

26-A-5 がん治療の早期開発試験及びその研究体制確立に関する研究

土井 俊彦

国立がん研究センター 東病院

**研究の分類・属性**

TR/早期開発分野

**研究の概要**

(目的)

わが国の医薬品早期開発の国際競争力を高めるため、医師主導による早期臨床試験支援体制および実施施設群の基盤構築、シーズの早期開発研究、3要素を含む早期臨床開発の研究体制確立を目的とする。

(到達目標)

**1) アカデミア開発シーズの臨床導入までの支援体制の構築 (前臨床体制)**

アカデミア発の新規抗がん剤シーズを前臨床段階からサーチし、評価を行うと共に適切な臨床導入へのマッチングを行い、同時に必要な前臨床 TR 体制を構築する。医薬品・医療機器総合機構との薬事戦略相談、創薬支援戦略室との連携体制の構築などを通じて、探索～前臨床段階から臨床を見据えた開発戦略立案の支援を行う。

**2) 早期開発試験支援体制の基盤整備に関する研究 (支援体制)**

本研究班で開発される新規医薬品・医療機器を対象に、試験実施支援、薬事コンサルティング・臨床試験コンサルティングを行うとともに、わが国での医師主導治験運用面でのモデルを構築し、その普及を図る。また、本研究班で、医師主導治験等の実施に必要な、公的研究費等の外部資金の獲得が出来るよう支援を行う。

**3) 未承認薬を用いた医師主導治験および TR 体制の確立及び実施に関する研究 (実施体制)**

未承認薬を用いた早期開発臨床試験の実施を通して、前臨床、臨床試験、リバース TR などを含めた多施設早期開発試験実施体制を整備する。特に、消化器がん、肺がん、肝胆膵がん、乳がん領域の4領域において未承認薬を用いた多施設共同医師主導治験実施グループ基盤を整備し、TR を含む早期試験実施体制を構築する。(これらの各グループから本研究班で5試験の計画立案を行った。その結果、2試験が公的研究費、2試験が企業研究費の支援を受けて実施されている。) 特に、これらのグループにおいては、バイオマーカーを用いたスクリーニング体制を構築することでの医師主導治験、企業治験、TR 研究を念頭に置いて臓器別グループ形成を推進する。各グループより最低1つの多施設共同臨床試験の計画・実施を目指す。上記で実施される、全ての臨床試験・動物実験は関連法規・ガイドラインを遵守して実施し、患者の人権、個人情報を最大限保護する。

**平成 27 年度研究経費**

37,537 千円

**研究班の組織**

研究者名	所属研究機関名・職名	分担研究課題名
土井 俊彦	国立がん研究センター 先端医療開発センター新薬臨床開発分野長 東病院先端医療科・科長、東病院・副院長	がん治療の早期開発試験およびその研究体制確立に関する研究

佐藤 暁洋	国立がん研究センター 研究 支援センター 研究企画部長	早期開発試験支援体制の基盤整備に関する 研究-臨床試験支援体制の構築に関する研究
佐谷 秀行	慶應義塾大学先端医科学研究 所教授	新規分子標的治療薬の開発に関する研究
且 慎吾	公益財団法人がん研究会がん 化学療法センター分子薬理 部・副部長	新規分子標的治療薬の開発に関する研究
山田 哲司	研究所・創薬臨床研究・主任分 野長	新規分子標的治療薬の開発に関する研究
増富 健吉	国立がん研究センター研究 所・分野長	新規分子標的治療薬の開発に関する研究
吉野 孝之	国立がん研究センター東病院 消化管内科・科長	消化器領域における多施設共同医師主導治 験
後藤 功一	国立がん研究センター東病院 呼吸器内科・科長	呼吸器領域における多施設共同医師主導治 験
池田 公史	国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科・科長	肝胆膵領域における多施設共同医師主導治 験
田村 研治	国立がん研究センター中央病 院 乳腺・腫瘍内科・科長	乳腺領域における多施設共同医師主導治 験
岡本 渉	国立がん研究センター TR分 野 医員	新規分子標的治療薬のバイオマーカー確立 のための研究

