

M, Yamaguchi H, Soda M, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Murata M, Kiyoi H, Naoe T, Mano H. Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation. **Leukemia**, 2014; 28: 426-8.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

**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（H25-創薬一般-005）**

研究分担者 萩原 弘一 所属 埼玉医科大学 呼吸器内科

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+ポ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、NEJ002 試験で収集し、患者同意が得られた、または倫理委員会の指示により計画参加の是非を広く揭示、公開し、異議の無かった症例に関して、金沢大学で検索した BIM 遺伝子多型と、NEJ002 試験で得られた各種パラメータとの関連を検索した。

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（2万×12.5%：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ポリノスタットを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+ポ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) : 既に行われた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。

（倫理面への配慮）

患者の人権の保護のため、本医師主導治験に関与す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。

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。

第III相試験番号(埼玉医科大学) BIM検体番号(金沢大学) BIM多型判定 NEJ002症例番号

Z_2	2	-	GC-1		
Z_8	7	-	GC-5		
Z_9	8	-	GC-3		
Z_17	13	-	GC-10		
Z_25	14	-	GC-9		
Z_30	15	-	GC-15		
Z_45	19	-	GC-14		
Z_46	20	Hetero	GC-13		
Z_55	23	-	GC-17		
Z_60	24	-	GC-19		
Z_74	25	-	GC-23		
Z_99	32	-	GC-30	不適格例	解析
から除外					
Z_156	41	-	GC-50		
Z_162	44	-	GC-52		
Z_169	45	-	GC-56		
Z_170	46	-	GC-57	不適格例	解析
から除外					
Z_198	53	-	GC-70		
Z_199	54	-	GC-70	重複	
Z_200	55	-	GC-70		
Z_216	56	-	GC-77	北腫02→GC-79	解析
から除外					

Z_224	60	-	GC-91
Z_230	62	Hetero	GC-88
Z_246	67	-	GC-94
Z_254	71	-	GC-98
Z_295	83	-	GC-115
Z_298	85	-	GC-118
Z_307	88	-	GC-123
Z_314	91	-	GC-143
Z_316	93	-	GC-124
Z_332	98	-	GC-135
Z_345	103	-	GC-139
Z_232	107	-	GC-85

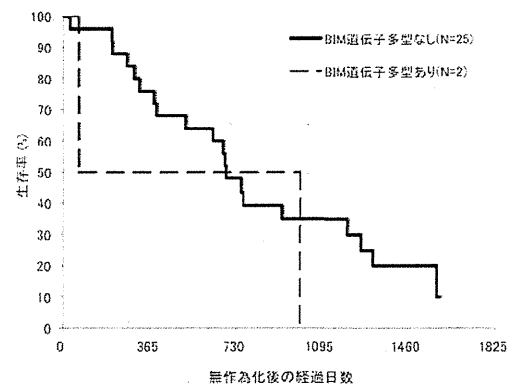


図1 NEJ002-OS Kaplan-Meier曲線:BIM遺伝子多型なし vs. あり

群間比較 Log-rank test
BIM遺伝子多型なし vs BIM遺伝子多型あり P = 0.427

P = 0.427				
無作為化後経過日数	BIM遺伝子多型なし		BIM遺伝子多型あり	
	リスク集団	生存率(%)	リスク集団	生存率(%)
0	25	100.0	2	100.0
365	19	76.0	1	50.0
730	12	48.0	1	50.0
1095	7	34.9	0	0.0
1460	4	19.9	0	0.0
中央値	688日		538日	

days	BIM 遺伝子多型なし(N=25)	
0		100
30		100
30		96

206	96	1315	19.94805195
206	92	1474	19.94805195
210	92	1555	19.94805195
210	88	1584	19.94805195
272	88	1584	9.974025974
272	84	1596	9.974025974
301	84		
301	80	days	BIM 遺伝子多型あり(N=2)
322	80	0	100
322	76	69	100
383	76	69	50
383	72	1007	50
393	72	1007	0
393	68		
517	68		
517	64		
635	64		
635	60		
675	60		
675	56		
z684	56		
684	52		
688	52		
688	48		
748	48		
754	48		
754	43.63636364		
762	43.63636364		
762	39.27272727		
928	39.27272727		
928	34.90909091		
1078	34.90909091		
1207	34.90909091		
1207	29.92207792		
1264	29.92207792		
1264	24.93506494		
1315	24.93506494		

上記のように、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) :

本施設は、本前向き研究に参加するため、全施設の意見を集約して作成したプロトコール作成および患者説明同意文書を用い、埼玉医科大学倫理委員会に倫理審査を依頼した。現在、倫理委員会にて審査中であり、2014 年 4 月または 5 月に承認される見込みである。

D. 考察

本研究は、既存の NEJ002 の残余検体を用いて、BIM 多型と EGFR 阻害薬の反応性の関連を調べようとしたものだが、解析症例数が少なく明確な結論は得られなかった。

NEJ002 は 230 例ほどをゲフィチニブ投与群と化学療法群に割り付けて行われた。これを考えると、もともとゲフィチニブ投与群は 110 例余りしかない。日本人の BIM 多型の保有率が 10%程度であることを考えると、比較ができるほどの症例数がないことは当初からある程度予想できたはずで、それを気づかなかったことが今回の大きな原因である。さらに、症例検体が保存してあった症例数が思いのほか少なく、これが原因でさらに解析が難しくなった。研究当初の見込みが甘かったことが、今回の反省点であ

る。

E. 結論

BIM 多型の有無と、EGFR 阻害薬の反応性とを明確に検証するためには、既存のサンプルではなく、本研究班が計画しているような前向き研究によって収集したサンプルが必要である。本研究班の研究の意味する所は大きいと考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Daito H, Suzuki M, Shiihara J, Kilgore PE, Ohtomo H, Morimoto K, Ishida M, Kamigaki T, Oshitani H, Hashizume M, Endo W, Hagiwara K, Ariyoshi K, Okinaga S. Impact of the Tohoku earthquake and tsunami on pneumonia hospitalisations and mortality among adults in northern Miyagi, Japan: a multicentre observational study. **Thorax**, 2013; 68: 544-50.
 - 2) Hagiwara K, Kobayashi K. Importance of the cytological samples for the epidermal growth factor receptor gene mutation test for non-small cell lung cancer. **Cancer Sci**, 2013;104:291-7.
 - 3) Hirama T, Minezaki S, Yamaguchi T, Kishi E, Kodama K, Egashira H, Kobayashi K, Nagata M, Ishii T, Nemoto M, Tanaka M, Fukunaga K, Kanazawa M, Hagiwara K. HIRA-TAN: A real-time PCR-based system for the rapid identification of causative agents in pneumonia. **Respir Med**, 2013; 108: 395-404.
 - 4) Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin- paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). **Ann Oncol**, 2013;24:54-9.
 - 5) Kabata H, Satoh T, Kataoka M, Tamura Y, Ono T, Yamamoto M, Huqun, Hagiwara K, Fukuda K, Betsuyaku T, Asano K. Bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations, clinical phenotypes and outcomes of Japanese patients with sporadic or familial pulmonary hypertension. **Respirology**, 2013; 18:1076-82.
 - 6) Kawashima A, Suzuki T, Nishihara F, Kobayashi T, Takaku Y, Nakagome K, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Effect of formoterol on eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8-stimulated neutrophils. **Int Arch Allergy Immunol**, 2013;161 Suppl 2:10-5.
 - 7) Kobayashi K, Hagiwara K. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and personalized therapy in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC). **Target Oncol**, 2013;8:27-33.
 - 8) Miyanaga A, Shimizu K, Noro R, Seike M, Kitamura K, Kosaihiara S, Minegishi Y, Shukuya T, Yoshimura A, Kawamoto M, Tsuchiya S, Hagiwara K, Soda M, Takeuchi K, Yamamoto N, Mano H, Ishikawa Y, Gemma A. Activity of EGFR-tyrosine kinase and ALK inhibitors for EML4-ALK-rearranged non-small-cell lung cancer harbored coexisting EGFR mutation. **BMC Cancer**, 2013;13:262.
 - 9) Takaku Y, Soma T, Nishihara F, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. **Int Arch Allergy Immunol**, 2013;161 Suppl 2:107-17.
 - 10) Usui Y, Kaga A, Sakai F, Shiono A, Komiyama K, Hagiwara K, Kanazawa M. A cohort study of mortality predictors in patients with acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia. **BMJ Open**, 2013;3(7) pii: e002971.
 - 11) Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, Isobe H, Harada M, Ishii Y, Gemma A, Hagiwara K, Kobayashi K. Effectiveness of Gefitinib against Non-Small-Cell Lung Cancer with the Uncommon EGFR Mutations G719X and L861Q. **J Thorac Oncol**, 2014;9:189-94.
- ##### 2. 学会発表
- 1) 嶺崎祥平, 平間崇, 仲村秀俊, 永田真, 萩原弘一, 金澤實. 喀痰の半定量的 PCR 法による COPD 増悪時の起因菌診断. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会. 2013.04. 東京.
 - 2) 小林威仁, 西原冬実, 高久洋太郎, 内田義孝, 杣知行, 中込一之, 萩原弘一, 金澤實, 中元秀友, 池淵研二, 永田真. 内因性 danger signal による好酸球の活性化誘導能の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会. 2013.04. 東京.
 - 3) 西原冬実, 小林威仁, 高久洋太郎, 中込一之, 杣知行, 萩原弘一, 金澤實, 永田 真. Endotoxin 活性

