

資料4

**「BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がんの臨床的特徴を
明らかにする多施設共同研究」**

(PEOPLE-J : Project for Elucidating Characteristics of BIM
Polymorphism-Positive EGFR Mutant Lung Cancer – JAPAN)

ご協力をお願い

【説明同意文書】

この冊子は、「BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がんの臨床的特徴を明らかにする多施設共同研究」について詳しく説明した文書です。わからないことや心配なことがありましたら、遠慮なく質問してください。

研究代表者
金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科
矢野 聖二

研究事務局
名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター
安藤 昌彦

説明同意文書の作成日:2013 年 12 月 4 日 第 1 版

説明同意文書の承認日:2013 年 12 月 16 日

□1. 臨床研究とこの説明文書について

病気の診断や治療方法の開発のためには多くの研究が必要です。現在行われている診断や治療方法も長い時間をかけて研究され、進歩してきました。金沢大学がん進展制御研究所も、がん医療の発展に貢献するため、さまざまな研究に積極的に取り組んでいます。こうした研究の中でも、患者さんにご協力頂いて行うものを、「臨床研究」と呼びます。臨床研究は、皆様のご理解とご協力によって初めて成立するものであり、現在ある診断方法、治療方法も、これまで研究に参加してくださった多くの方々のご協力の結果によるものです。

この説明文書は、「BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がんの臨床的特徴を明らかにする多施設共同研究」という医師が研究者として主体的に行う研究について説明するものであり、臨床研究への参加について検討するうえで、担当医の説明を補い、この研究の内容を理解して、参加するかどうかを考えて頂くための資料となります。担当医から説明を聞き、分からないことがありましたら何でもご質問ください。

□2. 参加の自由について

この研究に参加しない場合でも、あなたはなんら不利益を受けませんし、担当医と気まづくなることを心配する必要もありません。また、研究の参加に同意した後でも、いつでも、またどんな理由でも研究への参加をとりやめることができます。その場合も、あなたはなんら不利益を受けません。

これからこの臨床研究についての詳しい説明をお読みになり、また、担当医からの説明を受け、臨床研究の内容を理解し、参加を希望する場合は、最後のページの同意書にサインをお願いします。

□3. あなたの病状と治療について

これまでの検査の結果から、あなたの病気は、非小細胞肺がんと診断されており、EGFR 遺伝子変異(exon 19 の欠失、または exon 21 の L858R 変異)が陽性となっています。また、これまでの臨床試験の結果から有益性が報告されている EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)であるゲフィチニブ(イレッサ®)又はエルロチニブ(タルセバ®)の治療を受けたことがある、現在受けている、あるいは今後受ける予定となっています。

<ゲフィチニブ(イレッサ®)、エルロチニブ(タルセバ®)>

ゲフィチニブ(イレッサ®)又はエルロチニブ(タルセバ®)は EGFR チロシンキナーゼ阻害薬と呼ばれる抗がん剤です。これらは、EGFR チロシンキナーゼ部位を阻害し、EGFR からがん細胞が増殖するのに必要な信号が伝わるのを止めることで、がんが大きくなるのを抑える、または、がんを小さくするものと考えられています。

＜EGFR 遺伝子変異＞

肺がんの細胞の表面には EGFR(上皮成長因子受容体)と呼ばれるタンパク質がたくさん発現していて、がん細胞が増殖するのに必要な信号を細胞内に伝えています。この遺伝子の一部(チロシンキナーゼ部位)に変異があると、常に増殖の信号がある状態になり、がん細胞が無秩序に増殖を続けます。

□4. BIM 遺伝子多型について

BIMは、細胞死を促進する蛋白質で、ゲフィチニブ(イレッサ®)やエルロチニブ(タルセバ®)が EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺がん細胞に細胞死をおこして効果を示すために必須と考えられており、がん細胞において BIM 発現が低下するとゲフィチニブ(イレッサ®)やエルロチニブ(タルセバ®)が効きにくいことが報告されています。2012年には、東アジア人に特異的なBIM 遺伝子の一部が欠けているタイプ(BIM 遺伝子多型)が発見されました。この BIM 遺伝子多型を持つ人は、白人では認められないのに対し、日本人を含む東アジア人では 12.9%にみられ、BIM 遺伝子の一部が欠けていない人(BIM 遺伝子野生型)に比べると、細胞死を誘導するBIM 蛋白質の発現が低下しており、ゲフィチニブ(イレッサ®)やエルロチニブ(タルセバ®)による治療効果の持続期間が短く、効きにくくなる因子であることが報告されました。

□5. この研究の意義と目的について

BIM 遺伝子多型とEGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺がんの関係については、これまで少数例の報告しかされておらず、多数の患者さんにおいて解析することで、その特徴を明らかにする必要があります。今後は、この BIM 遺伝子多型をもつ肺がん患者さんの性別、年齢、喫煙歴など臨床背景に関する特徴や、様々な治療法による効果について検討するとともに、肺がん診断時に既に採取されているがん組織を顕微鏡で観察し、どのような組織学的特徴を持つ肺がんなのか、など、その詳しい特徴を明らかにして、治療法を開発していく必要があります。

この臨床研究では、全国の病院から集めた肺がん患者さんの血液の遺伝子を調べて、BIM 遺伝子多型の有無を特定し、BIM 遺伝子多型を有する肺がんの特徴を明らかにすることを目的としています。BIM 遺伝子多型陽性の肺がんと判明した際には、並行して開始が予定されている治療薬の臨床試験に登録できる可能性があります。

□6. BIM 遺伝子多型陽性の肺がんに対する治療薬について

われわれのグループは、ポリノスタット(ゾリンザ®)というお薬が BIM 遺伝子多型を有するEGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺がん細胞において、細胞死を促進するBIM 蛋白質の発現を上昇させ、ゲフィチニブ(イレッサ®)と併用することで細胞死を誘導することを、がん細胞やマウスを使った実験で明らかにしました。なお、ポリノスタット(ゾ

リンザ®)は、日本において皮膚 T 細胞リンパ腫の治療薬として認可されており、日常臨床で使用することができる薬剤です。そこで、我々は、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌患者さんを対象に、標準的な治療が終わった後の治療として、ボリノスタット (ゾリンザ®)+ ゲフィチニブ (イレッサ®)併用治療の臨床試験 (医師主導治験: VICTORY-J)を計画しています。

□7. この臨床研究の方法

あなたがこの臨床研究に参加された場合には、研究のために通常よりも少し余分に採血をさせていただきます。具体的には、5mL の血液を取らせていただき、この研究に利用します。提出されたあなたの血液検体から、専門の会社 (三菱化学メディエンス株式会社) で DNA を抽出して遺伝子解析を行い、BIM 遺伝子多型の有無が調べられ、約 2 週間で研究事務局とあなたが研究に参加した施設の個人情報分担管理者へ結果が報告されます。また、この研究では、BIM 遺伝子多型を有すると判定された患者さんの、肺癌診断時に既に採取された病理標本を用いて、顕微鏡でがん組織の特徴を観察させていただきます。

□8. この臨床研究への参加により予想される利益と不利益

1) 予想される利益

現在、BIM 遺伝子多型の有無を判定する遺伝子検査は、研究目的以外の一般臨床では行われておらず、もし、この研究へあなたが参加した場合には、優先的にこれらの遺伝子検査を受けることができます。また、BIM 遺伝子多型陽性と判明した際には、あなたが試験への登録を希望し、登録可能な基準を満たしていれば、金沢大学附属病院、名古屋大学医学部附属病院、東北大学病院、静岡県立静岡がんセンターの 4 施設で実施予定である (2014 年 5 月開始予定)、ボリノスタット (ゾリンザ®)+ ゲフィチニブ (イレッサ®)併用治療の臨床試験に参加することができます。

2) 予想される不利益

本研究へ臨床検体を提出するために、通常の肺癌診療において必要と考えられる検体量よりも 5mL 余分の血液をいただきます。これは、患者さんに新たに生じる負担として、日常臨床で想定された範囲を大きく超えるものではないと考えます。また、あなた自身の個人情報が外部に漏れた場合、プライバシーの侵害に始まる、種々の障害につながる可能性が考えられます。そのため、個人情報は他の人に漏れないように、厳重に管理されます。

□9. この臨床研究に参加しない場合の治療法について

この臨床研究に参加しなくても、肺癌に対する診療は、通常通り受けられます。

□10. 遺伝カウンセリングについて

今回、解析を行う BIM 遺伝子多型は、肺がんを発症させる原因や、その他の重大な病気の原因となる遺伝子多型とは現在までのところ考えられていません。しかし、この遺伝子多型は親から子に受け継がれる可能性があります。