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

## (目的と到達目標)

### (目的)

わが国の医薬品早期開発の国際競争力を高めるため、医師主導による早期臨床試験支援体制および実施施設群の構築、シーズの早期開発研究、3要素を含む下記の早期臨床開発の研究体制確立を目的とする。

### (到達目標)

本研究班においては 1) アカデミア開発シーズの臨床導入までの支援体制の構築 (前臨床体制) 2) 早期開発試験支援体制の基盤整備に関する研究 (支援体制) 3) 未承認薬を用いた医師主導治験および TR 体制の確立及び実施に関する研究 (実施体制) を基本骨格として 3つの体制を確立することを目的とする。アカデミア発の新規抗がん剤シーズを前臨床段階からサーチし、評価を行うと共に適切な臨床導入へのマッチングを行い、同時に必要な前臨床 TR 体制を構築する。さらに医薬品・医療機器総合機構との薬事戦略相談、創薬支援戦略室との連携体制の構築などを通じて、探索～前臨床段階からも臨床を見据えた開発戦略立案の支援体制を恒常的に確立する。本研究班で開発される新規医薬品・診断医療機器を対象に、試験実施支援、薬事コンサルティング・臨床試験コンサルティングを行うとともに、わが国での医師主導治験運用面でのモデルを構築し、その普及を図る。その中で医師主導治験等の実施に必要となる、公的研究費等外部資金の獲得を出来るよう支援し、下記臓器別グループを恒常的に運用する。具体的には、消化器がん、肺がん、肝胆膵がん、乳がん領域の4領域において未承認薬を用いた多施設早期共同医師主導治験実施グループ基盤を整備し、TRを含む早期試験実施体制を構築する。本研究班開始時の5試験の計画立案に加え2-3本の医師主導治験を計画立案する。これらのグループにおいては、バイオマーカーを用いたスクリーニング体制を構築することでの医師主導治験、企業治験、TR研究を推進し、さらに他の臓器グループの整備を検討する。全ての臨床試験・動物実験は関連法規・ガイドラインを遵守して実施し、患者の人権、個人情報を最大限保護し、国際的にも競争力を有する ARO 体制を整備する。

## 第2年次

### (到達目標)

#### 1) アカデミア開発シーズの臨床導入までの支援体制の構築 (前臨床体制)

シスチントランスポーター阻害剤およびドーパミンシグナル阻害剤からドラッグリポジショニングを行い治療効果の高い薬剤を選択する。その薬剤を用いて、がん幹細胞移植に基づくマウスモデルに対する非臨床試験を行う (佐谷)。新規 TNK キナーゼ阻害剤について医薬品医療機器総合機構と事前相談を行い、対面助言に従い臨床試験を計画し、研究組織を構築する。日本医療研究開発機構と治験薬概要書と研究実施計画書を作成する (山田)。hTERT の RdRP 活性ががん幹細胞機能維持に重要であり、エリブリンメシル酸塩が RdRP 活性を阻害することからエリブリンメシル酸塩の適応拡大について検討する(増富)。

#### 2) 早期開発試験支援体制の基盤整備に関する研究 (支援体制)

#### 3) 未承認薬を用いた医師主導治験および TR 体制の確立及び実施に関する研究 (実施体制)

##### TR 体制の確立について

ZSTK474 の肉腫細胞に対する動物レベルでの効果を検討するために、肉腫細胞の in vivo での薬効評価系 (皮下移植モデルや同所移植モデル) を構築する (旦)。コピー数変化解析アルゴリズムの構築をさらに進め、ゲノムバイオマーカー研究の基盤を確立し、本研究班で開発される新規医薬品や未承認薬を用いた早期開発臨床試験におけるバイオマーカー研究に活用するための体制整備をおこなう (岡本)。これらの高い水準の研究者を通して新規シーズの探索を調整行っていく (土井)。

