

有効性解析対象集団について、全生存曲線を Kaplan-Meier 法により推定し、中央値及び 95%信頼区間を算出する。

5) 奏効率 (RR)

有効性解析対象集団について、奏効割合（少なくとも 1 回の腫瘍評価時における腫瘍縮小効果が CR と PR と判定された被験者の割合）及び 95%信頼区間を算出する。95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出する。

6) 奏効期間及び完全奏効期間

有効性解析対象集団のうち、総合評価で CR 又は PR と確認された被験者について奏効曲線及び完全奏効曲線の分布をそれぞれ Kaplan-Meier 法により推定し、中央値及び 95%信頼区間を算出する。

7) 病勢制御率 (DCR)

有効性解析対象集団について、総合評価で CR 又は PR と確認された被験者、あるいは SD が 6 週間以上持続している被験者の割合及び 95%信頼区間を算出する。95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出する。

8) 薬力学的効果

プロトコール治療開始の前 7 日以内及び治療開始 2 日目（ボリノスタット投与 4 時間後）に採取された末梢血単核球を用い、以下の 3 項目を測定する。

- ① アセチル化ヒストンタンパク質の発現量
- ② 活性型 BIM タンパク質の発現量
- ③ BIM mRNA における exon4/exon3 発現量比

14. 倫理的項目と説明と同意

14.1. 被験者の保護

本試験に関係する総ての研究者は、ヘルシンキ宣言（1964 年）及びその改訂版に基づく倫理的原則、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）（GCP 省令）及びその改正省令、並びに運用通知、標準業務手順書、並びに本治験実施計画書を遵守して本試験を実施する。

14.2. 同意の取得

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者登録に先立ち、施設 IRB の承認を得た同意・説明文書を用いて下記「14.3 説明事項」の項目について、十分な説明を行う。また、被験者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。

被験者本人が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、被験者本人の自由意思による試験参加の同意を文書により取得する。治験責任医師又は治験分担医師は、記名押印又は署名された同意・説明文書の写しを被験者本人に速やかに手渡す。同意文書の原本は各医療機関で適切に保存する。

14.3. 説明事項

治験責任医師は、少なくとも以下の事項を記載した本治験に関する説明文書及び同意文書を作成する。

- 1) 治験が研究を伴うこと
- 2) 治験の目的
- 3) 治験責任医師又は治験分担医師の氏名、職名及び連絡先
- 4) 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準を含む。）
- 5) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便
- 6) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- 7) 被験者の治験への参加予定期間
- 8) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者又はその代諾者は、被験者の治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと
- 9) モニター、監査担当者、治験審査委員会等及び規制当局が医療に係る原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者又はその代諾者が記名押印又は署名することによって閲覧を認めたことになること
- 10) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- 11) 被験者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報の入手を希望する場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をつるべき実施医療機関の相談窓口
- 12) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療
- 13) 治験への参加を中止される場合の条件又は理由
- 14) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容（支払額算定の取り決め等）
- 16) 被験者が守るべき事項
- 17) その他必要事項
- 18) 治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において審査を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項
- 19) 治験審査委員会の手順書等が確認することができること及び治験審査委員会の手順書等を確認したい場合には申し出てほしいこと。また、治験審査委員会の手順書等をホームページで公表している場合は当該ホームページのアドレスを、公表していない場合は一般の閲覧に供していること
- 20) 遺伝子検査について

14.4. プライバシーの保護

登録被験者の氏名は参加施設から治験調整事務局へ知らせることはない。登録被験者の同定や照合は、各施設で付与される被験者識別コードと登録時に発行される症例登録番号を用いて行われ、被験者名等第三者が直接患者を識別できる情報が治験調整事務局のデータベースに登録されることはない。

施設、データセンター間の被験者データのやり取りは、被験者登録を除き、EDC を通じて行うことを原則とする。

15. 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更並びに改訂

15.1. 治験実施計画書の遵守

治験責任医師は、治験実施計画書、症例報告書の見本及び説明文書・同意文書について、実施医療機関の長に提出し、文書による治験実施の承認を得る。

治験責任医師等は治験実施計画書を遵守して治験を実施する。

15.2. 治験実施計画書の逸脱又は変更

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

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

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

治験責任医師は、治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大されるような治験のあらゆる変更について、実施医療機関の長及び治験審査委員会に速やかに文書にて報告する。

治験責任医師は、治験実施計画書から逸脱した行為の総てを記録した記録を保存する。

15.3. 治験実施計画書の改訂

治験調整委員会が治験実施計画書の改訂を必要と判断した場合、治験審査委員会から改訂を指示された場合、あるいは効果・安全性評価委員会等から改訂を提言された場合には、治験調整医師は治験実施計画書の改訂案を作成し、治験責任医師に連絡する。治験責任医師は所属する医療機関の長に改訂内容及びその理由を報告し、治験審査委員会の承認を得なければならない。

