

HER2 異常等の低頻度の分子異常を有する非小細胞肺癌の臨床病理学的特徴を明らかにするための前向き観察研究 (HER2-CS Study) と標準化学療法後再発・増悪または標準化学療法不応性の HER2 陽性非小細胞肺癌患者を対象としたトラスツズマブエムタンシン (遺伝子組換え) の第2相試験

木浦勝行^{a*}, 堀田勝幸^a, 佐藤晃子^a, 大橋圭明^a, 二宮 崇^a,
南 大輔^a, 田端雅弘^b, 久保寿夫^b, 加藤有加^c, 平田泰三^c

岡山大学病院 ^a呼吸器・アレルギー内科, ^b腫瘍センター, ^c新医療研究開発センター

キーワード: 臨床研究中核病院, 国立研究開発法人日本医療研究開発機構, 文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム, HER2-CS study, trastuzumab emtansine

A prospective cohort study to define the clinical and pathological features of lung cancers harboring HER2 gene aberrations (the HER2-CS Study) and a phase II study of trastuzumab emtansine (recombinant) in patients with HER2-positive non-small cell lung cancer who recurred, progressed after standard chemotherapy, or were primarily refractory to standard chemotherapy

Katsuyuki Kiura^{a*}, Katsuyuki Hotta^a, Akiko Sato^a, Kadoaki Ohashi^a, Takashi Ninomiya^a, Daisuke Minnami^a, Masahiro Tabata^b, Toshio Kubo^b, Yuka Kato^c, Taizo Hirata^c

^aDepartment of Allergy and Respiratory Medicine, ^bCenter for Clinical Oncology, ^cCenter for Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital

はじめに

岡山大学病院は、中国四国地方で唯一の臨床研究中核病院の指定を受け、更に文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラムにも選定された。その leading university hospital としての責任は非常に重い。我々のグループはわが国で最も早く無作為化比較試験を行った臨床研究グループであり、過去に多数の臨床試験を行い、わが国における標準治療やガイドラインに影響を与えてきた¹⁻⁵⁾という自負はあるが、一つの地方大学だけで、米国、欧州の一流グループと対峙するには臨床研究の質と量ともに限界であることも十分に認識していた。今回の選定は自大学だけの利益を追求するのではなく、中国四国地方全体の臨床研究の利益とそのボトムアップを考えながら、この地方における臨床研

究のレジストリをまとめる重大な使命と責任を拝命したものと理解している。

臨床研究中核病院

平成25年度より、岡山大学病院 (研究代表者: 槇野博史病院長) が獲得した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) 研究計画 アンメットメディカルニーズ*克服のための創薬と育薬 (H25-実用化 (国際)-指定-005) に、私どものプロジェクトは、1年目は学内選考にもれ、2年目から参画させて頂いている。この事業は、現在、日本版 NIH とも言われる国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development: AMED) に引き継がれている (平成27年4月に設立)。

文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム

同様に、文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラムも AMED に引き継がれるが、平成27年3月

平成27年5月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7230 FAX: 086-232-8226

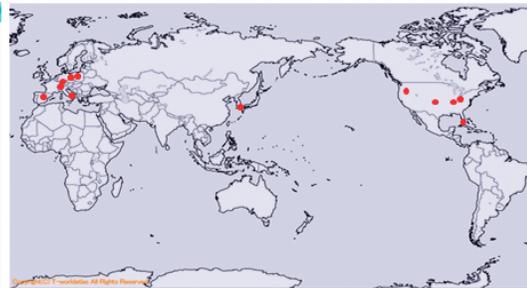
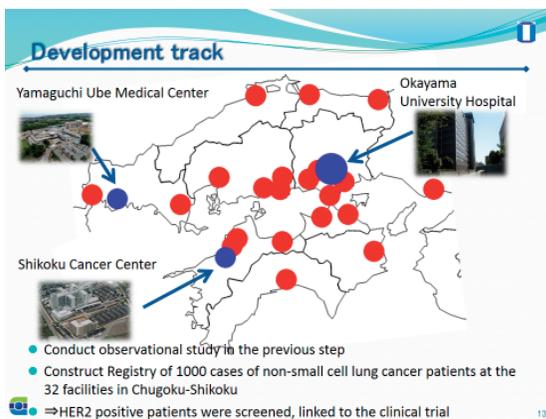
E-mail: kkiura@md.okayama-u.ac.jp

26日東京で行われたがん戦略会議で、革新的医療技術創出拠点プロジェクト統合戦略マネジメント先端医療振興財団 サポート機関代表 福島雅典先生から出席拠点施設に対して強烈な檄が飛ばされた。“疾患単位で、基礎から臨床まで一元管理・一貫管理できるようにすること。それを戦略的にマッピング、可視化していく

こと。そして、優先順位をつけて、しっかりしたマネジメント、PDCA**を適用して、さらに他の治療法や、あるいは診断技術等を組み合わせて、シナジー効果が出るようにしていくこと。評価委員会からは破壊的、革命的なイノベーションが求められていること。臨床試験であれば1年以内に登録を終了できるようにする



図1 平成26年度厚生労働省科学研究費補助金 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業第2回班会議 (HER2-CS Study)



Hoffmann-La Roche Group
 United States
 Germany
 Italy
 Korea
 Poland
 Spain (Recruiting)
 Switzerland
 – 7 countries, 19 institutes

図2 わが国における中国四国肺癌臨床研究ネットワークとわが国以外で世界展開している Hoffmann-La Roche Group の施設

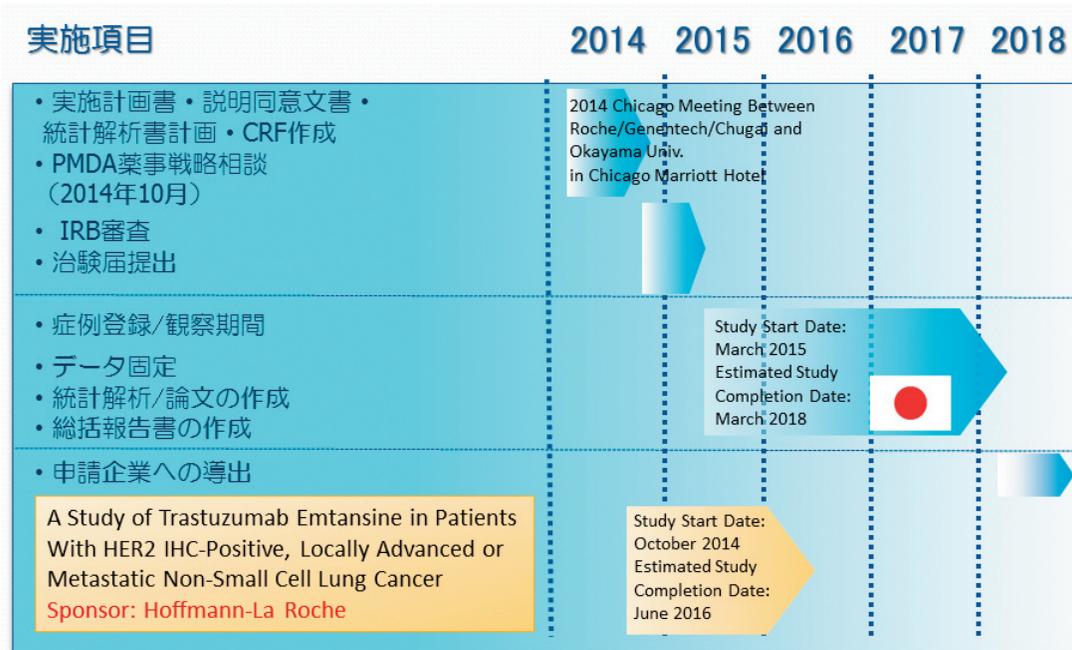


図3 中国四国肺癌臨床研究ネットワークと Hoffmann-La Roche Group の T-DM1 開発スケジュール

こと。各疾患について、各拠点では関連病院を束ねた上で一元管理、つまりレジストリをつくって、適応症例があればすぐ登録できるようにすること。更に、希少疾患について All Japan でネットワーク化すること。日本で開発された新しい革命的薬剤が、海外で同時に臨床開発され、診療体制から標準治療まで変えられている現状を何とかするために、AMED プロジェクトとして、早急にクリニカルシーケンシングを構築しなければならない。”

観察研究と医師主導治験(適応拡大)(HER2-CS Study)

我々の実施している“HER2 異常等の低頻度の分子異常を有する非小細胞肺癌の臨床病理学的特徴を明らかにするための前向き観察研究”と“標準化学療法後再発・増悪または標準化学療法不応性の HER2 陽性非小細胞肺癌患者を対象としたトラスツズマブエムタンシン (遺伝子組換え) の第 2 相試験”の基本骨格は AMED が目指しているもの、求めているものを満たしている (図 1 ~ 3)。

アンメットメディカルニーズの高い疾患を対象に、新規薬剤の開発を行うために、我々は、アカデミア臨床研究機関 (Academic Research Organization 以下 ARO) としての機能を強化し、臨床試験実施のためのインフラとして重要な役割を果たす。その具体的な役

割として、早期段階の臨床開発、ARO 主導の臨床試験においてプロトコルの作成、試験実施施設の選定、ICH-GCP*** 準拠の臨床試験及び治験の実施、データのマネジメント、得られたデータの解析等を行い、臨床開発においてそのコンセプトの妥当性を傍証することで proof of concept を構築し、製薬企業との橋渡しを行い検証試験まで繋ぎ、最終的には薬事承認取得を目指すことで、アカデミアでありながら主体的に製品開発に関わるとともにエビデンスの発信を行うことが可能となる。

第一段階の観察研究では、図 1 と図 2 左に示す中国四国肺癌臨床研究ネットワーク (中四国の全大学病院、基幹施設、基幹病院が参加) を通して、1 年以内に 1,000 例の進行肺非小細胞癌症例を HER2 の状態のスクリーニングを行う。

臨床研究を実施するフィールドである岡山大学病院を中心とする臨床研究ネットワークは、過去に多数の臨床試験を行いわが国における標準治療やガイドラインに影響を与えてきたグループではあるが、今回の臨床研究ネットワークは製薬企業とも関係なく、学閥、大学を超えた普遍的な組織を目指しているし、今回は私どもがリーダーシップを取らせて頂いたが、他大学、基幹病院でも良いプロジェクトがあればそれを支援させて頂きたい。さらにこのシステムは All Japan にな

る前の準備段階とも捉えている。

第二段階が、医師主導治験である。治験薬トラスツズマブ エムタンシン[†]（以下、T-DM1）は、必要症例30数例で、6ヵ月使用すると1億5千万円相当の費用がかかる。一回目の交渉では、中外製薬株式会社（以下、中外製薬）からはあっさり断れ、理由は供給不足とRoche/Genentechが難色を示していると言われた。

第2 相試験の基本コンセプト

肺非小細胞癌68例のHER2 蛋白過剰発現を免疫染色法で検討し、強陽性（3+）は7例（10%）に認められた⁶。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/centromeric probe for chromosome 17比 ≥ 2 は2%（45例中1例）であった。また、肺非小細胞癌においてHER2 遺伝子 exon20 領域の挿入型変異が1.7%~3.6%に認められた^{7,8}。肺癌に対するHER2 阻害薬の有効性は非臨床研究および後方視的臨床研究で検討されている。エムタンシンはLewis 肺腺癌細胞株に感受性を示した⁹。またHER2 陽性肺癌細胞株（Calu 3；HER2 蛋白過剰発現3+）において、エムタンシンとトラスツズマブとの合剤により in vivo で腫瘍増殖抑制効果を認めた¹⁰。またHER2 遺伝子 exon20 領域の挿入型変異陽性非小細胞肺癌16例に対して、HER2 阻害薬（トラスツズマブ、ラパチニブ、アファチニブ、マサチニブ）を含む治療が行われ、その奏効割合は50%であった⁷。以上から、約10%の肺非小細胞癌患者でHER2 陽性であり、これらの患者にはT-DM1の有効性が期待できると考え、医師主導治験（第2相試験）を計画したが、計画遂行のためには、T-DM1の獲得が必須と考えられた。

T-DM1の無償供給をお願いするため中外製薬のプロダクトマネージャー齋藤さんに米国でのGenentechとの直接交渉をお願いした。全く偶然に、大橋の留学先のDr. William Paoが、スイスバーゼルRoche本社のGlobal Head, Oncology Discovery & Translational Areaに電撃移籍の話が後任の市原から入ってきた。急遽、2014年4月San DiegoのAACRの会場の近くのホテルでDr. Paoに面談を申込み、Roche/Genentech対策の助言をお願いしたが、“話しておいてあげる”とは言われたが、大橋に向かって言われた“Good luck!”は、妙に心細かった。同年6月ASCOの時に設定されて米国シカゴマリOTTホテルで会議

が全てであると感じていた。Genentech側はカドサイラのグローバル責任者であるJonathan Birchall、グループ医学専門家Dr. Ellie Guardiano女史、事務の方一人の計3名、中外製薬からも齋藤さん、岡山大学からは私と、堀田、平田、大橋の計4名である。ここまで来られたのは、堀田と平田の大車輪の活躍のおかげであるが、大橋が、ここでGenentechをうならせる見事な発表と受け答えをしてくれた。我々も日本国政府の後押し（厚生労働省科学研究費）がある、Japanese FDA^{††}に勤務歴のある専門家がいる（平田はPMDA[¶]に勤務経験あり）など大風呂敷を敷いたが、全く面識のない我々のプレゼンテーションに対しても、傾聴してくれたGenentech、話を繋いでくれた中外製薬には大変感謝している。治験費用は必要じゃないのか？と、何度も聞かれたが、grantはあるから、drugsの供給のみを一貫してお願いし、試験薬の途中経過を「教えて下さい。または、見せて下さい。」のニュアンスの問いに対しても、臨床研究に携わる医師としてYESと答えている。これは後日少し問題となるが、最後に、“日本は君らに任せたよ、ROW (rest of the world) はRocheでやるよ”と、Jonathanに言われ（気がしただけかも）、やれやれと安堵したのを覚えているが、この後、本当に薬剤が来るまで半年も待たされる。ここからも、堀田はPMDAとの交渉、調達との交渉、検査会社、製薬企業との交渉と塗炭の苦しみを味わされるわけである。待たされている間に、図3黄色部の示すスケジュールでA Study of Trastuzumab Emtansine in Patients With HER2 IHC-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NCT02289833)が2014年11月よりわが国以外の7か国19施設（図2右）で臨床試験が開始されていた。スイスではT-DM1単剤での有効例も報告されている¹¹。薬剤の主導権はRocheが保有しているため、これらはやむを得ないことである。我々が当初最大の目標とした“日本国民に対して、より有効な薬を、より早く、より安価に”を完遂するためには、中国四国地方の病院のすべてに協力をお願いし、全力でわが国以外のHoffmann-La Roche Groupを追撃せねばならない状況にある。

おわりに

薬剤開発、承認済みの適応拡大がこれほど難事業であるとは想像していなかった。アカデミアにいる我々

は研究と論文に追われ、社会貢献が足りなかったことを現在、痛烈に批判されているのかもしれない。堀田以下の皆様に多大な負担をかけたことをお詫びするとともに、今後は、個人あるいは個々のグループの頑張り（個々の頑張りでは決して負けていない）によるのではなく、大学病院、新医療研究開発センターからの合理的で組織的な支援を期待したい。さもなければAMEDが求める新薬の開発をこの臨床研究レジストリで円滑に行うことは限りなく無理と言わざるを得ないし、支援を打ち切られる可能性すらある。

謝 辞

本研究遂行のためにご尽力頂いている諸先生（敬称略、二宮貴一郎、萱谷紘枝、工藤健一郎、青江啓介、野上尚之、豊岡伸一、樋之津史郎、加藤晃史、佐々木治一郎、海老則之、高田稜、柳井広之）、新医療研究開発センターのスタッフの皆様（敬称略、大塚喜美、大江祐子、平松信祥、櫻井 淳、藤田 正）に心より感謝致します。

文 献

- 1) Ohnoshi T, Hiraki S, Kawahara S, Yamashita H, Yonei T, Ishii J, Egawa T, Kozuka A, Hiraki Y, Kimura I : Randomized trial comparing chemotherapy alone and chemotherapy plus chest irradiation in limited stage small cell lung cancer : a preliminary report. *Jpn J Clin Oncol* (1986) 16, 271-277.
- 2) Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, Brodin O, Joss RA, Kies MS, Lebeau B, Onoshi T, Østerlind K, et al. : A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* (1992) 327, 1618-1624.
- 3) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M : Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (2004) 22, 3852-3859.
- 4) Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Hiraki S, Watanabe Y, Sugimoto K, Shibayama T, Yonei T, Ueoka H, Takemoto M, et al. : Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer : OLCSG 0007. *J Clin Oncol* (2010) 28, 3299-3306.
- 5) EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2014年版, 日本肺癌学会編, 金原出版, 東京 (2014).
- 6) Kuyama S, Hotta K, Tabata M, Segawa Y, Fujiwara Y, Takigawa N, Kiura K, Ueoka H, Eguchi K, Tanimoto M : Impact of HER2 gene and protein status on the treatment outcome of cisplatin-based chemoradiotherapy for locally

advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* (2008) 3, 477-482.

- 7) Mazières J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, Beau-Faller M, Besse B, Blons H, Mansuet-Lupo A, Urban T, Moro-Sibilot D, Dansin E, et al. : Lung cancer that harbors an HER2 mutation : epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* (2013) 31, 1997-2003.
- 8) Suzuki M, Shiraishi K, Yoshida A, Shimada Y, Suzuki K, Asamura H, Furuta K, Kohno T, Tsuta K : HER2 gene mutations in non-small cell lung carcinomas : Concurrence with her2 gene amplification and her2 protein expression and phosphorylation. *Lung Cancer* (2015) 87, 14-22.
- 9) Remillard S, Rebhun LI, Howie GA, Kupchan SM : Antimitotic activity of the potent tumor inhibitor maytansine. *Science* (1975) 189, 1002-1005.
- 10) Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, Blättler WA, Lambert JM, Chari RV, Lutz RJ, Wong WL, Jacobson FS, et al. : Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* (2008) 68, 9280-9290.
- 11) Weiler D, Diebold J, Strobel K, Aebi S, Gautschi O : Rapid response to trastuzumab emtansine in a patient with HER2-driven lung cancer. *J Thorac Oncol* (2015) 10, e16-17.

脚 注

アンメットメディカルニーズ* : 別名 : まだ満たされていない医療上の必要性, 未充足の医療ニーズ, 英語 : Unmet Medical Needs. まだに有効な治療法が確立されておらず, 強く望まれているが, 医薬品などの開発が進んでいない治療分野における医療ニーズ. 希少疾病と呼ばれる患者数の少ない難病に対する治療薬は, 採算性も問題からこれまで開発が進みにくい状況にあった. こうした希少疾病用医薬品はオーファンドラッグと呼ばれ, 政府機関の助成のもと研究が奨励されている. アルツハイマー病の治療薬や抗体医薬, 遺伝子治療薬などは, いずれも需要があるが有効な治療法のないアンメットメディカルニーズであると言える. (2010年12月2日更新, 新語時事用語辞典)

PDCA** : PDCA サイクル (PDCA cycle, plan-do-check-act cycle) は, 事業活動における生産管理や品質管理などの管理業務を円滑に進める手法の一つ. Plan (計画) → Do (実行) → Check (評価) → Act (改善) の4段階を繰り返すことによって, 業務を継続的に改善する.

ICH-GCP*** : ICHとは, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国際会議), GCPはGOOD CLINICAL PRACTICEの略.

トラスツズマブエムタンシン† : HER2陽性悪性腫瘍の治療を目的としてデザインされた新規抗体薬物複合体であり, HER2標的ヒト化モノクローナル抗体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 N-succinimidyl 4-(N-maleimidomethyl) cyclohexane-1-carboxylate を用いて結合させている。メイタシンは強力な細胞傷害性を有する一方で, 安全域の狭さから臨床応用には不適とされてきた^{a,b)}。しかし, トラスツズマブとの結合により腫瘍選択的送達が可能となり, 薬物有害反応を最小限に抑えながら抗腫瘍効果を発揮することが可能となった。T-DM1 は, HER2 に結合した後, 細胞内に取り込まれることにより HER2 陽性細胞内に DM1 を送達し, 抗腫瘍効果を発揮する。したがって, トラスツズマブ自体が有する HER2 シグナル伝達の抑制, 抗体依存性細胞障害作用の誘導等に加え, DM1 を標的細胞に対して選択的に作用させることにより, 細胞傷害活性を發揮すると考えられている^{c)}。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Ⅱ相臨床試験 (TDM4258 g 試験, TDM4374 g 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Ⅲ相臨床試験 [EMILIA 試験 (TDM4370 g 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^{d)}。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Ⅰ相臨床試験, 国内第Ⅱ相臨床試験 (JO22997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。

- a) Cassady JM, Chan KK, Floss HG, Leistner E : Recent developments in the maytansinoid antitumor agents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* (2004) 52, 1-26.
- b) Issell BF, Crooke ST : Maytansine. *Cancer Treat Rev* (1978) 5, 199-207.
- c) Junttila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX : Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (2011) 128, 347-356.
- d) Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, et al. ; EMILIA Study Group : Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* (2012) 367, 1783-1791.

FDA^{††} : Food and Drug Administration アメリカ食品医薬品局
 PMDA[¶] ; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency は独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 平成16年4月1日に設立され, 医薬品の副作用や生物由来製品を介した感染等による健康被害に対して, 迅速な救済を図り (健康被害救済), 医薬品や医療機器などの品質, 有効性および安全性について, 治験前から承認までを一貫した体制で指導・審査し (承認審査), 市販後における安全性に関する情報の収集, 分析, 提供を行う (安全対策) ことを通じて, 国民保健の向上に貢献することを目的としている。