

20/307042A

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんの
EGFRチロシンキナーゼ阻害薬耐性を
ボリノスタット併用で克服する研究
(H25-創薬-一般-005)

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 矢野 聖二

平成26(2014)年 5月

目 次

I. 総括研究報告

BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんのEGFRチロシン キナーゼ阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究	1
矢野聖二	
資料 1 第1回班会議議事録	
資料 2 第2回班会議議事録	
資料 3 PEOPLE-J研究計画書	
資料 4 PEOPLE-J患者説明同意文書	
資料 5 PEOPLE-J 金沢大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会 審査結果通知書	
資料 6 VICTORY-J研究計画書	
資料 7 VICTORY-J患者説明同意文書	
資料 8 VICTORY-J 金沢大学附属病院受託研究審査委員会 治験審査結果通知書	
資料 9 PMDA対面助言 戦P107(MK-0683)に関する照会事項 (平成25年12月17日付け)	
資料 10 PMDA対面助言 戦P107(MK-0683)対面助言記録 (平成26年1月14日付け)	

II. 分担研究報告

1. BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんのEGFRチロシン キナーゼ阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究	154
矢野 聖二	
2. BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんのEGFRチロシン キナーゼ阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究	157
間野 博行	
3. BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんのEGFRチロシン キナーゼ阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究	160
萩原 弘一	
4. BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんのEGFRチロシン キナーゼ阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究	165
長谷川 好規	
5. BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんのEGFRチロシン キナーゼ阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究	167
高橋 利明	
6. BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんのEGFRチロシン キナーゼ阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究	171
井上 彰	
7. BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんのEGFRチロシン キナーゼ阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究	174
西岡 安彦	
8. BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんのEGFRチロシン キナーゼ阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究	177
片上 信之	
9. BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんのEGFRチロシン キナーゼ阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究	181
里内 美弥子	
10. BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんのEGFRチロシン キナーゼ阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究	185
安藤 昌彦	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	189
---------------------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	195
-----------------	-----

**BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんのEGFRチロシンキナーゼ阻害薬耐性を
ボリノスタット併用で克服する研究（H25-創薬一般-005）**

研究代表者 矢野 聖二 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科

研究要旨

本研究は、BIM 遺伝子多型を有する上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異肺がんの臨床的特徴を明らかにするとともに、BIM 遺伝子多型に起因する EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)耐性克服を目指した医師主導治験でゲフィチニブ+ボリノスタット併用療法の安全性を検証することを目標としている。本年度は、本疾患群の臨床を明らかにする多施設共同前向き試験のプロトコールおよび患者説明文書を作成し、金沢大学における倫理審査で承認を得た。また、医師主導治験のプロトコールおよび患者説明文書を作成し、PMDA の対面助言で「試験実施可」という見解を得るとともに、金沢大学における倫理審査で承認を得た。さらに、多施設共同医師主導治験を実施する体制を整備した。

A. 研究目的

EGFR変異肺癌は、東アジア人に多く肺癌の約25%を占め、わが国では年間約2万人が発症していると推定され、EGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ）が一旦著効することが多いが、著効例でも必ず再発する（獲得耐性）ことや最初から奏効しない（初期耐性）症例が存在することが大きな問題となっている。2012年に共同研究者の間野らは、BIM遺伝子多型が東アジア人に特異的にみられEGFR変異肺癌のEGFR-TKI耐性の原因の一つであることを報告した(Nat Med, 2012)。BIM遺伝子多型は日本人を含む東アジア人の12～13%に存在するため、BIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺癌は、わが国で年間約2500人（2万x12.5%：肺癌の3%）存在すると推定される希少疾患群である。この症例群は PCRによるBIM遺伝子検査と保険収載されたEGFR変異測定とで正確に個別化でき、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。

矢野らは、皮膚T細胞性リンパ腫に認可されたボリノスタットをEGFR-TKIに併用することでEGFR変異肺癌細胞のEGFR-TKI耐性を解除しうることを世界で初めて発見した(Cancer Res, 2013)。本研究は矢野らが独自に発見した基礎研究成果を臨床に橋渡しし、昨今の日本創薬に置ける『死の谷』を克服する意味においても非常に重要な位置づけとなる臨床研究である。

本研究の目的は、BIM遺伝子多型に起因した耐性症例の臨床的特徴を明らかにすること、およびEGFR-TKIに耐性となったBIM遺伝子多型陽性のEGFR変異肺癌を対象にゲフィチニブ+ボリノスタット併用の第1相試験により安全性プロファイルを明らかにし、最大耐容量を決定することである。

B. 研究方法

1. BIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺がんの臨床的特徴を明らかにする後方視的研究

(NEJ002-BIM)：既に実施されたNEJ002試験で採取され残存している腫瘍DNAを用いBIM遺伝子多型の有無をPCR法で解析し、ゲフィチニブの奏効性および生存期間とBIM遺伝子多型の相関を検討する。

2. BIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺がんの臨床的特徴を明らかにする前向き研究 (PEOPLE-J)：新たにEGFR-TKI治療を受けるEGFR変異肺がん400例

（約51例のBIM遺伝子多型陽性が見込まれる）において、末梢血を用いBIM遺伝子多型を測定し、ゲフィチニブの奏効性や生存期間との相関を前向きに検討する。H25年度は、研究計画書および患者説明・同意文書を作成し、分担研究機関の倫理審査を行うとともに、症例登録システムの作成、検体収集および解析方法の確立など、研究体制を構築する。

3. BIM遺伝子多型を有しEGFR-TKI耐性を示すEGFR変異肺がんに対するゲフィチニブ+ボリノスタット

ト併用の多施設共同臨床第I相試験

(VICTORY-J) : BIM遺伝子多型陽性のEGFR変異肺がん、EGFR-TKIおよび殺細胞性抗がん剤治療に抵抗性を示した患者に対し、ゲフィチニブ(250mg/日、連日)+ボリノスタット(200mg, 300mg, あるいは400mg/日、7日間服薬、7日間休薬)の治療による第1相試験を医師主導治験として行い、安全性を評価し最大耐容量を決定する。H25年度は、研究計画書および患者説明・同意文書を作成し、分担研究機関の倫理審査を行うとともに、症例登録システムの作成、検体収集および解析方法の確立など、研究体制を構築する。

