

研究事業 8 . HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍に対する個別化治療の開発

研究分担者 秋田 弘俊 北海道大学大学院医学研究科 内科学講座 腫瘍内科学分野 教授

研究要旨

非小細胞肺癌、唾液腺癌をはじめとする進行再発癌で、病理組織学的解析（IHC、DISH）あるいは次世代シーケンサー解析などの遺伝子解析を用い、ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）の過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍、あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍にターゲットを絞り、標準治療無効患者を対象として、HER2 標的薬トラスツズマブの有効性を検証し、適応拡大をめざす。

非小細胞肺癌では第 Ⅲ 相臨床試験を実施し、将来の適応拡大に向けて基盤づくりをする。唾液腺癌は全国的にみても発生頻度が非常に低い疾患であるが、有効な治療法が確立しておらず、少数例での医師主導治験を実施し、適応拡大をめざす。

A. 研究目的

複数の癌種において、ドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬の個別化治療が著効を示すことが示されている。一方、癌種を超えて、特定の遺伝子異常がドライバー遺伝子となっており、そのドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬が著効を示す可能性が示唆されている。そこで、癌種に拘わらず、ドライバー遺伝子を標的とする至適な分子標的治療薬による個別化治療を行うことによって、より効果的な癌分子標的治療を開発することが期待される。

本研究では非小細胞肺癌、唾液腺癌をはじめとする進行再発癌を対象として、ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）の過剰発現・遺伝子増幅陽性あるいは遺伝子変異陽性の腫瘍で、HER2 標的薬トラスツズマブの有効性を検証し適応拡大に繋げることを目的とする。

B. 研究方法

非小細胞肺癌について、病理組織学的解析（IHC、DISH）あるいは次世代シーケンサー解析などの遺伝子解析にて HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性あるいは遺伝子変異陽性の標準治療無効・進行再発癌患者に対して、トラスツズマブ単独治療の第 Ⅲ 相臨床試験を行う。

唾液腺癌については、病理組織学的解析（IHC、DISH）にて HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性の進行再発唾液腺癌に対するトラスツズマブ及びドセタキセルの併用薬物療法の有効性及び安全性を評価する

ための第 Ⅲ 相臨床試験（医師主導治験）を行う。
（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、GCP 等の臨床研究に関する各指針に従って臨床研究・治験を実施する。

C. 研究結果

非小細胞肺癌については、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会（倫理委員会）の審査承認を経て、平成 25 年 12 月から「HER2 を治療標的とした肺癌個別化治療のための HER2 及び HER2 関連分子の過剰発現/遺伝子増幅/遺伝子変異の観察研究」の登録を開始しており、平成 27 年 3 月までに 53 症例を登録し解析を進めている。また、上記の観察研究で HER2 過剰発現/遺伝子増幅/遺伝子変異を認めた症例を対象として、「HER2 過剰発現/遺伝子増幅/遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌患者に対する化学療法後のトラスツズマブの第 Ⅲ 相試験」を実施し、平成 27 年 3 月までに 3 例登録している。

唾液腺癌については、医師主導治験に向けて、施設内で準備を進めるとともに、PMDA 薬事戦略相談として、平成 25 年 12 月に事前面談を実施し、平成 26 年 4 月には対面助言を受け、同年 8 月には HER2 体外診断薬事前面談を実施した。平成 27 年 3 月、「HER2 陽性再発転移の唾液腺癌に対するトラスツズマブ及びドセタキセルの併用薬物療法第 Ⅲ 相試験」について、北海道大学病院治験審査委員会の審査承認を経て、PMDA に治験届を送付し受け付けられた。

D. 考察

ドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬の個別化治療の開発は、難治癌を克服する上で意義が大きく、期待される。非小細胞肺癌および唾液腺癌ではドライバー遺伝子・異常 HER2 を標的とするトラスツズマブの効果期待される。

非小細胞肺癌については、今後さらに、HER2 過剰発現・遺伝子増幅あるいは遺伝子変異の観察研究・解析を進め、トラスツズマブ第 Ⅲ 相臨床試験を実施していく。

唾液腺癌については、医師主導治験開始に向けて、今後さらに医師主導治験実施体制を整備し、スタートアップする。

E. 結論

HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍、あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍を対象とした分子標的治療薬を用いた個別化治療を臨床開発するために、非小細胞肺癌については HER2 過剰発現・遺伝子増幅あ

るいは遺伝子変異の観察研究・解析を進め、トラスツズマブ第 Ⅲ 相臨床試験を実施している。唾液腺癌のトラスツズマブ及びドセタキセルの併用薬物療法第 Ⅲ 相試験については、PMDA に医師主導治験の治験届を送付し受けられ、治験開始に向けて準備中である。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし