

す。これらの投与の組み合わせと投与量が安全であると評価された場合はポリノスタットを 300mg に増やし、ポリノスタット 300mg とゲフィチニブ 250 mg による治療を 3 名の別の患者さんに受けていただき安全性を評価いたします。これらの投与の組み合わせと投与量が安全であると評価された場合は、ポリノスタット を 400mg に増やし安全性を評価します。

そのため、あなたが治験に参加する時期によって、ポリノスタットの服用量が異なります。

また、有害事象がみられた時などは、私たちの判断で一時的に服用を中断したりする場合があります。その場合には、必ず私たちの指示に従ってください。治験薬を服用している間でいつもと違う症状が見られた場合には、いつでも私たちにご連絡ください。

### 7-3. 治験スケジュール

治験のための来院スケジュールや検査内容は以下の表をご覧ください。

|                | 同意 | スクリーニ<br>ング検査 | 登録 | 1コース                                                                                           |     |     |     |     | 2コース |     | 3コース |     |     |     | 4コース以降 |     | 中止時 | 追跡期間 |
|----------------|----|---------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|------|-----|-----|-----|--------|-----|-----|------|
|                |    |               |    | 1日目                                                                                            | 2日目 | 3日目 | 4日目 | 8日目 | 1日目  | 8日目 | 1日目  | 8日目 | 1日目 | 8日目 | 1日目    | 8日目 |     |      |
| 同意             | ○  |               |    |                                                                                                |     |     |     |     |      |     |      |     |     |     |        |     |     |      |
| 登録             |    |               | ○  |                                                                                                |     |     |     |     |      |     |      |     |     |     |        |     |     |      |
| 背景調査           |    | ○             |    |                                                                                                |     |     |     |     |      |     |      |     |     |     |        |     |     |      |
| 全身状態の確認        |    | ○             |    | ○                                                                                              |     |     |     |     | ○    |     | ○    |     | ○   |     |        |     |     |      |
| 血液検査           |    | ○             |    | ○                                                                                              |     |     |     | ○   | ○    | ○   | ○    | ○   | ○   | ○   |        |     | ○   |      |
| 生化学検査          |    | ○             |    | ○                                                                                              |     |     |     | ○   | ○    | ○   | ○    | ○   | ○   | ○   |        |     | ○   |      |
| HBs抗原及びHCV抗体検査 |    | ○             |    |                                                                                                |     |     |     |     |      |     |      |     |     |     |        |     |     |      |
| 尿検査            |    | ○             |    | ○                                                                                              |     |     |     | ○   | ○    | ○   | ○    | ○   | ○   | ○   |        |     | ○   |      |
| 妊娠検査（尿）        |    | ○             |    |                                                                                                |     |     |     |     |      |     |      |     |     |     |        |     |     |      |
| 酸素飽和度検査        |    | ○             |    | ○                                                                                              |     |     |     | ○   | ○    | ○   | ○    | ○   | ○   | ○   | ○      | ○   | ○   |      |
| 血圧、脈拍及び体温測定    |    | ○             |    | ○2回                                                                                            |     |     |     | ○   | ○    | ○   | ○    | ○   | ○   | ○   | ○      | ○   | ○   |      |
| 心電図検査          |    | ○             |    | ○2回                                                                                            |     |     |     | ○   | ○    |     |      |     |     |     |        |     | ○   |      |
| 胸部X線検査         |    | ○             |    | ○                                                                                              |     |     |     | ○   | ○    |     | ○    |     | ○   |     |        |     | ○   |      |
| 胸部CT及び腹部CT検査   |    | ○             |    | 治療開始後24週間は6週(±1)週毎、24週後の検査後は12週(±2週)毎に検査します。<br>頭部MRI又はCT検査は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須ではありません。 |     |     |     |     |      |     |      |     |     |     |        |     |     | ○    |
| 頭部MRI又はCT検査    |    | ○             |    |                                                                                                |     |     |     |     |      |     |      |     |     |     |        |     |     | ○    |
| 薬物動態検査         |    |               |    | ○8回                                                                                            | ○   | ○   | ○   |     |      |     |      |     |     |     |        |     |     |      |
| 薬力学的検査         |    |               |    | ○                                                                                              | ○   |     |     |     |      |     |      |     |     |     |        |     |     |      |
| 併用薬の確認         |    | ○             |    | ←                                                                                              |     |     |     |     |      |     |      |     |     |     |        |     | →   |      |
| 有害事象の確認        |    |               |    | ←                                                                                              |     |     |     |     |      |     |      |     |     |     |        |     | →   |      |

\*\*\*\*\*各検査について\*\*\*\*\*

- ◆ 背景調査：性別、年齢、身長、体重、前治療の内容・期間、喫煙歴などを調査・確認します。
- ◆ 血液検査、生化学検査、尿検査は以下の項目を調べます。各コースの 1 日目の検査は治験薬服用前または服用前日に行います。

|       | 検査項目                                                                     |
|-------|--------------------------------------------------------------------------|
| 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                                               |
| 生化学検査 | 総蛋白、アルブミン、T-bil、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、CRP、血糖 |
| 尿検査   | 蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン                                                         |