あなたがこのような遺伝子解析に関して不安に思う場合や、相談したいことがある場合に備えて専門のカウンセラーの紹介を受けることができます。ご希望がある場合には、担当医にその旨申し出てください。

□11. あなたが負担する費用について

この臨床研究における医療行為は通常の保険診療内で行われます。そのためこの研究に参加した場合、あなたの病気に対して行われる検査(血液検査、一般生化学的検査を含む)、副作用や合併症に対して行われる治療については通常診療として行われ、健康保険に従った自己負担によって支払われます。ただし、遺伝子の測定にかかわる費用は、平成 25 年度採択厚生労働省研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)「BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺がんの EGFR チロシンキナーゼ阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究」の研究費や金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科の基盤研究経費、科学研究費補助金、奨学寄附金などから負担するので、あなたの経済的な負担となることはありません。また、この研究への参加に伴い、謝礼や交通費などをお支払いすることはありません。

□12. 健康被害が発生した場合の対応・補償について

この臨床研究に参加では、採血 5mL をしていただきますが、通常の採血時に余分に採取するにあたり、日常臨床で検体採取を行う際に想定されるリスクの範囲を大きく超えるものではなく、特別な対処が必要となるものではないと考えられます。もし、採血に伴う合併症が生じた場合は、通常の診療と同様に適切に対処いたします。その際の医療費は、あなたが加入している健康保険で、あなた自身にご負担頂くことになります。この臨床研究に参加することにより補償金が支払われることはありません。

□13. この臨床研究全体の実施予定期間(研究期間)と参加する予定の患者さんの数

この臨床研究は、各施設の倫理委員会における研究許可日から 2018 年 3 月 31 日にかけて約 5 年間行います。その間に、日本全国の病院から最大 400 名の患者さんに参加して頂く予定です。金沢大学附属病院においては 10 名の患者さんに参加していただく予定です。

□14. 個人情報の取り扱いについて

この臨床研究に参加すると、あなたから得られた全ての臨床情報および検体は、あなたの名前ではなく、個人を容易に特定できないようにつけられた番号(試験登録番号)を用いて管理されます。臨床情報を含んだ匿名化されたデータは、各医療機関および名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センターで厳重に保管されます。

各医療機関および、研究事務局である名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センターでは、これらの情報が外部に漏れないように、また、この研究の目的以外に使われないように、最大限の努力をします。この臨床研究にご参加頂ける場合は、これらの個人情報の取り扱いについてご了承下さいますようお願いいたします。

なお、この研究が適切に行われているかどうかを第三者の立場で確認するために、担当者が、あなたのカルテやその他の診療記録などを拝見することがあります。このような場合でも、担当者には守秘義務があり、あなたの個人情報は守られます。またこの研究で得られたデータを、この研究以外の目的で使用することはありません。

個人情報分担管理者:

北賢二(金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科)

* 本研究で利用される臨床情報は下記の通りです。

受診した医療機関名、性別、年齢、喫煙歴、肺がんの組織型、肺がん組織の採取部位、病期、EGFR 遺伝子変異の種類、これまでに受けた治療の種類(手術療法、化学療法、放射線療法)、殺細胞性抗がん剤及び EGFR-TKI(ゲフィチニブ、エルロチニブ)による治療効果など

□15. 検体の取り扱いについて

採取した検体については、研究事務局で割り付けられる試験登録番号で匿名化された後で、遺伝子検査を専門に行っている検査会社(三菱化学メディエンス株式会社)に提出され、そこで BIM 遺伝子多型について解析が行われます。遺伝子解析の結果については、約 2 週間後にあなたが研究に参加した施設の個人情報分担管理者に報告されると共に、研究事務局にも報告されます。研究事務局では、匿名化された登録番号で臨床情報及び、遺伝子解析の結果が保管されます。つまり、得られた遺伝子解析の情報は、個人を認識する情報とは完全に切り離されて保管されるため、あなたが研究に参加した施設以外では、遺伝子情報から個人名を特定できなくなります。また、この研究を通して得られた臨床情報については、プライバシーを保護するため、秘密が守られます。あなたの名前や個人を識別する情報は、この研究の結果を発表する際に使用されることはありません。

