

**BIM多型陽性癌におけるHDAC阻害薬の耐性克服効果を最適化する
薬力学的効果の指標を探索する研究（H26-革新的がん一般-113）**

担当責任者 長谷川 好規 所属 名古屋大学 呼吸器内科

研究要旨

本研究は、BIM 遺伝子多型陽性癌の耐性克服における HDAC 阻害薬の至適投与量を決定する薬力学的効果の指標を同定することを目標としている。本年度は、ポリノスタットによる BIM 遺伝子多型陽性 EGFR 変異肺がん細胞株の EGFR-TKI 耐性克服のための薬力学的効果の指標候補の測定系が確立された場合の測定検体として、医師主導治験（VICTORY-J）における検体採取体制および手順を確立した。また、VICTORY-J に登録された 1 症例の HDAC 阻害薬投与前後の末梢血を採取し、保管を完了した。

A. 研究目的

現在の癌分子標的治療では、殺細胞性抗癌剤と同様に早期臨床試験で決定された推奨量を投与しているが、薬物動態や薬力学的効果には個体差があり、必ずしも最適の薬効が得られていない可能性がある。一方、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。矢野らは、BIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺癌において、リンパ腫で認可されているHDAC阻害薬（ポリノスタット：商品名ゾリンザ）が活性型BIM蛋白質発現を回復させEGFR-TKI耐性を克服することを見出し(Cancer Res 2013)、ポリノスタット+EGFR-TKI併用療法の医師主導治験（第I相試験：VICTORY-J：H25-創薬一般-005）を行っている。さらに、PBMCの活性型BIM発現の測定でHDAC阻害薬の耐性克服活性が評価できる（特願2013-42439）ことから、PBMCの活性型BIMを薬力学的にモニタリングすることで、HDAC阻害薬の薬効を最適化できると推測される。

本研究の目的は、BIM遺伝子多型陽性癌の耐性克服におけるHDAC阻害薬の至適投与量を決定する薬力学的効果の指標を同定することである。

B. 研究方法

① 活性型 BIM 測定系の確立と臨床検体の測定

a. 臨床検体の収集

EGFR 変異肺がんにおける BIM 遺伝子多型測定を行い、BIM 遺伝子多型陽性症例の選択を行う。さらに、BIM 遺伝子多型陽性症例のうち現在進行中の医師主導治験（VICTORY-J）に登録された症例において、末梢血検体の収集を行う。

（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、あらかじめ施設長の承認、届出、確認等を研究開始前に手続きする。

C. 研究結果

名古屋大学臨床研究倫理審査委員会において、VICTORY-J試験とPEOPLL-J試験の研究承認を得た。VICTORY-J試験については、6月17日に名古屋大学で1例目の治療を開始し、ポリノスタット+EGFR-TKI併用療法が開始された。治療開始前及び治療2日目のポリノスタット投与4時間後の末梢血を薬力学的効果解析用に採取した。さらにPBMC

を抽出し蛋白・RNA 解析用に保管した。症例は、特記すべき副作用がなく、組み入れが終了した。

D. 考察

PEOPLL-J 試験の組み入れが順調に進んだが、BIM 多型頻度の低さから、引き続き VICTORY-J 試験への登録が順調には進まなかった。現在、地域医療施設への呼びかけにより、対象患者が選択され始めていることから、今後の VICTORY-J 試験への登録が進むものと期待される。

E. 結論

PEOPLL-J 試験の組み入れが順調に進行した。
VICTORY-J 試験の 1 例目の患者登録が実施された。

F. 研究発表

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

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多型陽性癌におけるHDAC阻害薬の耐性克服効果を最適化する
薬力学的効果の指標を探索する研究（H26-革新的がん一般-113）**

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 遺伝子多型陽性癌の耐性克服における HDAC 阻害薬の至適投与量を決定する薬力学的効果の指標を同定することを目標としている。本年度は、ポリノスタットによる BIM 遺伝子多型陽性 EGFR 変異肺がん細胞株の EGFR-TKI 耐性克服のための薬力学的効果の指標候補の測定系が確立された場合の測定検体として、医師主導治験（VICTORY-J）における検体採取体制および手順を確立した。来年度は、VICTORY-J に登録された症例の HDAC 阻害薬投与前後の末梢血を採取し、保管する予定である。

