

ALK 陽性肺癌患者における患者背景ならびに
ALK 阻害剤の治療効果についての観察研究実施計画書 ver1.1

Background of patients diagnosed with ALK rearranged lung cancer,
and the efficacy and safety of ALK inhibitors: retrospective study.

略称：ALK 肺癌患者の背景ならびに ALK 阻害剤の効果に関する観察研究

グループ代表者：畑地 治

松阪市民病院 呼吸器センター 呼吸器内科

研究代表者：伊藤 健太郎

松阪市民病院 呼吸器センター 呼吸器内科

515-0073 三重県松阪市殿町 1550

TEL: 0598-23-1515(代)

Email: kentarou_i_0214@yahoo.co.jp

研究事務局：松阪市民病院 呼吸器センター 呼吸器内科

515-0073 三重県松阪市殿町 1550

TEL: 0598-23-1515(代)

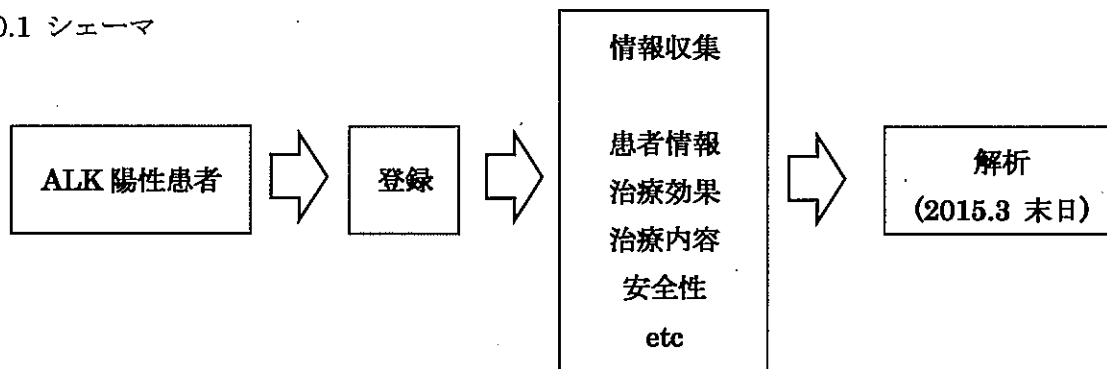
2015年 7月 20日 松阪市民病院 倫理審査委員会提出

2015年 8月 7日 松阪市民病院 倫理審査委員会承認 8月 7日 発効

2015年 10月 1日 ver 1.1 改訂

0. 概要 SYNOPSIS

0.1 シェーマ



※ 治療介入・検査介入等はなし

0.2 目的：

ALK陽性患者背景ならびに各種治療効果を調査すべく、患者の年齢、性別、喫煙歴、診断日、病理結果、EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子変異、CrizotinibならびにAlectinibの投与開始日、投与終了日、治療ライン、奏効、内服中止理由、そして生存期間等について集計し解析する。

0.3 対象

三重県内にてALK陽性肺癌と診断または加療されている患者全てを対象とする。

以下の①～④を満たすものを本研究での「ALK陽性肺癌」とする。

- ① 病理診断にて肺原発腫瘍と診断される。
- ② IHCがiScore1~3、または陽性と診断される。
- ③ FISHにて陽性と診断または、陽性率が15%以上と診断される。
- ④ PCR法を含めたALK遺伝子転座の診断法にてALK陽性と診断される。

除外基準については「4.2 除外基準」を参照

0.4 治療

当研究では治療介入は特に行わず、上記対象基準に適する患者全てを対象とした観察研究とする。

0.5 予定登録数と研究期間

予定登録患者数：30～80名

登録期間：2015年8月から2016年3月まで。追跡期間：7か月。解析期間：1か月。

総研究期間：9か月

ただし、6か月以内の登録期間の延長はプロトコル改訂手続き不要とする。

0.6 問い合わせ先

研究に関する各種問い合わせ先：松阪市民病院 呼吸器センター 呼吸器内科 伊藤健太郎（表紙）

1. 目的 OBJECTIVE

ALK 陽性患者背景ならびに各種治療効果を調査すべく、患者の年齢、性別、喫煙歴、診断日、病理結果、EGFR 遺伝子変異、ALK 遺伝子変異、Crizotinib ならびに Alectinib の投与開始日、投与終了日、治療ライン、奏効、内服中止理由、そして生存期間等について集計し解析する。Primary endpoint は ALK 阻害剤による治療期間、Secondary endpoint は全生存期間、奏効割合とする。

2. 背景と試験計画の根拠 BACKGROUND

非小細胞肺癌の中でも肺腺癌では近年、遺伝子変異があることが判明し、中でも ALK 遺伝子転座陽性肺癌の患者は肺癌患者の中でも 5%前後の頻度で認められると報告がある。少数であるが ALK 陽性肺癌患者においては、ALK 阻害剤と呼ばれる薬剤が著効することが知られており、現在は 2 種類の ALK 阻害剤が上市されている。現在のガイドライン上では 1st line として Crizotinib (ザーコリ®) が推奨されているが、Alectinib (アレセンサ®) はその効果ならびに副作用の少なさから、1st line での使用が期待されている。2015 年の ASCO #8008 にて Crizotinib にて PD 後に Alectinib を使用した結果の報告があり、Alectinib の有効性を示す結果となった。国内での Alectinib の使用量は 300 mg b.i.d であるが国外では 600mg b.i.d.であり、今回は国内容量でも同様の効果が示されるのか、後方視的に検証するべく三重県内の施設で協力可能な施設に対し ALK 陽性肺癌患者の進行度、転移様式等を含めた背景、ならびに各種 ALK 阻害剤の有効性について調査することとした。

2.1 対象

Eligible Criteria

2. FISH, IHC, RT-PCR のいずれかで ALK 遺伝子転座陽性と診断されている。
 3. 組織診断にて非小細胞肺癌と診断されている。
 4. 三重県内の施設にて診断または加療されている。
- 上記 3 項目を満たす患者全てを対象とする。

2.2 対象に対する標準治療

ALK 陽性肺癌患者の標準治療は、病期 I 期～III A 期であれば手術を考慮し、病期 III A 期～IV 期であれば化学療法ならびに放射線療法を検討する。分子標的薬として Crizotinib と Alectinib が日本国内では使用可能であり、ALK 陽性肺癌患者においてはその治療効果が高いとして、第一選択として使用されることが多くなりつつある。Alectinib ならびに Crizotinib の内服期間を Primary endpoint としているが、本研究ではいかなる治療方針の患者でも対象となるため、治療方針に関与するものではない。

2.3 治療計画設定の根拠

本研究では観察研究であるため治療計画はなく、該当しない。Primary endpoint は ALK 阻害剤の内服期間(the duration of ALK inhibitors treatment)とした。この根拠として以下の 3 点を考慮した。1 点目は、Retrospective study では画像検査や腫瘍マーカー測定の時期が一定していないことから、RECIST 基準による効果判定時期にばらつきがあり PFS による比較は困難であること、2 点目は副作用による中断例が多いことから、副作用による中断を含めた指標の方が実地臨床において患者利益を反映すると考えられたこと、3 点目は、TKI は毎日内服する薬剤であるため、治療期間が 1 日単位にて評価可能であるということ。以上の点から、ALK-Is の治療期間(the duration of treatment)にて ALK-Is の outcome の比較を行うこととした。the duration of treatment はほぼ、time-to-treatment-failure(TTF)と一致すると考えられるが、厳密には差が生じ誤解を招く可能性を器具して TTF とは示さず、あえて治療期間とする。

2.4 試験デザイン

過去に ALK 陽性肺癌（非小細胞肺癌）と診断された患者を対象に、患者の年齢、性別、喫煙歴、診断日、病理結果、EGFR 遺伝子変異、ALK 遺伝子変異、Crizotinib ならびに Alectinib の投与開始日、投与終了日、治療ライン、奏効、内服中止理由、そして生存期間等について集計する。治療効果、生存期間については 2015 年 3 月までの観察研究としてその結果を分析する。登録期間は 2015 年 8 月から 2015 年 3 月までとし、追跡期間：7 か月、解析期間：1 か月、総研究期間：9 か月を予定としている。Primary endpoint は ALK 阻害剤による治療期間、Secondary endpoint は全生存期間、奏効割合とする。（Primary endpoint 設定の根拠は「2.3 治療計画設定の根拠」を参照）

2.5 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本研究は観察研究であり、介入研究ではないことから身体的不利益はないものとする。研究には個人情報扱うが、個人特定が困難な非連結情報を扱い個人情報の扱いに十分配慮することで対応可能と考える。観察研究であるため患者本人への直接的な利益もないものとする。

2.6 本試験の意義

ALK 遺伝子転座肺癌は稀な疾患であり、さらに若年者、アジア人に多いとされている。その患者の少ないことから、臨床試験も十分に行うことが難しい現状がある。後方視的研究は患者にも安全でありながら実地臨床を反映するデータとして、今後の ALK 陽性肺癌患者の治療方針決定において有益なものとなり、本研究の意義は高いものとする。

2.7 随伴研究

プロトコール作成時点では計画されていない。

3. 本試験で用いる基準・定義 CRITERIA/DEFINITIONS USED IN THE STUDY

3.1 病期分類基準

病期分類基準には「肺癌取扱い規約 第7版」を用いる。

3.2 ALK 陽性肺癌

以下の①～④を満たすものを本研究での「ALK 陽性肺癌」とする。

- ① 病理診断にて肺原発腫瘍と診断される。
- ② IHC が iScore1~3、または陽性と診断される。
- ③ FISH にて陽性と診断または、陽性率が 15%以上と診断される。
- ④ PCR 法を含めた ALK 遺伝子転座の診断法にて ALK 陽性と診断される。

4. 患者選択基準 SELECTION CRITERIA

4.1 適格基準

三重県内にて ALK 陽性肺癌と診断または加療されている患者全てを対象とする。
本研究における ALK 陽性肺癌の定義については、「3.2 ALK 陽性肺癌」を参照。

4.2 除外基準

- ① ALK 陽性肺癌の基準を満たさない患者
- ② ALK 陽性と診断されたが、後にその結果が人為的理由（例 検体の取り違い、データの記載間違い等）により ALK 陽性が否定された患者

ただし、再生検にて ALK 陽性が示せなかった患者は継時的に陽性腫瘍の消失が考えられるためこの限りではない。同様に、同時期に採取した検体にて複数回検査した場合においても、検体の質ならびに切片部位により偽陰性となる可能性もあることから除外としない。

5. 登録・割付 REGISTRATION AND RANDOMIZATION

5.1 登録の手順

対象患者が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し登録する。
登録には、表紙 研究代表者までメールにて連絡する。

5.2 割付

観察研究であり該当しない。

6. 治療計画と治療変更基準 TREATMENT PLAN AND CRITERIA FOR CHANGING TREATMENT

治療介入はないため該当しない。

7. 予想される有害事象 EXPECTED ADVERSE REACTION

観察研究であるため、予想される有害事象としては、個人情報に漏洩にともなう有害事象のみと考える。
これは個人情報の扱いに留意することで対応可能と判断する。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

EVALUATION ITEMS/LABORATORY TESTS/EVALUATION SCHEDULE

臨床にかかる評価項目・臨床検査・評価スケジュール等は観察研究であるため、一切の介入はしない。これら検査や治療効果評価の時期は、実地臨床における主治医判断とする。

9. データ収集 DATA COLLECTION

9.1 記録用紙 (Case Report Form)

9.1.1 CRF の種類と期限

患者背景ならびに治療効果の後方視的評価項目は、以下の Microsoft Excel®にて作成した表に従って評価を行う。

上段が評価項目、下段が記入例とする。

No	年齢(診断時)	性別	喫煙歴	診断日(生検日)	最終診察日	死亡確認日	Pathology		
							生検材料	組織型	Detail
例	60	F	Ex 20本 x30年	2010/2/14	2015/5/20	Alive	肺生検	腺癌	高分化、粘液+

EGFR mutation	IHC(I Score)	FISH				stage classification										
		Posi R,G	Posi Y,R	Neg Y	Neg Y,G	T	N	M	BRA	OSS	PLE	ADR	HEP	OTH	stage	
N	P (I Score 3)	70.0	3.0	25.0	2.0	2b	2	1b	N	P	N	N	N	N	N	4

Crizotinib					Alectinib				
内服開始日	内服終了日	治療ライン	response	内服終了の理由	内服開始日	内服終了日	治療ライン	response	内服終了の理由
2014/2/14	2015/2/10	1	PR	原発巣増大	2015/2/14	ongoing	2	PR	ongoing

備 考

LC-SCRUM にも提出しており、ALK 陽性と診断されている。

- ・ CRF は Microsoft Excel®により作成された eCRF(electronic Case Report Form)を用いる。
- ・ 期限は研究参加から 1 か月以内に CRF に記載されたものを研究代表者に郵送することとする。データの更新ならびに中間解析のため研究代表者から連絡することがある。
- ・ 研究参加施設の研究代表者に、参加表明時に Format をメールにて郵送する。
- ・ データ入力に関する問い合わせは表紙にある研究代表者までメールまたは電話にて連絡する。
- ・ データ集積時に、不明瞭な箇所に関して、各施設代表者に問い合わせデータ修正を行う場合がある。データ修正に関しては各施設代表者にメールにて通知されるため、確認すること。
- ・ 患者情報漏洩の危険を避けるため、施設カルテ番号は用いず患者登録番号を用いること。

9.1.2 CRF の保管

- ・ 各施設にて研究終了まで eCRF を保管するものとする。
- ・ eCRF に入力されたデータは研究代表施設にて半永久的に保管する。

9.1.3 CRF の修正

研究開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合には、CRF の修正により渡鹿患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、CRF の修正を行う。CRF 修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

10.0 有害事象の報告 ADVERSE EVENT REPORTING

本研究は観察研究であるため該当しないものとする。

万が一、当研究に関連した想定外の有害事象が発生した場合には速やかに表紙に記載された研究責任者まで連絡する。

11.0 治療効果判定とエンドポイントの定義

RESPONSE EVALUATION AND ENDPOINT DEFINITION

11.1 治療効果判定

腫瘍縮小効果判定は「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) 改訂版 version 1.1」に従った以下の手順により行う。RECISTv1.0 原著論文には「治療継続の決定を目的とした使用は本ガイドラインの主旨ではない」と明記されており同様の記載は RECIST v 1.1 にも引き続き下記のように明記されている。

「腫瘍専門医の多くは、日常診療で悪性腫瘍患者の経過観察のための画像検査による客観的な規律と、症状に基づく規律の双方に基づいて、治療継続の是非についての意思決定を行っているが、本改訂ガイドラインは、治療を担当する腫瘍医が適切であると判断する場合を除いて、このような個々の患者における治療継続の是非についての意思決定に用いられることを意図していない。」

11.1.1. ベースライン評価

胸部 CT (スライス厚 5 mm 以下)、上腹部 CT (スライス厚 5 mm 以下)、骨盤 CT (スライス厚 5mm 以下)、頭部 MRI により腫瘍病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。

腫瘍径の計測は CT の横断面像にて行い、3 次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。ベースライン評価は治療開始前の最新の画像検査を用いて行う。

11.1.2. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変(measurable lesion)とする。

1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変(非リンパ節病変)

- ① スライス厚 5mm 以下の CT にて最大径 10mm 以上
- ② スライス厚 5mm を超える CT にて最大径がスライス厚の 2 倍以上

2) スライス厚 5mm 以下の CT にて短径 15mm 以上のリンパ節病変

(短径が 10mm 以上 15mm 未満のリンパ節病変は非標的病変とし、短径が 10mm 未満のリンパ節は病変としない)

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

CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」として全コースを通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果とする。

11.2 エンドポイントの定義

エンドポイント	イベント (いずれか早いもの)			打ち切り日
全生存期間 Overall survival(OS)	あらゆる死亡	—	—	最終生存確認日

無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)	あらゆる死亡	増悪/再発	—	臨床的に増悪がないことが確認された日
無再発生存期間 Relapse-free survival (RFS)	あらゆる死亡	再発	—	最終生存確認日
無病生存期間 Disease-free survival (DFS)	あらゆる死亡	再発	二次がん	最終生存確認日
治療成功期間 (プロトコール治療完了がない場合) Time to Treatment Failure (TTF)	あらゆる死亡	治療中止	—	最終治療継続確認日
治療成功期間 (プロトコール治療完了がある場合) Time to Treatment Failure (TTF)	あらゆる死亡	治療中止	プロトコール 治療完了後の 増悪/再発	プロトコール完了前：最終治療継続確認日 プロトコール完了後：最終的に増悪がない ことが家訓された最終日
ALK-TKI 内服継続期間	あらゆる死亡	内服中止日	—	ALK-TKI 最終内服継続確認日

プロトコール治療中の増悪/再発は「治療中止」に含まれる。

11.3.1 ALK-TKI 内服継続期間

内服開始した日から「理由を問わない内服中断または死亡」をもって打ちきりとする。

11.3.2 全生存期間 Overall survival

生検日を基準としてあらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)
- ・追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

11.3.3 奏効割合 (奏効率) Response Proportion (Response Rate)

測定可能病変を有する確例のうち、11.1.2 最良総合効果が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

12. 統計的事項 STATISTICAL CONSIDERATION

12.1 主たる解析と判断基準

本試験の主たる解析の目的は、Primary endpointであるAlectinibとCrizotinibの内服可能期間について、比較検証するものである。内服可能期間に関して生存曲線の推定にはKaplan-Meier法を用いて行い、群間比較にはLog-rank検定を用いる。治療効果の推定値としてCoxの比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその95%信頼区間を求める。必要に応じて群間での調整因子に加え、偏りがみられる場合にはCox回帰を行う。

12.2. Secondary endpointsの解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的でSecondary endpointの解析を行う。Secondary endpointの解析は探索的であるため、多重性の調整は行わない。必要に応じて群間比較を行うが、群間比較の結果が有意ではない場合には両群に差がないことを意味しないことに注意が必要である。

12.2.1 安全性のSecondary endpointの解析

Secondary endpointのうち安全性のエンドポイントは有害事象発生割合である。割合の信頼区間は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

12.2.2 有効性のSecondary endpointの解析

Secondary endpointのうち有効性のエンドポイントは、奏効割合（奏効率）であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ解析する。奏効率の群間比較にはFisherの直接確率検定を用い、区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。

12.3. 探索的解析

治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、次に示す因子nに関して探索的にサブグループ解析を実施する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものではなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

サブグループ解析を予定している因子

- ・年齢
- ・FISH,IHC,その他遺伝子検査における結果
- ・ALK-TKI 既治療の有無

12.4. 研究終了

最終解析レポートが各施設研究代表へ公表されることをもって研究終了とする。

13. 倫理的事項 ETHICAL CONSIDERATIONS

13.1. 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）に従って本試験を実施する。

13.2 インフォームドコンセント

本試験では後方視的研究であるため侵襲性はないこと、検体を扱うことはなくデータのみ利用であること、すでに治療終了された患者ならびに他界された患者も含むことから同意取得が困難であるため、当院ホームページにて臨床情報利用につき一般公開しオプトアウトの形式にて透明性を保持することで、可能な限り情報利用につき患者本人の意思が反映されるよう、配慮を行い、これをもって同意とする。

14. モニタリングと監査 MONITORING AND SITE VISIT AUDIT

観察研究でありモニタリングは該当しない。

15. 特記事項 SPECIAL INSTRUCTIONS

該当するものなし。

病理中央診断や腫瘍縮小効果等の施設外判定は行わない。

16. 研究組織 ORGANIZATION

16.1. 研究グループと研究代表者

松阪市民病院 呼吸器センター 呼吸器内科

住所：三重県松阪市殿町 1550

TEL: 0598-23-1515(代)

施設責任者： 畑地 治

研究代表者： 伊藤 健太郎

17. 研究結果の発表 PUBLICATION POLICY

研究結果は各参加施設に公表し、学会等にて発表する。発表に際しては、各施設の研究代表者の了解を得ることを前提とし、発表者の選定には各施設の代表者からの意見を総合した上で、研究代表者に決定権を委ねるものとする。