□16. 残った検体の保存と、将来の研究への利用について

今回、皆様より提供して頂いた検体は非常に貴重なものです。更に、今回測定するBIM 遺伝子多型の診断方法を今後確立していくうえで、再現性を確認するためにも非常に重要な検体になります。そこで今回の研究で使用する検体は三菱化学メディエンス株式会社にてBIM 遺伝子多型の有無を測定後、金沢大学へ送付されます。本研究期間終了時まで金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科で保管し、東京大学から技術協力を得て、金沢大学においてBIM 遺伝子多型測定結果の再現性を検証することに用います。残余検体を他の研究に利用させて頂く場合は、再度倫理審査委員会の承認を受けて、原則あなたの再同意を得て使用します。

□17. 研究成果の公表について

この臨床研究から得られた結果は、学会や医学雑誌などで公表します。発表に際し、あなたの名前など個人を特定できる情報を使用することはありません。なお、この研究の結果から特許権等が生まれることもありますが、その権利は本研究グループに帰属します。

□18. この臨床研究の資金と利益相反について

1)「利益相反」の説明

臨床研究における利益相反とは、研究者が企業等から経済的な利益(謝金、研究費、株式等)の提供を受け、その利益の存在により臨床研究の結果に影響を及ぼす可能性がある状況のことをいいます。

2) 利益相反の有無および内容説明に関する記載

この臨床研究は、平成 25 年度採択厚生労働省研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)「BIM 遺伝子多型に起因するEGFR 変異肺がんのEGFR チロシンキナーゼ阻害薬耐性をポリノスタット併用で克服する研究」の研究費や金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科の基盤研究経費、科学研究費補助金、奨学寄附金などを資金源として実施します。この他に、本研究に対し特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供などは受けておりません。利益相反については、金沢大学利益相反委員会の審査をうけ、適切に研究を実施します。

3) 利益相反の管理方法に関する記載

この臨床研究における利益相反の管理は、参加施設それぞれが自施設の研究者に関して行っています。金沢大学がん進展制御研究所における利益相反の管理は、金沢大学利益相反委員会が行っていますので、詳細をお知りになりたい場合は、担当医までお問い合わせください。

□19. この臨床研究の倫理審査について

この臨床研究を実施するにあたり、患者さんの人権や安全への配慮について、また、医学の発展に役立つかどうかについて、金沢大学の倫理審査委員会で検討され、承認を受けています。また、この研究が、臨床研究を行う際のガイドラインである「臨床研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って計画された研究であることも審査されています。

□20. 研究組織、研究責任者および研究分担者

研究責任者名: 矢野 聖二

研究機関名: 金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科

金沢大学附属病院がん高度先進治療センター

分担研究機関:

東京大学大学院医学系研究科 責任者 間野 博行(細胞情報学分野・教授)

埼玉医科大学 責任者 萩原 弘一(呼吸器内科・教授)

名古屋大学 責任者 長谷川 好規(呼吸器内科・教授)

安藤 昌彦(先端医療・臨床研究支援センター・准教授)

静岡県立静岡がんセンター 責任者 高橋 利明(呼吸器内科・部長)

東北大学 責任者 井上 彰(臨床試験推進センター・准教授)

徳島大学 責任者 西岡 安彦(呼吸器・膠原病内科・教授)

先端医療センター病院 責任者 片上 信之(総合腫瘍科・副院長)

兵庫県立がんセンター 責任者 里内 美弥子(呼吸器内科・部長)

□21. 研究事務局および、当施設での連絡先

この臨床研究について何か知りたいことや、何か心配なことがありましたら、担当医または研究事務局に遠慮なくおたずね下さい。また、臨床研究終了後の結果についてお知りになりたい方も担当医におたずね下さい。

1) 研究責任者: 矢野 聖二

金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍内科 教授

〒920-0934 石川県金沢市宝町13-1 TEL:076-265-2794

2) 研究事務局

名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター

安藤昌彦

〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町65

TEL: 052-744-1957 FAX: 052-744-1302

3) 当施設での連絡先

金沢大学附属病院 がん高度先進治療センター

担当医: _____

〒920-0934 石川県金沢市宝町13-1 TEL: 076-265-2794

同意文書

ご本人保管用

金沢大学医薬保健研究域長 井関 尚一 殿

研究課題名:「BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がんの臨床的特徴を明らかにする多施設共同研究」

