

担当医名、性別、登録時年齢、適格条件・除外条件、文書同意取得日の入力が必要である。

症例登録完了時に Web システム上で登録番号が発行され、事務局から各施設の個人情報分担管理者ならびに研究責任者へ症例登録完了のメールが送付される。症例登録後、各施設において患者から末梢血を採取し、中央測定機関へ送付する。中央測定機関において BIM 遺伝子多型の有無を PCR フラグメント解析法で測定する。測定結果は、個人情報分担管理者ならびに研究事務局へ郵送される検査報告書により通知される。

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) : 上記で BIM 遺伝子多型陽性と判明した症例は、医師主導治験 (VICTORY-J) への組み入れ候補となる。VICTORY-J のデータ管理については、データの信頼性保証の観点から、監査証跡等の要件を備えた Medidata 社の RAVE を用いて EDC システムを構築した。ARO 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データマネージャーがデータ管理を行う。活性型 BIM 測定系の確立と臨床検体の測定結果も EDC 上へ入力するよう整備し、臨床情報とのスムーズな統合が可能である。

(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) : スクリーニング研究 (PEOPLE-J) へは、全国 20 施設から現時点で 313 例の登録があり、33 例で BIM 遺伝子多型が陽性であった。検査結果が未判明で

ある症例を除くと陽性症例の割合は 12.1% であり、これまでに得られている知見 (BIM 遺伝子多型の頻度は約 12-13%) とよく一致するものであった。

これら BIM 遺伝子多型陽性例について、医師主導治験 (VICTORY-J) への組み入れを検討した結果、適格規準を満たさない症例や、前治療が未実施または奏効中である症例がある程度含まれることが判明した。スクリーニング研究 (PEOPLE-J) の当初の目標症例数は 400 例となっており、そこから 50 例程度の BIM 遺伝子多型陽性 EGFR 遺伝子変異肺癌を同定する見込みであったが、上記状況を踏まえて目標症例数を 600 例へ拡大することとした。

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) : 医師主導治験 (VICTORY-J) のデータ管理については、規制要件に従って下記手順書を整備した。

- ・臨床研究の情報の設定内容に関するバリデーションの手順書
- ・ユーザアカウント管理マニュアル等の作成に関する手順書
- ・セキュリティに関するユーザの教育手順書
- ・保存情報の修正に関する手順書
- ・監査証跡閲覧のための手順書
- ・データのバックアップ及びリカバリーの手順書

上記に従ってデータマネージャーがユーザアカウントを発行・管理している。EDC 入力にあたってはユーザへの教育が必須であることから、e ラーニングを受講完了していないと、入力画面にはアクセスできない。症例登録も開始しており、第 1 例目では 2 コースまでボリノスタット+ゲフィチニブの投与が行われ、参加施設 CRC による EDC へのデータ入力、データマネージャーからのクエリの発行など、国際水準を満たす形での臨床情報収集を進めている。

D. 考察

PEOPLE-J において、症例登録は一か月あたり 30 例程度と極めて順調であるが、そこで同定された BIM 遺伝子多型陽性症例をスムーズに医師主導治験 (VICTORY-J) の組み入れ候補として関係者間で情報共有・追跡していく仕組みをさらに構築する必要がある。

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

- Misawa K, Fujiwara M, Ando M, Ito S, Mochizuki Y, Ito Y, Onishi E, Ishigure K, Morioka Y, Takase T, Watanabe T, Yamamura Y, Morita S, and Kodera Y. Patients treated by laparoscopic approach benefit from improved quality of life in terms of various QLQ-C30 functioning scales at 12 months after surgery for gastric cancer. **Gastric Cancer** (in press)
- Tsukada H, Yokoyama A, Goto K, Shinkai T, Harada M, Ando M, Shibata T, Ohe Y, Tamura T, and Saijo N. Randomized controlled trial comparing docetaxel-cisplatin combination with weekly docetaxel alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0207. **Jpn J Clin Oncol** (in press)
- Abe T, Takeda K, Ohe Y, Kudoh S, Ichinose Y, Okamoto H, Yamamoto N, Yoshioka H, Minato K, Sawa T, Iwamoto Y, Saka H, Mizusawa J, Shibata T, Nakamura S, Ando M, Yokoyama A, Nakagawa K, Saijo N, and Tamura T. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin and docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. **J Clin Oncol** (in press)
- Oki M, Saka H, Ando M, Tsuboi R, Nakahata M, Oka S, Kogure Y, and Kitagawa C. Transbronchial versus transesophageal needle aspiration with an ultrasound bronchoscope for the diagnosis of lesions adjacent to both the trachea/bronchus and esophagus: a randomized study. **Chest** (in press)
- Ito S, Tsukiyama I, Ando M, Katakami M, Hamanaka R, Kosaka K, Matsubara A, Nishimura M, Tanaka H, Asai N, Yokoe N, Takahashi A, Baba K, Matsuura K, Yamaguchi E, and Kubo A. Therapeutic and preventive antiemetic effect of aprepitant in Japanese patients with thoracic malignancies who truly need it. **Support Care Cancer** (in press)
- Kanazu M, Maruyama K, Ando M, Asami K, Ishii M, Uehira K, Minomo S, Matsuda Y, Kawaguchi T, Atagi S, Ogawa Y, Kusunoki Y, Takada M, and Kubo A. Early pharmacodynamic assessment using 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography on molecular targeted therapy and cytotoxic chemotherapy for clinical outcome prediction. **Clin Lung Cancer** (in press)
- Oki M, Saka H, Ando M, Kitagawa C, Kogure Y, and Seki Y. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound guided-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): are two better than one in mediastinal staging of non-small cell lung cancer? **J Thorac Cardiovasc Surg** 2014;148:1169-1177
- Fukata S, kawabata Y, Fujisiro K, Katagawa Y, Kuroiwa K, Akiyama H, Terabe Y, Ando M, Kawamura T, and Hattori H. Haloperidol Prophylaxis is not effective for preventing postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. **Surg Today** 2014; 44:2305-2313
- Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Ibata H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, Kamimura M, Sakamoto K, Yoshimi M, Soejima Y, Tomizawa Y, Isa S, Takada M, Saka H, and Kubo A. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung cancer Trial (DELTA). **J Clin Oncol** 2014;32:1902-1908
- Takahashi K, Saito H, Hasegawa Y, Ando M, Yamamoto M, Kojima E, Sugino Y, Kimura T, Nomura F, Ogasawara T, Shindoh J, Yoshida N, and Suzuki R. First-line gefitinib therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation: Central Japan Lung Study Group 0901. **Cancer Chemother Pharmacol** 2014;74:721-727
- Tsujino K, Kurata T, Kawaguchi T, Kubo A, Takada M, and Ando M. Role of Consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. **J Thorac Oncol** 9:e7-8, 2014

12. Hasegawa Y, Ando M, Kubo A, Isa S, Yamamoto S, Tsujino K, Kurata T, Ou S, Takada M, and Kawaguchi T. Human papilloma virus in non-small cell lung cancer in never smokers: A systematic review of the literature. **Lung Cancer** 2014;83:8-13
13. Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, Sugawara G, Ando M, and Nagino M. A predictive power of prothrombin time and serum total bilirubin for postoperative mortality after major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection. **Surgery** 2014;155: 504-511
14. 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, Akira Y, Atagi S, Fukuda H, Tamura T, and Saijo N. A phase III study comparing amrubicin and cisplatin with irinotecan and cisplatin for the treatment of extensive-disease small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG0509. **J Clin Oncol** 2014;32:1262-1268

2. 学会発表
なし

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 清水 忍 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 遺伝子多型を有し EGFR-TKI に耐性となった EGFR 変異肺がんの臨床的特徴を明らかにし、耐性克服を目指したゲフィチニブ+ポリノスタット併用医師主導治験（VICTORY-J）を実施することを目標としている。本年度、治験届を提出し、第1症例目を組み入れた。VICTORY-J への登録症例を促進するために、EGFR 阻害薬の治療を受ける EGFR 変異非小細胞性肺がんの登録を行う前向き臨床研究（PEOPLE-J）も実施し、VICTORY-J への登録候補患者の選定を行った。また、医師主導治験（VICTORY-J）における検体採取体制及び手順の確認を行った。

本年度、キックオフミーティングや班会議に参加し、治験実施のための情報共有や、適格症例の積極的な治験登録を周知するとともに、治験の登録候補症例の状態を確認し、登録促進の対策を協議した。

A. 研究目的

BIM遺伝子多型は日本人を含む東洋人特異的な多型で、アポトーシス誘導に必須の活性化型BIM蛋白質発現が低下する結果アポトーシス抵抗性が惹起され、分子標的薬耐性の原因となる。研究代表者の矢野らは、BIM遺伝子多型を有する上皮成長因子受容体（EGFR）変異肺がんにおいて、皮膚T細胞性リンパ腫の効能・効果で製造販売承認されているヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害薬（ポリノスタット：商品名ゾリンザ）が活性化型BIM蛋白質発現を回復させ、EGFR-チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）耐性を克服することを見出した（Cancer Res 2013; 73: 2428-34.）。この結果を踏まえ、BIM陽性のEGFR-TKI抵抗性を示した非小細胞性肺がんの患者に対し、HDAC阻害薬の併用によるEGFR-TKI抵抗性を改善する効果を期待し、医師主導治験を計画した。平成26年1月23日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）との薬事戦略相談（第戦P107号）における治験デザインに関する議論を踏まえ、ポリノスタット+EGFR-TKI併用療法の医師主導治験（VICTORY-J）の準備を開始した。

本研究の目的は、将来的にHDAC阻害薬であるポリノスタットの効能・効果の追加を行うため、BIM遺伝子多型を有し、EGFR-TKIに抵抗性の非小細胞性肺がんにおけるEGFR-TKIとHDAC阻害薬の併用による安全性（忍容性）を確認する第I相臨床試験を医師主導治験として実施することである。

B. 研究方法

① BIM 遺伝子多型を有し、EGFR-TKI 耐性を示す EGFR 変異非小細胞性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）の総合推進

平成26年1月23日にPMDAにおいて実施した薬事戦略相談（第戦P107号）を踏まえ決定した治験実施計画書に基づいて、医師主導治験（VICTORY-J）を実施した。実施計画書、治験薬概要書等の更新を行うため、海外の類似研究の報告を調査し、また、規制当局への対応が必要な事項や医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP省令）等への対応が必要な事項を確認しながら、プロジェクトの円滑な進行を推進した。

（倫理面への配慮）

患者の人権の保護のため、本医師主導治験に係るすべての研究者は、ヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP省令：平成9年3月27日 厚生省令第28号）及びその改正、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）及びその改正、関連通知を遵守して本研究を実施した。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

究開始前に行うこととした。

C. 研究結果

① BIM 遺伝子多型を有し、EGFR-TKI 耐性を示す EGFR 変異非小細胞性肺癌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) の総合推進

平成 26 年 1 月 23 日に PMDA において実施した薬事戦略相談 (第戦 P107 号) を踏まえ決定した治験実施計画書に基づいて、医師主導治験 (VICTORY-J) の準備を進めた。医師主導治験実施に向けて、治験関係者を対象に、キックオフミーティングを平成 26 年 4 月 26 日に実施した。また、金沢大学及び名古屋大学での治験審査委員会での審議、了承を得て、平成 26 年 5 月 15 日に PMDA に治験届を提出し、平成 26 年 6 月に第 1 症例目の登録を行った (その他、治験実施施設として、静岡がんセンター、東北大学、先端医療センターも追加した)。

また、VICTORY-J への登録症例を促進するために、EGFR-TKI の治療を受ける EGFR 変異非小細胞性肺癌の登録を行う前向き臨床研究 (PEOPLE-J) も並行して実施している。BIM 多型を有する患者を 32 例特定しており、今後病勢進行時に VICTORY-J に登録できるよう進めている。しかし、これまでの登録症例は 1 例のみであるため、平成 26 年 11 月 14 日に臨床研究系班会議を開催し、適格症例の積極的な VICTORY-J への症例登録の周知がなされた。また、平成 27 年 2 月 27 日に全体班会議を開催し、VICTORY-J の登録候補症例の状態 (1 例) を確認し、登録促進の対策をさらに協議するとともに、検体採取方法について再確認が行われた。