4. 新規薬剤のBIM遺伝子多型に起因したEGFR-TKI耐性克服効果の基礎的検討 : ボリノスタットより効果の高い耐性克服薬のスクリーニングを、BIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺がん細胞株を用い、*in vitro*および*in vivo*の実験系で検討する。

(倫理面への配慮)

患者の人権の保護のため、本医師主導治験に係るすべての研究者は、ヘルシンキ宣言、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)およびその改正、関連通知を遵守して本研究を実施する。実施にあたり、あらかじめ当該研究機関の長の承認、届出、確認等を研究開始前に手続きする。動物実験を行う場合には、研究実施機関での事前承認を得て、使用する動物の匹数も最小限にとどめて行う。

C. 研究結果

1. BIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺がんの臨床的特徴を明らかにする後方視的研究

(NEJ002-BIM) :

EGFR変異肺がんにおいてゲフィチニブの有効性を証明した臨床試験NEJ002の残余DNA検体を本研究に使用することについて、NEJ002参加施設のIRBにおいて承認を得た。さらに、DNA検体のBIM遺伝子多型測定を行い、測定結果が得られた27例中2例(7.4%)にBIM遺伝子多型を認めた。解析可能な症例数が少なく、ゲフィチニブの奏効性および生存期間とBIM遺伝子多型の相関は検討できなかった。

2. BIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺がんの臨床的特徴を明らかにする前向き研究 (PEOPLE-J) :

2回の班会議を開催し(議事録は資料1および2)本前向き研究に参加する全施設の意見を集約し、プロトコル作成および患者説明同意文書作成を完了した(資料3および4)。また、2013年12月16日に金沢大学ヒトゲノム・遺伝子研究倫理審査委員会の承認を受けた(資料5)。2014年3月末までに全参加施設において倫理審査を開始し、先端医療センターでも承認を得た。一方、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において、400症例の登録および臨床情報管理を行うWebシステムの構築を完了した。さらに、検体の収集および解析を行う体制の構築も完了した。

3. BIM遺伝子多型を有しEGFR-TKI耐性を示すEGFR変異肺がんに対するゲフィチニブ+ボリノスタット併用の多施設共同臨床第I相試験 (VICTORY-J) :

本医師主導治験に参加する4施設に治験実施の観点から意見を集約し、プロトコルおよび患者同意説明文書の作成を完了した(資料6および7)。また、PMDAの薬事戦略相談(対面助言)日程調整申請を11月1日に行い、2014年1月23日に対面助言(戦P107(MK-0683))を受け、「本試験を実施することは可能」という由の意見を得た(資料9および10)。治験参加4施設内での試験担当CRCの確保、文部科学省橋渡し研究促進プログラムの拠点である東北大学と名古屋大学による相互モニタリング体制を構築した。さらに、金沢大学附属病院先端医療開発センター内に治験調整事務局設置し、業務の一部をCRO(CMICホールディングス)へ委託し、各種標準作業手順書(SOP)を作成するとともに、forumPLUSを用いた治験実施施設間の情報共有システムを構築した。また、中部先端医療開発円環コンソーシアム代表である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の支援を受け、両プロジェクトマネージャーによるプロジェクト推進、統計/データマネジメント等の協力を金沢大学と協業し治験データを収集していくための電子版データ収集システム(EDC)の準備を含め治験体制の構築と整備が完了した。また、本研究費などを用い、治験薬(ゾリンザ : 一般名ボリノスタット)および併用薬(イレッサ : 一般名ゲフィチニブ)を購入した。2014年3月13日に金沢大学附属病院治験審査委員会で承認を得た(資料8)このように、2014年5月の治験開始に向け、治験実施体制の整備を行った。

4. 新規薬剤のBIM遺伝子多型に起因したEGFR-TKI耐性克服効果の基礎的検討 :

ボリノスタットによるEGFR-TKI耐性解除の機序は、ボリノスタットがアポトーシス誘導活性のあるBIM蛋白質発現を上昇させるためであることを報

告した。また、*in vitro*の実験系においてボリノスタットより耐性克服効果の高い3つの薬剤を同定した。

D. 考察

ボリノスタットによるEGFR-TKI耐性解除の機序については、ボリノスタットがアポトーシス誘導活性のあるBIM蛋白質発現を上昇させるためであることを明らかにし報告(Nakagawa T et al, Cancer Res 2013)した。本作用機序が明らかになったことから、VICTORY-Jにおいてボリノスタットの薬効を評価するために、末梢血単核球中のBIM蛋白質発現を測定することにした。

今年度を実施したNEJ002-BIMにおいては、解析可能な症例数が少なく、ゲフィチニブの奏効性および生存期間とBIM遺伝子多型の相関は検討できなかった。あらためて前向き試験PEOPLE-Jの重要性が浮き彫りとなったが、来年度は重点的に推進する予定である。

コンパニオン診断薬の開発については、企業と共同で進める体制を構築した。医師主導治験VICTORY-JをH26年5月から開始できるよう、準備を進めている。

E. 結論

BIM遺伝子多型に起因した耐性症例の臨床的特徴を明らかにする試験、およびEGFR-TKIに耐性となったBIM遺伝子多型陽性のEGFR変異肺癌を対象にゲフィチニブ+ボリノスタット併用の第1相試験の実施体制を整備した。H26年度には両試験を開始する予定である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakagawa T, Takeuchi S, Yamada T, Ebi H, Sano T, Nanjo S, Ishikawa D, Sato M, Hasegawa Y, Sekido Y, **Yano S**. EGFR-TKI resistance due to *BIM* polymorphism can be circumvented by in combination with HDAC inhibition. **Cancer Res**, 2013 73:2428-34.

