

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 希少遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対する新規治療法の確立に関する研究
(英語) Establishment of novel targeted therapies for small cell lung cancer harboring rare genomic alterations

研究開発担当者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 科長 後藤功一
所属 役職 氏名： (英語) Koichi Goto , Chief , Department of Thoracic Oncology ,
National Cancer Center Hospital East

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日

(1) 分担研究開発課題名：

(日本語) 臨床試験の研究事務局、付随研究、遺伝子スクリーニング、遺伝子診断法の確立
(英語) clinical trial, additional study, genomic screening, molecular diagnosis

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 医員 梅村茂樹
所属 役職 氏名： (英語) Shigeki Umemura, Staff physician, Department of Thoracic Oncology ,
National Cancer Center Hospital East

(2) 分担研究開発課題名：

(日本語) 付随研究、遺伝子診断法の確立、遺伝子スクリーニング、データベース構築
(英語) additional study, molecular diagnosis, genomic screening, genomic database

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター先端医療開発センターゲノム TR 分野
分野長 土原一哉
所属 役職 氏名： (英語) Katsuya Tsuchihara , Chief, Division of Translational Genomics,
Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National
Cancer Center

(3) 分担研究開発課題名 :

(日本語) 病理診断

(英語) pathological diagnosis

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター先端医療開発センター 臨床腫瘍病理分野分野長
石井源一郎

所属 役職 氏名 : (英語) Genichiro Ishii, Chief, Division of Pathology, Exploratory Oncology
Research & Clinical Trial Center ,National Cancer Center

(4) 分担研究開発課題名 :

(日本語) 遺伝子診断法の確立、遺伝子スクリーニング

(英語) molecular diagnosis, genomic screening

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター先端医療開発センターゲノム TR 分野
医員 松本慎吾

所属 役職 氏名 : (英語) Shingo Matsumoto, Staff physician, Division of Translational Genomics,
Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National
Cancer Center

(5) 分担研究開発課題名 :

(日本語) 臨床試験の研究事務局

(英語) clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 病棟医長 仁保誠治

所属 役職 氏名 : (英語) Seiji Niho, Assistant Chief, Department of Thoracic Oncology ,
National Cancer Center Hospital East

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 医員 宇田川響

所属 役職 氏名 : (英語) Hibiki Udagawa, Staff physician, Department of Thoracic Oncology ,
National Cancer Center Hospital East

(6) 分担研究開発課題名 :

(日本語) 臨床試験の研究事務局の運営

(英語) clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 部長 佐藤暁洋

所属 役職 氏名 : (英語) Akihiro Sato, Chief, Research Management Division, Clinical Research
Support Office, National Cancer Center Hospital East

(7) 分担研究開発課題名 :

(日本語) 生物統計に関するコンサルテーションの実施、データ解析・結果報告に関わる業務の遂行

(英語) statistical analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター研究支援センター生物統計部/東病院臨床研究支援
部門 研究員/主任 野村 尚吾

所属 役職 氏名 : (英語) Shogo Nomura, Researcher, Biostatistics Division, Center for Research
Administration and Support, National Cancer Center / Chief,
Biostatistics Section, Research Management Division, Clinical Research
Support Office, National Cancer Center Hospital East

(8) 分担研究開発課題名 :

(日本語) 施設代表者として臨床試験の実施

(英語) clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 統括診療部呼吸器腫瘍科部
医師 瀬戸貴司

所属 役職 氏名 : (英語) Takashi Seto, Department of Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer
Center

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 教授 長谷川好規

所属 役職 氏名 : (英語) Yoshinori Hasegawa, Professor of Medicine, Department of Respiratory
Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 地方独立行政法人大阪市民病院機構 大阪市立総合医療センター 腫瘍内
科 部長 武田晃司

所属 役職 氏名 : (英語) Koji Takeda, MD, Chief, Department of Medical Oncology, Osaka City
General Hospital

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学病院 内科 I 講師 榊原純

所属 役職 氏名 : (英語) Jun Sakakibara, Lecturer, Hokkaido University Hospital

研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 第二病棟部長 野上尚之

所属 役職 氏名 : (英語) Naoyuki Nogami, Director of Second ward,
(National Hospital Organization) Shikoku Cancer Center

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター中央病院 先端医療科 科長 山本昇

所属 役職 氏名 : (英語) Noboru Yamamoto, Chief,
Department of Experimental Therapeutics,
National Cancer Center Hospital

研究開発分担者 (日本語) 静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科 部長 高橋利明
所属 役職 氏名: (英語) Toshiaki Takahashi, Chief, Division of Thoracic Oncology, Shizuoka
Cancer Center

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

【研究目標】 希少遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対する新規治療法の確立のため、PI3K/AKT/mTOR 経路に遺伝子変異を有する小細胞肺癌を対象として、未承認薬 Gedatolisib の医師主導治験を実施する。また遺伝子スクリーニングネットワーク (LC-SCRUM-Japan) を利用して、医師主導治験の対象患者となる PI3K/AKT/mTOR 経路遺伝子陽性小細胞肺癌のスクリーニングを実施する。併せて遺伝子解析の結果と臨床情報を登録したデータベースを構築する。

【研究方法・研究成果】 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムにおける小細胞肺癌の網羅的な遺伝子解析の結果、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異を新規治療標的として同定した。PI3K/AKT/mTOR 経路に遺伝子変異を有する小細胞肺癌を対象とした Gedatolisib の医師主導治験を実施するため、平成 26 年度から医師主導治験実施体制の整備を開始した。平成 27 年度には、治験実施計画書、SOP、説明同意文書を作成した。また治験調整委員会、データセンター、統計解析部門、モニタリング部門および監査部門を設立した。平成 27 年 7 月 9 日に PMDA の薬事戦略相談を受け、同年 12 月 10 日に国立がん研究センター治験審査委員会にて医師主導治験の審査を受け同月 16 日に承認されたため、同年 12 月 25 日に PMDA へ治験届を提出した。平成 28 年 2 月 26 日にキックオフミーティングを実施し、同年 3 月より医師主導治験「PI3K/AKT/mTOR 経路に変異を有する再発小細胞肺癌に対する Gedatolisib の多施設共同第 II 相臨床試験」を開始した。一方、本研究の対象となる PI3K/AKT/mTOR 経路に遺伝子変異を有する小細胞肺癌は希少であるため、全国規模の遺伝子スクリーニングネットワーク (LC-SCRUM-Japan) を活用し、遺伝子スクリーニングを実施することとした。平成 27 年 7 月 3 日に「PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異を含む稀な遺伝子異常を有する小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究」が国立がん研究センター倫理審査委員会にて承認され、遺伝子スクリーニングを開始した。平成 29 年 3 月 31 日現在、スクリーニングの参加施設は 134 施設で、そのうち 111 施設で倫理審査委員会での承認が得られている。平成 29 年 3 月 31 日までに 339 例の小細胞肺癌が登録され、そのうち 312 例で遺伝子解析の結果が得られた。PI3K/AKT/mTOR 経路に遺伝子変異を有する小細胞肺癌は 24 例 (8%) スクリーニングされた。そのうち 1 名が医師主導治験に登録され、治験薬の投与と付随研究を実施した。平成 29 年 3 月 31 日までに LC-SCRUM-Japan に登録された小細胞肺癌 339 例に関して、臨床情報 (患者背景、治療情報、予後等) と遺伝子解析結果を、国立がん研究センター臨床研究支援部門に設置されたデータベースに登録し、臨床ゲノムデータベースを構築している。

【今後の展望】 医師主導治験の予定登録数は 19 名であり、平成 29~31 年度も引き続き治験を実施する。LC-SCRUM-Japan による遺伝子スクリーニングは、開始当初は平成 29 年度末までに 400 例のスクリーニングを見込んでいたが、医師主導治験への登録を考慮しプロトコルの改訂を行い、平成 30 年度末までに 800 例のスクリーニングを実施する予定である。遺伝子変異情報・臨床情報の登録も引き続き実施し、平成 31 年度末までに 800 例の小細胞肺癌のデータベースを構築する予定である。

将来的にこのデータベースは、難治性の小細胞肺癌に対する治療開発の推進のみならず、新たな治療標的の探索を目指した研究や、診断薬の開発へ大きな貢献をすることが期待される。

英文

Aim: The aim of this project is to develop novel targeted therapies for small-cell lung cancer (SCLC) harboring rare genomic alterations. We perform an investigator initiated phase II study of gedatolisib for SCLC patients harboring mutations in PI3K/AKT/mTOR pathway. In addition, we perform genomic screening of SCLC patients harboring PI3K/AKT/mTOR pathway mutation using the nationwide lung cancer genomic screening program, LC-SCRUM-Japan. Finally, we establish a database of SCLC including genomic profiles and clinical information.

Methods and Results: We initially performed a comprehensive genomic analysis of SCLC as a research program of the Project for Development of Innovative Research on Cancer Therapeutics (P-Direct) and identified that genomic alterations in the PI3K/AKT/mTOR pathway were noted as a top therapeutic priority in SCLC. Thus, we planned the phase II study to investigate the efficacy of gedatolisib in SCLC patients harboring PI3K/AKT/mTOR pathway mutations. At first, we established an investigator-initiated trial implementation system in 2014. Then, we prepared study protocol, informed consent form and standard operating procedures in 2015. We also established a coordinating committee, data center, statistical analysis department, monitoring department and audit department. After that, we performed the regulatory strategy consultation of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) on July 9, 2015. The Institutional Review Board (IRB) of the National Cancer Center (NCC) Japan approved the study protocol on December 10, 2015. Then we submitted the clinical trial notification on December 25, 2015. Study entry started from March 2016. On the other hand, SCLC harboring activating mutation in the PI3K/AKT/mTOR pathway (about 8% in SCLC) is a “Rare Cancer”, so we planned to perform patient recruitment using the nationwide lung cancer genomic screening program, LC-SCRUM-Japan. On July 3, 2015, the IRB of NCC approved the study protocol of the prospective genomic screening of SCLC and we started the genomic screening. As of March 31, 2017, 134 institutions were participating and study protocol was approved in 111 institutions. Three hundred and thirty nine patients had been enrolled in this screening project. Among 312 samples completed genomic analysis, mutations in the PI3K/AKT/mTOR pathway were detected in 24 (8%) of the tumors as expected. Among them, a case with PI3K/AKT/mTOR pathway mutation was enrolled in the investigator initiated phase II study of gedatolisib named “EAGLE-PAT” (UMIN 000020585) and received gedatolisib monotherapy and additional study. Finally, we established a database of 339 SCLC cases registered in LC-SCRUM-Japan, integrating genomic profiles and clinical information such as patient characteristics, treatments and prognosis.

Future prospects: The expected sample size of the investigator initiated phase II study of gedatolisib is 19, so we perform this trial until the end of fiscal 2019. We initially planned to screen 400 SCLCs until the end of fiscal 2017. Although SCLCs harboring genomic alterations in the PI3K/AKT/mTOR pathway were successfully screened, we perform protocol amendment for considering the recruitment of the phase II study. We plan to screen 800 SCLCs during the full course of this screening project and

establish large genomic database of these 800 SCLCs. This database would be helpful for the development of novel targeted therapies and companion diagnostics for this highly lethal disease.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 5件、国際誌 6件）

1. Bunn PA Jr, Minna JD, Augustyn A, Gazdar AF, Ouadah Y, Krasnow MA, Berns A, Brambilla E, Rekhtman N, Massion PP, Niederst M, Peifer M, Yokota J, Govindan R, Poirier JT, Byers LA, Wynes MW, McFadden DG, MacPherson D, Hann CL, Farago AF, Dive C, Teicher BA, Peacock CD, Johnson JE, Cobb MH, Wendel HG, Spigel D, Sage J, Yang P, Pietanza MC, Krug LM, Heymach J, Ujhazy P, Zhou C, Goto K, Dowlati A, Christensen CL, Park K, Einhorn LH, Edelman MJ, Giaccone G, Gerber DE, Salgia R, Owonikoko T, Malik S, Karachaliou N, Gandara DR, Slotman BJ, Blackhall F, Goss G, Thomas R, Rudin CM, Hirsch FR. Small Cell Lung Cancer: Can Recent Advances in Biology and Molecular Biology Be Translated into Improved Outcomes? *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4):453-74
2. Sekihara K, Hishida T, Ikemura S, Saruwatari K, Morise M, Kuwata T, Fujii S, Kojima M, Ochiai A, Funai K, Aokage K, Yoshida J, Tsuboi M, Ishii G*. The association of intravascular stromal cells with prognosis in high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016 May;142(5):905-12.
3. Saruwatari K, Umemura S, Nomura S, Kirita K, Matsumoto S, Yoh K, Niho S, Ohmatsu H, Ohe Y, Goto K. Prognostic Factor Analysis in Patients With Small-Cell Lung Cancer Treated With Third-Line Chemotherapy. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(6):581-587
4. Goto K, Ohe Y, Shibata T, Seto T, Takahashi T, Nakagawa K, Tanaka H, Takeda K, Nishio M, Mori K, Satouchi M, Hida T, Yoshimura N, Kozuki T, Imamura F, Kiura K, Okamoto H, Sawa T, Tamura T, for the JCOG0605 investigators. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8):1147-57.
5. Miyoshi T, Umemura S, Matsumura Y, Mimaki S, Tada S, Makinoshima H, Ishii G, Udagawa H, Matsumoto S, Yoh K, Niho S, Ohmatsu H, Aokage K, Hishida T, Yoshida J, Nagai K, Goto K, Tsuboi M, Tsuchihara K. Genomic Profiling of Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Clin Cancer Res*. 2017, 23, 757-765
6. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, Nishio M, Kaneda H, Takayama K, Ishimoto O, Takeda K, Yoshioka H, Tachihara M, Sakai H, Goto K, Yamamoto N. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* . 2017, 10.1016/S1470-2045(17)30230-9.

7. 後藤 功一 : 治験を進めるための Brain Storming 治験実施は Company-Funded Company-Lead Trial だけではない? 企業との協力体制に基づいた新薬開発 アカデミアからの提案および要望. 臨床医薬 2016 ; 32 (3) : 153-157
8. 後藤 功一 : LC-SCRUM-Japan による希少遺伝子異常陽性肺癌の遺伝子スクリーニングと治療開発. 医学のあゆみ がん標的分子と治療開発-現状と将来 2016 ; 258 (5) : 411-417
9. 後藤 功一 : わが国の医師主導治験の実績をアジアにも広げたい. 日経メディカル Cancer Review 2016 ; (44) 6-9
10. 後藤 功一 : JCOG0605 試験と小細胞肺癌薬物療法の展望 PEI療法からLC-SCRUM Japanまでを語る. 日経メディカル Cancer Review 2016 ; (45) 20-25 対談記事
11. 後藤 功一 : LC-SCRUM-Japan における希少遺伝子異常陽性肺がんの遺伝子スクリーニングと治療開発—Development of a Nationwide Genomic Screening Network (LC-SCRUM-Japan) and Clinical Trial for Lung Cancer with Rare Driver Oncogenes. 臨床腫瘍プラクティス 2017 ; 13 (1) :54-66

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Molecular profiling-based prognostic prediction of patients with advanced small-cell lung cancer. ポスター, Hibiki Udagawa, Shigeki Umemura, Sachiyo Mimaki, Genichiro Ishii, Keisuke Kirita, Shingo Matsumoto, Kiyotaka Yoh, Seiji Niho, Hironobu Ohmatsu, Katsuya Tsuchihara, Koichi Goto. 52nd ASCO. Chicago IL USA , 2016/6/3-7, 国外
2. 遺伝子異常を有する希少肺癌の遺伝子スクリーニングネットワークの構築と個別化医療の確立への挑戦, 口頭, 後藤 功一, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会 於京都 2016/4/8-10 国内
3. Development of a nationwide genomic screening project (LC-SCRUM-Japan) for small cell lung cancer for precision medicine, 口頭, 篠田雅宏, 梅村茂樹, 久山彰一, 原聡志, 新行内雅斗, 津田岳志, 原田敏之, 塩田哲広, 松本慎吾, 後藤 功一, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 於神戸 2016/7/28-30, 国内
4. 個別化医療の確立を目指した小細胞肺癌 (SCLC) の前向き遺伝子スクリーニング (LC-SCRUM-Japan), 口頭, 新行内雅斗, 梅村茂樹, 高田佐織, 瀬戸貴司, 大橋圭明, 大江裕一郎, 青野ひろみ, 神宮大輔, 高柳昇, 富井啓介, 松本慎吾, 葉清隆, 後藤 功一, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/21, 国内
5. LC-SCRUM-Japan による希少肺癌の遺伝子スクリーニングと個別化医療の確立への挑戦, 口頭, 後藤 功一, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (モーニングセミナー), 2016/7/28-30, 国内
6. Development of a Nationwide Genomic Screening Network and Clinical Trial for Lung Cancer with Rare Driver Oncogenes. 口頭, 後藤 功一, 第 14 回日本臨床腫瘍学会, 2016/7/28-30, 国内
7. 希少肺癌の遺伝子スクリーニングネットワークの構築と個別化医療の確立への挑戦. 後藤 功二, 口頭, 第 25 回日本がん転移学会学術集会・総会 2016/7/21-22, 国内

8. 分子プロファイリングに基づく進行小細胞肺癌の予後予測, 口頭, 宇田川響、梅村茂樹、三牧幸代、石井源一郎、桐田圭輔、松本 慎吾¹、葉清隆、仁保誠治、大松広伸、土原一哉、後藤功一, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/28-30, 国内
9. LC-SCRUM-Japan による希少肺癌の遺伝子スクリーニングと個別改良の個別化医療の確立への挑戦. 口頭, 後藤功一, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6-8, 国内
10. 個別化医療の確立を目指した小細胞肺癌 (SCLC) の前向き遺伝子スクリーニング, 口頭, 新行内雅斗、梅村茂樹、高田佐織、瀬戸貴司、大橋圭明、大江裕一郎、青野ひろみ、神宮大輔、高柳昇、富井啓介、松本慎吾、葉清隆、後藤功一, (LC-SCRUM-Japan). 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19-21, 国内
11. 個別化医療の確立を目指した multiplex 遺伝子解析の重要性. 口頭, 後藤功一, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19-21, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 肺がんの薬物療法, 後藤功一, もっと知ってほしい肺癌のこと in Tokyo, 2016/11/27, 国内
2. 「くすり誕生に欠かせない、治験、臨床研究って？」パネルディスカッション, 後藤功一, AMED 主催 臨床研究フォーラム「くすりができるまで」, 2017/1/28, 国内
3. 薬物療法ガイドライン, 瀬戸貴司, 市民公開講座「進歩する肺がん治療～手術、放射線、化学療法、新しい免疫療法について～」, 2016/05/22, 国内

(4) 特許出願