- 化好中球による好酸球基底膜通過反応に関与する因子の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会. 2013.04. 東京.
- 4) 内田義孝, 杣知行, 高久洋太郎, 増本愛, 西原冬実, 小林威仁, 萩原弘一, 金澤實, 永田真. 気管支喘息患者における呼気凝縮液中 Cysteinyl Leukotriens および Thromboxane B2 濃度の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会. 2013.04. 東京.
- 5) 立花暉夫, 上甲剛, 萩原弘一, 中島重徳, 石田直, 泉信有, 蝶名林直彦, 立花功, 細川洋平. 日本の肺胞微石症, 剖検例の臨床的検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会. 2013.04. 東京.
- 6) 増本 愛, 小宮山謙一郎, 中込一之, 内田義孝, 西原冬実, 小林威仁, 杣知行, 萩原弘一, 金澤實, 永田真. 気管支喘息患者における迅速特異的 IgE 抗体測定システムの臨床的意義. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会. 2013.04. 東京.
- 7) 高久洋太郎, 杣知行, 西原冬実, 中込一之, 小林威仁, 萩原弘一, 金澤實, 永田 真. オマリズマブによる喘息気道の抗炎症作用と各種サイトカイン産生能の変化の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会. 2013.04. 東京.
- 8) 小林威仁, 西原冬実, 内田義孝, 中込一之, 杣知行, 高久洋太郎, 萩原弘一, 金澤實, 永田真. 急性好酸球性肺炎における気管支肺胞洗浄液中の尿酸レベルの検討. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013.05. 横浜.
- 9) 増本愛, 杣知行, 内田義孝, 西原冬実, 小林威仁, 萩原弘一, 金澤實, 永田真. 血中特異的 IgE 迅速測定システム オリトン IgE「ケミファ」による病因アレルゲン検出の検討. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013.05. 横浜.
- 10) 萩原弘一. 肺癌診療に必要な遺伝子の知識. 第 32 回日本画像医学会. 2013.02. 東京
- 11) 萩原弘一. 呼吸器疾患における Genetics and Genomics. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会. 2013.04. 東京.
- 12) 萩原弘一. 肺癌標的遺伝子異常の診断法. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会. 2013.04. 東京.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当なし。
 3. その他
該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

分担研究報告書

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）

研究分担者 長谷川好規 名古屋大学大学院医学系研究科・教授
近藤 征史 名古屋大学大学院医学系研究科・准教授
安藤 昌彦 名古屋大学大学院医学系研究科・准教授
長谷 哲成 名古屋大学大学院医学系研究科・助教

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し、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によりゲフィチニブ+ボリノスタット併用療法の安全性を検証することを目指した。本年度は、多施設共同前向き試験「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」の医師主導治験プロトコルを作成し、名古屋大学医学部附属病院のIRBへの申請を実施した。同時に、医師主導治験への組み入れ候補を見つけると同時にBIM多型の特徴を調べるための疫学研究の構築を開始した。

A. 研究目的

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がん (NSCLC) を対象に、殺細胞性抗がん剤及び EGFR-TKI 治療歴を有し、EGFR-TKI 治療中に増悪した患者に対する治療として、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。また、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。

B. 研究方法

ボリノスタット+ゲフィチニブ併用療法の安全性の検討は、医師主導の第Ⅰ相多施設共同非盲検非対照試験とする。毒性の評価は、用量漸増（3+3法）を用いる。また、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、あるいは今後受ける予定である EGFR 遺伝子変異陽性肺がん患者に対して、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。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を収集し、病理学的特徴を検討する。

C. 研究結果

名古屋大学先端医療・臨床研究推進センターな

らびに、中部先端医療円環コンソーシアムのプロジェクトとして本研究課題を提案し、採択された。その結果、プロジェクトマネージャーの設置、手順書、プロトコル、症例報告書の作成、データマネジメント業務、報告書作成業務、モニタリング業務などの治験推進体制を構築した。BIM 多型の特徴を調べるための疫学研究については、中日本呼吸器臨床研究機構に提案し、症例集積の構築を開始した。

D. 考察

医師主導の第Ⅰ相多施設共同非盲検非対照試験については、名古屋大学 IRB にプロトコルを申請しており、審査が予定されている。また、疫学研究においても倫理委員会にプロトコルを申請し、審査が進行している。本研究により、BIM 遺伝子多型の分子標的薬の有効性に関する重要な情報が得られることが推測される。

E. 結論

「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」の医師主導治験プロトコルを作成し、名古屋大学医学部附属病院のIRBへの申請を実施した。同時に、BIM多型の特徴を調べるための疫学研究体制の構築を実施した。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, Goto Y, Fukui Y, Iwaki M, Okumura J, Yamaguchi I, Yagi T, Tanikawa Y, Sugino Y, Shindoh J, Ogasawara T, Nomura F, Saka H, Yamamoto M, Taniguchi H, Suzuki R, Saito H, Kawamura T, Hasegawa Y. Risk Factors for Drug-Resistant Pathogens in Community-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188:985-95.
2. Okachi S, Imai N, Imaizumi K, Hase T, Shindo Y, Sakamoto K, Aso H, Wakahara K, Hashimoto I, Ito S, Hashimoto N, Sato M, Kondo M, Hasegawa Y. Endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration in older people. *Geriatr Gerontol Int*, 2013, 13:986-92.
3. 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.
4. Yoshida K, Sato M, Hase T, Elshazley M, Yamashita R, Usami N, Taniguchi T, Yokoi K, Nakamura S, Kondo M, Girard L, Minna JD, Hasegawa Y. TIMELESS is overexpressed in lung cancer and its expression correlates with poor patient survival. *Cancer Sci*, 2013, 104:171-7.
5. Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, Kondo M, Hasegawa Y. Efficacy of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2013, 85:326-31.
6. Oguri T, Mitsuma A, Inada-Inoue M, Morita S, Shibata T, Shimokata T, Sugishita M, Nakayama G, Uehara K, Hasegawa Y, Ando Y. Genetic polymorphisms associated with oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in Japanese patients with colorectal cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2013, 51:475-81.
7. Aoyama D, Hashimoto N, Sakamoto K, Kohnoh T, Kusunose M, Kimura M, Ogata R, Imaizumi K, Kawabe T, Hasegawa Y. Involvement of TGFβ-induced phosphorylation of the PTEN C-terminus on TGFβ-induced acquisition of malignant phenotypes in lung cancer cells. *PLoS One*, 2013;8:e81133.
8. Fukatsu A, Ishiguro F, Tanaka I, Kudo T,

Nakagawa K, Shinjo K, Kondo Y, Fujii M, Hasegawa Y, Tomizawa K, Mitsudomi T, Osada H, Hata Y, Sekido Y. RASSF3 downregulation increases malignant phenotypes of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014 Jan;83(1):23-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

**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）**

研究分担者 高橋 利明 所属 静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科

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 (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) のプロトコールおよび患者説明文書を作成し、静岡県立静岡がんセンターにおける臨床研究倫理審査委員会での審査を申請し承認を待つ段階である。また多施設共同臨床第 I 相試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（2万×12.5%：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前向き研究 (PEOPLE-J) : 新たにEGFR-TKI治療を受けるEGFR変異肺癌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。当施設からは100例程度の症例の登録を予定している。

2. BIM 遺伝子多型を有しEGFR-TKI耐性を示すEGFR変異肺癌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) : BIM遺伝子多型陽性のEGFR変異肺癌で、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。

(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、あらかじめ施設長の承認、届出、確認等を研究開始前に手続きする。

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前向き研究 (PEOPLE-J) :

H25 年度は研究分担者として、研究計画書および患者説明・同意文書の作成を研究代表者及び他の研究分担者と共に行った。また、確定した試験計画について当施設での臨床研究倫理審査委員会での審査を申請し承認を待つ段階である

2. 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 Gefitinib + Borizostat 併用の多施設共同臨床第 I 相試験 (VICTORY-J) :

H25 年度は、研究分担者として、研究計画書および患者説明・同意文書の作成を研究代表者及び他の研究分担者と共に行った。施設内での研究体制を整備し、臨床研究倫理審査委員会への審査の申請準備を行った。

D. 考察

H26 年度には PEOPLE-J への検体の提供を開始し、BIM 遺伝子多型陽性の EGFR 変異肺がん症例の臨床的特徴を明らかにすると共に、VICTORY-J 試験の臨床研究倫理審査委員会での承認を得て症例登録を開始する予定である。

E. 結論

H26 年度には、PEOPLE-J の結果より BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がんの臨床的特徴が明らかになると思われる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Wakuda K, Kenmotsu H, Serizawa M, Koh Y,

Isaka M, Takahashi S, Ono A, Taira T, Naito T, Murakami H, Mori K, Endo M, Nakajima T, Ohde Y, Takahashi T, Yamamoto N. Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort. **Lung Cancer**, 2014 in press.

2) Kaira K, Yamamoto N, Kenmotsu H, Murakami H, Ono A, Naito T, Endo M, Takahashi T. Prognostic impact of (18)F-FDG uptake on PET in non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence following platinum-based chemotherapy. **Respir Investig**, 2014 ;52:121-8.

3) Shukuya T, Takahashi T, Imai H, Tokito T, Ono A, Akamatsu H, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Endo M, Yamamoto N. Comparison of cisplatin plus pemetrexed and cisplatin plus gemcitabine for the treatment of malignant pleural mesothelioma in Japanese patients. **Respir Investig**, 2014 ;52:101-6.

4) Akamatsu H, Mori K, Naito T, Imai H, Ono A, Shukuya T, Taira T, Kenmotsu H, Murakami H, Endo M, Harada H, Takahashi T, Yamamoto N. Progression-free survival at 2 years is a reliable surrogate marker for the 5-year survival rate in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. **BMC Cancer**, 2014 ;14:18

5) Imai H, Takahashi T, Mori K, Ono A, Akamatsu H, Shukuya T, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Endo M, Nakajima T, Yamamoto N. Individual-level data on the relationships of progression-free survival, post-progression survival, and tumor response with overall survival in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. **Neoplasma**, 2014; 61:233-40.

6) Kaira K, Serizawa M, Koh Y, Takahashi T, Yamaguchi A, Hanaoka H, Oriuchi N, Endo M, Ohde Y, Nakajima T, Yamamoto N. Biological significance of 18F-FDG uptake on PET in patients with non-small-cell lung cancer. **Lung Cancer**, 2014 ;83 : 197-204.

7) Misumi Y, Nishio M, Takahashi T, Ohyanagi F, Horiike A, Murakami H, Kenmotsu H, Yamamoto N, Ishii M, Shimokawa T, Hida N, Okamoto H. A feasibility study of carboplatin plus irinotecan treatment for elderly patients with extensive disease small-cell lung cancer. **Jpn J Clin Oncol**, 2014 ;44:116-21.

