

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。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 変異肺癌細胞株を用い、*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 変異肺癌の臨床的特徴を明らかにする前向き研究 (PEOPLE-J) : 静岡県立静岡センターでは、平成26年7月10日に、倫理委員会の承認を得て(承認番号26-56-25-1-5)、症例登録を開始した。平成27年3月末までに43症例を登録し、5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のうち、VICTORY-Jの適格基準を満たす1例については平成27年度中に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) : 静岡県立静岡センターでは、平成26年12月11日に、倫理委員会の承認を得た(承認番号26-35-26-1-4)。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。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。

### D. 考察

PEOPLE-J においては、近隣医療施設に対して対象症例の紹介を依頼し、BIM 遺伝子多型陽性症例は同定されるが、VICTORY-J 試験の適格性をすべて満たす症例が1例のみであった。

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、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) Akamatsu H, Ono A, Shukuya T, Tsuya A, Nakamura Y, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Endo M, Nakajima T, Yamamoto N, Takahashi T. Disease flare after gefitinib discontinuation. **Respir Investig**. 2015 Mar;53(2):68-72.

2) Imai H, Kiyohara Y, Yoshikawa S, Kusutani N, Ono A, Taira T, Kenmotsu H, Harada H, Naito T, Murakami H, Sano T, Fuji H, Endo M, Nakajima T, Takahashi T. Primary malignant melanoma of the trachea: A case report. **Oncol Lett**. 2015 Feb;9(2):657-660.

3) Imai H, Mori K, Wakuda K, Ono A, Akamatsu H, Shukuya T, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Kaira K, Murakami H, Endo M, Nakajima T, Yamamoto N,

- Takahashi T. Progression-free survival, post-progression survival, and tumor response as surrogate markers for overall survival in patients with extensive small cell lung cancer. **Ann Thorac Med.** 2015 Jan-Mar;10(1):61-6.
- 4) Kenmotsu H, Naito T, Mori K, Ko R, Ono A, Wakuda K, Imai H, Taira T, Murakami H, Endo M, Takahashi T. Effect of platinum-based chemotherapy for non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. **Cancer Chemother Pharmacol.** 2015 Mar;75(3):521-6.
- 5) Tokito T, Murakami H, Mori K, Osaka I, Takahashi T. Implementation status and explanatory analysis of early advance care planning for Stage IV non-small cell lung cancer patients. **Jpn J Clin Oncol.** 2015 Mar;45(3):261-6.
- 6) Okamura I, Imai H, Mori K, Ogura K, Isoda A, Mihara K, Matsumoto M, Saito R, Takahashi T. Ikeda T. Rituximab monotherapy as a first-line treatment for pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. **Int J Hematol.** 2015 Jan;101(1):46-51.
- 7) 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.** 2015 Feb;38(1):28-32.
- 8) Nakashima K, Akamatsu H, Endo M, Kawamura I, Nakajima T, Takahashi T. Endobronchial cryptococcosis induced by *Cryptococcus gattii* mimicking metastatic lung cancer. **Respirol Case Rep.** 2014 Sep;2(3):108-10.
- 9) Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, Taira T, Wakuda K, Oyakawa T, Hisamatsu Y, Tokito T, Imai H, Akamatsu H, Ono A, Kaira K, Murakami H, Endo M, Mori K, Takahashi T. Yamamoto N. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. **Support Care Cancer.** 2014 Nov 29.
- 10) Kenmotsu H, Serizawa M, Koh Y, Isaka M, Takahashi T. Taira T, Ono A, Maniwa T, Takahashi S, Mori K, Endo M, Abe M, Hayashi I, Nakajima T, Ohde Y, Yamamoto N. Prospective genetic profiling of squamous cell lung cancer and adenocarcinoma in Japanese patients by multitarget assays. **BMC Cancer.** 2014 Oct 28;14:786.
- 11) Ko R, Kenmotsu H, Hisamatsu Y, Akamatsu H, Omori S, Nakashima K, Oyakawa T, Wakuda K, Shukuya T, Ono A, Imai H, Taira T, Naito T, Murakami H, Mori K, Endo M, Ohde Y, Takahashi K, Takahashi T. The effect of gefitinib in patients with postoperative recurrent non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor. **Int J Clin Oncol.** 2014 Oct 25.
- 12) Murakami H, Ono A, Takahashi T. Onozawa Y, Tsushima T, Yamazaki K, Jikoh T, Boku N, Yamamoto N. Phase I study of Efatutazone, an oral PPAR $\gamma$  agonist, in patients with metastatic solid tumors. **Anticancer Res.** 2014 Sep;34(9):5133-41.
- 13) Shukuya T, Serizawa M, Watanabe M, Akamatsu H, Abe M, Imai H, Tokito T, Ono A, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Takahashi T. Endo M, Ohde Y, Nakajima T, Yamamoto N, Koh Y. Identification of actionable mutations in malignant pleural mesothelioma. **Lung Cancer.** 2014 Oct;86(1):35-40.
- 14) Imai H, Mori K, Ono A, Akamatsu H, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Kaira K, Murakami H, Endo M, Nakajima T, Takahashi T. Individual-level data on the relationships of progression-free survival and post-progression survival with overall survival in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients who received second-line chemotherapy. **Med Oncol.** 2014 Aug;31(8):88.
- 15) Akamatsu H, Koh Y, Kenmotsu H, Naito T, Serizawa M, Kimura M, Mori K, Imai H, Ono A, Shukuya T, Taira T, Murakami H, Ohde Y, Endo M, Nakajima T, Takahashi T. Yamamoto N. Multiplexed molecular profiling of lung cancer using pleural effusion. **J Thorac Oncol.** 2014 Jul;9(7):1048-52.
- 16) Serizawa M, Kusuhara M, Zangiacomi V, Urakami K, Watanabe M, Takahashi T. Yamaguchi K, Yamamoto N, Koh Y. Identification of metabolic signatures associated with erlotinib resistance of non-small cell lung cancer cells. **Anticancer Res.** 2014 Jun;34(6):2779-87.
- 17) Watanabe M, Serizawa M, Sawada T, Takeda K, Takahashi T. Yamamoto N, Koizumi F, Koh Y. A novel flow cytometry-based cell capture platform for the detection, capture and molecular characterization of rare tumor cells in blood. **J Transl Med.** 2014 May 23;12:143.
- 18) Imai H, Inafuku K, Wakuda K, Ono A, Taira T,

Kenmotsu H, Watanabe R, Naito T, Murakami H, Ito I, Endo M, Tanabe H, Nakajima T, Takahashi T. Perianal metastasis of non-small cell lung cancer. **Intern Med**. 2014;53(11):1149-52.

19) Tokito T, Shukuya T, Akamatsu H, Ono A, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Takahashi T, Endo M, Mori K, Yamamoto N. Toxicity and efficacy of chemotherapy for non-small cell lung cancer with cavitory lesions. **Respir Investig**. 2014 May;52(3):184-9.

20) Okamoto I, Sakai K, Morita S, Yoshioka H, Kaneda H, Takeda K, Hirashima T, Kogure Y, Kimura T, Takahashi T, Atagi S, Seto T, Sawa T, Yamamoto M, Satouchi M, Okuno M, Nagase S, Takayama K, Tomii K, Maeda T, Oizumi S, Fujii S, Akashi Y, Nishino K, Ebi N, Nakagawa K, Nakanishi Y, Nishio K. Multiplex genomic profiling of non-small cell lung cancers from the LETS phase III trial of first-line S-1/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin: results of a West Japan Oncology Group study. **Oncotarget**. 2014 Apr 30;5(8):2293-304.

21) Serizawa M, Koh Y, Kenmotsu H, Isaka M, Murakami H, Akamatsu H, Mori K, Abe M, Hayashi I, Taira T, Maniwa T, Takahashi T, Endo M, Nakajima T, Ohde Y, Yamamoto N. Assessment of mutational profile of Japanese lung adenocarcinoma patients by multitarget assays: a prospective, single-institute study. **Cancer**. 2014 May 15;120(10):1471-81.

22) Serizawa M, Murakami H, Watanabe M, Takahashi T, Yamamoto N, Koh Y. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist efatuzone impairs transforming growth factor  $\beta$ 2-induced motility of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistant lung cancer cells. **Cancer Sci**. 2014 Jun;105(6):683-9.

23) 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 May;84(2):139-44.

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

25) 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 Mar;52(2):101-6.

26) Akamatsu H, Kaira K, Murakami H, Serizawa M, Koh Y, Ono A, Shukuya T, Tsuya A, Nakamura Y, Kenmotsu H, Naito T, Takahashi T, Endo M, Harada H, Nakajima T, Yamamoto N. The impact of clinical outcomes according to EGFR mutation status in patients with locally advanced lung adenocarcinoma who recieved concurrent chemoradiotherapy. **Am J Clin Oncol**. 2014 Apr;37(2):144-7.

## 2. 学会発表

1) ESMO 2014, Takahashi T et al. Phase I study for ceritinib (LDK378) in Japanese patients with ALK genetic alterations. 2014年9月 Madrid, Spain.

## 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 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(PEOPLE-J)において、13例を登録した(残念ながら BIM 遺伝子多型陽性症例は未だ認められていない)。また、医師主導治験(VICTORY-J)については、施設 IRB での承認を得た。

**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。

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) : 東北大学病院では、平成 26 年 4 月 11 日に、倫理委員会の承認を得て(承認番号 2014-1-6)、症例登録を開始した。平成 27 年 3 月末までに 13 症例を登録した。BIM 遺伝子多型陽性症例は未だ認められていないが、今後も積極的に症例登録を継続していく。

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) : 東北大学病院では、平成 26 年 5 月 26 日に、院内 IRB での承認を得た(承認番号 143001)。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。今後院内での適格例もしくは他院からの紹介例を積極的に登録していく予定である。

### D. 考察

PEOPLE-J においては、他施設と比べても遜色ない登録数であり、未だ BIM 遺伝子多型陽性症例が認められないのは偶然と思われる。引き続き適格症例は積極的に登録を進める。

医師主導治験 (VICTORY-J) においては未だ当施設からの登録がないが、関連施設では BIM 遺伝子多型陽性症例が既に認められている。当該施設とは、患者の希望をふまえて本治験治療のため当施設へ紹介いただけるよう連携が取れているため、今後の登録に期待がもたれる(全国的にも 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とされ、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) Inoue A, Sugawara S, Harada M, Kobayashi K, Kozuki T, Kuyama S, Maemondo M, Asahina H, Hisamoto A, Nakagawa T, Hotta K, Nukiwa T. Phase II study of amrubicin combined with carboplatin for thymic carcinoma and invasive thymoma: North Japan Lung Cancer Group Study 0803. *J Thoracic Oncol* 2014;9:1805-9.
- 2) Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, Harada T, Minegishi Y, Usui K, Miwa K, Morikawa N, Kambe M, Ube K, Watanabe K, Ishimoto O, Sakakibara T, Gemma A, Nukiwa T. Randomized Phase II Trial Comparing Carboplatin Plus Weekly

Paclitaxel and Docetaxel Alone in Elderly Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: North Japan Lung Cancer Group Trial 0801. **Oncologist** 2014;19:352-3.

- 3) Kawashima Y, Inoue A, Sugawara S, Oizumi S, Maemondo M, Okudera K, Suzuki T, Usui K, Harada M, Morikawa N, Hasegawa Y, Saito R, Ishimoto O, Sakakibara T, Asahina H, Nukiwa T. Phase II study of amrubicin combined with carboplatin for refractory relapsed small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Group Trial 0802. **Respir Investig** 2014;52:190-4.
- 4) Morikawa N, Minegishi Y, Inoue A, Maemondo M, Kobayashi K, Sugawara S, Harada M, Hagiwara K, Okinaga S, Oizumi S, Nukiwa T, Gemma A; North-East Japan Study Group. First-line gefitinib for elderly patients with advanced NSCLC harboring EGFR mutations. A combined analysis of North-East Japan Study Group studies. **Expert Opin Pharmacother** 2015;16:465-72.
- 5) Sugawara S, Oizumi S, Minato K, Harada T, Inoue A, Fujita Y, Maemondo M, Yoshizawa H, Ito K, Gemma A, Nishitsuji M, Harada M, Isobe H, Kinoshita I, Morita S, Kobayashi K, Hagiwara K, Kurihara M, Nukiwa T. Randomized Phase II Study of Concurrent Versus Sequential Alternating Gefitinib and Chemotherapy in Previously Untreated Non-small Cell Lung Cancer with Sensitive EGFR Mutations: NEJ005/TCOG0902. **Ann Oncol** 2015 [Epub ahead of print].

## 2. 学会発表

- 1) Inoue A, Hosomi Y, Maemondo M, et al. NEJ009 trial: A randomized phase III study of gefitinib in combination with carboplatin plus pemetrexed versus gefitinib alone in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutation. ASCO 2014, abstr #TPS8131.
- 2) Inoue A, Tamura T, Seto T, et al. Updated Data of a Phase I/II Study (AF-001JP) of Alectinib, a CNS-Penetrant, Highly Selective ALK Inhibitor in *ALK*-Rearranged Advanced NSCLC. Multidisciplinary symposium in Thoracic Oncology, Chicago 2014. Oral abstract 10.
- 3) 井上彰. 小細胞肺がんの維持療法. 第12回日本臨床腫瘍学会シンポジウム 3、福岡、2014、7月
- 4) 井上彰. 肺癌治療医から緩和ケア医に期待すること. 第18回日本緩和医療学会教育セミナー、東京、2015、1月

- 5) 井上彰. 東北が変わった、東北が変わる、肺癌個別化治療. 日本呼吸器学会東北地方会第100回記念大会、仙台、2015、3月

## 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 徳島大学 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 (PEOPLE-J) において、15 例を登録し 1 例の BIM 遺伝子多型陽性症例を同定した。

**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。

平成 25 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。平成 26 年度は、症例登録を進めることに主眼を置く。

(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) :

徳島大学病院では、平成26年4月28日に、倫理委員会の承認を得て(承認番号1963)、症例登録を開始した。平成27年3月末までに15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。

## D. 考察

PEOPLE-Jにおいては、現在までに、1例のBIM遺伝子多型陽性EGFR変異肺がん症例を同定したが、VICTORY-Jの適格基準を満たさず、医師主導治験への参加はできなかった。今後もPEOPLE-Jへの症例登録を推進し、BIM遺伝子多型陽性症例を同定するとともに、EGFR-TKI治療後に病状の増悪を認めた際には、文書で同意が得られればVICTORY-Jでの治療を勧める予定である。

## 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I相試験を開始した。平成27年度にはさらに症例集積を進める予定である。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

- 論文発表
  - Hanibuchi M, Kim SJ, Fidler IJ, Nishioka Y. The molecular biology of lung cancer brain metastasis: an overview of current comprehensions and future perspectives. *J Med Invest* 2014; 61(3-4): 241-253.
  - Matsuo T, Dat LT, Komatsu M, Yoshimaru T, Daizumoto K, Sone S, Nishioka Y, Katagiri T. Early growth response 4 is involved in cell proliferation of small cell lung cancer through transcriptional activation of its downstream genes. *PLoS ONE* 2014; 9(11): e113606.
  - Goto H, Mitsuhashi A, Nishioka Y. Role of surfactant protein A in non-infectious lung diseases. *J Med Invest* 2014; 61(1-2): 1-6.
  - Toyoda Y, Tabata S, Kishi J, Kuramoto T, Mitsuhashi A, Saijo A, Kawano H, Goto H, Aono Y, Hanibuchi M, Horikawa H, Nakajima T, Furukawa T, Sone S, Akiyama S, Nishioka Y. Thymidine phosphorylase regulates the expression of CXCL10 in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(3): 560-568.
- 学会発表
  - 加藤幸成, 金子美華, 小笠原諭, 西岡安彦. がん特異的抗ポドプラニン抗体の樹立. 第73回日本癌学会学術総会. 2014.09 横浜.
  - 後東久嗣, 三橋惇志, 西條敦郎, 倉本卓哉, 田畑祥, 埴淵昌毅, 柿内聡司, 青野純典, 上原久典, 西岡安彦. ベバシズマブに対する獲得耐性メカニズムとしての線維細胞 (fibrocytes) の役割. 第18回日本がん分子標的治療学会学術集会. 2014.06 仙台.
  - 西岡安彦. 肺がん・中皮腫における血管新生阻害薬耐性. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 2014.04 大阪.
  - 西岡安彦. 間質性肺炎合併肺癌の治療戦略. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 2014.04 大阪.
  - The 18th International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis. Nishioka Y. Role of human fibrocytes in regulating pulmonary fibrosis: comprehensive analysis of their gene expression profile and growth factor production. 2014.09, Mont-Tremblant, Canada.

- 6) ATS 2014 International Conference. Nishioka Y.  
The role of fibrocytes in the resistance to anti-angiogenic therapy in malignant pleural mesothelioma and lung cancer. 2014.05, San Diego, USA.
- 7) The 117th Conference of KATRD. Nishioka Y.  
The role of surfactant protein A in the host defense of the lung. 2014.04, Buan, Korea.

#### 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 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+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(PEOPLE-J)において、36例を登録し7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、施設での倫理承認を得た。さらに、2015年4月になりBIM 遺伝子多型陽性でVICTORY-Jに登録可能が患者さんが兵庫がんセンターで確認され、5月中に当センターに紹介されることになっている。

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。

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): 先端医療センターでは、平成 26 年 3 月 11 日に、倫理委員会の承認を得て、症例登録を開始した。平成 27 年 3 月末までに 36 症例を登録し、7 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、1 症例については PD になった後に、化学療法剤を投与すれば登録可能であり、1 例は術後症例で現在、測定

可能病変がないが病変が出現すれば登録可能である。他の 2 例は re-biopsy で T790M 陽性となったため登録できなかった。残る 3 例は適格基準を満たさなかった。また、適格基準を満たす 1 例は他施設から VICTORY-J への登録のために、近日中に先端医療センターに紹介される予定である。

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): 先端医療センターでは、平成 26 年 11 月 28 日に、院内 IRB の承認を得た。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。まもなく他施設からの適格症例を登録予定である。

## D. 考察

PEOPLE-J においては、EGFR-TKI の first line で afatinib を使用する傾向があるため、目標症例 600 例への症例集積スピードが落ちるようであれば適格条件を緩和し、afatinib 投与例も登録可とする必要が生じる可能性がある。

医師主導治験 (VICTORY-J) においては最近では免疫チェックポイント阻害剤や第 3 世代の EGFR-TKI の治験に参加のため re-biopsy がほぼ全例行われるようになった。その結果、T790M 陽性の症例が BIM 陽性患者に認められるようになった。今後は T790M 陽性患者の登録も検討する必要があるだろう。

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。

印鑑

## 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) Kubota K, Sakai H, Katakami N, et al. A randomized

- phase III trial of oral S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: TCOG0701 CATS trial. **Ann Oncol**. 2015 Apr 23. ahead of print
- 2) Masago K, Fujimoto D, Fujita S, Hata A, Kaji R, Ohtsuka K, Okuda C, Takeshita J, Katakami N. Response to bevacizumab combination chemotherapy of malignant pleural effusions associated with non-squamous non-small-cell lung cancer. **Mol Clin Oncol** 2015;3:415-419
  - 3) Fujita S, Masago K, Takeshita J, Togashi Y, Hata A, Kaji R, Kokubo M, Katakami N. Multiple primary malignancies in patients with non-small cell lung cancer. **Inter Med**. 2015;54:325-31.
  - 4) Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Takeshita J, Tanaka K, Masago K, 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. Prognostic Impact of Central Nervous System Metastases After Acquired Resistance to EGFR-TKI: Poorer Prognosis Associated with T790M-negative Status and Leptomeningeal Metastases. **Anticancer Res**. 2015 Feb;35(2):1025-31.
  - 5) Fujimoto D, Shimizu R, Morimoto T, Kato R, Sato Y, Kogo M, Ito J, Teraoka S, Otsu T, Nagata K, Nakagawa A, Otsuka K, Katakami N, Tomii K. Analysis of advanced lung cancer patients diagnosed following emergency admission. **Eur Respir J**. 2014 Oct 16. pii: erj00681-2014
  - 6) Hata A, Katakami N, Masuda Y, Takashima K, Takeshita J, Tanaka K, Kaji R, Fujita S, Ose T, Kitajima N. [Comparison of garenoxacin and levofloxacin for the prophylaxis of febrile neutropenia]. **Gan To Kagaku Ryoho**. 2014 Sep;41(9):1119-23. Japanese.
  - 7) Shimizu R, Fujimoto D, Kato R, Otsu T, Kawamura T, Tamai K, Matsumoto T, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Otsuka K, Katakami N, Tomii K. The safety and efficacy of paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab for treating patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer with interstitial lung disease. **Cancer Chemother Pharmacol**. 2014 Dec;74(6):1159-66. doi: 10.1007/s00280-014-2590-x. Epub 2014 Sep 23.
  - 8) Hata A, Masago K, Katakami N, Imai Y, Yatabe Y. Spatiotemporal T790M heterogeneity in a patient with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. **J Thorac Oncol**. 2014 Aug;9(8):e64-5. doi: 10.1097/JTO.0000000000000255.
  - 9) Kaneda T, Hata A, Tomioka H, Tanaka K, Kaji R, Fujita S, Tomii K, Katakami N. Possible differential EGFR-TKI efficacy among exon 19 deletion locations in EGFR-mutant non-small cell lung cancer. **Lung Cancer**. 2014 Nov;86(2):213-8. doi:10.1016/j.lungcan.2014.09.014. Epub 2014 Sep 22.
  - 10) Masago K, Fujita S, Hata A, Kaji R, Ohtsuka K, Okuda C, Takeshita J, Katakami N. Clinicopathological factors affecting progression-free survival of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer after S-1 therapy with or without bevacizumab. **Anticancer Res**. 2014 Dec;34(12):7467-72.
  - 11) Takeshita J, Masago K, Kato R, Hata A, Kaji R, Fujita S, Katakami N. CT-guided fine-needle aspiration and core needle biopsies of pulmonary lesions: a single-center experience with 750 biopsies in Japan. **AJR Am J Roentgenol**. 2015 Jan;204(1):29-34. doi: 10.2214/AJR.14.13151.
  - 12) Shintani T, Masago K, Takayama K, Ueki K, Kimino G, Ueki N, Kosaka Y, Imagumbai T, Katakami N, Kokubo M. Stereotactic Body Radiotherapy for Synchronous Primary Lung Cancer: Clinical Outcome of 18 Cases. **Clin Lung Cancer**. 2014 Dec 31. pii: S1525-7304(14)00287-3. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.011.
  - 13) Hata A, Fujita S, Takayama K, Katakami N. Bevacizumab for critical brain metastases in a patient with pulmonary pleomorphic carcinoma. **Intern Med**. 2014;53(16):1813-8. Epub 2014 Aug 15.
  - 14) Hata A, Katakami N, Kitajima N. Successful cetuximab therapy after failure of panitumumab rechallenge in a patient with metastatic colorectal cancer: restoration of drug sensitivity after anti-EGFR monoclonal antibody-free interval. **J Gastrointest Cancer**. 2014 Dec;45(4):506-7. doi: 10.1007/s12029-014-9624-9.
  - 15) Takeshita J, Masago K, Fujita S, Hata A, Kaji R, Kawamura T, Tamai K, Matsumoto T, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Otsuka K, Tomii K, Shintani T, Takayama K, Kokubo M, Katakami N. Weekly administration of paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiation in previously untreated elderly patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: A case series of 20 patients. **Mol Clin Oncol**. 2014 May;2(3):454-460. Epub 2014 Jan 28.
  - 16) Fujimoto D, Ueda H, Shimizu R, Kato R, Otsu T, Kawamura T, Tamai K, Shibata Y, Matsumoto T, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Otsuka K, Katakami N, Tomii K. Features and prognostic impact of distant metastasis in patients with stage

- IV lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations: importance of bone metastasis. **Clin Exp Metastasis**. 2014 Jun;31(5):543-51. doi: 10.1007/s10585-014-9648-3. Epub 2014 Mar 30.
- 17) Takeshita J, Katakami N, Fujita S, Imai Y. Pleural metastases from papillary thyroid carcinoma mimicking mesothelioma. **Intern Med**. 2014;53(2):163-4. Epub 2012 Mar 1.
2. 学会発表
- 1) 竹下純平、秦 明登、加地 玲子、真砂 勝泰、藤田 史郎、片上 信之、GGO 病変における CT ガイド下経皮肺生検 (CTGB) の診断率と安全性の検討. 第 37 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2014/4/14-15, 京都
- 2) 秦 明登、田中 広祐、藤田 史郎、片上 信之、金田 俊彦、西山 明宏、西村 尚志、大塚 浩二郎、浦田 佳子、根来 俊一, phase II study of pemetrexed in PS 2 patients with advanced EGFR wild-type non-squamous non-small cell lung cancer, 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2014. 7. 17-19, 福岡
- 3) 大塚 今日子、竹下 純平、秦 明登、真砂 勝泰、加地 玲子、藤田 史郎、片上 信之、肺癌の EGFR-TKI 既治療例に対する EGFR-TKI+Brvacicumab 治療の成績, 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2014. 7. 17-19, 福岡
- 4) 竹下 純平、加藤 了資、秦 明登、加地 玲子、真砂 勝泰、藤田 史郎、新谷 堯、高山 賢二、小久保 雅樹、片上 信之、二重肺癌における定位肺放射線治療と同時化学療法の安全性の検討, 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2014. 7. 17-19, 福岡
- 5) 秦明登、片上信之、吉岡弘鎮、真砂勝泰、藤田史郎、今井幸弘、西山明宏、石田直, EGFR-TKI 獲得耐性後における T790M 耐性遺伝子変異の時間的空間的不均性, 第 55 回日本肺癌学会学術集会, 2014. 10. 14-16, 京都
- 6) 片上信之、西尾誠人、後藤功一、瀬戸貴司、上月稔幸、吉岡弘鎮、木浦勝行、安宅信二、山本信之、入倉知宏、田村友秀, EGFR 変異陽性 NSCLC の 1 次治療として erlotinib を評価する第 II 相臨床試験, 第 55 回日本肺癌学会学術集会, 2014. 10. 14-16, 京都
- 7) 大塚今日子、片上信之、里内美弥子、西村義博、横田総一郎、岩永健太郎、木村晋也、青江啓介、荒金尚子, 非小細胞肺癌 EGFR-TKI 投与例で臨床的増悪と MBP-QP 法で検出した血漿中 DNA T790M の相関を検討した前向き研究, 第 55 回日本肺癌学会学術集会, 2014. 10. 14-16, 京都
- 8) 秦明登、藤田史郎、高山賢二、片上信之、致命的脳転移に対してベバシズマブが有効であった肺多型癌の一例, 第 55 回日本肺癌学会学術集会, 2014. 10. 14-16, 京都
- 9) 大塚今日子、加藤了資、竹下純平、奥田千幸、秦明登、加地玲子、真砂勝泰、藤田史郎、片上信之、高用量エルロチニブ投与により長期生存している肺腺癌癌性髄膜炎の 1 例, 第 101 回日本肺癌学会関西支部会, 2015. 2. 21, 大阪
- 10) 奥田千幸、加藤了資、片上信之、平本展大、今井幸弘, 小細胞癌との鑑別が困難であった悪性リンパ腫の一例, 第 101 回日本肺癌学会関西支部会, 2015. 2. 21, 大阪
- 11) 秦明登、片上信之、立川良、富井啓介エルロチニブ耐性後の脳転移にアファチニブが奏効した EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の一例:高親和性 TKI は高用量 TKI に代わり得る?, 第 101 回日本肺癌学会関西支部会, 2015. 2. 21, 大阪
- 12) Nobuyuki Katakami, Satoshi Morita, Hiroshige Yoshioka, Takashi Seto, Yoshiko Urata, Miyako Satouchi5, Yasuo Iwamoto6, Junya Inata6, Kojiro Otsuka7, Norihiko Ikeda8, Toshiaki Takahashi, Haruko Daga, Tetsuya Oguri, Isao Goto, Junji Uchida, Shunichi Sugawara, Chiyo Kitagawa, Toshiyuki Kozuki, Kazuhiko Nakagawa, Yoichi Nakanishi, West Japan Oncology Group. Randomized phase III study comparing gefitinib (G) with erlotinib (E) in patients (pts) with previously treated advanced lung adenocarcinoma (LA) –WJOG 5108L, American Society of Clinical Oncology (ASCO), May 30-June 3, 2014, Chicago, Illinois
- 13) Akito Hata, Nobuyuki Katakami, Hiroshige Yoshioka, Reiko Kaji, Katsunori Masago, Shiro Fujita, Yukihiro Imai, Akihiro Nishiyama, Tadashi Ishida, Spatiotemporal T790M heterogeneity in individual patients with non-small cell cancer (NSCLC) after acquired resistance to EGFR-tyrosine Kinase inhibitor (TKI), American Society of Clinical Oncology (ASCO), May 30-June 3, 2014, Chicago, Illinois
- 14) N. Katakami, H. Yoshioka, H. Okamoto, Y. Iwamoto, T. Seto, T. Takahashi, N. Sunaga, S. Kudoh, K. Chikamori, M. Harada, H. Tanaka, H. Saito, H. Saka, K. Takeda, N. Nogami, N. Masuda, T. Harada, N. Yamamoto, K. Nakagawa, Amrubicin (AMR) versus docetaxel (DTX) as second- or third-line treatment

for non-small cell lung cancer (NSCLC):a randomized phase III trial, EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY, Sep 26-SEP 30, 2014, Madrid, Spain

- 15) Kyoko Otsuka,Akito Hata,Ryoji Kato,Jumpei Takeshita,Chiyuki Okuda,Reiko Kaji,Katsunori Msago Katsunori,Shiro Fujita, Nobuyuki Katakami, EGFR -tyrosine Kinase inhibitor (TKI) recyallenge With Bevacizumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC), EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY, Sep 26-SEP 30, 2014, Madrid, Spain

#### 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 里内 美弥子 兵庫県立がんセンター 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、平成 26 年 5 月 23 日に倫理委員会の承認を得て、症例登録を開始した。平成 27 年 3 月末までに、29 例を登録し 4 例の BIM 遺伝子多型陽性症例を同定した。

**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。

(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) : 兵庫県立がんセンターでは、平成26年5月23日に、倫理委員会の承認を得て、症例登録を開始した。平成27年3月末までに29症例を登録し、4例のBIM遺伝子多型陽性症例を同定した。(以下、ご施設での取り組みなどにつきましてご記載ください。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、現時点では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。

### D. 考察

PEOPLE-Jにおいては、現在までに、4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、適格基準を確認の上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。

### 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) 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.** 2014 ; 73(1):17-23.
- 2) Satouchi M, Kotani Y, Shibata T, Ando M, Nakagawa K, Yamamoto N, Ichinose Y, Ohe Y, Nishio M, Hida T, Takeda K, Kimura T, Minato K, Yokoyama A, Atagi S, Fukuda H, Tamura T, and Saijo N. Phase III Study Comparing amrubicin plus cisplatin with irinotecan plus cisplatin in the treatment of extensive-disease small-cell lung cancer: JCOG 0509 **J Clin Oncol** 2014;32(12): 1262-1268.
- 3) Okamoto I, Sakai K, Morita S, Yoshioka H, Kaneda H, Takeda K, Hirashima T, Kogure Y, Kimura T, Takahashi T, Atagi S, Seto T, Sawa T, Yamamoto M, Satouchi M, Okuno M, Nagase S, Takayama K, Tomii K, Maeda T, Oizumi S, Fujii S, Akashi Y, Nishino K, Ebi N, Nakagawa K, Nakanishi Y, Nishio K, Multiplex genomic profiling of non-small cell lung cancers from the LETS phase III trial of first-line S-1/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin: results of a West Japan Oncology Group study. **Oncotarget** 2014; 5(8):2293-2304.
- 4) Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Yoden E, Fujii O, Ota Y, Satouchi M, Negoro S, Adachi S, Soejima T, Combined analysis of V20, VS5, pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. **J Thorac Oncol** 2014 ; 9(7): 983-990.
- 5) Murakami H, Yamamoto N, Shibata T, Takeda K, Ichinose Y, Ohe Y, Yamamoto N, Takeda Y, Kudoh S, Atagi S, Satouchi M, Kiura K, Nogami N, Endo M, Watanabe H, Tamura T. A single-arm confirmatory study of amrubicin therapy in patients with refractory small-cell lung cancer: Japan Clinical Oncology

- Group Study (JCOG0901). **Lung Cancer** 2014 ; 84(1)67-72.
- 6) Hattori Y, Satouchi M, Shimada T, Urata Y, Yoneda T, Mori M, Nishimura T, Sunadome H, Kumagai T, Imamura F, Fujita S, Kaji R, Hata A, Tachihara M, Morita S, Negoro S. A Phase II study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with non-squamous non-small-cell lung cancer harboring mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) after failing first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitors (HANSHIN Oncology Group 0109). **Lung Cancer** 2014; 87(2): 136-140.
2. 学会発表
- 1) 2014 ASCO Annual Meeting. Nobuyuki Katakami, Satoshi Morita, Hiroshige Yoshioka, Takashi Seto, Yoshiko Urata, Miyako Satouchi, Yasuo Iwamoto, Kojiro Otsuka, Norihiko Ikeda, Toshiaki Takahashi, Haruko Daga, Tetsuya Oguri, Isao Goto, Junji Uchida, Shunichi Sugawara, Chiyo Kitagawa, Toshiyuki Kozuki, Junya Inata, Kazuhiko Nakagawa, Yoichi Nakanishi, West Japan Oncology Group. Randomized phase III study comparing gefitinib (G) with erlotinib (E) in patients (pts) with previously treated advanced lung adenocarcinoma (LA): WJOG 5108L.2014.5. Chicago,USA.
- 2) 2014 ASCO Annual Meeting. Hiroshige Yoshioka, Tetsuya Mitsudomi, Satoshi Morita, Yasushi Yatabe, Shunichi Negoro, Isamu Okamoto, Takashi Seto, Miyako Satouchi, Hirohito Tada, Tomonori Hirashima, Kazuhiro Asami, Nobuyuki Katakami, Minoru Takada, Kazuhiko Shibata, Shinzoh Kudoh, Eiji Shimizu, Hiroshi Saito, Shinichi Toyooka, Kazuhiko Nakagawa, Masahiro Fukuoka, West Japan Oncology Group; Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). 2014.5. Chicago,USA.
- 3) 2014 ASCO Annual Meeting. Koichi Goto, Yuichiro Ohe, Takashi Seto, Toshiaki Takahashi, Kazuhiko Nakagawa, Noboru Yamamoto, Akira Yokoyama, Koji Takeda, Makoto Nishio, Kiyoshi Mori, Miyako Satouchi, Toyooka Hida, Shinzoh Kudoh, Naoyuki Nogami, Fumio Imamura, Katsuyuki Kiura, Hiroaki Okamoto, Toshiyuki Sawa, Taro Shibata, Tomohide Tamura. A randomized phase III study of cisplatin (CDDP), etoposide (ETOP) and irinotecan versus topotecan as second-line chemotherapy in patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (SCLC): Japan Clinical Oncology Group study JCOG0605. 2014.5. Chicago,USA.
- 4) 2014 ASCO Annual Meeting. Kazuhiko Nakagawa, Toyooka Hida, Takashi Seto, Miyako Satouchi, Makoto Nishio, Katsuyuki Hotta, Haruyasu Murakami, Yuichiro Ohe, Koji Takeda, Masahiro Tatsuno, Naoki Yoshikawa, Tomohiro Tanaka, Tomohide Tamura. Antitumor activity of alectinib (CH5424802/RO5424802) for ALK-rearranged NSCLC with or without prior crizotinib treatment in bioequivalence study. 2014.5. Chicago,USA.
- 5) 2014 ASCO Annual Meeting. Kiyotaka Yoh, Shingo Matsumoto, Katsuya Tsuchihara, Takashi Kohno, Genichiro Ishii, Koji Tsuta, Makoto Nishio, Noboru Yamamoto, Haruyasu Murakami, Miyako Satouchi, Naoyuki Nogami, Takashi Seto, Shigeaki Umemura, Seiji Niho, Hironobu Ohmatsu, Yuichiro Ohe, Takeharu Yamanaka, Koichi Goto. The Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan (LC-SCRUM-Japan): Screening for RET and ROS1 fusions in advanced EGFR mutation-negative nonsquamous lung cancer and development of molecular targeted therapy. 2014.5. Chicago,USA.
- 6) 2014 ASCO Annual Meeting. Naoko Sueoka-Aragane, Nobuyuki Katakami, Miyako Satouchi, Soichiro Yokota, Keisuke Aoe, Kentaro Iwanaga, Kojiro Otsuka, Shinya Kimura, Shunichi Negoro. Monitoring EGFR T790M with plasma DNA in lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitor in prospective observational study. 2014.5. Chicago,USA.
- 7) 2014 ASCO Annual Meeting. Hiroshige Yoshioka, Isamu Okamoto, Kazuko Sakai, Satoshi Morita, Hiroyasu Kaneda, Koji Takeda, Tomonori Hirashima, Yoshihito Kogure, Tatsuo Kimura, Toshiaki Takahashi, Shinji Atagi, Takashi Seto, Toshiyuki Sawa, Masashi Yamamoto, Miyako Satouchi, Motoyasu Okuno, Seisuke Nagase, Kazuhiko Nakagawa, Yoichi Nakanishi, Kazuto

- Nishio, West Japan Oncology Group; Multiplex genomic profiling of non-small cell lung cancer patients enrolled in the LETS phase III trial of first-line S-1/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin (WJOG6611LTR). 2014.5. Chicago, USA.
- 8) 服部剛弘, 里内美弥子, 杉村春佳, 内堀健, 山本正嗣, 浦田佳子, 島田天美子, 根来俊一. A retrospective study of nab-paclitaxel and carboplatin for pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer / 再発非小細胞肺癌に対する carboplatin/nab-paclitaxel 併用療法に関する検討.第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会.2014.7.福岡.
  - 9) 里内美弥子, 樋田豊明, 中川和彦, 瀬戸貴司, 西尾誠人, 堀田勝幸, 村上晴泰, 大江裕一郎, 武田晃司, 田村友秀. Anti-tumor activity of alectinib for ALK-rearranged NSCLC patients in bioequivalence study (JP28927) /生物学的同等性試験(JP28927)における ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対するアレクチニブの抗腫瘍効果について. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会.2014.7.福岡.
  - 10) 岩永健太郎, 荒金尚子, 片上信之, 里内美弥子, 横田総一郎, 青江啓介, 大塚浩二郎, 木村晋也, 根来俊一. A prospective observational study for monitoring EGFR T790M using plasma DNA in lung cancer patients / 肺がんにおける血漿 DNA を用いた EGFR T790M 変異モニタリングについての前向き観察研究. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会.2014.7.福岡.
  - 11) 西野和美, 服部剛弘, 里内美弥子, 横田総一郎, 片上信之, 今村文生, 西村尚志, 立原素子, 森田智視, 根来俊一. A Phase II Study of Bevacizumab plus CBDCA and PTX in EGFR-mutated NSCLC after failing 1st-line EGFR-TKIs. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会.2014.7.福岡.
  - 12) 2014, European Society for Medical Oncology, Y. Urata, N. Sueoka-Aragane, N. Katakami, M. Satouchi, S. Yokota, K. Aoe, K. Iwanaga, K. Otsuka, S. Kimura, S. Negoro. 1269P | Monitoring EGFR T790M using plasma DNA in lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitor in a prospective observational study.2014.9, Madrid, España.
  - 13) 2014 European Society for Medical Oncology, Nobuyuki Katakami, Satoshi Morita, Hiroshige Yoshioka, Takashi Seto, Yoshiko Urata, Miyako Satouchi, Yasuo Iwamoto, Kojiro Otsuka, Norihiko Ikeda, Toshiaki Takahashi, Haruko Daga, Tetsuya Oguri, Isao Goto, Junji Uchida, Shunichi Sugawara, Chiyo Kitagawa, Toshiyuki Kozuki, Junya Inata, Kazuhiko Nakagawa, Yoichi Nakanishi. Randomized phase III study comparing gefitinib (G) with erlotinib (E) in patients (pts) with previously treated advanced lung adenocarcinoma (LA): WJOG 5108L. 2014.9, Madrid, España.
  - 14) Satouchi.M. Phase 3 study of eribulin vs treatment of physician's choice (TPC) for advanced non-small cell lung cancer (NSLC). 第 55 回日本肺癌学会学術集会.2014.11.京都
  - 15) 服部剛弘, 西野和美, 熊谷融, 今村文生, 秦明登, 加地玲子, 片上信之, 竹下純平, 浦田佳子, 島田天美子, 里内美弥子, 船田泰弘, 立原素子, 米田勉, 森雅秀, 西村尚志, 金田俊彦, 森田智視, 根来俊一. 既治療非扁平上皮非小細胞肺癌に対する DTX + bevacizumab (BEV) と S-1 + BEV の無作為化第 II 相試験 (HANSHIN0110). 第 55 回日本肺癌学会学術集会.2014.11.京都
  - 16) 里内美弥子. 実臨床での ALK 阻害剤投与～症例選択と副作用マネジメント～.第 55 回日本肺癌学会学術集会.2014.11.京都
  - 17) 服部剛弘, 里内美弥子, 桐生辰徳, 伊藤彰一, 山本正嗣, 浦田佳子, 島田天美子, 根来俊一. EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する治療に関する検討. 第 55 回日本肺癌学会学術集会.2014.11.京都.
  - 18) 竹中大祐, 里内美弥子, 佐久間淑子, 橋本知久, 桐生辰徳, 伊藤彰一, 山本正嗣, 服部剛弘, 浦田佳子, 島田天美子, 岡本武士, 奥田祐亮, 多根健太, 内野和哉, 西尾涉, 吉村雅裕, 足立秀治. ALK 遺伝子陽性肺癌と EGFR 遺伝子変異陽性肺癌における CT 所見. 第 55 回日本肺癌学会学術集会.2014.11.京都.
  - 19) 堀池篤, 樋田豊明, 中川和彦, 瀬戸貴司, 里内美弥子, 西尾誠人, 堀田勝幸, 村上晴泰, 大江裕一郎, 武田晃司, 島田忠, 田中智宏, 田村友秀. 脳転移を有する ALK 陽性非小細胞肺癌患者に対するアレクチニブの治療効果: JP28927 試験における部分集団成績. 第 55 回日本肺癌学会学術集会.2014.11.京都.
  - 20) 村上晴泰, 後藤功一, 大江裕一郎, 瀬戸貴司, 高橋利明, 中川和彦, 山本昇, 横山晶, 武田晃

司, 西尾誠人, 森清志, 里内美弥子, 水谷 友紀, 田村友秀. 再発小細胞肺癌に対する二次化学療法 of ランダム化第 III 相試験 (JCOG0605). 第 55 回日本肺癌学会学術集会. 2014.11.京都.

- 21) 葉清隆, 松本慎吾, 土原一哉, 河野隆志, 石井源一郎, 蔦幸治, 大江裕一郎, 大松広伸, 仁保誠治, 梅村茂樹, 西尾誠人, 山本昇, 村上 晴泰, 里内美弥子, 野上尚之, 瀬戸貴司, 山中竹春, 後藤功一. 遺伝子診断ネットワーク (LC-SCRUM-Japan)による RET 融合遺伝子陽性肺癌のスクリーニングと治療開発. 第 55 回日本肺癌学会学術集会. 2014.11.京都.
- 22) 佐久間淑子, 多根健太, 内野和哉, 西尾渉, 竹中大祐, 里内美弥子, 吉村雅裕, 足立秀治. 当院において外科的に切除された転移性肺腫瘍の検討. 第 55 回日本肺癌学会. 2014.11.京都.

#### 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 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

**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(PEOPLE-J)の研究事務局として、EDCシステムを運用し300例を超える症例の登録ならびにBIM 遺伝子多型判定に関与し、33例以上の 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)におけるデータセンターとしてEDCシステムを構築し、情報の管理を行った。

**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。そのためにはまず、保険診療下では得られないBIM 遺伝子多型の情報を入手し、医師主導治験の組み入れ候補となる症例を見つけるためのスクリーニング研究を実施するとともに、Academic Research Organization (ARO)として医師主導治験のデータ管理を担当するのが当方の役割である。ここではその内容について報告する。

**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)：スクリーニング研究である「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)」の対象患者は、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のEGFR 遺伝子変異陽性非小細胞がん患者（扁平上皮がんを除く）である。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システムにて症例登録を行う。登録の際、施設内匿名化コード、