

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業））  
総括研究報告書

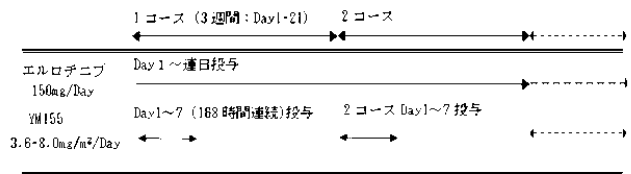
進行非小細胞肺癌を対象としたエルロチニブとYM155の分子標的治療薬併用第I相試験

研究代表者 中川 和彦  
近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 教授

研究要旨 進行非小細胞肺癌患者を対象に、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)エルロチニブに併用するサバイピン阻害薬YM155の推奨投与量の設定、及び用量制限毒性（DLT）を明らかにし、推奨投与量における安全性と抗腫瘍効果および効果に関わるバイオマーカーを探索する

鶴谷 純司（近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 准教授）  
清水 俊雄（近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 講師）  
金田 裕靖（近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 講師）  
田中 薫（近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 講師）  
岩朝 勤（近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 講師）  
西尾 和人（近畿大学医学部ゲノム生物学教室 教授）  
坂井 和子（近畿大学医学部ゲノム生物学教室 助教）  
千葉 康敬（近畿大学医学部附属病院臨床研究センター 講師）

瘍効果に関わるバイオマーカーの探索。



エルロチニブは1日1錠(150mg)の連日投与とし、YM155（アステラス製薬より供給予定）は（シリンジポンプを用いた）168時間（7日間）の持続点滴静脈内投与とする。併用治療開始時点を1コースday 1とする。エルロチニブは連日投与、YM155は1週間(168時間)投与2週間休薬をもって1コース（21日間隔）とする。以後、腫瘍の増悪、新病変の出現または投与継続が困難な有害事象の発現を認めるまで、1コースを21日間隔として治療を継続する。パート1(dose escalation cohort)の症例では、プロトコル本文に記載のスケジュールにてエルロチニブ及びYM155の薬物動態測定（血漿及び尿検体）を行う。また同意が得られた患者に対し、抗腫瘍効果に関わるバイオマーカーの探索として1)YM155投与前後における腫瘍組織中のサバイピン蛋白質量の測定とアポトーシス誘導の有無を確認、2)肺癌組織の体細胞変異解析にあたり、LungCarta、Bio-plex (Ligand panel)等のマスマスクリーニングパネルを用いた半網羅的体細胞変異解析を行う。

[予定症例数及び研究期間]

医師主導治験による第 Ⅰ相臨床試験として、12-24例。試験期間は2012年12月1日より2015年11月31日（準備期間：1年、登録期間：1年、追跡期間：1年）とする。

[研究体制]

研究代表者（医師主導治験実施責任者）は研究の統括・計画を実施する。研究分担者は近畿大学医学部腫瘍内科において研究の計画・測定・解析を実施、症例登録を行う。バイオマーカーの測定は近畿大学医学部ゲノム生物学教室で測定する。近畿大学医学部・医学部附属病院および外部CROであるクインタ

A. 研究目的

EGFR陽性進行非小細胞肺癌患者を対象に、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)エルロチニブに併用するサバイピン阻害薬YM155の推奨投与量の設定、及び用量制限毒性（DLT）を明らかにし、推奨投与量における安全性と抗腫瘍効果および効果に関わるバイオマーカーを探索する。

B. 研究方法

[研究計画・方法]

分子標的治療薬併用第 Ⅰ相臨床試験(医師主導治験)として、進行非小細胞肺癌に対する化学療法を受ける患者を対象にエルロチニブとYM155併用投与の両薬剤推奨投与量の設定、用量制限毒性（DLT）および最大耐用量（MTD）を明らかにし、両分子標的治療薬の推奨投与量における安全性と抗腫瘍効果について検討する。

[対象症例]

進行非小細胞肺癌に対する化学療法を受ける患者、20歳以上、ECOG Performance Status (PS) 0-2、主要臓器機能が保持された症例。患者本人の自由意思による文書同意を必須とする。

【Primary endpoint】

エルロチニブとYM155併用投与の安全性プロファイル（有害事象）、用量制限毒性（DLT：dose limiting toxicity）、最大耐用量（MTD：maximum tolerated dose）および推奨投与量の決定。

【Secondary endpoint】

推奨投与量における安全性と抗腫瘍効果、及び抗腫

イルズ・ジャパン・データマネジメント部および日本臨床研究オペレーションズ (Japan Clinical Research Operations:JCRO)は近畿大学医学部腫瘍内科と共同して本医師主導治験運用に必須であるセンターデータマネジメント、モニタリング業務、治験薬管理 (治験薬剤提供元企業との連携)、CRC業務およびローカルデータマネジメント業務を遂行する。統計解析は近畿大学医学部臨床研究センター腫瘍統計学部門および外部CROであるクインタイルズ・ジャパン・データマネジメント部が行う。研究実施環境については研究施設・研究資料・研究フィールド・現在の研究環境の状況等インフラ整備されており問題はない。

#### (倫理面への配慮)

試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針にしたがって本試験を実施し、以下の事項を厳守する。

1. 登録に先立って、すべてに患者に施設の倫理審査委員会 (IRB) 承認が得られた説明文書を用いて十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後に患者自身の自由意志による同意を文書にて取得する。
2. 個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。データの取り扱いに関しては直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報の保護を厳守する。

本研究に組み込まれるバイオマーカー研究は蛋白発現、体細胞DNAを対象に解析するものであり、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象ではないが、その趣旨を踏まえた対応を行う。

#### C. 研究結果

EGFR陽性進行非小細胞肺癌患者を対象に、分子標的治療薬併用第 相臨床試験としてEGFR阻害薬エルロチニブ併用時における新規サバイビン阻害薬YM155の推奨投与量の設定、用量制限毒性 (DLT) および最大 耐用量 (MTD) を明らかにし、両分子標的治療薬の推奨投与量における安全性と抗腫瘍効果の検討及び抗腫瘍効果に関わるバイオマーカー探索を実施した。現況として当初の治験実施計画規定に基づく第1コホートレベル~第4コホートレベル迄の合計4段階用量漸増計画のうち、同事業完了時点において現在引き続き当施設に於いて残る最終の第4コホートレベル (合計3~6名予定) の被験者に対して治験薬を投与中であり、同医師主導治験完遂まで実施予定である。併用第 相臨床試験の第3コホートレベル終了時までにおける研究結果として、

安全性に関する評価に関しては第1コホートレベルから第3コホートレベル (合計12例) においては用量制限毒性 (DLT) 発現は全12症例中1症例のみに

認められ (血清クレアチニン値上昇 2.4mg/dl NCI-CTC グレード2)、治験薬休薬中止にて可逆的に完全回復した。治療との因果関係が否定出来ない毒性に関してNCI CTC-AEグレード3以上の毒性に関してはYM155 第2コホートレベルにおいて1例のみ (下痢: グレード3) を認めたのみであり、最も高頻度の毒性に関しては皮疹 (グレード2: 45.5%、グレード1: 45.5%)、疲労 (グレード1: 23.9%)、下痢 (グレード3: 9.1%、グレード2: 9.1%、グレード1: 18.2%)、尿中 2-ミクログロブリン上昇 (グレード1: 23.9%)、尿中NAG上昇 (グレード1: 23.9%)、血清クレアチニン上昇 (グレード2: 9.1%、グレード1: 9.1%)、ヘモグロビン低下 (グレード2: 9.1%、グレード1: 9.1%)、蛋白尿 (グレード1: 18.2%)、発熱 (グレード1: 9.1%)、低Na血症 (グレード1: 9.1%)、味覚異常 (グレード1: 9.1%) であり、全般的に忍容性は良好であった。

有効性に関する評価に関しては全12症例中2症例において (それぞれYM155 第1コホートレベルおよび第3コホートレベル) 6か月間以上の画像上の病勢安定 (RECIST判定基準においてSD: Stable disease) および腫瘍縮小効果が認められた。