8) Kaira K, Yamamoto N, Endo M, Kenmotsu H, Naito T, Ono A, Murakami H, Ohde Y, Nakajima

- T, Takahashi T. ^{18}F -FDG uptake on PET is a predictive marker of thymidylate synthase expression in patients with thoracic neoplasms. **Oncol Rep**, 2014 ;31:209-15.
- 9) Kimura M, Murakami H, Naito T, Kenmotsu H, Taira T, Akamatsu H, Ono A, Imai H, Takahashi T, Endo M, Nakajima T, Ohde Y, Yamamoto N. Outcome of platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer patients with pleural dissemination detected during surgery. **Mol Clin Oncol**, 2013 ;1:949-952.
 - 10) Imai H, Shukuya T, Yoshino R, Muraki K, Mori K, Ono A, Akamatsu H, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Tomizawa Y, Takahashi T, Takahashi K, Saito R, Yamamoto N. Efficacy and safety of platinum combination chemotherapy re-challenge for relapsed patients with non-small-cell lung cancer after postoperative adjuvant chemotherapy of cisplatin plus vinorelbine. **Chemotherapy**, 2013;59:307-13.
 - 11) Imai H, Takahashi T, Taira T, Kimura M, Nakamura Y, Kenmotsu H, Naito T, Watanabe R, Murakami H, Ohde Y, Endo M, Nakajima T, Yamamoto N. Papillary squamous cell carcinoma of the trachea associated with human papillomavirus-18 infection. **Intern Med**, 2013; 52: 2785-8.
 - 12) Serizawa M, Takahashi T, Yamamoto N, Koh Y. Genomic aberrations associated with erlotinib resistance in non-small cell lung cancer cells. **Anticancer Res**, 2013; 33:5223-33.
 - 13) Kaira K, Murakami H, Endo M, Ohde Y, Naito T, Kondo H, Nakajima T, Yamamoto N, Takahashi T. Biological correlation of ^{18}F -FDG uptake on PET in pulmonary neuroendocrine tumors. **Anticancer Res**, 2013; 33:4219-28.
 - 14) Okamoto W, Yoshino T, Takahashi T, Okamoto I, Ueda S, Tsuya A, Boku N, Nishio K, Fukuoka M, Yamamoto N, Nakagawa K. A phase I, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of nimotuzumab in Japanese patients with advanced solid tumors. **Cancer Chemother Pharmacol**, 2013; 72:1063-71. 2013
 - 15) Imai H, Shukuya T, Takahashi T, Fujiwara S, Mori K, Ono A, Akamatsu H, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Kaira K, Murakami H, Harada H, Endo M, Nakajima T, Yamamoto N. Comparison of the time-to-response between radiotherapy and epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation. **Anticancer Res**, 2013; 33:3279-84.
 - 16) Ono A, Takahashi T, Mori K, Akamatsu H, Shukuya T, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Nakajima T, Endo M, Yamamoto N. Prognostic impact of serum CYFRA 21-1 in patients with advanced lung adenocarcinoma: a retrospective study. **BMC Cancer**, 2013; 13:354.
 - 17) Ono A, Takahashi T, Oishi T, Sugino T, Akamatsu H, Shukuya T, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Nakajima T, Endo M, Yamamoto N. Acute lung injury with alveolar hemorrhage as adverse drug reaction related to crizotinib. **J Clin Oncol**, 2013; 31: e417-9.
 - 18) Hosokawa M, Kenmotsu H, Koh Y, Yoshino T, Yoshikawa T, Naito T, Takahashi T, Murakami H, Nakamura Y, Tsuya A, Shukuya T, Ono A, Akamatsu H, Watanabe R, Ono S, Mori K, Kanbara H, Yamaguchi K, Tanaka T, Matsunaga T, Yamamoto N : Size-based isolation of circulating tumor cells in lung cancer patients using a microcavity array system. **PLoS ONE**, 2013; 8:e67466.
 - 19) Hosokawa M, Yoshikawa T, Negishi R, Yoshino T, Koh Y, Kenmotsu H, Naito T, Takahashi T, Yamamoto N, Kikuhara Y, Kanbara H, Tanaka T, Yamaguchi K, Matsunaga T. Microcavity array system for size-based enrichment of circulating tumor cells from the blood of patients with small-cell lung cancer. **Anal Chem**, 2013; 85: 5692-8.
 - 20) Harada H, Nishio M, Murakami H, Ohyanagi F, Kozuka T, Ishikura S, Naito T, Kaira K, Takahashi T, Horiike A, Nishimura T, Yamamoto N. Dose-escalation study of three-dimensional conformal thoracic radiotherapy with concurrent S-1 and cisplatin for inoperable stage III non-small-cell lung cancer. **Clin Lung Cancer**, 2013; 14:440-5.
 - 21) Tokito T, Shukuya T, Akamatsu H, Taira T, Ono A, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Takahashi T, Endo M, Yamamoto N. Efficacy of bevacizumab-containing chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer with bone metastases. **Cancer Chemother Pharmacol**, 2013; 71:1493-8.
 - 22) Serizawa M, Takahashi T, Yamamoto N, Koh Y. Combined treatment with erlotinib and a transforming growth factor- β type I receptor

inhibitor effectively suppresses the enhanced motility of erlotinib-resistant non-small-cell lung cancer cells. **J Thorac Oncol**, 2013; 8:259-69.

- 23) Wakuda K, Kenmotsu H, Naito T, Akamatsu H, Ono A, Shukuya T, Nakamura Y, Tsuya A, Murakami H, Takahashi T, Endo M, Nakajima T, Yamamoto N. Efficacy of rechallenge chemotherapy in patients with sensitive relapsed small cell lung cancer. **Am J Clin Oncol**, 2013 Feb 5. [Epub ahead of print]
- 24) Shukuya T, Takahashi T, Harada H, Ono A, Akamatsu H, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Endo M, Takahashi K, Yamamoto N. Chemoradiotherapy for limited-disease small-cell lung cancer in elderly patients aged 75 years or older. **Jpn J Clin Oncol**, 2013; 43:176-83. 2013
- 25) Kaira K, Takahashi T, Murakami H, Shukuya T, Kenmotsu H, Ono A, Naito T, Tsuya A, Nakamura Y, Endo M, Kondo H, Nakajima T, Yamamoto N. The role of β III-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated by taxane-based chemotherapy. **Int J Clin Oncol**, 2013; 18:371-9.

2. 学会発表

- 1) IASLC 15th World Conference on Lung Cancer. Takahashi T, et al. Dose adjustment of single agent amrubicin in lung cancer patients with impaired hepatic function. 2013 年 10 月 Sydney, Australia

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

**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）**

研究分担者 井上 彰 所属 東北大学病院 臨床研究推進センター

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た。代表施設である金沢大学での倫理委員会承認を受けて、現在は東北大学病院における倫理委員会申請を準備中である。また、本試験における名古屋大学と東北大学による共同モニタリング体制も整備が進んでいる。

A. 研究目的

本研究の目的は、BIM遺伝子多型に起因したEGFR-TKI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変異肺がん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。

(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。

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) :

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。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。今年度末までに全参加施設における倫理審査を完了する予定である。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。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。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。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。

D. 考察

本研究の対象となる EGFR 遺伝子変異陽性かつ BIM 遺伝子多型陽性の肺がん患者は年間 2000-3000 例と推察され、決して少ない数ではない。それらに対して従来治療を凌駕する可能性のある本研究課題の併用療法の安全性を検討し、その先の臨床試験に向けた基盤を作ることは極めて有意義である。

E. 結論

本研究は未だ結論に至っていない。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, Maemondo M, Inoue A, et al. Effectiveness of Gefitinib against Non-Small-Cell Lung Cancer with the Uncommon EGFR Mutations G719X and L861Q. **J Thorac Oncol**, 2014; 9: 189-94.
- 2) Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al. LUX-Lung 4: A Phase II Trial of Afatinib in Patients with Advanced, Non-Small Cell Lung Cancer who Progressed on Prior Treatment with Erlotinib, Gefitinib, or Both. **J Clin Oncol**, 2013; 31: 3335-41.
- 3) Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. Efficacy and safety of the selective ALK inhibitor CH5424802/RO5424802 in patients with ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer: a phase I/II study (AF-001JP study). **Lancet Oncol**, 2013; 14: 590-8.

- 4) Sugawara S, Maemondo M, Tachihara M, Inoue A, et al. Randomized phase II trial of uracil/tegafur and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin with concurrent thoracic radiotherapy for locally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: NJLCG 0601. **Lung Cancer**, 2013; 81: 91-6.
- 5) Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, Tan EH, Ho JC, Chu da T, Zaatar A, Osorio Sanchez JA, Vu VV, Au JS, Inoue A, et al. Impact of epidermal growth factor receptor inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. **J Natl Cancer Inst**, 2013; 105: 595-605.
- 6) Akamatsu H, Inoue A, Mitsudomi T, et al. Interstitial lung disease associated with gefitinib in Japanese patients with EGFR mutated non-small cell lung cancer: Combined analysis of two phase III trials (NEJ 002 and WJTOG 3405). **Jpn J Clin Oncol**, 2013; 43: 664-8.
- 7) Yanagisawa S, Inoue A, Koarai A, et al. Successful crizotinib retreatment after crizotinib-induced interstitial lung disease. **J Thoracic Oncol**, 2013; 8: e73-4.

2. 学会発表

- 1) Inoue A, et al. Individualized dose adjustments facilitate continuous treatment with afatinib, allowing patients (pts) with advanced NSCLC previously treated with chemotherapy and erlotinib or gefitinib to maintain clinical benefit. **ESMO 2013**, Amsterdam, abst 3478.
2. Inoue A, et al. Phase II study of S-1 plus irinotecan for EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) resistant to both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKI: NJLCG0804. **WCLC 2013**, Sydney. abst 1373.
3. Inoue A, et al. One-year follow-up of a Phase I/II study of a highly selective ALK inhibitor CH5424802/RO5424802 in ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **WCLC 2013**, Sydney. abst 2591.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

**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（H25-創薬一般-005）**

研究分担者 西岡 安彦 所属 徳島大学病院 呼吸器・膠原病内科

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＋ポ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、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会、徳島大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究に係る倫理審査での審査を申請し、承認を待つ段階である。