さらに、海外で実施されていた EGFR-TKI とポリノスタットの併用試験の報告が公表されたことを確認し (Lang Cancer. 2014; 84: 161-7. 及び Cancer Chemother Pharmacol. 2015; 75: 475-83.)、治験薬概要書補遺及び治験実施計画書の改訂を行った。

D. 考察

これまでのところ、非小細胞性肺癌に対する EGFR-TKI 治療による無増悪生存期間が BIM 遺伝子多型の有無により異なるか否かははっきりしていないが、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞性肺癌患者は EGFR-TKI 治療を受けた場合、多型を有しない患者と比較し無増悪生存期間が有意に短いことが示唆されている (Nat. Med. 2012; 18: 521-28.)。また、HDAC 阻害薬であるボ

リノスタットが EGFR-TKI 耐性を解除することが示唆されていることから (Cancer Res. 2013; 73: 2428-34.)、BIM 陽性非小細胞性肺癌患者で EGFR-TKI に抵抗性を示した患者においても、HDAC 阻害薬であるポリノスタットを併用することで効果が期待できるようになる可能性がある。そこで、EGFR-TKI のゲフィチニブと HDAC 阻害薬のポリノスタットの併用による EGFR-TKI 抵抗性の改善効果を期待し、まずは EGFR-TKI 治療抵抗性を示した患者に対する安全性 (忍容性) を確認するための医師主導治験 (VICTORY-J) を計画した。

しかし、これまでのところ VICTORY-J への登録症例が 1 例と少なく、当該患者で問題となる有害事象は認められていないものの、日本人の EGFR-TKI 治療抵抗性を示した患者に対するゲフィチニブとポリノスタットの併用による安全性は十分確認されていないため、継続して確認していく必要がある。一方、海外で実施されていた EGFR-TKI とポリノスタットの併用試験の報告が公表されているが (Lang Cancer. 2014; 84: 161-7. 及び Cancer Chemother Pharmacol. 2015; 75: 475-83.)、本治験で用いる EGFR-TKI と併用するポリノスタットの最大用量である 400mg (Day 1-7 及び Day 15-21 に 1 日 1 回経口投与) において、Grade 3 の事象は認められているものの、最大耐容量 (MTD) と判断されている。そのため、EGFR-TKI と併用するポリノスタット 400mg (Day 1-7 及び Day 15-21 に 1 日 1 回経口投与) まで、本治験においても、安全性上許容される可能性が示唆されるが、今後の症例集積は必要と思われる。VICTORY-J への登録症例を促進するために実施している PEOPLE-J で明らかとなった BIM 多型を有する患者を VICTORY-J への候補患者とし、その数を増加させることにより、今後、VICTORY-J への組入れを進め、さらなる安全性 (忍容性) の確認を行い、かつ、有効性に関する探索的な情報も併せて収集する必要があると考える。

今後も、適切に治験が遂行できるよう必要に応じ、情報の更新や規制当局への対応が必要な事項や倫理指針等への対応について、随時支援を行っていくこととする。

E. 結論

BIM 遺伝子多型に起因する EGFR-TKI 耐性克服を目指した医師主導治験 (VICTORY-J) を実施、併せて、疫学研究 (PEOPLE-J) も進めた。今後も VICTORY-J の組入れを推進することで、BIM 遺伝子

多型を有する患者に対する EGFR-TKI と HDAC 阻害薬の併用における安全性（忍容性）を確認し、有効性に関する探索的な結果を得るための支援を行っていく。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし。
2. 学会発表
 - 1) 清水忍. アカデミアにおける医薬品・医療機器開発の課題. 日本薬学会第 135 年会. 2015. 3. 兵庫.
 - 2) 平川 晃弘, 木下文恵, 清水忍, 鍛塚八千代, 室谷健太, 森由美子, 中村真由美, 杉下明隆, 水野正明. 中部先端医療開発円環コンソーシアムにおける Web 登録・割付システムの紹介. 日本臨床試験学会第 6 回学術集会総会. 2015. 2. 東京.
 - 3) 平川 晃弘, 清水忍, 鍛塚八千代, 室谷健太, 木下文恵, 中枿昌弘, 杉下明隆, 飯島祥彦, 加藤勝義, 安藤昌彦, 水野正明. 名古屋大学における人材育成セミナーと臨床研究認定者制度に関する取組み. 日本臨床試験学会第 6 回学術集会総会. 2015. 2. 東京.
 - 4) 小倉佳奈, 中山忍, 石黒陽子, 平光彩乃, 西垣はづき, 樋口妙子, 東郷由佳, 清水忍, 加藤勝義, 水野正明, 長谷川好規, 石黒直樹. 質の高い臨床試験を実施するための試験薬管理体制. 日本臨床試験学会第 6 回学術集会総会. 2015. 2. 東京.
 - 5) 清水忍, 平川晃弘, 鍛塚八千代, 室谷健太, 木下文恵, 中枿昌弘, 杉下明隆, 飯島祥彦, 加藤勝義, 安藤昌彦, 水野正明. 名古屋大学における臨床研究認定者制度に関する取組み. ARO 協議会【第 2 回学術集会】. 2014. 9. 北海道.
 - 6) ARO 協議会 プロジェクトマネジメント専門家連絡会 (杉田修, 林宏至, 池田浩治, 鈴木章史, 鈴木友人, 柄澤麻紀子, 清水忍, 藤原忠美, 遠藤佳代子, 笠井宏委, 村山敏典, 須崎友紀, 斎藤勝久, 松山琴音, 千葉仁, 内山麻希子, 末吉愛, 清水章). アカデミアにおける医師主導治験・臨床試験のプロジェクトマネジメント. ARO 協議会【第 2 回学術集会】. 2014. 9. 北海道.

G. 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 藤原 忠美 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)において、302例を登録し33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、施設での倫理審査の承認を得て、PMDA への治験届以降、1症例目の登録が行なわれ、治験の実施及びモニタリング・監査を含め治験の質の担保と進捗管理を行った。

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。

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。

(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) :

名古屋大学医学部附属病院では、平成26年4月9日に、生命倫理審査委員会の承認を得て(承認番号:014-0003)、症例登録を開始した。平成27年3月末までに302症例を登録し、33例のBIM遺伝子多型陽性症例を同定した。

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) :

名古屋大学医学部附属病院では、平成26年4月30日に、治験審査委員会の承認を得た(承認番号: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。さらに、名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援セ

ンターにて、モニタリングを東北大学病院臨床試験情報センターと協力し相互モニタリング体制を構築しモニタリングを実施した。また、治験の信頼性保証に伴う監査支援を行なった。治験情報の公開として、ClinicalTrials.gov 及び UMIN 登録を支援した。また、進捗状況を中部先端医療開発円環コンソーシアム会議にて定期的に報告した。

D. 考察

PEOPLE-J においては、名古屋大学関連病院との連携をはかり、肺がん患者を効率良く登録するための情報の一元管理が行なわれた。

医師主導治験 (VICTORY-J) においては、体制整備の構築と治験お信頼性確保のためのモニタリングについて、医師主導治験として全国では初めて効率的なモニタリング実施のための相互モニタリング体制を構築し実施することができた。また、治験調整事務局支援す CRO との連携を密に、安全性情報など適切な治験情報を得るよう Web 化されたデータ管理に基づき治験管理の工夫がなされた。

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

該当なし。

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 竹内 伸司 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 遺伝子多型を有し EGFR-TKI に耐性となった EGFR 変異肺がんの臨床的特徴を明らかにし、耐性克服を目指したゲフィチニブ+ポリノスタット併用医師主導治験（VICTORY-J）を実施することを目標としている。さらに、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を実施する。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、12 例を登録し 2 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て治験届を提出し、実施体制を整備した。また、基礎的検討においては、HDAC 阻害効果の高い新規薬剤を用いて、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がん細胞株に対する EGFR-TKI との併用効果について、*in vitro* および *in vivo* の実験系で検討した。

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、最大耐用量を決定することである。

H25 年度には、本疾患群の臨床的特徴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 I 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。

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。平成 26 年度はボリノスタットより HDAC 阻害効果の高い薬剤を用いて、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺癌細胞株に対する EGFR-TKI との併用効果について、*in vitro* および *in vivo* の実験系で検討した。

(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 変異肺癌の臨床的特徴を明らかにする前向き研究 (PEOPLE-J) :

金沢大学附属病院では、平成 25 年 12 月 16 日に、倫理委員会の承認を得て(審査番号 325)、症例登録を開始した。平成 27 年 3 月末までに 12 症例を

登録し、2 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 への登録は実施しなかった。

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) :

平成 26 年 1 月 23 日に PMDA において実施した薬事戦略相談(第戦 P107 号)を踏まえ治験実施計画書を決定し、治験届を提出して、VICTORY-J の登録を開始した。金沢大学附属病院では、平成 26 年 3 月 13 日に、倫理委員会の承認を得た(整理番号 905)。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。

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 :

平成 26 年度はボリノスタットより HDAC 阻害効果の高い薬剤を用いて、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺癌細胞株に対する EGFR-TKI との併用効果について、*in vitro* および *in vivo* の実験系で検討した。

D. 考察

PEOPLE-J においては、H26 年 3 月末時点で本邦 20 施設が参加し、339 例が登録され順調に進んでいる。一方で、VICTORY-J への登録は共同研究施設全体で 1 例に留まっている。当施設でも 2 例の BIM 多型陽性症例を同定したが、適格基準を満たしておらず、H26 年 3 月末時点では VICTORY-J での治療は実施できていない。近隣の施設から PEOPLE-J 試験に参加協力が得られ、BIM 多型陽性症例が新たに検出されてきており、適格基準を満たせばこれら施設からの紹介も見込める。第 I 相試験であることから、適格基準の 4)に「EGFR-TKI (ゲフィチニブ又はエルロチニブ) の治療歴を有し、治療中に病勢の悪化が認められた既往がある。」ことを設定しており、主には現時点でこの適格基準を満たしていないことにより登録できない症例が多い。

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) 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;10:59-66.
- 2) Takeuchi S, Yano S. Clinical significance of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: sensitivity and resistance. **Respir Investig** 2014;52:348-56.

2. 学会発表

- 1) 竹内伸司、矢野聖二. EGFR 変異肺癌の EGFR-TKI 耐性. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会. 2014. 04 大阪
- 2) 竹内伸司、矢野聖二. EGFR-TKI 耐性とその克服. 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会. 2014. 06 仙台.
- 3) 竹内伸司、矢野聖二. Therapeutic strategies for overcoming resistance to EGFR-TKI and ALK-TKI by inhibition of Hsp90 or HADC. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2014. 07 福岡.
- 4) 竹内伸司、矢野聖二. BIM 遺伝子多型による EGFR-TKI 耐性の治療法開発の現状. 第 55 回日本肺癌学会学術集会. 2014. 11 京都.

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 長瀬 克彦 金沢大学附属病院 先端医療開発センター

研究要旨

本研究は、BIM 遺伝子多型を有し EGFR-TKI に耐性となった EGFR 変異肺がんの臨床的特徴を明らかにし、耐性克服を目指したゲフィチニブ+ボリノスタット併用医師主導治験(VICTORY-J)を実施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、12 例を登録し 2 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て治験届を提出した。治験薬を購入管理して、各治験実施施設へ納入し、治験調整事務局である金沢大学附属病院先端医療開発センターへのモニタリングや監査で必要な対応を実施し、治験実施体制を整備した。

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 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。

(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) : 金沢大学附属病院では、平成 25 年 12 月 16 日に、倫理委員会の承認を得て(審査番号 325)、症例登録を開始した。平成 27 年 3 月末までに 12 症例を登録し、2 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 への登録は実施しなかった。

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) : 平成 26 年 1 月 23 日に PMDA において実施した薬事

戦略相談(第戦 P107 号)を踏まえ治験実施計画書を決定し、治験届を提出して、VICTORY-J の登録を開始した。金沢大学附属病院では、平成 26 年 3 月 13 日に、倫理委員会の承認を得た(整理番号 905)。治験薬を購入管理して、各治験実施施設へ納入し、治験調整事務局である金沢大学附属病院先端医療開発センターへのモニタリングや監査で必要な対応を実施し、治験実施体制を整備した。

D. 考察

PEOPLE-J においては、H26 年 3 月末時点で本邦 20 施設が参加し、339 例が登録され順調に進んでいる。一方で、VICTORY-J への登録は共同研究施設全体で 1 例に留まっている。金沢大学附属病院では 2 例の BIM 多型陽性症例を同定したが、適格基準を満たしておらず、H26 年 3 月末時点では VICTORY-J での治療は実施できていない。近隣の施設から PEOPLE-J 試験に参加協力が得られ、BIM 多型陽性症例が新たに検出されてきており、適格基準を満たせばこれら施設からの紹介も見込める。第 I 相試験であることから、適格基準の 4)に「EGFR-TKI (ゲフィチニブ又はエルロチニブ)の治療歴を有し、治療中に病勢の悪化が認められた既往がある。」ことを設定しており、主には現時点でこの適格基準を満たしていないことにより登録できない症例が多い。治験調整事務局として、VICTORY-J 実施施設以外の PEOPLE-J 参加施設における BIM 多型陽性症例が円滑に VICTORY-J へ登録されるように引き続き各施設と連携を深めていく必要がある。

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

該当なし。

2. 学会発表

該当なし。

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。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	J Thorac Oncol	10(1)	59-68	2015
Takeuchi S, Yano S.	Clinical significance of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: sensitivity and resistance.	Respir Investig	52	348-56	2014
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	105(5)	499-505	2014
Yano S, Nakagawa T.	The current state of molecularly targeted drugs targeting HGF/Met.	Jpn J Clin Oncol	44(1)	9-12	2014
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	106(1)	102-7	2014
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	5(13)	4920-8	2014
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	9(6):	775-83	2014

Fukihara J, Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, Yokoyama T, Hasegawa Y.	Clinical Predictors of Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer.	Oncology	86	86-93	2014
Morise M, Taniguchi H, Saka H, Shindoh J, Suzuki R, Kojima E, Hase T, Ando M, Kondo M, Saito H, Hasegawa Y.	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.	Mol Clin Oncol.	2	991-6	2014
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.	First-line gefitinib therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation: Central Japan Lung Study Group 0901.	Cancer Chemother Pharmacol	74	721-7	2014
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	53(2)	68-72	2015
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	9(2)	657-60	2015
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.	10(1)	61-6	2015

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	75(3)	521-6	2015
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	45(3)	261-6	2015
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	9	1805-9	2014
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	19	352-3	2014
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	52	190-4	2014
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	16	465-72	2015

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		Epub ahead of print	2015
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	61(3-4)	241-53	2014
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	9(11)	e113606	2014
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	66(3)	560-8	2014
Goto H, Mitsuhashi A, Nishioka Y.	Role of surfactant protein A in non-infectious lung diseases.	J Med Invest	61(1-2)	1-6	2014
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, Tomij 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	35(2)	1025-31	2015

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		[Epub ahead of print]	2015
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		415-9	2015
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.	54	325-31	2015
Kaneda T, Hata A, Tomioka H, Tanaka K, Kaji R, Fujita S, Tomii K, Katakami N.	Possible differential EGFR-TKI efficacy among exon 19 deletional locations in EGFR-mutant non-small cell lung cancer.	Lung Cancer	86(2)	213-8	2014
Hata A, Katakami N, Kitajima N.	Successful cetuximabtherapy after failure of panitumumab rechallenge in a patient with metastatic colorectal cancer:restoration of drug sensitivity after anti-EGFR monoclonal antibody-freeinterval	J Gastrointest Cancer	45(4)	506-7	2014

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	73	17-23	2014
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	32	1262-8	2014
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	5(8)	2293-304	2014
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	84(1)	67-72	2014