- ◆ 酸素飽和度検査：動脈から採血またはパルスオキシメータなどの機器で経皮的に調べます。
- ◆ HBs 抗原及び HCV 抗体検査：血液検査で B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルスの感染の有無を調べます。HCV 抗体検査が陽性の場合は、HCV-RNA 検査を追加で行います。
- ◆ 妊娠検査（尿）：妊娠可能な女性（最終月経より 1 年以上経過した方、子宮または両側の卵巣を摘出した方以外）のみ実施します。
- ◆ 血圧、脈拍及び体温測定：1 コース目の 1 日目は、治験薬服用前と治験薬服用 4 時間後（±1 時間）の 2 回実施します。
- ◆ 心電図検査：1 コース目の 1 日目は、治験薬服用前と治験薬服用 4 時間後（±1 時間）の 2 回検査します。
- ◆ 胸部 X 線検査：治療開始後は急性肺障害や間質性肺炎などが起こっていないかを検査します。同日に胸部 CT を行う場合は必須ではありません。4 コース以降は 2 コース毎に実施します。
- ◆ 薬物動態検査：ポリノスタット、ゲフィチニブが吸収されて血液中に入り、体の外に出て行く過程を調べるために、1 コース目に下記のスケジュールで採血を行い、血液中のおくすりの濃度を調べます。

|      |                                                                     |
|------|---------------------------------------------------------------------|
| 1 日目 | ポリノスタット及びゲフィチニブ服用前<br>服用 30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後、10 時間後 |
| 2 日目 | 1 日目服用 24 時間後（2 日目服用前）                                              |
| 3 日目 | 1 日目服用 48 時間後（3 日目服用前）                                              |
| 4 日目 | 1 日目服用 72 時間後（4 日目服用前）                                              |

- ◆ 薬力学的検査：治療開始前 7 日以内及び治療開始 2 日目のポリノスタット服用 4 時間後に、それぞれ 50mL 採血し、薬の効果に関連のある以下の遺伝子について調べます。

詳細は、p.22「19. 遺伝子検査」をご覧ください。

- 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

- ◆ 胸部及び腹部 CT 検査：治療開始後 24 週間は 6 週毎（±1 週）に検査します。24 週の検査以降は 12 週毎（±2 週）に検査します。腫瘍の増悪以外の理由で治験治療を中止した場合は、追跡期間に引き続き検査を実施します。
- ◆ 頭部 MRI または CT 検査：スクリーニングの時に脳転移を認めた方のみ、治療開始後 24 週間は 6 週毎（±1 週）に、24 週の検査以降は 12 週毎（±2 週）に検査します。腫瘍の増悪以外の理由で治験治療を中止した場合は、追跡期間に引き続き検査を実施します。

#### 7-4. スクリーニング検査

この治験への参加に同意された場合には、あなたがこの治験の参加条件を満たしていることを調べるために、事前の診察・検査を行います（この検査をスクリーニング検査と呼びます）。なお、同じ検査を繰り返し実施することを避けるため、同意をいただく前に通常診療で行われた検査のデータを使用させていただくことがあります。詳しいスクリーニング検査の内容につきましては p.10「7-3. 治験スケジュール」をご参照ください。また、残念ながら検査の結果によっては治験に参加できない場合もありますのでご了承ください。そのような場合には、あなたに直接結果をお伝えします。

#### 7-5. 治療期間

スクリーニング検査で治験薬を使用いただけると判断された場合、ポリノスタットとゲフィチニブによる治療を受けていただきます。治療開始時には、私たちがあなたの健康状態をいつでも確認できるように、また検査が頻繁にあるため、入院していただきます。

治験に参加されている間、あなたの健康状態やがんの状態を調べるために定期的に検査・診察を行います。治験期間中に行われる検査についての詳細は p.10「7-3. 治験スケジュール」をご参照ください。ここに記載した以外にも必要に応じて検査が追加される場合があります。

各コースの 1 日目（前日または 1 日目の治験薬服用前）に血液検査、尿検査、心電図検査や胸部 X 線検査などを行い異常がないかを確認します。診察や検査の結果、次のコースの治療開始を延期する場合があります。各コースの 8 日目（7 日目から 9 日目の間）にも検査及び診察を行います。治験薬を服用している間にいつもと違う症状が見られた場合には、いつでも私たちにご連絡ください。また、腫瘍評価のため、定期的に CT 検査などの画像検査を行っていきます。

重い副作用が現れたり、がんの進行を認めたりまたはあなたが治験をやめたいなど治験を途中で中止する場合は、治験薬による影響を確認するために、治験中止時に診察・検査を受けていただきます。

#### 7-6. 追跡期間（最後に登録された患者さんが登録後 1 年を経過するまで）

がんの進行が認められる前に中止された方は、がんの進行を認めるまで画像検査を行います。

その他、治験終了後に、私たちがあなたの健康状態についてお尋ねするために、あなたに連絡することがあります。

#### 7-7. 参加予定期間

この治験は2014年5月～2017年4月まで行われる予定です。それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、治験への参加に同意された日から、治験薬の服用を終了し、その後の観察を終了するまでの期間、若しくは p.13「8.治験の中止について」に記載されている項目に該当するまでの期間となります。

この治験は、4箇所の医療機関で行われ、全体で3～18人の患者さんにご参加いただく予定です。

### 8. 治験の中止について

治験参加に同意いただいた後であっても、以下の場合には治験を中止させていただきます。その場合であっても、あなたにとって不利益になることはなく、他の最善の治療を行います。

- (1) あなたが治験をやめたいと希望された場合。
- (2) 治験中に行われる診察・検査で何らかの異常が認められ、私たちがあなたの健康上治験を継続しない方がよいと判断した場合。
- (3) 明らかにがんが大きくなり、私たちが治験を継続しない方がよいと判断した場合。
- (4) 各コースのボリノスタット開始日より22日以上経過しても次のコースが開始できない、あるいはゲフィチニブを連続して15日以上休薬した場合。
- (5) 今回の治験に参加する条件を満たしていないことが明らかになった場合。
- (6) あなたが妊娠したことが判明した場合（女性の場合のみ）。
- (7) 治験全体を中止しなければならないことが発生した場合。
- (8) その他、私たちが治験を継続しないほうがよいと判断した場合。

ただし、あなたの意思で治験薬の服用を取りやめられた場合や、私たちがあなたの健康上治験薬の服用を継続しない方がよいと判断した場合でも、あなたの安全性を確保する観点から、必要な検査や追跡調査を受けていただくことがあります。それらの検査についても希望されない場合は、お申し出ください。また、同意撤回以前に収集された情報や検査データは、効果や副作用を正しく判断するために、使用しますことをご了承ください。

## 9. 治験薬による被験者の心身の健康に対する利益及び予測される被験者に対する不利益

### 9-1. 予想される利益

前述しましたように、BIM 遺伝子多型に起因した EGFR-TKI の治療効果の低下に対して、HDAC 阻害薬との併用療法が治療効果回復に有効である可能性が、がん細胞やマウスを用いた研究で示されました。そこで HDAC 阻害薬であるボリノスタットと EGFR-TKI であるゲフィチニブを併用することで、耐性を解除し、がんの増殖や転移を抑えられる可能性が期待されています。この治験から得られた情報は、あなたと同じ病気にかかった人々に対する新しい治療方法を開発するうえで役に立つと考えられています。

### 9-2. 予想される不利益

この治験への参加によって、非小細胞肺癌が必ずしも改善するとは限りません。また、この治験への参加によって、以下に述べる好ましくない作用が起こるかもしれません。ここでは、ボリノスタットとゲフィチニブそれぞれの副作用（有害事象のうち、医薬品との因果関係が否定できないもの）およびボリノスタットと EGFR-TKI（エルロチニブ）を併用した時の有害事象についてお知らせします。

なお、これらの副作用は、すべての方に現れるというわけではなく、患者さんによって副作用の種類や程度、発現の頻度は異なります。また、現時点では、予想される副作用に関する情報や、長期に渡って服用した場合の安全性情報は限られており、これまでに知られていない副作用が起きる可能性もあります。治験期間中にお身体に異常を感じた際は、私たちにご相談ください。私たちはあなたの状態を十分観察して、適切に対処します。次に記載している副作用名や詳しいことについては、遠慮なく私たちにご質問ください。

ここに記載した以外にも、副作用が報告されています。副作用に関する最新の情報をお知りになりたいときは、いつでも私たちまたは先端医療開発センターにお尋ねください。

### 【ボリノスタットの副作用】

皮膚 T 細胞性リンパ腫患者さんを対象とした国内 1 試験 [第 I 相試験 (O89 試験)] 並びに海外 2 試験 [前期第 II 相試験 (O05 試験) 及び後期第 II 相試験 (O01 試験)] におい

て以下の副作用が報告されています（ポリノスタット 400 mgを1日1回服用）。

### <国内臨床試験（治験）>

皮膚T細胞性リンパ腫患者さんを対象とした第Ⅰ相臨床試験では、6名中6名に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められました。主な副作用は、悪心及び血小板減少症が各4名、高ビリルビン血症及び嘔吐が各3名、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名でした。

### <海外臨床試験（治験）>

海外で実施された2つの臨床試験において、ポリノスタット 400 mgを1日1回服用した皮膚T細胞性リンパ腫患者さん86名中80名（93.0%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められました。主な副作用は、下痢40名（46.5%）、疲労39名（45.3%）、悪心33名（38.4%）、食欲不振30名（34.9%）、血小板減少症22名（25.6%）、味覚異常20名（23.3%）でした。その他以下の副作用が報告されています。

|        | 10%以上                            | 10%未満                               | 頻度不明*              |
|--------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| 感染症    |                                  | レンサ球菌性菌血症                           | 憩室炎                |
| 血液     |                                  | 好中球減少症、<br>白血球減少症、<br>リンパ球数減少       | 溶血                 |
| 精神・神経系 |                                  | 浮動性めまい、頭痛、<br>錯感覚、嗜眠、失神             | 虚血性脳卒中             |
| 循環器    |                                  | 高血圧、動悸                              | 低血圧、血管炎            |
| 呼吸器    |                                  | 呼吸困難、咳嗽                             | 喀血                 |
| 消化器    | 下痢、悪心、口内乾燥、<br>嘔吐、便秘             | 腹痛、上腹部痛、<br>胃食道逆流性疾患、<br>胃腸出血       | 嚥下障害               |
| 肝胆道系   |                                  | ALT増加、AST増加                         | 肝虚血                |
| 皮膚     | 脱毛症                              | 皮膚剥脱、多汗症                            |                    |
| 泌尿器    | 血中クレアチニン増加                       | 蛋白尿、血尿                              | 尿閉                 |
| 電解質    |                                  | 高マグネシウム血症、<br>低カリウム血症               | 低ナトリウム血症           |
| その他    | 筋痙攣、味覚異常、<br>疲労、悪寒、<br>食欲不振、体重減少 | 味覚減退、発熱、胸痛、<br>末梢性浮腫、冷感、<br>血管神経性浮腫 | 腫瘍出血、霧視、難<br>聴、無力症 |

\*頻度不明の副作用は、皮膚T細胞性リンパ腫以外の患者さんを対象にした海外臨床試験及び皮膚T細胞性リンパ腫患者さんを対象にした海外臨床試験（001試験及び005試験）において1日1回400mg以外の服用量で認められた副作用です。

### ＜重大な副作用＞

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)が認められました。

ポリノスタットの副作用の詳細については、巻末にも記載してありますのでご覧ください。

### 【ゲフィチニブの副作用】

副作用の発現頻度などを調べるために行った特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」において、3,322名中1,867名(56.2%)に副作用が認められました。主な副作用は、発疹568名(17.1%)、肝機能異常369名(11.1%)、下痢367名(11.1%)、急性肺障害・間質性肺炎193名(5.8%)等でした。急性肺障害・間質性肺炎193名のうち、75名の方が亡くなりました。

国内第Ⅲ相製造販売後臨床試験(V-15-32)において、244名中233名(95.5%)に副作用が認められました。主な副作用は、発疹158名(64.8%)、下痢113名(46.3%)、皮膚乾燥84名(34.4%)等でした。なお、急性肺障害・間質性肺炎は13名(5.3%)で、そのうち亡くなられた方は3名でした。

日本人114名を含むアジア国際共同第Ⅲ相臨床試験(IPASS)において、607名中538名(88.6%)に副作用が認められました。主な副作用は、発疹・ざ瘡394名(64.9%)、下痢254名(41.8%)、皮膚乾燥143名(23.6%)等でした。なお、急性肺障害・間質性肺炎は8名(1.3%)で、そのうち亡くなられた方は3名でした。

### ＜重大な副作用＞

重大な副作用として以下の副作用が報告されています。

- 急性肺障害、間質性肺炎(1～10%未満)

急性肺障害、間質性肺炎などはかぜの様な症状(息切れ、呼吸がしにくい、咳および発熱など)が発現します。この副作用は致死性(命に係わるような)な経過をたどる場合がありますので、早い時期に症状を見つけてすぐに処置を行う必要があります。これまでの調査から服用開始後4



週までに発症するケースが多くみられていますが、4週間を越えても急速に進行する場合もありました。

- 重度の下痢（1%未満）
- 脱水（1%未満）
- 中毒性表皮壊死融解症\*<sup>1</sup>（1%未満）、皮膚粘膜眼症候群\*<sup>2</sup>（Stevens-Johnson症候群）（1%未満）、多形紅斑\*<sup>3</sup>（1%未満）

\*<sup>1</sup> 中毒性表皮壊死融解症：関節の痛み、痛みのある赤い肌、全身の赤い斑点と破れやすい水泡、からだがだるいなどの症状が現れます。

\*<sup>2</sup> 皮膚粘膜眼症候群：高熱（38℃以上）、目の充血、めやに、まぶたの腫れ、目があけづらい、唇や陰部のただれ、排尿・排便時の痛み、皮膚の広い範囲が赤くなるなどの症状が現れます。

\*<sup>3</sup> 多形紅斑：発疹やみずぶくれができる、関節の痛み、発熱などの症状が現れます。

- 肝炎（1%未満）、肝機能障害（10%以上）、黄疸（1%未満）、肝不全（1%未満）
- 血尿（1%未満）、出血性膀胱炎（1%未満）
- 急性膵炎（1%未満）
- 消化管穿孔（1%未満）、消化管潰瘍（1%未満）、消化管出血（1%未満）

#### <その他の副作用>

|     | 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   |                               |                | 結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、角膜びらん、眼乾燥        |
| 消化器 | 下痢                            | 嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎 | 口内乾燥                         |
| 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、出血、クレアチニン上昇、蛋白尿、発熱 |