2. 学会発表

- 1) American Thoracic Society 2013. (Meet the Professor) Yano S. Novel acquired resistance mechanisms of molecular-targeted therapy for lung cancer. 2013年5月 Philadelphia, USA
- 2) IASLC 15th World Conference on Lung Cancer. Yano S. Resistance to EGFR-TKIs. 2013年10月 Sydney, Australia
- 3) IASCL-AACR Joint Conference: Molecular Origins of Lung Cancer. Yano S. Mechanisms of EGFR-TKI resistance and therapeutic strategies in lung cancer. 2014年1月 San Diego, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

金沢大学から新たに1件の国内特許出願を準備中である。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

第 1 回 VICTORY-J/PEOPLE-J 班会議議事録

日時：平成 25 年 8 月 30 日（金）11：45～12：30

場所：仙台国際センター 小会議室 6

参加者：順不同、敬称略

矢野聖二、竹内伸司、衣斐寛倫、南條成輝（金沢大学）

萩原弘一、井上慶明、椎原淳（埼玉医科大学）

長谷川好規、安藤昌彦、近藤征史（名古屋大学）

井上彰、齋藤良太（東北大学）

高橋利明、村上晴康（静岡がんセンター）

西岡安彦、柿内聡司（徳島大学）

片上信之、藤田史郎（先端医療センター）

里内美弥子、浦田桂子（兵庫県立がんセンター）

安宅信二（近畿中央胸部疾患センター）

滝口裕一（千葉大学）

事項

1、 班会議の概要について

矢野より、ハンドアウト資料およびパワーポイントスライドを用い、本研究班ではBIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺癌症例の臨床的特徴を明らかにする後向き研究（BIM遺伝子NEJ002試験の残余検体を用いた後向き研究：NEJ002-BIM）と多施設共同研究（PEOPLE-JAPAN）、およびBIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺癌症例に対しゲフィチニブ+ボリノスタット併用治療を行う医師主導治験（VICTORY-JAPAN）を実施することが説明された。

2、 PEOPLE-JAPAN のプロトコールについて

矢野より、配布されたプロトコール（案）およびパワーポイントスライドを用い、プロトコールの説明が行われた。下記のような指摘があり、それぞれ対応することになった。

1）登録手順(2.4.1.)において、登録は WEB を用いて行う予定であることが事務局担当予定の安藤先生から示された。2.4.1.②は WEB 登録で行う文章に修正することになった。

2）CRF の作成が必要である。

3）2.4.4. において、必要臨床情報をより具体的記載するように提案があった。腫瘍縮小率、PFS、OSなどを追加する。

4）2.7.概略の図において、「事務局」を「事務局（名古屋大学 先端医療開発センター）」を表記する。

5）積水メディカルの関与を明確にする必要性が指摘された。本研究の残余検体を保管し、コンパニオン診断キット開発を行うことにより、知的財産権が発生する可能性が考えられる。金沢大学と積水メディカルの間で守秘義務契約および産学共同開発契約を結ぶことが提案された。

6）遺伝カウンセリングについて、施設で要求される形式に基づいて申請することになった。カウンセラー氏名の記載が必要な施設ではカウンセラー名を記載することになった。

7）BIM 遺伝子多型陽性例は、後日腫瘍組織の H&E スライドの提出を記載しているが、必須ではないことが確認された（細胞診で診断された症例では不可能のため）。また、胸水などのセルブロックがある症例は、セルブロックの H&E スライドの提出でもよいことが確認された。

8）EGFR 変異肺癌であれば未治療であっても登録してもよいことが確認された。

3、今後の予定について

1）研究計画書（案）、説明・同意文書（案）を修正後、メールにて配布し承認を得る。

2）最終版を確定後、金沢大学で IRB の承認を得る。

3）その後、各施設の IRB で承認を得る。

4）症例の登録を開始する。

4、次回の開催について

今年度末に、金沢で開催を計画することになった。

(時期としては、症例登録の開始前がよいと思われる。)

会議風景 1



会議風景 2



第 2 回 VICTORY-J/PEOPLE-J 班会議議事録

日時：平成 26 年 3 月 7 日（金）16 時 30 分～18 時 30 分

場所：金沢大学附属病院（宝町キャンパス）

新外来棟 4 階 会議室

参加者：順不同、敬称略

矢野 聖二、竹内 伸司、南條 成輝、小谷 浩、北 賢二、手良向 聡、長瀬 克彦（金沢大学）

萩原 弘一（埼玉医科大学）

長谷川 好規、安藤 昌彦、近藤 征史、清水 忍、藤原 忠美（名古屋大学）

井上 彰（東北大学）

高橋 利明、村上 晴康（静岡がんセンター）

柿内 聡司（徳島大学）

片上 信之（先端医療センター）

里内 美弥子、内堀 健（兵庫県立がんセンター）

鳥山 祐之（シミックホールディングス株式会社）

大竹 史郎、並木 治千代、脇田 淳、石飛 直人（三菱メディエンス）

事項

- 1、総括研究代表者 挨拶および概要説明（金沢大学 矢野聖二）
 - 1) 配布資料に基づき研究の概要の説明があり、NEJ002-BIM の測定結果、VICTORY-J の準備状況が説明された。NEJ002-BIM では解析可能症例数が 27 と少なかったため、400 例を予定している PEOPLE-J の重要性が話された。
 - 2) H26 年度の研究計画書が厚労省に提出されていること、新たに班員として名古屋大学の清水忍、藤原忠美、金沢大学の手良向聡、長瀬克彦、竹内伸司が加わることが報告された。近日中に、H25 年度の分担報告書の依頼がなされることが通知された。
- 2、PEOPLE-J の準備状況について（金沢大学 竹内伸司）

プロトコールと患者説明文書が配布され、主に下記の事項について質疑がなされた。

 - 1) 適格基準について
一時治療としてアファチニブ使用例は除外する
ゲフィチニブ/エルロチニブ使用後アファチニブ使用例は除外しない
TKI＋化学療法使用例は除外する
 - 2) 主要評価項目がないという指摘があったが、金沢大学の様式に従い、目的として記載していた。
 - 3) ゲノム倫理指針に従い、施設長から指名されたものに実施調査を受けることになる。
鍵のかかった棚で匿名化表を保管するなど、対応する必要あり。リマインドメールなどで周知徹底する必要あり。
- 3、PEOPLE-J 症例登録の手順について（名古屋大学 安藤昌彦）
 - 1) 電子入力システムの説明があった。
 - ・症例入力のリマインドメール（BIM 多型ありは 2M ごと、なし 4M ごと）
 - ・VICTORY-J への組み入れ候補を検索・検討する仕組み
 - ・入力情報更新を求める間隔
 - ・各拠点における、近隣施設からの患者リクルートを目的とした BIM 多型測定サブプログラムの取り扱い
 - 2) EGFR の T790M や minor mutation がある症例でも PEOPLE-J の登録は可能であることが確認された。

3) 同意取得日に登録番号は割り付けられるが、患者を待たせることになるため同日に採血は困難であることが確認された。

4) 萩原先生から、萩原班において EGFR 変異症例の多型解析を行っているので、BIM 多型解析も追加し、成果を共有するという提案があり、了承された。

4、検体の収集について（三菱化学メディエンス）

1) 資料に基づき説明がなされた。

会議風景 1



会議風景 2



会議風景 3



資料 3

研究計画書

研究課題名： BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がんの臨床的特徴を明らかにする多施設共同研究

(PEOPLE-J : Project for Elucidating Characteristics of BIM Polymorphism-Positive EGFR Mutant Lung Cancer – JAPAN)

申請者氏名 (所属・職名) : 矢野 聖二 (がん進展制御研究所・教授)

1. 提供者を選ぶ方針

扁平上皮がんを除く、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺がん (NSCLC) で EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であるゲフィチニブ又はエルロチニブの治療を受けた既往がある、現在受けている、あるいは今後受ける予定である患者。詳細は「2.9.対象患者」の項を参照。

2. 研究の意義、目的と方法

2.1. 目的

BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC の臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。

2.2. 概要

EGFR-TKI (ゲフィチニブ又はエルロチニブ) 治療を受けた既往がある、現在受けている、あるいは今後受ける予定である EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者 (扁平上皮がんを除く) において、末梢血 (全血) を用い BIM 遺伝子多型を測定し、BIM 遺伝子多型の有無が EGFR-TKI の奏効性や生存期間と相関するか否かを検討する。また、BIM 遺伝子多型陽性の症例については、腫瘍組織のプレパラート (H&E 染色) を収集し、病理学的特徴を検討する。

2.3. 背景

本邦における肺がん死亡者数は、2011 年には 70,293 人で部位別がん死亡原因の第 1 位 (10 万対 55.7 人) である¹⁾。今後もその数はさらに増加す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。肺がんは、非小細胞肺がん (NSCLC) と小細胞肺がん (SCLC) の 2 つに大別され、NSCLC は肺がん全体の約 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る。腺がんは本邦において肺がん全体の 50-60% を占めるもっとも多い組織型であり、扁平上皮がんは約 25%、大細胞がんは約 3% を占めている。

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²⁾。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 deletion あるいは exon21 の L858R 変異) が発見された³⁾。EGFR 遺伝子変異は体細胞変異であり、非〜軽喫煙者、腺がん、日本を含む東アジア人に頻度が多く、日本人の肺腺がん患者の約 50% にみられる⁴⁾。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®) とエルロチニブ (タルセバ®) 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、2012 年の肺癌診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²⁾。

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⁴⁾。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⁴⁾。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 の T790M 変異である⁵⁾。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⁶⁾やリガンドである肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor : HGF)⁷⁾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 シグナル活性化が初期耐性の約 30%に関与すると考えられる⁸⁾。また、BIM 発現異常も初期耐性に関与することが近年明らかにされてきた。BIM は、BCL2L11 ともよばれる BCL2 ファミリーに属するアポトーシス促進蛋白質で、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⁹⁾、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¹⁰⁾。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%にみられる。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 BIM 蛋白質量が増加せず、EGFR-TKI に抵抗性を示すことが明らかにされた¹¹⁾。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で、EGFR-TKI による無増悪生存期間 (PFS) は BIM 遺伝子野生型患者で 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¹¹⁾。

BIM 遺伝子多型は日本人を含む東アジア人の 12～13%に存在すると報告されているため、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る。この患者群は PCR による BIM 遺伝子検査とすでに保険収載されている EGFR 変異測定とで正確に個別化できる。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な患者群と考えられる。しかしながら、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異 NSCLC については、間野らの 26 症例の報告しかなく、大規模な試験においてその特徴を明らかにする必要がある。

一方で、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 細胞においてもアポトーシス促進活性を有する BIM 蛋白質発現を上昇させ 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¹²⁾。ボリノスタットは、日本においても皮膚 T 細胞リンパ腫に認可され臨床で使うことができる薬剤である。そこで、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性 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) を確認する臨床第 1 相試験 (医師主導治験 : VICTORY-JAPAN) を計画している。

以上の経緯から、EGFR-TKI (ゲフィチニブ又はエルロチニブ) 治療を受けた既往がある、現在受けている、あるいは今後受ける予定である EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者 (扁平上皮がんを除く) において、末梢血を用い BIM 遺伝子多型を測定し、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC の臨床的特徴を明らかにする本研究を立案するに至った。BIM 遺伝子多型を有し、EGFR-TKI 治療で増悪が確認された患者には、医師主導治験 VICTORY-J による治療を受けられる可能性がある。

2.4. 研究方法

2.4.1. 手順

① EGFR 遺伝子変異 (exon19 del または L858R) を有する非小細胞肺癌 (扁平上皮がんを除く) 症例について、治療の有無にかかわらず、患者本人から本研究について既定の文書*で同意を得

る。同意文書については、原本をカルテに保管する。

② 対象患者が適格規準を全て満たすことを確認し、個人情報分担管理者が施設内匿名化コードを割り付け、Web にて症例登録を行う。登録の際、施設内匿名化コード、担当医名、性別、登録時年齢、適格条件・除外条件（2.9. 対象症例）、文書同意取得日の入力が必要である。

③ 症例登録が完了すると同時に名古屋大学に設置される事務局より登録番号が発行され、事務局から各施設の個人情報分担管理者ならびに研究責任者へ症例登録完了のメールが送付され、登録番号も本メールにより通知される。各施設において、個人情報分担管理者が担当医へ登録番号を通知する。

④ 本試験登録後、末梢血（全血）5mL を EDTA 入り採血管に採取後冷蔵（2℃以上 15℃以下）保存し、検査依頼書と採血管に本試験登録番号を必ず記載して三菱化学メディエンス株式会社に提出する。採取検体は三菱化学メディエンスの担当者が各施設において収集する。なお、採血管と検査依頼書は三菱化学メディエンス株式会社から各施設へ配布される。検査依頼書には本試験登録番号、担当医名、検体採取日時、検体提出日が記載される。採血管には本試験登録番号、検体採取日時が記載される。