改訂手順については「治験実施計画書及び症例報告書の見本の作成及び改訂に関する手順書」を参照。

16. 治験の終了又は中止

16.1. 治験の終了

総ての被験者において、本治験実施計画書で規定された観察・検査・調査が終了した後、治験責任医師は、実施医療機関の長に治験が終了した旨及び治験結果の概要を文書で報告する。

16.2. 治験の中止

16.2.1. 治験の中止基準

治験責任医師は、以下の場合に本試験を中止する。

- 1) 本治療薬の品質、有効性又は安全性に関する事項等により、治験調整医師及び治験責任医師が本試験の継続を困難と判断した場合
- 2) 実施医療機関の長が中止を指示した場合
- 3) 効果・安全性評価委員会により本試験の中止が提言された場合

16.2.2. 治験の中止決定の手順

治験調整医師は、16.2.1 で定めた中止基準に該当する事項が発現した場合について、直ちに治験の中止等について、治験調整委員会で協議する。

治験の中止が決定された場合、治験調整医師は、直ちに総ての治験責任医師に報告するとともに、効果・安全性評価委員会及び治療薬提供者に報告する。

治験責任医師は速やかに被験者に中止及びその理由を伝え、被験者の安全性を確保する。

治験責任医師は実施医療機関の長、治験審査委員会及び所属する医療機関の関連部門にその旨を文書で報告し、当該医療機関に定められた手続きに従う。

17. 症例報告書

本試験では、EDC を用いて症例報告書を電子的に記録する。症例データは、治験実施医療機関から直接 Web ブラウザを用いて記録される。

17.1. 症例報告書の作成

- 1) 本試験へ登録された被験者について、症例報告書を作成する。
- 2) 治験責任医師、試験分担医師又は治験協力者は、別途定める手順書に従って、症例報告書を作成する。
- 3) 治験協力者は、原資料が存在し、その客観性が保証できる場合は、原資料から症例報告書に記録できる。
- 4) 治験責任医師は、症例報告書の内容（監査証跡及びクエリ対応内容を含む）の総てが正確、完全であることを確認し、症例報告書に電子署名を行うことにより保証する。

17.2. 症例報告書の変更又は修正

- 1) 治験責任医師、試験分担医師又は治験協力者は、別途定める手順書に従って、症例報告書を修正する。
- 2) データの変更又は修正を行った場合、修正日付や修正者名を含むすべての変更がシステム内の監査証跡に記録される。修正については、すべて理由を記録しなければならない。

17.3. データベースの管理及び品質管理

- 1) データについての不整合、未入力等の問い合わせ又は確認依頼は EDC を介して行われる。治験責任医師、試験分担医師又は治験協力者は、問い合わせに対して、速やかに回答又はデータ修正を実施する。
- 2) 症例報告書の品質保証に関しては、「医薬品の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」（平成 17 年 4 月 1 日 薬食発第 0401022 号）及び「臨床試験データの電子的取得に関するガイダンス」（平成 19 年 11 月 1 日 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会）を遵守するものとする。
- 3) データベース固定後、治験責任医師は CD-ROM 又はデータ出力物で被験者ごとのデータを受領し、これを症例報告書の写しとして実施医療機関にて保管する。

18. 治験の品質管理及び品質保証

18.1. 品質管理

18.1.1. 直接閲覧の対象となる原資料等の特定

本試験において規定する「データの根拠となる原資料」並びに「症例報告書に直接記入されていることによりその記入以前に文書又は電子的に記録されたデータが存在しないデータ（症例報告書の記録内容が原資料となるデータ）」を以下に示す。

1) データの根拠となる原資料

- ・ 被験者の同意及び被験者への情報提供に関する記録（被験者署名済同意書、診療情報提供書等）
- ・ 診療録、カルテシール又はワークシート（本試験用に作成され診療録に添付された書類）、看護記録、症例登録に関する文書、本試験で規定された評価・検査・観察記録（検査データ、フィルム、検査伝票）等、症例報告書作成のもととなった記録
- ・ 本試験で規定された治療に関する記録（治験薬管理表、処方記録等）。
- ・ 本試験の中止理由、転帰に関するコメント
- ・ 治験責任医師等のコメント

18.1.2. 直接閲覧

モニタリング担当者は、本試験がGCP省令、治験実施計画書、標準業務手順書及び関連する法規等に従って安全かつ適切に実施されていること、並びにデータの信頼性が十分に確保されていることを確認するために、原資料等の治験関連記録と症例報告書の照合を含む直接閲覧を行う。

治験実施医療機関の長及び治験責任医師は、モニタリング担当者による施設訪問モニタリングを受け入れ、原資料等の総ての治験関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

モニタリング担当者は、原資料と症例報告書に何らかの矛盾がある場合には、その理由を説明した記録を治験責任医師より入手する。

18.1.3. モニタリング

モニタリング担当者は、本試験実施についてGCP省令を遵守し、本治験実施計画書、標準業務手順書及び関連する法規等に従い適切に行われていること、及びデータの信頼性が十分に確保されていることを確認するために、当該治験に係る「モニタリング手順書」に従って、モニタリングを実施する。

