

表 2 の続き

副作用		人数 (n=86名)	%	副作用		人数 (n=86名)	%
腎及び尿路障害	蛋白尿	7	8.1	血管障害	高血圧	3	3.5
	血尿	3	3.5		深部静脈血栓症	1	1.2
	頻尿	2	2.3		ほてり	2	2.3
	結晶尿	1	1.2		虚血	1	1.2
	糖尿	1	1.2		収縮期高血圧	1	1.2
	ケトン尿	1	1.2	臨床検査	体重減少	17	19.8
	尿閉	1	1.2		血中クレアチニン増加	11	12.8
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	6	7		ALT (GPT) 増加	4	4.7
	咳嗽	4	4.7		AST (GOT) 増加	4	4.7
	肺塞栓症	4	4.7		血中乳酸脱水素酵素増加	2	2.3
	喘息	1	1.2		二酸化炭素減少	2	2.3
	労作性呼吸困難	1	1.2		リンパ球数減少	5	5.8
	口腔咽頭痛	1	1.2		リンパ球数減少	3	3.5
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	14	16.3		リンパ球減少症	2	2.3
	皮膚剥脱	4	4.7		血中CK増加	1	1.2
	多汗症	3	3.5		血中尿素増加	1	1.2
	爪変色	2	2.3		心電図QT延長	1	1.2
	爪破損	2	2.3		心電図ST部分異常	1	1.2
	発疹	1	1.2		心電図ST-T部分異常	2	2.3
	血管浮腫(血管神経性浮腫)	1	1.2		好酸球数増加	2	2.3
	冷汗	1	1.2		平均赤血球容積増加	2	2.3
	アレルギー性皮膚炎	1	1.2		単球数減少	2	2.3
	剥脱性皮膚炎	1	1.2		赤血球数減少	1	1.2
	皮膚乾燥	1	1.2		血中アルブミン減少	1	1.2
	紅斑	1	1.2		血中ALP増加	1	1.2
	内出血発生の増加傾向	1	1.2		血中クロール減少	1	1.2
	寝汗	1	1.2		血中クロール増加	1	1.2
	色素沈着障害	1	1.2		血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	1.2
	そう痒症	1	1.2		CD4/CD8比増加	1	1.2
	皮膚病変	1	1.2		尿中結晶陽性	1	1.2
	皮膚異常臭	1	1.2		心電図異常P波	1	1.2
	皮膚熱感	1	1.2		心電図ST-T変化	1	1.2
					心電図異常T波	1	1.2
					心電図再分極異常	1	1.2
					好中球数減少	1	1.2
					総蛋白減少	1	1.2
					赤血球分布幅増加	1	1.2

同意文書

施設名：金沢大学附属病院
診療科：がん高度先進治療センター
責任医師名：竹内 伸司 殿

私は、「BIM 遺伝子多型を有し EGFR-TKI 耐性を示す EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺がんに対するポリノスタットとゲフィチニブ併用の多施設共同臨床第 I 相試験」に参加するにあたり、担当医師より試験の目的、薬の効果、起こりうる副作用、別の治療方法などについても十分な説明を受け、内容を理解しました。この臨床試験についていつでも辞退の申し出ができることも理解しましたので、本試験に参加することについて私の自由意思にもとづいて同意いたします。また、私はこの説明文書と同意文書の控えを受け取りました。

患者氏名：

患者 ID：

住所：

電話番号：

同意日： 年 月 日

説明者

試験責任医師： 説明日： 年 月 日

試験分担医師： 説明日： 年 月 日

試験協力者： 説明日： 年 月 日

薬剤名	ポリノスタット
試験題目	BIM 遺伝子多型を有し EGFR-TKI 耐性を示す EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺がんに対するポリノスタットとゲフィチニブ併用の多施設共同臨床第 I 相試験

整理番号	905
区分	☒ 治験 ☐ 製造販売後臨床試験
	☒ 医薬品 ☐ 医療機器

西暦 2014年3月13日

治験審査結果通知書

実施医療機関の長

金沢大学附属病院 病院長 殿

治験審査委員会

金沢大学附属病院受託研究審査委員会

石川県金沢市宝町13番1号

絹谷 清 剛

審査依頼のあった件についての審査結果を下記のとおり通知いたします。

記

被験薬の化学名 又は識別記号	MK-0683	治験実施計画書番号	VICTORY-J
治験課題名	BIM遺伝子多型を有しEGFR-TKI耐性を示すEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に 対するボリノスタットとゲフィチニブ併用の多施設共同臨床第Ⅰ相試験		
審査事項 (審査資料)	☒ 治験の実施の適否 (治験依頼書(西暦 2014年 3月 10日付書式3写)) ☐ 治験の継続の適否 ☐ 重篤な有害事象等 ☐ 重篤な有害事象に関する報告書(西暦 年 月 日付書式12写)) ☐ 有害事象に関する報告書(西暦 年 月 日付書式13写)) ☐ 重篤な有害事象及び不具合に関する報告書(西暦 年 月 日付書式14写)) ☐ 有害事象及び不具合に関する報告書(西暦 年 月 日付書式15写)) 安全性情報等 ☐ 安全性情報等に関する報告書(西暦 年 月 日付書式16写)) ☐ 安全性情報等に関する報告書(西暦 年 月 日付書式16写)) ☐ 治験に関する変更 (治験に関する変更申請書(西暦 年 月 日付書式10写)) ☐ 緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱 (緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する報告書 (西暦 年 月 日付書式8写)) 継続審査 (治験実施状況報告書(西暦 年 月 日付書式11写)) その他 ()		
審査区分	☒ 委員会審査 (審 査 日 : 西暦2014年 3月12日) ☐ 迅速審査 (審査終了日 : 西暦 年 月 日)		
審査結果	☒ 承認 ☐ 修正の上で承認 ☐ 却下 ☐ 即承認事項の取り消し ☐ 保留		
「承認」以外の 場合の理由等			
備考			

西暦 2014 年 3. 月 13 日

治験依頼者 自ら治験を実施する者 殿

治験責任医師 竹内 伸司 殿

依頼のあった治験に関する審査事項について上記のとおり決定しましたので通知いたします。

実施医療機関の長

金沢大学附属病院 病院長

注)本書式は治験審査委員会が正本を1部作成し、実施医療機関の長に提出する。

治験審査委員会の決定と実施医療機関の長の指示が同じである場合には実施医療機関の長はその写2部の書式下部に通知日及び実施医療機関の長欄を記載し、治験依頼者及び治験責任医師にそれぞれ1部を提出する。異なる場合には参考書式1を使用する。

西曆 2014年3月13日

治験審査委員会委員出欠リスト

[illegible]

注)委員区分については以下の区分により番号で記載する。

- ①非専門委員
②実施医療機関と利害関係を有しない委員(①に定める委員を除く)
③治験審査委員会の設置者と利害関係を有しない委員(①に定める委員を除く)
④①～③以外の委員

また、出欠については以下の区分により記号で記載する。

- (出席し、かつ当該治験に参与しない委員)
 - (出席したが、当該治験に参与するため審議及び採決に参加しない委員)
 ×(欠席した委員)

本治験審査委員会は、本治験審査委員会の標準業務手順書及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生省令第28号)、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成17年厚生労働省令第36号)、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成16年厚生労働省令第171号)又は「医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成17年厚生労働省令第38号)に従って組織され、活動していることを確認し、保証いたしました。

整理番号	905
区分	☒ 治験 ☐ 医薬品 ☐ 医療機器

西暦 2014年 3月 10日

治験実施申請書

実施医療機関の長

金沢大学附属病院 病院長 殿

自ら治験を実施する者

竹内 伸司

下記の治験の実施を申請いたします。

記

被験薬の化学名 又は識別記号	MK-0683	治験実施計画書番号	VICTORY-J
治験課題名	☒ 新規申請 ☐ 継続申請 BIM遺伝子多型を有しEGFR-TKI耐性を示すEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対するボリノスタットとゲフィチニブ併用の多施設共同臨床第Ⅰ相試験 ☒ 治験審査委員会の会議の記録の概要に上記治験課題名を使用可 ※上記治験課題名と異なる課題名の使用を希望する場合は下欄に記載		
治験薬提供者	MSD株式会社・アストラゼネカ株式会社		
治験の期間	西暦 2014年 5月 1日 ~ 西暦 2017年 4月 30日		

添付資料一覧

資料名	作成年月日	版表示
■ 治験実施計画書		
治験実施計画書	西暦 2014年 2月 20日	Ver. 1.2.2
■ 治験薬概要書		
MK-0683 (L-001079038) 治験薬概要書	西暦 2011年 4月 28日	第7版
MK-0683 (L-001079038) 治験薬概要書 追補	西暦 2011年 4月 28日	第7版
MK-0683 (L-001079038) 治験薬概要書 追補2	西暦 2013年 10月 24日	ver. 0.2
イレッサ®錠250 医薬品インタビューフォーム	西暦 2012年 5月	改訂第18版
イレッサ®錠250 添付文書	西暦 2011年 12月	第23版
□ 症例報告書の見本 ※治験実施計画書において記載事項が十分に読み取れる場合は不要		
	西暦 年 月 日	
■ 説明文書、同意文書		
BIM遺伝子多型を有しEGFR-TKI耐性を示すEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対するボリノスタットとゲフィチニブ併用の多施設共同臨床第Ⅰ相試験 説明文書・同意文書	西暦 2014年 2月 21日	第1.0版
■ モニタリングに関する手順書		
モニタリングの実施に関する手順書	なし	Ver. 1.0
■ 監査に関する計画書及び業務に関する手順書		
監査計画書	西暦 2014年 2月 17日	なし
■ 治験責任医師となるべき者の氏名を記載した文書（履歴書）		
竹内 伸司	西暦 2014年 3月 3日	なし
■ 治験分担医師となるべき者の氏名を記載した文書（氏名リスト）		
治験分担医師・治験協力者リスト	西暦 2014年 3月 3日	なし
■ 治験薬の管理に関する事項を記載した文書		
治験薬の管理に関する手順書	西暦 2014年 3月 10日	なし
■ 通知に関する事項を記載した文書		
事前提出資料【治験実施に係る通知に関する事項】	西暦 2014年 3月 3日	なし
□ 治験の費用に関する事項を記載した文書（被験者への支払（支払がある場合）に関する資料）		
	西暦 年 月 日	
■ 被験者の健康被害の補償に関する事項を記載した文書		
事前提出資料【補償に関する事項】	西暦 2014年 3月 3日	なし
■ 記録の閲覧に関する文書		
事前提出資料【治験記録の閲覧に関する事項】	西暦 2014年 3月 3日	なし
■ 治験の中止に関する文書		
事前提出資料【治験の中止に関する事項】	西暦 2014年 3月 3日	なし

注）本書式は自ら治験を実施する者が作成し、実施医療機関の長に提出する。

☐ 被験者の募集手順（広告等）に関する資料			
	西暦	年	月 日
☐ 被験者の安全等に係る資料			
	西暦	年	月 日
☐ その他			
	西暦	年	月 日

対面助言

受付番号：戦 P107 番

照会事項に係る照会事項

(平成 25 年 12 月 17 日付) に対する回答

金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科
研究代表者 矢野 聖二

提出日：平成 25 年 12 月 24 日

目 次

照会事項 1

MK-0683（以下、「本剤」）とゲフィチニブとの併用投与（以下、「本剤及びゲフィチニブ併用」）の安全性等に関する以下の内容を回答してください。

- ① 本剤及びゲフィチニブ併用の安全性に関して、本剤単独投与とゲフィチニブ単独投与との間における毒性プロファイルの重なり等を踏まえ、併用時に発現頻度、重症度及び重篤度が増悪する可能性について、非臨床の観点から考察してください。-----3
- ② 本剤とゲフィチニブとの薬物動態学的相互作用（トランスポーター、代謝酵素等の観点から）について、説明してください。-----6
- ③ 本剤及びゲフィチニブ併用による国内第Ⅰ相試験（以下、「本試験」）におけるゲフィチニブの用法・用量を「250mg、1日1回投与」と設定した理由を説明してください。-----8
- ④ 韓国で実施中の治療抵抗性の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者を対象とした本剤及びゲフィチニブ併用による海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（NCT01027676 試験）の概要をCTD2.7.6形式で提示してください。また、現在の進捗状況と現時点における結果を説明してください。-----10
- ⑤ 日本人と韓国人との間における本剤及びゲフィチニブの薬物動態の民族差について、公表文献等の根拠を明らかにした上で、相談者の見解を説明してください。-----11
- ⑥ ①～⑤に対する回答を踏まえ、本試験における開始用量設定の適切性について、相談者の見解を説明してください。-----14

照会事項 2

BIM 遺伝子多型の有無が本剤及びゲフィチニブ併用の安全性に及ぼす影響について、公表論文、臨床試験等の知見を整理し、根拠を明らかにした上で、相談者の見解を説明してください。-----16

照会事項 3

BIM 遺伝子多型を有する *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対して *EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬を投与した際に、当該多型を有しない患者と比較して無増悪生存期間（以下、「PFS」）が有意に短かったことが報告されています（J Thorac Oncol 2011;6: 2011-7）。*BIM* 遺伝子多型の有無が PFS 以外の有効性

に関する指標（奏効率、全生存期間等）に及ぼす影響について説明してください。---17

照会事項 4

第 I / II 相試験（NCT00251589）及び第 I / II 相試験（NCT00503971 : TARZO trial; 9th Congress on Lung Cancer, 18th November 2011）はすでに終了し、忍容性の結果が得られています。本試験における本剤と併用する EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に関して、エルロチニブではなくゲフィチニブを設定した理由について、非臨床試験、臨床試験等を踏まえて説明してください。-----19

照会事項 5

本試験の選択基準について、「中央判定機関において PCR 法で *BIM* 遺伝子多型が確認されている。」が設定されています（治験実施計画書、p22）。*BIM* 遺伝子多型の診断方法等に関する以下の内容を回答してください。

- ① *BIM* 遺伝子多型の検査における PCR 法のバリデーションに関する検討結果について、説明してください。-----20
- ② *BIM* 遺伝子多型に関するコンパニオン診断薬の開発予定状況について、説明してください。-----22

照会事項 1

MK-0683（以下、「本剤」）とゲフィチニブとの併用投与（以下、「本剤及びゲフィチニブ併用」）の安全性等に関する以下の内容を回答してください。

- ① 本剤及びゲフィチニブ併用の安全性に関して、本剤単独投与とゲフィチニブ単独投与との間における毒性プロファイルの重なり等を踏まえ、併用時に発現頻度、重症度及び重篤度が増悪する可能性について、非臨床の観点から考察してください。

【回答】

MK-0683（以下、「本剤」）及びゲフィチニブ併用の安全性に関して、本剤単独投与とゲフィチニブ単独投与との間における毒性プロファイルの重なりについて、両剤の製造販売承認申請時の添付資料（本剤（平成 23 年 7 月承認時の申請資料）：CTD2.6.6 項、ゲフィチニブ（平成 14 年 7 月承認時の申請資料）：二項）の反復経口投与毒性試験成績の概略から、両剤で共通に認められる毒性所見を表 1 のようにまとめました（毒性所見を太字下線で示す）。

本剤とゲフィチニブに共通して認められた毒性所見は、消化器障害、白血球数増加又は減少、並びに体重減少でした。そのため、これらの所見が両薬剤を併用した時にヒトに生じる有害事象の発現頻度、その程度が増すと推定される有害事象として考えられます。

＜表 1 本剤及びゲフィチニブの反復経口投与毒性試験における主な毒性所見＞

投与期間 及び 動物種	MK-0683	ゲフィチニブ	両剤共通所見
4週（1ヵ月） ラット	ラットを用いた14日間反復経口投与用量設定試験及び4週間反復経口投与毒性試験（GLP試験）では、ボリノスタットの毒性は、主に <u>体重減少</u> と <u>食欲不振</u> であった。ラットでは、推奨臨床用量 400 mg (250 mg/m ² /day) の3.6倍相当（体表面積換算）の用量で、 <u>溶血性の所見</u> が認められた。推奨臨床用量 400 mg の1.2倍に相当する用量では <u>白血球減少</u> が、同様に0.5倍に相当する用量では、雄ラットにのみ <u>血小板数減少（正常範囲内の変化）</u> が認められた。これらの毒性はいずれも、ボリノスタット投与終了後12～14日以内に部分的若しくは完全に回復した。	<u>体重増加の減少及び摂餌量減少、総白血球数増加</u> ならびに EGFR チロシンキナーゼ阻害作用に起因した <u>眼、腎臓、卵巣及び皮膚における所見</u> が認められ、一般に雄よりも雌のほうが重度であった。雌における体重増加減少及び <u>皮膚障害</u> を除いて回復または回復傾向が認められた。	体重減少（体重増加の減少） 白血球数の増加又は減少
26週（6ヵ月） ラット	ラットを用いた26週間反復経口投与毒性試験（GLP試験）では、50及び150 mg/kg/day（それぞれ300及び900 mg/m ² /day）群の雌雄に、 <u>摂餌量減少</u> 及び <u>体重増加量減少</u> が用量依存的に認められた。すべての用量で、 <u>白血球数減少</u> （主にリンパ球数減少によるが、全分画の細胞に影響あり）、 <u>グロブリン減少</u> 、 <u>網赤白血球数増加</u> が観察された。これらの変化は、雌雄いずれか若しくは両性で観察されたが、特に、推奨臨床用量 400 mg (250 mg/m ² /day) の3.6倍に相当する150 mg/kg/day (900mg/m ² /day) 群で顕著であった。 <u>骨髄における赤白血球系細胞過形成／骨髄球系の低形成</u> とともに、胸腺重量減少及び脾臓／胸腺のリンパ球細胞減少も投与に関連した所見として認められた。これらの所見は、ボリノスタットによる細胞分化や細胞死の誘導メカニズムに関係すると考えられる。これらボリノスタットの作用はいずれも、投与終了後4週間以内に部分的又は完全な回復を示した。	1ヵ月毒性試験の所見に加え、 <u>AST及びALT濃度上昇を伴う肝細胞壊死</u> が5及び25（途中で15 mg/kg/dayに減量）mg/kg/day 投与群で認められた。	体重減少（体重増加の減少） 白血球数の増加又は減少
4週（1ヵ月） イヌ	イヌにおける探索的用量漸増反復経口投与毒性試験、4週間反復経口投与毒性試験（GLP試験）、26週間反復経口投与毒性試験（GLP試験）のいずれにおいても、ボリノスタットの毒性として主に <u>体重減少</u> 、 <u>食欲不振</u> 及び <u>消化管障害</u> が認められた。 4週間反復経口投与毒性試験では、100 mg/kg/day [2000mg/m ² /day；推奨臨床用量 400 mg (250 mg/m ² /day) の8倍（体表面積換算）] を16日間投与後に、上記毒性所見に加え、重度の一般状態所見及び <u>血液毒性</u> が認められたため、一部の動物	イヌ1ヵ月毒性試験では、40 mg/kg/day 投与により重篤な所見が認められ、一般状態悪化による切迫屠殺例もみられた。これらの主な所見は、 <u>体重及び摂餌量減少、嘔吐ならびに下痢</u> である。組織学的検査における顕著な所見としては、EGFR チロシンキナーゼ阻害作用に起因した <u>眼、皮膚及び腎臓</u> におけるものであり、回復性が認められた。また、40mg/kg/day 投与群の12頭中2頭ではP-R間隔の延長を伴う房室伝導障害も認められ、無毒性量は10 mg/kg/dayと考えられ	体重減少 消化管障害

	を早期に安楽殺した。Day 17 に瀕死状態で早期に安楽殺した 100 mg/kg/day (2000 mg/m²/day) 群の雄 3 匹では、<u>精巣の変性</u>が観察された。2 週間の休薬後には投与に関連する所見のほとんどは回復したが、100 mg/kg/day (2000 mg/m²/day) 群の休薬後の雄では、軽度から中等度の精巣変性が継続して認められた。なお、これらの動物は試験開始時約 7 ヶ月齢で、十分に性成熟した動物ではなかった。イヌの 4 週間反復経口投与毒性試験におけるポリノスタットの無毒性量は、40 mg/kg/day (800 mg/m²/day) であり、これは、推奨臨床用量 400 mg (250 mg/m²/day) の、約 3.2 倍に相当した。	た。	
26 週 (6 ヶ月) イヌ	イヌの 26 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 試験) では、20 及び 60 mg/kg/day (それぞれ 400 及び 1200 mg/m²/day) 群では毒性所見が認められなかった。無毒性量は 60 mg/kg/day [1200 mg/m²/day; 推奨臨床用量 400 mg (250 mg/m²/day) の約 4.8 倍 (体表面積換算)] であった。本試験で認められた唯一の病理組織学的所見は、高用量群 [80/100/125/160 mg/kg/day (1600/2000/2500/3200 mg/m²/day)] の <u>消化管障害</u>であり、この所見は 4 週間の休薬によりほとんど回復した。本試験では、精巣を含む生殖器に毒性は認められなかった。休薬後も精巣毒性が認められたイヌの 4 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 試験) と比較して、本試験に用いたイヌは試験開始時の月齢が 8~10 ヶ月、最終解剖時の月齢が 14~16 ヶ月と性成熟に達していた。同様にラット雄受胎能試験においても、約 10 週間のポリノスタット投与により雄の生殖器に異常所見は認められなかった [2.6.7.11.B 項]。したがって、イヌの 4 週間反復経口投与毒性試験で認められた精巣の変性には、動物の月齢が関係すると推察された。一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査で特徴付けられた消化管障害は、高用量群において、特に 160 mg/kg/day (3200 mg/m²/day) 投与に伴って発現し、休薬後 4 週間以内に回復した。	イヌ 6 ヶ月毒性試験では、<u>1 ヶ月毒性試験と同様な所見</u>が得られた。6 ヶ月間の投与期間終了時には、高用量の 15 mg/kg/day における 13 頭中 6 頭で <u>角膜半透明化</u>が混濁まで進行し、回復試験終了時においても正常に回復しなかった。	

照会事項 1

② 本剤とゲフィチニブとの薬物動態学的相互作用（トランスポーター、代謝酵素等の観点から）について、説明してください。

【回答】

製造販売承認申請時の添付資料（本剤（平成 23 年 7 月承認時の申請資料）：CTD2.6.4 項、ゲフィチニブ（平成 14 年 7 月承認時の申請資料）：へ項）にそれぞれの薬剤の薬物相互作用について、以下に示したように、検討・考察されております。

本剤が胃酸分泌に及ぼす影響は検討・考察されていないため、ゲフィチニブの薬物動態に影響を及ぼす可能性は不明であるものの、これらを踏まえると、両薬剤の代謝経路は異なっており、それぞれの代謝経路に影響を及ぼす可能性も示唆されていないこと、P 糖タンパク質（P-gp）を介した相互作用も起こしにくいと考えられることから、本剤とゲフィチニブとの薬物動態学的相互作用は起こしにくいと推察されます。

<本剤の薬物相互作用について>

本剤の主要代謝経路は、グルクロン酸抱合及び加水分解後のβ-酸化である。本剤の消失に CYP は関与していないため、CYP 阻害能や誘導能のある薬物と併用した場合でも、本剤は、CYP を介した薬物間相互作用を受けないと予想され、また、CYP の強力な阻害剤ではなかった。遺伝子発現変化の試験結果から、10 μM 以上の本剤は CYP2C9 及び CYP3A4 の活性を抑制することが示唆されているが、これらの変化はヒトで薬理作用がみられた血清中濃度 2 μM (C_{max}) よりも高い濃度で認められた。本剤は CYP の強力な阻害剤でも誘導剤でもないため、CYP を介して他剤の薬物動態へ影響を及ぼさないと推察される。また、本剤のグルクロン酸抱合は種々の UGT 分子種を介しており、特定の分子種の UGT 活性の変化による薬物相互作用は起こりにくいと考えられる。

さらに、*in vitro* 試験において、1 及び 5 μM の濃度で本剤はヒト P-gp の基質ではなく、本剤は 100 μM までの濃度でヒト P-gp を介したビンブラスチンの輸送に対し、阻害効果も示さなかった。このように、本剤はヒトで薬理作用がみられた血清中濃度 2 μM (C_{max}) では P-gp を介した薬物間相互作用も起こしにくいと推察される。

<ゲフィチニブの薬物相互作用について>

CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールとの併用により、ゲフィチニブの曝露量は 60～80% 増加したことから、临床上影響がある可能性が考えられた。したがって、CYP3A4 阻害剤との併用においては注意を要する可能性が考えられた。

CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの併用により、ゲフィチニブの曝露量は 20% 以下に減少した。影響の程度から判断し、CYP3A4 誘導剤を服用している患者にゲフィチニブを投与する場合には、ゲフィチニブの効果減弱の可能性が考えられるため、注意が必要であると判断した。

CYP2D6 のプローブ基質であるメトプロロールの曝露量は定常状態時で、ゲフィチニブとの併用

により35%増加した。しかしながら、影響の程度は小さく、臨床上特に問題とならないと判断した。*in vitro*試験において他のCYPアイソザイムに対する阻害作用が低いことも考慮すると、ゲフィチニブがCYP阻害によって薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

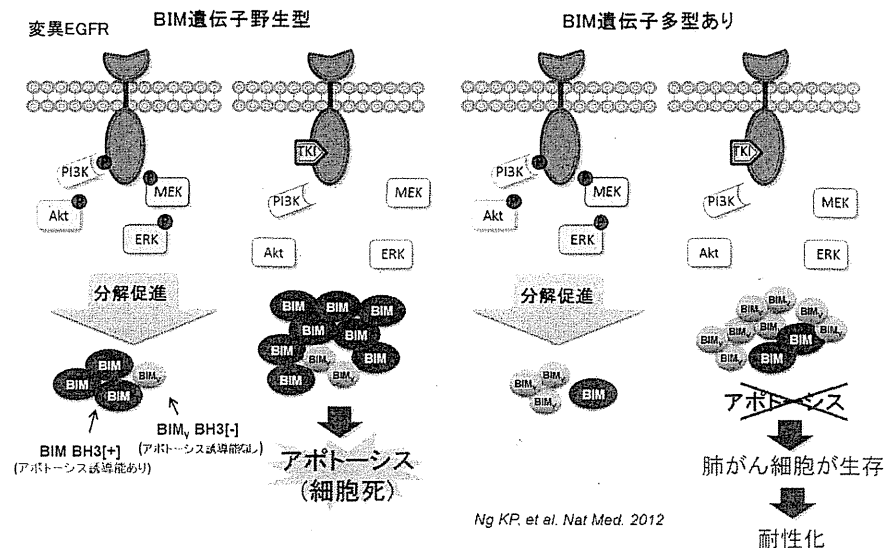
また、制酸剤を用いて胃内 pH を約 6~7 時間にわたり pH5 以上で維持したところ、ゲフィチニブの AUC は約 50%、 $C_{\max}$ は約 70%減少したことから、著しい胃内 pH の上昇を持続的に引き起こす薬剤を服用している患者に本薬を投与する際には注意が必要であると判断した。

照会事項 1

③ 本剤及びゲフィチニブ併用による国内第Ⅰ相試験（以下、「本試験」）におけるゲフィチニブの用法・用量を「250mg、1日1回投与」と設定した理由を説明してください。

【回答】

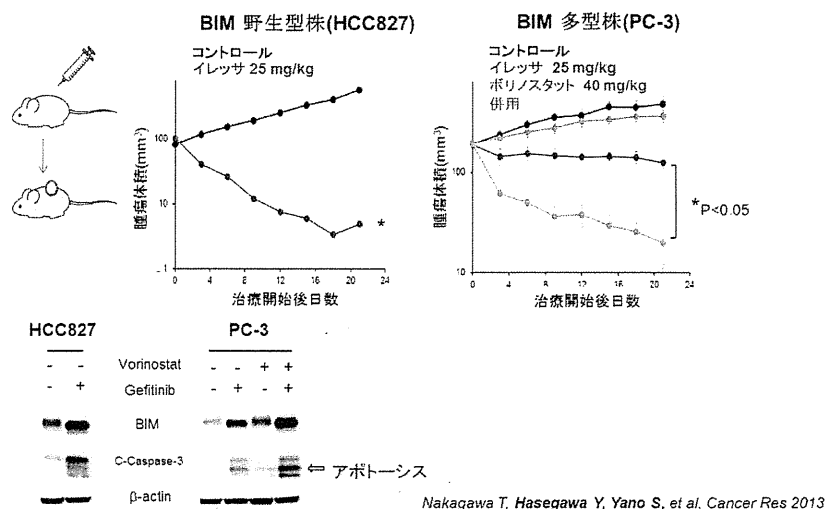
BIM 遺伝子のイントロン 2 において、2903 塩基が欠失している遺伝子多型を有し、上皮成長因子受容体（以下、「EGFR」）チロシンキナーゼ阻害薬（以下、「TKI」）（ゲフィチニブ又はエロロチニブ）による治療を実施した EGFR 変異非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者において、無増悪生存期間が短くなることが示唆されています（Ng KP, et al. Nat Med. 2012; 18:521-28）。その理由として、BIM 遺伝子多型を有することにより EGFR 変異 NSCLC 細胞がゲフィチニブによるアポトーシス誘導に抵抗性を示す可能性が考えられています（Ng KP, et al. Nat Med. 2012; 18:521-28, Nakagawa T, et al. Cancer Res. 2013; 73:2428-34）。つまり、BIM 遺伝子多型を有すると、EGFR-TKI によって変異 EGFR 機能が阻害され増殖シグナルが抑制されるにも関わらず、アポトーシス誘導活性を有する BIM タンパク質の発現が増えず、細胞死を誘導できないために EGFR-TKI に抵抗性を示すと考えられています（図 1）。



<図 1. EGFR 変異 NSCLC 細胞における BIM 遺伝子多型による EGFR-TKI 耐性のメカニズム>

一方、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬である本剤が、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異 NSCLC 細胞においても BH3 ドメインを有する（アポトーシス誘導活性を有する）BIM タンパク発現を上昇させ、EGFR-TKI（ゲフィチニブ）存在下でアポトーシスを誘導することが *in vitro* 試験において示されました。本剤によるこの BIM タンパク質発現上昇作用は、ゲフィチニブ単剤よりもゲフィチニブと本剤併用時に顕著に認められました。また、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異 NSCLC 細胞を SCID マウスの皮下に移植したゼノグラフトモデルにおいて、ゲフィチ

ニブ単剤又は本剤単剤の治療時よりも、ゲフィチニブと本剤併用による治療時に著明な抗腫瘍効果が認められました（図2）（Nakagawa T, et al. Cancer Res. 2013; 73:2428-34）。



<図2. 本剤とゲフィチニブ併用時の抗腫瘍効果>

以上を勘案すると、本剤併用による BIM タンパク質発現促進を介したアポトーシス誘導効果は、EGFR-TKI によって十分に変異 EGFR 機能が阻害され、増殖シグナルが抑制されていることが必要条件と考えられます。

したがって、変異 EGFR 機能を十分に阻害できていることが想定され、既に NSCLC に対し承認されている用法・用量「250mg、1 日 1 回投与」を基に、ゲフィチニブの用法・用量を設定することが適切であると考えました。また、②で示したように、本剤がゲフィチニブの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えたことも考慮しております。

なお、本邦において、EGFR 変異 NSCLC 患者を対象として実施されたゲフィチニブ単剤とプラチナ製剤併用療法を比較した 2 つの第Ⅲ相臨床試験（WJTOG3405 試験：Mitsudomi T, et al. Lancet Oncol. 2010; 11:121-8., NEJ002 試験：Maemondo M, et al. N Engl J Med. 2010; 362:2380-8.）では、いずれもゲフィチニブの用法・用量は 250mg、1 日 1 回投与となっており、海外の臨床試験成績も含め、それ以外の用法・用量において EGFR 変異 NSCLC 患者に対する有効性は証明されていないと思われます。

照会事項 1

- ④ 韓国で実施中の治療抵抗性の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者を対象とした本剤及びゲフィチニブ併用による海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（NCT01027676 試験）の概要をCTD2.7.6形式で提示してください。また、現在の進捗状況と現時点における結果を説明してください。

【回答】

韓国で実施中の本剤とゲフィチニブ併用による第Ⅰ/Ⅱ相試験（NCT01027676 試験）の概要について、collaboratorである Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.に対して子会社である MSD 株式会社を通じて問い合わせましたが、情報としては 2013 年 4 月時点で目標症例数 56 例のうち 38 症例が登録されていることのみ提供されました。それ以外の情報については、該当試験が医師主導治験であり進捗状況や結果を含めた総ての知的財産は研究者に帰属していることから、提供できないとの回答でした。

現在、本照会事項を踏まえ、再度情報提供の交渉をしているところです。また、併せて本試験の研究責任者である National Cancer Center, Korea の Dr. Ji-Youn Han にも情報提供の依頼をしており、回答を待っているところです。新たな情報が得られましたら、報告致します。