1. 臨床研究とこの説明文書について
2. 参加の自由について
3. あなたの病状と治療について
4. BIM遺伝子多型について
5. この臨床研究の意義と目的について
6. BIM遺伝子多型陽性の肺がんに対する治療薬について
7. この臨床研究の方法について
8. この臨床研究への参加により予想される利益と不利益について
9. この臨床研究に参加しない場合の治療法について
10. 遺伝カウンセリングについて
11. あなたが負担する費用について
12. 健康被害が発生した場合の対応・補償について
13. 臨床研究全体の実施予定期間と参加する予定の患者さんの数について
14. 個人情報の取り扱いについて
15. 検体の取り扱いについて
16. 残った検体の保存と、将来の研究への利用について
17. 研究成果の公表について
18. この臨床研究の資金と利益相反について
19. この臨床研究の倫理審査について
20. この臨床研究の研究組織について
21. 研究事務局および、当施設での連絡先について

私は、本臨床研究について以上の項目を説明しました。

説明日: 年 月 日

説明医師氏名: _____ (自署)

私はこの臨床研究に参加するにあたり、研究の内容について担当医より十分な説明を受けました。

臨床研究の内容を理解しましたので、この研究に参加することについて

☐ 同意します。 ☐ 同意しません。

私はBIM遺伝子多型を測定した残余DNA検体を研究期間終了まで金沢大学で保管し、金沢大学において測定結果再現性の検証に用いることについて

☐ 同意します。 ☐ 同意しません。

同意日: 年 月 日

本人氏名: _____ (自署)

同意文書

医療機関保管用

金沢大学医薬保健研究域長 井関 尚一 殿

研究課題名:「BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がんの臨床的特徴を明らかにする多施設共同研究」

1. 臨床研究とこの説明文書について
2. 参加の自由について
3. あなたの病状と治療について
4. BIM遺伝子多型について
5. この臨床試験の意義と目的について
6. BIM遺伝子多型陽性の肺がんに対する治療薬について
7. この臨床研究の方法について
8. この臨床研究への参加により予想される利益と不利益について
9. この臨床研究に参加しない場合の治療法について
10. 遺伝カウンセリングについて
11. あなたが負担する費用について
12. 健康被害が発生した場合の対応・補償について
13. 臨床試験全体の実施予定期間と参加する予定の患者さんの数について
14. 個人情報の取り扱いについて
15. 検体の取り扱いについて
16. 残った検体の保存と、将来の研究への利用について
17. 研究成果の公表について
18. この臨床研究の資金と利益相反について
19. この臨床研究の倫理審査について
20. この臨床研究の研究組織について
21. 研究事務局および、当施設での連絡先について

私は、本臨床研究について以上の項目を説明しました。

説明日： 年 月 日

説明医師氏名： (自署)

私はこの臨床研究に参加するにあたり、研究の内容について担当医より十分な説明を受けました。

臨床研究の内容を理解しましたので、この研究に参加することについて

☐ 同意します。 ☐ 同意しません。

私はBIM遺伝子多型を測定した残余DNA検体を研究期間終了まで金沢大学で保管し、金沢大学において測定結果再現性の検証に用いることについて

☐ 同意します。 ☐ 同意しません。

同意日： 年 月 日

本人氏名： (自署)

審査番号	325
------	-----

平成25年12月16日

申請者 矢野聖二殿
(研究実施責任者)

金沢大学医薬保健研究域長

井関尚一

審査結果通知書

先に申請のあった課題について、ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会委員長から審査結果の報告がありましたので、下記のとおり通知します。

記

課題名：BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がんの臨床的特徴を明らかにする多施設共同研究

判定	非該当	承認	条件付承認	変更の勧告	不承認
勧告あるいは理由 ただし、 ・研究計画書：修正 ・「個人情報管理者」を「個人情報分担管理者」に修正すること。 上記事項について追加・修正等（修正箇所等には下線を引くこと）の上、審査申請書を再提出すること。委員長による確認を行う。					

資料 6

BIM 遺伝子多型を有し EGFR-TKI 耐性を示す
EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する
ボリノスタットとゲフィチニブ併用の多施設共同臨床第 I 相試験
治験実施計画書

治験調整医師

金沢大学がん進展制御研究所・腫瘍内科 矢野 聖二

治験調整事務局

〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1 金沢大学附属病院 先端医療開発センター
TEL:076-265-2049 FAX:076-234-4309