18.1.4. データマネジメント

データマネジメント責任者及び担当者は、治験に関連する総てのデータの信頼性とその適正な処理を保証するために、標準業務手順書に基づいてデータの取扱の各段階において品質管理を実施する。

データマネジメント責任者及び担当者は、症例報告書内のデータの点検・入力・変更・修正等のデータ固定までの手順について、当該治験に係る「データマネジメント計画書」等に基づき実施する。

18.2. 品質保証

18.2.1. 監査

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

験の品質管理業務とは独立・分離して評価する。

監査担当者は、当該治験に係る「監査計画書」及び「監査手順書」に従い、品質保証活動の一環として、第三者の立場から監査を実施する。

18.2.2. 原資料の直接閲覧の保証

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

19. 記録の保存

19.1. 実施医療機関

治験実施医療機関の長は、GCP省令で定められた実施医療機関にて保存すべき資料を保存する。

資料の保存期間は以下の①又は②のうちどちらか遅い日までとする。ただし、治験責任医師がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間及び保存方法について協議する。

- ① 治験薬の製造販売承認申請者が治験薬に係る医薬品についての製造販売の承認を受ける日（開発中止もしくは本試験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた日から3年が経過した日）
- ② 本試験の中止又は終了後3年が経過した日

治験責任医師は当該資料について、保存の必要がなくなった場合には、その旨を治験実施医療機関の長に通知する。

19.2. 治験審査委員会

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

資料の保存期間は以下の①又は②のうちどちらか遅い日までとする。ただし、治験責任医師がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間及び保存方法について協議する。

- ① 治験薬の製造販売承認申請者が治験薬に係る医薬品についての製造販売の承認を受ける日（開発中止もしくは本試験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた日から3年が経過した日）
- ② 本試験の中止又は終了後3年が経過した日

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

19.3. 治験責任医師

治験責任医師は、GCP省令で定められた自ら治験を実施する者が保存すべき資料を保存する。資料の保存場所及び期間については当該治験に係る「記録の保存時関する手順書」に従うものとする。

20. 治験実施体制及び各種委員会

20.1. 治験責任医師

「役割」 治験責任医師は、本試験に係る業務を統括するとともに、治験分担医師、治験協力者によるチームの責任者として管理・指導する。

竹内 伸司 金沢大学がん進展制御研究所・助教 金沢市宝町13-1

TEL : 076-265-2794

長谷川 好規	名古屋大学医学部附属病院・教授	名古屋市昭和区鶴舞町65	TEL : 052-744-1918
高橋 利明	静岡県立静岡がんセンター・部長	駿東郡長泉町下長窪1007	TEL: 055-989-5222
井上 彰	東北大学病院・特任准教授	仙台市青葉区星陵町1-1	TEL: 022-717-8539

20.2. 治験調整医師

「役割」 治験責任医師間の調整及び治験責任医師から委嘱された業務を行う。

矢野 聖二 金沢大学がん進展制御研究所・教授 石川県金沢市宝町13-1 TEL:076-265-2794

20.3. 治験調整委員会

「役割」 治験責任医師間の調整及び治験責任医師から委嘱された業務を行う。

矢野 聖二	金沢大学がん進展制御研究所・教授	金沢市宝町13-1	TEL: 076-265-2794
長谷川 好規	名古屋大学医学部附属病院・教授	名古屋市昭和区鶴舞町65	TEL: 052-744-1918
高橋 利明	静岡県立静岡がんセンター・部長	駿東郡長泉町下長窪 1007	TEL: 055-989-5222
井上 彰	東北大学病院・特任准教授	仙台市青葉区星陵町 1-1	TEL: 022-717-8539

20.4. 治験調整事務局

所在地 : 〒920-0934 石川県金沢市宝町13-1
 名称 : 金沢大学附属病院先端医療開発センター
 連絡先 : TEL 076-265-2049、FAX 076-234-4309
 時間 : 平日 9:30-17:00

20.5. 効果・安全性評価委員会

「役割」 緊急報告対象事象に該当する有害事象が認められた場合には、試験継続の可否について、審議する。また、治験調整委員会が必要とした場合には、レベルの移行、試験終了又はMTDの決定についての審議を行う。

委員長 : 安宅 信二 近畿中央胸部疾患センター 腫瘍内科・部長
 委員 : 西條 康夫 新潟大学医学部 腫瘍内科・教授
 委員 : 滝口 裕一 千葉大学医学部附属病院 臨床腫瘍部・教授

20.6. プロトコール作成委員会

矢野 聖二 金沢大学がん進展制御研究所・教授
 竹内 伸司 金沢大学がん進展制御研究所・助教
 手良向 聡 金沢大学附属病院・特任教授
 長谷川 好規 名古屋大学医学部附属病院・教授
 近藤 征史 名古屋大学医学部附属病院・准教授
 安藤 昌彦 名古屋大学医学部附属病院・准教授
 清水 忍 名古屋大学医学部附属病院・講師
 高橋 利明 静岡県立静岡がんセンター・部長
 村上 晴泰 静岡県立静岡がんセンター・医長
 井上 彰 東北大学病院・特任准教授

20.7. 登録センター

「役割」 登録内容を治験実施計画書の選択基準及び除外基準等と照合する。その結果を治験責任医師等に連絡する。

名称 : 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
 責任者 : 安藤 昌彦
 住所 : 名古屋市昭和区鶴舞町65
 連絡先 : TEL 052-744-1957、FAX 052-744-1302

20.8. 統計解析

「役割」 治験実施計画書に記載された解析方法に従い、当該治験に係る「統計解析計画書」を作成し、その計画書に従って解析・集計を行う。治験実施計画書の作成から治験の総括報告書作成までの統計に係る事項の助言を行う。

名称 : 金沢大学附属病院 先端医療開発センター
 責任者 : 手良向 聡
 住所 : 金沢市宝町13-1
 連絡先 : TEL 076-265-2874、FAX 076-234-4346

20.9. データマネジメント

「役割」 下記の業務を行う。

- 1) データ管理の準備（当該治験に係るデータマネジメント計画書の作成、EDC構築に関する準備等）
- 2) データの管理（データの矛盾点についてフィードバックの実施）
- 3) コーディング（有害事象、薬剤等）

名称 : 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
 責任者 : 安藤 昌彦
 住所 : 名古屋市昭和区鶴舞町65
 連絡先 : TEL 052-744-1957、FAX 052-744-1302

20.10. モニタリング

「役割」 治験の品質保証のために、治験がGCP省令、治験実施計画書及び手順書を遵守して行われているか否かを治験調整医師が統括し、確認を行う。

名称 : 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科

責任者 : 矢野 聖二

住所 : 石川県金沢市宝町13-1

連絡先 : TEL 076-265-2794、FAX 076-234-4524

20.12. 監査

「役割」 治験の品質保証のために、治験がGCP省令、治験実施計画書及び手順書を遵守して行われているか否かを通常のモニタリング及び治験の品質管理業務とは独立・分離して評価する。

名称 : シミック株式会社 信頼性保証部

責任者 : 鈴木 徳昭

住所 : 〒141-0031 東京都品川区西五反田8-1-5

連絡先 : TEL 03-5745-7045、FAX 03-5745-7095

20.13. 臨床検査及び特殊検査実施施設

「役割」 検査の実施及び検査報告書の作成を行う。

名称 : 三菱化学メディエンス株式会社 遺伝子検査部

検査項目 : BIM遺伝子多型検査

責任者 : 島津 光伸

住所 : 東京都板橋区志村3-30-1

連絡先 : TEL 03-5994-2496、FAX 03-5994-2973

名称 : 積水メディカル株式会社 薬物動態研究所

検査項目 : 薬物動態検査

責任者 : 佐野 友一

住所 : 茨城県那珂郡東海村村松2117

連絡先 : TEL 029-2082-0232、FAX 029-282-1681

名称 : 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科

検査項目 : 薬力学的効果

責任者 : 矢野 聖二

住所 : 石川県金沢市宝町13-1

連絡先 : TEL 076-265-2794、FAX 076-234-4524

21. 治験実施上の倫理的配慮

21.1. GCP 省令等の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言（1964年）及びその改訂版に基づく倫理的原則、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年3月27日厚生省令第28号）及びその改正省令並びに運用通知、標準業務手順書並びに本治験実施計画書を遵守して実施する。また、BIM遺伝子多型を有する被験者を対象とするため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成25年2月8日全部改正）も遵守して実施する。

21.2. 治験審査委員会

21.2.1. 治験実施の審査

本試験は、治験を実施することの適否について、倫理的、科学的及び医学的・薬学的観点から治験審査委員会の審査を受ける。

21.2.2. 継続審査

- 1) 治験責任医師は、治験審査委員会の継続審査を受けるために、本試験の現況の概要を年1回又は治験審査委員会の求めに応じてそれ以上の頻度で、治験実施医療機関の長に文書にて報告する。
- 2) 治験実施医療機関の長は、必要に応じて、治験実施医療機関における本試験継続の適否について治験審査委員会の意見を聴くことができる。

21.3. 被験者の個人情報保護に関する事項

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

被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定は、被験者識別コード及び症例登録番号で行う。本試験の実施に係る原データ類及び被験者の同意文書等の直接閲覧並びに本試験成績の公表においては、被験者の氏名、疾患等のプライバシー及び個人情報保護に十分配慮する。なお、作成された症例報告書は本試験の目的以外には使用しない。また、本試験で知り得た情報は、一切、第三者に漏洩しない。

22. 治験の費用負担及び補償

22.1. 資金源及び利益相反

本試験は治験調整医師及び治験責任医師が厚生労働省からの助成を受け、行う。

また、ポリノスタットとゲフィチニブは、それぞれの製造販売業者であるMSD株式会社及びアストラゼネカ株式会社から購入する。

本試験で起こりうる利益相反について、治験責任医師及び治験分担医師は医療機関の規定に従い対応する。

22.2. 治験に関する費用

本試験では、保険外併用療養費制度が適応されるため、治療薬に係る費用以外は、保険外併用療養費制度の下に保険診療として実施され、被験者の健康保険が適応される。なお、本治療薬に係る費用は、実施医療機関が全額を負担する。

22.3. 健康被害に対する補償

本試験の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合、被験者に最善の治療を提供するものとし、金銭による補償は行わない。また、健康被害に対するその他必要な措置は患者の健康保険が適用される。

23. 試験の登録、成果の帰属と公表

23.1. 臨床試験登録

本試験はClinicalTrials.gov及びUMIN-CTRのデータベースへ臨床試験登録する。

23.2. 成果の帰属と公表

本試験の成果は、厚生労働科学研究費補助金（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」班（矢野班）に帰属するものとする。本試験の結果を医薬品承認申請等の目的で使用する権利については、必要に応じて協議し、別途定めることとする。

結果の公表にあたっては、治験調整医師と本試験に参加する総ての治験責任医師が協議の上、筆頭著者を決定し、英語論文として発表する。ただし、治験調整医師、総ての治験責任医師、統計解析責任者、このほか協議によって決められたものの連名による共同発表とし、連絡先は治験調整医師とする。

24. 参考文献

1. 厚生労働省. 平成 23 年人口動態統計「死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（10 万対）」
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei11/dl/11_h7.pdf
2. 日本肺癌学会. 肺がん診療ガイドライン（最新版:2013 年 10 月 8 日更新）
<http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/614.pdf>
3. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. N Engl J Med 2004; 350: 2129-39.
4. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. Cancer Sci. 2007;98:1817-24.
5. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010;362:2380-8.
6. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor(WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 2010;11:121-28.
7. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2011;12:735-42.

8. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-46.
9. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:958-67.
10. Costa DB, Kobayashi S, Tenen DG, Huberman MS. Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers. *Lung Cancer.* 2007;58:95-103.
11. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K et al., Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res.* 2009;15:4493-8.
12. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786-92.
13. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*, 2007;316:1039-43.
14. Yano S, Wang W, Li Q, et al. Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma cells with EGF receptor mutations. *Cancer Res.*, 2008; 68:9479-87.
15. Yano S, Yamada T, Takeuchi S, et al. Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in a Japanese cohort. *J Thorac Oncol* 2011;6:2011-7.
16. Ng KP, Hillmer AM, Chuah CT, et al. common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Nat. Med.*, 2012; 18:521-28.
17. Costa DB, Halmos B, Kumar A, et al. BIM mediates EGFR tyrosine kinase inhibitor-induced apoptosis in lung cancers with oncogenic EGFR mutations. *PLoS Med.* 2007;4:1669-79.
18. Faber AC, Corcoran RB, Ebi H, et al. BIM expression in treatment-naïve cancers predicts responsiveness to kinase inhibitors. *Cancer Discov.* 2011;1:352-65.
19. Nakagawa T, Takeuchi S, Yamada T, Ebi H, Sano T, Nanjo S, Ishikawa D, Sato M, Hasegawa Y, Sekido Y, Yano S. EGFR-TKI resistance due to BIM polymorphism can be circumvented in combination with HDAC inhibition. *Cancer Res.* 2013;73:2428-34.
20. 医薬品インタビューフォーム「抗悪性腫瘍剤 ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 ゾリンザ® カプセル 100mg」 2012 年 3 月改訂（第 3 版）
21. Witta SE, Gemmill RM, Hirsch FR, et al. Restoring E-cadherin expression increases sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer cell lines. *Cancer Res.* 2006; 66: 944-50.