## 【ボリノスタットと EGFR-TK I（エルロチニブ）の有害事象】

海外で EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者さんを対象に、ボリノスタットとエルロチニブによる第 I / II 相試験が行われました。この試験で認められた有害事象（医薬品等の因果関係がないものも含まれます）の多くは重篤なものではありませんでした。第 II 相試験では、1 コースを 28 日とし、ボリノスタット 400 mg を 1～7 日目と 15～21 日目に 1 日 1 回服用し、エルロチニブ 150 mg を 1 日 1 回連日服用しました。この試験に参加された 24 名の患者さんのうち 20%以上に認められた有害事象は、貧血 19 名（79.2%）、下痢 18 名（75.0%）、倦怠感 16 名（66.7%）、皮疹 11 名（45.8%）、悪心 11 名（45.8%）、食欲不振 11 名（45.8%）、嘔吐 9 名（37.5%）、乾燥症 8 名（33.3%）、口内乾燥 5 名（20.8%）でした。重度な有害事象の主なものは、倦怠感 5 名（20.8%）、下痢 3 名（12.5%）、食欲不振 2 名（8.3%）でした。

## 10. この治験に関する新たな情報が得られた場合について

これまで説明した内容以外に、今後治験への参加、又は継続について、あなたの意思に影響を与える新しい情報などを入手しましたら、私たちから随時ご説明し、あらためて治験への参加、又は継続の意思を確認させていただきます。

## 11. 他の治療法について

あなたには既にゲフィチニブ又はエルロチニブによる治療と、1 回以上の殺細胞性抗がん剤による治療が行われており、3 次治療以降で本治験への参加を検討して頂いています。3 次治療としての標準的な治療は確立されていませんが、日本肺癌学会が作成した診療ガイドライン（治療指針）では EGFR 遺伝子変異陽性の扁平上皮がんを除く非小細胞肺癌患者さんの抗がん剤による 3 次治療以降は殺細胞性抗がん剤であるドセタキセル単剤、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ます。これらの薬剤が投与可能で、まだ投与されていない患者さんは、本治験へ参加されない場合、これら薬剤による治療が行われる可能性が高いと考えられます。既にこれら薬剤が投与されて、増悪や副作用により投

与が中止されている場合、各患者さんの状態に応じて治療が選択されます。本治験に参加しなくても、肺がんに対する診療は通常通り受けられます。また本治験へ参加した後も、肺がんの病状に応じて通常行われる治療が継続されます。

## 12. 健康被害が生じた場合について

この治験に参加したことが原因となって予想されない副作用や健康上の不利益な症状が出現するなどあなたが何らかの健康被害を受けた場合には、適切な治療を行います。その際に発生する医療費は、あなたが加入している健康保険が利用できますので、通常の診療と同様に一部あなたにもご負担いただくこととなります。

なお、この治験では健康被害に対する補償金が支払われることがないことをご了承ください。

## 13. 治験参加に伴う費用負担について

今回の治験で使用するポリノスタットおよびゲフィチニブはあなたが費用を負担することはありません。

上記以外の費用（検査費用、診察費用、上記以外の薬剤費用や入院費用など）は、通常の診療と同様にあなたが加入している健康保険に従い、あなたが一部負担をすることになります。また、治験参加に伴う交通費などの費用もあなたに負担していただきます。

## 14. カルテの閲覧について

治験はあらかじめ決められた手順で行われるため、治験中や治験の中止・終了後に、この治験が正しく行われたかどうかを調査する目的で、治験責任医師が指名する治験の担当者や受託研究審査委員（治験の計画を科学的及び倫理的立場で審査する人）、厚生労働省などの規制当局の職員などが、あなたの病名及び検査結果などの記録（医療記録）を閲覧することがあります。この場合もあなたのプライバシーは保護され、公表されることは一切ありません。あなたがこの治験に参加することに同意され、この治験の同意文書に署名されますと、上記の者があなたの医療記録を閲覧させていただくことについてもご承諾いただいたことになります。

また、治験途中で治験の参加をやめた場合や治験が中止になった場合でも、あなたの診療記録を直接確認させていただくことがあります。あなたが治験に参加されている中で得られ

たすべてのデータは今回の治験に関する情報として貴重な資料となりますので、あなたのプライバシーを保護して使用させていただくこととなります。

## 15. プライバシーの保護について

この治験で得られた結果は製薬企業や規制当局に報告され、この治験薬の開発のために用いられます。また、この治験の結果は、医学雑誌や学会に発表されることもあります。しかし、あなたの氏名や身元などのプライバシーは保護され、一切公表されることはありません。

## 16. 知的財産権について

この治験で特許等の知的財産が発生した場合、その権利は試料等の提供者であるあなたには帰属しません。

## 17. 起こり得る利害の衝突について

臨床試験を行うにあたって、企業の利益のために公正で適正な判断が損なわれることが第三者から疑われる状態になったりすることがあります。このような状態を「起こり得る利害衝突（利益相反）」と呼びます。

公正かつ適正な判断が妨げられた状態としては、データの改ざん、特定企業の優遇、試験を中止すべきであるのに継続するなどの状態が考えられます。

本治験は、厚生労働省からの資金援助を受けて運営されます。本研究の研究担当者は「金沢大学臨床研究利益相反マネジメントポリシー」に従い、臨床研究利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、審議された上で問題とすべき利害関係はないと判断されました。この治験において用いるポリノスタットを販売している MSD 株式会社およびゲフィチニブを販売しているアストラゼネカ株式会社との間に利害関係はありません。従って、私たちはこの治験の実施にあたり、企業や個人的な利益のために専門的な判断を曲げるようなことは一切いたしません。

## 18. あなたに守っていただきたいことについて

あなたが治験に参加された場合、以下のことをお守りください。

### 1) 症状が悪化した場合や、新たな症状が出現した場合

この治験に参加している間に、今までの症状が悪化したり、新たな症状が出現した場合は、すぐに私たちや相談窓口の担当者に連絡してください。適切な治療を行うとともに、治験

の継続が適切かどうかを慎重に検討します。

特に、息切れ、呼吸困難、せき、発熱などの症状を感じた場合は、ただちにお知らせください。

## 2) 服薬と検査のスケジュールをお守りください

治験では、治験薬の服用及び検査が計画どおりに行われることが、安全性、効果及び薬物動態を評価するために必須となりますので、服薬と検査のスケジュールを必ずお守りください。来院できない場合は、事前に私たちに連絡してください。

## 3) 確実に妊娠を避けてください

今回あなたに服用していただく治験薬は、妊娠されている方及びお腹の赤ちゃんへの影響が明らかになっていません。そのため、治験参加中は必ず避妊を行い、確実に妊娠を避けてください。治験期間中にもしあなた、またはあなたのパートナーが妊娠した場合には、すぐに私たちにお知らせください。

## 4) 他のお薬を使用する場合及び他の診療科や病院で治療を受ける場合は、必ず事前に私たちにご連絡ください

治験薬を他の薬と一緒に使用すると、治験薬と他の薬が互いに影響しあい、それぞれの薬の効果や安全性に影響を与える可能性があります。あなたの健康状態やお薬の使用状況を正確に把握する必要がありますので、現在何らかの薬を使用していたり、他の診療科や病院で治療を受けている場合は、必ず私たちにお知らせください。また、今後も他のお薬を使用する場合や、他の診療科や病院で治療を受ける場合には、必ず事前に私たちに連絡してください。その際、私たちがあなたの受診する他の診療科や病院の医師に、あなたの治療についてお伺いすることがありますのでご了承ください。

なお、治験参加期間中は、別途お渡しする「治験参加カード」を携帯し、他の診療科や病院で治療を受ける場合には提示してください。

## 5) 治験薬の管理について

治験薬は、その服用数などが管理されています。服用し忘れた場合は次の服用時にまとめて服用せず、次回の来院時にご持参ください。ご自宅では、他のご家族が間違えて服用す

ることのないよう、保管する場所を工夫するなど十分な管理をお願いいたします。

## 19. 遺伝子検査

### 19-1. 遺伝子とは

親から子へと体質（顔かたち、体つき、病気のかかりやすさなど）が伝わることを「遺伝」といい、「遺伝子」はそのための情報を持つ生命の設計図となるものです。遺伝子は二重らせん構造をした「DNA（デオキシリボ核酸）」の中に含まれており、人では約3万個の遺伝子があるといわれています。これらの遺伝子の情報に基づいてタンパク質を作ることにより、人の体が形づくられていきます。また、この「DNA」が両親から子に伝わることにより、それぞれの体質が遺伝することになります。ただし、両親の遺伝子の情報がそのまま子の体質として現れるかどうかは人によって異なります。

### 19-2. 遺伝子多型（変異）とは

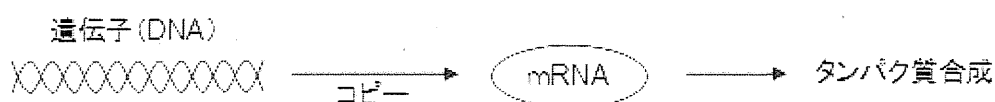
髪の毛の色や血液型など、人の体質には様々な個人差があります。この個人差をもたらすものの一つが「遺伝子の違い」であり、「遺伝子多型」あるいは「遺伝子変異」と呼ばれています。

遺伝子の違いによって、患者さんの治療効果や副作用の現れ方に大きなバラツキが生じることが分かってきました。例えば、薬を分解する酵素（薬物代謝酵素）の遺伝子に遺伝子多型（変異）がある場合、薬の分解の程度が人により異なり、薬の効き方や副作用の出方に個人差が出てくることが考えられます。

### 19-3. 遺伝子の発現とは

遺伝子の発現とは遺伝の情報に基づいてタンパク質を作る過程をいいます。

遺伝子に含まれる情報は、DNA 上の遺伝子から「メッセンジャーRNA（mRNA）」にコピーされ、人体を形成するタンパク質の合成に利用されます。特定の mRNA の量（遺伝子発現量）を調べることにより、その遺伝子が作り出すと考えられるタンパク質の増減を予測することができます。



#### 19-4. がん遺伝子とは

ある正常な遺伝子の発現・構造・機能に異常が起こり、その結果がんの原因となった遺伝子をがん遺伝子といいます。がん遺伝子を調べることにより、薬がよく効くか否か判断できることがあります。なお、がん遺伝子が、親から子へ伝わることはありません。

#### 19-5. 本試験の遺伝子検査の目的

ゲフィチニブは EGFR 変異のある非小細胞肺癌に高い治療効果がありますが、アポトーシス誘導因子である BIM 遺伝子に多型があると BIM タンパク発現量が増加せずゲフィチニブの効果が減弱します。