⑤ 三菱化学メディエンス株式会社では、末梢血（全血）から DNA を抽出し、BIM 遺伝子多型の有無を PCR フラグメント解析法で測定する。PCR フラグメント解析法で BIM 遺伝子多型陽性と判定された検体については、シーケンス法による測定を追加して BIM 遺伝子多型を有することを確認する。

⑥ 測定結果は、約 2 週間後に検体提出施設の個人情報分担管理者と研究事務局へ、三菱化学メディエンス株式会社から郵送される検査報告書により通知される。検査報告書には本試験登録番号、担当医名、検体提出日、報告日、BIM 遺伝子多型の有無、多型陽性の場合はヘテロ接合型、ホモ接合型のいずれか、が記載される。検査報告書は個人情報分担管理者と事務局で厳重に保管される。

⑦ BIM 遺伝子多型陽性と判定された患者については、肺がん診断時に既に作成された H&E 染色標本に本試験登録番号を記載して、各施設から研究事務局へ送付する（可能な症例のみ）。なお、細胞診のみで診断された症例において、胸水などのセルブロックがある場合は、セルブロックの H&E スライドの提出も受け付ける。なお、H&E 染色組織標本、セルブロックの H&E 染色標本いずれも送付できない症例も本試験への登録は可能である。

⑧ 送付された H&E 染色標本を用いて、組織型や分化度などの病理組織学的特徴を評価する。

⑨ 残余 DNA 検体は本研究期間終了まで金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科で保管され、三菱化学メディエンス株式会社では残余 DNA を保管しない。

*既定の説明同意文書は下記の項目を含む。

1. 臨床研究とこの説明文書について
2. 参加の自由について
3. あなたの病状と治療について
4. BIM 遺伝子多型について
5. この臨床研究の意義と目的について
6. BIM 遺伝子多型陽性の肺がんに対する治療薬について
7. この臨床研究の方法について
8. この臨床研究への参加により予想される利益と不利益について
9. この臨床研究に参加しない場合の治療法について
10. 遺伝カウンセリングについて
11. あなたが負担する費用について

12. 健康被害が発生した場合の対応・補償について
13. 臨床研究全体の実施予定期間と参加する予定の患者さんの数について
14. 個人情報の取り扱いについて
15. 検体の取り扱いについて
16. 残った検体の保存と、将来の研究への利用について
17. 研究成果の公表について
18. この臨床研究の資金と利益相反について
19. この臨床研究の倫理審査について
20. この臨床研究の研究組織について
21. 研究事務局および、当施設での連絡先について

2.4.2. 検体の採取

各施設において患者から、末梢血（全血）5mL を採血する。三菱化学メディエンス株式会社から提供される EDTA 入り採血管に入れ、各施設の担当医が 2℃以上 15℃以下で冷蔵保存し、三菱化学メディエンス株式会社へ収集依頼をする。採取された血液を入れた採血管は三菱化学メディエンス株式会社の担当者が各施設において収集する。採取後 24 時間以内（可能な限り採取当日）に提出すること。

2.4.3. 検体の保管

測定後の残余検体は、三菱化学メディエンス株式会社にて冷凍（-80℃）で保管され、ドライアイス同梱の上、金沢大学へ冷凍で送付される。本研究期間終了時まで金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科研究分野（医学類 A 棟 5 階、矢野研究室実験室）で冷凍（-80℃）保管される。

送付された H&E 標本は、研究期間終了時まで研究事務局で保管する。

2.4.4. 臨床情報の送付

個人情報分担管理者もしくはその補助者は、症例登録後、2 週間以内を目途にベースライン情報（組織型、診断方法（組織診 or 細胞診）、診断日、喫煙経験有無、EGFR 遺伝子変異内容、化学療法既往（EGFR-TKI・殺細胞性抗がん剤それぞれについて、「未実施・初回レジメン治療実施中・初回レジメン治療終了後」）、手術療法・放射線療法の既往、合併症の有無）を Web 入力する。情報は担当医より個人情報分担管理者へ提供される。

研究事務局は、個人情報分担管理者もしくはその補助者に対し定期的に、初めて実施した EGFR-TKI 治療・殺細胞性抗がん剤治療それぞれについて、下記項目を Web 入力するようメールにてリマインドを行う。

- ・ 治療開始日、治療開始時の臨床病期（IIIB、IV、術後再発）、治療開始時の PS、治療内容（EGFR-TKI では種類・用量、殺細胞性抗がん剤ではレジメン）、病変の種類（測定可能 or 評価可能）、測定可能病変の治療前（原則として治療開始前 28 日以内）画像情報（部位・長径・画像の種類・実施日）、測定可能病変の最良効果（最大縮小）時の画像情報（長径・画像の種類・実施日）、有害事象最悪グレード（白血球、ヘモグロビン、血小板、肝障害、皮膚障害、PS、疲労、食欲不振、下痢）、最終投与日、治療終了理由、増悪有無、増悪確認日

研究事務局は、個人情報分担管理者もしくはその補助者に対し定期的に、最終生存確認日ならびに転帰に関する情報を Web 入力更新するようメールにてリマインドを行う。

治療効果判定（腫瘍の最大縮小率）については、「本疫学研究の主たる目的ではない」として RECIST は使用しないが、効果判定の客観性を高めるため画像判定委員会を組織し、各施設から提供を受けた画像（測定可能病変を有する症例の治療前画像ならびに最良効果（最大縮小）時画

像) の中央判定を行う。

2.4.5. BIM 遺伝子多型と治療効果の関連についての検討

BIM 遺伝子多型の有無と治療効果の関連について、EGFR-TKI と殺細胞性抗がん剤に分けて、以下の通り検討を行う。

- ・ 無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 : Kaplan-Meier 法にて BIM 遺伝子多型の有無別に生存曲線を描き、log-rank 検定を用いて群間比較を行う。性別、年齢、臨床病期、PS、喫煙経験有無、治療ライン (1st or 2nd 以降)、治療内容を共変量とする Cox 比例ハザードモデルを用い、BIM 遺伝子多型を有する場合のハザード比を推定する。
- ・ 腫瘍の最大縮小率 : BIM 遺伝子多型の有無別に、標的病変の治療前長径を分母、最良効果 (最大縮小) 時長径を分子とする最大縮小率ならびに 95%信頼区間を算出するとともに、*t* 検定を用いて群間比較を行う。性別、年齢、臨床病期、PS、喫煙経験有無、治療ライン (1st or 2nd 以降)、治療内容を共変量とする共分散分析を用い、調整した最大縮小率の群間比較を行う。
- ・ 有害事象 : 各々の有害事象について、BIM 遺伝子多型の有無別に最悪グレードを記述し、グレード 3 以上の有害事象の発生割合ならびに 95%信頼区間 (二項分布に基づく) を算出するとともに、Fisher's exact test を用いて群間比較を行う。性別、年齢、臨床病期、PS、喫煙経験有無、治療ライン (1st or 2nd 以降)、治療内容を共変量とする多変量ロジスティック分析を用い、有害事象発生について BIM 遺伝子多型を有する場合の調整オッズ比を算出する。

2.4.6. BIM 遺伝子多型陽性患者についての病理組織学的検討

BIM 遺伝子多型と組織型や分化度等の病理組織学的特徴との関連を検討する。

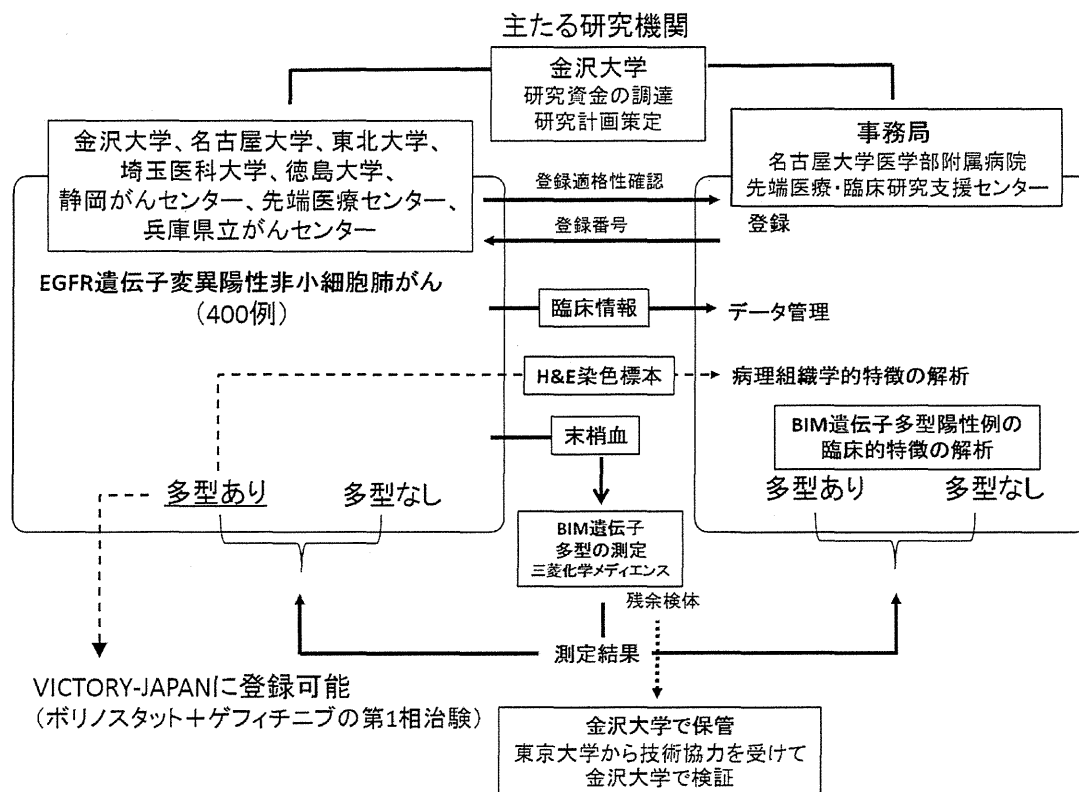
2.5. 測定費用

測定費用の全ては、研究代表者の研究費から負担し、患者及び、研究協力施設への経済的負担は発生しない。

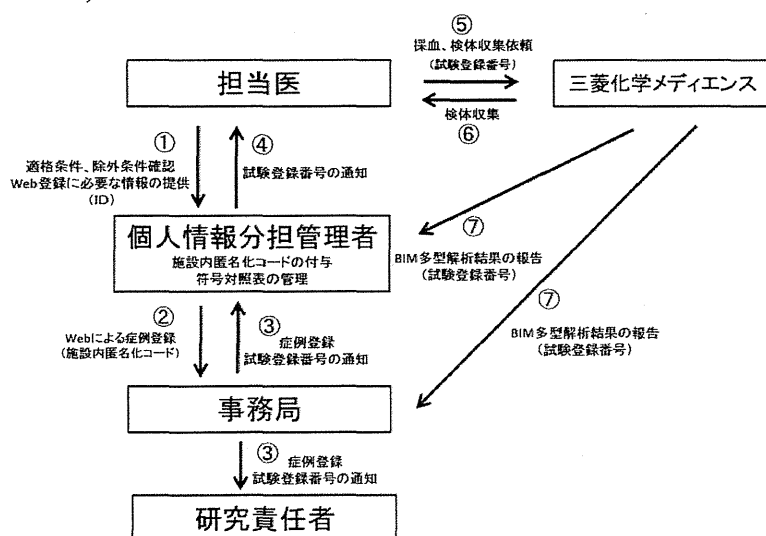
2.6. 期待される成果と意義

BIM 遺伝子多型を有する患者では BIM 遺伝子野生型の患者と比較し、EGFR-TKI 治療による無増悪生存期間や全生存期間が短いかなどが明らかとなる。本研究において BIM 遺伝子多型陽性と判定され、EGFR-TKI 治療中に増悪が確認された患者には、ゲフィチニブとボリノスタット併用の臨床第 1 相試験 (医師主導治験) が計画されており (2014 年 5 月開始予定)、対象患者は医師主導治験による治療を受けられる可能性がある。