資料 7

説明文書・同意文書

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

～お願い～

この試験への参加について、ご家族やご友人に相談されることは差し支えありません。

ただし、この説明文書の内容には、様々な機密情報（不特定多数の人々に知らせることのできない情報）が含まれているため、インターネットへの掲示などはお控えください。

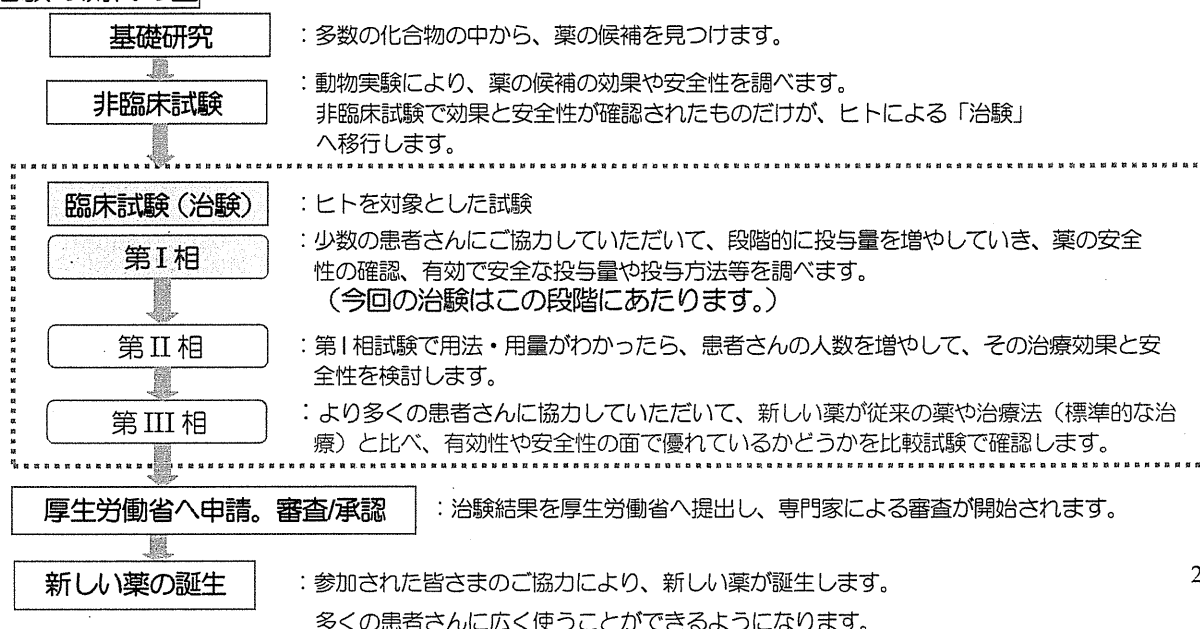
1. はじめに

この説明文書は、あなたの自由な意思にもとづいて、この治験に参加するかどうかを判断していただくためのものです。この治験に参加されるかどうかをお決めになる前によくお読みください。内容についてわからないことや聞きたいこと、心配ごとがありましたらいつでも遠慮なく私たちにお申し出ください。

2. 治験について

お薬が世に出るためには、国（厚生労働省）からお薬の使用についての承認を得る必要があります。そのためにまず、動物で有効性や安全性について詳しく調べられます。その後、少数の健康な方や多くの患者さんにその薬を使用していただき、実際の病気に対する有効性や安全性が確認されます。このように人での有効性や安全性を確認する試験を「治験（臨床試験）」といい、治験に用いられるお薬を「治験薬」といいます。治験は適切な基準（GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準）にしたがって行うことが義務づけられています。また、治験には研究的な側面があり、綿密な計画に基づいて専門の医師が細心の注意を払いながらお薬の効果と安全性について調べます。国が、治験で得られた結果を厳密に審査して医薬品として承認すると、同じ病気で苦しむ患者さんに初めて使えるようになります。現在、一般的に使用されているどのお薬も、すべて「治験」を経てその結果承認されたものであり、治験に参加いただいた多くの患者さんのご協力によるものです。

治験の流れの図



日本で薬を開発するための治験は、これまで製薬会社によって計画、実施されてきました。しかし、2002 年に法律（薬事法）が改められ、医師も医学的に必要と思われる薬について、治験を計画して実施することができるようになりました。特にこの治験のことを「医師主導治験」といいます。今回の治験は、医師が計画して医師が実施する医師主導治験です。

また、金沢大学附属病院では、病院内に病院長が設置した、医師、医師以外の委員および病院外の一般の方をメンバーに加えた受託研究審査委員会（製薬企業からの依頼による治験等の実施を審査する委員会）を設けています。本治験は、この委員会において科学的、倫理的（参加される方の人権と安全性）に問題ないか、本治験にかかわる医師が適格かなどについて審査され、承認を受けております。またこの委員会では、本治験の継続についても引き続き審査を行います。

受託研究審査委員会の手順書、委員名簿および会議の記録（試験薬名、対象疾患、製薬会社名、審議結果など）の概要については次頁のホームページでご覧になれます。治験に参加させていただいている皆様の情報（お名前、ご住所、生年月日、電話番号など）については、公表いたしません。ホームページをご覧になれない方で内容をお知りになりたい方、またホームページをご覧になり、さらに詳しい内容をお知りになりたい方は、ご遠慮なく「先端医療開発センター」（電話：076-265-2049：平日 9 時から 17 時まで）までお申し出ください。

治験審査委員会の名称	金沢大学附属病院受託研究審査委員会
治験審査委員会の設置者の名称	金沢大学附属病院 病院長
治験審査委員会の設置場所	金沢市宝町 13 番 1 号
金沢大学附属病院「先端医療開発センター」ホームページ アドレス： http://web.hosp.kanazawa-u.ac.jp/bu/yaku/crc/	

