

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野））
総括研究報告書

進行非小細胞肺癌を対象としたエルロチニブとYM155の分子標的治療薬併用第I相試験

研究代表者 中川 和彦
近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 教授

研究要旨 進行非小細胞肺癌患者を対象に、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)エルロチニブに併用するサバイビン阻害薬YM155の推奨投与量の設定、及び用量制限毒性（DLT）を明らかにし、推奨投与量における安全性と抗腫瘍効果および効果に関わるバイオマーカーを探索する

岡本 勇 （九州大学ARO次世代医療センター）
倉田 宝保 （関西医科大学内科学第一講座）
鶴谷 純司 （近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 講師）
清水 俊雄 （近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 講師）
金田 裕靖 （近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 講師）
田中 薫 （近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 助教）
岡本 邦男 （近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 助教）
西尾 和人 （近畿大学医学部ゲノム生物学教室 教授）
坂井 和子 （近畿大学医学部ゲノム生物学教室 助教）
千葉 康敬 （近畿大学医学部臨床研究管理センター 講師）

A. 研究目的

EGFR陽性進行非小細胞肺癌患者を対象に、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)エルロチニブに併用するサバイビン阻害薬YM155の推奨投与量の設定、及び用量制限毒性（DLT）を明らかにし、推奨投与量における安全性と抗腫瘍効果および効果に関わるバイオマーカーを探索する。

B. 研究方法

[研究計画・方法]

分子標的治療薬併用第 相臨床試験(医師主導治験)として、EGFR陽性進行非小細胞肺癌に対する化学療法を受ける患者を対象にエルロチニブとサバイビン阻害薬YM155併用投与の両薬剤推奨投与量の設定、用量制限毒性（DLT）および最大耐用量（MTD）を明らかにし、両分子標的治療薬の推奨投与量における安全性と抗腫瘍効果について検討する。

[対象症例]

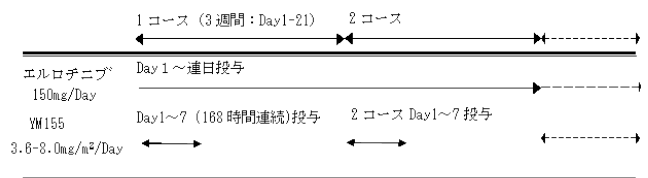
EGFR陽性進行非小細胞肺癌に対する化学療法を受ける患者、20歳以上、ECOG Performance Status (PS) 0-2、主要臓器機能が保持された症例。患者本人の自由意思による文書同意を必須とする。

【Primary endpoint】

エルロチニブとYM155併用投与の安全性プロファイル（有害事象）、用量制限毒性（DLT：dose limiting toxicity）、最大耐用量（MTD：maximum tolerated dose）および推奨投与量の決定。

【Secondary endpoint】

推奨投与量における安全性と抗腫瘍効果、及び抗腫瘍効果に関わるバイオマーカーの探索。



エルロチニブは1日1錠（150mg）の連日経口投与とし、YM155（アステラス製薬より治験薬剤供給）は（シリンジポンプを用いた）168時間（7日間）の持続点滴静脈内投与とする。併用治療開始時点を1コースday1とする。併用薬エルロチニブは連日経口投与、治験薬YM155は1週間（168時間）投与2週間休薬をもって1コース（21日間隔）とする。以後、腫瘍の増悪・新病変の出現または投与継続が困難な有害事象の発現を認めるまで、1コースを21日間隔として治療を継続する。パート1(dose escalation cohort)の症例では、治験実施計画書に記載のスケジュールにてエルロチニブ及びYM155の薬物動態測定を行う。また同意が得られた患者に対し、抗腫瘍効果に関わるバイオマーカーの探索として1)YM155投与前後における腫瘍組織中のサバイビン蛋白質量の測定とアポトーシス誘導の有無を確認、2)肺癌組織の体細胞変異解析にあたり、LungCarta、Bio-plex (Ligand panel)等のマススクリーニングパネルを用いた半網羅的体細胞変異解析を実施する。

[予定症例数及び研究期間]

医師主導治験による第I相臨床試験として、12-24例。試験期間は2012年12月1日より2015年11月31日（準備期間：1年、登録期間：1年、追跡期間：1年）とする。

[研究体制]

研究代表者（医師主導治験実施責任者）は研究の統括・計画を実施する。研究分担者は近畿大学医学部

腫瘍内科において研究の計画・測定・解析を実施、症例登録を行う。バイオマーカーの測定は近畿大学医学部ゲノム生物学教室で測定する。近畿大学医学部・医学部附属病院および外部CROであるクインタイルズ・ジャパン・データマネジメント部および日本臨床研究オペレーションズ(Japan Clinical Research Operations:JCRO)は近畿大学医学部腫瘍内科と共同して本医師主導治験運用に必須であるセンターデータマネジメント、モニタリング業務、治験薬管理(治験薬剤提供元企業との連携)、CRC業務およびローカルデータマネジメント業務を遂行する。統計解析は近畿大学医学部臨床研究管理センター腫瘍統計学部門および外部CROであるクインタイルズ・ジャパン・データマネジメント部が行う。研究実施環境については研究施設・研究資料・研究フィールド・現在の研究環境の状況等インフラ整備されており問題はない。

(倫理面への配慮)

試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針にしたがって本試験を実施し、以下の事項を厳守する。

1. 登録に先立って、すべてに患者に施設の倫理審査委員会(IRB)承認が得られた説明文書を用いて十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後に患者自身の自由意志による同意を文書にて取得する。
2. 個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。データの取り扱いに関しては直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティーを確保し、個人情報の保護を厳守する。

本研究に組み込まれるバイオマーカー研究は蛋白発現、体細胞DNAを対象に解析するものであり、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象ではないが、その趣旨を踏まえた対応を行う。

C. 研究結果

研究計画に関する現在までの研究成果・取組進行状況は以下に示す通りである。平成24年6月27日本研究計画に関する採択通知受領後、直ちに同年7月より同医師主導治験実施体制準備開始に至り10月23日施設内治験審査委員会(IRB)承認を得たのちに11月22日医薬品医療機器総合機構(PMDA当局)へ治験届を提出、12月10日PMDA当局より審査承認確認を得た。平成24年12月12日第1回目サイトトレーニング(CRC・薬剤師等を対象)施行、12月20日に治験キックオフミーティングを兼ねた第2回目サイトトレーニング(医師・CRC・看護師・薬剤師等対象)施行、12月21日最終CRFフォーム固定(クインタイルズ・ジャパン・データマネジメント部)、12月21日アステラス製薬より近畿大学医学部附属病

院薬剤部へ治験薬(YM155)搬入完了、12月25日クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパンと同治験委受託契約完了を行った。平成25年1月4日PK(薬物動態測定解析用)用検査キット米国より輸入通関完了(Advion/Quintiles and PPD, USA)。平成25年1月23日日本臨床研究オペレーションズ(JCRO: Japan Clinical Research Operations)と同治験業務委受託契約完了。平成25年1月25日第1コホート第1症例の治験登録平成25年1月29日第1症例の第1サイクル投与開始。第1コホートレベル(治験薬YM155 3.6 mg/m²/day)では用量制限毒性(DLT)発現及び臨床上有意な毒性を全3症例において認めず、平成25年3月25日に効果安全性委員会を開催、同委員会の外部委員による審査にて次コホート(第2コホートレベル)への用量増加が承認され、平成25年4月より第2コホートレベル(治験薬YM155 4.8 mg/m²/day)症例の治験登録が開始となった。第2コホートレベル(治験薬YM155 4.8 mg/m²/day)において、当初3症例中1例にDLT発現(血清クレアチニン値上昇 2.4mg/dl: 治験薬休薬中止にて可逆的回復)を認めため、効果安全性委員会の確認を経て治験実施計画書に基づき同用量レベルにおいて3症例の追加登録を行った。第2コホートレベルに登録された合計6症例において、DLT発現は結果的に当初の1症例のみであったため、平成26年4月7日に効果安全性委員会を開催、同委員会の外部委員による審査にて次コホート(第3コホートレベル)への用量増加が承認され、平成26年4月7日より第3コホートレベル(治験薬YM155 6.0 mg/m²/day)症例の治験登録が開始となった。現在第3コホートレベルにおいては2症例が登録され治験薬投与中であり、安全性を慎重に評価観察中である(現在までの治験薬投与症例総数: 11名)。同治験薬剤のCIOMSフォームを用いた海外における有害事象(SAE)報告に関しても近畿大学医学部腫瘍内科、クインタイルズ・ジャパンおよび日本臨床研究オペレーションズ(JCRO)による海外SAE報告プロセスのSOPに従いPMDAへの定期報告を逐一施行している。

D. 考察

昨年の報告に引き続き、第1コホートレベルおよび第2コホートレベルでは用量制限毒性(DLT)発現及び臨床上有意な毒性は全9症例中、1症例のみに認められ(血清クレアチニン値上昇 2.4mg/dl: 治験薬休薬中止にて可逆的回復)、既に現在までに2回目の外部委員による効果安全性委員会承認を経て治験実施計画書に準じて予定通り第3コホートレベルでの治験実施中である。また、治験薬投与前後の腫瘍組織採取(気管支鏡生検および肝転移部からの経皮的腫瘍針生検等)も既に採取施行可能例には被験者の同意取得のもとに実施されており、抗腫瘍効果に関わるバイオマーカーの探索として1)YM155投与前後における腫瘍組織中のサバイビン蛋白質量の測定とアポ

トース誘導の有無を確認、2)肺癌組織の体細胞変異解析にあたり、LungCarta、Bio-plex (Ligand panel)等のマススクリーニングパネルを用いた半網羅的体細胞変異解析を行うための病理組織サンプルを病院病理部にて保管中である。具体的な平成26年度バイオマーカー解析実施計画として、第1四半期(4~6月):組織採取解析可能症例検体において下記を実施(Survivin IHC、Survivin RT-PCR、LungCarta Panel、Ion Ampliseq Panel(NGS:次世代シーケンサー)、Luminex Panel(血漿タンパク質解析)第2四半期(7~12月)追加解析可能症例検体の測定第3四半期(10~3月)mRNA, IHC, 血漿タンパク質解析結果との相関解析、体細胞遺伝子変異の頻度解析、pre-postにおける比較解析を実施予定である。

E. 結論

本医師主導治験(第 相試験)の実施運用に関する施設内インフラ体制は概ね整備が整っている状況となっている。近畿大学医学部附属病院腫瘍内科単施設(1施設)にて同医師主導治験開始後、約1年4か月で第3コホートレベル迄の合計11症例の治験症例登録および治験薬投与開始が実施出来ており、症例集積に関しても予定していた症例集積スピードと差異の無い状況である。用量制限毒性(DLT)発現及び臨床上有意な毒性評価に関しても現在の用量レベルまでは安全性・忍容性を確認済みであり、引き続き平成26年度においても当初の研究計画書・治験実施計画書に基づいた第 相試験実施を継続する予定である。

F. 研究発表

第12回日本臨床腫瘍学会学術集会(平成26年7月17-19日:福岡市)インターナショナルセッション(New aspect for molecular mechanism underlying resistance to EGFR-TKIs and ALK-TKIs)において、中間解析データを学会指定演題として英語口演発表予定。

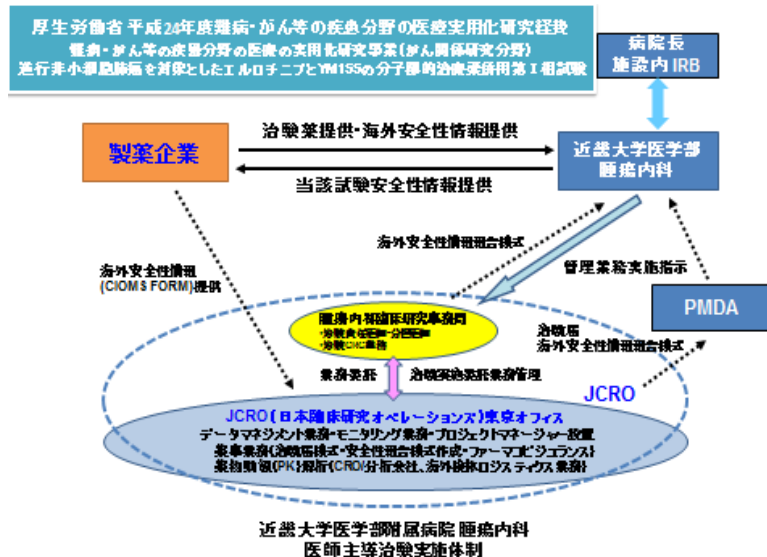
論文発表

1. Takeshi Okuda, Hidetoshi Hayashi, Mitsugu Fujita, Hiromasa Yoshioka, Takayuki Tasaki, Kazuhiko Nakagawa, Amami Kato Administration of gefitinib via nasogastric tube effectively improved the performance status of a patient with lung adenocarcinoma-derived meningeal carcinomatosis. Int Canc Conf J, 2014 in press
2. Yang JC, Wu YL, Chan V, Kurnianda J, Nakagawa K, Saijo N, Fukuoka M, McWalter G, McCormack R, Mok TS. Epidermal growth factor receptor mutation analysis in previously unanalyzed histology samples and cytology samples from the phase III Iressa Pan-Asia Study (IPASS). Lung Cancer, S0169-5002(13):00535-00537, 2013.
3. Okamoto I, Aoe K, Kato T, Hosomi Y, Yokoyama A, Imamura F, Kiura K, Hirashima T, Nishio M, Nogami N, Okamoto H, Saka H, Yamamoto N, Yoshizuka N, Sekiguchi R, Kiyosawa K, Nakagawa K, Tamura T. Pemetrexed and carboplatin followed by pemetrexed maintenance therapy in chemo-naïve patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. Invest New Drugs, 31(5):1275-82, 2013.
4. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med, 368(25):2385-2394, 2013.
5. Matsuoka H, Kurata T, Okamoto I, Kaneda H, Tanaka K, Nakagawa K. Clinical Response to Crizotinib Retreatment After Acquisition of Drug Resistance. J Clin Oncol, 31(19):e322-323, 2013 in press
6. Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maezono M, Inoue A, Hida T, Yamamoto N, Yoshioka H, Harada M, Ohe Y, Nogami N, Takeuchi K, Shimada T, Tanaka T, Tamura T. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. Lancet Oncol, 14(7):590-598, 2013.
7. Akamatsu H, Inoue A, Mitsudomi T, Kobayashi K, Nakagawa K, Mori K, Nukiwa T, Nakanishi Y, Yamamoto N. Interstitial Lung Disease Associated with Gefitinib in Japanese Patients with EGFR-mutated Non-small-cell Lung Cancer: Combined Analysis of Two Phase I/II Trials (NEJ 002 and WJTOG 3405). Jpn J Clin Oncol, 43(6):664-668, 2013.
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, Kudo H, 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, 8(6):753-758, 2013.

9. Kiyota H, Okamoto I, Takeda M, Daga H, Naito T, Miyazaki M, Okada H, Hayashi H, Tanaka K, Terashima M, Azuma K, Murakami H, Takeda K, Yamamoto N, Nakagawa K. Phase I and pharmacokinetic study of gefitinib and S-1 combination therapy for advanced adenocarcinoma of the lung. *Cancer Chemother Pharmacol*, 71(4):859-865, 2013.
10. Hayashi H, Okamoto I, Taguri M, Morita S, Nakagawa K. Postprogression Survival in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Who Receive Second-Line or Third-Line Chemotherapy. *Clin Lung Cancer*, 14(3):261-266, 2013

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



バイオマーカー解析に関する平成25年度取り組み

測定項目の準備

- Survivinの解析 (IHC・RT-PCR)
 免疫組織染色・RT-PCR測定における測定条件の検討に着手した。
- 血漿タンパク質の解析 (Luminex)
 これまでに十分な測定実績を有する。
- 体細胞変異解析
 次世代シーケンサー (Ion PGM) の稼働を開始し、Cancer Panel (体細胞変異測定) の測定が可能となった。

検体の収集

- 血漿検体・組織検体の収集
 症例登録にあわせて検体の収集を開始した。
- 組織検体: 検体前後のホルマリン固定パラフィン包埋検体
- 血漿検体: PK検査に準じた採血ポイントでの採取 (凍結保存)

次年度は、測定項目の解析条件の確定ならびに検体の集積を継続して実施する。

症例登録状況 (平成26年5月14日現在)

Level	YM155	Erlotinib	DLT	症例数
1	3.6 mg/m ² /day	150 mg/day	なし	3
2	4.8 mg/m ² /day	150 mg/day	血着クレアチニン上昇: 1例	6
3	6.0 mg/m ² /day	150 mg/day	発熱中	2

EGFR陽性非小細胞肺癌 (肺内転移)
 60歳男性、EGFR阻害薬既治療不応症例
 YM155 (4.8mg cohort) + エルロチニブ併用2サイクル後

治療開始前 (2013/10/28)

YM155+Erlotinib 2サイクル後 (2013/12/15)



【平成26年度バイオマーカー解析実施計画】

- 1Q (4~6月): 組織採取解析可能症例検体において実施
- Survivin IHC
 - Survivin RT-PCR
 - LungCarta Panel
 - Ion Ampliseq Panel (次世代シーケンサー)
 - Luminex Panel (血漿タンパク質解析)
- 2Q-3Q (7~12月): 追加解析可能症例検体の測定
- 3Q-4Q (10~3月)
- mRNA, IHC, 血漿タンパク質解析結果との相関解析
 - 体細胞遺伝子変異の頻度解析、pre-postにおける比較解析