

2019年 11月 14日

地方厚生局長 殿

研究責任医師（多施設共同研究とし 氏 名 山田 太郎 印
て実施する場合は、研究代表医師） 住 所 東京都新宿区〇〇1-1-1

下記のとおり、特定臨床研究を実施したいので、臨床研究法第5条第1項の規定により実施計画を提出します。

記

1 特定臨床研究の実施体制に関する事項及び特定臨床研究を行う施設の構造設備に関する事項

(1) 研究の名称

研究名称	HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験
Scientific Title (Acronym)	A phase II study of trastuzumab for HER2 amplified advanced solid tumors patients who have no indication for standard therapy
平易な研究名称	HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験
Public Title (Acronym)	A phase II study of trastuzumab for HER2 amplified advanced solid tumors patients who have no indication for standard therapy

(2) 研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）に関する事項等

研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の連絡先 Contact for Scientific Queries	氏名	山田 太郎
	Name	Taro Yamada
	e-Rad番号	12345678
	所属機関（実施医療機関）	AB 大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	所属部署	腫瘍内科
	所属機関の郵便番号	160-XXXX
	所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
	電話番号	03-XXXX-XXXX
研究に関する問い合わせ先 Contact for Public Queries	電子メールアドレス	yamada.taro@ab-u.ac.jp
	担当者氏名	佐藤 二郎
	Name	Jiro Sato
	担当者所属機関	AB 大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	担当者所属部署	腫瘍内科
	担当者所属機関の郵便番号	160-XXXX
	担当者所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
	電話番号	03-XXXX-XXXX
	FAX番号	03-XXXX-XXXX
	電子メールアドレス	sato.jiro@ab-u.ac.jp

研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の所属する実施医療機関の管理者の氏名	伊藤 史郎	
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究の実施が承認された日）		
救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている	

（３）研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項

データマネジメント担当機関		株式会社△△
データマネジメント担当責任者	氏名	赤木 太郎
	e-Rad番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

モニタリング担当機関		株式会社△△
モニタリング担当責任者	氏名	青山 次郎
	e-Rad番号	
	所属	事業推進部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

監査担当機関		株式会社△△
監査担当責任者	氏名	黄原 一
	e-Rad番号	
	所属	監査室
	役職	—

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

統計解析担当機関		株式会社△△
統計解析担当責任者	氏名	黒田 了
	e-Rad番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	次長

研究・開発計画支援担当機関		
研究・開発計画支援担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

調整・管理実務担当機関	
-------------	--

調整・管理 実務担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

研究代表医 師・研究責 任医師以外 の研究を総 括する者	氏名		
	Name		
	e-Rad番号		
	所属		
	Affiliation		
	Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(4) 多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等

多施設共同研究機関の該当の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
-----------------	----------------------------------------	-----------------------------

研究責任医師 の連絡先	氏名	鈴木 一郎	
	Name	Ichiro Suzuki	
	e-Rad番号	34567890	
	所属機関（実施医療機関）	CD病院	
	Affiliation	CD hospital	
	所属部署	臨床腫瘍科	
	所属機関の郵便番号	103-XXXX	
	所属機関の住所	東京都中央区〇〇1-1-1	
	電話番号	03-XXXX-XXXX	
電子メールアドレス	suzuki.ichiro@cd-hosp.co.jp		
研究に関する 問い合わせ先	担当者氏名	田中 五郎	
	担当者所属機関	CD病院	
	担当者所属部署	臨床腫瘍科	
	担当者所属機関の郵便番号	103-XXXX	
	担当者所属機関の住所	東京都中央区〇〇1-1-1	
	電話番号	03-XXXX-XXXX	
	FAX番号	03-XXXX-XXXX	
	電子メールアドレス	tanaka.goro@cd-hosp.co.jp	
研究責任医師の所属する実施医療機関の管理者の氏名	吉田 三郎		
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究責任医師の研究実施について記載された実施計画が委員会に承認された日）			
救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究で必要な救急医療が整備されている		

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

2 特定臨床研究の目的及び内容並びにこれに用いる医薬品等の概要

(1) 特定臨床研究の目的及び内容

研究の目的	HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない固形がんに対するトラスツズマブの有効性及び安全性を検討する。	
試験のフェーズ	2	
Phase	2	
症例登録開始予定日	2020年4月1日	
第1症例登録日		
実施期間	2020年4月1日～2022年3月31日	
実施予定被験者数	41例	
試験の種類	介入研究	
Study Type	Interventional	
試験デザイン	非盲検、単群	
Study Design	Open (masking not used), single arm study	
プラセボの有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
盲検の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
無作為化の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
保険外併用療養の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
臨床研究を実施する国(日本以外)	日本	
Countries of Recruitment	Japan	
研究対象者の 適格基準 Key Inclusion & Exclusion Criteria	主たる選択基準	<p>(1) 組織学的に確認された局所進行性又は転移性胆管がん、尿路上皮がん、子宮がん、卵巣がん又はその他固形がん（乳がん、胃がんを除く）を有する患者のうち、標準的な抗がん治療の効果が期待できないか、使用可能又は適応のある標準的な抗がん治療が存在しないと研究責任医師又は研究分担医師（以下、研究責任医師等という）により判断された患者。</p> <p>(2) 「FoundationOneCDxがんゲノムプロファイル」あるいは「OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム」によりゲノム検査が実施されており、HER2増幅が検出されている患者。注：検査に用いた検体の採取時期は問わない。</p> <p>(3) 測定可能又は評価可能な病変を有する患者（RECIST v1.1の規準に基づく）。</p> <p>(4) 同意取得時点で20歳以上の患者。</p> <p>(5) ECOG PSが0～2の患者。</p> <p>(6) スクリーニング検査にて下記の基準を全て満たす患者。</p> <p>(a) Hb\geq9.0g/dL</p> <p>(b) 好中球数\geq1,500/mm³</p> <p>(c) 血小板数\geq75,000/mm³</p> <p>(d) T-Bil$<$2.0mg/dL</p> <p>(e) AST (GOT) 及びALT (GPT): 実施医療機関の基準値上限 (ULN) の2.5倍未満（肝転移が確認されている患者の場合、ULNの5倍未満）</p> <p>(f) Cre（血清）\leq1.5mg/dL</p> <p>(7) 妊娠可能な女性もしくは妊娠可能な女性をパートナーに持つ患者の場合、治験薬投与開始から治験薬による治療完了の28週後まで、適切な避妊（ホルモン剤又はバリア法による受胎調節、もしくは禁欲）を行うことに同意可能な患者。</p>

		(8) 本人より文書同意が得られた患者。
	Inclusion Criteria	<p>(1) Patient with a pathologically documented locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma, urothelial cancer, uterine cancer, ovarian cancer or other solid tumor (except breast cancer and gastric cancer) who does not expect efficacy of standard anti-cancer therapy or who does not have available or indicated standard anti-cancer therapy, judged by principal investigator or sub-investigator (The following: principal investigator et. al)</p> <p>(2) Patient with HER2 amplification already assessed by FoundationOneCDx Cancer Genome Profile or OncoGuide™ OncoPanel System. Note: It does not matter at the collection time of the specimen which used for genome test.</p> <p>(3) Patient who has measurable or evaluable disease (based on RECIST v1.1 criteria).</p> <p>(4) Patient with 20 years old or older at the time of informed consent collection.</p> <p>(5) Patient whose ECOG PS is 0-2.</p> <p>(6) Patient satisfied all following criteria at screening test</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Hb \geq 9.0g/dL (b) Neutrophile \geq 1,500/mm³ (c) Platelet \geq 75,000/mm³ (d) T-Bil < 2.0mg/dL (e) AST (GOT) and ALT (GPT) : < 2.5 x ULN (if liver metastasis are present < 5 x ULN) (f) Cre (serum) \leq 1.5mg/dL <p>(7) Male and female patients of reproductive/childbearing potential must agree to use appropriate contraception (control conception by hormonal agents or barrier method, or avoid intercourse) from pre-dosing of the study drug to 28 weeks after completion of study treatment.</p> <p>(8) Patient is able to provide written informed consent.</p>
	主たる除外基準	<p>(1) 本研究登録前4週間以内に完了した前治療による毒性（末梢性ニューロパチーはCTCAE Grade3以上、それ以外の毒性はGrade2以上）が持続している患者。</p> <p>(2) 同じ悪性腫瘍に対し、トラスツズマブによる治療歴がある患者。</p> <p>(3) 腫瘍にみられるゲノム変異が、トラスツズマブに対する抵抗性変異として既知である患者。</p> <p>(4) 本研究登録前4週以内に研究以外の他の抗がん治療（細胞傷害性薬剤、生物学的製剤、放射線治療（局所の場合、本研究登録前2週以内とする）、又はホルモン補充療法以外のホルモン治療）を受けた患者。ただし、本研究登録の4週以上前に開始</p>

		<p>された支持療法としての酢酸メゲストロール、ビスホスホネート製剤等や、前立腺がんに対して内科的去勢目的で施行されている治療はこの限りではない。</p> <p>(5) 原発性脳腫瘍を有する患者。</p> <p>(6) 脳転移の進行又は脳転移による臨床症状がみられる患者。</p> <p>脳転移に対する治療歴がある患者でも、本治験登録前3ヵ月（12週）以内に痙攣又は臨床的に重要な神経学的状態の変化を呈さなかった場合には、適格とする。脳転移に対する治療歴がある患者は、臨床状態が治療完了後1ヵ月（4週）以上安定しており、なおかつ研究組入れ前1ヵ月（4週）以内にステロイドを投与されていないことを組入れの条件とする。</p> <p>(7) 重篤な心疾患（コントロール不良又は症候性の狭心症、コントロール不良な心房性又は心室性不整脈、症候性うっ血性心不全など）を合併している患者。</p> <p>(8) 左室駆出率（LVEF）が50%未満である患者。</p> <p>(9) 本研究登録前4ヵ月（16週）以内に脳卒中（一過性脳虚血発作〔TIA〕を含む）又は急性心筋梗塞を発症した患者。</p> <p>(10) 本研究登録前4週以内に急性胃腸出血がみられた患者。</p> <p>(11) 本研究登録前4週以内に他の治験薬の投与を受けた患者。</p> <p>(12) その他の臨床的に重要な医学的状态にあり、本研究への参加が望ましくない、又は本研究の要件遵守が難しいと主治医により判断される患者（感染の持続又は活動性感染、重大かつコントロール不良な高血圧、重度の精神疾患のほか、抗がん治療又は手術の実施が想定又は計画されている場合など）。</p> <p>(13) 妊娠している可能性がある患者、妊婦又は授乳婦。</p> <p>(14) その他研究責任医師等が対象として不適当と判断した患者。</p>
	Exclusion Criteria	<p>(1) Patient who has continued having toxicity (peripheral neuropathy < CTCAE Grade 3 or other toxicity < Grade 2) caused by prior therapy completed within 4 weeks before registration of the study.</p> <p>(2) Patient who received trastuzumab for the same cancer.</p> <p>(3) Patient whose genome abnormality in the tumor was already known as resistant gene abnormality to trastuzumab.</p> <p>(4) Patient who received cancer therapy (cytotoxic agents, biological agents, radiation therapy (if local, within 2weeks before registration of the study), or hormonal therapy other than supplemental hormonal therapy) other than the study drug within 4 weeks before registration of the study, except megesterol acetate, bisphosphonate agents for the supportive therapy and therapy for prostate cancer for the purpose of internalcontraception, initiating within 4 weeks before registration of the study.</p> <p>(5) Patient who has primary brain tumor.</p> <p>(6) Patient who shows clinical symptom by brain metastasis or their progression.</p> <p>(7) Although the patient who has a history of brain metastasis treatment is eligible if the patient did not show convulsion and/or not change clinically important neurological status within</p>

		<p>3 months (12 weeks) before registration of the study. The patient who has a history of brain metastasis treatment is conditionally able to enroll if clinical condition of the patient has been stable over 1 month (4 weeks) after the brain metastasis treatment and the patient has not received steroid within 1 month (4 weeks) prior to enrollment.</p> <p>(8) Patient who complicates severe cardiac disease (uncontrollable or symptomatic angina, uncontrollable atrial or ventricular arrhythmia, symptomatic congestive heart failure, etc.).</p> <p>(9) Patient whose LVEF is less than 50%</p> <p>(10) Patient who onsets cerebral stroke (including TIA) or acute myocardial infarction within 4 months (15 weeks) prior to enrollment.</p> <p>(11) Patient who observes acute gastrointestinal bleeding within 4 months (15 weeks) prior to enrollment.</p> <p>(12) Patient who received other treatment agents within 4 months (15 weeks) prior to enrollment.</p> <p>(13) Patient, who is other clinically important medical condition (chronic infection or active infection, important and uncontrollable hypertension, severe mental disease and case of the patient already planned or supposed to conduct anti-cancer therapy or operation, etc.), is regarded as undesirable to enroll to the study or difficult to comply with condition of the study, judged by PI.</p> <p>(14) Patient who is potentially pregnant, pregnant or nursing.</p> <p>(15) Patient is judged as inappropriate for the subject to the study by PI</p>
	年齢下限	20才以上
	Age Minimum	20 ≤
	年齢上限	上限なし
	Age Maximum	Not applicable
	性別	男性・女性
	Gender	Both
中止基準		<p>(1) 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合</p> <p>(2) 有害事象が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合</p> <p>(3) 死亡または死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合</p> <p>(4) 原疾患の増悪の場合</p> <p>(5) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合</p> <p>(6) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合</p> <p>(7) 研究対象者が来院しなくなった場合</p> <p>(8) その他、研究責任（分担）医師が不適当と判断した場合</p>
対象疾患名		HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない固形がん
Health Condition(s) or Problem(s) Studied		HER2 amplified advanced solid tumors which have no indication for standard therapy

対象疾患コード / Code		
対象疾患キーワード		
Keyword		
介入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
介入の内容	研究薬（トラスツズマブ後続X線）を点滴静注し、3週を1コースとして、研究薬投与の中止基準のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。	
Intervention(s)	Intravenous infusion of study drug (trasutuzumab BSX) administrate every 3 weeks as 1 course until corresponding any criteria for discontinuation of study drug administration.	
介入コード / Code		
介入キーワード		
Keyword		
主たる評価項目	奏効率（ORR）	
Primary Outcome(s)	Overall Response Rate（ORR）	
副次的な評価項目	1) 奏効期間（DOR） 2) 無増悪生存期間（PFS） 3) 生存期間（OS） 4) 有害事象発現率	
Secondary Outcome(s)	1) Duration of Response 2) Progression Free Survival 3) Overall Survival 4) Adverse Event Rate	

（２）特定臨床研究に用いる医薬品等の概要

医薬品、医療機器、再生医療等製品の別			<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品	<input type="checkbox"/> 医療機器	<input type="checkbox"/> 再生医療等製品
医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別			<input type="checkbox"/> 未承認	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外	<input type="checkbox"/> 承認内
一般名称等	医薬品	一般名称（国内外で未承認の場合は開発コードを記載すること）	トラスツズマブ後続X		
		販売名（海外製品の場合は国名も記載すること）	トラスツズマブ後続X		
		承認番号	XXXXXXXXYYZZZZZZZZ		
	医療機器	類別			
		一般的名称			
		承認・認証・届出番号			
	再生医療等製品	類別			
		一般的名称			
		承認番号			
被験薬等提供者		名称	○×製薬株式会社		
		所在地	東京都中央区●●2-2-2		

３ 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項

（１）監査の実施予定

監査の実施予定の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
------------	----------------------------------------	-----------------------------

(2) 特定臨床研究の進捗状況

特定臨床研究の 進捗状況	進捗状況	開始前
	Recruitment Status	
	主たる評価項目に係 る研究結果	
	Summary Results (Primary Outcome Results)	

4 特定臨床研究の対象者に健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供に関する事項

特定臨床研究の対象者への補償 の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
補償 の内容	保険への加入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
	保険の補償内容	補償金（死亡、障害1級、2級）	
	保険以外の補償の内容	なし	

5 特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者及びその特殊関係者の当該特定臨床研究に対する関与に関する事項等

(1) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等からの研究資金等の提供等

特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等の名称	○×製薬株式会社	
研究資金等の提供の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称	○×製薬株式会社	
Source of Monetary Support/ Secondary Sponsor	Marubatsu Pharma	
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当
研究資金等の提供に係る契約締結の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
契約締結日		
物品提供の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
物品提供の内容	・トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続2〕65mg バイアル ・トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続2〕156 mg バイアル	
役務提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
役務提供の内容		

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等以外からの研究資金等の提供

研究資金等の提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称		
Source of Monetary Support		
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

6 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称等

当該特定臨床研究について審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称	***大学認定臨床研究審査委員会委員会
Name of Certified Review Board	The university of ***, Certified Review Board
上記委員会の認定番号	CRB123456789
住所	東京都新宿区〇〇1-2-3
Address	1-2-3 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
電話番号	03-XXXX-XXXX
電子メールアドレス	CRB*****@mail.box.jp
審査受付番号（上記委員会が当該臨床研究に発行した受付番号）	
当該特定臨床研究に対する審査結果	

7 その他の事項

(1) 特定臨床研究の対象者等への説明及び同意に関する事項

特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容	別紙のとおり
------------------------	--------

(2) 他の臨床研究登録機関への登録

他の臨床研究登録機関発行の研究番号	
他の臨床研究登録機関の名称	
Issuing Authority	

(3) 特定臨床研究を実施するに当たって留意すべき事項

備考	国際共同研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成27年厚生労働省告示第344号）の対象となる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）の対象となる薬物を用いる臨床研究	<input checked="" type="checkbox"/> 該当する	<input type="checkbox"/> 該当しない
	生物由来製品に指定が見込まれる薬物を用いる臨床研究	<input checked="" type="checkbox"/> 該当する	<input type="checkbox"/> 該当しない

(4) 全体を通しての補足事項等

その他1	
その他2	
その他3	

(留意事項)

- 1 用紙の大きさは、A4とすること。
- 2 提出は、正本1通とすること。
- 3 1の「e-Rad番号」、2(1)の「対象疾患コード」、「対象疾患キーワード」、「介入コード」、「介入キーワード」については、任意記載とする。
- 4 1(1)「Scientific Title (Acronym)」の欄には、Scientific Titleの後に、()でその略称を記載すること。「Public Title (Acronym)」の欄も同様とする。
- 5 1(3)の研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項の「氏名」の欄には、所属における担当部門の長ではなく、当該特定臨床研究における担当責任者を記載すること。
- 6 1(3)「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」、5(1)「研究資金等の提供組織名称」、5(2)「研究資金等の提供組織名称」については、個別の研究毎にSecondary Sponsorの該当性を判断し、記入すること。Secondary Sponsorは、Primary Sponsor（研究責任医師）が負う研究の実施に係る責務のうち、研究の立案や研究資金の調達に係る責務について、Primary Sponsor（研究責任医師）と共同してその責務を負う者とする。
- 7 2(1)の「第1症例登録日」については、空欄で提出すること。ただし、第1症例登録後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 8 2(2)の「一般名称等」については、医薬品、医療機器又は再生医療等製品のうち該当する項目にのみ記載すること。
- 9 3(2)の「主たる評価項目に係る研究結果」については、空欄で提出すること。ただし、臨床研究法施行規則第24条第2項の主要評価項目報告書を作成後遅滞なく、法第6条第1項の規定

による実施計画の変更を行うこと。

- 10 7（１）の「特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容」の欄には、その記載事項の全てを記載する事ができないときには、同欄に「別紙のとおり。」と記載し、別紙を添付すること。

【特定臨床研究】

研究計画書

＜HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法 のない進行性固形がん患者を対象とした トラスツズマブの第Ⅱ相試験＞

○研究代表機関・研究代表医師

代表機関：AB 大学病院

研究代表医師：腫瘍内科 教授 山田 太郎

共同研究機関・研究責任医師

共同研究機関：CD 大学病院

研究責任医師：臨床腫瘍科 部長 鈴木 一郎

版数：第 1.0 版

作成年月日 2019 年 11 月 14 日

目次

1. 臨床研究の概要.....	6
1.1 【概要】	6
1.2 【概略図（フロー図）】	10
1.3 【研究スケジュール】	11
2. 略号、用語一覧.....	13
3. 研究の実施体制.....	14
3.1 研究代表医師.....	14
3.2 共同機関の研究責任医師.....	14
3.3 業務委託.....	14
3.3.1 モニタリング責任者.....	14
3.3.2 監査責任者.....	15
3.3.3 データマネジメント責任者.....	15
3.3.4 統計解析責任者.....	15
4. 研究の背景と実施の目的及び意義.....	16
4.1 背景.....	16
4.2 研究の目的及び意義.....	16
5. 使用する医薬品.....	18
5.1.1 医薬品の概要.....	18
5.1.2 予測される副作用.....	18
5.1.3 その他の副作用.....	19
5.2 併用制限および禁止.....	21
5.2.1 併用制限薬剤.....	21
5.3 併用禁止.....	21
6. 研究対象者の選定方針.....	22
6.1 適格性規準.....	22
6.1.1 選択規準.....	22
6.1.2 除外規準.....	23
6.2 目標症例数.....	24
7. 研究の方法及び期間.....	25
7.1 研究のデザイン.....	25
7.2 研究の方法.....	25
7.2.1 研究実施期間.....	25
7.2.2 研究対象者の研究参加予定期間.....	25
7.2.3 研究対象候補者の選出.....	25
7.2.4 説明と同意.....	25

7.2.5	適格性確認.....	26
7.2.6	症例登録.....	26
7.2.7	盲検化・割付方法.....	26
7.2.8	登録期間及び研究参加期間の終了後の対応.....	26
7.2.9	研究薬の投与方法.....	26
7.3	科学的合理性の根拠.....	26
8.	研究薬の入手・保管・廃棄方法.....	27
8.1.1	入手方法.....	27
8.1.2	包装及び表示.....	27
8.1.3	保管及び管理.....	27
8.1.4	廃棄及び返却.....	27
9.	研究対象者への説明と同意の取得.....	29
9.1	説明文書及び同意文書の作成.....	29
9.2	説明事項.....	29
9.3	研究対象者に同意を得る方法.....	29
9.4	代諾者から同意を受ける場合.....	30
9.5	研究対象者及びその関係者からの相談等への対応.....	30
9.6	研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合.....	30
9.7	同意撤回時の対応.....	31
9.8	説明文書・同意文書の改訂.....	31
10.	評価項目.....	32
10.1	主要評価項目.....	32
10.2	副次評価項目.....	32
10.3	安全性評価項目.....	32
11.	有害事象・疾病等.....	33
11.1	定義.....	33
11.1.1	有害事象.....	33
11.1.2	疾病等.....	33
11.1.3	重篤な有害事象・疾病等.....	33
11.1.4	予測できない重篤な有害事象・疾病等.....	33
11.2	研究との因果関係の判断方法.....	33
11.3	予測性の判断方法.....	34
11.4	有害事象の記録.....	34
11.5	疾病等の報告.....	34
11.6	有害事象発現時の研究対象者の観察.....	35
12.	観察及び検査項目.....	36
12.1	研究対象者背景.....	36