3. 治験への参加の自由と同意撤回の自由について

1) 自由意思による参加

この治験への参加に対して同意するかしないかはあなたの自由意思にもとづくものです。同意されない場合であっても、そのために不利益を受けることはありません。あなたは常に最善の治療を受けることができます。

2) 参加同意のとり止め

あなたが、この治験に参加することに同意した場合でも、あなたの自由意思でいつでもこの治験への参加をとり止めることができます。また、治験参加をとり止めた場合でも、不利益を受けることはありません。

なお、同意されても、検査結果等が条件を満たさないために参加できない場合もあります。

4. あなたの病気（症状）について

これまでの検査結果から、あなたの病気は根治的手術又は根治的放射線照射ができない進行期の扁平上皮がんを除く非小細胞肺がんと診断されており、上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor：EGFR）遺伝子変異が陽性であることが明らかになっています。EGFR 遺伝子変異が陽性であると EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）であるゲフィチニブやエルロチニブが高い治療効果をもつことが知られています。抗がん剤は作用の仕方や由来等により「殺細胞性抗がん剤」と「分子標的治療薬」に分類され、ゲフィチニブやエルロチニブは分子標的治療薬です。あなたには既にゲフィチニブ又はエルロチニブによる治療が行われましたが、治療中の増悪（薬に対する耐性）が確認されています。また、殺細胞性抗がん剤による治療も1回以上行われています。さらに、あなたは「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」に参加され、BIM 遺伝子多型を有することがわかっています。最近の研究で BIM 遺伝子多型を有すると、ゲフィチニブやエルロチニブの効果が弱められることが明らかになってきており、このためあなたの病気にゲフィチニブ又はエルロチニブが効かなくなった（薬に耐性化した）可能性があります。

5. 治験薬「ボリノスタット」および「ゲフィチニブ」について

【ボリノスタット】

ボリノスタットは、米国メルク社で開発された内服薬です。ボリノスタットはがん細胞に存在するヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の働きを抑制する作用を持ちます。

HDAC によりがん抑制遺伝子^{※1)}の働きが低下すると、がん細胞のアポトーシス（細胞が自らを管理・調節して死滅する現象）が低下し、がん細胞増殖に有利となります。ボリノスタットは HDAC の働きを抑制するので、がん抑制遺伝子の働きが増加し、がん細胞の増殖が抑制されることが示されています。

本剤の抗悪性腫瘍剤としての臨床開発は、2000年2月に米国で開始され、2006年10月に「2種類以上の全身療法の施行中又は施行後に再発又は難治性の病態を示す皮膚 T 細胞性リンパ腫患者さんの病変の治療」を適応として承認されました。2011年8月末時点で、世界20カ国で承認されています。

日本においては、2008年9月から皮膚 T 細胞性リンパ腫患者さんを対象とした国内第 I 相試験が実施され、2011年7月に皮膚 T 細胞性リンパ腫の適応で承認され、「ゾリンザ®」という名前で販売されています。

※1) がん抑制遺伝子とは：細胞の増殖速度を正しく調節するのに必要な遺伝子。例えば、がん遺伝子が車のアクセルとすると、そのブレーキにあたる遺伝子のがん抑制遺伝子です。がん抑制遺伝子は細胞増殖サイクルのブレーキとして働きます。これらの遺伝子が正常に機能できないと、細胞増殖は制御不能となり、がん化が起これと考えられています。

【ゲフィチニブ】

ゲフィチニブは、英国アストラゼネカ社で開発された内服薬です。ゲフィチニブは、EGFR（上皮成長因子受容体）蛋白質の働きを抑えて、がんの増殖を抑えと考えられています。日本においては、2002年7月に「手術できない又は再発した非小細胞肺がん」に承認され、「イレッサ®」という名前で販売され、多くの患者さんに使用されているお薬です。2011年11月に「EGFR 遺伝子変異陽性の手術できない又は再発した非小細胞肺がん」に適応症が限定されています。

海外でも約70カ国で承認を受け、肺がんの治療薬として用いられています。

【ポリノスタットとゲフィチニブの併用について】

EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）であるゲフィチニブやエルロチニブは、EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に高い治療効果をもたらしますが、最初は効果があるものの、投与するにつれて効果が減弱すること（耐性）が知られています。この耐性の原因の1つとして BIM が関与している可能性が報告されています。BIM はアポトーシス（細胞が自らを管理・調節して死滅する現象）誘導タンパクであり、EGFR 変異陽性肺癌に対する EGFR-TKI 治療において、アポトーシスの誘導に中心的な役割を担うことが報告されています。

BIM 遺伝子の多型を有する場合、アポトーシス誘導能を有する BIM タンパク質の発現量が低下しており、EGFR-TKI によるアポトーシス誘導が低下します。この BIM 遺伝子多型のために起こる EGFR-TKI の治療効果の低下に対して、HDAC 阻害薬との併用療法が治療効果の回復に有効である可能性が、がん細胞やマウスを用いた研究で示されました。そこで HDAC 阻害薬であるポリノスタットとゲフィチニブを併用することで、耐性が小さくなって、がんの増殖や転移を抑えられる可能性が期待されています。

6. 治験の目的について

この治験は、抗がん剤と EGFR-TKI による治療を受け、EGFR-TKI 治療中に増悪をみとめた BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者さんに対して、ゲフィチニブと治験薬「ポリノスタット」を服用した時の安全性を調べることを目的としています。まずポリノスタットの低い用量 200 mg から服用を開始し、順次高い用量（300 mg および 400 mg）に移行する形ですすめられ、適切な服用量を調べます。ゲフィチニブは 1 日 1 回 250 mg を服用していただきます。

7. 治験の方法について

7-1. 治験の参加基準

あなたの肺癌組織又は細胞を検査したところ、EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌が

ん（扁平上皮癌を除く）であることが確認されています。この検査以外にも治験をできるだけ安全に行うため、この治験には参加していただく患者さんの条件が以下に設けられています。そのため、同意をいただいたものの残念ながらご参加いただけない場合がありますので、ご了承ください。その場合であっても、他の最善の治療を行います。詳しいことについては、遠慮なく私たちにご質問ください。

<ご参加いただくための主な条件>

- この治験の内容について十分な説明を受け、文書で同意している患者さん
- 20歳以上の患者さん
- 全身状態が良好で、血液、腎臓、肝臓などの機能が保たれている患者さん
- 非小細胞肺癌に対して、EGFR-TKI（ゲフィチニブまたはエルロチニブ）の治療を行っており、治療中に病気の悪化が認められた患者さん
- 非小細胞肺癌に対して、抗がん剤（殺細胞性）の治療を行った患者さん（ただし、1年以上経過した術前、術後化学療法は除きます）
- 中央測定機関において BIM 遺伝子多型が確認されている患者さん

<ご参加いただけない主な条件>

- 抗がん剤（殺細胞性）の最終投与から4週間経っていない患者さん
- 肺に対して手術や放射線療法を行い治療終了後6カ月経っていない患者さん
- 間質性肺疾患（急性肺障害、間質性肺炎）と診断された患者さん、または過去に診断されたことがある患者さん
- 放射線肺臓炎がある、または既往がある患者さん
- コントロールが不良な胸水、腹水、心嚢水がある患者さん
- 重い心臓の病気、抗不整脈薬あるいは除細動埋め込みデバイスによる治療中の患者さん
- QT 延長症候群の家族歴のある患者さん
- 重度の薬物アレルギーのある患者さん
- 重度の感染症がある患者さんや重度な合併症がある患者さん
- お薬でも上手く調節ができないような糖尿病や高血圧にかかっている患者さん
- 症状を伴う又は治療が必要な脳転移がある患者さん
- HBs 抗原陽性又は HCV 抗体陽性（ただし、HCV-RNA が陰性の場合は除きます）のいずれかが確認されている患者さん

- 妊娠中、授乳中又は妊娠の可能性のある女性、または本治験中に避妊することに同意いただけない患者さん
- 治験薬開始前30日以内に未承認薬または治験薬の投与を受けた患者さん
- 治験薬開始3週間以内に大きな手術を受けた患者さん
- その他、私たちにより本治験への参加が適切ではないと判断された患者さん

治験に参加していただくためにはこの他にもいろいろな基準がありますので、私たちが詳しく検査、診察して判断します。

7-2. 治験薬の使用方法

	1コース目														2コース目			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 …(日目)
ポリノスタット 1日1回 200、300、400mg	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	休薬							↓	↓	↓	↓
ゲフィチニブ 1日1回 250mg	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

ポリノスタットは、1 日 1 回 200mg（2 カプセル）、300mg（3カプセル）または 400 mg（4 カプセル）を 7 日間毎日朝食後に服用していただきます。その後 7 日間休薬します。ゲフィチニブは、1 日 1 回 250 mg（1 錠）を毎日朝食後に服用していただきます。14 日間を 1 コースとして、がんの進行が認められたり、^{ゆうがいじしょう}有害事象※2) により治験の継続が困難と判断されたり、あなたが治験をやめたいと思われたりするまで継続していただきます。

※2 有害事象とは：医薬品（治験薬を含む）が使用された際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのこと。「有害事象」のうち、医薬品との因果関係が否定できないものを「副作用」と呼びます。

ポリノスタットは低い用量 200mg の服用から開始し、服用開始後 28 日間の安全性を確認した後に、順次高い用量（300mg および 400mg）に移行する形で進められます。まず、3 名の患者さんにポリノスタット 200mg とゲフィチニブ 250 mg による治療を受けていただき安全性を評価いたします。これらの薬剤の組み合わせが安全であると確定できない場合には、さらに 3 名の患者さん（最大 6 名の患者さん）に対して、ポリノスタット 200mg とゲフィチニブ 250 mg による治療を受けていただき安全性を評価いたしま