

第1コース開始前14日以内に「5.1. 選択基準 10)」の項目を総て満たすことを確認の上、試験登録後14日以内に第1コースを開始する。「5.1. 選択基準 10)」の項目を満たしていない場合は投与を行わず、「5.1. 選択基準 10)」を満たすまでボリノスタットの投与を延期し、回復次第投与を開始する。

8.3.2. 第2コース以後開始基準

第2コース以後については、ボリノスタット投与開始日を各コース開始日（day 1）と定義する。第2コース以後は、コース開始当日又は前日に下記の条件を総て満たすことを確認の上、ボリノスタットの投与を行う。試験治療開始後に有害事象が出現した場合には「8.4.1. 休薬基準及び再開基準」に従ってゲフィチニブを休薬・再開する。ゲフィチニブ休薬期間がコース間にまたがる場合には「8.6. プロトコル治療の中止基準」への該当に留意すること。

また、コース開始基準を満たしていない場合はボリノスタットの投与を行わず、投与基準を満たすまで投与を延期し、回復次第投与を開始する。下記の基準に合致しない場合でも治験責任医師又は治験分担医師がボリノスタットの投与が開始困難と判断した場合は延期しても構わないが、その場合は症例報告書に延期理由を記録すること。

なお、コース開始が延期された場合は、延期された開始日をそのコースの day 1 とし、以降のスケジュールはこれに従う。day 22 以内に新規コースが開始できない場合はその被験者に対する試験を中止する。

第2コース以後 コース開始基準（ボリノスタット投与基準）

- ① PS (ECOG) が 0-2
- ② 好中球数 $\geq 1,500/\mu\text{L}$
- ③ 血小板数 $\geq 75,000/\mu\text{L}$
- ④ ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$
- ⑤ 血清 AST (GOT) 及び ALT (GPT) : 各施設の基準値上限の 2.5 倍以下、肝転移がある場合は基準値上限の 5 倍以下
- ⑥ 血清総ビリルビン : 各施設の基準値上限の 1.5 倍以下
- ⑦ 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、基準値上限の 5 倍以下）
- ⑧ 血清クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dL}$
- ⑨ $\text{PaO}_2 \geq 70 \text{ Torr}$ 又は、 $\text{SpO}_2 \geq 94\%$
- ⑩ 感染を疑わせる 38.0°C 以上の発熱がない
- ⑪ 前コース中に発現したグレード 3 以上の非血液毒性が、投与開始前のレベル又はグレード 1 以下に回復している（ただし、皮膚毒性についてはグレード 2 までの回復であっても治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性に問題ないと判断した場合は、投与可能とする）

8.4. 用量・スケジュール変更基準

8.4.1. 休薬基準及び再開基準

1) ボリノスタット

それぞれのコース内（day 2 以降）において、以下に該当する有害事象が出現した場合にはボリノスタットを休薬する。休薬を行った場合は投与再開基準まで回復を待って再開するが、day 22 までに新規コースが開始できない場合やゲフィチニブが 15 日間連続で休薬した場合は、試験を中止する。

表: ボリノスタット 休薬判断基準

項目	休薬基準
血小板減少	グレード3以上
その他	ゲフィチニブの休薬

表: ボリノスタット 再開判断基準

項目	投与再開基準
血小板減少	$\geq 75,000/\mu\text{L}$
その他	ゲフィチニブの投与再開

2) ゲフィチニブ

それぞれのコース内 (day 2 以降) において、以下に該当する有害事象が出現した場合にはゲフィチニブを休薬する。休薬を行った場合は投与再開基準まで回復を待って再開するが、15 日間連続で休薬した場合は、試験を中止する。

表: ゲフィチニブ 休薬判断基準

項目	休薬基準
AST (GOT)、ALT (GPT)	各施設の基準値上限の 5 倍以上
総ビリルビン	各施設の基準値上限の 1.5 倍を超えた場合
非血液毒性	グレード3以上。 ただし、以下に該当し、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性に問題ないと判断した場合は投与可能とする (理由を症例報告書に記録する)。 - 適切な支持療法 (制吐薬、止痢薬等の使用) により管理可能な悪心、嘔吐、下痢。 - 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電解質異常。
皮膚毒性	グレード3以上 ただし、グレードによらず、爪囲炎等で日常生活に支障が出る場合も含む
その他	上記に該当しない有害事象の発現で治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合には休薬可能 (症例報告書に理由を記録)

表: ゲフィチニブ 再開判断基準

項目	投与再開基準
AST (GOT)、ALT (GPT)	各施設の基準値上限の 3 倍未満
総ビリルビン	各施設の基準値上限の 1.5 倍以下
非血液毒性	グレード 2 以下
皮膚毒性	グレード 2 以下 日常生活に支障が出ていないこと
その他	休薬の理由となった有害事象がベースラインまで回復。あるいは治験責任医師又は治験分担医師が再開可能と判断した場合 (症例報告書に理由を記録)。

8.4.2. 減量基準

1) ボリノスタット

前コースにおいて、以下の基準に合致した有害事象 (ボリノスタットとの因果関係が否定できない

有害事象)が認められた場合、次コースの投与量は1レベル減量し投与する。1回200mg 1日1回投与時は1回100mg 1日1回に減量する。また、1度減量した被験者において、さらに以下の有害事象が認められた場合には、更なる減量を行わず「8.6. プロトコール治療の中止基準」に従い投与を中止する。なお、グレード2以下の有害事象の場合は、ボリノスタットの減量を行わない。

前コースの有害事象 (1レベル減量基準)
・ 4日間以内に回復したグレード4の好中球減少 ・ グレード3の血小板数減少 ・ グレード3の非血液毒性、ただし、以下のものは除く - 適切な支持療法により管理可能な(2日以内にグレード2以下に回復した)悪心、嘔吐、便秘、下痢、疲労、皮膚毒性又は電解質異常
・ 有害事象によりゲフィチニブは14日以上、ボリノスタットは5日以上服用できなかった場合
・ 上記に該当しない有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性確保のため減量が必要と判断した場合

2) ゲフィチニブ

本試験期間中にゲフィチニブの減量を行わない。

8.5. 併用治療・支持療法

8.5.1. 併用禁止薬剤、治療

試験期間中は以下の薬剤及び治療を禁止する。

- 1) 本試験で定められた抗がん剤以外の化学療法、免疫療法、放射線治療、物理療法及びその他本試験の評価に影響を及ぼすと考えられる治療
 - ・ フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、バルビツレート、あるいはセントジョーンズワート (CYP3A4を誘導するため、ゲフィチニブの血漿中濃度を低下させる可能性がある)
 - ・ ワルファリン、バルプロ酸 (ボリノスタットと併用することで、ワルファリン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りバルプロ酸は消化管出血、血小板減少、貧血等の副作用が増強することがある)
 - ・ 有害事象発現防止を目的とした予防的投与 (発現が認められた有害事象に対する再発防止のための予防的投与は許容する)

8.5.2. 試験期間中慎重な併用投与が求められる薬剤

- 1) 非ステロイド性抗炎症薬 (イブプロフェン等)
- 2) 腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤 (プロベネシド、ペニシリン等)
- 3) CYP3A4阻害薬 (アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗生物質、ジルチアゼム塩酸塩、グレープフルーツジュース等)
- 4) 胃酸分泌抑制薬 (プロトンポンプ阻害薬、H₂受容体拮抗薬)

8.5.3. 支持療法

以下の薬剤又は治療法を含む有効性の評価に影響を及ぼさない薬剤又は治療法の併用は可とする。

- 1) 輸血

グレード3以上のヘモグロビン減少、あるいは血小板数 25,000/ μ L 以下又は出血傾向を認めた場合は、輸血を行ってもよい。

2) ビスホスホネート製剤と抗 RANKL 抗体

本試験同意取得前より使用しているゾレドロン酸（ゾメタ[®]）やデノスマブ（ランマーク[®]）の併用は可とする。

8.6. プロトコール治療の中止基準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) 原病の増悪が認められた場合
- 2) 有害事象により、プロトコール治療の継続が困難な場合
 - ① DLT の出現
 - ② 前コースのボリノスタット投与開始日より 22 日以上が経過しても次コースが開始できない、あるいはゲフィチニブを 15 日間連続で休薬した場合
 - ③ ボリノスタットの 2 回目の減量が必要になった場合
- 3) 被験者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- 4) プロトコール治療中の死亡
- 5) 不適格例であることやプロトコール治療違反が判明した場合
- 6) 治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めた場合

8.7. 後治療

プロトコール治療中止後又はプロトコール治療終了後の後治療は制限しない。

9. 有害事象の評価・報告

9.1. 有害事象及び副作用の定義

有害事象（Adverse Event）とは、治療薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと、すなわち、治療薬が投与された被験者に生じた総ての好ましくない、あるいは意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）のことで、治療薬との因果関係の有無は問わない。なお、病勢の進行又は新病変の出現及び原疾患に伴う症状・臨床検査値異常は有害事象とみなさない。また、臨床検査値及びその他の検査結果の異常は、それらが臨床的徴候又は症状を伴った場合、臨床的に意義があると判断された場合、治療を要した場合あるいは治療薬の変更を要した場合のみ、有害事象とみなす。

副作用とは、有害事象のうち、治療薬との因果関係が否定できないものをいう。因果関係が不明である場合も、副作用に含む。

予測できない有害事象とは、有害事象のうち、添付文書、治験薬概要書等に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質、重症度又は発現頻度が記載内容と一致しないものをいう。

9.2. 有害事象の評価及び判定基準

治療薬投与開始から観察期間終了までに発現した有害事象は、因果関係の有無に関わりなく総て観察対象とし、「10.3. 観察・検査・調査スケジュール」で定めたスケジュールに基づき評価し、症例報告書で報告する。観察期間終了後に発生した有害事象については、治療薬との因果関係が否定できないもの

(副作用) についてのみ、観察対象とする。

9.2.1. 有害事象の重症度の評価

有害事象の重症度の評価は CTCAE 第 4 版を用いて、有害事象の項目を挙げ、グレード判定する。

重症度グレード	臨床的記述
Grade 1	軽症（軽度）の AE
Grade 2	中等症（中等度）の AE
Grade 3	重症（重度）の AE
Grade 4	生命を脅かす又は活動不能とする AE
Grade 5	AE による死亡

9.2.2. 重篤な有害事象

重篤な有害事象（Serious Adverse Event）とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの
- 3) 生じた有害事象の治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの（ただし、試験前より予定されていた検査や治療のための入院又は入院期間延長、状態の悪化を伴わない被験者の管理上又は社会的な理由による入院又は入院期間の延長は該当しない）
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) その他、1) -5) に準じて重篤であるもの
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

9.2.3. 因果関係

治療薬との因果関係は、以下のいずれかの区分で判定する。

- 1) 因果関係が否定できない：治療薬との合理的な因果関係がある、あるいは不明である。
- 2) 因果関係が否定できる：治療薬との合理的な因果関係がない
「原因は不明であるが、治療薬に関連なし」と判断した場合は、その旨を症例報告書に明確に記載する。

9.2.4. 有害事象の転帰

有害事象の転帰は、以下のいずれかの区分とする。

- 1) 回復：有害事象が消失し、発現前の状態に回復
- 2) 軽快：有害事象がほぼ消失し、有害事象発現前に近い状態に戻る
- 3) 未回復：有害事象が消失せず、有害事象発現時と同様の状態にある（不変）
- 4) 回復したが後遺症あり：有害事象は消失したが、後遺症がある
- 5) 死亡：被験者が死亡した（因果関係は問わない）
- 6) 不明：情報がなく、転帰が不明

9.2.5. 妊娠中の薬物曝露

治験責任医師は、同意文書への署名以降に生じた、被験者又はそのパートナーの総ての妊娠について、効果・安全性評価委員会に対して、妊娠報告書式を用いて、妊娠を知り得てから 24 時間以内を目処に報告する。治験期間中に妊娠した、若しくは妊娠が疑われた被験者は、治験責任医師に対してその情報を報告し、治療薬を直ちに中止しなければならない。治験期間中にそのパートナーが妊娠した、若しくは妊娠が疑われた被験者は、治験責任医師に対してその情報を報告しなければならない。

妊娠自体は有害事象とはみなされず、医学的根拠のない選択的中絶も有害事象とはみなされない。

妊娠の早期終了（自然流産、合併症又はその他の医学的理由による誘発的な治療的流産等）は、重篤な有害事象として 24 時間以内に報告しなければならない。この処置に至った基礎にある医学的理由を、有害事象の用語として記録する。

自然流産は常に重篤な有害事象とみなし、有害事象及び重篤な有害事象の項に記載のとおり報告する。さらに、治験後の妊娠不良転帰として生じた重篤な有害事象は、MSD 株式会社又はアストラゼネカ株式会社の市販後安全性評価部門に報告する。

治験責任医師は、被験者又はそのパートナーの妊娠が終了するまで適切に監視及び注意をし、この転帰は、妊娠転帰報告書式を用いて効果・安全性評価委員会に報告する。妊娠の終了が治験完了後であった場合、この転帰を MSD 株式会社又はアストラゼネカ株式会社の市販後安全性評価部門に直接報告する。

治験責任医師は、治験期間中にボリノスタット又はゲフィチニブに曝露された被験者が男性で、その女性パートナーが妊娠した場合、これも報告し、関連情報を効果・安全性評価委員会に対して、妊娠及び妊娠転帰報告書式を用いて 24 時間以内に提出する。被験者のモニタリングは、妊娠の終了まで続ける。妊娠の終了が治験完了後であった場合、この転帰を MSD 株式会社又はアストラゼネカ株式会社の市販後安全性評価部門に直接報告する。

MSD 株式会社及びアストラゼネカ株式会社の連絡先情報は以下のとおりである。

MSD 株式会社 (Fax : 03-6238-9086)

アストラゼネカ株式会社 (Fax : 06-6453-7121)

9.3 有害事象の報告と発現時の対応

9.3.1. 有害事象発現時の対応

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者に有害事象が発現した場合、まず被験者の治療・安全を確保するとともに、適切な処置を行う。有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

治験責任医師又は治験分担医師は、発現した有害事象について以下の評価を行う。有害事象が複数発現した場合には事象別に判断する。また、被験者の安全確保の観点から、発現した有害事象が回復又は軽快を確認するまで追跡調査を行い、実施日とその結果を記録する。ただし、後治療により因果関係の評価不能となった場合、転院等により経過観察が困難となった場合、被験者が死亡した場合、有害事象が軽快に至っていないが症状が安定している状態またはこれ以上の回復が見込めないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は、有害事象の追跡調査を終了してもよい。その場合は追跡調査を終了した理由を記録する。

- | | | | |
|-----------|--------|---------------|---------------------|
| 1) 有害事象名 | 2) 発現日 | 3) 重篤性 | 4) 重症度 (CTCAE グレード) |
| 5) 治療薬の処置 | 6) 転帰 | 7) 消失日又は転帰確認日 | 8) 治療薬との因果関係 等 |

9.3.2. 重篤な有害事象発生時の対応

治療薬との因果関係の有無に関わらず、重篤な有害事象が発現した場合は、治験責任医師等は適切な

処置を行う。また、別途定める「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従い、直ちに（発現を知り得てから 24 時間以内を目途に）重篤な有害事象に関する報告書を用いて、実施医療機関の長及び治験調整事務局に報告する。また、発現を知り得てから 3 日以内を目途に「重篤な有害事象に関する報告書」を用いて詳細を報告する。

該当する有害事象が、死亡又は死亡につながるおそれのある予測できない事象で、かつ治療薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡又は死亡につながるおそれのある予測できない副作用）であった場合は、直ちに詳細な報告書（「重篤な有害事象に関する報告書」）を作成し、実施医療機関の長及び治験調整事務局に提出する。

治験調整事務局は、報告を受けた重篤な有害事象について、直ちに他の実施医療機関の治験責任医師及び MSD 株式会社又はアストラゼネカ株式会社の市販後安全性評価部門に報告する。また、治験調整事務局は、報告を受けた重篤な有害事象について厚生労働大臣当局への報告が必要な場合は、所定の報告書を作成し、所定の期間内に医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告する。

また、治験調整委員会は別途定める「効果安全性評価委員会に関する手順書」に従い、効果安全性評価委員会に審議を依頼し、治験継続の可否等について決定する。

9.3.3. 効果・安全性評価委員会における検討

本試験では、本試験に関与していない臨床医 3 名から構成される効果・安全性評価委員会を設置した。効果・安全性評価委員会の運営規定に準じて検討され、審議は、稟議、定期会議又は臨時会議において実施する。

本試験は、ボリノスタットとゲフィチニブを併用投与する臨床試験であり、ボリノスタットの MTD を検討することを目的としており、治験調整委員会がレベルの移行、試験終了又は MTD の決定を判断し、効果・安全性評価委員会へ報告する。ただし、治験調整委員会が必要とした場合には、レベルの移行、試験終了又は MTD の決定についての審議を効果・安全性評価委員会へ依頼する事ができる。その際、効果・安全性評価委員会は、審査結果に基づいて治験調整医師にレベルの移行、試験終了又は MTD の決定について、判断結果を報告する。

また、効果・安全性評価委員会は、重篤な有害事象が認められた場合には、試験継続の可否について、審議する。効果・安全性評価委員会により、試験の中止又は変更の勧告がなされた場合、治験調整医師は勧告内容を検討し、試験の中止又は変更を行うか否かを決定する。試験の中止又は変更を行う場合には、治験調整医師は治験審査委員会に治験中止届又は治験変更届を提出する。試験中止となった場合、登録センターは、治験調整医師、治験責任医師、治験分担医師及び治験調整事務局と協力して、症例報告書への記録を完了させ 症例報告書を回収し、治験調整事務局は速やかに総括報告書を作成する。

なお、効果・安全性評価委員会委員に当該臨床試験の治験調整医師、治験責任医師及び治験分担医師は審査には加わらない。

9.4. 予想される有害事象等

これまでに実施された臨床試験結果等により、本試験において予想される有害事象は主に以下の通りである。

9.4.1. ボリノスタット

ボリノスタットの市販直後調査の結果が報告されている。2011年9月14日（発売日）から2012年3月13日までの間に、本邦において74人の患者に投与された。最も多く見られる副作用は血小板減少（13.5%）、

悪心 (9.5%)、食欲減退 (5.4%)、腎機能障害 (5.4%) であった。その他、下痢 (4.1%)、倦怠感 (4.1%)、貧血 (2.7%)、脱水 (2.7%)、味覚異常 (2.7%)、味覚減退 (2.7%)、深部静脈血栓症 (2.7%)、便秘 (2.7%)、脱毛症 (2.7%) 等が出現している。有害事象の管理に際しては、各実施医療機関の手順、添付文書及び臨床判断、減量基準に従うこと。

9.4.2. ゲフィチニブ

ゲフィチニブの安全性・忍容性プロファイルについて、最も多く認められる有害事象は胃腸障害及び皮膚障害である。これらの事象は通常、投与開始1ヵ月以内に発現が見られ、概して軽度から中等度で可逆性であり、蓄積性はなく、簡単な薬物治療又は短期間の治療中断により管理可能なものである。

有害事象に対応するため、最初に講じる措置として投与を中断する。必要に応じて1回につき最長14日間の投与中断を繰り返しても良い (ゲフィチニブ再開を挟めば何度でも休薬可能)。本試験では試験参加以降に用量を減量してはならない。

1) ゲフィチニブに特有の有害事象管理

① 皮膚毒性の管理

忍容性が良好でない皮膚毒性が発現した被験者への処置として、ゲフィチニブを短期的 (最長14日間) に中断してもよい。その後、1日量を変えずに再開する。しかし、発疹は同一の用量でゲフィチニブによる治療を中断することなく継続しても、改善される場合がある。ゲフィチニブによる薬剤性皮疹又は皮膚変化に有効であることが証明されている既知の標準治療法はない。最も多く認められているのは膿疱性皮疹であるが、ゲフィチニブの用量変更も中断もせずに改善される場合が多い。

これまで皮疹の管理に様々な薬剤が使用されており、治療成功の程度も様々である。これらの治療薬は、低力価～中力価のステロイドクリーム、局所又は全身性の抗ヒスタミン薬、レチノイドクリームの頓用等である。経口又は局所用の抗生物質の必要性については治験責任医師又は治験分担医師等が臨床的に判断するが、事前に患部の培養検査を行い、また必要に応じて皮膚科専門医による診察も行うべきである。皮膚疾患への経口ステロイドの使用については、皮膚科専門医と協議すること。皮膚乾燥は単純な皮膚軟化剤で管理可能である。

② 消化管毒性の管理

消化管毒性を十分に管理できない場合、脱水症状の発現と関連している可能性がある。被験者には、重度又は持続性の下痢、悪心、嘔吐又は食欲不振がみられる場合はすぐに医療機関を受診するよう指導する。

③ 悪心・嘔吐

嘔吐の症状がありゲフィチニブを吐き出してしまう被験者に対しては、悪心と嘔吐の管理に最善を尽くすこと。ゲフィチニブ錠服用後30分以内に嘔吐した場合は、再度服用してもよい。なお、この場合でもボリノスタットは再度服用不可とする。

④ 下痢

下痢はこれまで、ロペラミド等の止瀉薬によって管理に成功している。

- ・ グレード1～2の下痢：通常、支持療法は特に必要ない。水分の摂取を勧めること。
- ・ グレード3～4の下痢：速やかに支持療法を開始し、下痢が消失又はグレード1に軽減されるまでゲフィチニブを最長14日間中断する。グレード3～4の下痢が再発し、さらに試験薬を中断して最

適な支持療法を施しても管理不可能と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合、ゲフィチニブの投与を中止する。

⑤ 肝トランスアミナーゼ

肝機能検査異常（ALT、AST、ビリルビン上昇等）がこれまでに認められており、まれに肝炎として現れることもある。また、肝不全の報告も散見されており、一部の症例で死亡に至ったとされている。したがって、肝機能検査を定期的実施することが推奨される。軽度～中等度の肝機能異常が認められる場合はゲフィチニブを慎重に投与し、重度の場合は投与中止を検討すること。

⑥ 眼障害

角膜炎を示唆する徴候・症状、例えば、急性の眼の炎症、流涙、光過敏、霧視、眼痛、眼の充血又はこれらの悪化が認められた場合、当該被験者はすぐに眼科専門医を受診すること。

潰瘍性角膜炎と確定診断された場合は、ゲフィチニブの投与を中断すること。また、症状が消失しない場合又はゲフィチニブの投与再開中に再発した場合は、永続的な中止を検討すること。

⑦ 間質性肺疾患（ILD）の管理

間質性肺炎を含むILDは、治療内容にかかわらず、進行肺がん等の肺疾患によくみられる合併症の1つである。また、進行肺がんの治療として化学療法及び放射線療法又はそのいずれかを実施した臨床試験でも広く認められており、その発現率は化学療法施行時では概して3～6%で、放射線療法施行時では概して10～15%である。

ILDは急性に発症する場合があります、ゲフィチニブ投与例においても約5%の割合で認められている。ILDの患者は通常、かなり急性に呼吸困難を来し、ときに咳嗽又は低グレードの発熱を伴う場合もある。呼吸困難は短期間で非常に重症化する恐れがあり、通常は入院に至る。X線検査（多くはCT検査も合わせて実施）により、肺浸潤又はすりガラス状の間質性陰影が認められることが多い。また、静脈血酸素飽和度の低下を伴う呼吸窮迫も頻発する。細菌培養検査は陰性であることが多い。多くの場合、このようなILDにはステロイド療法が有効とされているが、必ずしもそうとは限らず、死亡に至った症例も一部存在する。さらに、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎を併発している患者はILDによる死亡率が高いことが認められている。呼吸困難、咳嗽、発熱等の呼吸器症状の急速な悪化又は新たな発現が認められ場合は、ゲフィチニブの投与を中断し、迅速にILDについての検査等を実施する。ILDが確認された場合は、ゲフィチニブの投与を中止し、適切な治療を施す。

9.4.3. ゲフィチニブとボリノスタットとで重複する有害事象

消化管毒性、特に肝機能障害、悪心、嘔吐、下痢はゲフィチニブとボリノスタットの重大な重複する有害事象と考えられる。また、ゲフィチニブの重篤な有害事象であるILDにボリノスタットが及ぼす影響は明らかではないので注意を要する。これらの有害事象の管理については「9.4.2. ゲフィチニブ 1) ゲフィチニブに特有の有害事象管理」を、呼吸器症状の評価については「9.4.4. 呼吸器症状の新たな出現又は悪化が認められた症例の評価に関するガイドライン」をそれぞれ参照すること。

ゲフィチニブの用量及び投与スケジュールを維持するため、必ず最初にボリノスタットの減量を検討すること。また、重複毒性が出現した場合は、添付文書、各実施医療機関の手順及び臨床判断のもとで、減量基準に従ってボリノスタットの用量を適切に調整する。ゲフィチニブによると考えられる有害事象（皮疹等）に対するゲフィチニブの投与中断は個々の状況に応じて最長14日間まで可能とする。

9.4.4. 呼吸器症状の新たな出現又は悪化が認められた症例の評価に関するガイドライン

治験治療参加中に呼吸器症状の新たな発現又は既存症状の悪化が認められた場合は、ゲフィチニブの投与を一時中断し、検査等を実施して当該症状の原因を特定する必要がある。画像検査及び呼吸機能検査等を積極的に実施し、これらの検査結果及び被験者の臨床症状に応じてその後の臨床管理法を決定する。

1) 臨床症状及び検査結果から ILD 以外の疾患であると診断された場合

具体的な診断病名（併発感染症、現疾患の増悪、肺水腫、肺塞栓症等）に応じて適切な治療を施す。臨床症状によってはゲフィチニブの投与中止が必要となる場合もある。ゲフィチニブ投与中止の必要性は各担当医が判断するが、不確実な場合には治験調整事務局に確認すること。

2) 臨床症状及び検査結果から ILD である、あるいはおそらく ILD であると診断された場合

ゲフィチニブの投与を中止し、ILD の程度及び具体的な原因（放射線肺臓炎、ウイルス又は真菌感染、肺線維症等）を可能な限り特定する。原因の特定には一酸化炭素肺拡散能力（DLco）の測定を始め、高解像度 CT スキャン及び全項目の肺機能の実施を要すると考えられる。臨床的に必要であれば、気管支肺泡洗浄、経気管支肺生検、胸腔鏡下肺生検等の検査を追加する。医師による診察が強く勧められる。

治験責任医師又は治験分担医師が適切であると考える治療又は支持療法を総て実施する。副腎皮質ステロイドホルモンによる治療も考慮すること。

3) 臨床症状及び検査結果から診断に至らなかった場合

このような場合ゲフィチニブの投与継続は治験責任医師又は治験分担医師の判断に委ねる。ただし、投与継続の判断について不確実な点がある場合には治験調整事務局に連絡する。

被験者の呼吸器症状の変化を綿密に観察すること。それにより、追加検査や再検査又は医師の診察が必要となる場合もある。追加検査や再検査によって、おそらく ILD であると診断された場合は、上記に従って被験者の治療を行う。

9.4.5. その他の毒性

上記以外のグレード 3 又は 4 の毒性が認められた場合、あるいは低グレードではあるが臨床的に重要な毒性が認められた場合には、治験薬および併用薬を、「8.4.1 休薬基準及び再開基準」に従って休薬・再開する。それら毒性に対しては抗生剤投与、輸血、補液等最大限の支持療法を行う。なお、前コースのボリノスタット投与開始日より 22 日以上が経過しても次コースが開始できない、あるいはゲフィチニブの休薬が 15 日以上に及ぶ場合は「8.6. プロトコール治療の中止基準」に基づきプロトコール治療を中止する。

10. 観察・検査・調査項目とスケジュール

10.1. 観察期間・追跡期間の定義

観察期間と追跡期間を以下の通り定義する。

観察期間： 個々の被験者の登録日からボリノスタットの最終投与日（day 0）から 30 日までとする。

追跡期間： 観察期間終了後から最終登録被験者の登録後 1 年までとする。個々の被験者では死亡が確認された時点で追跡は終了する。

10.2. 観察・検査・調査項目

10.2.1. 被験者特性の調査

被験者について、以下の内容を治療開始前までに調査・確認する。

- ① 性別、② 年齢（生年月日）、③ 身長、④ 体重、⑤ PS、⑥ 病理診断名、⑦ 前治療の内容、最終治療日、⑧ TNM分類、⑨ 喫煙歴（Brinkmann Index：1日の本数×年数）、⑩ 合併症の有無と疾患名及び発症時期、⑪ 既往歴（過去5年以内）、⑫ EGFR遺伝子変異の種類、⑬ 薬剤アレルギーの有無と該当薬剤名、⑭ 併用薬剤名

10.2.2. Full staging の方法

Full stagingは被験者登録前に実施し、登録前28日以内のデータを用いるものとする。Full stagingに必要な検査は、胸部単純X線写真、胸部CT、腹部CT、並びに頭部MRI又はCTである（CT及びMRIは造影剤使用が望ましい）。

10.2.3. スクリーニング時の評価項目^{i, ii}

- 1) Full staging（「10.2.2. Full stagingの方法」参照）
- 2) 被験者特性（「10.2.1. 被験者特性の調査」参照）
- 3) 臨床検査
 - ・ 血液・生化学検査
 - 血液検査（白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、血糖）
 - 生化学検査（TP、Alb、T-Bil、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、ALP、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca、CRP）
 - ・ HBs抗原検査及びHCV抗体検査（HCV抗体検査陽性の場合は、HCV-RNA検査を実施）
 - ・ 尿検査（尿タンパク、尿糖、潜血、ウロビリノーゲン）
 - ・ 酸素飽和度又は動脈血液ガス
 - ・ 心電図
 - ・ バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）
 - ・ 尿妊娠検査（妊娠可能な女性ⁱⁱⁱのみ）
- 4) 併用薬

10.2.4.1 コース目の評価項目^{iv, v}

- 1) 有害事象
- 2) PS：day 1に実施
- 3) 臨床検査
 - ・ 血液、生化学検査：day 1及びday 8に実施
 - 血液検査（白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、血糖）

ⁱ 血液・生化学検査、尿検査、酸素飽和度又は動脈血液ガス、並びにバイタルサインは登録前14日以内のデータを利用可能

ⁱⁱ Full staging、HBs抗原検査及びHCV抗体検査、心電図、並びに尿妊娠検査は登録前28日以内のデータを利用可能

ⁱⁱⁱ 妊娠可能な女性とは、以下のいずれにも該当しない女性とする

① 最終月経より1年以上経過した女性、② 子宮を摘出した女性、③ 両側卵巣を摘出した女性

^{iv} day 1に実施する評価項目はボリノスタット投与前日又は投与日（ボリノスタット投与前）に実施（ただし、臨床検査は投与前7日以内のデータがあれば利用可能）

^v day 8に実施する臨床検査、胸部単純X線写真はday 7又はday 9に実施することも許容

- 生化学検査（TP、Alb、T-Bil、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、ALP、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca、CRP）
- ・尿検査（尿タンパク、尿糖、潜血、ウロビリノーゲン）：day 1及びday 8に実施
 - ・酸素飽和度又は動脈血液ガス：day 1及びday 8に実施
 - ・心電図：day 1ポリノスタット投与前、投与4時間±1時間及びday 8に実施
 - ・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）：day 1ポリノスタット投与前、投与4時間±1時間及びday 8に実施
- 4) 胸部単純X線写真（同時にCTを行う場合には必須ではない）：day 1及びday 8に実施
- 5) 薬物動態
- ポリノスタット及びゲフィチニブ：投与前、投与後30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、24時間、48時間、72時間に採血（許容範囲：投与後30分は±5分、1時間～4時間は±15分、6時間～24時間は±30分、48時間以降は±2時間）
- 6) 薬力学的効果（末梢血単核球のアセチル化ヒストンタンパク質の発現量、活性型BIMタンパク質の発現量及びBIM mRNAのExon 4/Exon 3 発現量比）：本試験登録後、1コース目開始前7日以内に1回、day 2のポリノスタット投与4時間後に1回、それぞれ末梢血50mLを採取する。

10.2.5.2 コース目の評価項目^{vi、vii}

- 1) 有害事象
- 2) PS：day 1に実施
- 3) 臨床検査
 - ・血液、生化学検査：day 1及びday 8に実施

血液検査（白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、血糖）

生化学検査（TP、Alb、T-Bil、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、ALP、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca、CRP）
 - ・尿検査（尿タンパク、尿糖、潜血、ウロビリノーゲン）：day 1及びday 8に実施
 - ・酸素飽和度又は動脈血液ガス：day 1及びday 8に実施
 - ・心電図：day 1に実施
 - ・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）：day 1及びday 8に実施
- 4) 胸部単純X線写真（同時にCTを行う場合には必須ではない）：day 1に実施

10.2.6.3 コース目の評価項目^{vi、vii}

- 1) 有害事象
- 2) PS：day 1に実施
- 3) 臨床検査
 - ・血液、生化学検査：day 1及びday 8に実施

血液検査（白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、血糖）

生化学検査（TP、Alb、T-Bil、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、ALP、BUN、Cre、Na、K、

^{vi} day 1に実施する評価項目はポリノスタット投与前日又は投与日（ポリノスタット投与前）に実施

^{vii} day 8に実施する臨床検査はday 7又はday 9に実施することも許容

Cl、Ca、CRP)

- ・尿検査（尿タンパク、尿糖、潜血、ウロビリノーゲン）：day 1及びday 8に実施
 - ・酸素飽和度又は動脈血液ガス：day 1及びday 8に実施
 - ・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）：day 1及びday 8に実施
- 4) 胸部単純 X 線写真（同時に CT を行う場合には必須ではない）：day 1 に実施

10.2.7.4 コース目以降の評価項目^{vi, vii}

- 1) 有害事象
- 2) PS：day 1 に実施
- 3) 臨床検査
 - ・血液、生化学検査：day 1に実施
 - 血液検査（白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、血糖）
 - 生化学検査（TP、Alb、T-Bil、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、ALP、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca、CRP）
 - ・尿検査（尿タンパク、尿糖、潜血、ウロビリノーゲン）：day 1に実施
 - ・酸素飽和度又は動脈血液ガス：day 1及びday 8に実施
 - ・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）：day 1及びday 8に実施
- 4) 胸部単純 X 線写真（同時に CT を行う場合には必須ではない）：2 コースごとに day 1 に実施

10.2.8. プロトコール治療継続中の評価項目

- 1) 胸部 CT 及び腹部 CT：プロトコール治療開始日を基準として、プロトコール治療開始後 24 週間は 6 週±1 週ごと、24 週の検査後は 12 週±2 週ごとに検査を行う
- 2) 頭部 MRI 又は CT：プロトコール治療開始日を基準として、プロトコール治療開始後 24 週間は 6 週±1 週ごと、24 週の検査後は 12 週±2 週ごとに検査を行う（ただし、スクリーニング時に脳転移が認められなかった場合は、必ずしも実施する必要はない（有症状時等、必要に応じ実施する）

10.2.9. 中止時の評価項目^{viii}

- 1) 有害事象
- 2) 臨床検査
 - ・血液、生化学検査
 - 血液検査（白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、血糖）
 - 生化学検査（TP、Alb、T-Bil、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、ALP、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca、CRP）
 - ・尿検査（尿タンパク、尿糖、潜血、ウロビリノーゲン）
 - ・酸素飽和度又は動脈血液ガス
 - ・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）
 - ・心電図
- 3) 胸部単純 X 線写真（同時に CT を行う場合には必須ではない）

10.2.10. 追跡期間中の評価項目

^{viii} ポリノスタットの最終投与終了後 14 日目までに実施

追跡期間とは、プロトコール治療の観察期間（ボリノスタットの最終投与終了後30日目まで）終了後の観察期間をさし、最終被験者の登録日より1年までとする。被験者が死亡した場合、その時点をもって追跡を終了とする。登録後、ボリノスタットの投与が開始されずに中止となった被験者は、追跡の対象とならないが、原病の増悪（PD）が認められ臨床試験を終了した被験者、並びにそれ以外の理由（有害事象や被験者希望）によりプロトコール治療を終了した被験者は、追跡の対象とする。

増悪以外の理由でプロトコール治療が中止となった場合は、増悪又は死亡が確認されるまで、以下の検査をプロトコール治療開始後24週間は6週±1週ごと、24週の検査後は12週±2週ごとに実施する（増悪確認後は不要）

- 1) 胸部 CT 及び腹部 CT
- 2) 頭部 MRI 又は CT：スクリーニング時に脳転移が認められなかった場合は、必ずしも実施する必要はない（有症状時等、必要に応じ実施する）

10.2.11. 腫瘍増大が疑われた場合の検査と評価項目

被験者の状態を勘案し、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、随時必要な検査を行う。

10.3. 観察・検査・調査スケジュール

表 1. にすべての検査項目を示し、それらを評価する日を「○」で示す。

表 1 検査スケジュール

	同意取得	スクリーニング ^{注1}	登録	観察期間										中止時 ^{注2}	追跡期間	
				1コース					2コース		3コース		4コース以降			
				day 1	day 2	day 3	day 4	day 8 ^{注3}	day 1	day 8 ^{注3}	day 1	day 8 ^{注3}	day 1			day 8 ^{注3}
同意取得	○															
登録			○													
登録者特性		○														
PS		○	○	注6				○	注4		○	注6	○	注6		
血液検査 ^{注4}		○	○	注5			○	注4	○	○	注6	○	注6		○	
生化学検査 ^{注1}		○	○	注5			○	注4	○	○	注6	○	注6		○	
尿検査 ^{注4}		○	○	注5			○	注4	○	○	注6	○	注6		○	
HBs抗原検査及びHCV抗体検査		○	注9, 注10													
酸素飽和度又は動脈血液ガス		○	○	注5			○	注4	○	○	注6	○	注6	○	○	
心電図		○	○	注9			○	注4	○	○	注6	○	注6		○	
バイタルサイン(体温、血圧及び脈拍数)		○	○	注12			○	注6	○	○	注6	○	注6		○	
胸部X線検査 ^{注12}		○	○	注9			○	注6	○	○	注6	○	注6		○	
胸部CT及び腹部CT検査		○	○	注9											○	
腹部MRI又はCT検査		○	○	注9											○	
尿経尿検査		○	注9, 注11													
実効動脈(グワテニブ、ポリノスタット) ^{注11}			○	○	○	○	○									
薬力学的効果			○	注18	○	注19										
併用薬		○														
有害事象の検出																

注1: 登録前14日以内のデータがある場合は、利用可能(病歴診断名、EGFR遺伝子変異の種類を除く)

注2: ポリノスタットの最終投与終了後14日目までに実施する

注3: day 7又はday 8に評価することも許容する

注4: 白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、血腫

注5: ポリノスタット投与前(投与前日又は投与日)に実施(ただし、投与前7日以内のデータがあれば利用可能)

注6: ポリノスタット投与前(投与前日又は投与日)に実施

注7: TP、Alb、T-Bil、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、ALP、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca、CRP

注8: 尿タンパク、尿糖、潜血、ウロビリノーゲン

注9: 登録前28日以内のデータがある場合は利用可能

注10: HCV抗体検査陽性の場合は、HCV-RNA検査を実施する

注11: 妊娠可能な女性のみ実施

妊娠可能な女性とは、以下のいずれにも該当しない女性とする

① 最終月経より1年以上経過した女性

② 子宮を摘出した女性

③ 両側卵巣を摘出した女性

注12: ポリノスタット投与前(投与前日又は投与日)、投与4時間±1時間に実施

注13: 同時に胸部CTを行う場合は必須ではない(スクリーニングは除く)

注14: 2コースごとに実施する

注15: 増悪以外の理由でプロトコル治療が中止となった場合は、増悪又は死亡が確認されるまで、プロトコル治療開始後24週間は6週±1週ごと、24週の検査後は12週±2週ごとに検査する(増悪確認後は不要)

注16: スクリーニング時に転移が認められなかった場合は、必ずしも実施する必要はない(有症状時等、必要に応じ実施する)

注17: 投与前、投与後30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、24時間、48時間、72時間に採血(許容範囲: 投与後30分は±5分、1時間～4時間は±15分、6時間～24時間は±30分、48時間以降は±2時間)

注18: 登録後、プロトコル治療開始前7日以内に採血(末梢血単核球のアセチル化ヒストンタンパク質の発現量、活性化BIMタンパク質の発現量及びBIM mRNAのExon 4/Exon 3 発現量比)

注19: ポリノスタット投与4時間後に採血(末梢血単核球のアセチル化ヒストンタンパク質の発現量、活性化BIMタンパク質の発現量及びBIM mRNAのExon 4/Exon 3 発現量比)

10.4. 観察・検査・調査項目に関連する基準の定義

10.4.1. 腫瘍縮小効果

固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）改訂版 version 1.1 を用いて判定する

1) 測定可能病変の定義

腫瘍病変及びリンパ節について、それぞれ次のように測定可能病変を定義する。

① 腫瘍病変

少なくとも 1 方向で正確な測定が可能であり（測定断面における最大径（長径）を記録）、かつ以下のいずれかのサイズ以上のもの。

- ・ CT で 10mm（CT のスライス厚は 5mm 以下）
- ・ 臨床的評価としての測定器（caliper）による測定で 10mm
- ・ 胸部 X 線写真で 20mm

② リンパ節病変

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

2) 病変の選択とベースライン記録

① 標的病変

スクリーニング時において 2 個以上の測定可能病変が認められる場合、総ての浸潤臓器を代表する、合計が最大 5 個（各臓器につき最大 2 病変）までの病変を標的病変として選択し、これらについて測定値を記録する（すなわち、浸潤臓器が 1 臓器の場合は最大で 2 病変、2 臓器の場合は最大で 4 病変を記録する）。該当する標的病変が 5 つ以上認められる場合は、原則、再現性があり、反復して測定できることを優先し、次に最大径が大きい病変を選択する。

② 非標的病変

リンパ節病変を含む総ての病変（又は病変部位）を非標的病変とし、これもスクリーニング時に記録する（短径が 10mm 以上 15mm 未満の病的リンパ節腫大は総て非標的病変とされる）。これらの非標的病変は測定の必要はなく、「あり」、「なし」の別、また稀には「明らかな増悪」の有無について評価する。また、同一臓器内の複数の非標的病変を 1 病変として効果判定記録用紙に記録してもよい。

3) 腫瘍縮小効果の判定

① 標的病変

スクリーニング検査で標的病変の最大径をそれぞれ測定し、その和をベースライン径和として算出する。プロトコール治療開始後、画像検査で標的病変の最大径をそれぞれ測定し、その和を算出し、ベースライン径和に対する変化率を算出し、以下のように腫瘍縮小効果の判定を行う。

完全奏効（Complete response：CR）： 総ての標的病変の消失（標的病変として選択した総てのリンパ節病変は、短径で 10mm 未満に縮小しなくてはならない）

部分奏効（Partial response：PR）： ベースライン径和に対して、標的病変の径和が 30%以上減少

進行（Progressive disease：PD）： 経過中の最小径和（ベースライン径和が経過中の最小値である場合、これを最小径和とする）に対して、標的病変の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5mm 以上増加

安定（Stable disease：SD）： 経過中の最小径和に対して、PR に相当する縮小がなく PD に相

当する増大がない

② 非標的病変

各時点の画像検査により、非標的病変の腫瘍縮小効果を以下の評価基準で、それぞれ判定する。

完全奏効（Complete response：CR）： 総ての非標的病変の消失、かつ腫瘍マーカー値が基準値上限以下（総てのリンパ節は短径が 10mm 未満とならなければならない）

非 CR/非 PD（Non-CR/Non-PD）： 1つ以上の非標的病変の残存かつ/又は腫瘍マーカー値が基準値上限を超える

進行（Progressive disease：PD）： 既存の非標的病変の明らかな増悪

③ 総合効果

各時点の画像検査による各時点の総合効果を、標的病変の効果、非標的病変の効果の有無の組合せから、RECISTガイドライン改訂版version 1.1を基に、以下の判定基準で、それぞれ判定する。

<総合評価の評価基準>

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/Non-PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE
PD	問わない	あり or なし	PD
問わない	PD	あり or なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行、NE：評価不能

10.5. 検体の取扱いと特殊検査

10.5.1. 臨床検査

- 1) 血液検査、生化学検査、HBs 抗原検査及び HCV 抗体検査、尿検査、酸素飽和度又は動脈血液ガス、心電図、並びにバイタルサイン
各施設の取決めに従い、測定する。

10.5.2. 特殊検査

- 1) ボリノスタットとゲフィチニブの薬物動態

ボリノスタット投与開始日に 1 回あたり 5mL 採血し、採取した血液を積水メディカル株式会社に提出し、測定を委託する。

- 2) ボリノスタットの薬力学的効果

プロトコール治療開始前 7 日以内及び治療開始 2 日目のボリノスタット投与 4 時間後にそれぞれ 50mL の末梢血を採取する。各施設において、「検体処理マニュアル」に従って末梢血から単核球を分離し、タンパク質及び RNA 解析用に処理する。これらの検体を、各施設において凍結し、また、連結

可能匿名化した後、金沢大学がん進展制御研究所（医学類 A 棟 5 階、矢野研究室）に送付する。金沢大学がん進展制御研究所で下記の項目について測定を実施する。残余検体は、試験期間終了時に個人情報や匿名化番号等を総て削除して、研究廃棄物として廃棄する。

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

11. 目標登録症例数と治験実施予定期間

11.1. 目標登録症例数

目標登録症例数は 3-18 例とする。

設定の根拠

本試験の主目的は、ゲフィチニブ＋ボリノスタット併用療法の安全性（忍容性）を確認し、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。

11.2. 治験実施予定期間

治験実施予定期間（症例登録期間）は、以下の通りとする。

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

12. 評価項目及び評価方法

12.1. 主要評価項目

12.1.1. 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 DLT）

プロトコル治療開始から 2 コース目を終了するまでに認められた DLT の発現率をレベル別に算出する。DLT に該当した有害事象を被験者別に一覧表に示す。CTCAE グレードは治験責任医師又は治験分担医師が判定する。

12.2. 副次評価項目

12.2.1. 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）

プロトコル治療開始から 1 コース目終了まで、並びにプロトコル治療開始から終了までに認められた総ての有害事象の発現率を算出する。また、有害事象を投与量レベル別、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官大分類別及び基本語別、グレード別及び治療薬との関連性別に発現率を算出する。重篤な有害事象を被験者別に一覧表に示し、事象の種類別に発現率を算出する。CTCAE グレードは治験責任医師又は治験分担医師が判定する。

12.2.2. ボリノスタット及びゲフィチニブの薬物濃度

血液中のボリノスタット及びゲフィチニブ濃度を経時的に測定する。それぞれ単剤投与時のデータと

比較し、薬物動態の相互作用について検討する。

12.2.3. 無増悪生存期間 (Progression Free Survival : PFS)

PFSは、プロトコール治療開始日を起算日とし、治験責任医師又は治験分担任医師の評価に基づき、RECISTガイドライン改訂版version 1.1に定義された総合効果でPDと判定された時点、臨床的に増悪と判定された時点又はあらゆる原因による死亡時点までの期間とする。試験終了時に増悪が認められていない生存例又は追跡不能例は、増悪がなかったことを確認した最終確認日を以て打ち切りとする。

12.2.4. 全生存期間 (Overall survival : OS)

OSは、プロトコール治療開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡時点までの期間とする。生存例では最終生存確認日を以て打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし、生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。また、追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日を以て打ち切りとする。

12.2.5. 奏効率 (Response rate : RR)

RRは、少なくとも1回の腫瘍評価時における腫瘍縮小効果が総合評価においてCR又はPRと判定された被験者の割合 (%) とする。RRの評価にあたっては、総合効果でPD確認までに得られたデータ、あるいは総合効果でPDが認められない場合は評価可能な最終評価時点までのデータを評価の対象とする。

12.2.6. 奏効期間及び完全奏効期間

奏効期間は、総合効果でCR又はPR（最初に記録された方）の測定基準が最初に満たされた時点から、再発又は増悪が客観的に確認された最初の日までの期間とする。完全奏効期間は、総合効果でCRの測定基準が最初に満たされた時点から、再発が客観的に確認された日までの期間である。再発又は増悪が認められていない場合は、再発又は増悪が認められていないことが確認された最終日で打ち切りとする。

12.2.7. 病勢制御率 (Disease control rate : DCR)

DCRは、プロトコール治療開始時点から総合効果でCR又はPRが認められた被験者、あるいはSDが6週間以上持続している被験者の割合 (%) とする。

12.2.8. 薬力学的効果

投与開始前と投与中に採取された末梢血単核球を用い、以下の3項目を測定し、ポリノスタットの薬力学的効果を検討する。

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

13. 統計学的事項

13.1. 解析対象集団

本試験における解析対象集団は、以下のように定義する。

- 1) 安全性解析対象集団：本試験に登録され、ボリノスタットの投与を1回以上受けた被験者集団
- 2) 用量決定解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、プロトコル治験開始から2コース目を終了するまでの安全性データが得られている被験者集団（この集団を以て、MTDの決定を行う）
- 3) 有効性解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、重大な適格基準違反が認められた被験者又は有効性評価が全く行われなかった被験者を除いた被験者集団
- 4) 薬物動態解析対象集団：プロトコル治療開始前後の血中濃度データが得られている被験者集団
- 5) 薬力学的効果解析対象集団：プロトコル治療開始前後の薬力学的効果のデータが得られている被験者集団

13.2. 解析項目・方法

13.2.1. 主要評価項目

- 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DLT）

安全性解析対象集団及び用量決定解析対象集団について、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。

13.2.2. 副次評価項目

- 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）

安全性解析対象集団について、プロトコル治療開始から1コース目終了まで、並びにプロトコル治療開始から終了までに認められた総ての有害事象の発現割合及び95%信頼区間を算出する。95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出する。有害事象を投与量レベル別、器官大分類別、グレード別、種類別及び治療薬との関連性別に発現割合を算出する。重篤な有害事象を被験者別に一覧表に示し、事象の種類別に発現割合を算出する。

- 2) ボリノスタット及びゲフィチニブの薬物濃度

薬物動態解析対象集団について、ボリノスタット及びゲフィチニブ濃度を投与量レベル別、時点別の要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出する。

- 3) 無増悪生存期間（PFS）

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

- 4) 全生存期間（OS）