A. 研究目的

現在の癌分子標的治療では、殺細胞性抗癌剤と同様に早期臨床試験で決定された推奨量を投与しているが、薬物動態や薬力学的効果には個体差があり、必ずしも最適の薬効が得られていない可能性がある。一方、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。矢野らは、BIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺癌において、リンパ腫で認可されているHDAC阻害薬（ポリノスタット：商品名ゾリンザ）が活性型BIM蛋白質発現を回復させEGFR-TKI耐性を克服することを見出し（Cancer Res 2013）、ポリノスタット+EGFR-TKI併用療法の医師主導治験（第I相試験：VICTORY-J：H25-創薬一般-005）を行っている。さらに、PBMCの活性型BIM発現の測定でHDAC阻害薬の耐性克服活性が評価できる（特願2013-42439）ことから、PBMCの活性型BIMを薬力学的にモニタリングすることで、HDAC阻害薬の薬効を最適化できると推測される。

本研究の目的は、BIM遺伝子多型陽性癌の耐性克服におけるHDAC阻害薬の至適投与量を決定する薬力学的効果の指標を同定することである。

B. 研究方法

① 活性型 BIM 測定系の確立と臨床検体の測定

a. 臨床検体の収集

EGFR 変異肺がんにおける BIM 遺伝子多型測定を行い、BIM 遺伝子多型陽性症例の選択を行う。さらに、BIM 遺伝子多型陽性症例のうち現在進行中の医師主導治験（VICTORY-J）に登録された症例において、末梢血検体の収集を行う。

（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、あらかじめ施設長の承認、届出、確認等を研究開始前に手続きする。

C. 研究結果

臨床検体の収集：ポリノスタット+EGFR-TKI 併用療法の医師主導治験（VICTORY-J）で、6月17日に名古屋大学で1例目の治療を開始し、治療開始前及び治療2日目のポリノスタット投与4時間後の

末梢血を薬力学的効果解析用に採取した。さらに PBMC を抽出し蛋白・RNA 解析用に保管した。

D. 考察

本研究の対象となる EGFR 遺伝子変異陽性かつ BIM 遺伝子多型陽性の肺がん患者は日本全体で年間 2000~3000 例と推察され、決して少ない数ではない。当センターにおいて 35 例中、7 例の BIM 陽性患者が見つかった。しかしながら 1 例は PS が悪く、まもなく死亡。他の 1 例は 88 歳と高齢で、頻回の遠方からの通院が困難である。また、1 例は術後で現在のところ測定可能病変がなく、RECIST で測定できる病変が出てきたところで登録可能である。また 1 例は現在、PD となっているが erlotinib + bevacizumab の治療で long SD を保っている。ただ、この症例は gefitinib 投与時に AST/ALT が 500 と上昇した history があるため登録不可となった。さらに、1 例はまだ first line の治療が gefitinib のみであるため、登録前には今後、化学療法剤の投与が必要となる。

残る 2 例は re-biopsy にて T790M が検出されたので、登録不可となった。今後は re-biopsy がルーチン検査となってくる可能性があるため、T790M 陽性例の取扱いが重要となってくる。また、400 例のコホートをさらに 600 例に増加させて、さらなる候補者を拾い上げる必要がある。

E. 結論

本研究は未だ結論に至っていない。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Fujimoto D, Shimizu R, Morimoto T, Kato R, Sato Y, Kogo M, Ito J, Teraoka S, Otsuchi 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

- 3) 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.
- 4) Shimizu R, Fujimoto D, Kato R, Otsuchi 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.

- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Fujimoto D, Ueda H, Shimizu R, Kato R, Otsushi 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.
- 14) 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+Brvacizumab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的安全性の検討、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、致死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 Katakami¹, Satoshi Morita², Hiroshige Yoshioka³, Takashi Seto⁴, Yoshiko Urata⁵, Miyako Satouchi⁵, Yasuo Iwamoto⁶, Junya Inata⁶, Kojiro Otsuka⁷, Norihiko Ikeda⁸, Toshiaki Takahashi⁹, Haruko Daga¹⁰, Tetsuya Oguri¹¹, Isao Go¹², Junji Uchida¹³, Shunichi Sugawara¹⁴, Chiyo Kitagawa¹⁵, Toshiyuki Kozuki¹⁶, Kazuhiko N

akagawa¹⁷, Yoichi Nakanishi¹⁸, 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. Katakami¹, H. Yoshioka², H. Okamoto³, Y.

Iwamoto⁴, T. Seto⁵, T. Takahashi⁶, N. Sunaga⁷, S. Kudoh⁸, K. Chikamori⁹, M. Harada¹⁰, H. Tanaka¹¹, H. Saito¹², H. Saka¹³, K. Takeda¹⁴, N. Nogami¹⁵, N. Masuda¹⁶, T. Harada¹⁷, N. Yamamoto¹⁸, K. Nakagawa¹⁹, 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) rechallenge With Bevacizumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC), EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY, Sep 26-SEP 30, 2014, Madrid, Spain

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多型陽性癌におけるHDAC阻害薬の耐性克服効果を最適化する
薬力学的効果の指標を探索する研究（H26-革新的がん一般-113）**

担当責任者 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 遺伝子多型陽性癌の耐性克服における HDAC 阻害薬の至適投与量を決定する薬力学的効果の指標を同定することを目標としている。本年度は、ボリノスタットによる BIM 遺伝子多型陽性 EGFR 変異肺がん細胞株の EGFR-TKI 耐性克服のための薬力学的効果の指標候補の測定系が確立された場合の測定検体として、医師主導治験（VICTORY-J）における検体採取体制および手順を確立した。来年度には、VICTORY-J に登録された症例の HDAC 阻害薬投与前後の末梢血を採取し、保管する予定である。

A. 研究目的

現在の癌分子標的治療では、殺細胞性抗癌剤と同様に早期臨床試験で決定された推奨量を投与しているが、薬物動態や薬力学的効果には個体差があり、必ずしも最適の薬効が得られていない可能性がある。一方、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。矢野らは、BIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺癌において、リンパ腫で認可されているHDAC阻害薬（ボリノスタット：商品名ゾリンザ）が活性型BIM蛋白質発現を回復させEGFR-TKI耐性を克服することを見出し(Cancer Res 2013)、ボリノスタット+EGFR-TKI併用療法の医師主導治験（第I相試験：VICTORY-J：H25-創薬一般-005）を行っている。さらに、PBMCの活性型BIM発現の測定でHDAC阻害薬の耐性克服活性が評価できる（特願2013-42439）ことから、PBMCの活性型BIMを薬力学的にモニタリングすることで、HDAC阻害薬の薬効を最適化できると推測される。

本研究の目的は、BIM遺伝子多型陽性癌の耐性克服におけるHDAC阻害薬の至適投与量を決定する薬力学的効果の指標を同定することである。

B. 研究方法

② 活性型 BIM 測定系の確立と臨床検体の測定

a. 臨床検体の収集

EGFR 変異肺がんにおける BIM 遺伝子多型測定を行い、BIM 遺伝子多型陽性患者の選択を行う。さらに、BIM 遺伝子多型陽性患者のうち現在進行中の医師主導治験（VICTORY-J）に登録された患者において、末梢血検体の収集を行う。

（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、あらかじめ施設長の承認、届出、確認等を研究開始前に手続きする。

C. 研究結果

臨床検体の収集：ボリノスタット+EGFR-TKI 併用療法の医師主導治験（VICTORY-J）の登録例において、治療開始前及び治療2日目のボリノスタット投与4時間後の末梢血を薬力学的効果解析用に採取し、PBMCを抽出し蛋白・RNA解析用に保管する予定であるが、現在まで治験の適格基準を満たす患者がいなかった（BIM 遺伝子多型陽性患者は3名見つ

かっているが、肺癌が増悪していないため本試験には登録できない。

D. 考察

引き続き当施設から PEOPLE-J への検体提供を継続して、BIM 遺伝子多型陽性の EGFR 変異肺癌患者の発見に努めると共に、関連施設で見つかった BIM 遺伝子多型陽性患者が VICTORY-J 試験の適格性を満たした際には症例登録のうえ慎重に試験治療を開始する予定である。

E. 結論

H27 年度には、PEOPLE-J の結果より BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がんの臨床的特徴が明らかになると思われる。

F. 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. 東北が変えた、東北が変える、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

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多型陽性癌におけるHDAC阻害薬の耐性克服効果を最適化する
薬力学的効果の指標を探索する研究（H26-革新的がん一般-113）**

担当責任者 竹内 伸司 所属 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 遺伝子多型陽性癌の耐性克服における HDAC 阻害薬の至適投与量を決定する薬力学的効果の指標を同定することを目標としている。本年度は、ポリノスタットによる BIM 遺伝子多型陽性 EGFR 変異肺がん細胞株の EGFR-TKI 耐性克服のための薬力学的効果の指標候補として、活性型 BIM 蛋白量と BIM exon 4/exon3 mRNA を取り上げ、それぞれ Western blot 法と real-time RT-PCR 法による測定系を確立した。医師主導治験（VICTORY-J）における検体採取体制および手順を確立した。また、他のがん腫における BIM 遺伝子多型の分子標的薬耐性への関与や新規指標同定に向けた解析に着手した。

A. 研究目的

現在の癌分子標的治療では、殺細胞性抗癌剤と同様に早期臨床試験で決定された推奨量を投与しているが、薬物動態や薬力学的効果には個体差があり、必ずしも最適の薬効が得られていない可能性がある。一方、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。矢野らは、BIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺癌において、リンパ腫で認可されているHDAC阻害薬（ポリノスタット：商品名ゾリンザ）が活性型BIM蛋白質発現を回復させEGFR-TKI耐性を克服することを見出し（Cancer Res 2013）、ポリノスタット+EGFR-TKI併用療法の医師主導治験（第I相試験：VICTORY-J：H25-創薬一般-005）を行っている。さらに、PBMCの活性型BIM発現の測定でHDAC阻害薬の耐性克服活性が評価できる（特願2013-42439）ことから、PBMCの活性型BIMを薬力学的にモニタリングすることで、HDAC阻害薬の薬効を最適化できると推測される。

本研究の目的は、BIM遺伝子多型陽性癌の耐性克服におけるHDAC阻害薬の至適投与量を決定する薬力学的効果の指標を同定することである。

B. 研究方法

① 活性型 BIM 測定系の確立と臨床検体の測定

a. 活性型 BIM 測定系の確立

末梢血単核球（PBMC）を用いて、RT-PCR 法による BIM Exon4/Exon3 比の測定系及び Western blot 法による活性型 BIM 蛋白定量の測定系を確立する。

b. 臨床検体の収集

EGFR 変異肺がんにおける BIM 遺伝子多型測定を行い、BIM 遺伝子多型陽性症例の選択を行う。さらに、BIM 遺伝子多型陽性症例のうち現在進行中の医師主導治験（VICTORY-J）に登録された症例において、末梢血検体の収集を行う。

（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、あらかじめ施設長の承認、届出、確認等を研究開始前に手続きする。

C. 研究結果

① 活性型 BIM 測定系の確立と臨床検体の測定

a. 活性型 BIM 測定系の確立：健康人の PBMC を用いて Western blot 法による活性型 BIM 蛋白量の測定系、real-time RT-PCR 法による BIM exon 4 および exon3 mRNA の測定系を確立した。in vitro で PBMC に HDAC 阻害薬ボリノスタットを添加すると活性型 BIM 発現が上昇することを見出し、薬力学的効果の指標としての妥当性を確認した。

b. 臨床検体の収集：ボリノスタット+EGFR-TKI 併用療法の医師主導治験 (VICTORY-J) で、6 月 17 日に名古屋大学で 1 例目の治療を開始し、治療開始前及び治療 2 日目のボリノスタット投与 4 時間後の末梢血を薬力学的効果解析用に採取した。さらに PBMC を抽出し蛋白・RNA 解析用に保管した。

D. 考察

ボリノスタットによる BIM 遺伝子多型陽性 EGFR 変異肺癌細胞株の EGFR-TKI 耐性克服のための薬力学的効果の指標候補として、活性型 BIM 蛋白量と BIM exon 4/exon3 mRNA を取り上げ、それぞれ Western blot 法と real-time RT-PCR 法による測定系を確立した。実用化に向けては、これらを正確に評価できるより簡便な測定法が必要かもしれない。

E. 結論

ボリノスタットによる BIM 遺伝子多型陽性 EGFR 変異肺癌細胞株の EGFR-TKI 耐性克服のための薬力学的効果の指標候補の測定系確立を完了した。

F. 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**, 2014; 10:59-68.
- 2) 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** 2014 ;15;5(13): 4920-8.

- 3) 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 HDAC. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2014.07. 博多.
- 4) 竹内伸司, 矢野聖二. BIM 遺伝子多型に起因する EGFR-TKI 耐性の治療法開発の現状. 第 55 回日本肺癌学学術集会. 2014.11. 京都.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

特願 2014-176674 号、出願日 平成 26 年 8 月 30 日。発明者：矢野聖二、竹内伸司、中川学之

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

**BIM多型陽性癌におけるHDAC阻害薬の耐性克服効果を最適化する
薬力学的効果の指標を探索する研究（H26-革新的がん一般-113）**

担当責任者 安藤 昌彦 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究推進センター

研究要旨

本研究は、BIM 遺伝子多型陽性癌の耐性克服における HDAC 阻害薬の至適投与量を決定する薬力学的効果の指標を同定することを目標としている。本年度は、医師主導治験（VICTORY-J）における検体採取体制および手順を確立した。また、EDC システムを構築し、EGFR 変異肺癌における BIM 遺伝子多型の有無や、医師主導治験（VICTORY-J）における臨床検体に付随する情報の管理を行った。

A. 研究目的

現在の癌分子標的治療では、殺細胞性抗癌剤と同様に早期臨床試験で決定された推奨量を投与しているが、薬物動態や薬力学的効果には個体差があり、必ずしも最適の薬効が得られていない可能性がある。一方、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。矢野らは、BIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺癌において、リンパ腫で認可されているHDAC阻害薬（ボリノスタット：商品名ゾリンザ）が活性型BIM蛋白質発現を回復させEGFR-TKI耐性を克服することを見出し（Cancer Res 2013）、ボリノスタット+EGFR-TKI併用療法の医師主導治験（第I相試験：VICTORY-J：H25-創薬一般-005）を行っている。さらに、PBMCの活性型BIM発現の測定でHDAC阻害薬の耐性克服活性が評価できる（特願2013-42439）ことから、PBMCの活性型BIMを薬力学的にモニタリングすることで、HDAC阻害薬の薬効を最適化できると推測される。

本研究の目的は、BIM遺伝子多型陽性癌の耐性克服におけるHDAC阻害薬の至適投与量を決定する薬力学的効果の指標を同定することである。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

スクリーニング研究である「BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺癌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、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。

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

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。

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 入力にあつ

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。

E. 結論

耐性症例の臨床的特徴を明らかにする医師主導治験の実施体制を整備し、H26 年度から症例登録が開始された。今後は医師主導治験へ登録された症例について質の高い臨床情報を収集し、薬力学的データと統合する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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)
2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
該当なし。
- 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
ボリノスタット併用で克服する研究（H25-創薬一般-005）**

担当責任者 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 遺伝子多型陽性癌の耐性克服における HDAC 阻害薬の至適投与量を決定する薬力学的効果の指標を同定することを目標としている。本年度は、3 回班会議を開催し、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、検体採取方法について再確認した。VICTORY-J への登録症例を促進するために、治験実施施設として、先端医療センター病院を VICTORY-J の治療施設として追加した。医師主導治験（VICTORY-J）における検体採取体制および手順を確立した。

A. 研究目的

現在の癌分子標的治療では、殺細胞性抗癌剤と同様に早期臨床試験で決定された推奨量を投与しているが、薬物動態や薬力学的効果には個体差があり、必ずしも最適の薬効が得られていない可能性がある。一方、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。矢野らは、BIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺癌において、リンパ腫で認可されているHDAC阻害薬（ボリノスタット：商品名ゾリンザ）が活性型BIM蛋白質発現を回復させEGFR-TKI耐性を克服することを見出し(Cancer Res 2013)、ボリノスタット+EGFR-TKI併用療法の医師主導治験（第I相試験：VICTORY-J：H25-創薬一般-005）を行っている。さらに、PBMCの活性型BIM発現の測定でHDAC阻害薬の耐性克服活性が評価できる（特願2013-42439）ことから、PBMCの活性型BIMを薬力学的にモニタリングすることで、HDAC阻害薬の薬効を最適化できると推測される。

本研究の目的は、BIM遺伝子多型陽性癌の耐性克服におけるHDAC阻害薬の至適投与量を決定する薬力学的効果の指標を同定することである。

B. 研究方法

① 活性型 BIM 測定系の確立と臨床検体の測定

a. プロジェクトの総合推進

活性型 BIM 測定系の開発状況や医師主導治験（VICTORY-J）における臨床検体の収集状況等を把握し、規制当局への対応が必要な事項や倫理指針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。

C. 研究結果

a. プロジェクトの総合推進

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治験（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、治験（VICTORY-J）の登

録候補症例の状態（1例）を確認し、登録促進の対策を協議するとともに、検体採取方法について再確認した。

さらに、VICTORY-Jへの登録症例スクリーニングが主目的の臨床疫学研究（BIM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多施設共同研究:PEOPLE-J）で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に登録し、本研究用の検体保管を進めること、そのうち7例を有する先端医療センター病院をVICTORY-Jの治療施設として追加したことを確認した。

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（Cancer Res. 2013; 73: 2428-34.）、臨床においても、韓国で非小細胞性肺癌患者に対して実施されたEGFR-TKIであるゲフィチニブとボリノスタットを併用した第I/II相臨床試験において、少数例の検討であるものの、BIM多型を有する患者では、BIM多型を有さない患者に比べ、無増悪生存期間が長くなる傾向が認められている（Cancer Chemother Pharmacol. 2015; 75: 475-83.）。これらのように、HDAC阻害薬がEGFR-TKIの効果を増加する可能性が示唆されることから、HDAC阻害薬の薬力学的効果と治療効果の相関を確認することが、EGFR-TKIに併用した際のHDAC阻害薬の薬効を最適化することに寄与するものと考えられる。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、HDAC阻害薬の薬力学的効果と治療効果の相関が明らかとなっていない。今後、VICTORY-Jへの組入れを進め、さらなる検討を行う必要がある。

一方、非小細胞性肺癌を対象として実施したPEOPLE-Jでは、同一対象集団においてEGFR-TKI治療のみでなく殺細胞性抗がん剤による初回治療についてもPFS等の有効性評価を行うことから、BIM遺伝子多型の有無がEGFR-TKI治療結果にのみ影響

を及ぼすのか、あるいは殺細胞性抗がん剤治療結果に対しても影響するのかについても検討できるところが利点であると考ええる。

PEOPLE-JにおけるBIM遺伝子多型との関連性の検討やPEOPLE-J出明らかとなった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、BIM遺伝子多型を有する患者に対するHDAC阻害薬の薬力学的効果の指標の同定を今後も継続して検討を行う。必要に応じ、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）を実施するために必要な疫学研究（PEOPLE-J）を立ち上げた。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HDAC阻害薬の薬力学的効果の指標の同定を進める支援を行っていく。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし。
2. 学会発表
 - 1) 平川 晃弘, 木下文恵, 清水忍, 鍬塚八千代, 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.
 - 2) 平川 晃弘, 清水忍, 鍬塚八千代, 室谷健太, 木下文恵, 中柝昌弘, 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.
 - 3) 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.
 - 4) 清水忍, 平川晃弘, 鍬塚八千代, 室谷健太, 木下文恵, 中柝昌弘, 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

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.

- 5) 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）

担当責任者 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 遺伝子多型陽性癌の耐性克服における HDAC 阻害薬の至適投与量を決定する薬力学的効果の指標を同定することを目標としている。本年度は、3 回班会議を開催し、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、検体採取方法について再確認した。VICTORY-J への登録症例を促進するために、治験実施施設として、先端医療センター病院を VICTORY-J の治療施設として追加した。医師主導治験（VICTORY-J）における検体採取体制および手順を確立した。

A. 研究目的

現在の癌分子標的治療では、殺細胞性抗癌剤と同様に早期臨床試験で決定された推奨量を投与しているが、薬物動態や薬力学的効果には個体差があり、必ずしも最適の薬効が得られていない可能性がある。一方、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。矢野らは、BIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺癌において、リンパ腫で認可されているHDAC阻害薬（ポリノスタット：商品名ゾリンザ）が活性型BIM蛋白質発現を回復させEGFR-TKI耐性を克服することを見出し（Cancer Res 2013）、ポリノスタット+EGFR-TKI併用療法の医師主導治験（第I相試験：VICTORY-J：H25-創薬一般-005）を行っている。さらに、PBMCの活性型BIM発現の測定でHDAC阻害薬の耐性克服活性が評価できる（特願2013-42439）ことから、PBMCの活性型BIMを薬力学的にモニタリングすることで、HDAC阻害薬の薬効を最適化できると推測される。

本研究の目的は、BIM遺伝子多型陽性癌の耐性克服におけるHDAC阻害薬の至適投与量を決定する薬力学的効果の指標を同定することである。

B. 研究方法

①活性型 BIM 測定系の確立と臨床検体の測定（プロジェクトの総合推進）

活性型 BIM 測定系の開発状況や医師主導治験（VICTORY-J）における臨床検体の収集状況などを把握し、プロジェクトの円滑な進行を推進する。（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。

C. 研究結果

a. プロジェクトの総合推進：H26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治験登録を周知した。さらに、H27年2月27日に全体班会議を開催し、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するとともに、検体採取方法について再確認した。VICTORY-J への登録症例スクリーニングが主目的の臨床疫学研究（BIM多型を有するEGFR変異肺がんの臨床的特徴

を明らかにする多施設共同研究:PEOPLE-J) で BIM 多型陽性例を 32 例特定しており、今後病勢進行時に VICTORY-J に登録し、本研究用の検体保管を進める。うち 7 例を有する先端医療センター病院を VICTORY-J の治療施設として追加した。

D. 考察

これまでのところ、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。PEOPLE-J では、主に東北から関西エリアで同一対象集団において EGFR-TKI 治療のみでなく殺細胞性抗がん剤による初回治療についても PFS 等の有効性評価を行うことから、BIM 遺伝子多型の有無が EGFR-TKI 治療結果にのみ影響を及ぼすのか、あるいは殺細胞性抗がん剤治療結果に対しても影響するのかまで検討できるところが利点であると考えます。

E. 結論

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を実施するために必要な疫学研究を立ち上げた。そこでは医師主導治験の被験者リクルートを目的として組み入れ候補スクリーニングを行うとともに、EGFR-TKI・殺細胞性抗がん剤による治療結果と BIM 遺伝子多型の関連を探索的に検討することで、肺癌患者の遺伝子特性に基づく薬物治療の効果的な治療選択を見出す方法を確立した。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

- 1) 藤原忠美、杉田修、林宏至、池田浩治、鈴木章史、鈴木友人、他 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

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。

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
Nakagawa T, Takeuchi S, Yamada T, Ebi H, Sano T, Nanjo S, Ishikawa D, Sato M, Hasegawa Y, Sekido Y, Yano S.	EGFR-TKI resistance due to BIM polymorphism can be circumvented by in combination with HDAC inhibition.	Cancer Res	73	2428-34	2013
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	59-68	2014
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.	J Thorac Oncol	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
Katayama R, Kobayashi Y, Friboulet L, Lockerman EL, Koike S, Shaw AT, Engelman JA, Fujita N.	Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer.	Clin Cancer Res	21	166-74	2015
Aoyama A, Katayama R, Oh-Hara T, Sato S, Okuno Y, Fujita N.	Tivantinib (ARQ 197) exhibits antitumor activity by directly interacting with tubulin and overcomes ABC transporter-mediated drug resistance.	Mol Cancer Ther	13	2978-90	2014
Katayama R, Friboulet L, Koike S, Lockerman EL, Khan TM, Gainor JF, Iafrate AJ, Takeuchi K, Taiji M, Okuno Y, Fujita N, Engelman JA, Shaw AT.	Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib.	Clin Cancer Res	20	5686-96	2014
Takagi S, Takemoto A, Takami M, Oh-Hara T, Fujita N.	Platelets promote osteosarcoma cell growth through activation of the platelet-derived growth factor receptor-Akt signaling axis.	Cancer Sci	105	983-8	2014