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業：H25－創薬－一般－005）

2013 年 6 月 22 日 Ver.0.1

2013 年 7 月 24 日 Ver.1.0

2013 年 8 月 2 日 Ver.1.1

2013 年 8 月 6 日 Ver.1.2

2013 年 9 月 13 日 Ver.1.2.1

2014 年 2 月 20 日 Ver.1.2.2

秘密保全に関する記述

治験調整医師の許可を得ることなく、使用、漏洩、公表、開示等することを禁じます。

目次

0. 概要	8
0.1. シェーマ	8
0.2. 目的	8
0.3. 適格基準	8
0.4. 目標登録症例数	9
0.5. 治験実施予定期間	9
0.6. 治験方法	10
0.7. 治療薬（治験薬及び併用薬）	10
0.8. 評価項目	10
0.9. 主要評価項目の解析方法	10
0.10. 連絡先	10
2. 背景と根拠	12
2.1. 背景	12
2.2. EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC の標準治療	12
2.2.1. 進行期 EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC の 1 次治療	12
2.2.2. 進行期 EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC の 2 次治療	13
2.2.3. 進行期 EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC の 3 次治療	13
2.3. EGFR-TKI 耐性の分子機構	13
2.4. BIM 遺伝子多型について	14
2.5. ボリノスタットを併用する理論的根拠	15
2.5.1. ボリノスタットについて	15
2.5.2. ゲフィチニブとボリノスタット併用療法（海外の臨床試験の概要）	15
2.6. 本試験の意義	16
2.7. 末梢血単核球を用いた POM（Proof of Mechanism）解析について	16
3. 使用薬剤	17
3.1. ボリノスタット（治験薬）	17
3.1.1. 概要	17
3.1.2. 薬物動態	17
3.1.3. 毒性	17
3.1.4. 禁忌	17
3.1.5. 相互作用	18
3.2. ゲフィチニブ（併用薬）	18
3.2.1. 概要	18
3.2.2. 薬物動態	18
3.2.3. 毒性	18
3.2.4. 禁忌	19
3.2.5. 相互作用	19

3.3. 治験薬及び併用薬の表示・包装	19
3.4. 治験薬及び併用薬の貯法	20
3.5. 治験薬及び併用薬の提供・保管・管理・回収	20
3.6. 治験薬及び併用薬の処方	20
3.7. 治験薬及び併用薬提供者	20
4. 診断基準と病期・病型・病態分類	20
4.1. 診断基準	21
4.2. 病期分類	21
5. 適格基準	22
5.1. 選択基準	22
5.2. 除外基準	23
6. 説明と同意	24
6.1. 説明文書及び同意文書の作成	24
6.2. 同意の取得	24
6.3. 説明文書・同意文書の改訂	24
7. 症例登録及び投与量レベルの割当て	24
8. 治療計画	25
8.1. 試験期間	25
8.1.1. プロトコール治療	25
8.1.2. 用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity : DLT）の定義	25
8.1.3. 用量漸増及び最大耐量（Maximum Tolerated Dose : MTD）決定の基準	26
8.1.4. 推奨用量	28
8.2. 治療薬	28
8.2.1. ボリノスタット	28
8.2.2. ゲフィチニブ	28
8.3. 開始基準	28
8.3.1. 第1コース開始基準	28
8.3.2. 第2コース以後開始基準	29
8.4. 用量・スケジュール変更基準	29
8.4.1. 休薬基準及び再開基準	29
8.4.2. 減量基準	30
8.5. 併用治療・支持療法	31
8.5.1. 併用禁止薬剤、治療	31
8.5.2. 試験期間中慎重な併用投与が求められる薬剤	31
8.5.3. 支持療法	31
8.6. プロトコール治療の中止基準	32
8.7. 後治療	32
9. 有害事象の評価・報告	32

9.1. 有害事象及び副作用の定義.....	32
9.2. 有害事象の評価及び判定基準.....	32
9.2.1. 有害事象の重症度の評価.....	33
9.2.2. 重篤な有害事象.....	33
9.2.3. 因果関係.....	33
9.2.4. 有害事象の転帰.....	33
9.2.5. 妊娠中の薬物曝露.....	33
9.3 有害事象の報告と発現時の対応.....	34
9.3.1. 有害事象発現時の対応.....	34
9.3.2. 重篤な有害事象発生時の対応.....	34
9.3.3. 効果・安全性評価委員会における検討.....	35
9.4. 予想される有害事象等.....	35
9.4.1. ボリノスタット.....	35
9.4.2. ゲフィチニブ.....	36
9.4.3. ゲフィチニブとボリノスタットとで重複する有害事象.....	37
9.4.4. 呼吸器症状の新たな出現又は悪化が認められた症例の評価に関するガイドライン.....	38
9.4.5. その他の毒性.....	38
10. 観察・検査・調査項目とスケジュール.....	38
10.1. 観察期間・追跡期間の定義.....	38
10.2. 観察・検査・調査項目.....	39
10.2.1. 被験者特性の調査.....	39
10.2.2. Full staging の方法.....	39
10.2.3. スクリーニング時の評価項目.....	39
10.2.4. 1 コース目の評価項目.....	39
10.2.5. 2 コース目の評価項目.....	40
10.2.6. 3 コース目の評価項目.....	40
10.2.7. 4 コース目以降の評価項目.....	41
10.2.8. プロトコル治療継続中の評価項目.....	41
10.2.9. 中止時の評価項目.....	41
10.2.10. 追跡期間中の評価項目.....	41
10.2.11. 腫瘍増大が疑われた場合の検査と評価項目.....	42
10.3. 観察・検査・調査スケジュール.....	43
10.4. 観察・検査・調査項目に関連する基準の定義.....	44
10.4.1. 腫瘍縮小効果.....	44
10.5. 検体の取扱いと特殊検査.....	45
10.5.1. 臨床検査.....	45
10.5.2. 特殊検査.....	45
11. 目標登録症例数と治験実施予定期間.....	46
11.1. 目標登録症例数.....	46
11.2. 治験実施予定期間.....	46

12. 評価項目及び評価方法	46
12.1. 主要評価項目	46
12.1.1. 安全性（プロトコール治療開始から2コース目を終了するまでに発生したDLT）	46
12.2. 副次評価項目	46
12.2.1. 安全性（プロトコール治療開始から終了まで（ボリノスタット投与終了30日後まで）に発生した有害事象）	46
12.2.2. ボリノスタット及びゲフィチニブの薬物濃度	46
12.2.3. 無増悪生存期間（Progression Free Survival : PFS）	47
12.2.4. 全生存期間（Overall survival : OS）	47
12.2.5. 奏効率（Response rate : RR）	47
12.2.6. 奏効期間及び完全奏効期間	47
12.2.7. 病勢制御率（Disease control rate : DCR）	47
12.2.8. 薬力学的効果	47
13. 統計学的事項	48
13.1. 解析対象集団	48
13.2. 解析項目・方法	48
13.2.1. 主要評価項目	48
13.2.2. 副次評価項目	48
14. 倫理的項目と説明と同意	49
14.1. 被験者の保護	49
14.2. 同意の取得	49
14.3. 説明事項	50
14.4. プライバシーの保護	50
15. 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更並びに改訂	51
15.1. 治験実施計画書の遵守	51
15.2. 治験実施計画書の逸脱又は変更	51
15.3. 治験実施計画書の改訂	51
16. 治験の終了又は中止	51
16.1. 治験の終了	51
16.2. 治験の中止	51
16.2.1. 治験の中止基準	51
16.2.2. 治験の中止決定の手順	52
17. 症例報告書	52
17.1. 症例報告書の作成	52
17.2. 症例報告書の変更又は修正	52
17.3. データベースの管理及び品質管理	52
18. 治験の品質管理及び品質保証	53

