

た既往がある。

- 5) 殺細胞性抗がん剤の治療歴を有する（最終投与日から 1 年以上経過した術前、術後化学療法は含まない）。
- 6) 中央測定機関において PCR フラグメント解析法とシーケンス法で BIM 遺伝子多型が確認されている。
- 7) RECIST ガイドライン改訂版 version1.1 で測定可能病変を有する（10mm スライス CT で 20mm 以上、5mm スライス CT で 10mm 以上、リンパ節は短径が 15mm 以上）。なお、放射線が照射された病変のみを有する場合、照射後にその部位の病勢進行が確認されていること。
- 8) 年齢が20歳以上である。
- 9) 同意取得時に Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) が 0 又は 1 である。
- 10) 登録前 14 日以内において下記の条件を満たす骨髄、肝、腎、呼吸機能を有する。
  - ① 好中球数  $\geq 1,500/\mu\text{L}$
  - ② 血小板数  $\geq 100,000/\mu\text{L}$
  - ③ ヘモグロビン  $\geq 9.0\text{g/dL}$
  - ④ 血清 AST (GOT) 及び ALT (GPT) : 各施設の基準値上限の 2.5 倍以下
  - ⑤ 血清総ビリルビン : 各施設の基準値上限の 1.5 倍以下
  - ⑥ アルカリフォスファターゼ値 : 基準値上限の 2.5 倍以下（骨転移あるいは肝転移がある場合は、基準上限値の 5 倍以下）
  - ⑦ 血清クレアチニン  $\leq 1.5\text{mg/dL}$  又は、Cockcroft-Gault の Ccr 計算式により計算されたクレアチニンクリアランス  $\geq 45\text{ mL/min}$  であれば適格とする。  
 Cockcroft-Gault の Ccr 計算式  
 男性 :  $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$   
 女性 :  $\text{Ccr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$
  - ⑧  $\text{PaO}_2 \geq 70\text{ Torr}$  又は  $\text{SpO}_2 \geq 94\%$
- 11) 投与開始日より 12 週以上の生存が期待される。
- 12) 治験責任（分担）医師の判断により安全性上問題とならない有害事象を除き、前治療の急性毒性が直近の前治療のベースライン値まで回復している患者
- 13) 治験薬投与開始前のスクリーニング時に実施する尿妊娠検査の結果が陰性である患者
- 14) 本試験への参加について、試験内容の十分な説明が行われた後、本人の同意が文書で得られている。

#### 0.4. 目標登録症例数

3-18 例

<症例数設定根拠>

本試験の主目的は、ゲフィチニブとボリノスタット併用療法の安全性（忍容性）を確認し、MTD を検討することであるため、統計学的根拠に基づく症例数設計は行わない。

#### 0.5. 治験実施予定期間

治験実施予定期間 2014 年 5 月 1 日-2017 年 4 月 30 日

症例登録期間 2014 年 5 月 1 日-2016 年 4 月 30 日

追跡期間 登録終了から 1 年間

## 0.6. 治験方法

開発の相                    第 I 相  
試験のデザイン        多施設共同非盲検非対照試験 用量漸増 (3+3 法)

## 0.7. 治療薬 (治験薬及び併用薬)

14 日を 1 サイクルとし、以下の薬剤を以下に示した用法・用量で、耐容不能な毒性の出現又は病勢が進行するまで継続投与する。

- ・ ボリノスタット : 1 日あたり 200mg、300mg 又は 400mg を 1 日 1 回 day 1-7 に経口投与し、day 8-14 に休薬する
- ・ ゲフィチニブ : 1 回 250mg を 1 日 1 回、連日経口投与する

## 0.8. 評価項目

主要評価項目 Primary endpoint :

- ・ 安全性 (プロトコル治療開始から 2 コース目を終了するまでに発生した用量制限毒性 (DLT) )

副次評価項目 Secondary endpoint :

- 1) 安全性 (プロトコル治療開始から終了まで (ボリノスタット投与終了 30 日後まで) に発生した有害事象)
- 2) ボリノスタット及びゲフィチニブの薬物濃度
- 3) 無増悪生存期間 (Progression free survival : PFS)
- 4) 全生存期間 (Overall survival : OS)
- 5) 奏効率 (Response rate : RR)
- 6) 奏効期間及び完全奏効期間
- 7) 病勢制御率 (Disease control rate : DCR)
- 8) 薬力学的効果

## 0.9. 主要評価項目の解析方法

- 1) 安全性 (プロトコル治療開始から 2 コース目を終了するまでに発生した用量制限毒性 (DLT))  
DLT の発現割合及び 95% 信頼区間を投与量レベル別に算出する。95% 信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出する。また、DLT に該当した有害事象を被験者別に一覧表に示す。

## 0.10. 連絡先

<試験内容に関する問い合わせ>

治験調整事務局        所在地：〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1  
名称：金沢大学附属病院先端医療開発センター  
TEL：076-265-2043  
FAX：076-234-4309  
E-mail：nagase@staff.kanazawa-u.ac.jp  
担当者：長瀬 克彦

<症例登録に関する問い合わせ>

登録センター        所在地：〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町65

名称：名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター

TEL：052-744-1957

FAX：052-744-1302

E-mail：mando@med.nagoya-u.ac.jp

担当者：安藤 昌彦

平日：9:30-17:00

## 1. 目的

BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌（NSCLC）を対象に、殺細胞性抗がん剤及び EGFR-TKI 治療に増悪後の治療として、ボリノスタット+ゲフィチニブ併用療法の安全性（忍容性）を確認する。

## 2. 背景と根拠

### 2.1. 背景

本邦における肺癌の死亡率は、1960 年には 10 万対において男性で 7.9 人、女性で 3.2 人であったが、近年は急速に増加の一途をたどっている。2011 年の肺癌死亡者数は 70,293 人で部位別のがん死亡で第 1 位（10 万対 55.7 人）であり、男性では 50,782 人で第 1 位、女性でも 19,511 人で第 1 位になっている<sup>1)</sup>。また、2020 年には本邦における肺癌の年間新患者数は男性約 91,000 人、女性約 34,000 人になると予想されており有効な治療法の開発が望まれている。肺癌は、NSCLC と小細胞肺癌（SCLC）の 2 つに大別され、NSCLC は肺癌全体の約 80-85%、SCLC が約 10-15%を占めている。NSCLC はさらに腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん等の組織型に分類され、腺がんは本邦において肺癌全体の 50-60%を占めるもっとも多い類型であり、扁平上皮がんは約 25%、大細胞がんは約 3%を占めている。

### 2.2. EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC の標準治療

NSCLC の大部分は切除不能の進行がんであり、根治照射が可能な場合には化学放射線治療が標準であり、根治的放射線照射不能ⅢB 期及びⅣ期の NSCLC の標準治療は化学療法である<sup>2)</sup>。2004 年に、NSCLC において EGFR 遺伝子変異（その 90%以上がチロシンキナーゼドメイン内の exon19 の欠失と exon21 の L858R 変異）が発見された<sup>3)</sup>。EGFR 遺伝子変異は体細胞変異であり、非喫煙者又は軽喫煙者、腺がん、日本を含む東アジア人に頻度が高く、日本人の肺腺がん患者の約 50%にみられる<sup>4)</sup>。EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）は、EGFR の細胞内チロシンキナーゼドメインの ATP 結合部位に結合し、EGFR の自己リン酸化を阻害することにより EGFR のシグナル伝達を阻害する薬剤で、本邦ではゲフィチニブ（イレッサ<sup>®</sup>）とエルロチニブ（タルセバ<sup>®</sup>）が承認されている。EGFR-TKI が EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC に高い抗腫瘍効果を示すことから、2013 年の肺癌治療ガイドラインでは EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC には、いずれかの時期に EGFR-TKI の治療を受けられるようにすることが強く推奨されている<sup>2)</sup>。

#### 2.2.1. 進行期 EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC の 1 次治療

EGFR 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC を対象にしたゲフィチニブ単剤とプラチナ製剤併用の第Ⅲ相試験（WJOG3405 試験、NEJ002 試験）においてゲフィチニブ単剤はプラチナ製剤併用に対し、PFS の有意な延長を示し、NEJ002 試験ではさらに QOL 指標の一部が改善することも示されている<sup>5), 6)</sup>。エルロチニブ単剤については同様のデザインの第Ⅲ相試験（OPTIMAL 試験、EURTAC 試験）が中国・欧州で行われ、ともにプラチナ製剤併用療法に対する PFS の有意な延長が報告された<sup>7), 8)</sup>。

一方で、1 次治療における EGFR-TKI 単剤とプラチナ製剤併用療法の比較において、OS における優越性は示されておらず、同様の対象における Rosell らの大規模研究でも 1 次から 3 次治療のエルロチニブ単剤は PFS に有意差を認めなかった<sup>9)</sup>。現時点では EGFR 遺伝子変異陽性症例に対する EGFR-TKI 単剤の最適な投与時期について結論は出ていない。以上より、Ⅳ期の EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC（非扁平上皮がん）において、EGFR-TKI 単剤もしくは 1 次治療で推奨される殺細胞性抗がん剤による治療が

推奨されている。

なお、ゲフィチニブは2012年11月から、エルロチニブは2013年6月からEGFR遺伝子変異陽性進行期NSCLCの1次治療に使用できるよう適応症変更あるいは適応拡大された。

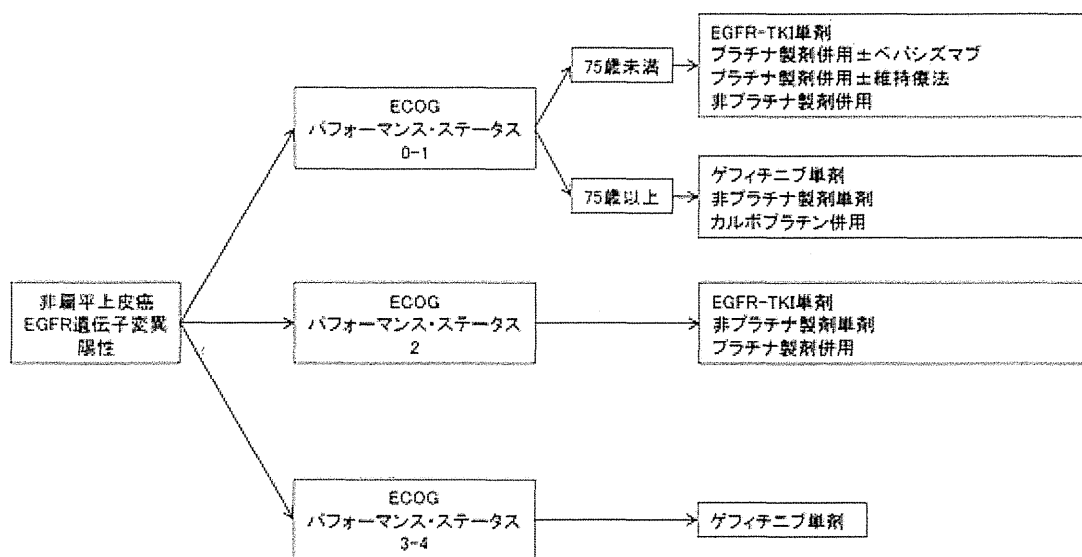


図1 進行期非小細胞肺癌（NSCLC）の1次治療（参考文献2より引用）

### 2.2.2. 進行期EGFR遺伝子変異陽性NSCLCの2次治療

1次治療でEGFR-TKI未使用例の2次治療の成績としては、2006年に発表されたゲフィチニブ単剤による5つの第II相試験のメタアナリシスがある。EGFR遺伝子変異のある症例101例を対象にした解析結果において、EGFR遺伝子変異のある症例の奏効率は80.8%であり、EGFR遺伝子変異タイプ別にはexon19の欠失が80.3%、exon21のL858R変異が81.8%であると報告された<sup>10)</sup>。日本人における成績としては、2009年に発表されたゲフィチニブ単剤による7つの第II相試験のメタアナリシスがあり、EGFR変異のある症例148例において奏効率が76.8%、PFSが9.7ヵ月、全生存期間が24.3ヵ月と報告された<sup>11)</sup>。

エルロチニブについても、1次治療（113人）又は2次治療以降（104人）のEGFR遺伝子変異のある症例217例（exon19の欠失:135例/exon21のL858R変異:82例）を対象にエルロチニブ単剤を投与したプロスペクティブ試験では、RRが70.6%、PFSが14ヵ月、OSが27ヵ月であったと報告された。

これらの結果から、1次治療でEGFR-TKI未使用例の2次治療としては、EGFR-TKI単剤の投与を行うよう勧められている。1次治療でEGFR-TKI使用例の2次治療としては、標準的殺細胞性抗がん剤による治療が推奨されている。

### 2.2.3. 進行期EGFR遺伝子変異陽性NSCLCの3次治療

3次治療としてドセタキセル単剤、ペメトレキセド単剤など非プラチナ製剤単剤治療が推奨されている<sup>2)</sup>ものの、これまでに3次治療としての標準的な治療は確立されておらず、臨床試験による有効な治療法開発が望まれている。

## 2.3. EGFR-TKI耐性の分子機構

既に述べたように、EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC 患者における EGFR-TKI の奏効率は約 80%で、腫瘍縮小効果が得られることが多い<sup>10)</sup>。しかし、EGFR-TKI が一旦奏効した症例も 1～数年以内に獲得耐性により再燃する<sup>4)</sup>。また、EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC 患者の約 20%は EGFR-TKI で腫瘍縮小効果が得られず、いわゆる初期耐性を示す<sup>4)</sup>。この獲得耐性と初期耐性はいずれも EGFR-TKI 治療の大きな問題となっている。EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC における EGFR-TKI の獲得耐性の分子機構として最初に発見されたのが、EGFR exon20 の T790M 変異である<sup>12)</sup>。これはコドン 790 のスレオニンがメチオニンに変わる変異で、EGFR-TKI が EGFR に結合する部位に相当する変異である。その結果、EGFR-TKI が EGFR に結合できなくなり耐性が生じる。EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC における EGFR-TKI 獲得耐性の約 50%は T790M によると考えられている。また、側副経路の活性化も重要な耐性機構であり、EGFR-TKI が変異 EGFR からのシグナルを遮断しても、EGFR 以外の受容体が同様のシグナルを補うため耐性が生じる。Met 遺伝子増幅<sup>13)</sup>やリガンドである肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor: HGF)<sup>14)</sup>による Met シグナルの活性化がよく知られている。EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC における EGFR-TKI の獲得耐性において、Met 遺伝子増幅は 5～10%、HGF は 10～60%に関与していると考えられている。

一方、初期耐性の分子機構としては、HGF による Met シグナルを活性化が初期耐性の約 30%に関与すると考えられる<sup>15)</sup>。また、2012 年に EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 細胞のアポトーシス誘導に必須のタンパク質である BIM に東アジア人特異的な遺伝子多型が発見され、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 症例は EGFR-TKI 治療を受けた場合、多型を有しない症例と比較し PFS が有意に短いこと、すなわち EGFR-TKI に対し抵抗性であることが報告された<sup>16)</sup>。BIM 遺伝子多型がある細胞では EGFR-TKI 処理されても細胞内 BIM タンパク質量が少なくアポトーシスが生じにくいいため、EGFR-TKI に耐性を示すと考えられている。

## 2.4. BIM 遺伝子多型について

BIM は、BCL2L11 とよばれる BCL2 ファミリーに属するアポトーシス促進タンパク質である。BCL-2 ファミリーに属するタンパク質は、Bcl-2 のようにアポトーシスを抑制するメンバーと Bax 等のようにアポトーシスを促進するメンバーに大別されるが、いずれも BH (Bcl-2 Homology; Bcl-2 ホモロジー) ドメインを有する。BH ドメインには 4 つの異なるドメイン、すなわち BH1、BH2、BH3 及び BH4 がある。抗アポトーシス作用を持つ Bcl-2 ファミリータンパク質 (Bcl-2、Bcl-xL 及び Bcl-xW を含む) は共通して BH1 及び BH2 ドメインを有する。アポトーシス促進メンバーには、Bax や Bak のようなマルチドメインメンバー (BH1、BH2、BH3 ドメインを有する) と BH3 ドメインのみを有する BH3-only タンパク質に分けられる。BIM は BH3-only に分類されるアポトーシス促進タンパク質である。

BIM は、EGFR-TKI が EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 細胞のアポトーシスを誘導する際に必須と考えられており<sup>17)</sup>、BIM 発現が低下した EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 細胞は EGFR-TKI に抵抗性を示すことが報告されている<sup>18)</sup>。また、2012 年には間野らの共同研究グループにより、東アジア人特異的に BIM 遺伝子のイントロン 2 が 2.9kb 欠失する多型が発見された。この多型は白人には認められないのに対し、日本人を含むアジア人の 12.9%にみられた。BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 細胞株では、EGFR-TKI 処理されても BH3 ドメインを有する (すなわちアポトーシス促進活性を有する) BIM タンパク質量が増加せず、EGFR-TKI に抵抗性を示すことが明らかにされた<sup>16)</sup>。また、EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者のレトロスペクティブ解析において、EGFR-TKI による PFS は BIM 野生型患者で 11.9 ヶ月、BIM 遺伝子多型陽性患者で 6.6 ヶ月であり、BIM 遺伝子多型が EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者において EGFR-TKI 耐性を誘導する因子であることが示された<sup>16)</sup>。

BIM 遺伝子多型は日本人を含む東アジア人の 12～13%に存在すると考えられるため、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC は、わが国で年間約 2,500 人 (2 万×12.5% : 肺がんの 3%) 存

在すると推定され、東アジア人特有の患者群であると考えられる。この患者群は PCR フラグメント解析法とシーケンス法による BIM 遺伝子多型検査と既に保険収載されている EGFR 変異測定によって正確に個別化でき、しかもキードラッグである EGFR-TKI に耐性を示すため、個別化に基づいた新たな治療法の確立が必要である。

## 2.5. ボリノスタットを併用する理論的根拠

矢野らのグループは、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬であるボリノスタットが BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 細胞においても BH3 ドメインを有する (すなわちアポトーシス促進活性を有する) 活性型 BIM タンパク質発現を上昇させ EGFR-TKI 存在下でアポトーシスを誘導することを、*in vitro* 及び SCID マウスの皮下移植モデルにおいて明らかにした<sup>19)</sup>。ボリノスタットは、本邦においても皮膚 T 細胞リンパ腫に認可され臨床で使用されている薬剤である。

### 2.5.1. ボリノスタットについて

ボリノスタット (ゾリンザ®) は、経口投与可能なヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase : HDAC) 阻害薬で<sup>20)</sup>、抗悪性腫瘍薬としては、世界で初めての HDAC 阻害の作用機序を有する薬剤である。ボリノスタットは、クラス I (HDAC1、2 及び3) 及びクラス II (HDAC6) の HDAC の触媒ポケットに直接結合し、その酵素活性を低濃度 ( $IC_{50} \leq 86nM$ ) で阻害する。また、培養細胞においてヒストンアセチル化を誘導し、種々の培養がん細胞において細胞周期の停止、アポトーシス又は分化を誘導することが示されている。さらに、マウス及びヒトがん細胞に対して *in vitro* で生物学的活性及び抗腫瘍活性を発揮することが示されている。本剤の抗悪性腫瘍剤としての臨床開発は、2000年2月に米国で開始された。再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL) 患者を対象に実施した前期第 II 相試験 (005 試験) 及び後期第 II 相試験 (001 試験) 等の試験結果を基に、2006年4月に米国で承認申請が行われ、2006年10月に「2種類以上の全身療法の施行中又は施行後に再発又は難治性の病態を示す CTCL 患者の皮膚病変の治療」を適応として承認された。2011年8月末時点で、ボリノスタットは世界20ヵ国で承認されている。

本邦においては、2008年9月から CTCL 患者を対象とした国内第 I 相試験 (089 試験) が実施され、これらの臨床試験に加え、種々の血液悪性腫瘍及び固形がん患者を対象に本剤の臨床試験 (臨床薬理試験を含む) が実施された。ボリノスタットは2010年6月16日に CTCL に対する治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受け、2011年7月に「皮膚 T 細胞性リンパ腫」の適応で承認を取得した。

### 2.5.2. ゲフィチニブとボリノスタット併用療法 (海外の臨床試験の概要)

EGFR-TKI の効果を HDAC 阻害薬が増強するとの非臨床研究の結果<sup>21)</sup>から分子マーカーで選択しない NSCLC 又は EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC を対象に、EGFR-TKI とボリノスタット併用の3つの臨床試験が行われている。

米国で行われた第 I / II 相試験 (NCT00251589) では、1 レジメン以上の殺細胞性抗がん剤の治療歴を有する進行 NSCLC を対象に、ボリノスタット+エルロチニブ治療がなされた。第 I 相試験 (11 例) において、ボリノスタット 200mg (1 日 2 回を 1 週間に 3 日間投与) +エルロチニブ 150mg (1 日 1 回を連日投与) が MTD と決定された。第 II 相試験では、MTD のボリノスタット+エルロチニブ治療が新たに 12 例に実施された。12 例中 3 例に DLT が出現した。抗腫瘍効果に関しては、奏効はみられず、6 例が SD、7 例が PD であった。これらの用法・用量における併用療法を行っても忍容性や抗腫瘍効果 (奏効) が認められなかった。

スペインで行われた第 I / II 相試験 (NCT00251589 : TARZO study) では、エルロチニブに抵抗性を示

した EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC を対象に、ボリノスタット+エルロチニブ治療がなされた。第 I 相段階において、ボリノスタット 400mg (day1-7 及び day15-21 に投与) +エルロチニブ 150mg (連日投与) が MTD と決定された。第 II 相段階において 24 例が上記の治療をされた。抗腫瘍効果に関しては、奏効はみられず、7 例が SD、腫瘍増悪までの期間中央値は 2 ヶ月であった。有害事象の多くは重篤ではなく (グレード 1-2)、20%以上の患者に認められた有害事象は貧血 19 例 (79.2%)、下痢 18 例 (75.0%)、倦怠感 16 例 (66.7%)、皮疹 11 例 (45.8%)、悪心 11 例 (45.8%) 食欲不振 11 例 (45.8%)、嘔吐 9 例 (37.5%)、乾燥症 8 例 (33.3%)、口内乾燥 5 例 (20.8%) であった。主なグレード 3-4 の有害事象は倦怠感 5 例 (20.8%)、下痢 3 例 (12.5%)、食欲不振 2 例 (8.3%) であった。

また、韓国においては、再発又は治療抵抗性 NSCLC を対象にゲフィチニブ+ボリノスタットの第 I/II 相試験 (NCT01027676) が実施中である。56 例中 38 例が登録され、2013 年中に試験終了の予定である。

## 2.6. 本試験の意義

本試験は、上記の海外で行われたボリノスタット+EGFR-TKI 併用の臨床試験と異なり、ボリノスタットにより活性型 BIM タンパク質発現を回復させ EGFR-TKI の感受性回復が期待される患者群 (すなわち、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC) を選択して実施する点が、最大の特徴である。本研究により、キードラッグである EGFR-TKI に耐性となった EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC において、BIM 遺伝子多型を有する患者についてはゲフィチニブ+ボリノスタット治療の MTD が決定され、早期の奏効性が確認されることが期待される。さらに、これらの成果を基に企業主導臨床第 II 相試験が実施されることが見込まれ、新規治療法として確立されることが将来的に期待される。BIM 遺伝子多型を有し EGFR 阻害薬耐性となった EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC に対してボリノスタット (ゾリンザ®) が適応拡大されれば、東アジア人特異的な本希少疾患を有する患者の治療への大きな貢献となり、日本国民福祉への多大な貢献につながるとともに、東アジア諸国の本疾患を有する患者に対しても福音になるものと考えられる。肺がん全体の約 3%という難治性患者群に対する治療開発は医師主導治験以外では困難であり、本研究を計画した。

## 2.7. 末梢血単核球を用いた POM (Proof of Mechanism) 解析について

投与されたボリノスタットが BIM 遺伝子多型を有する患者においても活性を発揮しうるか否かを明らかにすることは極めて重要である。矢野らは、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 細胞株を用いた検討で、ボリノスタット存在下に 24 時間培養することで BIM タンパク質発現量が上昇すること、mRNA レベルで BIM 遺伝子 exon 4/exon 3 発現量比が上昇することを確認している。これらの検討は腫瘍組織を用いて行うことが望ましいが、進行期再発 NSCLC に全例から腫瘍組織を採取することはきわめて困難である。

一方で矢野らは、BIM 遺伝子多型を有する健常人の末梢血単核球を *in vitro* でボリノスタット存在下に 24 時間培養することで、アセチル化ヒストンタンパク質発現量、活性型 BIM タンパク質発現量が上昇すること、さらに BIM mRNA の exon 4/exon 3 発現量比が上昇することを確認している。これらの結果より、ボリノスタット+ゲフィチニブ併用治療を受けた患者においても、ボリノスタットの活性を末梢血単核球におけるアセチル化ヒストンタンパク質発現量、活性型 BIM タンパク質発現量の上昇あるいは BIM mRNA の exon 4/exon 3 発現量比上昇により評価できると考えられる。したがって、ボリノスタット+ゲフィチニブ併用治療を受けた患者において末梢血単核球を採取し、アセチル化ヒストンタンパク質発現量、活性型 BIM タンパク質発現量及び mRNA レベルでの BIM 遺伝子 exon 4/exon 3 発現量比の測定によりボリノスタットの活性を評価することにした。

また、ボリノスタット+ゲフィチニブ併用治療によりそれぞれの薬物動態も変化する可能性がある。

そこで、末梢血を採取しそれぞれの薬物濃度を測定し、薬物動態を検討することにした。

### 3. 使用薬剤

本試験に用いる薬剤情報の要約を以下に記載する。詳細については、治験薬概要書を参照のこと。

#### 3.1. ボリノスタット（治験薬）

##### 3.1.1. 概要

ボリノスタットは、ヒストンの脱アセチル化を阻害して腫瘍細胞の増殖を抑制すると推測されている抗悪性腫瘍薬である。本邦において皮膚T細胞性リンパ腫に対し、2011年7月に製造販売承認されている。

##### 3.1.2. 薬物動態

###### 1) CTCL患者における平均血清中濃度推移（089試験）

CTCL患者（6例、日本人）にボリノスタット400mgを28日間1日1回食後反復経口投与したとき、血清中濃度は初回投与時で投与2.00-6.00時間後、最終投与時で投与2.93-4.28時間後に $C_{max}$ に到達した。 $t_{1/2}$ は平均1.94-2.30時間で、血清中から速やかに消失し、 $AUC_{0-24hr}$ は初回投与時で $4.59 \pm 2.34 \mu M \cdot hr$ 、最終投与時で $5.59 \pm 1.24 \mu M \cdot hr$ 、 $C_{max}$ は初回投与時で $0.83 \pm 0.37 \mu M$ 、最終投与時で $1.17 \pm 0.37 \mu M$ であった。初回投与時と比べ、これらのパラメータに顕著な変化はみられず、本用法用量におけるボリノスタットのAUCに基づく累積係数は1.18であった。

###### 2) 単回投与時における投与量と薬物動態パラメータとの相関性（029試験）

固形がん患者（18例、日本人）にボリノスタット100mg（3例）、200mg（6例）、400mg（3例）、500mg（6例）を食後単回経口投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{max}$ は概ね用量に比例して増加した。

##### 3.1.3. 毒性

国内で実施された皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）を対象とした第I相臨床試験（治験）では、CTCL患者6例中6例に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、悪心及び血小板減少症が各4例、高ビリルビン血症及び嘔吐が各3例、下痢、頭痛、高血圧、倦怠感、高クレアチニン血症及び発熱が各2例であった。〔承認時〕

海外で実施された2つの臨床試験（治験）において、CTCL患者86例中80例（93.0%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、下痢40例（46.5%）、疲労39例（45.3%）、悪心33例（38.4%）、食欲不振30例（34.9%）、血小板減少症22例（25.6%）、味覚異常20例（23.3%）であった。〔承認時〕

重大な副作用として、肺塞栓症（4.7%）、深部静脈血栓症（1.2%）、血小板減少症（25.6%）、貧血（12.8%）、脱水症状（1.2%）、高血糖（4.7%）、腎不全（頻度不明）が認められた。

##### 3.1.4. 禁忌

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重度の肝障害患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。肝障害患者では、本剤の血清中濃度が上昇するおそれがある。〕

### 3.1.5. 相互作用

クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）との併用では、プロトロンビン時間（PT）延長及びINR上昇があらわれることがある（PT及びINRを注意深くモニターすること）。バルプロ酸との併用では、消化管出血、血小板減少、貧血等の副作用が増強することがある。

## 3.2. ゲフィチニブ（併用薬）

### 3.2.1. 概要

ゲフィチニブは、細胞内のチロシンキナーゼのATP結合部位に結合し、EGFRの自己リン酸化を阻害することによりEGFRのシグナル伝達を阻害する薬剤である。本邦において2002年7月に手術不能又は再発NSCLCに対し製造販売承認された。2011年11月にEGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発NSCLCに適応症が限定された。

### 3.2.2. 薬物動態

日本人固形がん患者（n=6）にゲフィチニブ225mgを単回経口投与したとき、本薬の吸収は緩徐で、最高血漿中濃度到達時間は概ね4時間であり、患者間で変動（3～12時間）がみられた。終末相における消失半減期は約30時間であった。

日本人固形がん患者（n=6）にゲフィチニブ225mgを1日1回14日間反復経口投与したとき、投与後7～10日目まで定常状態に達した。反復投与によりAUC<sub>0-∞</sub>は約2～5倍増加した。

また、日本人及び欧米人NSCLC患者を対象とした国際共同臨床試験において日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者に本剤250mgを投与したときの定常状態時のトラフ血漿中未変化体濃度は264±5.8（平均値±標準誤差）ng/mLであった。

ヒト血漿中には、ゲフィチニブのO-脱メチル体、O, N-脱アルキル体、酸化脱フッ素体及びその他5種の代謝物が認められた。血漿中の主代謝物はO-脱メチル体であり、その濃度には大きな個体間変動がみられたが、未変化体と同程度の血漿中濃度を示した。O, N-脱アルキル体及び酸化脱フッ素体の血漿中濃度は未変化体の約3%以下であった。その他の代謝物はほとんど定量できなかった。

未変化体からO-脱メチル体への代謝にはCYP2D6が関与し、遺伝学的にCYP2D6活性が欠損した健康被験者（Poor metabolizer, n=15）では血漿中にO-脱メチル体は検出されなかった。また、その他の代謝経路では主にCYP3A4が関与し、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験においてO-脱メチル体の生成量は僅かであり、CYP3A4阻害剤の共存下でO-脱メチル体を除く代謝物の生成量は明らかに減少した。

以上のことから、肝臓が本薬の代謝クリアランスにおいて重要な役割を果たしているものと推察される。

### 3.2.3. 毒性

これまでに報告された重大な副作用としては、急性肺障害、間質性肺炎、重度の下痢、脱水、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、血尿、出血性膀胱炎、急性膵炎、消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血が認められた。

日本人の国内第Ⅲ相製造販売後臨床試験（V-15-32）において多く見られた副作用は、対象244例中で発疹158例（64.8%）、下痢113例（46.3%）、皮膚乾燥84例（34.4%）等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は13例（5.3%）で、そのうち死亡例は3例であった。

その他の副作用を以下に示すが、特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」から算出されている。

|                  | 10%以上                              | 1～10%未満        | 1%未満                                                            |
|------------------|------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------|
| 全身               |                                    |                | 無力症、疲労、倦怠感                                                      |
| 皮膚               | 発疹、そう痒症、皮膚乾燥、皮膚亀裂、ざ瘡等の皮膚症状         | 爪の障害           | 脱毛、皮下出血、皮膚血管炎                                                   |
| 眼 <sup>注1)</sup> |                                    |                | 結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、角膜びらん <sup>注2)</sup> 、眼乾燥 <sup>注3)</sup>            |
| 消化器              | 下痢                                 | 嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎 | 口内乾燥 <sup>注3)</sup>                                             |
| 血液               |                                    |                | 白血球減少、血小板減少                                                     |
| 肝臓               | 肝機能障害 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等) |                |                                                                 |
| 過敏症              |                                    |                | 血管浮腫、蕁麻疹                                                        |
| その他              |                                    |                | 鼻出血、INR 上昇 <sup>注4)</sup> 、出血 <sup>注4)</sup> 、クレアチニン上昇、タンパク尿、発熱 |

注1) 眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど、適切な処置を行うこと。

注2) 症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。

注3) 他の乾燥症状（主に皮膚症状）に関連して起こる場合もある。

注4) ワルファリンとの併用時にこれらの症状があらわれたとの報告がある。

### 3.2.4. 禁忌

ゲフィチニブに対して過敏症の既往歴のある患者

### 3.2.5. 相互作用

*in vitro* 試験において、ゲフィチニブは薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4) で代謝されることが示唆されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4 活性を阻害する薬剤との併用により、ゲフィチニブの代謝が阻害され、ゲフィチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4 誘導剤との併用により、ゲフィチニブの代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。

一方、ゲフィチニブは *in vitro* 試験において CYP2D6 を阻害することが示唆されているので、CYP2D6 により代謝される他の薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある（ゲフィチニブとメトプロロールの併用では、メトプロロールの AUC は平均で 35%増加した）。

## 3.3. 治験薬及び併用薬の表示・包装

個装箱の治験用ラベルには、治験用であること、化学名、治験実施計画書番号、有効期限、貯蔵方法、治験調整医師の氏名、職名及び住所を表記する。併用薬ラベルには、治験用であること、治験実施計画書番号を製品の記載表示が隠れないよう表示する。それぞれの表示見本は以下の通りである。

- ・ ボリノスタットカプセル（治験薬）

以下の通り外箱正面に表示する。

＜治験用＞

ボリノスタットカプセル 100mg

治験実施計画書番号：(H25－創薬－一般－005)

製造番号：XXXX

有効期限：XXXX 年 XX 月

貯法：室温保存

治験調整医師：矢野 聖二（金沢大学がん進展制御研究所・教授）

〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1

図 ボリノスタット ラベル表示見本

外箱の寸法：66mm×165mm×30mm

1 箱中に 28 カプセル（PTP シート 1 枚あたり 14 カプセル×2）

- ・ ゲフィニチブ錠（併用薬）  
以下の通り外箱正面に表示する。

＜治験用＞ 治験実施計画書番号：(H25－創薬－一般－005)

図 ゲフィニチブ ラベル表示見本

1 箱中に 14 錠（PTP シート 1 枚あたり 14 錠×1）

### 3.4. 治験薬及び併用薬の貯法

室温保存

### 3.5. 治験薬及び併用薬の提供・保管・管理・回収

治験調整医師は、治験薬提供者及び併用薬提供者から、それぞれ治験薬及び併用薬の提供を受ける。提供された薬剤、残余薬、使用済み包装箱等、治験薬及び併用薬の出納について、治験薬管理者が管理する。これらの手順については、当該治験に係る「治験薬の管理に関する手順書」に従う。なお、本治験薬及び併用薬は本試験のみに使用し、他の目的に使用してはならない。

### 3.6. 治験薬及び併用薬の処方

治験責任医師又は治験分担医師は、治験スケジュールに従い、治験薬及び併用薬を処方する。その際、未使用の治験薬及び併用薬の返却等、薬剤の取扱いについて被験者に十分に説明する。

### 3.7. 治験薬及び併用薬提供者

ボリノスタット（治験薬）は MSD 株式会社から、ゲフィニチブ（併用薬）はアストラゼネカ株式会社から、治験調整医師が購入する。

## 4. 診断基準と病期・病型・病態分類

## 4.1. 診断基準

肺がんの診断は「肺癌取扱い規約第7版」に従う。

## 4.2. 病期分類

「肺癌取扱い規約第7版」に従い、以下の TNM 臨床分類を用いて、以下のように病期分類を行う。

### <TNM 臨床分類>

| T-原発腫瘍   |                                                                                                                                                          |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TX       | 原発腫瘍の存在が判定できない、あるいは、喀痰又は気管支洗浄液細胞診でのみ陽性で画像診断や気管支鏡では観察できない                                                                                                 |
| T0       | 原発腫瘍を認めない                                                                                                                                                |
| Tis      | 上皮内癌 (carcinoma in situ)                                                                                                                                 |
| T1       | 腫瘍最大径 $\leq 3$ cm、肺が臓側胸膜に覆われている、葉気管支より中枢への浸潤が気管支鏡上なし（すなわち主気管支に及んでいない）                                                                                    |
| T1a      | 腫瘍最大径 $\leq 2$ cm                                                                                                                                        |
| T1b      | 腫瘍最大径 $> 2$ cm でかつ $\leq 3$ cm                                                                                                                           |
| T2       | 腫瘍最大径 $> 3$ cmでかつ $\leq 7$ cm、又は腫瘍最大径 $\leq 3$ cmでも以下のいずれかであるもの (T2a)                                                                                    |
|          | <ul style="list-style-type: none"> <li>主気管支に及ぶが気管分岐部より<math>\geq 2</math>cm離れている</li> <li>臓側胸膜に浸潤</li> <li>肺門まで連続する無気肺か閉塞性肺炎があるが一側肺全体には及んでいない</li> </ul> |
| T2a      | 腫瘍最大径 $> 3$ cmでかつ $\leq 5$ cm、あるいは $\leq 3$ cmで胸膜浸潤有り (PL1、PL2、葉間の場合はPL3)                                                                                |
| T2b      | 腫瘍最大径 $> 5$ cm でかつ $\leq 7$ cm                                                                                                                           |
| T3       | 最大径 $> 7$ cmの腫瘍；胸壁 (superior sulcus tumorを含む)、横隔膜、横隔神経、縦隔胸膜、心嚢のいずれかに直接浸潤；分岐部より2cm未満の主気管支に及ぶが分岐部には及ばない；一側肺に及ぶ無気肺や閉塞性肺炎；同一葉内の不連続な副腫瘍結節                     |
| T4       | 大きさを問わず縦隔、心、大血管、気管、反回神経、食道、椎体、気管分岐部への浸潤、あるいは同側の異なった肺葉内の副腫瘍結節                                                                                             |
| N-所属リンパ節 |                                                                                                                                                          |
| NX       | 所属リンパ節評価不能                                                                                                                                               |
| N0       | 所属リンパ節転移なし                                                                                                                                               |
| N1       | 同側の気管支周囲かつ/又は同側肺門、肺内リンパ節への転移で原発腫瘍の直接浸潤を含める                                                                                                               |
| N2       | 同側縦隔かつ/又は気管分岐部リンパ節への転移                                                                                                                                   |
| N3       | 対側縦隔、対側肺門、同側あるいは対側の前斜角筋、鎖骨上窩リンパ節への転移                                                                                                                     |
| M-遠隔転移   |                                                                                                                                                          |
| MX       | 遠隔転移評価不能                                                                                                                                                 |
| M0       | 遠隔転移なし                                                                                                                                                   |
| M1       | 遠隔転移がある                                                                                                                                                  |
| M1a      | 対側肺内の副腫瘍結節、胸膜結節、悪性胸水（同側、対側）、悪性心嚢水                                                                                                                        |
| M1b      | 他臓器への遠隔転移がある                                                                                                                                             |

＜病期分類＞

| 病期      | T 分類       | N 分類  | M 分類       |
|---------|------------|-------|------------|
| 潜伏癌     | TX         | N0    | M0         |
| 0 期     | Tis        | N0    | M0         |
| I A 期   | T1a 又は T1b | N0    | M0         |
| I B 期   | T2a        | N0    | M0         |
| II A 期  | T1a 又は T1b | N1    | M0         |
|         | T2a        | N1    | M0         |
|         | T2b        | N0    | M0         |
| II B 期  | T2b        | N1    | M0         |
|         | T3         | N0    | M0         |
| III A 期 | T1a 又は T1b | N2    | M0         |
|         | T2a        | N2    | M0         |
|         | T2b        | N2    | M0         |
|         | T3         | N2    | M0         |
|         | T3         | N1    | M0         |
|         | T4         | N0    | M0         |
| III B 期 | T4         | N1    | M0         |
|         | Any T      | N3    | M0         |
| IV 期    | T4         | N2    | M0         |
|         | Any T      | Any N | M1a 又は M1b |

## 5. 適格基準

### 5.1. 選択基準

以下のいずれの基準も満たしている被験者である。

- 1) 組織診又は細胞診にて非小細胞肺癌（扁平上皮がんを除く）と診断されている。
- 2) 根治的放射線照射不可能な臨床病期ⅢB 期、Ⅳ期又は術後再発である。
- 3) 保険収載された検査方法によって、EGFR-TKI（ゲフィチニブ又はエルロチニブ）の臨床的有益性が認められている EGFR 遺伝子変異（exon 19 の欠失、exon 21 の L858R 変異）が陽性である。
- 4) EGFR-TKI（ゲフィチニブ又はエルロチニブ）の治療歴を有し、治療中に病勢の悪化が認められた既往がある。
- 5) 殺細胞性抗がん剤の治療歴を有する（最終投与日から 1 年以上経過した術前、術後化学療法は含まない）。
- 6) 中央測定機関において PCR フラグメント解析法とシーケンス法で BIM 遺伝子多型が確認されている。
- 7) RECIST ガイドライン改訂版 version 1.1 で測定可能病変を有する（10mm スライス CT で 20mm 以上、5mm スライス CT で 10mm 以上、リンパ節は病的な腫大と判断され、かつ CT で評価した短軸の径（短径）が 15mm 以上）。なお、放射線が照射された病変のみを有する場合、照射後にその部位の病勢進行が確認されていること。
- 8) 年齢が 20 歳以上である。
- 9) 同意取得時に Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) が 0 又は 1 である。
- 10) 登録前 14 日以内において下記の条件を満たす骨髄、肝、腎、呼吸機能を有する。
  - ① 好中球数  $\geq 1,500/\mu\text{L}$
  - ② 血小板数  $\geq 100,000/\mu\text{L}$

- ③ ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$
- ④ 血清 AST (GOT) 及び ALT (GPT) : 各施設の基準値上限の 2.5 倍以下
- ⑤ 血清総ビリルビン : 各施設の基準値上限の 1.5 倍以下
- ⑥ アルカリフォスファターゼ値 : 基準値上限の 2.5 倍以下 (骨転移あるいは肝転移がある場合は、基準上限値の 5 倍以下)
- ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dL}$  又は、Cockcroft-Gault の Ccr 計算式により計算されたクレアチンクリアランス $\geq 45\text{ mL/min}$  であれば適格とする。  
Cockcroft-Gault の Ccr 計算式  
男性 :  $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$   
女性 :  $\text{Ccr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$
- ⑧  $\text{PaO}_2 \geq 70\text{ Torr}$  又は  $\text{SpO}_2 \geq 94\%$
- 11) 投与開始日より 12 週以上の生存が期待される。
- 12) 治験責任 (分担) 医師の判断により安全性上問題とならない有害事象を除き、前治療の急性毒性が直近の前治療のベースライン値まで回復している患者
- 13) 治験薬投与開始前のスクリーニング時に実施する尿妊娠検査の結果が陰性である患者
- 14) 本試験への参加について、試験内容の十分な説明が行われた後、本人の同意が文書で得られている。

## 5.2. 除外基準

以下のいずれの基準にも抵触しない被験者である。

- 1) 殺細胞性抗がん剤の最終投与から 4 週以内である。ただし、EGFR-TKI は最終投与から 7 日間休薬していれば、組入れ可とする (手術・原発巣又は縦隔への放射線治療は試験治療開始 6 ヶ月以前に終了していなければいけない)。
- 2) 試験登録時又は近い将来、肺に対して放射線療法が必要だと考えられる。
- 3) 間質性肺疾患 (急性肺障害・間質性肺炎、薬剤誘発性を含む) を有する、又は既往を有する。
- 4) 放射線肺臓炎を有する、又は既往を有する。
- 5) 多量又はコントロール不能な胸水・腹水・心嚢水を有する。
- 6) Bazett 法による QTc 間隔が 470 msec を超える患者 (スクリーニング時に測定した ECG 値に基づく)、QT 延長症候群の既往又は QT 延長症候群の家族歴がある患者、臨床的意義がある心室性律動異常の既往のある患者、現在抗不整脈薬あるいは除細動埋め込みデバイスにより治療中の患者
- 7) T790M 等、既知の耐性 EGFR 変異が検出されている。
- 8) 重篤な薬物アレルギーの既往を有する。
- 9) 重篤な感染症及びその他重篤な合併症 (消化管出血等) を有する。
- 10) 重度又はコントロール不良の全身疾患 (安定していない又は非代償性の呼吸器疾患、心疾患、腎疾患、肝疾患等) に罹患していると判断されている。
- 11) コントロール不良の糖尿病を合併している。
- 12) 活動性で、コントロール不能又は症候性の中枢神経系転移 (例えば、脳浮腫、脊髄圧迫、癌性髄膜炎、軟髄膜疾患又は疾患進行による浸潤等を伴う場合) を有する。ただし、中枢神経系転移や脊髄圧迫の既往歴があっても確実に治療され、本試験での投薬開始前 4 週間に抗癌薬やステロイド薬を使用せず臨床的に安定している場合は、組み入れることが可能である。
- 13) 活動性の重複がん\*を有する。
- 14) 临床上問題となる精神疾患を有する。

- 15) 女性で、妊娠中、授乳中又は妊娠の可能性がある、あるいは本試験中の避妊に同意しない。男性で避妊に同意しない。
- 16) 試験治療開始 1 日目より 30 日以前に未承認薬又は治験薬の投与を受けている。
- 17) 過去に本試験に組み入れられ、プロトコール治療が開始された。
- 18) HBs 抗原陽性又は HCV 抗体陽性（HCV-RNA 陰性が確認されている場合は除く）が確認されている。
- 19) 試験治療開始 3 週間以内に大手術を受けたことがある。
- 20) その他の理由により、治験責任医師又は治験分担医師が本試験への参加を不適当と判断する。

※ 重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない。

## 6. 説明と同意

### 6.1. 説明文書及び同意文書の作成

治験責任医師は、説明文書及び同意文書を作成し、あらかじめ治験審査委員会で承認を得る。説明文書に記録すべき項目については、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」第 51 条に基づき、作成する。

### 6.2. 同意の取得

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者が治験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、治験への参加について自由意思による同意を被験者本人から文書で取得する。

同意文書には、説明を行った治験責任医師又は治験分担医師、並びに被験者が説明文書の内容を十分に理解した上で、治験に参加することに同意する旨を記載した同意文書に、記名押印又は署名し、各自日付を記入する。なお、治験協力者が補足的に説明を行った場合には、当該治験協力者も記名押印又は署名し、日付を記入する。

治験責任医師又は治験分担医師は、記名押印又は署名した同意文書の写しを説明文書と共に被験者に交付し、同意文書原本はカルテとともに当該医療機関で保管する。

被験者となるべき者が他の医師の治療を受けている場合には、治験責任医師又は治験分担医師は、被験者となるべき者の同意を得たうえで、治験への参加を当該医師に通知する。

### 6.3. 説明文書・同意文書の改訂

治験への参加の継続について被験者の意思に影響を及ぼすと考えられる新たな情報が得られた場合、治験責任医師又は治験分担医師は、速やかに被験者に伝え、治験への参加の継続について被験者の意思を確認し、記録に残す。

治験責任医師は、当該情報に基づき説明文書を改訂する必要があると認めた場合は速やかに説明文書を改訂し、実施医療機関の長に提出して、治験審査委員会の承認を得る。

治験責任医師又は治験分担医師は、改訂した説明文書を用いて被験者に十分に説明し、治験への参加の継続について被験者本人の意思を再度確認するとともに、文書による同意を取得する。

改訂手順については、「説明文書及び同意文書作成に関する手順書」を参照。

## 7. 症例登録及び投与量レベルの割当て

治験責任医師又は治験分担医師は、総ての選択基準を満たし、除外基準に抵触しない被験者について、別途定められた症例登録票に必要事項を記入の上、登録センターに FAX にて送付することにより症例登録を行う。

登録センターでは、症例登録票の内容を確認後、試験全体での登録順に症例登録番号を割り当てる。一度登録された症例登録番号は再度使用しない。登録センターは同時に、登録された被験者の投与量レベルを割り当て、症例登録番号ならびに投与量レベルを当該治験責任医師又は治験分担医師に伝達する。

## 8. 治療計画

### 8.1. 試験期間

登録後、登録日を含めて 14 日以内にプロトコル治療を開始する。プロトコル治療は、ボリノスタット投与開始からボリノスタットの最終投与終了後 30 日目までとする。プロトコル治療開始から 28 日間（第 1 コースの投与開始から 28 日間）は、原則入院する。

#### 8.1.1. プロトコル治療

以下のように、14 日を 1 コースとして、「8.6. プロトコル治療中止の基準」に合致するまで投与を繰り返す。

| 薬剤名               | 1 日あたりの投与量 | 投与法  | 投与日      |
|-------------------|------------|------|----------|
| ゲフィチニブ<br>ボリノスタット | 250mg      | 経口投与 | day 1-14 |
| レベル 1             | 200mg      | 経口投与 | day 1-7  |
| レベル 2             | 300mg      |      |          |
| レベル 3             | 400mg      |      |          |

#### 8.1.2. 用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity : DLT）の定義

有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0（CTCAE 第 4 版）（有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版）を用いて評価する。DLT はプロトコル治療との因果関係が否定できないと判断された臨床的に意義のある有害事象のうち、プロトコル治療 1 コース目の開始日から 2 コース目を終了するまでに発現し、かつ下記のいずれかを満たすものと定義する。また、プロトコル治療との因果関係が否定できないと判断された有害事象により、DLT 評価期間内のゲフィチニブの服薬量が 50%未満、あるいはボリノスタットの服薬量が 70%未満となった場合も DLT とする。

- 1) グレード 1 以上の急性肺障害・間質性肺疾患（Interstitial Lung Disease : ILD）の出現
- 2) 5 日以上持続するグレード 4（500/ $\mu$ L 未満）の好中球数減少
- 3) 発熱性好中球減少症（38.3℃以上の発熱を伴うグレード 3 以上）
- 4) 血小板輸血を要するグレード 3 の血小板数減少、あるいはグレード 4（25,000/ $\text{mm}^3$  未満）の血小板数減少
- 5) コントロール困難な皮膚毒性
- 6) グレード 3 以上の非血液毒性、ただし、以下に該当するものは除く
  - 適切な支持療法（制吐薬、止痢薬等の使用）により管理可能なグレード 3 以上の悪心、嘔吐、下痢（ただし、十分な支持療法を行ったにもかかわらず 3 日以上グレード 3 が継続する場合は DLT とする）
  - 適切な支持療法（電解質の補充等）によりコントロール可能な、あるいは臨床上問題となる症状

を伴わないグレード3以上の電解質異常

- 5日以内の肝酵素上昇で、それ以外の肝障害の兆候が認められない場合

7) 治験責任医師による DLT と判断されるその他の重大な有害事象

### 8.1.3. 用量漸増及び最大耐量 (Maximum Tolerated Dose : MTD) 決定の基準

本試験における投与量レベルの移行（ボリノスタット増量）の決定手順は、以下の通りとする。

各レベルで3例を登録し、DLT 発現数に応じて、必要な場合はさらに3例の追加登録を行う。

投与量レベルの移行又は試験終了の判断は、原則として下記 1) ～3) に従うこととするが、各レベルにおける DLT 発現数、有害事象の内容に基づき、治験調整委員会で協議して決定し、治験調整医師は投与量レベルの移行、試験終了又は MTD の決定について、判断結果を効果・安全性評価委員会に速やかに報告する。

以下の場合には DLT 評価不能とし、新しい被験者を登録することを治験調整委員会で協議して決定する。必要に応じて効果・安全性評価委員会に意見を求める。

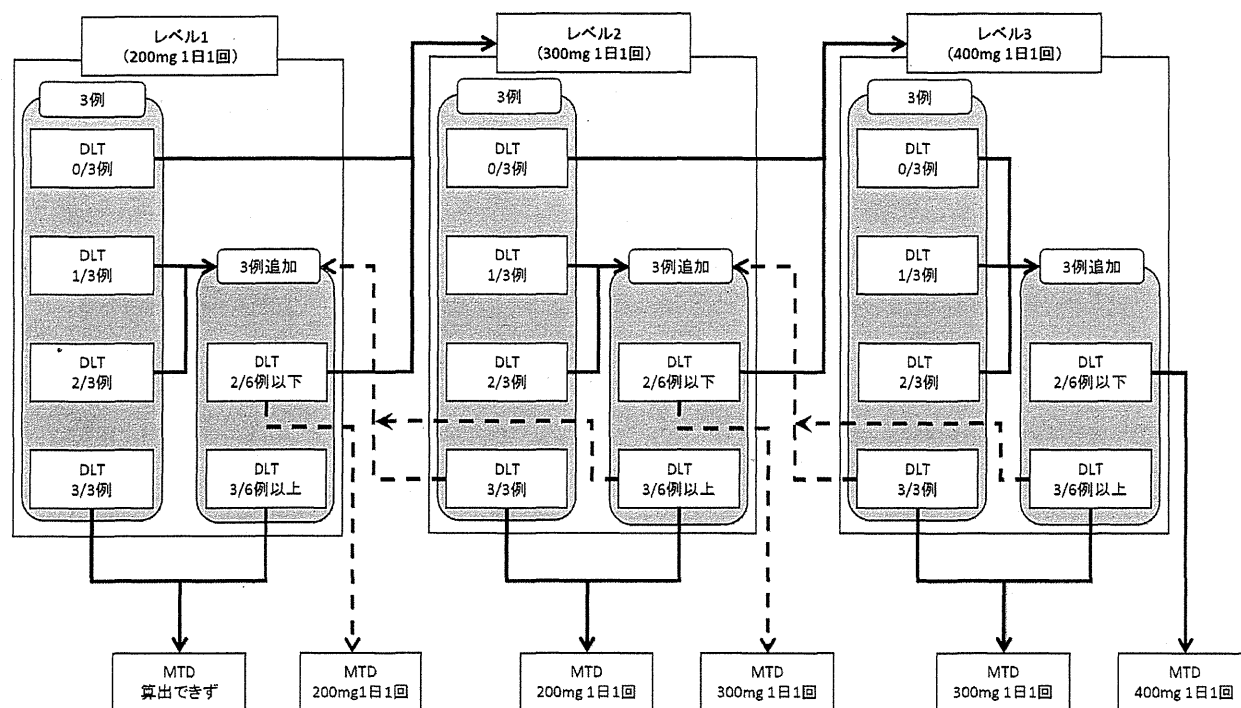
- ・ 治療薬との関連が否定できない有害事象以外の理由（例：肺癌増悪による早期中止）により、DLT 評価期間内のゲフィチニブの服薬量が 50%未満、あるいはボリノスタットの服薬量が 70%未満の場合
- ・ 独立した複数の事象により、DLT 評価期間内のゲフィチニブの服薬量が 50%未満、あるいはボリノスタットの服薬量が 70%未満の場合

治験調整委員会は、必要に応じて、効果・安全性評価委員会に意見を求めることもできるが、その際、効果・安全性評価委員会はその時点で得られた安全性データを総合的に検討し、投与量レベルの移行、試験終了の可否又は MTD の決定について判断し、治験調整医師に報告する。治験調整委員会は、効果・安全性評価委員会の判断を受けて、投与量レベルの移行、試験終了又は MTD の決定について、判断を最終的に行う。

治験責任医師は、治験調整医師からの報告を受領するまでは、次の手順に移行してはならない。ただし、レベル1又は2において、3例でDLTの発現が認められなかった場合には、治験調整医師は治験調整委員会の確認を受けることなく、一段上の投与量レベルへの移行を決定することができる。この際、治験調整医師は治験調整委員会に一段上の投与量レベルへ移行したことを報告するが、この報告は一段上の投与量レベルへの組入れ開始後となってもよい。

投与レベルの移行の手順を以下の図に示した。

＜投与量レベル移行の手順＞



1) レベル1 (ポリノスタット 1回 200mg 1日1回経口投与) における手順

レベル1に3例組み入れる。

① 3例中でDLTが発現しなかった場合

レベル2へ移行する。

② 3例中1例又は2例でDLTが発現した場合

レベル1に3例追加し、合計6例で評価を行う。

DLTの発現が6例中2例以下であった場合は、投与量レベル2への移行を可能とする。DLTの発現が6例中3例以上であった場合は、MTDの算出はできず、試験を終了する。

③ 3例中3例でDLTが発現した場合

MTDの算出はできず、試験を終了する。

2) レベル2 (ポリノスタット 1回 300mg 1日1回経口投与) における手順

レベル2に3例組み入れる。

① 3例中でDLTが発現しなかった場合

レベル3へ移行する。

② 3例中1例又は2例でDLTが発現した場合

レベル2に3例追加し、合計6例で評価を行う。

DLTの発現が6例中2例以下であった場合は、投与量レベル3への移行を可能とする。DLTの発現が6例中3例以上であった場合、レベル2の投与を終了し、レベル1をMTDと判断する。ただし、レベル1においてDLTが3例中1例も発現しなかったため、レベル2に移行していた場合は、レベル1に3例追加し、合計6例で評価を行う (レベル1のDLTが6例中2例以下の場合にレベル1をMTDと判断する)。

とし、DLT が 6 例中 3 例以上の場合は、MTD の算出はできず、試験を終了する)。

③ 3 例中 3 例で DLT が発現した場合

レベル 2 の投与を終了し、レベル 1 を MTD と判断する。ただし、レベル 1 において DLT が 3 例中 1 例も発現しなかったため、レベル 2 に移行していた場合は、レベル 1 に 3 例追加し、合計 6 例で評価を行う (レベル 1 の DLT が 6 例中 2 例以下の場合にレベル 1 を MTD とし、DLT が 6 例中 3 例以上の場合は、MTD の算出はできず、試験を終了する)。

3) レベル 3 (ポリノスタット 1 回 400mg 1 日 1 回経口投与) における手順

レベル 3 に 3 例組み入れる。

① 3 例中で DLT が発現しなかった場合、あるいは 3 例中 1 例又は 2 例で DLT が発現した場合

レベル 3 に 3 例追加し、合計 6 例で評価を行う。

DLT の発現が 6 例中 2 例以下であった場合は、レベル 3 を MTD と判断する。DLT の発現が 6 例中 3 例以上であった場合は、レベル 3 の投与を終了し、レベル 2 を MTD と判断する。ただし、レベル 2 において DLT が 3 例中 1 例も発現しなかったため、レベル 3 に移行していた場合は、レベル 2 に 3 例追加し、合計 6 例で評価を行う (レベル 2 の DLT が 6 例中 2 例以下の場合にレベル 2 を MTD とし、DLT が 6 例中 3 例以上の場合は、レベル 1 を MTD と判断する)。

② 3 例中 3 例で DLT が発現した場合

レベル 3 の投与を終了し、レベル 2 を MTD と判断する。ただし、レベル 2 において DLT が 3 例中 1 例も発現しなかったため、レベル 3 に移行していた場合は、レベル 2 に 3 例追加し、合計 6 例で評価を行う (レベル 2 の DLT が 6 例中 2 例以下の場合にレベル 2 を MTD とし、DLT が 6 例中 3 例以上の場合は、レベル 1 を MTD と判断する)。

#### 8.1.4. 推奨用量

次相以降の臨床試験における推奨用量は、有害事象の種類、程度、治療継続での有害事象、治療コース数、治療強度、腫瘍縮小効果の手掛かり、薬物動態、BIM タンパク質発現量等を総合的に判断した上で決定する。

## 8.2. 治療薬

### 8.2.1. ポリノスタット

ポリノスタット (商品名:ゾリンザ®) は、MSD 株式会社から購入した錠剤を使用する。投与開始基準に従って 1 回 200mg、300mg 又は 400mg を 1 日 1 回 7 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。ポリノスタットを毎日朝食後に服用する。なお、用法・用量を除き、必ず、最新の添付文書に従って使用すること。

### 8.2.2. ゲフィチニブ

ゲフィチニブ (商品名:イレッサ®) は、アストラゼネカ株式会社より購入した錠剤を使用する。中止基準に該当するまで、250mg を 1 日 1 回連日経口投与する。ゲフィチニブは毎日朝食後に服用する。なお、必ず最新の添付文書に従って使用すること。

## 8.3. 開始基準

### 8.3.1. 第 1 コース開始基準