マウスでの動物実験から、ボリノスタットが BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞において BIM タンパク質発現を上昇させゲフィチニブとの併用下でもアポトーシスを誘導し、BIM 遺伝子多型に起因するゲフィチニブの耐性を解除できる可能性を明らかにしました。

そこで、本試験薬の効果との関係などを評価することを目的として以下の遺伝子検査を行います。

- 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

#### 19-6. 測定手順

治療開始前 7 日以内及び治療開始 2 日目（ボリノスタット投与 4 時間後）にそれぞれ 50mL 採血させていただきます。お名前を番号などに置き換え（連結可能匿名化といいます）、金沢大学がん進展制御研究所にて上記項目について測定します。検査後残った検体は、この試験全体の終了時に廃棄します。

#### 19-7. 提供者に対して予測される利益・不利益

遺伝子検査は研究を目的としており、参加してくださる方々にすぐに役に立ったり、利益をもたらしたりするものではありません。しかし、あなたからいただいた試料を使用した研究から得られる情報は、将来、本試験薬をお使いいただく患者さんの治療に役立つ可



能性があります。

#### 19-8. 遺伝子検査の結果について

遺伝子検査は、多くの方々の測定結果から集団としての一定の傾向などを調べることで  
す。残念ながら、すぐに個人の治療に役立つ情報が得られるものではありませんので、結  
果の開示は予定しておりません。

しかし、あなたからご希望があれば、私からあなたの遺伝子検査の結果をお知らせしま  
す（あなた自身からご要望がない限り、あなたの遺伝子検査の結果をあなたにお伝えする  
ことはありません）。あなたの遺伝子検査の結果をお知りになりたい場合は、私たちにいつ  
でもお問い合わせください。

#### 19-9. 知的所有権

今回の遺伝子検査の結果として特許等の知的所有権が生じる可能性があります。遺伝  
子検査の結果から特許権等が生じて、試料等の提供者であるあなたには帰属しません。  
また、これらの遺伝子情報の研究にもとづいて、ある製品や検査プロセス等が開発された  
としても、現在もしくは将来において、それらに関する報酬や使用料などをあなたに支払  
ったり、その他の経済上の利益を配分したりすることはありません。

#### 19-10. 学会等での公表

この遺伝子検査で得られた結果や、遺伝子を調べた結果を含むこの治験で得られた成果  
は、個人が明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌等で公表されることが  
あります。

## 20. 治験に関する相談窓口

この治験について十分にご理解いただいた上で、参加されるかどうかを決めてください。  
あなたがこの治験に関して知りたいこと、心配なことやわからないことがありましたら、  
いつでも私たち又は相談窓口にご質問、ご連絡ください。

治験責任医師の氏名、職名及び連絡先

金沢大学附属病院 がん高度先進治療センター

職名：助教

医師氏名：竹内 伸司

連絡先：076-265-2794

治験担当医師の氏名及び連絡先

金沢大学附属病院 がん高度先進治療センター

医師氏名：

連絡先：

相談窓口：先端医療開発センター

連絡先：076-265-2049

表1. 皮膚T細胞性リンパ腫患者さんを対象とした国内第I相試験（089試験）における副作用発現頻度一覧

| 副作用        | 人数（n=6名） | %    |
|------------|----------|------|
| 悪心         | 4        | 66.7 |
| 血小板減少症     | 4        | 66.7 |
| 高ビリルビン血症   | 3        | 50   |
| 嘔吐         | 3        | 50   |
| 下痢         | 2        | 33.3 |
| 頭痛         | 2        | 33.3 |
| 高血圧        | 2        | 33.3 |
| 倦怠感        | 2        | 33.3 |
| 発熱         | 2        | 33.3 |
| 高クレアチニン血症  | 2        | 33.3 |
| 高クレアチニン血症  | 1        | 16.7 |
| 血中クレアチニン増加 | 1        | 16.7 |
| 上腹部痛       | 1        | 16.7 |
| 味覚消失       | 1        | 16.7 |
| 貧血         | 1        | 16.7 |
| 食欲不振       | 1        | 16.7 |
| C-反応性蛋白増加  | 1        | 16.7 |
| 糖尿病        | 1        | 16.7 |
| 口内乾燥       | 1        | 16.7 |
| 味覚異常       | 1        | 16.7 |
| 消化不良       | 1        | 16.7 |
| 疲労         | 1        | 16.7 |
| ヘモグロビン尿    | 1        | 16.7 |
| 肝機能異常      | 1        | 16.7 |
| 高血糖        | 1        | 16.7 |
| 高マグネシウム血症  | 1        | 16.7 |
| 高リン酸塩血症    | 1        | 16.7 |
| 高トリグリセリド血症 | 1        | 16.7 |
| 低カリウム血症    | 1        | 16.7 |
| ヘルペス性角膜炎   | 1        | 16.7 |
| 嗜眠         | 1        | 16.7 |
| 白血球減少症     | 1        | 16.7 |
| 口腔カンジダ症    | 1        | 16.7 |
| 顎痛         | 1        | 16.7 |
| 蛋白尿        | 1        | 16.7 |
| 腎機能障害      | 1        | 16.7 |
| ウイルス感染     | 1        | 16.7 |

表 2. 海外で実施された前期第Ⅱ相試験（005 試験）及び後期第Ⅱ相試験（001 試験）における副作用発現頻度一覧（ポリノスタット 400 mg 1 日 1 回連日投与）

| 副作用              |          | 人数<br>(n=86名) | %    | 副作用              |            | 人数<br>(n=86名) | %    |
|------------------|----------|---------------|------|------------------|------------|---------------|------|
| 血液及びリンパ系障害       | 血小板減少症   | 22            | 25.6 | 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 末梢性浮腫      | 3             | 3.5  |
|                  | 貧血       | 11            | 12.8 |                  | 冷感         | 3             | 3.5  |
|                  | 好中球減少症   | 4             | 4.7  |                  | 疼痛         | 2             | 2.3  |
|                  | 白血球減少症   | 6             | 7    |                  | 口渇         | 2             | 2.3  |
|                  | 白血球減少症   | 3             | 3.5  |                  | 胸部不快感      | 1             | 1.2  |
|                  | 白血球数減少   | 3             | 3.5  |                  | 早期満腹       | 1             | 1.2  |
|                  | 赤血球大小不同症 | 1             | 1.2  |                  | びくびく感      | 1             | 1.2  |
|                  | 橈円赤血球症   | 1             | 1.2  |                  | 易刺激性       | 1             | 1.2  |
| 心臓障害             | 動悸       | 3             | 3.5  |                  | 限局性浮腫      | 1             | 1.2  |
|                  | 洞性徐脈     | 2             | 2.3  |                  | 温度変化不耐症    | 1             | 1.2  |
|                  | 頻脈       | 2             | 2.3  | 感染症及び寄生虫症        | 上気道感染      | 2             | 2.3  |
|                  | 左室肥大     | 1             | 1.2  |                  | せつ         | 1             | 1.2  |
|                  | 心室性期外収縮  | 1             | 1.2  |                  | 带状疱疹       | 1             | 1.2  |
| 内分泌障害            | 甲状腺機能低下症 | 1             | 1.2  |                  | 口腔カンジダ症    | 1             | 1.2  |
| 眼障害              | 眼乾燥      | 1             | 1.2  |                  | レンサ球菌性菌血症  | 1             | 1.2  |
| 胃腸障害             | 下痢       | 40            | 46.5 |                  | 尿路感染       | 1             | 1.2  |
|                  | 悪心       | 33            | 38.4 | 筋骨格系及び結合組織障害     | 筋痙縮        | 14            | 16.3 |
|                  | 口内乾燥     | 14            | 16.3 |                  | 筋力低下       | 1             | 1.2  |
|                  | 嘔吐       | 10            | 11.6 |                  | 筋肉痛        | 2             | 2.3  |
|                  | 便秘       | 9             | 10.5 |                  | 背部痛        | 1             | 1.2  |
|                  | 腹痛       | 7             | 8.1  |                  | 四肢痛        | 1             | 1.2  |
|                  | 上腹部痛     | 4             | 4.7  | 神経系障害            | 味覚異常       | 20            | 23.3 |
|                  | 腹部膨満     | 1             | 1.2  |                  | 浮動性めまい     | 6             | 7    |
|                  | 消化不良     | 2             | 2.3  |                  | 頭痛         | 5             | 5.8  |
|                  | 鼓腸       | 1             | 1.2  |                  | 味覚減退       | 3             | 3.5  |
|                  | 胃食道逆流性疾患 | 3             | 3.5  |                  | 味覚消失       | 1             | 1.2  |
|                  | レッチング    | 2             | 2.3  |                  | 錯感覚        | 4             | 4.7  |
|                  | 腹部不快感    | 1             | 1.2  |                  | 嗜眠         | 1             | 1.2  |
|                  | 腹部圧痛     | 1             | 1.2  |                  | 末梢性ニューロパチー | 2             | 2.3  |
|                  | 便通不規則    | 1             | 1.2  |                  | 失神         | 1             | 1.2  |
|                  | 胃腸出血     | 1             | 1.2  |                  | 灼熱感        | 1             | 1.2  |
|                  | 消化器痛     | 1             | 1.2  |                  | 体位性めまい     | 1             | 1.2  |
|                  | 口唇腫脹     | 1             | 1.2  |                  | 知覚過敏       | 1             | 1.2  |
|                  | 口腔内潰瘍形成  | 1             | 1.2  |                  | 感覚鈍麻       | 1             | 1.2  |
|                  | 口腔内痛     | 1             | 1.2  |                  | 振戦         | 1             | 1.2  |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 疲労       | 39            | 45.3 | 精神障害             | 不眠症        | 2             | 2.3  |
|                  | 悪寒       | 9             | 10.5 |                  | リビド消失      | 1             | 1.2  |
|                  | 発熱       | 4             | 4.7  |                  | 神経過敏       | 1             | 1.2  |
|                  | 胸痛       | 3             | 3.5  |                  |            |               |      |