

201407027A

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  
ポリノスタット併用で克服する研究  
(H25-創薬-一般-005)**

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 矢野 聖二

平成 27(2015)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 VICTORY-J/PEOPLE-J/PhD Study合同班会議 議事録要旨

### 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----- 7  
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----- 10  
萩原 弘一
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----- 15  
長谷川 好規
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----- 18  
高橋 利明
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----- 22  
井上 彰
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----- 25  
西岡 安彦
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----- 28  
片上 信之
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----- 33  
里内 美弥子
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----- 38  
安藤 昌彦
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----- 42  
清水 忍
11. 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----- 45  
藤原 忠美
12. 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----- 47  
竹内 伸司
13. 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----- 50  
長瀬 克彦

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 53

### IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 61

**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(PEOPLE-J)において、340 例を登録し 32 例の BIM 遺伝子多型陽性症例を同定した。また、目標症例数を 400 例から 600 例に変更した。医師主導治験(VICTORY-J)の治験届を提出し、治験を開始した。1 例目の治療を終了し、モニタリングも完了した。2 例目の同意も既に取得した。

**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く『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。

H25 年度には、本疾患群の臨床を明らかにする多施設共同前向き試験(PEOPLE-J)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(VICTORY-J)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。

今年度の主目標は、PEOPLE-J の症例登録を進めるとともに、VICTORY-Jを開始することとした。

**B. 研究方法**

1. BIM 遺伝子多型を有するEGFR 変異肺癌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。H26 年度は、症例登録を進めることに主眼を置く。

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。H26 年度は、治験実施施設の倫理委員会で承認を得る。治験届を提出すつとともに、治験情報登録を行う。さらに、治験を開始し、症例登録を開始する。

3. 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前向き研究 (PEOPLE-J): 平成 27 年 3 月末までに、金沢大学をはじめとする 20 施設において施設倫理委員会の承認を得て、症例登録を開始した。平成 28 年 3 月末までに 400 症例を登録する予定であったが、平成 27 年 3 月 31 日までに 340 例の登録を完了した。うち 287 例の多型解析を終了し、32 例(11.0%) の BIM 遺伝子多型陽性症例を検出した。PEOPLE-J は予定を上回るペースで進んでいるため、目標症例数を 200 例追

加し、600 例に変更した。

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):

PMDA への治験届提出を平成 5 月 15 日に行った。金沢大学附属病院に治験調整事務局を設置し、5 月 29 日に監査を受け治験実施体制整備を完了した。5 月 30 日に治験情報登録(NCT02151721)を行った。6 月 1 日より医師主導治験を開始し、6 月 17 日に 1 例目の治療を名古屋大学において開始した。東北大学と名古屋大学による相互モニタリングシステムを確立し、1 例目について 6 回のモニタリングを行い、プロトコル逸脱のないことを確認した。2 コース終了時までの治療の安全性情報確認も完了した。6 コースまで治療を継続し、重篤な有害事象は発生せず、治療を終了した。平成 27 年 3 月 31 日に 2 例目の同意を得て、登録への準備を完了した。

また、PEOPLE-J において BIM 遺伝子多型陽性症例を 7 例同定している先端医療センター病院を VICTORY-J の治療施設として追加した。

さらに、平成 27 年 11 月 14 日に班会議を開催し、PEOPLE-J および VICTORY-J の登録状況等について情報を共有するとともに、登録促進の対策を議論した(資料 1)。

3. 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:

*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、新たな特許出願(特願 2014-176674 号)を行った。

## D. 考察

PEOPLE-J においては、予想を上回るペースで症例登録が進んだが、その要因としては協力施設の担当医の熱意に加え、試験登録に必要な検体が末梢血 5ml のみであることも関与していると思われる。近年、分子標的薬の効果を予測するバイオマーカーの確立が重要示唆されているが、臨床検体の種類および採取方法は極めて重要である。多くの分子標的薬では、感受性因子の測定には腫瘍細胞の採取が必要である。肺がんは、原発巣あるいは転移巣の組織採取は気管支鏡下生検や CT ガイド下生検が必要であり、必ずしも非侵襲的とはいえない。BIM 遺伝子多型は、体内のどの細胞を用いても測定可能であり、低侵襲に採取できる末梢血を用いて測定できるアドバンテージがある。

医師主導治験 (VICTORY-J) の症例登録は、1 例

目の登録後時間を要したが、その主な要因は BIM 遺伝子多型陽性例が少なかったためではなく、BIM 遺伝子多型陽性 EGFR 変異症例において前治療（殺細胞性抗がん剤あるいは EGFR-TKI）での病勢進行を待たざるを得なかったためである。H27 年 3 月末になり VICTORY-J の適格基準を満たす症例が相次いで出てきたため、H27 年度には症例集積が進むものと期待される。

#### 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 相試験を開始した。H27 年度にはさらに症例集積を進め、試験を完了する予定である。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ebi H, Oze I, Nakagawa T, Ito H, Hosono S, Matsuda F, Takahashi M, Takeuchi S, Sakao Y, Hida T, Faber AC, Tanaka H, Yatabe Y, Mitsudomi T, Yano S, Matsuo K. Lack of association between the BIM deletion polymorphism and the risk of lung cancer with and without EGFR mutations. **J Thorac Oncol** 2015;10(1):59-66.
- 2) Li Q, Wang W, Machino Y, Yamada T, Kita K, Oshima M, Sekido Y, Tsuchiya M, Suzuki Y, Nan-Ya K, Iida S, Nakamura K, Iwakiri S, Itoi K, Yano S. Therapeutic activity of glycoengineered anti-GM2 antibodies against malignant pleural mesothelioma. **Cancer Sci** 2014 ;[Epub ahead of print]
- 3) Ohtsubo K, Yamada T, Zhao L, Jin TF, Takeuchi S, Mouri H, Yamashita K, Yasumoto K, Fujita N, Kitagawa H, Ohta T, Ikeda H, Yano S. Expression of Akt kinase-interacting protein 1, a scaffold protein of the PI3K/PDK1/Akt pathway, in pancreatic cancer. **Pancreas** 2014;43(7):1093-100.
- 4) Nakade J, Takeuchi S, Nakagawa T, Ishikawa D, Sano T, Nanjo S, Yamada T, Ebi H, Zhao L, Yasumoto K, Matsumoto K, Yonekura K, Yano S. Triple inhibition of EGFR, Met, and VEGF suppresses regrowth of HGF-triggered, erlotinib-resistant lung cancer harboring an EGFR mutation. **J**

**Thorac Oncol** 2014 ; 9(6):775-83.

- 5) Tanimoto A, Yamada T, Nanjo S, Takeuchi S, Ebi H, Kita K, Matsumoto K, Yano S. Receptor ligand-triggered resistance to alectinib and its circumvention by Hsp90 inhibition in EML4-ALK lung cancer cells. **Oncotarget** 2014 ;15;5(13): 4920-8.
- 6) Yano S, Nakagawa T. The current state of molecularly targeted drugs targeting HGF/Met. **Jpn J Clin Oncol** 2014 ; 44(1): 9-12.
- 7) Ebi H, Faber AC, Engelman JA, Yano S. Not just gRASping at flaws: finding vulnerabilities to develop novel therapies for treating KRAS mutant cancers. **Cancer Science** 2014,105(5): 499-505.

##### 2. 学会発表

- 1) 矢野聖二. 日本における腫瘍内科教育の今後～分子標的薬体制の克服絵を目指した研究を通して～ 第 111 回日本内科学会講演会. 2014.04 東京
- 2) 矢野聖二. 肺がんの分子標的治療薬耐性の機構解明と耐性克服治療開発. 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会. 2014.06 仙台.
- 3) 矢野聖二. 肺がんの骨転移のメカニズムと分子標的治療. 第 23 回日本がん転移学会学術集会・総会. 2014.07 金沢.
- 4) 矢野聖二. 脳転移：腫瘍内科の視点から. 第 52 回日本癌治療学会学術集会. 2014.08 横浜.
- 5) 矢野聖二. Resistance to EGFR-TKI in EGFR mutant lung cancer. 第 73 回日本癌学会学術総会. 2014.10 横浜
- 6) Third AACR-IASLC Joint Conference on the Molecular Origins of Lung Cancer. Yano S. Mechanisms of EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer and its therapeutic strategy. 2014 01 San Diego, USA
- 7) Joint International Symposium on TGF- $\beta$  Family and Cancer. Yano S. Bone microenvironment confers Hsp90 inhibitor resistance in the metastatic small cell lung cancer. 2015.01 Tsukuba, Japan.
- 8) 15th Annual Targeted Therapies of The Treatment of Lung Cancer. Yano S. Therapeutic activity of glycoengineered anti-GM2 antibody BIW-8962 against malignant pleural mesothelioma. 2015.02. Santa Monica, 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。特願 2014-176674 号 平成 26 年 8 月  
30 日に出願

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

## VICTORY-J/PEOPLE-J/PhD Study 合同班会議

### 議事録要旨

日 時：2014 年 11 月 14 日（金）19：00～20：10

場 所：国立京都国際会館 2F Room K

出席者：別紙

議事：金沢大 矢野先生の開会挨拶及び参加者自己紹介の後、次のとおり議事が進行された。

#### 1. PEOPLE-J について（名古屋大 安藤先生）

登録の現状報告及び登録のための取り組みについて、次のとおり報告された。

- ・ 本研究は400例登録目標であり、事務局は名大先端医療・臨床研究支援センターである。
- ・ BIM 多型ありの症例を多く集めることが目標。
- ・ 本年3月から研究を開始し順調に推移。18施設で実施しており、191例が登録されている（11月10日時点）。
- ・ このうち、VICTRY-J への潜在的組み入れ候補が16例ある。
- ・ これら候補症例が、他治験に組み入れられないことがないよう近隣医療機関との連携が重要である。例えば、北海道の症例を東北大学に組み入れられるようにしたい。
- ・ 登録状況を随時確認できるようなシステムを構築している。
- ・ 毎月初めに、BIM 多型あり症例の担当医師らにリマインドメールを配信している。

#### 2. VICTORY-J

##### (1) 症例目の結果（名古屋大 長谷先生）

名古屋大学での第1症例の経過について、スライドを用いて報告された。また、PEOPLE-Jの実施に向けた施設説明会等の取り組みが紹介された。

##### (2) モニタリングによる留意点（名古屋大 藤原先生）

モニタリングの目的、役割、また、本治験でのモニタリング体制、実施方法、実施状況が報告された。

##### (3) その他（金沢大 矢野先生）

- ・ 今年度の自己評価報告を提出した。
- ・ 来年2月末を目途に、研究分担報告書の作成をお願いしたい。
- ・ PhD Study では VICTORY-J で得られる臨床検体の一部を用いて実施する予定である。
- ・ 9月17日より CRO が株式会社 CTD に変更になった旨紹介された。

以上

## VICTORY-J/PEOPLE-J 班会議

## 参加者名簿（敬称略）

No	医療機関名	氏名
1	名古屋大学	長谷 哲成
2	名古屋大学	安藤 昌彦
3	名古屋大学	藤原 忠美
4	名古屋大学	清水 忍
5	名古屋大学	安藤 幸子
6	名古屋大学	川影 美千代
7	金沢大学	矢野 聖二
8	金沢大学	竹内 伸司
9	金沢大学	南條 成輝
10	先端医療センター病院	片上 信之
11	先端医療センター病院	藤田 史郎
12	先端医療センター病院	枝川美津徳
13	先端医療センター病院	石原 正美
14	兵庫県立がんセンター	里内 美弥子
15	東北大学	井上 彰
16	東北大学	嶋田 南
17	静岡県立静岡がんセンター	高橋 利明
18	埼玉医科大学国際医療センター	石川 里奈子
19	徳島大学	西岡 安彦
20	福井大学	石塚 全
21	公立陶生病院	木村 智樹
22	JCHO 北海道病院	原田 敏之
23	富山大学	林 龍二
24	LSI メディエンス	脇田 淳
25	LSI メディエンス	石飛 直人
26	LSI メディエンス	大竹 史郎
27	株式会社 CTD	小林 史明
28	株式会社 CTD	森山 麻衣

**BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺がんのEGFRチロシ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(PEOPLE-J)において、340 例を登録し32 例の BIM 遺伝子多型陽性症例を同定した。また、目標症例数を400 例から600 例に変更した。医師主導治験(VICTORY-J)の治験届を提出し、治験を開始した。1 例目の治療を終了し、モニタリングも完了した。2 例目の同意も既に取得した。

**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。

H25年度には、本疾患群の臨床を明らかにする多施設共同前向き試験(PEOPLE-J)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(VICTORY-J)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。

今年度の主目標は、PEOPLE-Jの症例登録を進めるとともに、VICTORY-Jを開始することとした。

**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。H26年度は、症例登録を進めることに主眼を置く。

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。H26 年度は、治験実施施設の倫理委員会で承認を得る。治験届を提出すつとともに、治験情報登録を行う。さらに、治験を開始し、症例登録を開始する。

3. 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、本医師主導治験に関係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。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前向き研究 (PEOPLE-J) : 平成 27 年 3 月末までに、金沢大学をはじめとする 20 施設において施設倫理委員会の承認を得て、症例登録を開始した。平成 28 年 3 月末までに 400 症例を登録する予定であったが、平成 27 年 3 月 31 日までに 340 例の登録を完了した。うち 287 例の多型解析を終了し、32 例(11.0%) の BIM 遺伝子多型陽性症例を検出した。PEOPLE-J は予定を上回るペースで進んでいるため、目標症例数を 200 例追

加し、600 例に変更した。

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) :

PMDA への治験届提出を平成 5 月 15 日に行った。金沢大学附属病院に治験調整事務局を設置し、5 月 29 日に監査を受け治験実施体制整備を完了した。5 月 30 日に治験情報登録(NCT02151721)を行った。6 月 1 日より医師主導治験を開始した。

また、PEOPLE-J において BIM 遺伝子多型陽性症例を 7 例同定している先端医療センター病院を VICTORY-J の治療施設として追加した。

3. 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 :

*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、新たな特許出願(特願 2014-176674 号)を行った。

### D. 考察

PEOPLE-J においては、予想を上回るペースで症例登録が進み、H28 年 3 月までに 400 症例登録予定であったが、200 例を追加し 600 例まで登録することに変更し、金沢大学の倫理委員会に修正承認申請を行った。

また、金沢大学周辺の施設に協力を依頼し、症例登録を進めている。現在までに、5 例の BIM 遺伝子多型陽性 EGFR 変異肺がん症例を同定した。

しかしながら、これらの症例は現在抗がん剤や EGFR-TKI 治療中であり、増悪時には、文書で同意が得られれば医師主導治験 (VICTORY-J) での治療を勧める予定である。

H27 年 3 月末になり VICTORY-J の適格基準を満たす症例が相次いで出てきたため、H27 年度には症例集積が進むものと期待される。

### 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 相試験を開始した。H27 年度にはさらに症例集積を進め、試験を完了する予定である。

### F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ebi H, Oze I, Nakagawa T, Ito H, Hosono S, Matsuda F, Takahashi M, Takeuchi S, Sakao Y, Hida T, Faber AC, Tanaka H, Yatabe Y, Mitsudomi T, Yano S, Matsuo K. Lack of association between the BIM deletion polymorphism and the risk of lung cancer with and without EGFR mutations. *J Thorac Oncol* 2015;10(1):59-66.
- 2) Li Q, Wang W, Machino Y, Yamada T, Kita K, Oshima M, Sekido Y, Tsuchiya M, Suzuki Y, Nan-Ya K, Iida S, Nakamura K, Iwakiri S, Itoi K, Yano S. Therapeutic activity of glycoengineered anti-GM2 antibodies against malignant pleural mesothelioma. *Cancer Sci* 2014 ;[Epub ahead of print]
- 3) Ohtsubo K, Yamada T, Zhao L, Jin TF, Takeuchi S, Mouri H, Yamashita K, Yasumoto K, Fujita N, Kitagawa H, Ohta T, Ikeda H, Yano S. Expression of Akt kinase-interacting protein 1, a scaffold protein of the PI3K/PDK1/Akt pathway, in pancreatic cancer. *Pancreas* 2014;43(7):1093-100.
- 4) Nakade J, Takeuchi S, Nakagawa T, Ishikawa D, Sano T, Nanjo S, Yamada T, Ebi H, Zhao L, Yasumoto K, Matsumoto K, Yonekura K, Yano S. Triple inhibition of EGFR, Met, and VEGF suppresses regrowth of HGF-triggered, erlotinib-resistant lung cancer harboring an EGFR mutation. *J Thorac Oncol* 2014 ; 9(6):775-83.
- 5) Tanimoto A, Yamada T, Nanjo S, Takeuchi S, Ebi H, Kita K, Matsumoto K, Yano S. Receptor ligand-triggered resistance to alectinib and its circumvention by Hsp90 inhibition in EML4-ALK lung cancer cells. *Oncotarget* 2014 ;15;5(13): 4920-8.
- 6) Yano S, Nakagawa T. The current state of molecularly targeted drugs targeting HGF/Met. *Jpn J Clin Oncol* 2014 ; 44(1): 9-12.
- 7) Ebi H, Faber AC, Engelman JA, Yano S. Not just gRASping at flaws: finding vulnerabilities to develop novel therapies for treating KRAS mutant cancers. *Cancer Science* 2014,105(5): 499-505.

### 2. 学会発表

- 1) 矢野聖二. 日本における腫瘍内科教育の今後～分子標的薬体制の克服絵を目指した研究を通して～ 第111回日本内科学会講演会. 2014.04 東京

- 2) 矢野聖二. 肺がんの分子標的治療薬耐性の機構解明と耐性克服治療開発. 第18回日本がん分子標的治療学会学術集会. 2014.06 仙台.
- 3) 矢野聖二. 肺がんの骨転移のメカニズムと分子標的治療. 第23回日本がん転移学会学術集会・総会. 2014.07 金沢.
- 4) 矢野聖二. 脳転移：腫瘍内科の視点から. 第52回日本癌治療学会学術集会. 2014.08 横浜.
- 5) 矢野聖二. Resistance to EGFR-TKI in EGFR mutant lung cancer. 第73回日本癌学会学術総会. 2014.10 横浜
- 6) Third AACR-IASLC Joint Conference on the Molecular Origins of Lung Cancer. Yano S. Mechanisms of EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer and its therapeutic strategy. 2014 01 San Diego, USA
- 7) Joint International Symposium on TGF- $\beta$  Family and Cancer. Yano S. Bone microenvironment confers Hsp90 inhibitor resistance in the metastatic small cell lung cancer. 2015.01 Tsukuba, Japan.
- 8) 15th Annual Targeted Therapies of The Treatment of Lung Cancer. Yano S. Therapeutic activity of glycoengineered anti-GM2 antibody BIW-8962 against malignant pleural mesothelioma. 2015.02. Santa Monica, 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。特願 2014-176674 号 平成 26 年 8 月 30 日に出願

### 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 萩原 弘一 自治医科大学さいたま医療センター 総合医学第1講座

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(PEOPLE-J)において、9 例を登録し1 例の BIM 遺伝子多型陽性症例を同定した。また、BIM 多型を高速シーケンサーを用いた包括的遺伝子変異検査に組み込んだ。

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。

H25年度には、本疾患群の臨床を明らかにする多施設共同前向き試験(PEOPLE-J)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(VICTORY-J)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。

今年度の主目標は、PEOPLE-Jの症例登録を進めることとした。

B. 研究方法

1. BIM 遺伝子多型を有するEGFR 変異肺癌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。

2. BIM 遺伝子多型システムを、厚生労働科学研究

費補助金 創薬基盤推進研究事業 コンパニオン  
診断薬としての薬事承認を目指した臨床試験への  
橋渡し研究「高速シーケンサーを用いた包括的  
臨床遺伝子検査システムの構築」で作成中の臨床  
遺伝子検査システム MINtS 中への組み込み

BIM 遺伝子多型は、治療効果予測が可能な遺伝子  
であり、他の癌関連遺伝子検査 (EGFR、KRAS、BRAF、  
HRAS、ALK 融合遺伝子、RET 融合遺伝子、ROS1 融合  
遺伝子など) と同時に検索することが、肺癌治療  
を円滑に進行させる上で有効な手段であると考え  
られる。MINtS システムは、多種類の遺伝子の同時  
検索が可能なので、その中に BIM 遺伝子検査を組  
み込むこととした。

### (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  
係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。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前向き研究 (PEOPLE-J) :

埼玉医科大学では、平成 25 年 1 月 25 日に、倫理委  
員会の承認を得て (申請番号 701)、症例登録を開  
始した。平成 27 年 3 月末までに 9 症例を登録し、1  
例の BIM 遺伝子多型陽性症例を同定した。BIM 遺  
伝子多型陽性症例においては、VICTORY-J の適格基準  
を満たすか否かの検討をおこなった。その結果、  
適格基準を満たさなかったため、VICTORY-J の実施  
施設への紹介は行わなかった。

### 2. BIM 遺伝子多型システムを、厚生労働科学研究 費補助金 創薬基盤推進研究事業 コンパニオン 診断薬としての薬事承認を目指した臨床試験への 橋渡し研究「高速シーケンサーを用いた包括的 臨床遺伝子検査システムの構築」で作成中の臨床 遺伝子検査システム MINtS 中への組み込み

埼玉医科大学では、平成 26 年 11 月 28 日に、倫理  
委員会の承認を得た (申請番号 777)。自治医科大

学では、平成 27 年 4 月 20 日に、倫理委員会の承認を  
得た (第遺 14-74 号)。

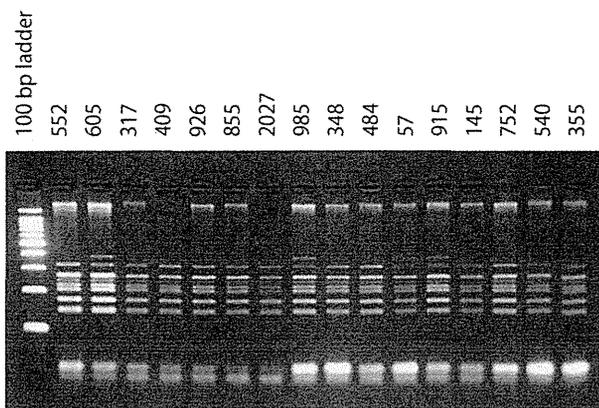
BIM 遺伝子の多型部分を以下に示す。太字が多型  
において欠如する配列である。

```
AAAAATGAAGTACTGTTTCATGAAAGCAGTACCAACATAGAACCATGAAAAATGGTTTGT  
TTTCTGCCTAAATTCCTCTTTGTGCTTATTGCTCAGAGGGTTTGGACATAGTACTA  
ATCAGATTAGGTTGTAGGTTTTATTTCAGGGATTAAAGGCAGTAGTAGGGTTTGA  
ACCAAGAGTGGCTAACATAAATACCACAGAGGCCACACAGCAAATCATGGAAGGAA  
CTGACCTGGTGGAGACTGGTAAATTTGGAGAGTATTTGCCCTTCTATGTTTGGGCC  
ACACCTAATTTGGCTGTGAGGGCATGTGGTCTCAGGGTGGGTTTCCCTATATTTG  
AAGATAACCTAGGAATGCAAAATTTGATGCCAGATACCTGTTTCAACATTGACAGC  
TGATTCAGATTTTGAACATTGTACACAGCTGAAAGAAACATCTGCAGACTTGAT  
TTGGCCCTGAACCTACAGCATGTGACTTTGGGTACATACCTTTGGGTAACCTTGGT  
GAGGGCTGAGTCTGTGTTGATCGACTTGTCTCCCAACCAATGGAAAGGTTCA  
TGCTTTGATCAGTAGTCAATCATTGACCATTGTCAGATTAGCTTGCCATACA  
TGAAACAAGATAGAAGTAAGTTGGTAGAGTTATCAATTAGGAAACCCAGTACAGAGT  
CTATTATAATTTAGATTGTACCTCATGATGAAGGCTAACTCAACAAACCCATCAGA  
ACAGACTCGGAACAAAATGACATTTCTAAATACCATCCAGCTCTGTCTCATAGG  
CTTCAGTGAGGTAATCAGGCAGGCCCTTTGCCCATGTTATAGAAATGGAAAGAAC  
CTCAGAGTGGTGGTCACTTGTCCAGAGTTGGGCACACCTGTGAGGTGGTGGGGAGAA  
ATGACAGACTCCAGCAGCTACACATGCTGGCTGCACGCTCTTGCACAAATGCCA  
GGAGGTAATTTTTAGGGTCCCTCCTTAGGGAAGGGGCTGGAAAGTTTTATTATTG  
CTGTACTACTGCTCGTGAACCTCATTTACAGCTTAGAAGTCTTGGCTTGTAGTTT  
TTGTTGACTCATGAAATGCTCCCATATATATGATCATTCTCGCTTACTATAA  
CATCCTTGCTTACTAAATGAGTTAACAGGGCTTTATGGTGTGTATCGTGAACACA  
CGTGCAATAAAGACCTCTGGAAGGTATTAGCTTTTCCACACTTCCACAAACAAAGC  
TTCACACTTGTGGTTATTAAGCTATTTCTTAAACAGCTTCCCTTTCAAGCAAAAT  
GCATACATTGGTCTCTGTAGGTGATGGGTTAATGCAATGGAAATAGTTTCTCCTTCC  
CTGGAACCTGGGAATAGTGGGTGAGATAGTGTATTTTAAATGTAAGAACAGCACA  
AATGCTTTTTTGTGATAAATACTATTTTACAGCTAAATATAAGTTAAGCACCTG  
TTACTTGAGATGAAATATACAGGGCTCAAAGACTATAAATCTAAATTAATTTGCA  
ACTTAGCCAGATGTGAGTTTCTAAATTAAGCATAAAATTTCAATTTATGTAGT  
CCATAATTTTCTGACATCTACAGTCTTAGTTCATGCTGAGACCACTGAAA  
TAATGCTGAGTTGATAAGTGGTCTCTTGTGACTTTGTTTAGTATTTCTTACTCAACC  
CTATCCATGAAGTTCTTCAATGAAGCTTTTGATAATTTATGCAAAATACATTTTTC  
CACAAAGAGTCAATTTGATTTGTTTGAAGTGGGAAACAAATGTGAGGTTATA  
AAGAGGTTCCGCTTAGCCAGGGGCTCCTTTAGCTGCAAAAGCAGTTTTTGTCTCAGC  
AACTTGGGGTAGAGATCAGTGTCTTGAAGTTTTGTTTTGCAAAACCTTTGTTCTA  
ATGAGAAAGTCAAGCTTAGGGGAAATGTATAGTAGTTGAGTGTGTTGATTTGATTAAC  
TGTTTTCATATTTTCTTTTATGCTCTGATTTTTCTGAAGACAAGTTCAAGGAAT  
ATATTTCTCTGTGGGGCAACAGATACAGTTTTTCACTTTTCTCAATTTTAGTCT  
CCTTACACTCTGGGAGGATTAACCTTGACAAATGATACCTTAGTGAATAACTGATTA  
TTTTATCAAATCACTCACATGTTGGTCTACTGAGTGCCTTTTGGATGAGTG  
TTTTATGCCATATGTTTTTAAAGGAAATTAAGTGTAGTACAGTACACTAAAGTG  
TAGTCAGTACAAATGGAATAAGAGTTGAGAAAAGTCAAGATATGGAGGAATGCTC  
CCTAGTGTACATGTTAGTAAATGCTTAAATTTTATACCTTGTCCCTGGCAGTATGG  
AATTCACAGATGGGAGTTAATGGCTTCTTTTGTGTTTTTTTTTTTTTTTTTCCAGCGT  
CTTGTGGGTACTTCTTATAGCTGGTACTTGTCTGACCCCTCCTTAGTTTTGTGA  
GCTCCTGGGGGGAATAATGGCTGACAGTGTGCTAGCGAGTGCCTGCAAAAGAGG  
AGAAGCCAGGAGATGTTGAGAGTCACTCAGTCCAGCTGTGAGCTTTAGCTTTTCAACA  
AATAAAGTTGAAGAAGGCAGGTAGCAAGAAAAGATCCTGACCTCTGCTCTGCCAA  
AGTGTTTTTAATTAACCTGGATCTAGCTGTAAAGTTTGCACAGTGTGGTACAGCT  
GAGGCTAGCTCAGCACTACTCAGCAGGGAAGCCACACATGCATTAAGCACTTGAC  
ATAGGACTAGTCTGAACCTGAGTTGTGCTGTCAATTATTGATACACACTGGATTTTGA  
GGAGACAAAAGAAATGCAAAATAGTTAATTTGTTTTCATATGGTTACATGTTGA  
AATGTTGTTTTAATAATATAGTTAAATAAAATATAAATCTGATTTGCAAGTTAAAC  
ACAAGCGTAAAATTTACCATCTGAACCTTTATTTCTAAGTGTACTGTTTCAAGTAG  
TGTAAAGTGCACCTTATTTGTTGTGCGCCAAATCTCCAGAACTTCTTCCACTTGC  
AAACAGAAATCTGTACTCATTAACAACCTCCCATTTCCCTTCCCTCCAGCTTC  
TGCAACACCACCTTCTATTTCTGTCTATTAATTTGCAACTTCAGATACCTTATA  
TAAGTGAATTTATATAGTATTTGCTCTTCCAGTACAGGCTTATTTCACTTAGCGT  
AATGCTGTCAGGGTTCATTTATCTTGCAACATGTGCAAAATTTCTTCTTTTTTAAAG  
GCTGAAGGTTGTTCCAGTGTGTGATATCACATACTTCAATTTATCCATTCACTCCAT  
CAGGAGATACTGGGTTGCTCCACTTTTTGGCTATTGTGAGTAGTGTGCTATGTA  
ACATGGGATGCAAAATATCTTTGGGGGATCTCCTGTTGAATTTTTTGGATATAT  
ACTTGAAGTGAATGCTGGATCATATGGAATTTCTATTTTTAATTTTTTGGGGA  
ACCACTAGCTGTTCTCCATAGAGGCTGTGCCATTTTACATTTCCCAACAAAGGGC  
ACAAGGTTCCAGTTTCCACATACTTACCAACACTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAA  
TAGTACTCTTAGAGGATATAGGTGATCTTTTCACTGTGCTTTGGATTTATATTT  
ACTGCTTAGATTTGTATGGCCACCACATAGTCAAGATACAGAAACACTCACCA  
CAAGGATTTCTCATGATACCTTTTTATAGCCACAGCCACTCTCTCCCTCTCTCT
```

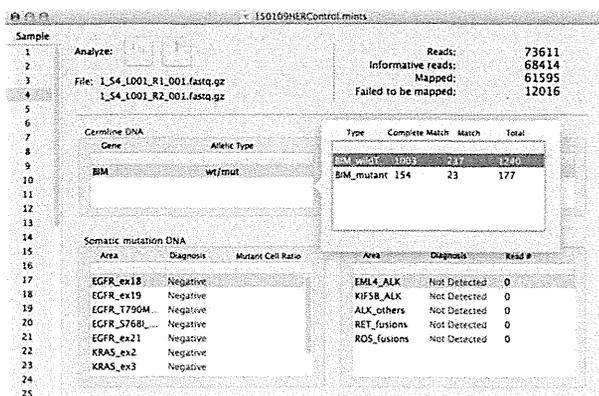


野生型と変異型とは、下線の部分の配列が異なる。これを高速シーケンサーで検出する。

下記は、MINtS システム用の multiplex PCR 反応液で、EGFR、KRAS、BRAF の各 amplicon と同時に BIM を増幅したものである。BIM 変異型の amplicon の size が最も大きいので、一番上の band が他のものより大きいものは、変異型 BIM を保有していることが電気泳動だけでも分かる。下記では、605、985、57、915 が変異型 BIM アレルを保有していることが明確である。



この増幅断片を高速シーケンサーにかけ、野生型／野生型、野生型／変異型、変異型／変異型の区別を行う。



MINtSの解析画面を示す。正常DNAを検索したもので、RNAの結果は表示されていない。BIM野生型アレルと変異型アレルがともに検出されており、野生型／変異型であることがわかる。

47名の患者検体を検索した所、以下のような結果であった。

野生型／野生型 41例  
 野生型／変異型 5例  
 変異型／変異型 1例

#### D. 考察

PEOPLE-Jにおいては、現在までに、9例を登録し1例のBIM遺伝子多型陽性EGFR変異肺癌症例を同定した。

しかしながら、これらの症例は現在抗がん剤やEGFR-TKI治療中であり、増悪時には、文書で同意が得られれば医師主導治験（VICTORY-J）での治療を勧める予定である。

BIM 変異を組み込んだMINtSを用いたNEJ021a試験が2015年6月より開始される。前向きに患者検体を検索するため、VICTORY-Jへの登録も期待できる。

#### 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相試験を開始した。H27年度にはさらに症例集積を進める予定である。

BIM変異を組み込んだ包括的遺伝子変異検査を確立した。今後、前向き試験を行い、VICTORY-Jへの登録を目指す予定である。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) Yoshiaki Inoue, Ato Sugiyama, Kohei Aoki, Hiroki Fukuda, Masatoshi Gika, Yotaro Izumi, Jun Shiihara, Hitoshi Miyazawa, Hiromitsu Oota, Mitsuo Nakayama, Koichi Hagiwara. Establishment of a laboratory test employing MiSeq for testing the genetic alterations of fision genes in non-small cell lung cancer

(NSCLC), and its clinical use. 第 73 回日本  
癌講演会. 2014.09 横浜

#### 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 長谷川 好規 所属 名古屋大学 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+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(PEOPLE-J)において、38例を登録し4例のBIM 遺伝子多型陽性症例を同定した。また、医師主導治験(VICTORY-J)については、名古屋大学での倫理承認を得た上で、第1例目の症例登録を行った。特記すべき有害事象もなく、薬理動態検査を含め安全に治験を実施することが可能であった。

**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。

H25年度には、本疾患群の臨床を明らかにする多施設共同前向き試験(PEOPLE-J)のプロトコルおよび患者説明文書を作成し、名古屋大学での倫理審査で承認を得た。また、医師主導治験(VICTORY-J)のプロトコルおよび患者説明文書を作成し、名古屋大学での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。今年度の主目標は、PEOPLE-Jの症例登録を進めるとともに、VICTORY-Jを開始することとした。

**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。H26年度は、症例登録を進めることに主眼を置く。

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。H26 年度は、治験実施施設の倫理委員会で承認を得る。治験届を提出すつとともに、治験情報登録を行う。さらに、治験を開始し、症例登録を開始する。

3. 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前向き研究 (PEOPLE-J) : 名古屋大学では、平成26年4月9日に、倫理委員会の承認を得て(承認番号:2014-0003)、症例登録を開始した。平成27年3月末までに38症例を登録し、4例のBIM遺伝子多型陽性症例を同定した。BIM 遺伝子多型陽性症例において、VICTORY-Jの適格基準を満たすか否かの検討をおこなった。その結果、適格基準を満たした1例について、VICTORY-Jに登録した。

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) : 名古屋大学では、平成26年4月21日に、IRBにて治験承認を得た(262003)。また、治験薬の搬入を完了し、院内における治験実施体制を整備した。その結果、VICTORY-Jの適格基準を満たした1例について、第1例目の症例登録を行った。特記すべき有害事象もなく、薬理動態検査を含め安全に治験を実施することが可能であった。

### D. 考察

PEOPLE-J においては、自施設のみならず、関連病院への協力依頼により順調に症例登録が進められたと考える。一方、医師主導治験 (VICTORY-J) においては、前治療の途中である症例が多く、適格基準に達しない症例が多く本年度の登録が進まなかった。来年度は、これらの症例が適格基準を満たすようになるため、VICTORY-Jの登録が進むと考えている。実際、H27年3月末になりVICTORY-Jの適格基準を満たす症例が相次いで出てきたため、H27年度には症例集積が進むものと期待される。

### 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相試験を開始した。H27年度にはさらに症例集積を進め、試験を完了する予定である。

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表

- 論文発表
  - 1) Clinical Predictors of Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. Fukihara J, Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, Yokoyama T, Hasegawa Y. **Oncology**. 2014; 86:86-93.
  - 2) Phase II study of erlotinib for previously treated patients with EGFR wild type non small cell lung cancer, following EGFR mutation status reevaluation with the Scorpion Amplified Refractory Mutation System. Morise M, Taniguchi H, Saka H, Shindoh J,

Suzuki R, Kojima E, Hase T, Ando M, Kondo M, Saito H, Hasegawa Y. **Mol Clin Oncol**. 2014;2:991-6.

- 3) First-line gefitinib therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation: Central Japan Lung Study Group 0901. Takahashi K, Saito H, Hasegawa Y, Ando M, Yamamoto M, Kojima E, Sugino Y, Kimura T, Nomura F, Ogasawara T, Shindoh J, Yoshida N, Suzuki R. **Cancer Chemother Pharmacol**. 2014; 74:721-7.

#### 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 高橋 利明 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(PEOPLE-J)において、43例を登録し5例の BIM 遺伝子多型陽性症例を同定した。また、医師主導治験(VICTORY-J)については、平成26年12月11日付けにて施設での倫理承認を得た。さらに、平成27年2月16日にVICTORY-J試験の院内キックオフミーティングを開催し院内スタッフへの周知を図った。

**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。

H25年度には、本疾患群の臨床を明らかにする多施設共同前向き試験(PEOPLE-J)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(VICTORY-J)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。

今年度の主目標は、PEOPLE-Jの症例登録を進めるとともに、VICTORY-Jを開始することとした。

**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。H26年度は、症例登録を進めることに主眼を置く。