver3.2\\_20200716.pdf](https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_Bver3.2_20200716.pdf).

合意書

下記署名者で治験責任医師である私は、治験実施計画書（治験薬概要書を含む）を読み、理解し、本治験実施計画書には、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の諸原則、本合意書、及び治験依頼者（又はこれが指名する者）が締結した契約書に従い、本治験を実施するために必要なすべての倫理的、法的及び科学的な情報が含まれていることに同意する。

私は、治験実施の責任を委譲する医師、看護師その他の専門職員に治験実施計画書を交付する。私は、これらの治験スタッフと治験実施計画書について話し合い、治験薬（OPB-171775）、併用薬、有効性及び安全性の評価項目、及び本治験の実施全般について十分に承知させる。私は、本治験の開始に先立ち、OPB-171775 の治験で用いる治験実施計画書などの審査に責任を有する治験審査委員会から治験実施計画書が承認されなければならないことを承知している。私は、治験実施計画書を遵守することに同意する（ただし、治験実施計画書が改訂された場合は、その時点で、改訂された治験実施計画書を遵守することに同意する）。

私は、治験審査委員会により承認された治験実施計画書は、治験依頼者により該当する規制当局に提出されることを承知している。私は、治験依頼者が必要なときにはいつでも、治験責任又は分担医師及び治験スタッフが電子症例報告書に記録した臨床データを規制当局へ提出したり、又はほかの治験実施医療機関で得られた臨床データと合わせて提出したり、さまざまな方法で利用することに同意する。私は、本治験のためのスクリーニング検査を実施した被験者又は本治験に登録した被験者に関して、治験実施医療機関が保有するすべての医療記録を治験依頼者及び治験依頼者が指名するモニター及び監査担当者が制限なしに閲覧できることに同意する。

本治験実施計画書の実質的な内容が改訂された場合、私は治験審査委員会の承認を待ってこれを実施することに同意する。ただし、被験者の緊急の危険を回避するため治験実施計画書に従わなかった場合には、当該地域で規定された期間内にその旨を治験審査委員会に報告する。治験実施計画書の事務的な変更については、地域の規則により必要である場合、変更の事実のみを治験審査委員会に報告する。

私は、関連する規制及びICH ガイドラインが定めるとおり、すべての被験者に同意説明文書を交付することに同意する。私は、有害事象が発現したときは、治験依頼者が締結した契約書の規定及び関連する各国の規制及びガイドラインに従って、治験依頼者に報告することに同意する。また、私は、治験責任医師及び治験分担医師の全員が各国の関係規則の規定に従って求められる財務状況の証明又は開示に関する情報を治験依頼者に提供することに同意する。私は、本治験へ参加することは、有効性及び安全性の結果を個人で発表する前に、本治験で得られたデータを共同で発表する義務を伴うものであることを承知しており、そのような共同発表において協力者として含まれることに同意する。

---

治験責任医師名

治験実施医療機関名

年 月 日

署名

署名日

本合意書の治験依頼者の署名は、電子的に署名されています。電子署名ページは本合意書に添付されています。