

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 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
2. 研究開発代表者： 矢野聖二（金沢大学がん進展制御研究所）
3. 研究開発の成果

(a) BIM 遺伝子多型を有し EGFR-TKI 耐性を示す EGFR 変異肺癌の臨床的特徴を明らかにする後向きおよび前向き研究

ゲフィチニブの奏効性および生存期間とBIM遺伝子多型の相関を検討するために、後向き研究(NEJ002-BIM)として、EGFR変異肺癌においてゲフィチニブの有効性を証明した臨床試験NEJ002の残余DNA検体を本研究に使用することについてNEJ002参加施設のIRB承認を得た。DNA検体のBIM遺伝子多型測定を行い、測定結果が得られた27例中2例(7.4%)にBIM遺伝子多型を検出した。しかし、解析可能な症例数が少なく、ゲフィチニブの奏効性および生存期間とBIM遺伝子多型の相関は検討できなかった。

前向き研究(PEOPLE-J)として、平成27年3月末までに、金沢大学をはじめとする21施設において施設倫理委員会の承認を得て、症例登録を開始した。平成28年3月31日までに457例の症例登録およびBIM遺伝子多型解析を完了し60例(13.1%)のBIM多型陽性症例を同定した。PEOPLE-Jでは、計画当初は平成28年3月末までに200例を登録する予定であったが、400症例に変更したものの予定をさらに上回るペースで進んでいるため目標症例数を600例に変更し、現在も症例登録とBIM遺伝子多型解析を進めている。
(達成度 150%)

(b) 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1相試験

BIM遺伝子多型を有しEGFR-TKI抵抗性を示したEGFR変異肺癌患者を対象に対して、ゲフィチニブ+ボリノスタット併用療法を医師主導治験(第I相試験)として実施するために、PMDAの薬事戦略相談(対面助言・戦P107(MK-0683))を平成26年1月23日に受け、PMDAへの治験届提出を平成26年5月15日に行った。金沢大学附属病院に治験調整事務局を設置し、同年5月29日に監査を受け治験実施体制整備を完了した。治験情報登録(NCT02151721、UMIN00001519)を行った。東北大学と名古屋大学による相互モニタリングシステムを確立し、全症例のモニタリングを実施する体制を整備した。同年6月1日より医師主導治験を開始した。平成27年11月30日までに、レベル1(ボリノスタット200mg/日)の3例、レベル2(同300mg/日)の3例、最終用量であるレベル3(同400mg/日)の3例の治療を完了し用量制限毒性(DLT)が発生しないことを確認した。推奨用量での治療を6例で行うとプロトコルで規定しているため、治験終了までにレベル3に3例の登録・治療を残すのみとなっている。

(達成度 75%)

(c) 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

*in vitro*の実験系においてボリノスタットより耐性克服効果の高い3つの薬剤を同定し、新たな特許出願(特願2014-176674号)を行った。
(達成度 100%)

4. その他

特記事項なし