

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))

分担研究報告書

分担研究4)再発非小細胞肺癌における発癌遺伝子の網羅的検索同定と特定遺伝子異常(HER2)を有する患者への個別化治療確立を目指した基礎臨床橋渡し研究(第 相試験)

研究分担者 木浦 勝行 岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科・教授

研究要旨

本研究にて治療標的となりうる分子異常を有する肺癌をスクリーニングするために、中国四国地方の基幹施設合同の患者登録システムを構築する。このシステムにて、1000例のヒト肺癌検体をスクリーニングし、HER2 遺伝子異常、タンパク過剰発現を有する肺癌を同定する。

また、それら HER2 異常を有する 30 例の肺癌に対し、HER2 を標的とした新規分子標的薬であるトラスツズマブ エムタンシンの効果を検討する医師主導治験を実施する。

A. 研究目的

トラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組み換え)(以下、T-DM1)は、HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2: ヒト上皮増殖因子受容体 2 型)陽性の悪性腫瘍の治療を目的としてデザインされた新規の抗体薬物複合体であり、HER2 を標的とするヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブとチュブリン重合阻害作用を有するメイタンシン誘導体(以下、DM1)とを安定性の高いリンカー試薬である SMCC (N-succinimidyl 4-(N-maleimidomethyl)cyclohexane-1-carboxylate)を用いて結合した構造を有している。

T-DM1 の臨床開発は 2006 年に開始され、抗 HER2 療法及び化学療法既治療の HER2 陽性進行・再発乳癌を対象とした海外第相臨床試験 (TDM4258g 試験、TDM4374g 試

験)で、T-DM1 の有効性と安全性が示された。また、2009 年に開始されたハーセプチン及びタキサン系薬剤既治療の HER2 陽性進行・再発乳癌を対象とした海外第相臨床試験 [EMILIA 試験 (TDM4370g 試験)] では、対照群に対し無増悪生存期間及び全生存期間の有意な延長が示され、米国では 2013 年 2 月に HER2 陽性転移・再発乳癌の治療薬として承認された。国内では、国内第相臨床試験、国内第相臨床試験 (J022997 試験)と EMILIA 試験を含む海外臨床試験データに基づき製造販売承認申請を行い、2013 年 9 月、「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」の効能・効果にて承認された。

非小細胞肺癌では、発癌の直接的な原因となる driver mutations として EGFR 遺伝子変異が 40%~50%程度と高頻度に認め

られ、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬が標準治療となっている。しかし非小細胞肺癌では、低頻度の driver mutations の正確な頻度や臨床的背景は前向きに十分調べられていない。これらを今回臨床研究として明らかにすることで、非小細胞肺癌に対する病態のさらなる理解が深まり、ひいては創薬あるいは個別化治療開発がさらに推進されると考えられる。

個別化治療につながる治療標的候補として HER2 異常は非小細胞肺癌においても検討されている。非小細胞肺癌の検体を用いて HER2 異常に関する後方視的な検討が行われている。HER2 蛋白過剰発現の状態が免疫染色法により、強陽性(3+)はおおよそ 10% に認め、同時に HER2 遺伝子増幅の状態も Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法にて評価され、HER2/Chromosome17 比 ≥ 2 は 2% であったという報告がある。また、非小細胞肺癌において HER2 遺伝子 exon20 領域の挿入型変異が 1.7%~3.6% に存在する。以上より、約 10% の非小細胞肺癌患者で HER2 陽性であり、これらの HER2 陽性腫瘍を持つ患者選択を行うことで、非小細胞肺癌においても T-DM1 の有効性が期待できる。T-DM1 の HER2 陽性再発非小細胞肺癌患者に対する適応拡大を視野に入れ、同患者へ T-DM1 の有効性・安全性を評価する医師主導治験(第 2 相試験)を計画した。

B . 研究方法

非小細胞肺癌と診断が得られた 1000 例を対象とする。同意取得後、日常診療において採取された腫瘍検体の残余分を用いて、HER2 ステータス(蛋白過剰発現、遺伝子増幅、遺伝子変異)を外部委託業者(株式会

社エスアールエルおよび株式会社ジェネティックラボ)に解析を依頼する。同時に

上記に加えて、病理学的情報、予後を含めた臨床情報、および既知の癌細胞の分子異常に関するデータを診療録から抽出の上、それぞれの関連性についての包括的検討を行う。

それに加え下記に該当する患者 30 名に T-DM1 として体重あたり 1 回 3.6 mg/kg (前回投与算出に用いた算出体重から ± 5 投与当日の体重が $\pm 10\%$ 以上変動した場合は投与量を再算出すること)を 3 週間間隔(直近の投与日から 22 日目以降に投与すること)で点滴静注し、その奏効率を検討する。

選択基準

- (1)本治験内容について十分な説明を受け、被験者本人から文書による同意が得られている患者。
- (2)同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
- (3)病理組織学的に非小細胞肺癌と確定診断されている患者
- (4)原発巣または転移・再発病変の肺癌組織において、HER2 陽性 (IHC 法 3+、または IHC 法 2+でかつ FISH 法陽性、または、ダイレクトシーケンス法による HER2 遺伝子 exon 20 領域の変異陽性)のいずれか 1 つが確認された患者

治験実施施設において上記の HER2 陽性を確認できる記録があれば本治験への組み入れを可とする

遺伝子変異の種類は、少なくとも既存研究でドライバー遺伝子変異であることが示唆され、HER2 阻害薬の有効性が報告されているものとする

- (5)術後再発もしくは根治手術不能及び根治放射線療法が不適な IIIB/IV 期の患者

(6)非小細胞肺癌に対する前治療として、白金製剤を用いた化学療法歴*を有する有し、不応または増悪した患者（術前なお術前あるいは術後補助化学療法については、最終投与日から1年以内の再発患者の場合これを1レジメンとして扱う）。但、75歳以上の場合は白金製剤を用いた化学療法に加え、標準的単剤化学療法歴療法でも可とする。