12.2 研究薬投与状況.....	36
12.3 血圧・脈拍数・呼吸数・体温等バイタルサイン	36
12.4 臨床検査.....	37
12.5 その他特殊評価.....	38
12.6 試料の採取及び測定.....	39
12.7 中止時（最終観察時）	39
12.8 追跡期間中の検査、観察、調査項目	40
13. 統計学的事項.....	41
13.1 研究対象者の取扱い.....	41
13.1.1 研究対象者の定義.....	41
13.1.2 解析対象集団の定義.....	41
13.2 データベース及び症例の固定.....	41
13.3 解析方法.....	42
13.4 中間解析.....	43
13.5 統計解析計画の変更.....	43
14. 試料・記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項.....	44
14.1 データの収集.....	44
14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理.....	44
14.3 記録の保管.....	44
14.4 記録の保管期間・場所.....	45
14.5 試料・記録の廃棄方法.....	45
14.6 他機関への試料・記録の提供.....	45
14.7 記録、試料の授受に関する記録.....	45
15. 品質管理及び品質保証に関する事項.....	46
15.1 原資料.....	46
15.2 原資料等の直接閲覧.....	46
15.3 データマネジメント.....	46
15.4 モニタリング	46
15.5 監査.....	46
16. 倫理.....	47
16.1 法令・指針の遵守.....	47
16.2 研究対象者の人権保護.....	47
16.2.1 個人情報の取り扱い.....	47
16.2.2 匿名化の方法.....	47
16.3 安全性・不利益への配慮.....	48
16.3.1 研究対象者に生じる利益.....	48
16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク	48

16.3.3 遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い.....	48
16.4 認定臨床研究審査委員会.....	48
17. 金銭の支払い及び健康被害補償.....	49
17.1 研究対象者の費用負担.....	49
17.2 健康被害補償.....	49
17.3 賠償.....	49
18. 法令に基づく報告及び共有に関する取り決め.....	50
18.1 研究計画書の遵守及び変更.....	50
18.1.1 研究計画書の遵守.....	50
18.1.2 研究計画書の変更・改訂.....	50
18.2 定期報告事項及び時期.....	50
18.3 不適合報告.....	50
18.4 厚生労働大臣への報告.....	50
18.5 公表に関する取決め.....	51
18.5.1 研究計画の登録.....	51
18.5.2 研究結果の公表.....	51
18.5.3 研究対象者に対する開示.....	51
19. 中止と終了.....	52
19.1 研究対象者の参加中止.....	52
19.2 研究全体の中止・中断.....	52
19.3 研究の終了.....	53
19.4 研究終了後の対応.....	53
20. 利益相反に関する事項.....	54
20.1 資金提供者.....	54
20.2 利益相反の管理.....	54
20.3 知的財産権.....	54
21. 参考資料及び文献.....	55

1. 臨床研究の概要

1.1 【概要】

研究課題名	HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第 II 相試験
研究の目的	HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない固形がんに対するトラスツズマブの有効性及び安全性を検討する。
研究のデザイン	非盲検、単群、多施設共同介入研究
研究薬	トラスツズマブ BS
評価項目	<p><u>主要評価項目</u>：奏効率（ORR）</p> <p><u>副次評価項目</u>：奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）、生存期間（OS）、有害事象発現率</p>
対象	<p><u>対象患者</u>：HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない固形がん患者</p> <p><u>選択基準</u>：以下の基準に該当する患者を、本研究に組み入れる。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 組織学的に確認された局所進行性又は転移性胆管がん、尿路上皮がん、子宮がん、卵巣がん又はその他固形がん（乳がん、胃がんを除く）を有する患者のうち、標準的な抗がん治療の効果が期待できないか、使用可能又は適応のある標準的な抗がん治療が存在しないと研究責任医師又は研究分担医師（以下、研究責任医師等という）により判断された患者。 (2) 「FoundationOneCDx がんゲノムプロファイル」あるいは「OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム」によりゲノム検査が実施されており、HER2 増幅が検出されている患者。注：検査に用いた検体の採取時期は問わない。同意取得時点で 20 歳以上の患者。 (3) 測定可能又は評価可能な病変を有する患者（RECIST v1.1 の基準に基づく）。 (4) 同意取得時点で 20 歳以上の患者。 (5) ECOG PS が 0～2 の患者。 (6) スクリーニング検査にて下記の基準を全て満たす患者。 <ol style="list-style-type: none"> (a) Hb\geq9.0g/dL (b) 好中球数\geq1,500/mm³ (c) 血小板数\geq75,000/mm³ (d) T-Bil$<$2.0mg/dL (e) AST（GOT）及び ALT（GPT）：実施医療機関の基準値上限（ULN）の 2.5 倍未満（肝転移が確認されている患者の場合、ULN の 5 倍未満） (f) Cre（血清）\leq1.5mg/dL (7) 妊娠可能な女性もしくは妊娠可能な女性をパートナーに持つ患者の場合、治験薬投与開始から治験薬による治療完了の 28 週後まで、適切な避妊（ホルモン剤又はバリア法による受胎調節、もしくは禁欲）を行うことに同意可能な患者。 (8) 本人より文書同意が得られた患者。 <p><u>除外基準</u>：以下の基準のいずれかに該当する患者は、本研究に組み入れない。</p>

	<p>(1) 本研究登録前 4 週間以内に完了した前治療による毒性（末梢性ニューロパチーは CTCAE Grade3 以上、それ以外の毒性は Grade2 以上）が持続している患者。</p> <p>(2) 同じ悪性腫瘍に対し、トラスツズマブによる治療歴がある患者。</p> <p>(3) 腫瘍にみられるゲノム変異が、トラスツズマブに対する抵抗性変異として既知である患者。</p> <p>(4) 本研究登録前 4 週以内に研究以外の他の抗がん治療（細胞傷害性薬剤、生物学的製剤、放射線治療（局所の場合、本研究登録前 2 週以内とする）、又はホルモン補充療法以外のホルモン治療）を受けた患者。ただし、本研究登録の 4 週以上前に開始された支持療法としての酢酸メゲストロール、ビスホスホネート製剤等や、前立腺がんに対して内科的去勢目的で施行されている治療はこの限りではない。</p> <p>(5) 原発性脳腫瘍を有する患者。本研究登録前 4 週以内に治験薬以外の他の抗がん治療（細胞傷害性薬剤、生物学的製剤、放射線治療（局所の場合、本研究登録前 2 週以内とする）、又はホルモン補充療法以外のホルモン治療）を受けた患者。ただし、本研究登録の 4 週以上前に開始された支持療法としての酢酸メゲストロール、ビスホスホネート製剤等や、前立腺がんに対して内科的去勢目的で施行されている治療はこの限りではない。</p> <p>(6) 原発性脳腫瘍を有する患者。</p> <p>(7) 脳転移の進行又は脳転移による臨床症状がみられる患者。脳転移に対する治療歴がある患者でも、本研究登録前 3 ヶ月（12 週）以内に痙攣又は臨床的に重要な神経学的状態の変化を呈さなかった場合には、適格とする。脳転移に対する治療歴がある患者は、臨床状態が治療完了後 1 ヶ月（4 週）以上安定しており、なおかつ研究組入れ前 1 ヶ月（4 週）以内にステロイドを投与されていないことを組入れの条件とする。</p> <p>(8) 重篤な心疾患（コントロール不良又は症候性の狭心症、コントロール不良な心房性又は心室性不整脈、症候性うっ血性心不全など）を合併している患者。</p> <p>(9) 左室駆出率（LVEF）が 50%未満である患者。</p> <p>(10) 本研究登録前 4 ヶ月（16 週）以内に脳卒中（一過性脳虚血発作〔TIA〕を含む）又は急性心筋梗塞を発症した患者。</p> <p>(11) 本研究登録前 4 週以内に急性胃腸出血がみられた患者。</p> <p>(12) 本研究登録前 4 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者。</p> <p>(13) その他の臨床的に重要な医学的状态にあり、本研究への参加が望ましくない、又は本研究の要件遵守が難しいと主治医により判断される患者（感染の持続又は活動性感染、重大かつコントロール不良な高血圧、重度の精神疾患のほか、抗がん治療又は手術の実施が想定又は計画されている場合など）。</p> <p>(14) 妊娠している可能性がある患者、妊婦又は授乳婦。</p> <p>(15) その他研究責任医師等が対象として不適当と判断した患者。</p>
研究方法	トラスツズマブ BS（〇×製薬）をローディングドーズ 8mg/kg で開始し、維持用量として 6mg/kg を 3 週毎に腫瘍の増悪が認められるまで投与する。
目標症例数	41 例

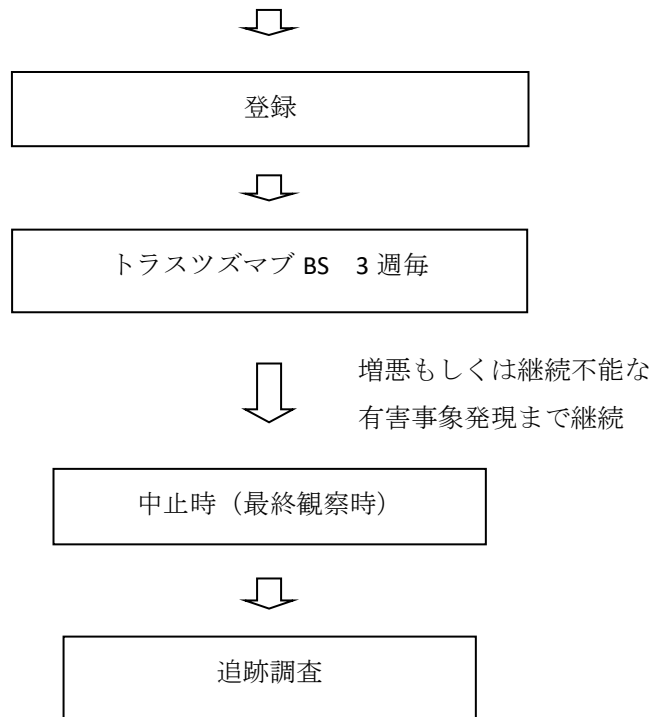
	<p><想定条件></p> <ul style="list-style-type: none"> ・期待奏効率：20% ・閾値奏効率：5% ・検出率：90% ・有意水準：片側 5% <p>本研究では 奏効率は 20%程度で、5%を超えれば抗腫瘍効果がある と判断できると考え、Simon の 2 段階デザイン (Optimal 法) を採用 して症例数設計を行うこととした。これらの条件の下で、第 1 段階で は 21 例、第 2 段階では 41 例が必要であると判断した。</p>
研究実施期間	jRCT 登録～2023 年 3 月 31 日
登録期間	jRCT 登録～2022 年 3 月 31 日
参加期間	同意から最終来院もしくは最終電話連絡まで
併用禁止	<p>【併用禁止薬】および【併用禁止療法】 研究薬投与期間中は、以下の薬剤/療法を禁止する。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 研究薬以外の抗悪性腫瘍剤：化学療法、ホルモン療法、免疫療法、抗体療法 (2) 抗悪性腫瘍療法：放射線療法、温熱療法、手術療法など (3) G-CSF (サイトカイン製剤)：予防的投与の場合 <p>【併用必須薬剤】および【併用必須療法】 研究薬投与期間中は、以下の薬剤の併用を必須する。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 併用必須薬剤/療法はない。 <p>【併用制限薬、併用制限療法】 研究薬投与期間中は、以下の薬剤/療法を制限する。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 抗生剤：発熱性好中球減少やその他の感染症を除き、抗生剤の予防的投与は原則として禁止する。 (2) G-CSF：好中球減少に対する予防的 G-CSF 製剤の投与は禁止する。 (3) 5HT3 拮抗剤、ステロイド：悪心・嘔吐の軽減を目的とした予防的な使用は可とする。 (4) ステロイド：皮疹やアレルギー反応などに対する投与及び予防的投与は可とする。 (5) オピオイド製剤 (モルヒネ、フェンタニルパッチなど)：癌疼痛緩和に対する使用は可とする。 (6) 合併症及び有害事象の対症療法を目的とした薬剤：使用は可とする。
研究組織	<p>○研究代表医師・代表機関 AB 大学病院 腫瘍内科 教授 山田 太郎 代表機関の研究に関する問い合わせ先 AB 大学病院 腫瘍内科 佐藤 二郎 データマネジメント担当機関 株式会社△△ データサイエンス部 部長 赤木 太郎 モニタリング担当機関 株式会社△△ 事業推進部 部長 青山 次郎</p>

	監査担当機関 株式会社△△ 監査室 黄原 一 統計解析担当機関 株式会社△△ 統計解析部 部長 黒田 了 共同研究機関の研究責任医師 CD 病院 臨床腫瘍科 鈴木 一郎 共同研究機関の研究に関する問い合わせ先 CD 病院 臨床腫瘍科 吉田 三郎
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.2 【概略図（フロー図）】

対象：HER2 遺伝子の増幅を認める治療法のない固形がん患者

- ・ 標準的な治療法のない固形がん（胃がん・乳がんを除く）
- ・ HER2 遺伝子の増幅あり
- ・ 20 歳以上、ECOG PS 0～2



1.3 【研究スケジュール】

表 1-1 研究スケジュール

観察検査項目	スクリーニング期間		投与期間 (1 サイクル=21 日間)			投与期間 終了後	
	登録前 28 日以内	登録前 14 日以内	C1	C2	C3 及びそ れ以降の サイクル	中止時	追跡 調査
			Day 1	Day 21	Day 42～	来院日	
同意取得	◎※1						
研究対象者背景	◎						
登録		◎					
研究薬投与			◎	◎	◎		
病変の測定	◎※2				◎※3	◎※3	
血液学的検査		◎	◎※4	◎※4	◎※4	◎	
血液生化学検査		◎	◎※4	◎※4	◎※4	◎	
妊娠検査		◎				◎	
B 型肝炎血清検査		◎	6 週間ごとに実施 (投与前検査が陽性の場合のみ)				
C 型肝炎血清検査、HIV 検査		◎					
心電図		◎					
心機能検査		◎			◎※5	◎	
診察		◎	◎※4	◎※4	◎※4	◎	
身長、体重、体温、血圧		▲※2	◇				
PS		◎※2	◇			◎	
併用薬、併用療法の確認		◎	◎	◎	◎	◎	
有害事象		◎	◎	◎	◎	◎※6	
追跡調査							◎

◎：必須

◇：他の観察・検査によって異常が示唆される場合に実施する。

▲：身長および体重 は必須とする。

※1：本臨床研究に関する全ての調査・観察・検査は、研究対象者から文書による同意を得た後に実施する。

※2：登録前 28 日以内に実施する。

※3：RECISTv1.1 基準による腫瘍縮小効果判定の対象かどうかにかかわらず、全症例とも画像検査を増悪（新病変の出現を含む）が判定されるまで行う。初回投与から 24 週までは 6 週毎（±7 日）に実施し、それ以降は 12 週毎（±7 日）に実施する。病変の評価はサイクル 1 Day1 を起点とし、研究薬投与延期に関わらず、規定されたタイミングで実施し、PD または後治療開始のどちらか早い方まで継続する。

※4：研究薬投与前日又は当日（研究薬投与前）に実施する。当該コース終了などにより研究薬投与スケジュールにずれが生じた場合でも、研究薬投与前日又は当日（研究薬投与前）に実施する。

※5：研究薬投与期間中、24 週毎に実施する。

※6：研究薬投与中止後は、研究薬との因果関係の有無に関わらず、研究薬最終投与日の 2 週間後まで観察、調査する。有害事象が継続している研究対象者は、研究薬最終投与日の 3 週目以降も可能な限り有害事象が回復するまで追跡観察、調査する。

有害事象のうち研究薬との因果関係がある「副作用」は、研究薬最終投与 2 週目以降に出現した場合でも可能な限り観察、調査する。ただし、原疾患の悪化や合併症の悪化などにより症状が慢性化している場合、転院や後治療の開始などで観察が困難な場合は、この限りではない。

2. 略号、用語一覧

略号	英名	和名
Alb	Albumin	アルブミン
ALP	ALkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	ALanine amino Transferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	ASpartate amino Transferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood Urea Nitrogen	血清尿素窒素
Ca	Calcium	カルシウム
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
Cl	Chloride	クロール
CTCAE v5.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0	有害事象 共通用語規準 第5版
EDC	Electronic Date Capture	電子的データ収集システム
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
IU	International Unit	国際単位
jRCT	japan registry of clinical trials	臨床試験登録データベース
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactate DeHydrogenase	乳酸脱水素酵素
Na	Sodium	ナトリウム
P	Phosphorus	リン
PPS	per protocol set	研究計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
RECISTv1.1	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
SOC	system organ class	器官別大分類
T-Bil	Total Bilirubin	総ビリルビン
γ -GTP	γ -Glutamyl Trans Peptitase	γ グルタミルトランスペプチターゼ

3. 研究の実施体制

本研究は以下の組織により実施、運営される。

3.1 研究代表医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

AB 大学病院 腫瘍内科 教授 山田 太郎

【連絡・問い合わせ先】

機関名：AB 大学病院 腫瘍内科

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。また、本研究を実施する全ての実施医療機関の研究責任医師を代表し、研究全体が適正に実施されるように業務受託機関を指示・監督する。

3.2 共同機関の研究責任医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

CD 病院 臨床腫瘍科 部長 鈴木 一郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

本研究の実施に際し、所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。

3.3 業務委託

研究代表医師は、以下の各業務を業務受託機関に委託する。また、委託を受けた者が遵守すべき事項について、委託内容を確認する。研究代表医師は、業務受託機関に対し、業務進捗及び結果に関する報告書の提出を義務付け、業務内容を逐次把握すると共に、問題が認められた場合は、業務内容の改善を指示する。

- (1) モニタリング
- (2) 監査
- (3) データマネジメント
- (4) 統計解析

3.3.1 モニタリング責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 事業推進部 部長 青山 次郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるモニタリング手順書に従ってモニタリングを実施し、本研究が研究実施計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを確認する。

3.3.2 監査責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 監査室 黄原 一

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める監査手順書に従って監査を実施し、本研究が研究計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを、本研究の関係者から独立した立場で検証する。

3.3.3 データマネジメント責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ データサイエンス部 部長 赤木 太郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるデータマネジメント計画書に従い、データマネジメント業務を行う。

3.3.4 統計解析責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 統計解析部 部長 黒田 了

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める解析計画書に従い、解析業務を行う。

4. 研究の背景と実施の目的及び意義

4.1 背景

ヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (human epidermal growth factor receptor2 : HER2) を標的とした治療は、乳癌^{1),2),3),4)}および胃癌⁵⁾で実用化されているが、その他のがん種に対して実用化されたものはない。近年のゲノム医療の進展から、がん種を特定せず、治療法のない固形がん患者に対して、がんゲノムプロファイリング検査システムである「FoundationOneCDx がんゲノムプロファイル」および「OncoGuideTM NCC オンコパネルシステム」が承認され、特定の遺伝子異常が検出されれば、それに見合う薬剤を選択し、治療できる環境が整いつつあるが、見出された遺伝子異常とマッチングできる薬剤は限定的である。

このような環境下、治療法のない固形がん患者の中で、上記がんゲノムプロファイリング検査システムで HER2 遺伝子の増幅が認められた患者に、マッチングした治療法の一つであるトラスツズマブ BS を提供し、探索的な有効性の検討を行うこととした。

4.2 研究の目的及び意義

トラスツズマブ (遺伝子組換え) は、HER2 の細胞外領域に高親和性で特異的に結合するモノクローナル抗体であり、リガンド非依存的 HER2 シグナル伝達の阻害、抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC) 活性の誘導などを介して、HER2 高発現癌細胞の増殖を阻害する。トラスツズマブ (遺伝子組換え) を有効成分として含有するバイオ医薬品 (以下「先行バイオ医薬品」) は、1998 年 FDA に HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対する治療薬として承認された。日本でも 2001 年 HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対する治療薬として承認され、現在では、HER2 過剰発現が確認された乳癌、及び HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する治療薬として承認されている。しかしながら、乳癌および胃癌以外のがん種に対する治療薬としては認められていない。

がんゲノムプロファイリング検査システムである「FoundationOneCDx がんゲノムプロファイル」および「OncoGuideTM NCC オンコパネルシステム」は 2018 年 12 月に承認され、2019 年 6 月より発売および検査受託が開始された。これらの遺伝子パネル検査は標準治療が効かなかった患者や、治療法が確立していない希少がんの患者が対象となるため、検出された遺伝子異常とマッチングする治療法がある場合は、可及的速やかな治療が求められている。しかしながら、これらの遺伝子パネル検査の臨床試験段階でマッチングができたのは 10 数%に過ぎないのが現状である。

HER2 の遺伝子増幅は、トラスツズマブが承認されている乳癌や胃癌以外にも、唾液腺がん⁶⁾、卵巣がん⁷⁾、肺腺がん⁸⁾や大腸がん⁹⁾などで認められ、その頻度は 2-40% と言われており、SCRUM-Japan、MASTER KEY プロジェクトおよび AMED の革新的がん医療実用化研究事業の中で抗 HER2 療法の医師主導臨床試験や臨床研究が行われている。

トラスツズマブのバイオシミラーは、2018年に相次いで承認され、実地医療に供されてきつつある。本臨床研究で用いるトラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg「〇×」及び同 150mg「〇×」（以下、「本剤」）は、数多くのバイオ医薬品の開発・製造の実績がある米国 AGN 社により、「先行バイオ医薬品」のバイオ後続品として開発された。本剤は、品質試験、非臨床試験において、先行バイオ医薬品と同等／同質の品質特性、生物活性を示した。また、これらの結果に加え、海外で行われた第Ⅰ相試験（日本人部分集団を含む）、海外で行われた第Ⅲ相試験の結果から、先行バイオ医薬品と同等性／同質性が確認された。このことから、本臨床研究に先行バイオ医薬品の代わりに本トラスツズマブ BS 製剤を用い、バイオシミラーであっても積極的に臨床データを作り、収集してゆくことは、今後のバイオ後続品の在り方を示す上でも重要な研究となり得ると考えている。

5. 使用する医薬品

5.1.1 医薬品の概要

研究薬名（一般名）	トラスツズマブ BS（トラスツズマブ後続 X）
製造元	〇×製薬株式会社
剤形	注射剤（バイアル）
成分・含量	1 バイアル中： ・トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 2〕 65mg ・トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 2〕 156 mg
貯法	2～8° C
効能・効果	・ HER2 過剰発現が確認された乳癌 ・ HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌
用法・用量	HER2 過剰発現が確認された乳癌には A 法及び B 法を使用する。 HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で B 法を使用する。 A 法： 通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 X〕として初回投与時には 4 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 2 mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。 B 法： 通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 X〕として初回投与時には 8 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6 mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。 なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。
副作用	詳細は「5.1.2 予測される副作用」「5.1.3 その他の副作用」参照
本研究での研究薬の入手方法	研究薬として、〇×製薬会社より提供する
保険適応の有無	無

5.1.2 予測される副作用

研究薬であるトラスツズマブ後続 X 最新の添付文書に記載されている重大な副作用及びその他の副作用を示す。また、研究実施中は常に最新の添付文書を使用して判断を行うこととする。

- 1) 心障害 (0.4%^{注1}) : 心不全 (症候 : 呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常 : S3 ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等)、心原性ショック、肺浮腫、心嚢液貯留、心筋症、心膜炎、不整脈、徐脈等
- 2) ショック (頻度不明^{注2})、アナフィラキシー (頻度不明^{注2}) : 低血圧、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、気管支痙攣、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等
- 3) 間質性肺炎・肺障害 (頻度不明^{注2}) : 間質性肺炎、肺線維症、肺炎 (アレルギー性肺炎等を含む)、急性呼吸促迫症候群等
- 4) 白血球減少 (頻度不明^{注2})、好中球減少 (頻度不明^{注2})、血小板減少 (頻度不明^{注2})、貧血 (頻度不明^{注2})
- 5) 肝不全 (頻度不明^{注2})、黄疸 (頻度不明^{注2})、肝炎 (頻度不明^{注2})、肝障害 (頻度不明^{注2})
- 6) 腎障害 (頻度不明^{注2}) : 腎不全、腎障害
- 7) 昏睡 (頻度不明^{注2})、脳血管障害 (頻度不明^{注2})、脳浮腫 (頻度不明^{注2})
- 8) 敗血症 (頻度不明^{注2}) : 敗血症
- 9) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明^{注2}) : 腫瘍崩壊症候群

注1) 副作用の頻度は、手術可能な HER2 陽性の乳癌患者における臨床試験に基づき算出した。

注2) 本剤の手術可能な HER2 陽性の乳癌患者における臨床試験では認められておらず、先行バイオ医薬品†の副作用情報であるため頻度不明とした。

5.1.2.1 主な副作用

海外で実施した第Ⅲ相臨床試験 (手術可能な HER2 陽性の乳癌患者における臨床試験) のうち本剤が投与された 535 例において、副作用が 124 例 (23.2%) に認められた。主な副作用は、好中球減少症 18 例 (3.4%)、白血球減少症 15 例 (2.8%)、貧血 13 例 (2.4%)、無力症 10 例 (1.9%)、関節痛 8 例 (1.5%) 等であった。

5.1.3 その他の副作用

研究薬の最新の添付文書に記載されているその他の副作用は以下に示す。

	副作用の頻度		
	1%以上 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
精神神経系	頭痛、ニューロパチー	浮動性めまい、味覚異常	運動失調、不全麻痺、しびれ (感)、錯感覚、不眠症、傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、思考異常、感覚鈍麻、振戦、嗜眠、回転性めまい

消化器		悪心、下痢、嘔吐、便秘、 上腹部痛、消化不良、口 内炎、胃炎、食欲不振	腸炎、腹痛、口内乾燥、 口腔内潰瘍形成、鼓腸、 嚥下障害
循環器		高血圧、起立性低血圧、 動悸、頻脈、ほてり	血管拡張、潮紅、熱感、 低血圧、リンパ浮腫
呼吸器		鼻乾燥、鼻出血、呼吸困 難、胸水	咳嗽、喘息、鼻潰瘍、鼻 部不快感、鼻漏、咽喉頭 疼痛、気管支炎、しゃっ くり
血液		リンパ球数減少	プロトロンビ減少、ヘ モグロビン減少
皮膚		皮膚乾燥、脱毛症、爪の 障害、紅斑、発疹、そう 痒症	皮膚炎、発汗、ざ瘡、蕁 麻疹、斑状丘疹状皮疹、 爪破損、皮膚亀裂、手 掌・足底発赤知覚不全 症候群、色素沈着障害
肝臓	ALT（GPT）増加	AST（GOT）増加	
腎臓			排尿困難、腎クレアチ ニン・クリアランス減 少、中毒性ネフロパシ ー
眼		視力障害	流涙増加、結膜炎
その他	関節痛、筋肉痛、無力症	発熱、筋痙縮、骨痛、筋 骨格痛、四肢痛、疲労、 悪寒、膀胱炎、尿路感 染、低カリウム血症、血 中アルカリホスファター ゼ増加、体重減少、高 クレアチニン血症、背 部痛、インフルエンザ 様疾患、上気道感染（鼻 炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、 副鼻腔炎等）	疼痛、胸痛、末梢性浮 腫、感染症、倦怠感、浮 腫、頸部痛、難聴、帯状 疱疹、乳房痛、蜂巣炎、 体重増加、冷感、粘膜乾 燥、霧視、筋骨格硬直、 胸部不快感、粘膜の炎 症、インフルエンザ、丹 毒、脱水、低ナトリウム 血症、口腔カンジダ症、 耳鳴、過敏症、低アルブ ミン血症

注 1) 副作用の頻度は、手術可能な HER2 陽性の乳癌患者における臨床試験に基づき算出した。

注 2) 本剤の手術可能な HER2 陽性の乳癌患者における臨床試験では認められておらず、先行バイオ医薬品†の副作用情報であるため頻度不明とした。

5.2 併用制限および禁止

以下の薬剤及び療法は、研究薬投与期間中、併用を必須もしくは制限とする。

5.2.1 併用制限薬剤

- (1) 抗生剤：発熱性好中球減少やその他の感染症を除き、抗生剤の予防的投与は原則として禁止する。
- (2) G-CSF：好中球減少に対する予防的 G-CSF 製剤の投与は禁止する。
- (3) 5HT3 拮抗剤、ステロイド：悪心・嘔吐の軽減を目的とした予防的な使用は可とする。
- (4) ステロイド：皮疹やアレルギー反応などに対する投与及び予防的投与は可とする。
- (5) オピオイド製剤（モルヒネ、フェンタニルパッチなど）：癌疼痛緩和に対する使用は可とする。
- (6) 合併症及び有害事象の対症療法を目的とした薬剤：使用は可とする。

【設定根拠】

- (1) (2) (3) (4) (6) 研究対象者の安全を確保するため
- (5) 有効性の評価に影響を及ぼさないと考えられるため

5.3 併用禁止

以下の薬剤及び療法は、研究薬投与期間中、併用を禁止する。

- (1) 研究薬以外の抗悪性腫瘍剤：化学療法、ホルモン療法、免疫療法、抗体療法
- (2) 抗悪性腫瘍療法：放射線療法、温熱療法、手術療法など
- (3) G-CSF（サイトカイン製剤）：予防的投与の場合

【設定根拠】

- (1) (2) 有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと考えられるため
- (3) 安全性の評価に影響を及ぼすと考えられるため

6. 研究対象者の選定方針

6.1 適格性規準

6.1.1 選択規準

以下の規準を全て満たす患者を対象とする。

- (1) 組織学的に確認された局所進行性又は転移性胆管がん、尿路上皮がん、子宮がん、卵巣がん又はその他固形がん（乳がん、胃がんを除く）を有する患者のうち、標準的な抗がん治療の効果が期待できないか、使用可能又は適応のある標準的な抗がん治療が存在しないと研究責任医師又は研究分担医師（以下、研究責任医師等という）により判断された患者。
- (2) 「FoundationOneCDx がんゲノムプロファイル」あるいは「OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム」によりゲノム検査が実施されており、HER2 増幅が検出されている患者。 注：検査に用いた検体の採取時期は問わない。
- (3) 測定可能又は評価可能な病変を有する患者（RECIST v1.1 の規準に基づく）。
- (4) 同意取得時点で 20 歳以上の患者。
- (5) ECOG PS が 0～2 の患者。
- (6) スクリーニング検査にて下記の基準を全て満たす患者。
 - (a) $Hb \geq 9.0 \text{ g/dL}$
 - (b) 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - (c) 血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$
 - (d) $T\text{-Bil} < 2.0 \text{ mg/dL}$
 - (e) AST（GOT）及び ALT（GPT）：実施医療機関の基準値上限（ULN）の 2.5 倍未満（肝転移が確認されている患者の場合、ULN の 5 倍未満）
 - (f) Cre（血清） $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- (7) 妊娠可能な女性もしくは妊娠可能な女性をパートナーに持つ患者の場合、治験薬投与開始から治験薬による治療完了の 28 週後まで、適切な避妊（ホルモン剤又はバリア法による受胎調節、もしくは禁欲）を行うことに同意可能な患者。
- (8) 本人より文書同意が得られた患者。

【設定根拠】

- (1) 臓器横断的に固形がん全般を対象とするが、探索的研究であることを考慮し、標準的な治療が期待できるあるいは使用可能な集団は除外し、また、本剤に対する有効性・安全性に対する知見のある癌腫を除外した。
- (2) HER2 の診断法を統一するため、選択規準 (1) で設定した集団に対して通常診療下で実施することが可能かつ活用が想定される当該診断法に設定した。
- (3) 有効性の評価に影響を及ぼすと考えられるため設定した。
- (4) 個人の同意が成立する年齢及び能力を考慮して設定した。
- (5) 外来治療を考慮し、通院可能な範囲として設定した。
- (6) 安全性を考慮し設定した。
- (7) 安全性を考慮し設定した。
- (8) 倫理的配慮の観点から設定した。

6.1.2 除外規準

以下のうち一つでも該当する患者は、対象として除外する。

- (1) 本研究登録前 4 週間以内に完了した前治療による毒性（末梢性ニューロパチーは CTCAE Grade3 以上、それ以外の毒性は Grade2 以上）が持続している患者。
- (2) 同じ悪性腫瘍に対し、トラスツズマブによる治療歴がある患者。
- (3) 腫瘍にみられるゲノム変異が、トラスツズマブに対する抵抗性変異として既知である患者。
- (4) 本研究登録前 4 週以内に研究以外の他の抗がん治療（細胞傷害性薬剤、生物学的製剤、放射線治療（局所の場合、本研究登録前 2 週以内とする）、又はホルモン補充療法以外のホルモン治療）を受けた患者。ただし、本研究登録の 4 週以上前に開始された支持療法としての酢酸メゲストロール、ビスホスホネート製剤等や、前立腺がんに対して内科的去勢目的で施行されている治療はこの限りではない。
- (5) 原発性脳腫瘍を有する患者。
- (6) 脳転移の進行又は脳転移による臨床症状がみられる患者。
脳転移に対する治療歴がある患者でも、本治験登録前 3 ヶ月（12 週）以内に痙攣又は臨床的に重要な神経学的状態の変化を呈さなかった場合には、適格とする。脳転移に対する治療歴がある患者は、臨床状態が治療完了後 1 ヶ月（4 週）以上安定しており、なおかつ研究組入れ前 1 ヶ月（4 週）以内にステロイドを投与されていないことを組入れの条件とする。
- (7) 重篤な心疾患（コントロール不良又は症候性の狭心症、コントロール不良な心房性又は心室性不整脈、症候性うっ血性心不全など）を合併している患者。
- (8) 左室駆出率（LVEF）が 50%未満である患者。
- (9) 本研究登録前 4 ヶ月（16 週）以内に脳卒中（一過性脳虚血発作 [TIA] を含む）又は急性心筋梗塞を発症した患者。
- (10) 本研究登録前 4 週以内に急性胃腸出血がみられた患者。
- (11) 本研究登録前 4 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者。

-
- (12) その他の臨床的に重要な医学的状态にあり、本研究への参加が望ましくない、又は本研究の要件遵守が難しいと主治医により判断される患者（感染の持続又は活動性感染、重大かつコントロール不良な高血圧、重度の精神疾患のほか、抗がん治療又は手術の実施が想定又は計画されている場合など）。
- (13) 妊娠している可能性がある患者、妊婦又は授乳婦。
- (14) その他研究責任医師等が対象として不適当と判断した患者。

【設定根拠】

- (1) 安全性を考慮し設定した。
- (2) 有効性の評価に影響を及ぼすと考えられるため設定した。
- (3) 有効性が期待できない患者を選択することは倫理的に問題があると考えられるため設定した。
- (4) 有効性の評価への影響を考慮し設定した。
- (5) (6) 有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと考えられるため設定した。
- (7) ～ (13) 安全性を考慮し設定した。
- (14) 研究責任（分担）医師が、他の全般的要因も考慮して判断するため設定した。

6.2 目標症例数

41 例

【設定根拠】

研究薬の先行バイオ医薬品の海外第Ⅱ相多施設共同ランダム化盲検比較試験にて、HER2陽性転移性乳癌患者に対してトラスツズマブ単独療法を一次療法として行い、114人中、30例に抗腫瘍効果が確認され、奏効率26%という結果を得た。本研究では、HER2遺伝子増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者に対する治療法であるため、奏効率は20%程度であり、5%を超えれば抗腫瘍効果があると判断できると考えた。また、対象とする患者の特性から、研究薬が無効の場合には直ちに本研究の中止を考慮すべきであるため、Simonの2段階デザイン（Optimal法）を採用して症例数設計を行うこととした。これらの条件の下で、第1段階では21例、第2段階では41例が必要であると判断した。

<症例数算出の想定条件>

- ・期待奏効率：20%
- ・閾値奏効率：5%
- ・検出率：90%
- ・有意水準：片側5%

7. 研究の方法及び期間

7.1 研究のデザイン

非盲検、単群、多施設共同介入研究

【設定根拠】

単群：標準的な治療法がない進行性固形がんに対する治療効果を確認するため、対照薬が存在しない。また、倫理的な観点から治療効果が見込めないプラセボを使用することは適切ではないと考えた。

非盲検：単群のため、非盲検とした。

多施設共同介入研究：例数確保のため多施設を対象として実施することとした。

7.2 研究の方法

7.2.1 研究実施期間

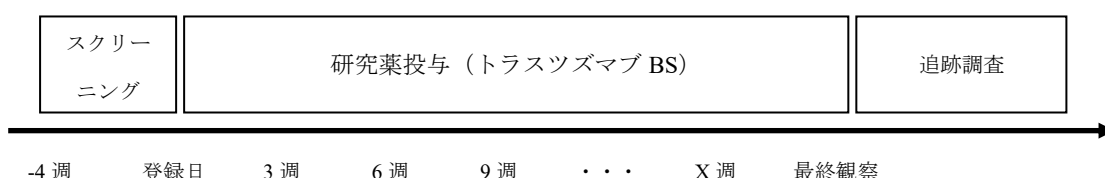
研究全体の実施予定期間：jRCT 登録～2023 年 3 月 31 日

登録予定期間：jRCT 登録～2022 年 3 月 31 日

7.2.2 研究対象者の研究参加予定期間

研究参加期間は、同意取得日から最終観察日までとする。最終観察日は研究に関連した最終電話連絡又は最終来院とする。研究を中止した場合は、「19 項 中止と終了」に従う。

対象：HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない固形がん患者



7.2.3 研究対象候補者の選出

研究責任（分担）医師は、患者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、他の試験（試験、臨床研究等）への参加の有無等を考慮し、研究の対象とすることの適否を慎重に検討する。

7.2.4 説明と同意

研究責任（分担）医師は、「説明文書」を用いて本研究の対象候補の患者に対して本研究の説明を行い、「同意文書」を用いて調査に対する自由意思による同意を患者本人から取得する。なお、補助的に研究協力者が「説明文書」を用いて本研究の対象候補の患者に対して本研究の説明を行うことも可とする。

7.2.5 適格性確認

研究責任（分担）医師は、規定のスクリーニング検査を実施し、選択基準及び除外基準に基づき、研究対象者の適格性を確認する。なお、研究に従事する者は、文書同意を取得した研究対象者について研究対象者スクリーニング名簿等に記載する。

7.2.6 症例登録

研究に従事する者は、患者の適格性を確認後に、固有の番号（研究対象者識別コード）を割り当てる。EDC システムに登録をもって登録完了とする。

7.2.7 盲検化・割付方法

本治験は非盲検試験である。単群であり無作為化は行わない。

7.2.8 登録期間及び研究参加期間の終了後の対応

登録期間及び研究参加期間が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療を提供する。

7.2.9 研究薬の投与方法

研究薬であるトラスツズマブ BS（後続 X）の添付文書を参考に、投与を行う。

トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続 X] は、初回投与時には 8 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6 mg/kg として必要量を算出し、生理食塩液 250mL に溶解（または希釈して）90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。体重は整数値として投与量を算出する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

また、投与スケジュールの変更があった場合は、以下の方法に従うものとする。

- ・ 投与予定日より 1 週間以内の遅れで投与する際は、6mg/kg を投与する。
- ・ 投与予定日より 1 週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量（8mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降は 6mg/kg を 3 週間間隔で投与する。

7.3 科学的合理性の根拠

今回の研究対象は標準的な治療法がない進行性固形がんであり対照薬が存在しない。また倫理的な観点から治療効果が見込めないプラセボを使用することは適切ではないため、単群・非盲検の研究デザインとした。

また、研究対象は標準的な治療法がない進行性固形がんであり、かつ HER2 の遺伝子増幅を認めることとしている。例数確保のためには単施設での実施は現実的に困難であり、多施設を対象として実施することは妥当と考える。

8. 研究薬の入手・保管・廃棄方法

8.1.1 入手方法

研究薬は、○×製薬株式会社より無償提供を受ける。

8.1.2 包装及び表示

(1) 包装形態・ラベル表示

研究薬は本邦において既に承認されている。製造販売元である○×製薬株式会社が流通している XXX® 点滴静注射用製剤を研究用に、各実施医療機関に無償提供する。

XXX® 点滴静注射用製剤は 60mg 用および 150mg 用バイアルの 2 規格である。以下の図 8-1 の本邦で流通しているものに、図 8-2 のラベルシールを貼付して使用する。

(2) ラベル表示

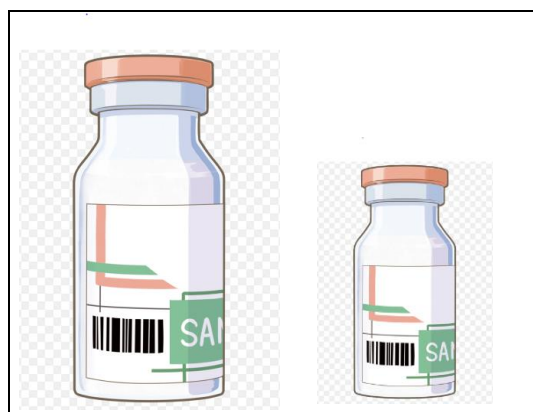


図 8-1

研究用
一般名： トラスツズマブ後続 X
製造者： ○×製薬株式会社
貯法： 2-8℃保存
使用期限： 20XX/XX
製造番号： XXXXXX

図 8-2

8.1.3 保管及び管理

○×製薬から実施医療機関に提供された研究薬は、研究薬管理者が管理する。管理の手順については「研究薬管理手順書」に従う。

8.1.4 廃棄及び返却

研究実施期間中に研究薬の破損や汚染、その他の不備等により研究薬を使用しない場合、もしくは、研究薬投与期間の終了後は、研究薬管理表に廃棄するバイアル数、製造番号、使

用期限、廃棄の理由、廃棄後の在庫数と共に記録する。廃棄の際は、各実施医療機関の規定に従って、医療用廃棄物として廃棄する。

9. 研究対象者への説明と同意の取得

9.1 説明文書及び同意文書の作成

研究責任医師は説明文書・同意文書を作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。また、必要な場合には速やかに説明文書・同意文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

9.2 説明事項

説明文書・同意文書には、少なくとも以下の事項を含むものとする。

- (1) 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- (2) 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）
- (3) 特定臨床研究の対象者として選定された理由
- (4) 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
- (5) 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
- (6) 同意の撤回に関する事項
- (7) 特定臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- (8) 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- (9) 特定臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「特定臨床研究の対象者等」という。）の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- (10) 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- (11) 試料等の保管及び廃棄の方法
- (12) 特定臨床研究に対する臨床研究法第二十一条第一項各号に規定する関与に関する状況
- (13) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- (14) 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- (15) 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
- (16) 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- (17) 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
- (18) その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

9.3 研究対象者に同意を得る方法

研究責任（分担）医師は、認定臨床研究審査委員会の許可を得た説明文書を用いて研究対象者本人にわかりやすく説明し、研究参加について自由意思による同意を文書で得る。同意

を得る際には、研究対象者に研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を与え、質問に十分に答える。研究参加への同意には、本研究に関するモニタリング、監査、認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査の際に研究対象者の医療記録が直接閲覧されることへの同意も含むことを説明する。

説明した研究責任（分担）医師及び同意した研究対象者は、同意文書に署名し、各自日付を記入する。研究協力者が、研究対象者に補足的な説明を行った場合、当該研究協力者も同意文書に署名し、日付を記入する。

同意取得後、研究責任（分担）医師は同意文書の原本を保管し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究に従事する者は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

9.4 代諾者から同意を受ける場合

本研究では該当しない。

9.5 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究責任医師は、研究対象者及びその関係者からの本研究に係る相談窓口を設置し、連絡方法を説明文書に記載する。

研究に従事する者は、研究対象者及びその関係者から受けた全ての質問に対し、速やかに回答し詳細を説明する。（ただし、研究対象者及びその関係者の人権、もしくは研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、認定臨床研究審査委員会の意見を受けて実施医療機関の管理者が許可したものについては、この限りでない。）

9.6 研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合

研究責任（分担）医師は、研究実施期間中に研究薬の添付文書改訂などにより研究対象者の研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合、当該情報を速やかに研究対象者に説明し、研究に継続して参加するか否かについて研究対象者の意思を確認する。また研究責任（分担）医師は、確認した研究対象者の意思の内容とともに、説明日、説明者、説明内容及び意思を確認した日を診療録などの文書に記録する。また、必要に応じて研究責任医師は説明文書及び同意文書を改訂し、研究代表医師に提出するとともに実施医療機関の管理者に報告し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。すでに研究に参加している研究対象者がいる場合、改訂された説明文書及び同意文書を用いて、同様の手順にて研究継続への文書による同意を取得し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究責任（分担）医師は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

9.7 同意撤回時の対応

研究責任（分担）医師は、研究対象者からの研究参加の同意撤回があった場合、研究対象者と相談し、同意撤回に係る理由を確認するとともに、同意撤回後に規定する診察、検査などについて説明する。その後、研究対象者の同意撤回を可能な限り文書により取得する。

同意撤回があった研究対象者のデータについては、データの利用について研究対象者から許可が得られなかった場合は全て解析対象から除外する。

9.8 説明文書・同意文書の改訂

- (1) 研究対象者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は速やかに当該情報に基づき説明文書・同意文書を改訂し、研究審査委員会の承認を得る。また、研究責任（分担）医師は、すでに研究に参加している研究対象者に対して、当該情報を速やかに伝え、研究への参加継続について、研究対象者の意思を確認する。
- (2) 説明文書・同意文書を改訂後、研究責任（分担）医師は速やかに研究実施期間中の研究対象者に対して改訂した説明文書・同意文書を用いて改めて説明し、研究への参加の継続について研究対象者からの自由意思による同意を文書により得なければならない。

10. 評価項目

以下の項目について観察・検査を行う。なお、解析の方法並びに実施時期は「13 項 統計学的事項」を参照。

10.1 主要評価項目

【観察・検査項目】

- 奏効率（ORR）：有効性解析対象症例における、奏効例（CR または PR）の割合

【観察・検査時期】

- 各項目について、本研究のスケジュールに従って評価し、結果を記録する。

【設定根拠】

臨床の有用性を評価する一般的な方法として設定した。

10.2 副次評価項目

【観察・検査項目】

- 奏効期間（DOR）：最初に奏効が得られた日を起点として疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間と定義する。
- 無増悪生存期間（PFS）：登録日から疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間と定義する。
- 生存期間（OS）：登録日からあらゆる原因による死亡までの期間と定義する。

【観察・検査時期】

- 各項目について、本研究のスケジュールに従って評価し、結果を記録する。

【設定根拠】

(1)～(3) 臨床的有用性を評価する一般的な方法として設定した。

10.3 安全性評価項目

【観察・検査項目】

- 研究責任（分担）医師は、研究薬投与後に確認された有害事象を評価する。
- 当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度（軽度、中等度、高度）、転帰、本研究との因果関係（関連あり、関連なし）及び経過を EDC システムに入力する。

【観察・検査時期】

- 投与開始後から研究終了または中止時まで
※発現した有害事象は、症状の消失、あるいは研究薬投与前の状態に回復するまで追跡調査する。追跡調査を不必要と判断し追跡調査を打切った場合、又は何らかの理由で追跡調査が実施できなかった場合は、その理由を症例報告書に記入する。

【設定根拠】

安全性を評価する一般的な方法として設定した

11.有害事象・疾病等

11.1 定義

11.1.1 有害事象

有害事象とは、本研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。

原則として、有害事象の評価は（有害事象共通用語規準 CTCAE v5.0）を用いて、有害事象の項目を挙げ、Grade を判定する。

本臨床研究では、研究対象者の症状が CTCAE v5.0 における Grade が 1 段階以上悪化した場合を有害事象と判定する。臨床検査値の異常も同様に判定する。研究薬投与前より発現していた合併症についても、Grade が 1 段階以上悪化した場合に有害事象として判定する。

なお、今まで実施されたがん領域の臨床研究・試験は、CTCAE に基づく AE 評価を行っているため、過去のデータとの比較が可能となるよう、本臨床研究でも CTCAE に基づく AE 評価を実施する。

11.1.2 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

11.1.3 重篤な有害事象・疾病等

下記のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象・疾病等として取り扱う。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 子孫に先天異常を来すもの

11.1.4 予測できない重篤な有害事象・疾病等

重篤な有害事象・疾病等のうち、研究計画書、インフォームド・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものとする。

11.2 研究との因果関係の判断方法

全ての有害事象と研究との因果関係を、研究代表医師、研究責任（分担）医師が判断する。判断には介入治療開始との時間的關係だけでなく、基礎疾患の経過、合併症、併用薬、

研究手順、事故及びその他の外的因子などに起因することも考慮して判断する。因果関係は以下の基準に従って判断し、記録する。

- (1) 因果関係あり又は否定できない：当該臨床研究又は介入治療によって発現することが既知・未知に関わらず、以下に従って判断する。
 - ・ 研究又は介入治療に起因することが合理的である、または合理的な可能性がある
 - ・ 研究との間に時間的關係がある
 - ・ 他の原因が示せず、研究との因果關係が否定できない
- (2) 因果關係無し：次の基準に従って判断する。
 - ・ 研究又は介入治療に起因することが合理的でない
 - ・ 時間的關係が示せない
 - ・ その他の原因が示せる

11.3 予測性の判断方法

有害事象の予測性は、添付文書及びインタビューフォームに基づいて判断する。

11.4 有害事象の記録

研究責任（分担）医師は、有害事象が発現した場合、研究対象者に対して速やかに適切な処置を行う。また、当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度（軽度、中等度、高度）、転帰、本研究との因果關係（関連あり、関連なし）及び経過を記録する。

11.5 疾病等の報告

研究責任医師は、表 11-1 に該当する重篤な疾病等が発生した場合、当該機関の医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師に通知する。研究代表医師は、研究責任（分担）医師らの協力を得て報告書を作成し、全ての研究責任医師に情報共有し、必要に応じて注意喚起等の対応を行う。各研究責任医師は、情報共有された疾病等の発生について、それぞれの実施医療機関の管理者に報告するとともに、必要に応じて対応策を講じる。

研究代表医師は、疾病等の重篤性及び予測性に応じて、報告期限までに、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣に報告する。

また、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（表 11-1 の報告対象の疾病等を除いたもの）については、認定臨床研究審査委員会の定期報告時に報告する。

疾病等の重篤の分類	予測性	委員会 報告期限	厚生大臣 報告期限
1. 死亡	できない	7 日	7 日
2. 死亡につながるおそれ	できる	15 日	—
1. 治療のための入院又は入院期間の延長	できない	15 日	15 日
2. 障害	できる	—	—
3. 障害につながるおそれ			
4. 1～3 ならびに死亡・死亡につながるおそれに準じて重篤			
5. 後世代における先天性の疾病等または異常			

表 11-1 重篤な疾病等の報告期限

認定臨床研究審査委員会への報告は、統一書式の使用等の規定の方法を行う。

厚生労働大臣への報告は、所定の方法により、医薬品医療機器総合機構に送付する。〔臨床研究法に基づく疾病等報告（<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/clinical-trial-act/0002.html>）〕

11.6 有害事象発現時の研究対象者の観察

研究責任（分担）医師は、研究薬投与開始後、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた場合は最善の処置・治療を行う。有害事象等の発現のため、研究の継続が困難と判断した場合は、研究を中止しその後の経過を観察する。なお、研究終了・中止時に研究薬との因果関係が否定できない有害事象が未回復の場合は、消失またはベースラインの状態に回復するまで可能な限り観察を継続する。ただし、研究責任（分担）医師が本研究の影響は消失しており、研究対象者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

12. 観察及び検査項目

本研究における調査、観察及び評価項目並びに来院スケジュールは以下の通りとする。

1 コースから研究薬最終投与日までを研究薬投与期間と定義する。また、各規定日の許容範囲は、基準来院日（各サイクル開始日）の前後1週間とする。研究を中止する際には、可能な限り中止時に規定されている調査、観察及び検査を実施する。なお、1 コースの測定に関しては、登録前4週間以内に測定した検査値がある場合は、その直近の検査値を用いてもよい。調査・観察・検査及び投与スケジュールは研究スケジュールを参照する。調査結果は原資料に記録するとともに、EDC システムに入力する。

12.1 研究対象者背景

【観察・検査項目】

(1) 同意取得

文書による同意取得日

(2) 研究対象者情報

症例番号、登録日、研究対象者識別コード、生年月日、身長、体重、性別、人種、規定の投与量、既往歴（同意取得前5年間）、合併症

(3) 対象患者の背景

初発診断日、病名、（初診時および現在の）病理組織学的分類、（初診時および現在の）臨床病期、遺伝子検査の有無（有の場合、検査日と結果）

(4) 対象患者の治療歴

手術療法（術式、手術日）、放射線療法（照射部位、最終照射日）、化学療法（薬剤名、投与開始日・最終投与日、使用目的）、その他の治療（薬剤名・療法名、治療終了日）、生検実施の有無（有の場合、実施日）治療効果

【観察・検査時期】

- 登録時

12.2 研究薬投与状況

【観察・検査項目】

- 投与開始日、投与終了日、1日投与量、用量変更理由

【観察・検査時期】

- 1コース以降の各投与時

12.3 血圧・脈拍数・呼吸数・体温等バイタルサイン

以下の項目について観察・検査を行う。

(1) 自他覚所見

【観察・検査項目】

- ・ 研究対象者の症状に応じて、研究責任（分担）医師の判断に従い、他の臨床検査、観察を実施

【観察・検査時期】

登録前 14 日以内、投与期間中

(2) バイタルサイン、PS

【観察・検査項目】

- ・ 身長、体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重、PS

【観察・検査時期】

- ・ 身長、体重：登録時は必須。その他の Visit については、他の観察・検査によって異常が示唆される場合に実施する。
- ・ 体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数：他の観察・検査によって異常が示唆される場合に実施する。
- ・ PS：登録時および中止時は必須。その他の Visit については、他の観察・検査によって異常が示唆される場合に実施する。

【設定根拠】

研究薬の投与が安全に実施できているかを確認するとともに、研究薬の安全性を評価するために設定した。

12.4 臨床検査

以下の項目について観察・検査を行う。

(1) 血液学検査

【観察・検査項目】

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画%（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）

【観察・検査時期】

登録前 14 日以内、投与期間中の各 Visit、投与中止時

(2) 血液生化学検査

【観察・検査項目】

総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、LDH、アルカリホスファターゼ（ALP）、 γ -GTP、クレアチンキナーゼ（CK）、総コレステロール、トリグリセリド、グルコース、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）、CRP

【観察・検査時期】

登録前 14 日以内、投与期間中の各 Visit、投与中止時

(3) 妊娠検査

（閉経前もしくは最終月経後 12 か月未満の女性を対象とする。なお、子宮摘出術や卵

単摘出術等の永久的な避妊術を受けている場合は検査不要とする。)

【観察・検査時期】

- ・ 登録前 14 日以内、投与中止時

(4) 血清検査

【観察・検査項目】

HBV 検査 (HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA 定量)

HCV 検査 (HCV 抗原、HCV 抗体)

HIV 検査

【観察・検査時期】

登録前 14 日以内

※HBV-DNA 定量

(登録以前の HBs 抗体検査が陽性の場合、研究薬投与開始日から 4 週毎に検査)

(5) 心電図検査 (安静時 12 誘導)

【観察・検査項目】

- ・ 心拍数、PQ (PR)、QRS、QT、QTcB、QTcF、異常所見の有無、所見内容、検査日、検査時刻

【観察・検査時期】

登録前 28 日以内、投与期間中 (他の検査などによって異常が認められる場合)

(6) 心機能検査

【観察・検査項目】

- ・ 心エコーあるいは MUGA スキャン
- ・ 左室駆出率 (LVEF) の変動を含め、被験者の状態を十分に観察する

【観察・検査時期】

登録前 14 日以内、投与期間中は 6 ヶ月毎 (心症状の発現状況・重篤度などに応じて適宜、心機能検査を行うこと)、投与中止時

【設定根拠】

研究薬の投与が安全に実施できているかを確認するとともに、研究薬の安全性を評価するために設定した。

12.5 その他特殊評価

(1) 病変の測定

【観察・検査項目】

CT、MRI、X-P などの画像検査、病変部位と大きさ (RECISTv1.1 ガイドラインにおける標的病変・非標的病変)、腫瘍縮小効果 (診断日、診断方法、腫瘍径、総合効果、最良総合効果)

【観察・検査時期】

投与前 28 日以内、投与時、投与期間中、投与中止時

※RECIST ガイドラインによる腫瘍縮小効果判定の対象かどうかに関わらず、全ての研究対象者に対して原疾患の増悪（新病変の出現を含む）を認める、あるいは次治療開始の早い方まで画像検査を行う。

【RECISTv1.1ガイドラインによる測定可能病変】

RECISTv1.1（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）ガイドラインに従い、以下のいずれかに該当する病変を「測定可能病変」とする。なお、脾原発巣も研究責任（分担）医師が測定可能であると判断した場合は、測定可能病変として扱う。

- ① CT（ヘリカルCTを含む）又はMRIで、スライス厚の2倍以上の長径をもつ病変（例：スライス厚5mm の場合は長径10mm以上の病変）。ただし、長径10mm未満の小病変は、スライス厚に関わらず測定可能病変とはしない。
- ② 胸部単純X-Pにおいて、最大径20mm以上かつ周囲が肺野で囲まれている病変（縦隔や胸壁に接していない）。
- ③ 5 mm 以下のスライス厚のCT にて短径15 mm 以上のリンパ節病変
- ④ 定規を写し込んだカラー写真撮影ができる最大径20mm以上の表在性病変（皮膚転移など）。

12.6 試料の採取及び測定

本研究に参加する研究対象者から採取される血液及び尿は表 12-1 のとおりである。ただし、院内検査については医療機関により採取量が異なることがある。

表 12-1 採血量

検査項目	採血量
血液学的検査	約 5.0mL
血液生化学検査	約 2.0mL
B 型および C 型肝炎ウイルス検査	約 5.0mL
HIV 検査	約 3.0mL

12.7 中止時（最終観察時）

研究薬投与中止時は、以下の項目を検査、観察、調査する。なお、中止時に行う検査、観察、調査項目については、「19.1 研究対象者の参加中止」の通り、全て実施する必要はなく、研究対象者の意思を確認のうえ実施する。

- 血液学的検査（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画%（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）
- 血液生化学的検査（総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、LDH、アル

カリホスファターゼ (ALP)、 γ -GTP、クレアチンキナーゼ (CK)、総コレステロール、トリグリセリド、グルコース、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、血清クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN)、CRP)

- 妊娠検査
- 心機能検査 (心エコーあるいは MUGA スキャン)
- 有害事象

研究薬投与中止後は、研究薬との因果関係の有無に関わらず、研究薬最終投与日の2週間後まで観察、調査する。有害事象が継続している研究対象者は、研究薬最終投与日の3週目以降も可能な限り有害事象が回復するまで追跡観察、調査する。

有害事象のうち研究薬との因果関係がある「副作用」は、研究薬最終投与2週目以降に出現した場合でも可能な限り観察、調査する。ただし、原疾患の悪化や合併症の悪化などにより症状が慢性化している場合、転院や後治療の開始などで観察が困難な場合は、この限りではない。

- 病変の測定

RECISTv1.1 ガイドラインによる腫瘍縮小効果判定の対象かどうかに関わらず、全ての研究対象者に対して原疾患の増悪（新病変の出現を含む）が判定されるまで画像検査を行う。

- PS

12.8 追跡期間中の検査、観察、調査項目

追跡期間中は、以下の項目を追跡、調査する。なお、原疾患の転帰に関する追跡期間は、研究対象者の最終登録から1年とする。

- 転帰
- 後治療の有無と内容

13.統計学的事項

統計解析の詳細については、研究全体で初回の研究対象者の登録までに別途作成する「統計解析計画書」に記載する。

13.1 研究対象者の取扱い

13.1.1 研究対象者の定義

研究対象者の分類は、データベース固定前までに以下の基準に従い決定する。なお、必要に応じて医学専門家と協議の上で決定する。

- (1) 登録例
選択基準及び除外基準を確認し登録をした研究対象者
- (2) 未投与例
登録後に研究薬が1回も投与されなかった研究対象者
- (3) 不適格例
登録後に主要な登録基準（選択基準、除外基準）の違反が判明した研究対象者
- (4) 重大な研究実施計画書逸脱例
誤投与、併用療法違反等、研究開始後に研究実施計画書からの重大な逸脱が生じ、主要評価項目の結果に重大な影響を与え得る研究対象者
- (5) 中止例
研究実施計画書で計画されている最終の観察を満了する前に研究を中止した研究対象者

13.1.2 解析対象集団の定義

- (1) Intent to Treat Population（以下、ITT）の原則に基づく研究対象者集団
登録例の研究対象者集団
- (2) 有効性の最大解析対象集団（以下、FAS：Full Analysis Set）
登録例のうち不適格例、未投与例、有効性評価項目について研究薬投与開始後のデータがない症例を除いた研究対象者集団
- (3) 研究実施計画に適合した対象集団（以下、PPS：Per Protocol Set）
FAS から研究実施計画書逸脱例を除いた研究対象者集団
- (4) 安全性評価対象集団（以下、SP：Safety Population）
登録例から未投与例を除いた研究対象者集団

13.2 データベース及び症例の固定

データベース及び症例の固定は、症例検討会にて協議の上で行い、その記録を作成する。

13.3 解析方法

有効性の解析は ITT、FAS 及び PPS に対して実施し、ITT における解析を主とする。安全性の解析は SP に対して実施する。

(1) 研究対象者背景

連続データは評価項目ごとに要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、25 パーセンタイル、中央値、75 パーセンタイル、最大値）を算出する。カテゴリカルデータは、評価項目、区分ごとに例数及び解析対象集団に対する割合を算出する。

(2) 有効性評価：主要評価

・奏効率（ORR）

C3 時点における奏効率および両側 95%信頼区間を算出する。欠損は非奏効として扱う。

(3) 有効性評価：主たる副次評価

・奏効期間（DOR）

測定可能病変を有する研究対象者に対し、奏効期間を算出する。

・無増悪生存期間（PFS）

累積無増悪生存割合、50%無増悪生存期間、年次無増悪生存割合の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行う。50%無増悪生存期間の両側 95%信頼区間を Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出する。さらに、Greenwood の公式を用いて累積無増悪生存割合などの両側 95%信頼区間を求める。

・生存期間（OS）

累積生存割合、50%生存期間、年次生存割合の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行う。50%生存期間の両側 95%信頼区間を Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出する。さらに、Greenwood の公式を用いて累積生存割合等の両側 95%信頼区間を求める。

(4) 有効性評価：サブグループ解析

病理組織学的分類別に主要評価項目の集計を行う。

(5) 安全性評価

安全性評価は SP に対して実施する。

本臨床研究では、研究対象者の症状が CTCAE v5.0 における Grade が 1 段階以上悪化した場合を有害事象と判定する。臨床検査値の異常も同様に判定する。研究薬投与前より発現していた合併症についても、Grade が 1 段階以上悪化した場合に有害事象として判定する。

研究薬の初回投与後に新たに発現した有害事象、又は、初回投与前から発現し、初回投与後に悪化した有害事象を TEAE（Treatment-emergent adverse event）とする。

有害事象の読み替えには、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用い、器官分類には MedDRA の system organ class（SOC: 器官別大分類）を、有害事象名には preferred

term (PT: 基本語) を用いる。

下記の初回投与以降の事象について発生症例数と発生割合を集計する。

- 1) 有害事象
- 2) 重篤な有害事象
- 3) 因果関係の否定できない有害事象
- 4) 因果関係の否定できない重篤な有害事象
- 5) 死亡に至った有害事象

13.4 中間解析

中間解析は、C3 時点の病変が測定された研究対象者、及び脱落した研究対象者が 21 例になった時点で行う。Simon の 2 段階デザイン (Optimal 法) に基づき、第 1 段階で 21 例中の奏効例数が 1 例以下のとき、本研究を無効中止とする。

13.5 統計解析計画の変更

統計解析計画書において、研究計画書に記載された計画を変更する場合、その変更理由、変更が研究結果や全体に及ぼす影響、その影響の倫理的及び科学的妥当性について、研究代表医師及び、研究責任医師で慎重に検討を行う。検討の結果、変更が妥当であると判断された場合、主要評価項目及びその解析に関するあらゆる主要な変更及び変更の概要について、研究計画書に明記し、改訂を行う。統計解析計画書には、当該変更の妥当性に関する検討の方法・内容・結果に関して記録する。

変更後の統計解析計画書及び改訂後の研究計画書は、認定臨床研究審査委員会の審査を受け、意見を聴いてから変更に至る。変更に関する詳細は、総括報告書においても説明する。

14. 試料・記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項

14.1 データの収集

本研究では EDC システムを用いて、本研究に必要な事項を記録する。研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、症例報告書及びその他のすべての報告書のデータが正確かつ完全であり、以下の要件を満たしていることを保証する。

- (1) Attributable：帰属（責任）の所在が明確である
- (2) Legible：判読・理解できる
- (3) Contemporaneous：同時である
- (4) Original：原本である
- (5) Accurate：正確である

14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理

研究代表医師は、記入手順及び記入上の注意事項等を説明した「症例報告書記入の手引き」を作成する。症例報告書を作成する者は、その「症例報告書記入の手引き」に従い EDC システムに入力を行う。（以下、症例報告書作成：EDC システムの入力）

研究責任（分担）医師または研究協力者は、本研究に登録された全ての研究対象者を対象として、研究完了まで研究の進捗にあわせて随時 EDC システムの入力を行う。

なお、EDC システムの入力時には、研究対象者の個人情報とは関係のない番号（研究対象者識別コード）を割り振り、データと個人が特定できるように対応表を作成するが、その対応表は提供せず実施医療機関で保管し、研究対象者が特定可能となるような情報を含まないこととする。

14.3 記録の保管

研究責任医師は、本研究が終了した日から 5 年間、本研究に関する記録を以下の書類とともに保管する。

- (1) 研究対象者識別コードリスト、研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明及びその同意に係る文書、総括報告書その他の臨床研究法、施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書又はその写し
- (2) 認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
- (3) モニタリング及び監査に関する文書
- (4) 原資料等
- (5) 本研究の実施に係る契約書（法第 32 条の規定により締結した契約に係るものを除く。）
- (6) 本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書及び作成又は入手した記録
- (7) その他、本研究を実施するために必要な文書

14.4 記録の保管期間・場所

研究責任医師及び研究分担者は、「14.3 項 記録の保管」に規定する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年間、実施医療機関内の鍵付き保管庫にて適切に保管する。

当該資料を外部業者等に委託し保管する場合は、必要時に随時資料が確認できるよう、また、規定の保管期間中は適切な条件下にて管理されるよう、契約書等にて取り決めを行うこととする。

14.5 試料・記録の廃棄方法

本研究に係る試料・情報等を廃棄する場合は個人情報の取扱いに十分注意する。血液検体などの試料は、必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄し、長期間の保管は行わない。紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄する。電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

14.6 他機関への試料・記録の提供

本研究では該当なし。

14.7 記録、試料の授受に関する記録

本研究では該当なし。

15. 品質管理及び品質保証に関する事項

研究代表医師は、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証するためにモニタリング及び監査を実施する。研究代表医師は、モニタリング及び監査に係る業務を業務受託機関に委託する。

研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング及び監査に協力する。

15.1 原資料

本研究における原資料は、診療録、検査記録、同意書、薬剤処方に関する記録、その他本研究に付随する記録類等とする。

原資料中に該当する記載がなく、症例報告書に研究に従事する者により直接記載されている場合は、症例報告書の記載内容を原データとみなす。

15.2 原資料等の直接閲覧

研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、本研究に関するモニタリング及び監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、その際には本研究に関する原資料等の全ての資料を閲覧に供することを保証する。

15.3 データマネジメント

本研究のデータクリーニングからデータ固定までの一連の手順並びに品質管理の手法は、別途作成する「データマネジメント手順書／計画書」の定めに従い実施する。

15.4 モニタリング

本研究のモニタリングは、業務受託機関へモニタリング業務を委託し、別途定める「モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。また、研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング担当者の求めに応じ、研究対象者のすべての研究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、本研究が臨床研究法、関連通知及び本研究計画書を遵守して実施されていることを確認する。

15.5 監査

監査担当者は、モニタリングとは独立して書面及び実地に調査を行い、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証する。

研究責任医師及び実施医療機関は、監査担当者の求めに応じ研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

監査の実施体制及び実施手順については、別途「監査手順書」に定める。

16.倫理

16.1 法令・指針の遵守

本研究は、製薬企業からの資金の提供を受けて行われる臨床研究かつ、国内で適応外の医薬品を用いて行われる臨床研究のため、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）における特定臨床研究に該当する。そのため、努力義務として臨床研究法を遵守し、また、ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、関連通知並びに本研究計画書を遵守して実施する。

研究計画書と実施計画を含む、法で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議と承認を受ける。その後、各実施医療機関の研究責任医師がそれぞれの実施医療機関の管理者の許可を得て、jRCT への登録を完了してから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様の手順を踏んでから変更事項を施行する。各研究責任医師は、自己の実施医療機関において、自身を含む全ての研究関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究実施期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

16.2 研究対象者の人権保護

16.2.1 個人情報の取り扱い

本研究に従事する者（外部関係者も含む）は、研究対象者の個人情報等の保護について適用される「個人情報の保護に関する法律」（平成 27 年 9 月 9 日法律第 65 号公布）及び関連通知を遵守する。また、本研究に従事する者は、偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならず、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない（関係者がその職を退いた後も同様とする）。

また、本研究に従事する者は、あらかじめ研究対象者から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報を取り扱ってはならない。

研究代表医師は、個人情報を取扱うに当たっては、その利用の目的をできる限り特定し、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ最新の内容に保たなければならない。また、個人情報の漏えい、滅失又は毀損の防止その他の個人情報の適切な管理のために必要な措置を講じ、当該措置の方法を具体的に実施規定として定める。

16.2.2 匿名化の方法

本研究の実施により得られた研究対象者に関する情報は、研究に従事する者が登録時に新たに付与する固有の番号（研究対象者識別コード）によって識別することとし、その際特定の個人の識別に繋がる情報を用いない。

研究責任医師は、研究対象者の氏名と研究対象者識別コードの対応表を作成し、実施医療機関内の施錠可能な場所で適切に保管する。

16.3 安全性・不利益への配慮

16.3.1 研究対象者に生じる利益

本研究に参加することにより、通常の治療よりも詳細な情報収集とフォローを行うことで、より適切かつ綿密な治療を受けることができる。また、将来的には研究薬が HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がんの治療に及ぼす影響が明らかになることによって、より治療の選択肢を増やすことができ、患者さん全体が利益を受けることができる可能性があります。

16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク

本研究に参加することにより、通常より採血量が多くなることが予測される。

研究薬の投与により、「5.1.2 項 予測される副作用」に示す副作用が発生する可能性がある。副作用の発生が認められた場合は、研究に従事する者は適切な処置を行うと共に、最善の治療を尽くす。研究代表医師は、安全性に関する情報を収集し、必要に応じて研究計画書を改訂する等の適切な対応を行う。

16.3.3 遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い

本研究では、研究対象者の遺伝子学的特徴から得られるような検査・解析は実施しないため、該当しない。

16.4 認定臨床研究審査委員会

本研究は、以下の認定臨床研究審査委員会において審査意見業務を受ける。やむを得ない場合を除き、原則として研究実施期間全体を通して、審査意見業務を受ける委員会は変更しない。

名称：XXXXXXXX

認定番号：CRBXXXXXXXX

所在地：XX 県 XX 市 XX1-2-3

連絡先：XX-XXX-XXXX

電子メールアドレス：XXXXXX@crb.co.jp

17. 金銭の支払い及び健康被害補償

17.1 研究対象者の費用負担

本研究は通常診療部分においての研究対象者負担は本人負担とする。ただし研究目的で実施された検査については、研究対象者負担は発生しない。

研究対象者の負担を軽減するため、来院1回につき負担軽減費（3,000 円相当）を提供することができる。

17.2 健康被害補償

本研究に起因して研究対象者に何らかの健康被害が発生した場合、研究責任（分担）医師は、保険診療内で治療その他必要な措置を講ずる。また、研究対象者から健康被害への対応を求められた場合、すみやかに研究代表医師に連絡する。治療は原則として通常の保険診療と同様に研究対象者の健康保険を用いて治療を行う。その際の医療費の自己負担分の支払い、休業補償、差額ベッド料金の補填などの金銭的な補償は行わない。また、本研究で発生した副作用による疾病のうち、入院を要するもの、障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）、又は死亡に該当する重篤な健康被害がもたらされた場合の補償に備え、保険に加入する。

17.3 賠償

研究代表医師は、臨床研究に起因する健康被害について、本研究中に健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、また本研究計画に起因する健康被害（死亡、後遺障害1級又は2級）による賠償への備えとして、臨床研究保険に加入する。

18.法令に基づく報告及び共有に関する取り決め

18.1 研究計画書の遵守及び変更

18.1.1 研究計画書の遵守

研究責任（分担）医師は、研究対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由以外を除いて、研究計画書を遵守して本研究を実施する。

18.1.2 研究計画書の変更・改訂

研究代表医師は、本研究開始後に、研究計画書や説明文書・同意文書の変更・改訂を行う場合、あらかじめ変更・改訂の内容を認定臨床研究審査委員会に報告し承認を得た上で、各研究責任医師に通知する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者にその旨を報告し、実施医療機関の管理者の許可を得るまでは、変更した研究計画による研究の実施及び変更した内容の説明は行わない。

18.2 定期報告事項及び時期

研究代表医師は、原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、本研究の実施状況（以下の事項）について実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。

- (1) 本研究に参加した研究対象者数
- (2) 本研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過
- (3) 本研究に係る不適合の発生状況及びその後の対応
- (4) 本研究の安全性及び科学的妥当性についての評価

18.3 不適合報告

研究責任医師は、本研究が臨床研究法（施行規則及び関連通知を含む）又は研究計画書に適合していない状態（以下、不適合）であると知った時は、速やかに実施医療機関の管理者及び研究代表医師に報告する。研究分担医師が不適合であると知った時は、速やかに研究責任医師に報告する。

研究代表医師は、不適合のうち特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、他の共同研究機関の研究責任医師に情報提供する。また、再発防止策を講じ各研究責任医師に周知し、再発防止の徹底を図る。

18.4 厚生労働大臣への報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1ヵ月以内に、本研究の実施状況（以下の事項）について、厚生労働大臣に報告する。

- (1) 実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称

-
- (2) 認定臨床研究審査委員会による本研究の継続の適否
 - (3) 本研究に参加した研究対象者数

18.5 公表に関する取決め

18.5.1 研究計画の登録

研究代表医師は、本研究実施計画を厚生労働大臣に届出した後、厚生労働省が構築した臨床試験登録データベース jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）に本研究の実施計画を登録し、公表する。登録情報は、研究の進捗状況に応じて適宜更新する。

18.5.2 研究結果の公表

研究責任医師は、臨床研究法及び関連通知で定められた期間内に、主要評価項目報告書、総括報告書及びその概要を作成し、実施医療機関の管理者に提出するとともに、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を公表する。

研究責任医師は研究が終了した場合は、遅延なく、研究対象者及びその関係者の人権並びに研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じ、研究代表者と合意の上で当該研究の結果を医学雑誌又は学会等で公表する。公表の際には研究対象者の秘密を保全する。

18.5.3 研究対象者に対する開示

実施医療機関の管理者は、研究対象者より研究対象者等に係る個人情報について開示を求められた場合は、速やかに対応する。

19.中止と終了

19.1 研究対象者の参加中止

研究対象者が下記の項目に該当する場合、研究責任（分担）医師は速やかに当該研究対象者への研究を中止し、研究対象者に対して適切な対応を行う。また、中止時点で認められた異常を追跡調査するとともに、研究対象者の協力が得られる限り、規定する診察、検査を実施して研究対象者の安全確保に努める。なお中止時に行う検査については、全ての検査を行う必要はなく、研究対象者の自由意思に基づき実施する。

研究対象者が研究実施期間中に来院しなくなった場合、研究に従事する者は可能な限り電話等で研究対象者と連絡を取り来院を要請する。その際、研究対象者の来院が困難な場合は、口頭で健康状態の確認を行う。有害事象が発現した場合、「11 項 有害事象」に従う。各研究対象者の中止日及び中止理由を EDC システムに入力する。なお中止日は、研究責任（分担）医師が研究を中止すると判断した日とする。

- (1) 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合
- (2) 有害事象が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合
- (3) 死亡または死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合
- (4) 原疾患の増悪の場合
- (5) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合
- (6) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合
- (7) 研究対象者が来院しなくなった場合
- (8) その他、研究責任（分担）医師が不相当と判断した場合

【設定根拠】

- (1)~(2)：倫理的配慮の観点から設定した。
- (3)~(6)：安全性の観点から設定した。
- (7)(9)：有効性及び安全性の観点から設定した。
- (8)：研究継続が困難になると判断したために設定した。

19.2 研究全体の中止・中断

研究代表医師は、次に掲げる状況等が発生した場合には、研究全体の中止・中断を検討し、中止・中断を決定した場合はその理由とともに各研究責任医師に速やかに文書で通知する。また、認定臨床研究審査委員会および厚生労働大臣に研究全体を中止・中断する旨を規定の様式にて届ける。

研究責任医師は、実施医療機関の管理者及び参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者に対しては安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- (1) 研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実、又は損なう恐れのある情報であり研究の継続に影響を与えられとされるものを得た場合。

-
- (2) 研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実、もしくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合。
 - (3) 当該研究により、期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた、もしくは十分な成果が得られないと考えられる情報を得た場合。
 - (4) 研究薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られ、その情報により研究全体を継続出来ないと判断された時。
 - (5) 中間解析を C3 時点の病変が測定された研究対象者、及び脱落した研究対象者が 21 例になった時点でを行い、21 例中の奏効例数が 1 例以下のとき、本研究を無効中止とする。

なお、実施医療機関（研究に従事する者を含む）が臨床研究法、本研究計画書又は契約書に重大な違反を犯したことが判明した場合、又は適正な研究の実施ができなくなった場合、当該実施医療機関は研究代表医師から研究の中止・中断を求められることがある。

また、実施医療機関で生じた以下の事由等により中止・中断した場合は、研究責任医師は参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者の安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- (1) 認定臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合
- (2) 認定臨床研究審査委員会により、研究計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された場合

19.3 研究の終了

以下の事項が全て完了した時点を研究終了とする。

- (1) 研究への研究対象者の登録終了と観察期間の終了
- (2) 主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の作成
- (3) 主要評価項目報告書の厚生労働大臣への提出
- (4) 総括報告書の概要、研究計画書、統計解析計画書の厚生労働大臣への提出
- (5) 主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の各実施医療機関の管理者への提出
- (6) jRCT への研究結果の概要の登録
- (7) 研究結果を公表した旨を各実施医療機関の管理者へ報告

19.4 研究終了後の対応

本研究が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療を提供する。

20.利益相反に関する事項

20.1 資金提供者

本研究は、〇×製薬株式会社から本研究の実施に必要な資金及び研究薬の提供を受けて実施する特定臨床研究である。〇×製薬株式会社は、研究薬の情報の提供には関与するが、研究の管理・運営、データマネジメント、統計解析及び監査の実施には直接関与しない。

20.2 利益相反の管理

研究代表医師は、本研究の実施に先立ち、全ての実施医療機関の研究責任（分担）医師を対象として、関連する企業との利益相反の有無について調査を行い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を作成する。これらの資料を認定臨床研究審査委員会に提出し、審査、承認を得るほか、本研究実施期間を通じて継続的に利益相反の確認を行い、適切に管理する。

20.3 知的財産権

本研究から特許権、またそれを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究を実施する実施医療機関の研究に従事する者や研究対象者になく、〇×製薬株式会社に帰属する。

21. 参考資料及び文献

- 1) Cobleigh MA, et al.: J Clin Oncol 17, 2639-2648 (1999)
- 2) Vogel CL, et al.: J Clin Oncol 20, 719-726 (2002)
- 3) Slamon DJ, et al.: N Engl J Med 344, 783-792 (2001)
- 4) Inoue K, et al.: Breast Cancer Res Treat 119, 127-136 (2010)
- 5) Bang Y, et al.: Lancet 376, 687-697 (2010)
- 6) Semba K, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A 82, 6497-6501 (1985)
- 7) Slamon DJ. Et al.: Science 4785, 177-182 (1987)
- 8) Mazieres J. et al.: Ann Oncol First Published Online November 23 (2015)
- 9) Ingold HB, et al.: Br J Cancer. 111, 1977-1984, (2014)

患者さんへ

「HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない
進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの
第Ⅱ相試験」
への参加について

この冊子は、上記標題の臨床研究について説明したものです。この説明文書をよくお読みになって、この研究にご参加いただけるかどうか、ご検討ください。

版番号：1.0 版
作成日：2019 年 11 月 14 日

目次

1. 臨床研究について	4
2. 臨床研究への参加同意と撤回について	5
3. あなたの病気（〇〇がん）について	6
4. 使用する薬剤（研究薬）について	7
5. 研究の目的について	8
6. 予想される利益および不利益について	8
6.1. 予想される利益について	8
6.2. 予想される不利益について	8
6.3. 予想される副作用	9
7. 研究に参加しない場合の他の治療法について	11
8. 研究の方法について	11
8.1. 研究の実施・参加期間及び参加される患者さんの人数	11
8.2. 対象候補患者さんの選出	12
8.3. 説明と同意	12
8.4. 適格性確認	12
(1) 参加できる規準	12
(2) 参加できない規準	13
8.5. 登録	13
8.6. 治療方法	14
8.7. スケジュール	14
8.8. 調査・観察・検査項目	16
8.9. 併用薬・併用療法の制限	17
9. あなたに守っていただきたいこと	18
10. 健康被害が発生した場合について	18
11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について	19
12. 研究を中止する場合について	19
13. 費用負担について	20
13.1. ご負担いただく費用について	20
13.2. 負担軽減費のお支払いについて	20
14. 試料・記録・情報について	20
14.1. 研究に関する情報の公開について	20
14.2. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について	21
14.3. 個人情報の保護について	21
14.4. 試料・記録・情報の取扱いについて	21
15. 利益相反・研究の資金源について	22

16. 知的財産権の帰属について	22
17. 研究に関する窓口	22
17.1. この研究の実施体制について	22
17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先	23
17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口	23

1. 臨床研究について

病気の診断方法や治療方法は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は必要です。このような診断や治療方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究^{りんしょうけんきゅう}」といいます。臨床研究は患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。この研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会^{にんていりんしょうけんきゅうしんさいいんかい}で厳密な審査を受け、承認を受けています。また、この研究は、本院の病院長の許可を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出して実施するものです。

なお、この研究は、製薬会社などが行う新薬の安全性・有効性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験^{ちけん}、いわゆる「治験」ではありません。

【認定臨床研究審査委員会について】

この臨床研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会で、研究計画が倫理的、科学的に適切なものであるかどうか審査され、承認を受けています。

名 称：〇〇大学認定臨床研究審査委員会

設置者：

所在地：

電話番号：

2. 臨床研究への参加同意と撤回について

この研究についての説明をお聞きになり、内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由な意思でこの研究に参加するかどうかをお決めください。ご参加いただける場合は、同意文書にご署名のうえ、研究担当医師にお渡してください。また、あなたがこの研究への参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

研究への参加を途中でとりやめた場合でも、あなたの今後の治療に不利益が生じることはありません。この研究に参加しない場合でも、研究薬以外の薬剤を使用した治療等、研究担当医師があなたの病状に合わせて最善の治療を行います。

また、研究への参加を途中で取りやめた場合、同意を撤回された後もこの研究で得たあなたの情報等を使うことについてあなたの同意が得られない場合は、すべての情報等は廃棄いたします。



3. あなたの病気（〇〇がん）について

固形がんは、血液がん以外の、臓器や組織などで塊をつくるがんの総称です。固形がんは、上皮細胞（各種内臓）から発生する上皮細胞がん（胃がん・肺がん・大腸がん・乳がん・子宮がんなど）と非上皮細胞（骨、筋肉など）から発生する非上皮細胞がん（肉腫）に分かれます。

あなたは、担当医師からあなたの病名、病状について説明をお聞きになったと思います。あなたの病気（固形がん）には、有効とされている治療がすでに無効となったか、あるいは有効な治療法がもともと存在しない状況です。このため、あなたの病状には、手術や放射線療法は適当ではなく、既存の抗がん剤でもあまり大きな効果を期待できないのが現状です。痛みなどの症状を取り除き全身状態を良好に保つことを目的とした緩和療法も重要な治療選択肢となります。

また、がんは遺伝子の病気と言われるように、多くの場合、がん細胞には何らかの遺伝子の異常が見いだされます。患者さんのがん細胞の遺伝子に異常があるかを、一度に数百の遺伝子の異常を調べることができる次世代シーケンサー（NGS）と呼ばれる検査方法があり、あなたのがんにはこの検査によって^{ハー}HER2と呼ばれる細胞表面のたんぱく質を作り出す遺伝子の異常（増幅）が認められています（これを“HER2 陽性”とも言います）。

HER2 は「ヒト上皮細胞増殖因子2型」というがん遺伝子で、細胞の増殖に関わっています。HER2 は正常な細胞にもわずかに存在し、細胞の増殖調節能に関わっていると考えられていますが、HER2 が過剰に発現、活性化すると細胞の増殖制御ができなくなり、がん化します。HER2 陽性が高い頻度で見られるがんの種類としては、乳がんや胃がんなどがあります。乳がんでは15～30%、胃がんでは20～25%がHER2 陽性であるといわれています。がんの種類によってHER2 陽性の割合が異なると考えられていますが、まだ研究結果が多くありません。

HER2 陽性の乳がんや胃がんに対して HER2 に対するモノクローナル抗体のトラスツズマブ（ハーセプチン）等による治療を行うことにより、治療成績は

少しずつ改善してきました。このことからトラスツズマブをHER2 陽性のその他のがんに対して用いれば、治療効果が得られる可能性があります。

このたび、あなたの病気に対する治療選択肢の一つとして、「トラスツズマブ後続 X」による研究的な治療を紹介させていただきます。他の選択肢となりうる抗がん剤治療の有無や内容については患者さん毎に異なりますので、研究担当医師から詳しく説明を受けてください。

4. 使用する薬剤（研究薬）について

研究薬であるトラスツズマブ BS(トラスツズマブ後続 X)は、日本ではHER2の過剰発現が認められた乳がんや胃がんの治療に使用されている薬剤です。

トラスツズマブ後続 X は、日本では 2001 年に HER2 の過剰発現が認められた乳がんに対する治療薬として承認され、その後 HER2 の過剰発現が認められた胃がんに対する治療薬として承認された先行医薬品であるトラスツズマブという薬剤の後発医薬品（バイオシミラー）で、2018年に承認されている薬剤です。先行医薬品であるトラスツズマブと同様、トラスツズマブ後続 X は、乳がんと胃がん以外の種類のがんの治療には日本ではまだ認められていません。

医師から処方される医療用医薬品は、先発医薬品（新薬）と後発医薬品（ジェネリック医薬品）に分けられます。先発医薬品を発売した会社は、しばらくの間は特許により独占的に製造・販売しますが、特許期間が満了した後は他の会社も同じ薬を製造・販売できるようになります。これがジェネリック医薬品です。バイオ医薬品でも、ジェネリック医薬品のような位置付けの薬剤があり、バイオ後続品（バイオシミラー）と呼ばれています。先行バイオ医薬品（新薬）を開発した会社の特許期間が満了した後に、他の会社が先行バイオ医薬品と同等・同質の品質、安全性、有効性をもつ医薬品であることを臨床試験で確認し、厚生労働省からバイオ後続品として承認を得て製造・販売します。バイオシミラーは、先行バイオ医薬品より薬の価格が安く、薬剤費の負担が軽減されることがメリットです。ジェネリック医薬品やバイオシミラーの活用は、患者さん本人の経済的

負担の軽減のみならず、日本の医療費の抑制にもつながると期待されます。

5. 研究の目的について

この研究では、HER2 遺伝子の増幅を認める標準治療のない固形がん患者さんを対象に、トラスツズマブ後続 X を投与した際の効果（有効性）と副作用（安全性）を検討します。

6. 予想される利益および不利益について

6.1. 予想される利益について

この研究に参加され、トラスツズマブ後続 X の投与を受けられて効果を認める場合、一時的にがんの進行が止まる、遅くなる、症状が改善するなどの可能性があります。さらに、将来的にトラスツズマブ後続 X の HER2 遺伝子の過剰発現を認める固形がんに対する有効性や安全性が明らかになることによって、HER2 遺伝子の過剰発現を認める固形がん患者さんの治療の選択肢を増やすことができる可能性があります。

6.2. 予想される不利益について

この研究に参加することにより、以下のような不利益がおこる可能性があります。研究担当医師は、あなたの健康状態を常に確認し、あなたへの負担が最小限となるよう心がけて治療を行います。

- （１） 採血量が通常の診療時に比べ、多くなることが予測されます。
採血量

検査項目	採血量
血液学的検査	約 5.0mL
血液生化学検査	約 2.0mL
B 型および C 型肝炎ウイルス検査	約 5.0mL
HIV 検査	約 3.0mL

- (2) 後述の『6.3 予想される副作用』に示すようなことが起こる可能性があります。
- (3) 通常の診療時に比べ、来院回数、病院の滞在時間、検査回数が増える可能性があります。

6.3. 予想される副作用

この研究で使われる研究薬（トラスツズマブ後続 X）は、これまでの研究から以下の副作用が起こる可能性があることが報告されています。

(1) 主な副作用

好中球減少症、白血球減少症、貧血、無力症、関節痛等

(2) その他の副作用

	副作用の頻度		
	1%以上	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、ニューロパチー	浮動性めまい、味覚異常	運動失調、不全麻痺、しびれ（感）、錯感覚、不眠症、傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、思考異常、感覚鈍麻、振戦、嗜眠、回転性めまい
消化器		悪心、下痢、嘔吐、便秘、上腹部痛、消化不良、口内炎、胃炎、食欲不振	腸炎、腹痛、口内乾燥、口腔内潰瘍形成、鼓腸、嚥下障害

循環器		高血圧、起立性低血圧、動悸、頻脈、ほてり	血管拡張、潮紅、熱感、低血圧、リンパ浮腫
呼吸器		鼻乾燥、鼻出血、呼吸困難、胸水	咳嗽、喘息、鼻潰瘍、鼻部不快感、鼻漏、咽喉頭疼痛、気管支炎、しゃっくり
血液		リンパ球数減少	プロトロンビ減少、ヘモグロビン減少
皮膚		皮膚乾燥、脱毛症、爪の障害、紅斑、発疹、そう痒症	皮膚炎、発汗、ざ瘡、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、爪破損、皮膚亀裂、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害
肝臓	ALT (GPT) 増加	AST (GOT) 増加	
腎臓			排尿困難、腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー
眼		視力障害	流涙増加、結膜炎
その他	関節痛、筋肉痛、無力症	発熱、筋痙縮、骨痛、筋骨格痛、四肢痛、疲労、悪寒、膀胱炎、尿路感染、低カリウム血症、血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少、高クレアチニン血症、背部痛、インフルエンザ様疾患、上気道感染（鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎等）	疼痛、胸痛、末梢性浮腫、感染症、倦怠感、浮腫、頸部痛、難聴、带状疱疹、乳房痛、蜂巣炎、体重増加、冷感、粘膜乾燥、霧視、筋骨格硬直、胸部不快感、粘膜の炎症、インフルエンザ、丹毒、脱水、低ナトリウム血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症、低アルブミン血症

薬剤の副作用は、個人差が大きく、どのような人にどのような副作用が出るかは人それぞれで、治療開始前に完全に予測することはできません。また、これまでに知られていない副作用が起こる可能性もあります。副作用が出たときは、トラスツマブ後続 X を一旦中止したり、投与量を減らしたり、あるいは症状をやわらげる治療など、適切かつ最大限の処置を行います。しかし、重篤な場合には、命に関わることもありえます。体調がいつもと違うと感じられた場合には、適切な治療を行いますので、すぐに研究担当医師へお伝えください。

7. 研究に参加しない場合の他の治療法について

あなたの病気を治療する上で、この研究への参加が絶対に必要というわけではありません。この研究に参加されない場合、研究担当医師が、これまでにあなたが受けられた治療の内容を考慮し、がんの程度や、体の状態に合わせた治療法をご相談いたします。主に以下のような方法が考えられます。

- 他の抗がん剤療法を試みる
- 他の研究的な治療（治験を含む）に参加する
- 症状を和らげることを目的とした緩和療法を行う

それぞれの治療の内容、期待される効果（腫瘍の縮小や、がんに伴う症状の改善）、予測される副作用などの詳細は、研究担当医師より説明させていただきます。

8. 研究の方法について

8.1. 研究の実施・参加期間及び参加される患者さんの人数

この研究への参加予定期間は、同意をいただいた日から最終観察日までです。

この研究は、厚生労働省による本研究の公表日から 2023 年 3 月 31 日まで実施されます。（募集期間：2022 年 3 月 31 日まで）

この研究では、日本国内の 2 つの医療機関で計 41 名の患者さんに、ご参加いただく予定です。

8.2.対象候補患者さんの選出

研究担当医師が、日常診療の情報に基づき対象候補となる患者さんを選出します。

8.3.説明と同意

研究担当医師等が、この説明文書を用いて対象候補の患者さんに対してこの研究の説明を行い、同意文書を用いて調査に対する自由意思による同意を患者さん本人から取得します。

8.4.適格性確認

研究担当医師が、この研究の調査に対する同意を得られた患者さんに対して、この研究に参加することに対する適格性を、後述の『8.7 スケジュール』及び『8.8 調査・観察・検査項目』に示すような検査や調査によって確認します。なお、この研究に参加いただけるのは、以下の条件に当てはまる方（もしくは患者さん）です。

（1）参加できる規準

- ① 胆管がん、尿路上皮がん、子宮がん、卵巣がん又はその他固形がん（乳がん、胃がんを除く）と診断された方で、標準的な治療法で十分な効果が得られなかった、または、今後、効果が期待できる治療法がないと判断された方
- ② 遺伝子検査により HER2 遺伝子の増幅が認められた方
- ③ 画像診断で測定可能な病変が 1 つ以上ある方
- ④ 同意取得時点で 20 歳以上の方
- ⑤ 全身状態が良好（歩いたり、身の回りのことが自分でできる）で、状態の急激な悪化が認められない方
- ⑥ 妊娠可能な女性もしくは妊娠可能な女性をパートナーに持つ男性の場合、適切な避妊（ホルモン剤又はバリア法による受胎調節、もしくは禁欲）を行うことに同意可能な方
- ⑦ 本人より文書同意が得られた方

(2) 参加できない規準

以下のいずれかに当てはまる場合は、この研究に参加いただけないことがありますので、ご了承ください。

- ① これまでに受けた治療による副作用が十分に回復していない方
- ② 現在のがんに対してトラスツズマブによる治療歴がある方
- ③ 原発性脳腫瘍を有する方
- ④ 脳転移の進行又は脳転移による神経機能低下がみられる方
- ⑤ 重篤な心疾患（コントロール不良又は症候性の狭心症、コントロール不良な心房性又は心室性不整脈、症候性うっ血性心不全など）を合併している方
- ⑥ 4 ヶ月（16 週）以内に脳卒中又は急性心筋梗塞を発症した方
- ⑦ 4 週以内に急性胃腸出血がみられた方
- ⑧ 4 週以内に他の研究薬の投与を受けた方
- ⑨ 妊娠している可能性がある方、妊婦又は授乳婦の方
- ⑩ その他研究担当医師が対象として不適当と判断した方

この他、あなたの治療歴や現在の病状、服薬中のお薬などを研究担当医師が確認し、この研究への参加が可能かを総合的に判断します。

8.5.登録

研究担当医師は、患者さんの適格性を確認後に、この研究参加への登録を行います。

個人情報を保護するため、患者さんごとに番号（識別番号）を割り当てて、情報を取り扱う際にはこの番号を用い、個人が特定できる情報は使用しません。あなたとこの識別番号とを結びつけるため対応表を作成します。この対応表は院内で保管し、院外へ持ち出す事はありません。個人情報の保護については、後述の『14.3 個人情報の保護について』も併せて御確認ください。

8.6.治療方法

研究担当医師は、トラスツズマブ後続 X を 3 週間に一回、点滴静注による治療を、腫瘍が大きくなるまで、研究担当医師が中止したほうがよいと判断するまで、または、あなたから治療中止の希望があるまで継続します。

第 1 回目の投薬は、体重あたり 8mg (8mg/kg と表します) のトラスツズマブ後続 X を 90 分かけて点滴静注します。第 2 回目以降は、体重あたり 6mg (6mg/kg と表します) のトラスツズマブ後続 X を 30~90 分かけて点滴静注します。

8.7.スケジュール

この研究で収集する情報と収集時期は下記の表に示します。

観察検査項目	スクリーニング期間		投与期間 (1 サイクル=21 日間)			投与期間 終了後	
	登録前 28 日以内	登録前 14 日以内	サイ クル 1	サイ クル 2	サイクル 3 及びそれ以降 のサイクル	中止時	追跡 調査
			1 日 目	1 日 目	1 日目	来院日	
同意取得	◎※1						
研究対象者背景	◎						
登録		◎					
研究薬使用			◎	◎	◎		
病変の測定	◎※2				◎※3	◎※3	
血液学的検査		◎	◎※4	◎※4	◎※4	◎	
血液生化学検査		◎	◎※4	◎※4	◎※4	◎	
妊娠検査		◎				◎	
B 型肝炎血清検査		◎	6 週間ごとに実施 (投与前検査が陽性の場合のみ)				
C 型肝炎血清検査、HIV 検査		◎					
心電図		◎					
心機能検査		◎			◎※5	◎	
診察		◎	◎※4	◎※4	◎※4	◎	
身長、体重、体温、血圧		▲※2	◇				
健康状態、日常生活の活動及び身体の状態についての確認		◎※2	◇			◎	
併用薬、併用療法の確認		◎	◎	◎	◎	◎	
有害事象		◎	◎	◎	◎	◎※6	
追跡調査							◎
◎ ： 必須 ◇ ： 他の観察・検査によって異常が示唆される場合に実施する。 ▲ ： 身長および体重 は必須とする。							

8.8.調査・観察・検査項目

(1) 患者さんの背景情報

登録前 14 日以内に、以下の調査項目を患者さんの背景情報として調査します。

- ・ 文書同意取得日、性別、生年月日
- ・ 身長、体重、性別、人種、既往歴（同意取得前 5 年間）、合併症
- ・ 初発診断日、病名、（初診時および現在の）病理組織学的分類、（初診時および現在の）臨床病期、遺伝子検査の有無（有の場合、検査日と結果）
- ・ がんに対する治療歴、治療効果

(2) バイタルサイン

登録前 14 日以内に、以下の検査項目を測定します。

- ・ 身長、体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重

(3) 健康状態、日常生活の活動及び身体の状態（PS）

登録前 14 日以内および中止時に、確認します。

(4) 血液学的検査、血液生化学的検査

登録前 14 日以内、投与期間中の各来院時、投与中止時に、以下の検査項目を測定します。

<血液学的検査>

- ・ 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画%（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）

<血液生化学的検査>

- ・ 総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、LDH、アルカリホスファターゼ（ALP）、γ-GTP、クレアチンキナーゼ（CK）、総コレステロール、トリグリセリド、グルコース、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）、CRP

(5) 妊娠検査

登録前 14 日以内、投与中止時に測定します。

（閉経前もしくは最終月経後 12 か月未満の女性を対象）

(6) 血清検査

登録前 14 日以内に、以下の検査項目を測定します。

（登録前の HBs 抗体検査が陽性の場合、研究薬投与開始日から 6 週毎にも測定します）

- HBV 検査（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA 定量）、
HCV 検査（HCV 抗原、HCV 抗体）、HIV 検査

（7） 心電図検査（安静時 12 誘導）

登録前 28 日以内に、測定します。

（8） 心機能検査

登録前 14 日以内、6 ヶ月毎の来院時および投与中止時に測定します。

- 心エコーあるいは MUGA スキャン

（9） 病変の測定

投与前 28 日以内および研究薬使用開始後 24 週までは 6 週毎に測定し、それ以降は 12 週毎に、原疾患の進行または次治療開始のどちらか早い方まで継続する。

- CT、MRI、X-P などの画像検査

8.9.併用薬・併用療法の制限

（1） 併用治療薬剤、併用療法

研究薬投与期間中に、研究薬以外の薬剤を使用した場合は、薬剤名、1 日投与量、併用薬投与開始日、併用薬投与終了日を確認します。

また、研究薬投与期間中に評価に影響を及ぼすと考えられる併用療法を実施した場合には、治療法名、実施期間を確認します。

（2） 有害事象、副作用

研究期間中は、有害事象や副作用の有無を確認します。

（3） 併用禁止薬剤、併用禁止療法

研究期間中は、以下については実施することができません。

- ① 研究薬以外の抗悪性腫瘍剤：化学療法、ホルモン療法、免疫療法、抗体療法
- ② 抗悪性腫瘍療法：放射線療法、温熱療法、手術療法など
- ③ G-CSF（サイトカイン製剤）：予防的投与の場合

9. あなたに守っていただきたいこと

研究期間中は研究担当医師の指示に従い、以下の項目を守ってください。

(1) 来院スケジュールについて

決められた来院日に来院してください。万が一都合が悪くなって来院出来ない場合は事前にご連絡ください。

(2) 研究中に禁止されている薬や治療について

『8.9 併用薬・併用療法の制限』にある、薬および治療は研究薬の効果や安全性に影響を及ぼす可能性があります。研究参加期間中は、ご自身の判断で使用しないようしてください。また、他の診療科や病院で処方された薬は、必ず使用前に研究担当医師または相談窓口にご連絡ください。

(3) 症状の悪化や新たな症状の出現について

いつもと違う症状があればすぐに研究担当医師へお伝えください。

(4) 他科や他院での受診について

研究期間中に他の医師の診察や他の医療機関を受診される場合は、この研究に参加している旨をお伝えください。また、お薬が追加、変更した場合には、研究担当医師にご連絡ください。

(5) 連絡先の変更について

引越しなどで住所や電話などの連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師にお知らせください。

10. 健康被害が発生した場合について

研究参加中にあなたに健康被害が生じた場合、研究担当医師が責任をもって治療を行います。必要な場合は専門の医師に紹介なども行います。他の病院を受診した場合は、その旨を連絡してください。治療にはあなたの健康保険を使用しますので、自己負担分は原則あなたの負担になります。ただし、この研究が原因と考えられる健康被害が生じた場合は、健康被害の程度に応じて、研究代表医師が加入する臨床研究保険の補償を受けることができます。なお、次の条件に該当する場合は補償の対象にはなりません。

- (1) 研究との因果関係がない健康被害
- (2) 試験薬が効かなかった場合
- (3) あなたに過失がある場合
- (4) 医療機関や担当医師など、第三者に法的責任がある場合

あなたが補償を希望する場合、または補償対象かなど相談したい場合は、研究担当医師または問い合わせ窓口（『17 研究に関する窓口』）に申し出てください。なお、補償を受けるに当たって、あなたの氏名、住所、健康被害の状況、銀行の口座番号及びご本人確認証明書類などをお知らせいただく必要がありますが、補償の支払い目的以外に利用されることはありません。

11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について

研究期間中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。続けてこの研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思でお決めください。

12. 研究を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、以下のいずれかに該当する場合は、あなたの研究への参加を中止します。

あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止後も研究担当医師が最善の治療を提供します。

- (1) あなたがこの研究への参加の中止を希望された場合
- (2) あなたがこの研究の参加条件に合わないことがわかった場合
- (3) 規定された日に来院できないなど、この研究への参加が不可能となった場合
- (4) あなたが妊娠したことがわかった場合
- (5) この研究全体が中止となった場合
- (6) あなたの病気の状態や治療経過などから、研究担当医師が研究を中止したほうがよいと判断した場合

- (7) 原疾患の増悪を認めた場合
- (8) その他、研究担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

13. 費用負担について

13.1. ご負担いただく費用について

この研究で使用する研究薬トラスツズマブ後続 X は、この薬剤を販売している製薬会社から無償で提供されます。ただし、あなたがこの研究に参加している期間中に実施される検査および画像診断にかかる費用のうち健康保険で賄えない費用は、原則としてあなたに負担していただきます。

13.2. 負担軽減費のお支払いについて

この研究に参加すると通常よりも来院の回数や検査の数が増える可能性があるため、研究に参加していただいている間に 1 回の来院につき 3,000 円を負担軽減費としてお渡しいたします。負担軽減費は QUO カードにて支払われます。

14. 試料・記録・情報について

14.1. 研究に関する情報の公開について

この研究の実施計画、進捗状況は、厚生労働省のデータベースである jRCT（以下に Web サイトの URL をお示します）に登録されていますので、誰でも、何時でも閲覧することができます。このデータベースは、臨床研究の計画だけでなく、臨床研究終了後の結果についても公表されます。なお、公表される内容にあなたや、他の患者さんの個人情報は一切含まれません。

＜臨床研究実施計画・研究概要公開システム＞

jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）：<https://jrct.niph.go.jp/>

14.2. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について

この研究に関して、研究計画や関係する情報をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となること以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も研究担当医師（『17 研究に関する窓口』）をご参照ください）にお申し出ください。

また、この研究のために行った検査のうち、あなたの診療に直接関係するものは、通常の診療と同様に検査結果を研究担当医師がご説明します。その他の診療に直接関係がない検査結果はお知らせいたしません。ご希望がありましたらご説明いたしますので、研究担当医師にお申し出ください。

14.3. 個人情報の保護について

この研究が正しく行われているかどうかを調べるため、研究の関係者（業務を受託している会社、病院の研究スタッフ、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省の担当者）があなたの医療記録を直接見る場合がありますが、守秘義務、個人情報保護法に基づき実施するため、あなたのプライバシーにかかわる情報（住所・氏名・電話番号など）が外部に漏れる心配はありません。また、報告書などでその情報があなたであると特定されることはありません。

この研究の結果が学会や医学雑誌に発表されることがあります。その場合でも、あなたの個人情報が公表されることはありません。

なお、同意文書にご署名された場合は、上記の内容にも同意したことになりますので、同意される場合にはこの点も含めてお考えください。

14.4. 試料・記録・情報の取扱いについて

（1） 試料の保管と廃棄の方法

血液検体などの試料は、研究で必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄しますので、長期間の保管は行いません。

（2） 記録・情報の保管、廃棄

この研究で得られた記録や情報は、病院内で最低でも研究終了後 5 年間保管します。記録、情報を廃棄する際には、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮して廃棄します。なお、同意撤回された患者さんの情報は同意撤回

後すぐに廃棄します。

(3) 他の医療機関との記録・情報の共有について

この研究は外部の医療機関と共同で行いますので、あなたのデータを外部の医療機関と共有します。ただし、個人と研究用 ID を照合する対応表は、あなたが受診している医療機関のみが保有するので、外部の医療機関があなた個人を特定することはできません。

(4) 他の研究への記録・情報の利用について

この研究で得られた記録や情報は、この研究以外では使用しません。

15. 利益相反・研究の資金源について

利益相反とは、外部との経済的な利害関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します。

この研究は、〇×製薬株式会社より資金提供を受けておりますが、〇×製薬株式会社の利益を優先させて、あなたの治療方針を変更したり、研究の公正さを損なうことはありません。この研究を行う研究担当医師は、この研究の実施に先立ち、個人の収益等、この研究の利益相反に関する状況について本病院の長に報告し、透明性を確保しています。また、この研究を行うことについては、本病院等の認定臨床研究審査委員会に申請し、倫理的に問題がなく、公正な研究を行うことができるかと判断を受けたうえで実施しています。

16. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権などの知的財産を生み出す可能性があります。ですが、その場合の知的財産権は患者さんには帰属しません。

17. 研究に関する窓口

17.1. この研究の実施体制について

この研究は AB 大学病院 腫瘍内科で行います。

【実施研究機関】

AB 大学病院

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【研究責任医師】

氏名：山田 太郎

職名：教授

部署：AB 大学病院 腫瘍内科

【共同研究機関】

CD 病院

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【共同研究機関の研究責任医師】

氏名：鈴木 一郎

職名：部長

部署：CD 病院 臨床腫瘍科

17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先

この研究について、何か聞きたいことや分からないこと、心配なことがありましたら、遠慮なく以下の担当者へご連絡ください。

【研究担当医師】

氏名：佐藤 二郎

職名：准教授

部署：AB 大学病院 腫瘍内科

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【研究協力者】

氏名：加藤 花子

職名：研究コーディネーター

部署：臨床研究センター

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口

AB 大学病院では、患者さんとそのご家族を対象とした相談窓口を設置しております。（診療・臨床研究の内容に関するものは除く）

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

受付時間：月～金 9：00～17：00（病院の指定する休日除く）

夜間・休日連絡先：03-XXXX-XXXX

患者さん保存用

同意文書

AB 大学病院

学長 山田 太郎 殿

私は、「HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験」について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この試験の内容を十分に理解しましたので、今回の試験に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

1. 臨床研究について	9. あなたに守っていただきたいこと
2. 臨床研究への参加同意と撤回について	10. 健康被害が発生した場合について
3. あなたの病気（〇〇がん）について	11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について
4. 使用する薬剤（研究薬）について	12. 研究を中止する場合について
5. 予想される利益および不利益について	13. 費用負担について
6. 研究に参加しない場合の他の治療法について	14. 試料・記録・情報について
7. 研究の目的について	15. 利益相反・研究の資金源について
8. 研究の方法について	16. 知的財産権の帰属について
	17. 研究に関する窓口

【患者さんの署名欄】

同意日： 年 月 日 氏名（署名）：

【代諾者署名欄】

同意日： 年 月 日 氏名（署名）：

【研究担当医師の署名欄】

説明日： 年 月 日 医師署名：

同意文書

AB 大学病院

学長 山田 太郎 殿

私は、「HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験」について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この試験の内容を十分に理解しましたので、今回の試験に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

1. 臨床研究について	9. あなたに守っていただきたいこと
2. 臨床研究への参加同意と撤回について	10. 健康被害が発生した場合について
3. あなたの病気（〇〇がん）について	11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について
4. 使用する薬剤（研究薬）について	12. 研究を中止する場合について
5. 予想される利益および不利益について	13. 費用負担について
6. 研究に参加しない場合の他の治療法について	14. 試料・記録・情報について
7. 研究の目的について	15. 利益相反・研究の資金源について
8. 研究の方法について	16. 知的財産権の帰属について
	17. 研究に関する窓口

【患者さんの署名欄】

同意日： 年 月 日 氏名（署名）：

【代諾者署名欄】

同意日： 年 月 日 氏名（署名）：

【研究担当医師の署名欄】

説明日： 年 月 日 医師署名：

西暦2019年11月1日

研究分担医師リスト

認定臨床研究審査委員会

AB大学認定臨床研究審査委員会 委員長 殿

研究責任医師

(医療機関名) AB大学病院

(所属・職名) 腫瘍内科・教授

(氏名) 山田 太郎

下記の臨床研究において、下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験

研究分担医師の氏名、所属部署又は職名及び分担業務の内容

氏名	所属部署又は職名	分担業務の内容
佐藤 二郎	腫瘍内科 准教授	■臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注)本書式は、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。多施設共同研究の場合は、実施医療機関ごとに研究責任医師が作成した本書式を研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦2019年11月1日

研究分担医師リスト

認定臨床研究審査委員会

AB大学認定臨床研究審査委員会 委員長 殿

研究責任医師

(医療機関名) CD病院

(所属・職名) 臨床腫瘍科・部長

(氏名) 鈴木 一郎

下記の臨床研究において、下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験

研究分担医師の氏名、所属部署又は職名及び分担業務の内容

氏名	所属部署又は職名	分担業務の内容
田中 五郎	診療腫瘍科	■臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注)本書式は、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。多施設共同研究の場合は、実施医療機関ごとに研究責任医師が作成した本書式を研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

＜HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法 のない進行性固形がん患者を対象としたトラス ツズマブの第Ⅱ相試験＞

疾病等の対応に関する手順書

研究代表医師
AB 大学病院 腫瘍内科 教授
山田 太郎

版数：第 1 版
作成年月日：2019 年 11 月 7 日

目次

1. 用語の定義.....	3
1.1 疾病等.....	3
1.2 感染症.....	3
2. 目的.....	3
3. 適応範囲.....	3
4. 責務.....	3
4.1 研究代表医師.....	3
4.2 研究責任医師.....	3
4.3 本研究に従事する者.....	4
5. 疾病等の対応に関する手順.....	4
5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告.....	4
5.1.1 随時報告.....	4
5.1.2 定期報告.....	5
5.2 疾病等発生後の対応.....	5
5.2.1 研究対象者の観察期間.....	5
5.2.2 中止、その他の必要な措置.....	6
5.3 研究に従事する者への情報提供.....	6
5.4 研究終了後の対応.....	6
6. 記録の保存.....	6
7. 手順書の制定及び改訂.....	6

1. 用語の定義

1.1 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

1.2 感染症

感染症とは、生物由来製品において、生物由来の原料又は材料から、当該医薬品等への病原体の混入が疑われる場合等を指す。また、HBV、HCV、HIV 等のウイルスマーカーの陽性化についても、感染症報告の対象となる。

2. 目的

本手順書は、「HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験」（以下、本研究）において、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する手順を定めることを目的とする。

3. 適応範囲

本手順書は、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）に基づき実施する本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する業務に適応する。

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本手順書を作成する。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会へ報告を行う。
- (3) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じなければならない。
- (4) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、各研究責任医師に周知する。

4.2 研究責任医師

- (1) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者へ報告を行う。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究代表医師に報告する。

4.3 本研究に従事する者

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究責任医師に報告する。

5. 疾病等の対応に関する手順

5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告

5.1.1 随時報告

研究代表医師は、疾病等のうち、以下の(1)～(5)に該当するものが発生した場合、「臨床研究法の統一書式について」(平成31年3月28日厚生労働省医政局研究開発振興課長事務連絡)の「統一書式8」(以下、統一書式)及び、臨床研究法施行規則の施行等について(平成30年2月28日医政経発0228第1号厚生労働省医政局経済課長／医政研発0228第1号同研究開発振興課長通知)の「別紙様式2-1」を作成し、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣に報告する(中止届を提出した場合であっても、本研究が終了するまで、疾病等報告を行う)。また、各研究責任医師も同様に実施医療機関の管理者に報告する。

- (1) 死亡または死亡につながるおそれ
- (2) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (3) 障害または障害につながるおそれ
- (4) (1)～(3)に準じて重篤
- (5) 後世代における先天性の疾病または異常

なお、疾病等の発生の要因等が明らかではない場合であっても、規定する期間内にそれまでに判明している範囲で第1報として報告を行い、その後、速やかに詳細な要因等について続報として報告を行う。(当該続報については必ずしも同項各号に定める期間内でなくてもよい)。

表 5-1 疾病等の報告内容及び期限

重篤な疾病等（感染症を除く）	予測性	委員会 報告期限
死亡	できない	15 日
	できる	15 日
1. 治療のための入院又は入院期間の延長 2. 障害 3. 死亡又は障害につながるおそれ 4. 死亡又は 1～3 に準じて重篤 5. 後世代における先天性の疾病等または異常	できない	15 日
	できる	30 日
感染症	予測性	委員会 報告期限
重篤な感染症（上記の死亡及び 1～5 に該当するもの）	できない	15 日
	できる	15 日
感染症（重篤でないもの）	できない	15 日
	できる	—

5.1.2 定期報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への定期報告時（原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して 1 年ごとに、当該期間満了後 2 月以内）に、「統一書式」を作成し、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（『5.1.1 随時報告』で報告した内容を除く）及びその後の経過について報告を行う。なお、「疾病等の発生状況及びその後の経過」は、既に報告及び審査されているものも含め、本研究全体としての疾病等の発生状況を要約して簡潔に記載する。

5.2 疾病等発生後の対応

5.2.1 研究対象者の観察期間

研究責任（分担）医師は、疾病等発生後、可能な限り疾病等が回復または軽快するまで経過を観察する。ただし、医学的根拠に基づき研究対象者が回復しない（疾病等が消失しない）と考えられる場合、研究対象者に説明を行った上で研究としての観察を終了する。（ただし、当該症状に対する治療は可能な限り継続する。）

5.2.2 中止、その他の必要な措置

研究代表医師は、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じる。

5.3 研究に従事する者への情報提供

研究責任医師は、本研究に従事する者に本手順書の遵守を図るとともに、疾病等の情報を本研究に従事する者に、適宜情報提供を行う。

また、疾病等が発生した場合は、再発防止策を講じ、研究分担医師や本研究に従事する者に周知するとともに、再発防止の徹底を図る。

5.4 研究終了後の対応

研究代表医師は、全てのデータ収集後、総括報告書にて疾病等の発生状況を実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査員会に報告する。

6. 記録の保存

研究責任医師及び研究に従事する者は、疾病等の対応に関する記録を本研究が終了した日から5年間、適切に保管する。保管期間が経過した後は、個人情報の取扱いに十分注意し、紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄、電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

7. 手順書の制定及び改訂

本手順書は研究代表医師が制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、研究代表医師の判断により取り決めを行うものとする。また、本手順の改訂を行う際は、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年11月7日	新規作成

以上

＜HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法 のない進行性固形がん患者を対象としたトラ スツズマブの第Ⅱ相試験＞

モニタリング手順書

研究代表医師
AB 大学病院 腫瘍内科 教授
山田 太郎

版数：第 1 版
作成年月日：2019 年 11 月 7 日

目次

1. 目的.....	4
2. 適応範囲.....	4
3. モニタリング実施体制.....	4
3.1 研究代表医師.....	4
3.2 モニタリング業務受託機関.....	4
4. 責務.....	4
4.1 研究代表医師.....	4
4.2 モニタリング業務受託機関.....	5
4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）.....	5
4.2.2 モニタリング担当者.....	5
5. モニタリング担当者の要件及び指名.....	5
5.1 モニタリング担当者の要件.....	5
5.2 モニタリング担当者の指名.....	5
6. モニタリングの実施.....	6
7. モニタリング手順.....	6
7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査.....	6
7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認.....	6
7.3 実施医療機関との契約.....	6
7.4 安全性情報.....	6
7.5 直接閲覧.....	7
7.5.1 直接閲覧実施時期.....	7
7.5.2 原資料.....	7
7.5.3 原資料と照合する内容.....	7
7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）.....	7
7.6 研究の中止・終了時の対応.....	8
7.7 研究代表医師への報告.....	8
7.8 秘密の保全.....	8
8. モニタリング報告書及びモニタリング記録.....	8
8.1 モニタリング報告書.....	8
8.1.1 モニタリング報告書の作成.....	8
8.1.2 モニタリング報告書の記載内容.....	9
9. 記録の保管.....	9
10. 品質管理.....	9

11. 手順書の制定及び改訂	9
----------------------	---

様式1：モニタリング担当者 指名書

様式2：モニタリング報告書

1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験」（以下、本研究）のモニタリング業務に関し、モニタリング実施体制と研究代表医師及び△△が遵守すべきモニタリング実施手順を定めることを目的とする。△△は本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書を遵守していることを確認するために行うモニタリング業務を対象とする。

- 研究課題名: HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験
- 研究デザイン: 非盲検、単群、多施設共同介入研究

3. モニタリング実施体制

3.1 研究代表医師

AB 大学病院
腫瘍内科 教授
山田 太郎

3.2 モニタリング業務受託機関

株式会社△△

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに臨床データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを保証するため、モニタリング業務を監督する。
- (2) モニタリング担当者が指名されていることを確認する。
- (3) 本手順書を承認する。
- (4) 研究期間中、モニタリング状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切にモニタリングが行われるよう、必要な指導、管理、監督を行う。
- (5) モニタリング報告書及びモニタリング記録の確認を行う。

4.2 モニタリング業務受託機関

4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）

- (1) モニタリング業務全般を統括し、モニタリング担当者の指揮、監督を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録の内容を確認し、承認を行う。また、今後のアクションを指示する。
- (3) 実施医療機関及び研究責任医師の研究実施の適否について判定を行う。
- (4) モニタリング計画を立案する。
- (5) 重大な不適合等への対応を研究代表医師と協議する。
- (6) 研究代表医師にモニタリング業務の進捗状況及び必要な情報を報告する。

4.2.2 モニタリング担当者

- (1) 本手順書に従いモニタリング業務を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録を作成し、△△ PL に提出する。
- (3) 実施医療機関、研究責任医師の要件確認を実施し、結果を△△ PL に報告する。
- (4) 研究責任医師及び実施医療機関に、研究に関する最新の情報及び資料を提供する。
- (5) EDC システムへの入力内容と原資料の照合（以下、SDV）を実施し、これらが正確で完全なデータであることが検証できることを確認する。
- (6) 本研究の適切な実施に影響を及ぼすような事項、及び不適合を確認した場合は、当該事項を研究責任医師に伝え、再発防止のための適切な措置を講ずる。
- (7) モニタリングの際に得た機密情報及び個人情報を外部に漏らさない。

5. モニタリング担当者の要件及び指名

5.1 モニタリング担当者の要件

モニタリング担当者の要件は、以下の通りである。

- (1) 適切に訓練され、研究を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有する。
- (2) 臨床研究法、研究計画書、同意書及び同意説明文書、研究薬及び本手順書等の本研究を実施する上での必要な内容を熟知している。

5.2 モニタリング担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、モニタリング担当者が指名されていることを確認する。
- (2) △△事業推進部長は、モニタリング担当者候補の履歴書、教育履歴等により、『5.1 モニタリング担当者の要件』の要件を満たすことを確認した上で、本研究のモニタリング担当者として指名する『モニタリング担当者指名書（様式1）』。

6. モニタリングの実施

モニタリング担当者は、本研究の実施状況に応じて、実施医療機関を訪問、もしくは E-mail、電話、FAX 等によりモニタリングを実施する。モニタリングの結果、不適合又はその他の問題が確認された場合、モニタリング担当者はその旨を研究責任医師に伝え、再発を防止するための適切な措置を講じる。また、研究代表医師は、これらの情報を他の実施医療機関の研究責任医師にも報告する。

7. モニタリング手順

7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査

- (1) モニタリング担当者は、実施医療機関、研究責任医師の要件調査を行い、本研究を適切に実施し得る要件を満たし、十分なスタッフ及び設備を有していることを確認する。
- (2) モニタリング担当者は、選定記録及び要件確認書を△△ PL に提出する。
- (3) △△ PL は、選定記録及び要件確認書に基づき本研究の実施の適否を判定する。
- (4) △△ PL は、選定記録及び要件確認書に基づく選定結果を研究代表医師に報告する。

7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認

- (1) モニタリング担当者は、審査終了後に研究代表医師より下記の文書を入手し、内容を確認する。
 - 1) 認定臨床研究審査委員会の認定証の写し
 - 2) 審査結果に基づく実施医療機関の管理者の許可（ある場合）
- (2) モニタリング担当者は、本研究に関する全ての審査（研究計画書及び同意説明文書の変更等）の審査結果通知書と実施医療機関の管理者の許可（ある場合）の写しを研究代表医師より入手する。

7.3 実施医療機関との契約

モニタリング担当者は、契約書に必要事項が記載されていることを確認し、原則として実施医療機関、研究代表者、株式会社△△との三者契約を締結する。なお、契約書の締結をもって、研究に関する金銭の支払いについても合意を得たものとする。

7.4 安全性情報

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング中に疾病等の発生に関する情報を入手した場合、研究責任医師等に詳細を確認すると共に EDC システムへの入力を依頼する。

- (2) モニタリング担当者は、疾病等の発生を知った場合は、研究責任医師に「医薬品疾病等報告書（統一書式 8）」の作成を依頼し、研究代表医師へ速やかに報告するよう要請する。また、要請した内容をモニタリング報告書に記載する。

7.5 直接閲覧

7.5.1 直接閲覧実施時期

直接閲覧の実施時期は、以下のとおりとする。

- (1) 研究終了後

7.5.2 原資料

以下に示すものを原資料として取扱う。

- (1) 診療録
- (2) 臨床検査記録
- (3) 同意書
- (4) 薬剤処方に関する記録
- (5) その他、上記資料に付随する記録等

7.5.3 原資料と照合する内容

原資料と照合する項目は、以下のとおりとする。

- (1) 同意取得日
- (2) 選択基準・除外基準
- (3) 背景情報
- (4) 有効性の評価
- (5) 安全性の評価

7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）

- (1) モニタリング担当者は、直接閲覧の実施について実施医療機関と調整し、申し込みを行う。
- (2) モニタリング担当者は、SDV を行い、SDV により原資料と EDC 入力内容に矛盾あるいは不明瞭な個所が判明した場合には、研究責任（分担）医師に確認する。
- (3) モニタリング担当者は、確認の結果 EDC システムへの入力内容の修正が必要となった場合には、研究責任（分担）医師に修正を依頼する。また、原資料と EDC システム入力内容の間に不整合が認められた場合には、理由をモニタリング報告書に記載する。

- (4) モニタリング担当者は、直接閲覧実施当日に解決できなかった問題点を、後日研究責任（分担）医師に確認し、必要に応じて EDC システム入力内容の修正を依頼し、修正結果を確認する。
- (5) △△ PL は、SDV の結果及びモニタリングにより得られた情報等により、SDV 計画の変更が必要と考えられた場合は、研究代表医師と協議の上、SDV 実施対象症例の追加等の変更を行い、研究代表医師の了承を得る。

7.6 研究の中止・終了時の対応

- (1) モニタリング担当者は、研究代表医師より研究全体を中止する旨の通知を受けた場合は、速やかに研究責任医師に通知する。
- (2) モニタリング担当者は、研究が終了又は中止した際は、実施医療機関の全症例の必要な検査及び調査を行うように、研究責任（分担）医師に要請する。

7.7 研究代表医師への報告

△△ PL は、モニタリングにより入手した情報について研究代表医師へ報告を行う。また、研究代表医師は報告内容を確認し、モニタリングの改善事項等必要な事項を指示する。

7.8 秘密の保全

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング業務に関して得た機密情報及び個人情報等を外部に漏えいしない。モニタリング業務に従事しなくなった後も同様とする。漏えいしたことが発覚した場合は、速やかに△△ PL に報告する。
- (2) △△ PL は、機密情報及び個人情報等の漏えいが発覚した場合、その事実を研究代表医師に報告し、対応を協議する。

8. モニタリング報告書及びモニタリング記録

8.1 モニタリング報告書

8.1.1 モニタリング報告書の作成

- (1) モニタリング担当者は、モニタリングを実施した際は、モニタリング報告書を作成し、14 日以内に△△ PL に提出する。
- (2) △△ PL は、報告書の内容を確認し承認する。また、必要な追記・修正及び今後のアクションを指示する。
- (3) △△ PL は、上記(2)で発生した指示事項について、対応が完了するまでフォローする。

- (4) △△ PL は、モニタリング報告書の写しを研究代表医師へ提出し、研究代表医師の確認を得る。また、モニタリング担当者は同様の内容を研究責任医師に報告する。

8.1.2 モニタリング報告書の記載内容

- (1) 「モニタリング報告書（様式2）」には、以下の内容を含むものとする。
- (2) モニタリング担当者の氏名（同行者の氏名）
- (3) モニタリング実施日時及びモニタリング報告書作成日
- (4) モニタリングの方法
- (5) 実施場所
- (6) モニタリング実施対象者
- (7) 提供及び入手した資料
- (8) モニタリングの概要（重要な発見事項／事実、不適格及び不遵守、結論、講じられた若しくは講じられる予定の措置、モニタリング担当者の見解）

9. 記録の保管

△△ PL は、モニタリングに関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年を経過した日までの期間、「資料の保管に関する SOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師に返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関する SOP」を遵守して行われていることを点検する。

10. 品質管理

モニタリング担当者は、モニタリングに関する記録について自己点検を行う。

11. 手順書の制定及び改訂

本手順書は△△が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年11月7日	新規作成

以上

様式 1

西暦 20XX 年 XX 月 XX 日

モニタリング担当者 指名書

株式会社△△
事業推進部

殿

株式会社△△
事業推進部長

印

貴殿を下記の研究におけるモニタリング担当者に指名します。

研究課題名：HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験

以上

モニタリング報告書

研究の名称	HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験		
モニタリング 担当者氏名	印	作成日	20 / /
実施日時	20 / / () : ~ :	方 法	<input type="checkbox"/> 訪問 <input type="checkbox"/> その他 ()
実施場所			
実施対象者	<input type="checkbox"/> 研究責任医師 <input type="checkbox"/> 研究分担医師 <input type="checkbox"/> 研究協力者 <input type="checkbox"/> 認定臨床研究審査委員会事務局 <input type="checkbox"/> その他		
施設側同席者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		
同行者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		

△△ PL 確認日	/ / 氏名 : 印	指示事項: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
--------------	---------------------------------------	---------------------------------------------------------------

提供資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
入手資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
モニタリングの概要※	

特記事項
<input type="checkbox"/> なし

※重要な発見事項／事実，逸脱及び不遵守，結論，講じられた若しくは講じられる予定の措置，モニタリング担当者の見解を記載する。

様式A 利益相反管理基準

日付	令和1年11月1日
所属機関	AB大学病院
立場	研究代表医師
氏名	山田太郎
利用基準	■推奨基準

研究課題：HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツマブの第Ⅱ相試験

基準 1	<p>研究責任医師は、次に掲げる事項について、研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示すること。研究責任医師以外の者が研究成果を公表する場合も、同様に開示すること。</p> <p>① 規則第21条第 1 項第 1 号に規定する関与（研究に対する関与）として、次に掲げる関与が有る場合には、その内容</p> <p>ア 医薬品等製造販売業者（臨床研究における医薬品等を製造販売し、又はしようとする医薬品等製造販売業者以外の医薬品等製造販売業者を含む。）又はその特殊関係者（以下「製薬企業等」という。）からの当該臨床研究に対する研究資金等の提供</p> <p>イ 製薬企業等からの当該臨床研究に使用する物品（医薬品、医療機器、機材、試料等）、施設等の無償又は相当程度に安価での提供・貸与</p> <p>ウ 製薬企業等からの当該臨床研究に係る役務（データの生成・固定・解析に関与する業務（データ入力、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析等）、研究計画書作成、発表資料作成協力（論文作成協力、予稿作成、報告書作成等）、被験者リクルート、監査等）の無償又は相当程度に安価での提供</p> <p>ただし、当該臨床研究に用いる医薬品等を製造販売し、若しくはしようとする医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者（以下「対象薬剤製薬企業等」という。）からの被験者リクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析又は監査に関する役務（以下「特定役務」という。）については、相当程度に安価ではない有償での提供を含む。</p> <p>エ 製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間在籍していた者の当該臨床研究への従事</p> <p>② 規則第21条第 1 項第 2 号に規定する関与（研究者等個人に対する関与）として、次に掲げる関与（利益相反の申告年度及びその前年度における関与に限る。）がある場合には、その内容</p> <p>ア 研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当責任者及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者（以下「利益相反申告者」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計200万円を超える寄附金（実質的に使途を決定し得るものに限り、間接経費を含む受入総額をいう。以下同じ。）</p> <p>イ 利益相反申告者の対象薬剤製薬企業等が提供する寄附講座への所属</p> <p>ウ 利益相反申告者又は利益相反申告者と生計を同じにする配偶者及びその一親等の親族（親・子）（以下「利益相反申告者等」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計100万円以上の個人的利益（給与・講演・原稿執筆・コンサルティング・知的所有権・贈答・接遇等による収入をいう。以下同じ。）</p> <p>エ 利益相反申告者等の対象薬剤製薬企業等の役員（株式会社の代表取締役・取締役、合同会社の代表者等代表権限を有する者及び監査役をいう。以下同じ。）への就任。</p> <p>オ 利益相反申告者等における対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては 5 %以上、未公開株式にあっては 1 株以上、新株予約権にあっては 1 個以上）の保有又は対象薬剤製薬企業等への出資</p> <p>カ その他の利益相反申告者等に対する対象薬剤製薬企業等の関与</p> <p>例えば、親講座として対象薬剤製薬企業等の寄附講座の受入れをしている場合や、利益相反申告者等が本研究に関する知的財産権に関与している場合等をいう。</p>
基準 2	<p>本研究について、対象薬剤製薬企業等から研究資金等の提供を受ける場合は、法第32条に基づき必要な契約を締結すること。</p>
基準 3	<p>研究責任医師（多施設共同研究にあっては、研究代表医師をいう。以下基準 3 において同じ。）は、研究開始後、新たに本研究に関与（基準 1 ①の関与をいう。）する企業が生じた場合には、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。また、利益相反申告者は、対象薬剤製薬企業等からの関与（基準 1 ②の関与をいう。）に変更があった場合には、研究者利益相反自己申告書（様式 C）を再度作成し、医療機関の管理者又は所属機関の長の確認を受けること。その際、当該確認の結果、申告内容が基準 4 ～基準 8 に該当する場合には、研究責任医師は、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。</p> <p>また、定期報告の際に最新の状況を適切に報告すること。</p>
基準 4	<p>利益相反の申告年度及びその前年度において、以下のいずれかに該当する者は、原則として、研究責任医師にならないこと。</p> <p>① 対象薬剤製薬企業等の寄附講座に所属し、かつ当該対象薬剤製薬企業等が抛出した資金で給与を得ている。</p> <p>② 対象薬剤製薬企業等から、年間合計250万円以上の個人的利益を得ている。</p> <p>③ 対象薬剤製薬企業等の役員に就任している。</p> <p>④ 対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては 5 %以上、未公開株式にあっては 1 株以上、新株予約権にあっては 1 個以上）を保有している。</p> <p>⑤ 臨床研究に用いる医薬品等（医薬品等製造販売業者が製造販売し、又はしようとするものに限る。）に関する知的財産権に関与している。</p>
基準 5	<p>基準 4 の①～⑤の要件に該当する者が研究責任医師となる場合には、研究期間中に監査を受けること。ただし、この場合であってもデータ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 6	<p>研究責任医師は、生計を同じにする自身の配偶者及びその一親等の親族（親・子）が、基準 4 の②～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 7	<p>研究分担医師は、基準 4 の①～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 8	<p>研究責任医師は、対象薬剤製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間在籍していた者が研究に従事する場合、原則としてこれらの者に被験者のリクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事させないこと。</p> <p>ただし、必要がある場合には、データ管理又は統計・解析に関与する業務には従事させて差し支えないが、その場合、研究期間中に監査を受けること。</p>

様式E 利益相反管理計画

研究課題：HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験

日付	令和1年11月1日
所属機関	AB大学病院
立場	研究代表医師
氏名	山田太郎

【特記事項(任意)】（様式Bより）

【特記事項(任意)】

立場	氏名	立場	氏名
研究代表医師	山田太郎		
研究分担医師	佐藤二郎		

本研究に関する製薬企業等についての利益相反管理計画（研究に対する関与）

※研究代表医師が認定委員会に提出する際に記載すること。

本研究に関与する製薬企業等の名称	利益相反の内容			COI管理計画	研究計画書へのCOI記載※	説明文書でのCOI開示※
○×製薬株式会社	研究資金等を提供(Q2)	研究費の受入形態	共同研究(臨床研究)	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。基準2に従い法第32条に基づき必要な契約を締結する。	記載	記載
		受入方法	直接			
		受入金額	10,000,000 円			
		契約締結状況	法32条に基づき必要な契約は締結準備中			
	物品、施設等の提供・貸与(Q3)	物品、施設等の内容	トラスツズマブBS	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。	記載	記載

様式E 利益相反管理計画

研究課題：HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験

日付	令和1年11月1日
所属機関	CD病院
立場	研究責任医師
氏名	鈴木一郎

【特記事項(任意)】（様式Bより）

【特記事項(任意)】

立場	氏名	立場	氏名
研究責任医師	鈴木一郎		
研究分担医師	田中五郎		

本研究に関する製薬企業等についての利益相反管理計画（研究に対する関与）

※研究代表医師が認定委員会に提出する際に記載すること。

本研究に関与する製薬企業等の名称	利益相反の内容			COI管理計画	研究計画書へのCOI記載※	説明文書でのCOI開示※
○×製薬株式会社	研究資金等を提供(Q2)	研究費の受入形態	共同研究(臨床研究)	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。基準2に従い法第32条に基づき必要な契約を締結する。	記載	記載
		受入方法	直接			
		受入金額	10,000,000 円			
		契約締結状況	法32条に基づき必要な契約は締結準備中			
	物品、施設等の提供・貸与(Q3)	物品、施設等の内容	トラスツズマブBS	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。	記載	記載

＜HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法 のない進行性固形がん患者を対象としたトラス ツズマブの第Ⅱ相試験＞

監査手順書

研究代表医師
AB 大学病院 腫瘍内科 教授
山田 太郎

版数：第 1 版
作成年月日：2019 年 11 月 7 日

目次

1. 目的	2
2. 適応範囲	2
3. 監査実施体制	2
3.1 研究代表医師	2
3.2 監査業務受託機関.....	2
4. 責務	2
4.1 研究代表医師	2
4.2 監査担当者	2
5. 監査担当者の指名.....	3
6. 監査実施時期	3
7. 監査手順	3
7.1 監査計画書の作成.....	3
7.2 監査の準備	3
7.3 監査の実施	3
7.4 監査結果の検討	4
7.5 監査報告書の作成及び提出.....	4
7.6 回答書の受領	4
8. 守秘義務	4
9. 記録の保管	4
10. 手順書の制定及び改訂.....	5

様式 1：監査担当者指名書

様式 2：監査計画書

様式 3：監査報告書

様式 4：監査報告書に対する回答書

様式 5：回答確認書

1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験」（以下、本研究）の監査業務に関し、監査実施体制、研究代表医師及び△△監査担当者が遵守すべき監査実施手順を定めることを目的とする。△△監査担当者は、本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成29年法律第16号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書及び当該研究に係る手順書を遵守していることを保証するために、実施医療機関に対する監査業務を対象とする。

- 研究の名称：HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験
- 研究デザイン：非盲検、単群、多施設共同介入研究

3. 監査実施体制

3.1 研究代表医師

AB 大学病院
腫瘍内科 教授
山田 太郎

3.2 監査業務受託機関

株式会社△△

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに研究データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを評価するための監査業務を監督する。
- (2) 研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査手順書及び監査計画書を承認する。
- (3) 監査業務及び監査担当者の指名が△△に委託されていることを確認する。
- (4) 監査業務状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切に監査業務が行われるよう、△△監査担当者への必要な指導・管理を行う。
- (5) 監査報告書の確認を行う。

4.2 監査担当者

- (1) 監査計画書を作成する。
- (2) 実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に調査を行い、本研究が臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順書を遵守して実施されていることを評価する。
- (3) 被監査実施医療機関の研究責任医師に監査結果（研究代表医師に写し）を報告する。

5. 監査担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、監査担当者の指名について、△△に委託されていることを確認する。
- (2) △△代表取締役は、以下に示す要件を満たすことを確認した上で監査担当者を指名する「監査担当者指名書（様式1）」。
- なお、監査担当者は、当該監査の対象となる研究において、研究の実施及びモニタリングに関与するものであってはならない。
 - 1) 臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順等に精通していること
 - 2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
 - 3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
 - 4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
 - 5) 公正の立場を保持できること

6. 監査実施時期

原則として、研究終了後に監査を実施するものとする。その後、監査担当者が必要と判断した場合は、研究代表医師と協議の上、監査を実施する。

7. 監査手順

7.1 監査計画書の作成

- (1) 監査担当者は、監査の実施に先立ち、「監査計画書（様式2）」を作成し、研究代表医師に提出する。
監査計画書には次の事項を記載する。
 - 1) 監査対象研究に係る事項(研究課題名、研究計画書番号等)
 - 2) 監査担当予定者
 - 3) 監査の範囲（監査対象項目、監査対象資料を含む）
 - 4) 監査実施時期
 - 5) 被監査実施医療機関
- (2) 研究代表医師は、研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査計画書を承認する。

7.2 監査の準備

監査担当者は、監査の実施に先立ち実施医療機関の研究に係る手順書を入手（閲覧でも可）し、当該実施医療機関における研究実施体制及び監査受入れ手順について確認し、監査の申し込みを行う。

7.3 監査の実施

監査担当者は、監査計画書に基づき、実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に監査を実施する。監査対象資料は次のものとする。（詳細は監査計画書に定める）

- (1) 認定臨床研究審査委員会の記録（認定証等）
- (2) 本研究に関する厚生労働大臣への届け出及びデータベースの記録による公表
- (3) 研究業務に関する委受託契約書
- (4) 研究機関の管理者への報告に関する記録
- (5) 利益相反の管理に関する記録

- (6) 同意の取得に関する記録
- (7) 診療録、臨床検査等
- (8) 疾病等、不適合等に関する報告体制
- (9) 記録の保管に関する資料

7.4 監査結果の検討

監査担当者は、監査で発見した事項及び確認した事項を取りまとめて評価し、問題点、必要な措置等を検討する。

7.5 監査報告書の作成及び提出

- (1) 監査担当者は、監査にて発見又は確認した事項に基づき「監査報告書（様式 3）」を作成し、記名押印又は署名の上、被監査実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に監査報告書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

監査報告書には次の事項を記載する。

- 1) 当該報告書の作成日
 - 2) 監査報告書番号
 - 3) 被監査研究機関名
 - 4) 監査の対象
 - 5) 監査実施日
 - 6) 監査の基準文書
 - 7) 監査実施者
 - 8) 監査結果（必要な場合改善案も含む）
- (2) 監査担当者は、対応策の検討を要すると判断した事項がある場合は、研究責任医師に「監査報告書に対する回答書（様式 4）」の 14 日以内の提出を要請する。

7.6 回答書の受領

- (1) 監査担当者は、監査報告書に対する回答書を研究責任医師より受領し、指摘した問題事項について適切な改善措置が実施され、当該問題事項等が改善されたことを確認する。
- (2) 監査担当者は、問題事項が改善されたと判断した後、「回答確認書（様式 5）」を作成し、当該実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に回答確認書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

8. 守秘義務

監査担当者は、臨床研究法第 10 条の規定により、監査の際に得た研究対象者の個人情報等その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。監査業務に従事しなくなった後も同様とする。

9. 記録の保管

監査担当者は、監査に関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から 5 年間「資料の保管に関する SOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師へ返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関する SOP」を遵守して行われていることを点検する。

10. 手順書の制定及び改訂

本手順書は、△△監査担当者が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△監査担当者、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△監査担当者が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年11月7日	新規作成

年 月 日

監査担当者指名書

株式会社△△
代表取締役 _____ 印

下記の者を、「HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験」の監査担当者として指名いたします。

記

株式会社△△

(所属) (氏名) _____

指名理由：上記の者は、次の要件を満たしており、当該研究の監査担当者として適任であると判断した。

- (1) 臨床研究法、研究計画書及び本研究に係る手順等に精通していること
- (2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
- (3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
- (4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
- (5) 公正の立場を保持できること

以上

年 月 日

監査計画書

研究代表医師

_____ 殿

株式会社△△
監査担当者

_____ 印

研究の名称	HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験
監査担当予定者	
被監査 実施医療機関	

監査の範囲（監査対象項目/資料等）	監査実施時期	備考

以上

年 月 日

監査報告書

研究責任医師

殿

実施医療機関の管理者

殿株式会社△△
監査担当者_____
印

研究の名称	HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験
監査報告書番号	

被監査実施医療機関名	
監査対象 (範囲、資料、事項)	
監 査 実 施 日	
監査の基準文書	臨床研究法、研究計画書、手順書等
監査実施者	
監査結果 (改善案等を含む)	
添 付 資 料	
備 考	

以上

年 月 日

監査報告書に対する回答書

株式会社△ △
監査担当者

殿

研究責任医師

印

研究の名称	HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験
被監査実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]

以上

回答確認書

研究責任医師

_____ 殿

実施医療機関の管理者

_____ 殿

株式会社△ △

監査担当者

_____ 印

研究の名称	HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験
被監査 実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]	確認事項

以上

医薬品等の概要

＜研究薬の概要＞

研究薬名（一般名）	トラスツズマブ BS（トラスツズマブ後続 X）
製造元	〇×製薬株式会社
剤形	注射剤（バイアル）
成分・含量	1 バイアル中： ・トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 2〕 65mg ・トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 2〕 156 mg
貯法	2～8° C
効能・効果	・HER2 過剰発現が確認された乳癌 ・HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌
作用機序	ヒト癌遺伝子HER2/neu(c-erbB-2)の遺伝子産物であるHER2蛋白は、ヒト上皮増殖因子受容体ファミリーに属する増殖因子受容体であり、その細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する分子量約185 kDaの膜貫通型蛋白質である。本薬はHER2に特異的に結合した後、NK細胞、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞障害作用(ADCC)により抗腫瘍効果を発揮する。
用法・用量	HER2 過剰発現が確認された乳癌には A 法及び B 法を使用する。 HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で B 法を使用する。 A 法： 通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 X〕として初回投与時には 4 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 2 mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。 B 法： 通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 X〕として初回投与時には 8 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6 mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。 なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。
禁忌	・本剤の成分又は他のトラスツズマブ製剤に対し過敏症の既

	<p>往歴のある患者</p> <p>・次の患者については、本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価すること。（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）</p> <p>- 重篤な心障害のある患者</p>																							
副作用	<p>主な副作用</p> <p>海外で実施した第Ⅲ相臨床試験（手術可能な HER2 陽性の乳癌患者における臨床試験）のうち本剤が投与された 535 例において、副作用が 124 例（23.2%）に認められた。主な副作用は、好中球減少症 18 例（3.4%）、白血球減少症 15 例（2.8%）、貧血 13 例（2.4%）、無力症 10 例（1.9%）、関節痛 8 例（1.5%）等であった。</p> <p>その他の副作用</p> <p>研究薬の最新の添付文書に記載されているその他の副作用は以下に示す。</p>																							
	<table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">副作用の頻度</th></tr><tr><th>1%以上^{注 1)}</th><th>1%未満^{注 1)}</th><th>頻度不明^{注 2)}</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、ニューロパチー</td><td>浮動性めまい、味覚異常</td><td>運動失調、不全麻痺、しびれ（感）、錯感覚、不眠症、傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、思考異常、感覚鈍麻、振戦、嗜眠、回転性めまい</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、下痢、嘔吐、便秘、上腹部痛、消化不良、口内炎、胃炎、食欲不振</td><td>腸炎、腹痛、口内乾燥、口腔内潰瘍形成、鼓腸、嚥下障害</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧、起立性低血圧、動悸、頻脈、ほてり</td><td>血管拡張、潮紅、熱感、低血圧、リンパ浮腫</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>鼻乾燥、鼻出血、呼吸困難、</td><td>咳嗽、喘息、鼻潰瘍、鼻部不快</td></tr></table>		副作用の頻度			1%以上 ^{注 1)}	1%未満 ^{注 1)}	頻度不明 ^{注 2)}	精神神経系	頭痛、ニューロパチー	浮動性めまい、味覚異常	運動失調、不全麻痺、しびれ（感）、錯感覚、不眠症、傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、思考異常、感覚鈍麻、振戦、嗜眠、回転性めまい	消化器		悪心、下痢、嘔吐、便秘、上腹部痛、消化不良、口内炎、胃炎、食欲不振	腸炎、腹痛、口内乾燥、口腔内潰瘍形成、鼓腸、嚥下障害	循環器		高血圧、起立性低血圧、動悸、頻脈、ほてり	血管拡張、潮紅、熱感、低血圧、リンパ浮腫	呼吸器		鼻乾燥、鼻出血、呼吸困難、	咳嗽、喘息、鼻潰瘍、鼻部不快
			副作用の頻度																					
		1%以上 ^{注 1)}	1%未満 ^{注 1)}	頻度不明 ^{注 2)}																				
	精神神経系	頭痛、ニューロパチー	浮動性めまい、味覚異常	運動失調、不全麻痺、しびれ（感）、錯感覚、不眠症、傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、思考異常、感覚鈍麻、振戦、嗜眠、回転性めまい																				
	消化器		悪心、下痢、嘔吐、便秘、上腹部痛、消化不良、口内炎、胃炎、食欲不振	腸炎、腹痛、口内乾燥、口腔内潰瘍形成、鼓腸、嚥下障害																				
循環器		高血圧、起立性低血圧、動悸、頻脈、ほてり	血管拡張、潮紅、熱感、低血圧、リンパ浮腫																					
呼吸器		鼻乾燥、鼻出血、呼吸困難、	咳嗽、喘息、鼻潰瘍、鼻部不快																					

			胸水	感、鼻漏、咽喉 頭疼痛、気管支 炎、しゃっくり
	血液		リンパ球数減 少	プロトロンビ 減少、ヘモグロ ビン減少
	皮膚		皮膚乾燥、脱毛 症、爪の障害、 紅斑、発疹、そ う痒症	皮膚炎、発汗、 ざ瘡、蕁麻疹、 斑状丘疹状皮 疹、爪破損、皮 膚亀裂、手掌・ 足底発赤知覚 不全症候群、色 素沈着障害
	肝臓	ALT (GPT) 増 加	AST (GOT) 増 加	
	腎臓			排尿困難、腎ク レアチニン・ク リアランス減 少、中毒性ネフ ロパシー
	眼		視力障害	流涙増加、結膜 炎
	その他	関節痛、筋肉 痛、無力症	発熱、筋痙縮、 骨痛、筋骨格 痛、四肢痛、疲 労、悪寒、膀胱 炎、尿路感染、 低カリウム血 症、血中アルカ リホスファター ゼ増加、体重 減少、高クレア チニン血症、背 部痛、インフル エンザ様疾患、	疼痛、胸痛、末 梢性浮腫、感染 症、倦怠感、浮 腫、頸部痛、難 聴、帯状疱疹、 乳房痛、蜂巣 炎、体重増加、 冷感、粘膜乾 燥、霧視、筋骨 格硬直、胸部不 快感、粘膜の炎 症、インフルエ ンザ、丹毒、脱

			上気道感染（鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎等）	水、低ナトリウム血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症、低アルブミン血症
	注 1) 副作用の頻度は、手術可能な HER2 陽性の乳癌患者における臨床試験に基づき算出した。 注 2) 本剤の手術可能な HER2 陽性の乳癌患者における臨床試験では認められておらず、先行バイオ医薬品†の副作用情報であるため頻度不明とした。			
使用上の注意	次の患者には慎重に投与する。 (1) アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者 (2) 胸部へ放射線を照射中の患者 (3) 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者 (4) 左室駆出率（LVEF）が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者 (5) 冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者 (6) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者 (7) 安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者又はその既往歴のある患者 (8) 高齢者			

整理番号

西暦2020年 2月 5日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号* (JRCT番号)	
研究名称	HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input checked="" type="checkbox"/> その他；内科学
評価の内容	<p>有効な治療法のない進行性固形がんを対象に、バイオマーカーに基づいた治療選択を試みる研究であり、臨床的な意義は大きいと考えられる。</p> <p>一方で、乳がんや胃がん以外の固形がんでのHER2遺伝子増幅の病態生理学的な意義は十分明らかではなく、特に後発品を治療で使用する本研究においては、HER2遺伝子増幅を標的とする科学的根拠やエビデンスは十分であるとは言えない。したがって、被験者の適格性の判断は、エキスパートパネルによる十分な検討結果に基づき行うことが望ましいと考える。</p> <p>効果判定においては、標的病変・非標的病変の選択と効果判定基準について、特に測定可能病変を有さない場合の判定方法など、研究計画書に明記しておくべきと考える。さらに、画像診断を含む総合効果の判定は、治療開始後12-15週目等、少なくとも一点では必ず実施するよう規定しておくことを検討されたい。</p> <p>また、将来的な抗HER2薬の適応拡大等に際し、本研究のデータ二次利用の必要性は高いと考えられる。実施計画書や説明文書・同意書に、予めデータ二次利用に関する項目を追加しておくことを検討されたい。</p>

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

整理番号

西暦2020年1月31日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input checked="" type="checkbox"/> その他；遺伝医療，ゲノム研究
評価の内容	本申請及び研究計画に特段の問題はないと考えます。 審査手続きを進めていただければと思います。

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 年 月 日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

殿

技術専門員

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 疾患領域の専門家 <input type="checkbox"/> 臨床薬理学の専門家 <input type="checkbox"/> 生物統計の専門家 <input type="checkbox"/> その他の専門家 ()
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	NGSにてHER2遺伝子増幅が検出された乳癌、胃癌以外の固形癌を対象とした、抗HER2抗体であるトラスツズマブの抗腫瘍効果を評価するバスケット型臨床試験である。
	注意すべき点

	<p>1, 2 研究スケジュール 心機能評価- 登録前28日以内でよろしいのではないのでしょうか。</p> <p>6. 1. 1 患者選択基準 (2) 遺伝子増幅の定義となるコピー数を明記してください。 (3) 奏効率を主要評価項目にした試験ですが、評価可能病変のみの症例も登録可能となっているのはいかなるものなのでしょう。再考ください。</p> <p>6. 1. 2 除外基準 (3) トラスツズマブ抵抗性に関わる遺伝子変異は定義できますか？もしできないようであれば削除することを勧めます。 (9) 左室駆出率（LVEF）が 50%未満である患者；50%以上として選択基準にいれることを勧めます</p> <p>6. 2 目標症例数 【設定根拠】第2段階では20例で合計41例でしょうか。ご確認ください。第一段階で何例奏効ができれば第2段階に進むのかをここにもご記載ください。</p> <p>12. 4 臨床検査 (4) HBV-DNA定量はHBs抗原、HBc抗体が陽性の場合もモニタリングが必要です。4週毎にモニタリングとなっていますが、研究スケジュール表では6週毎となっています。ご確認ください。 (6) 心機能評価：EFが途中で低下した場合の中止基準、再開基準を明記ください。</p> <p>考えられるメリット・デメリット</p> <p>メリット：分子診断に基づいた治療であり、本来治療のオプションのない患者に有効な治療を届けられる可能性がある。</p> <p>デメリット：トラスツズマブ単剤での効果は乳癌の前例から推測しても限定的であり、より新しい抗HER2薬に比べると魅力に欠ける。</p> <p>総評</p> <p>HER2遺伝子増幅は遺伝子パネル検査で比較的高頻度に検出される遺伝子変化であり、本バスケット試験で抗腫瘍効果が認められれば、tumor agnosticなトラスツズマブの開発に結びつく可能性があり意義深いと考えます。</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

西暦 2020年 01月 14日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

委員長 殿

技術専門員
(研究機関名)
(所属・職名)
(氏 名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験
技術専門員の 専門分野	■対象疾患領域 (疾患領域名：HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない固形がん) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 (<input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 (<input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；
評価の内容	<p>本内容は標準的な抗がん治療の効果を期待できないか、標準的な抗がん治療のない固形がん患者に対し、保険診療の「がん遺伝子パネル検査」により HER2 増幅が認められた場合にトラスツズマブ投与を行う第Ⅱ相試験である。</p> <p>今後、がん医療の個別化が求められていく中で、このようなバスケット型臨床試験の実施は不可欠であり、内容的にも妥当なものとなっている。</p> <p>以下に質問事項を上げる。</p> <p>① 標準的な抗がん治療の解釈が難しい。本邦の臓器別ガイドラインを準拠し判断するのか、NCCN ガイドラインや ESMO ガイドライン等も含めるのか。とくに、稀少がんや原発不明がん、小児がんではどのように判断するのか、その領域の専門家の判断も仰ぐのか等、具体的な説明が望まれる</p> <p>② トラスツズマブ先発品ではなく後発品を用いる内容であるが、研究タイトルからは誤解を受けないか、具体的な薬品名も必要ではないか。</p>

*1：新規審査依頼時は記載不要。
注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

参考書式 1

整理番号

西暦 2020 年 1月 13日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号* (JRCT番号)	HER2 遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象とした トラスツズマブの第Ⅱ相試験
研究名称	HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象とした トラスツズマブの第Ⅱ相試験
技術専門員の 専門分野	<p>■対象疾患領域（疾患領域名： <u>消化器内科学・腫瘍内科学</u> ）</p> <p><input type="checkbox"/>臨床薬理学（<input type="checkbox"/>毒性学 <input type="checkbox"/>薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/>その他；_____）</p> <p><input type="checkbox"/>生物統計家</p> <p><input type="checkbox"/>医療機器（<input type="checkbox"/>臨床工学 <input type="checkbox"/>材料工学 <input type="checkbox"/>その他；_____）</p> <p><input type="checkbox"/>再生医療</p> <p><input type="checkbox"/>その他；_____</p>
評価の内容	<p>研究の意義:現在、HER2 遺伝子増幅を高頻度に認める乳がんと胃がんに対して、抗 HER 抗体薬トラスツズマブの使用が承認されている。しかし、実際には、胆管がん、尿路上皮がんなどの他の固形がんでも数%に HER2 遺伝子増幅を認める。2019 年にがん遺伝子パネル検査が保険収載されたことから、HER2 遺伝子増幅陽性の固形がんが見出される可能性が高まっている。遺伝子パネル検査は、標準的治療法が無い患者を対象が適応であり、そうした患者を対象にトラスツズマブ BS の有効性を調べる臨床データを集積することは大変有意義である。</p> <p>安全性について:トラスツズマブは比較的副作用の少なく、臨床試験としては比較的实施しやすい薬剤である。トラスツズマブは心毒性を有することが報告されているが、登録前にそれらに対する検査も実施することになっており、概ね被験者の安全性は保たれていると考える。ただし、抗体薬であるトラスツズマブ BS には低頻度ながらアナフィラキシーショックがあると考えられ、他にも間質性肺炎、ニューロパチーなども報告されているので、これらのことを同意説明文書にしっかりと記載するべきである。また、計画書の中にも、これらの副作用に十分留意する旨を記載するべきである。</p> <p>倫理性について:計画書には、トラスツズマブ BS の治療費に関する記載が無いが、このことがもっとも重要である。通常、1ヶ月に 10 万円ぐらいの治療費がかかると推定されるので、会社負担が望ましいと考える。これらのことを同意説明文書にも明記する必要がある。ま</p>

	<p>た、計画書には、本治療により健康被害が発生した場合、通常の保険診療で治療すると書かれている。本研究のような臨床試験により副作用が出現して治療を行う場合、保険診療で対応できるのかも確認する必要がある。</p> <p>その他:除外基準(3)に「トラスツズマブに対する抵抗性変異」と記載されているが、具体的にどのような変異なのか記載するべきである。また、本試験には大腸がんも含まれているが、HER2 遺伝子増幅大腸がんでは既にいろいろな臨床試験が行われている。そのため、大腸がんを含めるのであれば、その根拠を説明する必要がある。</p> <p>総評:本臨床試験は、標準的治療法の無い HEER2 遺伝子増幅固形がんを対象にトラスツズマブ BS の有効性を調べる大変有用な臨床試験である。安全性については、概ね問題無いと考えるが、上記のごとく同意説明文書に治療費、同意書における副作用の説明、等を明記する必要がある。また、副作用が出現した場合の対応が保険診療内でカバーできるのかもどうか確認するべきである。</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

技術専門員評価書

殿

技術専門員 所属: [REDACTED]

役職・氏名: [REDACTED]

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

臨床研究実施計画番号*	
臨床研究課題名	HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験
技術専門員の専門分野	臨床薬理学
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	治療法のない固形がん患者を対象に、「Foundation One CDx がんゲノムプロファイル」等の検査システムでHER2 遺伝子の増幅が認められた患者に、マッチングした治療法の一つであるトラスツズマブ BS を用いて有効性の検討を行う探索的研究である。
	注意すべき点
	<p>①本研究では、SCRUM-Japan、MASTER KEY プロジェクトおよび AMED の革新的がん医療実用化研究事業の中で抗 HER2 療法の医師主導臨床試験や臨床研究との差異が不明である。今回、本試験をやる意義を記載するべきである。</p> <p>②HER2 過剰発現以外の遺伝子異常が同定され他の治療法も推奨される場合、本研究への参加はどのように判断するのかについて記載するべきである。</p> <p>③2施設、2年間で41例を集めるのは、疾患の性質上やや困難と思われるが、実施可能か。</p> <p>④目標症例数の設定根拠で、乳がん以外の患者のトラスツズマブの奏効率があれば、そちらを参考に期待奏効率、閾値奏効率を設定した方がよいと考えられる。</p>
	考えられるメリット・デメリット
	<p>(メリット)</p> <p>①治療法のない固形がん患者を対象に、HER2 遺伝子の増幅が認められた患者への新たな治療法が示される可能性がある。</p> <p>②既に製造販売承認をされているバイオシミラーであり、安全性については十分な情報が得られている。また添付文書の用法用量に基づく使用方法であり、薬剤のリスクは一般臨床のそれを上回るものではない</p> <p>(デメリット)</p> <p>出口戦略が不明であるため、ただ症例集積をし、データ収集のみで、次のステップにつながることなく研究が終了する可能性がある。</p>
専門的評価	総評
	治療法のない固形がん患者を対象に、HER2 遺伝子の増幅が認められた患者への新たな治療法が示される可能性がある一方で、もし薬事承認を目指しているのであれば、規制要件を再考し、医師主導試験を行うことを推奨する。

注) 本書式は技術専門員が作成し、臨床研究審査委員会に提出する。

技術専門員評価書

殿

技術専門員 所属：

役職・氏名：

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

臨床研究実施計画番号*	
臨床研究課題名	HER2遺伝子の増幅を認める標準的な治療法のない進行性固形がん患者を対象としたトラスツズマブの第Ⅱ相試験
技術専門員の専門分野	呼吸器腫瘍内科
研究の妥当性	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	がん遺伝子パネル検査が保険収載され、治療標的となる遺伝子異常を検査することが可能となったが、判明した遺伝子異常に対して、アクセス可能なマッチする治療は限定的であることが問題である。本研究では、比較的頻度が多い遺伝子異常で、また乳がん・胃がんでの臨床データも豊富なHER2増幅に着目し、がん遺伝子医療のアンメットニーズの解決を目指すという点で臨床的意義があるものと思われる。
	注意すべき点
	1) 遺伝子変異と異なりHER2増幅に関しては、いずれの値を持ってcutoffとするかが一般的に曖昧であり、患者選択基準にはその点の記載が認められない。 2) 除外基準(3)にある、「トラスツズマブ抵抗性変異として既知のがん遺伝子」も具体的な遺伝子の記載が無く曖昧である。 3) 症例設定の根拠として、HER2陽性乳がんの一次治療としてのトラスツズマブの奏効率26%を参考としているが、乳がんに関してはIHC法またはFISH法で確認されたHER2強陽性例であり、(上記のHER2遺伝子増幅のcutoff値にもよるとと思われるが) HER2遺伝子増幅かつ既治療症例においてこれだけの奏効率を期待できるかどうかは不明である。その点で、Simonの二段階法を採用している点は妥当と思われるが、下限閾値の5%が、果たして臨床的意義のある有効性として認められるかどうか疑問が残る。 4) また、最大の問題点は、そもそも、既に幾つかのトラスツズマブと抗がん剤の抗体薬物複合体が、HER2陽性固形がんに対して一定の有効性を示している中で(e.g. Ann Oncol 11:1821, 2019)、薬効の劣るトラスツズマブ単剤治療の有効性を探索することである。
	考えられるメリット・デメリット
	メリット：有望な治療の乏しいHER2陽性がん患者に対して有効な治療選択肢となりうる。トラスツズマブ単剤は比較的毒性も低いため患者QoLという点でも通常の抗がん剤よりも良好であると期待できる。 デメリット：トラスツズマブ単剤の有効性はあまり高くないと思われるため、本研究への参加が、(少ないと思われるが)有害事象のリスクや、その他の有効な治療機会の喪失などを引き起こす可能性がある。
	総評
	目的やデザインは概ね妥当と思われるが、複数のトラスツズマブの抗体薬物複合体がHER2陽性固形がんでの臨床効果を証明している現状では、薬効の劣るトラスツズマブ単剤を用いて本研究を行う意義は乏しいと考える。 また、研究計画書の除外基準4)～6)に関して重複した文章が並んでいるため、整理し書き直す必要がある。

注) 本書式は技術専門員が作成し、臨床研究審査委員会に提出する。