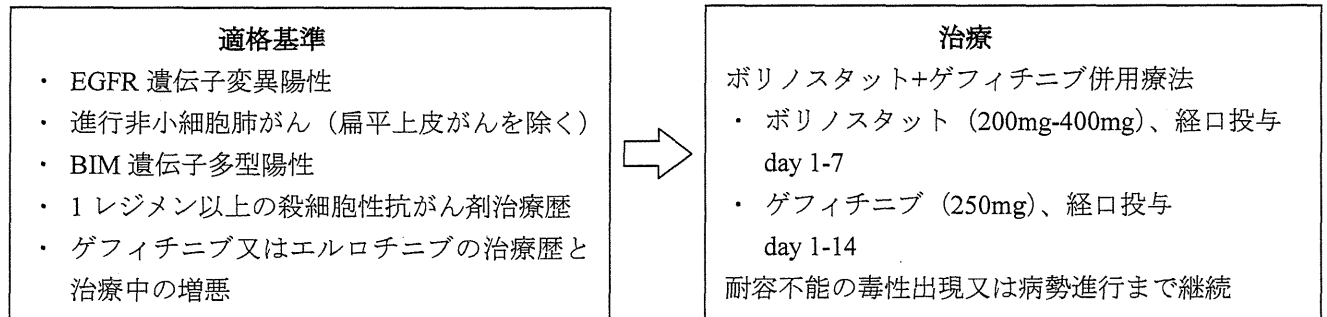
18.1. 品質管理.....	53
18.1.1. 直接閲覧の対象となる原資料等の特定.....	53
18.1.2. 直接閲覧	53
18.1.3. モニタリング	53
18.1.4. データマネジメント	53
18.2. 品質保証.....	53
18.2.1. 監査	53
18.2.2. 原資料の直接閲覧の保証	54
19. 記録の保存	54
19.1. 実施医療機関	54
19.2. 治験審査委員会	54
19.3. 治験責任医師	54
20. 治験実施体制及び各種委員会	54
20.1. 治験責任医師	54
20.2. 治験調整医師	55
20.3. 治験調整委員会	55
20.4. 治験調整事務局	55
20.5. 効果・安全性評価委員会	55
20.6. プロトコール作成委員会	55
20.7. 登録センター	56
20.8. 統計解析	56
20.9. データマネジメント	56
20.10. モニタリング	57
20.12. 監査	57
20.13. 臨床検査及び特殊検査実施施設	57
21. 治験実施上の倫理的配慮	58
21.1. GCP 省令等の遵守	58
21.2. 治験審査委員会	58
21.2.1. 治験実施の審査	58
21.2.2. 継続審査	58
21.3. 被験者の個人情報保護に関する事項	58
22. 治験の費用負担及び補償	58
22.1. 資金源及び利益相反	58
22.2. 治験に関する費用	58
22.3. 健康被害に対する補償	59
23. 試験の登録、成果の帰属と公表	59
23.1. 臨床試験登録	59
23.2. 成果の帰属と公表	59

24. 参考文献 59

**BIM 遺伝子多型を有し EGFR-TKI 耐性を示す EGFR 遺伝子変異陽性
非小細胞肺癌に対するボリノスタットとゲフィチニブ併用の多施設共同臨床第 I 相試験**

0. 概要

0.1. シェーマ



試験デザイン 本試験はBIM遺伝子多型を有するEGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌（扁平上皮がんを除く）で殺細胞性抗がん剤とEGFR-TKI（ゲフィチニブ又はエルロチニブ）の治療歴を有し、EGFR-TKI治療中に増悪した被験者を対象に、ボリノスタット+ゲフィチニブ併用療法の安全性を検討する多施設共同非盲検非対照第 I 相試験である。

ゲフィチニブの用量は1日あたり250mgで固定し、ボリノスタットの用量を1日あたり200mg、300mg又は400mg（いずれもday 1-7に服薬、day 8-14に休薬）で併用する。2週毎にこれを繰り返す、耐容不能の毒性の出現、あるいは病勢の進行まで治療を継続し、安全性（忍容性）を確認する。ボリノスタットは3+3法に従い、安全性（忍容性）が確認された後、順次、用量を漸増する。最大耐容量（MTD）のボリノスタット+ゲフィチニブによる治療は6例行う。

目標症例数 3-18例

登録期間 2014年5月-2016年4月（2年間）

追跡期間 登録終了から1年間

0.2. 目的

BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌（NSCLC）を対象に、殺細胞性抗がん剤及び EGFR-TKI 治療で増悪化した患者に対する治療として、ゲフィチニブ+ボリノスタット併用療法の安全性（忍容性）を確認する。

0.3. 適格基準

選択基準

以下のいずれの基準も満たしている被験者である。

- 1) 組織診又は細胞診にて非小細胞肺癌（扁平上皮がんを除く）と診断されている。
- 2) 根治的放射線照射不可能な臨床病期ⅢB 期、Ⅳ期又は術後再発である。
- 3) 保険収載された検査方法によって、EGFR-TKI（ゲフィチニブ又はエルロチニブ）の臨床的有益性が認められている EGFR 遺伝子変異（exon 19 の欠失、exon21 の L858R 変異）が陽性である。
- 4) EGFR-TKI（ゲフィチニブ又はエルロチニブ）の治療歴を有し、治療中に病勢の悪化が認められ