(7)EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の場合は、上記(6)に加えて、1レジメン以上のEGFRチロシンリン酸化酵素阻害薬（EGFR-TKI）治療歴*を有する患者

(8)ALK融合遺伝子陽性肺癌の場合は、上記(6)に加えて、1レジメン以上のALK阻害薬治療歴*を有する患者

(9)RECIST v1.1で規定される測定可能病変を有する患者（8.有効性評価の項を参照）

(10)スクリーニング検査時の ECOG performance status (PS) が0~2の患者
(11)スクリーニング検査時の臨床検査で、以下に示す臓器機能を有する患者

- ・ヘモグロビン：8.0 g/dL 以上
- ・好中球数：1,000/mm³ 以上
- ・血小板数：75,000/mm³ 以上
- ・AST (GOT) \ ALT (GPT): 施設基準値上限の2.5倍以下
- ・総ビリルビン：施設基準値上限の1.5倍以下
- ・血清クレアチニン：施設基準値上限の1.5倍以下
- ・プロトロンビン (PT-INR): 施設基準値上限の2.5倍以下

(12)過去にT-DM1による治療を受けていない患者

除外基準

(1)治験薬の成分または添加物のいずれか

に対し過敏症の既往歴のある患者

(2)妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者、及び授乳中の患者

(3)妊娠の可能性のある閉経前の女性患者又は妊娠能力を有する男性患者の場合、治験薬投与開始2週間前から治験薬投与終了180日後までの間、医学的に承認された方法により避妊することに同意しない患者

(4)画像上で明らかな間活動性間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線肺炎、器質化性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）を合併している、又はその既往を有する患者。ただし、照射野内の放射線肺炎の既往（線維化）は許容する。

(5)登録前28日以内の心エコーによる測定で左室駆出率（LVEF）45%未満の患者

(6)胸部への放射線治療に伴う毒性が登録前2週間以内にGrade1まで回復していない患者

(7)以下の疾患を含む臨床的に重要な心疾患を有する患者

(ア)NYHA分類クラスII以上、またはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.4.03に規定されたGrade3以上に該当する心機能障害を有する患者（別紙「心機能評価」参照）

(イ)登録前6ヵ月以内にうっ血性心不全、または薬物療法を要する心室性不整脈と診断されている患者

(8)登録前6ヵ月以内に臨床的に重要な冠動脈疾患（不安定狭心症、心筋梗塞等）と診断されている患者

(9)登録時にコントロール不良の高血圧（収縮期160mmHg以下および拡張期100mmHg以下にコントロールできない）あるいは、コ

ントロール不良の糖尿病（HbA1c>12%）を持つ患者

(10)未治療、症候性、または症状コントロールが困難な中枢神経系への転移を有している患者（中枢神経系転移病変があっても、同部に対して局所療法を実施しており、且つし、その後2週間以上の病勢コントロール可能となったを確認し得た患者は登録可とする。また、局所療法後に抗けいれん剤を予防的に内服している患者は登録可とするが、中枢神経系転移に対してステロイドの継続投与が必要な患者は不可とする）

(11)CTCAE ver.4.03に規定されたGrade3以上の末梢神経障害を有する患者

(12)前治療（肺癌に対する化学療法、免疫療法、または生物学的療法）による本治療の主要評価に著しく影響を与える毒性が持続している患者、または前治療から適切な期間*が空いていない患者（*前治療レジメンの1サイクル分の期間 [サイクルの規定がない場合は3週間]）

(13)投与前4週間以内に他の治療薬を投与された患者

(14)投与前4週間以内に外科的処置または著しい外傷を受け回復していない患者、または治療期間中に外科的処置の必要な患者

(15)コントロールが困難な活動性のある全身性感染症（HBV、HCVを含む）のある患者、またはHIV感染が明らかな患者

(16)無病期間が5年未満の重複癌を有する患者（完全切除した皮膚基底細胞癌と子宮頸部上皮内癌、又は内視鏡的粘膜切除により完全切除した消化器癌が除く）

(17)第1サイクルの治療薬投与開始日から少なくとも8日間入院治療ができない患者

(18)その他治療責任医師または治療分担医

師により本治療への参加が不適切であると判断した患者

（倫理面への配慮）

本治療は、ヘルシンキ宣言、治療実施計画書、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準、並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）を遵守して実施する。

C. 研究結果

平成26年4月と平成27年1月に中国四国地方の30を超える基幹施設と協力体制を構築するために合同会議を開催した。またSRLメディサーチへ外部委託し中国四国地方の基幹施設と協力して1000例の治療候補者から30例の治療対象者をスクリーニングするプラットフォームを創成した。

平成27年2月より治療対象者のスクリーニングが開始され、患者登録、HER2検索が行われている。TDM1の医師主導治療に関しては、平成27年5月から開始予定である。

D. 考察

本研究はTDM1の肺癌に対する適応拡大を念頭に、HER2陽性肺癌におけるその効果を探索することを目的とした研究である。この結果を踏まえて、TDM1の奏効が期待できるHER2陽性が定義されることが期待される。

また、この医師主導治療を通して中国四国の基幹施設の患者登録システムが構築され、今後の治療開発を加速させるプラットフォームとなることが期待される。

E. 結論

中国四国地方の30を超える基幹施設と協力体制を構築した。また SRL メディサーチへ外部委託し患者登録システムを構築した。平成27年2月より患者登録が始動し、同5月より治験が開始予定である。

F . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし