

**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 + 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（2万×12.5%：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 + ポ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

んで、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)+ポリノスタット(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：ポ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

ロトコー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+ポ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、プロトコー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：一般名ポリノスタット)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：

ポリノスタットによるEGFR-TKI耐性解除の機序は、ポ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*の実験系においてポ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

ポリノスタットによるEGFR-TKI耐性解除の機序については、ポ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においてポ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+ポ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。