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（2万×12.5%：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ポリノスタットを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＋ポ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前向き研究 (PEOPLE-J)：新たにEGFR-TKI治療を受けるEGFR変異肺癌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。当施設からは10例程度の症例登録を予定している。

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前向き研究 (PEOPLE-J)：

H25年度は研究分担者として、研究計画書および患者説明・同意文書の作成を研究代表者および他の研究分担者と共に行った。また、確定した試験計画について徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会、徳島大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究に係る倫理審査での審査を申請し、承認を待つ段階である。

D. 考察

H26年度にはPEOPLE-Jへの検体の提供を開始し

、BIM 遺伝子多型陽性の EGFR 変異肺がん症例の臨床的特徴を明らかにする予定である。

E. 結論

H26 年度には、PEOPLE-J の結果より BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がんの臨床的特徴が明らかになると思われる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato S, Hanibuchi M, Kuramoto T, Yamamori N, Goto H, Ogawa H, Mitsuhashi A, Van TT, Kakiuchi S, Akiyama S, Nishioka Y, Sone S. Macrophage stimulating protein promotes liver metastases of small cell lung cancer cells by affecting the organ microenvironment. **Clin Exp Metastasis**, 2013; 30: 333-44.
- 2) Mitsuhashi A, Goto H, Kuramoto T, Tabata S, Yukishige S, Abe S, Hanibuchi M, Kakiuchi S, Saijo A, Aono Y, Uehara H, Yano S, Ledford JG, Sone S, Nishioka Y. Surfactant protein A suppresses lung cancer progression by regulating the polarization of tumor-associated macrophages. **Am J Pathol**, 2013; 182: 1843-53.
- 3) Yamada T, Takeuchi S, Fujita N, Nakamura A, Wang W, Li Q, Oda M, Mitsudomi T, Yatabe Y, Sekido Y, Yoshida J, Higashiyama M, Noguchi M, Uehara H, Nishioka Y, Sone S, Yano S. Akt kinase-interacting protein1, a novel therapeutic target for lung cancer with EGFR-activating and gatekeeper mutations. **Oncogene**, 2013; 32: 4427-35.
- 4) Abe S, Morita Y, Kaneko MK, Hanibuchi M, Tsujimoto Y, Goto H, Kakiuchi S, Aono Y, Huang J, Sato S, Kishuku M, Taniguchi Y, Azuma M, Kawazoe K, Sekido Y, Yano S, Akiyama S, Sone S, Minakuchi K, Kato Y, Nishioka Y. A novel targeting therapy of malignant mesothelioma using anti-podoplanin antibody. **J Immunol**, 2013; 190: 6239-49.
- 5) Huang J, Tabata S, Kakiuchi S, Van TT, Goto H, Hanibuchi M, Nishioka Y. Identification of pregnancy-associated plasma protein A as a migration-promoting gene in malignant pleural mesothelioma cells: a potential therapeutic target. **Oncotarget**, 2013; 4: 1172-84.
- 1) Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference: Breakthroughs in Basic and Translational Cancer Research. Yukishige S, Nishioka Y, et al. Surfactant protein A suppresses lung cancer progression by regulating tumor-associated macrophage polarization. 2013 年2月, Maui, HI
- 2) Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference: Breakthroughs in Basic and Translational Cancer Research. Mitsuhashi A, Nishioka Y, et al. Acquired resistance to anti-VEGF therapy via angiogenic switch in orthotopically implanted human malignant pleural mesothelioma in SCID mice. 2013年2月, Maui, HI.
- 3) AACR Annual Meeting 2013. Huang J, Nishioka Y, et al. Therapeutic efficacy of RNA interference targeting focal adhesion kinase against orthotropic xenograft of human malignant pleural mesothelioma in SCID mice. 2013 年 4 月 , Washington DC.
- 4) ATS 2013 Conference. Goto H, Nishioka Y, et al. Surfactant protein A suppresses lung cancer progression by regulating tumor-associated macrophage polarization. 2013 年 5 月 , Philadelphia, PA.
- 5) 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Goto H, Nishioka Y, et al. Phase II study of S-1 with patient-reported outcome evaluation in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. 2013 年 11 月 , Yokohama, Japan.
- 6) 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Hanibuchi M, Nishioka Y, et al. Therapeutic efficacy of endothelin receptor blockade on experimental brain metastases of human non-small cell lung cancer. 2013年11月, Yokohama, Japan.
- 7) 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Mitsuhashi A, Nishioka Y, et al. Surfactant protein A suppresses progression of human lung adenocarcinoma in nude mice via modulating host immune response. 2013年11月, Yokohama, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

2. 学会発表

3.その他
該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
分担研究報告書

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）

研究分担者 片上 信之 所属 先端医療センター 総合腫瘍科

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、先端医療センター研究推進委員会での審査を申請し、承認を受けた段階である。

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（2万×12.5%：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。

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前向き研究（PEOPLE-J）：新たにEGFR-TKI治療を受けるEGFR変異肺癌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。当施設からは10例程度の症例登録を予定している。

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前向き研究（PEOPLE-J）：

H25年度は研究分担者として、研究計画書および患者説明・同意文書の作成を研究代表者および他の研究分担者と共に行った。また、確定した試験計画について先端医療センター研究推進委員会での審査を申請し、承認を受けた段階である。

D. 考察

H26 年度には PEOPLE-J への検体の提供を開始し、BIM 遺伝子多型陽性の EGFR 変異肺がん症例の臨床的特徴を明らかにする予定である。

E. 結論

H26 年度には、PEOPLE-J の結果より BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がんの臨床的特徴が明らかになるとと思われる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, Ichinose Y, Kobayashi K, Takeda K, Kiura K, Nishio K, Seki Y, Ebisawa R, Shahidi M, Yamamoto N. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. **J Clin Oncol**, 2013; 31:3335-41.
- 2) Tanioka M, Kitao A, Matsumoto K, Shibata N, Yamaguchi S, Fujiwara K, Minami H, Katakami N, Morita S, Negoro S. A randomised, placebo-controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy. **Br J Cancer**, 2013; 109:859-65.
- 3) Goto K, Nishio M, Yamamoto N, Chikamori K, Hida T, Maemondo M, Katakami N, Kozuki T, Yoshioka H, Seto T, Fukuyama T, Tamura T. A prospective, phase II, open-label study (JO22903) of first-line erlotinib in Japanese patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Lung Cancer**, 2013; 82:109-14.
- 4) Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Takeshita J, Tanaka K, Nanjo S, Fujita S, Kaji R, Imai Y, Monden K, Matsumoto T, Nagata K, Otsuka K, Tachikawa R, Tomii K, Kunimasa K, Iwasaku M, Nishiyama A, Ishida T, Nishimura Y. Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: Comparison between T790M mutation-positive and mutation-negative populations. **Cancer**, 2013 Sep 16. [Epub ahead of print]
- 5) Hattori Y, Satouchi M, Katakami N, Fujita S, Kaji R, Hata A, Urata Y, Shimada T, Uchida J, Tomii K, Morita S, Negoro S. A phase II study of pemetrexed in patients with previously heavily treated non-squamous non-small cell lung cancer (HANSHIN Oncology Group 001). **Cancer Chemother Pharmacol**, 2013 Oct 20. [Epub ahead of print]
- 6) Hattori Y, Iwasaku M, Satouchi M, Nishiyama A, Korogi Y, Otsuka K, Fujita S, Katakami N, Mori M, Nishino K, Morita S, Negoro S. A phase II study of Pemetrexed in Chemotherapy-naïve Elderly Patients Aged ≥ 75 years with Advanced Non-squamous Non-small-cell Lung Cancer (HANSHIN Oncology Group 003). **Jpn J Clin Oncol**, 2013 Oct 29. [Epub ahead of print]
- 7) Tanaka K, Hata A, Kaji R, Fujita S, Otoshi T, Fujimoto D, Kawamura T, Tamai K, Takeshita J, Matsumoto T, Monden K, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Tachikawa R, Otsuka K, Tomii K, Katakami N. Cytokeratin 19 fragment predicts the efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation. **J Thorac Oncol**, 2013; 8:892-8.
- 8) Kogure Y, Ando M, Saka H, Chiba Y, Yamamoto N, Asami K, Hirashima T, Seto T, Nagase S, Otsuka K, Yanagihara K, Takeda K, Okamoto I, Aoki T, Takayama K, Yamasaki M, Kudoh S, Katakami N, Miyazaki M, Nakagawa K. Histology and smoking status predict survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer. Results of West Japan Oncology Group (WJOG) Study 3906L. **J Thorac Oncol**, 2013; 8:753-8.
- 9) Tamai K, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Tachikawa R, Otsuka K, Katakami N, Tomii K. Crizotinib administered via nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy tubes for the successful treatment of ALK-rearranged lung cancer in a patient with poor performance status. **Respir Investig**, 2013; 51:46-8.
- 10) Kitamura J, Takahashi Y, Neri S, Tomii K, Katakami N. Lung squamous cell carcinoma in a young female never smoker: A case report. **Ann Thorac Cardiovasc Surg**, 2013 Apr 5. [Epub ahead of print]
- 11) Atagi S, Katakami N, Yoshioka H, Fukuoka M, Kudoh S, Ogiwara A, Imai M, Ueda M, Matsui S. Nested case control study of proteomic biomarkers for interstitial lung disease in Japanese patients with non-small-cell lung cancer treated with erlotinib: A multicenter phase IV study (JO21661). **Clin Lung Cancer**, 2013; 14:407-17.
- 12) Hata A, Fujita S, Kaji R, Nanjo S, Katakami N. Dose reduction or intermittent administration of erlotinib: which is better for patients suffering from intolerable toxicities? **Intern Med**, 2013; 52:599-603.
- 13) Fujimoto D, Tomii K, Otoshi T, Kawamura T, Tamai K, Takeshita J, Tanaka K, Matsumoto T, Monden K, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Hata A, Tachikawa R, Otsuka K, Hamakawa H, Katakami N, Takahashi Y, Imai Y. Preexisting interstitial lung disease is inversely correlated to tumor epidermal growth factor receptor mutation in patients with lung adenocarcinoma. **Lung Cancer**, 2013 Feb 15.
- 14) Hata A, Katakami N, Kaji R, Fujita S, Imai Y. Does