抗腫瘍効果に関わるバイオマーカー探索研究として、治験薬投与前後 (YM155投与前および2サイクル目投与期間中) の腫瘍組織採取 (気管支鏡下肺生検もしくは転移病巣からの経皮的腫瘍針生検等) が採取施行可能例には被験者の同意取得のもとに実施されており、抗腫瘍効果に関わるバイオマーカーの探索として1)YM155投与前後における腫瘍組織中のサバイビン蛋白質量の測定 (Survivin IHC、Survivin RT-PCR) とアポトーシス誘導の有無を確認、2) 肺癌組織の体細胞変異解析にあたり、LungCarta Panel、Ion Ampliseq Panel (NGS: 次世代シーケンサー)、Luminex Panel (血漿タンパク質解析) 等のマスキングパネルを用いた半網羅的体細胞変異解析を施行した。腫瘍組織中のサバイビン蛋白発現に関しては免疫組織染色 (Survivin IHC) においてYM155投与前後において有意にサバイビン蛋白発現が低下する傾向を認めた。血液検体を用いたLuminex Panel (血漿タンパク質解析) においては抗腫瘍効果判定においてNon-PD (Progressive disease) 群はPD群と比較してDay7以降のIL-1Ra, IL-2, IL-7, IL-12, IL-13, G-CSF, TNF- $\alpha$ が高値を示す傾向が認められた。効果予測因子となりうる血清バイオマーカーに関してEGFR阻害薬エルロチニブに関しては治療前のHGFおよびVEGF-A高値が、併用薬YM155に関しては治療前のIL-10, IL-12およびVEGF-A高値が予後不良と相関性傾向を示した。

同医師主導治験実施期間中に治験薬供給元であるアステラス製薬株式会社において他の開発品との優先度等を総合的に勘案し製薬企業側の戦略的観点から、治験薬YM155の今後の開発中止が決定された旨をアステラス製薬株式会社より報告を受けた。既に現在までに合計3回の外部委員による効果安全性委員会開催が施行されており、また治験薬に関する安全性・有効性以外の製薬企業理由による薬剤開発中止を受けた後における医師主導治験実施継続に関する妥当性に関してPMDA審査マネジメント部・アステラス製薬株式会社より問題はないものとの回答を得ており、平成27年4月20日当施設倫理委員会にての審議承認を経て、治験実施計画書に準じて予定通り最終コホートレベルである第4コホートレベルにおいて現在も医師主導試験実施中である。治験薬の安定性試験（延長申請済み：アステラス製薬品質保証部より再試験期限変更済み）結果に基づいた予定治験薬使用期限である平成27年9月末までに最終コホートレベルである第4コホートレベルを終了完結すべく現在も同内容に関して被験者へ十分なインフォームドコンセントを行ったうえで（同意説明文書改訂済・施設倫理委員会承認済）医師主導治験を実施中である。

#### D．考察

抗腫瘍効果に関わるバイオマーカー探索研究として、治験薬投与前後（YM155投与前および2サイクル目投与期間中）の腫瘍組織採取（気管支鏡下肺生検もしくは転移病巣からの経皮的腫瘍針生検等）が採取施行可能例には被験者の同意取得のもとに実施されており、抗腫瘍効果に関わるバイオマーカーの探索として1)YM155投与前後における腫瘍組織中のサバイピン蛋白質量の測定（Survivin IHC、Survivin RT-PCR）とアポトーシス誘導の有無を確認、2)肺癌組織の体細胞変異解析にあたり、LungCarta Panel、Ion Ampliseq Panel（NGS:次世代シーケンサー）、Luminex Panel（血漿タンパク質解析）等のマスキューニングパネルを用いた半網羅的体細胞変異解析を施行した。腫瘍組織中のサバイピン蛋白発現に関しては免疫組織染色（Survivin IHC）においてYM155投与前後において有意にサバイピン蛋白発現が低下する傾向を認めた。血液検体を用いたLuminex Panel（血漿タンパク質解析）においては抗腫瘍効果判定においてNon-PD（Progressive disease）群はPD群と比較してDay7以降のIL-1Ra、IL-2、IL-7、IL-12、IL-13、G-CSF、TNF- $\alpha$ が高値を示す傾向が認められた。効果予測因子となりうる血清バイオマーカーに関してEGFR阻害薬エルロチニブに関しては治療前のHGFおよびVEGF-A高値が、併用薬YM155に関しては治療前のIL-10、IL-12およびVEGF-A高値が予後不良と相関性傾向を示した。臨床的に長いPFSを示した群においては抗アポトーシスケモカイン及びVEGFが低値を示し、抗アポトーシスが弱い腫瘍細

胞においては、YM155によるアポトーシス易誘導可能性が示唆された。今後も適切な症例選択に基づくサバイピン阻害薬によるEGFR阻害薬耐性克服メカニズム可能性に関してバイオマーカーを含めた更なる探索が求められる。

#### E．研究発表 論文発表

1. Horinouchi H, Yamamoto N, Nokihara H, Hori T, Nishio M, Ohyanagi F, Horiike A, Nakagawa K, Terashima M, Okabe T, Kaneda H, McKee MD, Carlson DM, Xiong H, Tamura T. A phase 1 study of linifanib in combination with carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of Japanese patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Chemother Pharmacol.* 74(1)37-43, 2014
2. Kurata T, Tsurutani J, Fujisaka Y, Okamoto W, Hayashi H, Kawakami H, Shin E, Hayashi N, Nakagawa K. Inhibition of EGFR, HER2 and HER3 signaling with AZD8931 alone and in combination with paclitaxel: Phase I study in Japanese patients with advanced solid malignancies and advanced breast cancer. *Invest New Drugs.* 32(5)946-54., 2014
3. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, Yamamoto N, Hida T, Maemondo M, Nakagawa K, Nagase S, Okamoto I, Yamanaka T, Tajima K, Harada R, Fukuoka M, Yamamoto N. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 15(11)1236-44, 2014
4. Gemma A, Kudoh S, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Johkoh T, Yamazaki N, Arakawa H, Inoue Y, Ebina M, Kusumoto M, Kuwano K, Sakai F, Taniguchi H, Fukuda Y, Seki A, Ishii T, Fukuoka M. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 105(12)1584-90, 2014
5. Kawakami H, Okamoto I, Yonesaka K, Okamoto K, Shibata K, Shinkai Y, Sakamoto H, Kitano M, Tamura T, Nishio K, Nakagawa K. The anti-HER3 antibody patritumab abrogates cetuximab resistance mediated by heregulin in colorectal cancer cells. *Oncotarget.* 5(23)11847-56, 2014
6. Okamoto I, Miyazaki M, Takeda M, Terashima M, Azuma K, Hayashi H, Kaneda H, Kurata T, Tsurutani J, Seto T, Hirai F, Konishi K, Sarashina A, Yagi N, Kaiser R, Nakagawa K. Tolerability of Nintedanib (BIBF 1120) in Combination with Docetaxel: A Phase 1 Study in Japanese Patients with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 10(2)346-52, 2015
7. 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, Tamura T. Randomized Phase III Trial Comparing Weekly Docetaxel Plus Cisplatin Versus Docetaxel Monotherapy Every 3 Weeks in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Intergroup Trial JCOG0803/WJOG4307L. *J Clin Oncol*.33(6)575-81,2015

8. Nishio M, Horiike A, Murakami H, Yamamoto N, Kaneda H, Nakagawa K, Horinouchi H, Nagashima M, Sekiguchi M, Tamura T. Phase I study of the HER3-targeted antibody patritumab (U3-1287) combined with erlotinib in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. S0169-5002(15)00162-2, 2015
9. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*.88(1)74-9,2015
10. Togashi Y, Hayashi H, Okamoto K, Fumita S, Terashima M, de Velasco MA, Sakai K, Fujita Y, Tomida S, Nakagawa K, Nishio K. Chronic nicotine exposure mediates resistance to EGFR-TKI in EGFR-mutated lung cancer via an EGFR signal. *Lung Cancer*.88(1)16-23,2015

#### 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