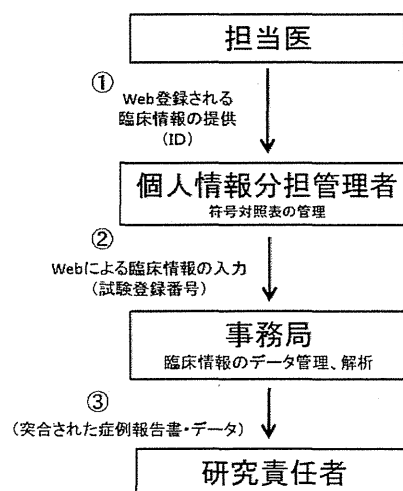
2.7. 概略図



a) 試験登録からBIM多型解析結果報告までの流れ



b) 臨床情報の流れ



2.8. 研究期間

実施承認日から2018年3月31日まで

2.9. 対象症例

適格条件：下記の全てを満たす患者を登録可能とする。

- 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能なⅢB 期、Ⅳ期又は術後再発である。
- 3) 確立した検査方法によって、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 チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であるゲフィチニブ又はエルロチニブの治療を受けた既往がある、現在受けている、あるいは今後受ける予定である。
- 5) 年齢が 20 歳以上である。
- 6) 本研究に関して、患者本人から文書で同意を得ている。

除外条件：下記のいずれかの項目に該当する患者は、登録できない。

- 1) 活動性の重複がん※患者。
- 2) 間質性肺炎などから、EGFR-TKI 投与が困難と判断された患者。
- 3) 臨床問題となる精神疾患により、本研究への登録が困難と判断された患者。
- 4) 妊娠中、授乳中または妊娠の可能性がある女性、または避妊する意思のない患者。
- 5) その他、担当医師が本研究への登録を不適当と判断した場合。

※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。

2.10. 対象症例数

上記の適格規準を満たす 400 例を対象とする。これらの遺伝子解析により、約 12.9%の頻度と考えられる BIM 遺伝子多型陽性 EGFR 遺伝子変異肺癌 51 例が特定出来る予定である。この 51 例については、本研究において、その臨床的特徴を明らかにするとともに、後述の「**17. BIM 遺伝子多型陽性例の医師主導治験**」の選択基準を満たし、かつ患者が登録を希望すれば、治験薬の投与を受けることができる可能性がある。

金沢大学附属病院では、10 例を登録対象とする。

2.11. 個人情報保護の方法

提供者から収集された検体および臨床情報については、連結可能匿名化して、解析に供する。この場合、個人情報と解析データなどはパスワードを設定した専用のコンピュータに保管する。いずれの場合も、匿名化は各施設の個人情報分担管理者が行い、連結対応表を各施設の規定に応じて、厳重に管理する。本課題は、金沢大学での承認後に、共同研究機関の当該倫理委員会に申請し、承認を得る。

2.12. 研究計画の変更がある場合

将来、対象臓器、研究期間、共同研究機関の追加あるいは変更が必要になる場合には、新たに研究計画をヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会に申請して、承認を受ける。

3. 試料等の種類、量

- 1) 末梢血 (全血) 5mL
- 2) 肺がん組織、あるいはセルブロックの H&E 染色標本 1 枚
(BIM 遺伝子多型陽性症例のみ。肺がん診断時等に作成されたもので可。)

本研究へ臨床検体を提出するために、通常肺がん診療において必要と考えられる検体量よりも 5mL 余分の全血を患者から採取する必要が生じる場合があるが、追加で採取する検体量は、日常診療で採取する検体量を大きく超過するものではない。また、余分に検体を採取するにあたり、日常臨床で検体採取を行う際に想定されるリスクの範囲を大きく超えるものではなく、特別な対処が必要となるものではないと考えられる。H&E 染色標本は既に作成されたもの、あるいは既に採取された検体を用い、本試験提出を目的として新たに検体を採取することはないため、リスクが追加されることはない。

よって、本研究で被験者に新たに生じる負担は、日常臨床で想定された範囲を大きく超えるものではないと考えられる。

4. 共同研究機関の名称と研究分担者

- | | | |
|-----------------|-----|--|
| ・ 東京大学大学院医学系研究科 | 責任者 | 間野 博行（細胞情報学分野・教授） |
| ・ 埼玉医科大学 | 責任者 | 萩原 弘一（呼吸器内科・教授） |
| ・ 名古屋大学 | 責任者 | 長谷川 好規（呼吸器内科・教授）
安藤 昌彦（先端医療・臨床研究支援
センター・准教授） |
| ・ 静岡県立静岡がんセンター | 責任者 | 高橋 利明（呼吸器内科・部長） |
| ・ 東北大学 | 責任者 | 井上 彰（臨床試験推進センター・准教授） |
| ・ 徳島大学 | 責任者 | 西岡 安彦（呼吸器・膠原病内科・教授） |
| ・ 先端医療センター病院 | 責任者 | 片上 信之（総合腫瘍科・副院長） |
| ・ 兵庫県立がんセンター | 責任者 | 里内 美弥子（呼吸器内科・部長） |

なお、本研究の進行に伴い、共同研究機関と研究分担者が追加されることがある。共同研究組織においては、研究への参加にあたり、本研究の実施に関して各施設の倫理審査委員会の承認を受けることを必須とする。各施設で倫理審査委員会の承認を受けた後に、承認決定通知書を研究事務局へ FAX または郵送にて必ず提出すること。研究事務局が、倫理審査委員会の承認決定通知書を受け取った後に、各施設から三菱化学メディエンス株式会社への検体の提出が可能となる。

5. インフォームド・コンセントのための手続きおよび方法

検体（末梢血）採取前に担当医あるいは本研究担当者（責任者または分担者）が患者に本研究について説明し、同意を得る。この際、本研究への協力依頼の説明文書と同意書を用いる。提供される検体については、連結可能匿名化して保管し、解析研究に供する。

6. インフォームド・コンセントを得るための説明文書および同意書

別紙の説明文書により、本研究への協力依頼について患者に説明し、同意を得る。

7. 提供者本人からインフォームド・コンセントを得ることが困難な場合、その研究の重要性および本人から試料等の提供を受けなければ研究が成り立たない理由ならびに代諾者等を選定する考え方

本研究では、提供者本人から同意を得る。

8. 遺伝情報の開示の考え方

本研究は、BIM 遺伝子多型陽性と判定された場合、EGFR-TKI および殺細胞性抗がん剤治療で増悪した時点で、ゲフィチニブ+ボリノスタット併用の臨床第 1 相試験（医師主導治験）に参加できる可能性がある。したがって、患者が情報の開示を希望する場合には、開示する。開示した内容についてはカルテに詳細を記載する。

9. 研究実施前提供試料等を使用する場合の同意の有無、内容、提供時期、「ヒトゲノ

ム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 25 年 2 月 8 日改正 文部科学省・厚生労働省・経済産業省) への適合性

研究実施前に得られた臨床情報や組織標本も利用するが、これらの試料等を利用することについては、患者本人に説明し、同意を取得する。

また、本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 25 年 2 月 8 日改正 文部科学省・厚生労働省・経済産業省) に則り、実施する。

10. 試料等又は遺伝情報を外部の機関に提供する場合や、研究の一部を委託する場合の匿名化の方法等(契約の内容を含む。)

BIM 遺伝子多型の測定は金沢大学と三菱化学メディエンス株式会社との契約に基づいて委託される。検体は事務局で割り付けた本試験登録番号によって匿名化し、検体と測定結果は登録番号を記載して提供され、登録番号以外に個人を特定できる情報は記載しない。また、三菱化学メディエンス株式会社で解析に用いられた残余検体は金沢大学へ送付され、金沢大学で保管される。解析結果の検証については、東京大学から技術提供を受けて金沢大学で実施されるため、東京大学へは検体は提供されない。

11. 試料等の保存方法及びその必要性(他の研究への利用の可能性と予測される研究内容を含む。)

残余検体は三菱化学メディエンス株式会社にて冷凍(-80℃)で保管され、ドライアイス同梱の上、金沢大学へ冷凍で送付される。本研究期間終了時まで金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科研究分野(医学類 A 棟 5 階、矢野研究室実験室)で冷凍(-80℃)保管し、東京大学の協力を得て BIM 遺伝子多型測定結果の再現性を検証する。また、研究期間終了時には個人が特定されないよう配慮して廃棄する。残余検体を他の研究に利用する場合は、9 の指針に従い、再度倫理審査委員会の承認を受けた上で、原則患者から再同意を得て研究を実施する。

各施設より提供された肺がん組織の H&E 染色標本は研究期間終了時に返還する。

12. ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する場合には、バンク名、匿名化の方法等

提供しない。

13. 試料等の廃棄方法及びその際の匿名化の方法

試料提供者が試料の廃棄を求めた場合、あるいは研究期間終了時には、試料の個人情報や匿名化番号などを全て削除して、研究廃棄物として廃棄する。

14. 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

患者が遺伝子解析研究や疾患などに関して不安に思うことや、相談したいという要望がある場合には、遺伝カウンセラーを紹介できる。

15. 研究資金の調達方法

本研究の実施に伴う諸費用は、平成25年度採択厚生労働省研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)「BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんのEGFRチロシンキナーゼ阻害薬耐性をポリノスタット併用で克服する研究」の研究により負担する。研究費が不足する場合には、研究代表者が所属

する研究分野の基盤研究経費、科学研究費補助金、奨学寄附金などを研究資金に充てる。

この他に、本研究に対し特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供などは受けない。利益相反については、金沢大学利益相反委員会の審査を受け、適正に研究を実施する。

16. 研究から生じる知的財産権の帰属など

本研究の成果に関しては、国内外の学会、論文で公表する。学会発表者、論文執筆者に関しては、研究代表者、研究事務局、共同研究者で相談のうえ、本研究へ関係した全ての研究協力者の中から、貢献度に応じて選定する。

17. BIM 遺伝子多型陽性例の医師主導治験への参加

本研究と並行して、「BIM 遺伝子多型を有し EGFR-TKI 耐性を示す EGFR 遺伝子変異陽性肺がん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 1 相試験」が実施される。この医師主導治験は、金沢大学病院、名古屋大学医学部附属病院、東北大学病院、静岡県立静岡がんセンターの 4 施設で実施され、本研究で BIM 遺伝子多型が陽性と判定され、EGFR-TKI と殺細胞性抗がん剤で増悪した進行肺がん患者が登録可能となる。

18. 事務局

安藤昌彦

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

mando@med.nagoya-u.ac.jp

19. プロトコール作成委員会

矢野 聖二（金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科）

竹内 伸司（金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科）

南條 成輝（金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科）

安藤 昌彦（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）

20. 参考文献

1. 厚生労働省. 平成 23 年人口動態統計「死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率(10 万対)」
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei11/dl/11_h7.pdf
2. 日本肺癌学会. 肺がん診療ガイドライン(最新版:2013 年 7 月 9 日更新)
<http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/614.pdf>
3. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to ゲフィチニブ. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
4. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci.* 2007;98:1817-24.
5. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786-92.
6. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*, 2007;316:1039-43.
7. Yano S, Wang W, Li Q, et al. Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma cells with EGF receptor mutations. *Cancer Res.*, 2008; 68:9479-87.
8. Yano S, Yamada T, Takeuchi S, et al. Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in a Japanese cohort. *J Thorac Oncol* 2011;6:2011-7.
9. Costa DB, Halmos B, Kumar A, et al. BIM mediates EGFR tyrosine kinase inhibitor-induced apoptosis in lung cancers with oncogenic EGFR mutations. *PLoS Med.* 2007;4:1669-79.
10. Faber AC, Corcoran RB, Ebi H, et al. BIM expression in treatment-naive cancers predicts responsiveness to kinase inhibitors. *Cancer Discov.* 2011;1:352-65.
11. Ng KP, Hillmer AM, Chuah CT, et al. common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Nat. Med.*, 2012; 18,512-28.
12. Nakagawa T, Takeuchi S, Yamada T, Ebi H, Sano T, Nanjo S, Ishikawa D, Sato M, Hasegawa Y, Sekido Y, Yano S. EGFR-TKI resistance due to BIM polymorphism can be circumvented in combination with HDAC inhibition. *Cancer Res.* 2013;73:2428-34.