##### 未承認薬を用いた医師主導治験実施体制について

実際の臨床試験を実施すると共に、厚労科学研究費、企業資金その他を得ての医師主導臨床試験の企画・立案を継続して実施する (佐藤・土井)。

**消化器 (吉野)** ; 臨床試験として胃癌シスプラチンとスルファサラジン併用試験。医師主導治験として食道癌に対して BKM120 のバイオマーカー探索と第2ステージの実施。大腸癌に対する TAS102+ bevacizumab 療法の解析を行う。新規試験として大腸癌 TAS102+Nintedanib 療法を開始する。消化管癌全体を対象にしたスクリーニング体制を整備し、次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子変異スクリーニング、胃癌免疫染色スクリーニングを継続する。

**肺 (後藤)** ; バンデタニブの医師主導治験の患者登録を完了し、その治療効果を評価したうえで、臨床応用の可能性を検討する。同時に RET 融合遺伝子のコンパニオン診断薬の確立に向け検討する。更に、

LC-SCRUM-Japan の基盤整理を行いながら、multiplex 診断薬をスクリーニングへ導入し、その臨床応用を目指す。

**肝胆膵 (池田)** ; 医師主導治験「膵癌患者を対象とした GBS-01 の前期第 II 相試験」2013 年度中に、拡大コホートの登録(治療前後で腫瘍生検が採れた症例 10 例)を終了し、アルクチゲニンががん幹細胞様細胞に対する効果を確認し、抗がん剤(ゲムシタビンなど)との併用療法を検討する。FGFR2 融合遺伝子の観察研究を継続し、FGFR 阻害剤の治験などへ登録し、有効性を確認していく。

**乳腺 (田村)** ; 2 つの医師主導治験を継続する。エリブリンメシル酸とオラパリブの第 III 相試験について評価し、第 III 相試験への導出を検討する。付随研究として生検検体を用いた、効果や有害事象を予測するバイオマーカーの探索研究を進める。早期トリプルネガティブ乳がんを対象としたエリブリンメシル酸を用いた術前化学療法については、引き続き登録を進める。新規試験として乳がんを対象とした RPN2 核酸製剤を用いた第 I 相試験を開始する。

#### (年次評価時点の実績要点)

#### アカデミア開発シーズの臨床導入までの支援体制の構築 (前臨床体制)

がん幹細胞における酸化ストレス抑制機構として①シスチンを介するグルタチオン産生機構と②ドーパミンシグナルを介する NADPH オキシダーゼの抑制機構があり、①においてシスチントランスポーターxCT スルファサラジンの POC 試験での問題点であった薬物動態を改善するため、がん幹細胞に特異的に発現しているに対する阻害剤スルファサラジンの水溶性化をはかり、従来と比較して難水溶性と消化管における分解という欠点を解決できる化合物の取得に成功した。また②についても統合失調症の薬剤についてピモジドの臨床導入の可能性について検討を進めた (佐谷)。

hTERT が脳腫瘍、肝細胞がん、尿路系がん、神経芽腫などで非常に重要なドライバー遺伝子として機能しており、RNA dependent RNA polymerase (RdRP 活性)の阻害物質としてエリブリンメシル酸塩がスクリーニングされた。脳腫瘍、肝がん、卵巣がんなどでの医師主導治験のための基礎検討を行い、AMED の公的研究費獲得、導出予定である (増富)。

国立がん研究センター/カルナバイオサイエンス (株) で協同開発した TNIK キナーゼを標的とした新規阻害化合物 NCB-0846 は、医薬基盤研究所創薬支援戦略室の協力を得て前臨床の安全性試験を実施している。現在、GMP/GLP 適合薬剤を作成し、前臨床データを作成中である (山田)。

早期シーズの探索のため、アカデミアからのシーズの受け入れ体制のみならず、創薬支援戦略室、PMDA との連携もおこなった。当該研究範囲外に対しても新クラスの免疫関係の薬剤 (2 研究者)、遺伝子導入治療 (2 研究者)、細胞治療 (1 研究者)、癌幹細胞標的治療 (2 研究者) ほかからも、複数の候補シーズ (大阪大学 遺伝子導入治療薬、国内企業 免疫チェックポイント併用療法、liquid biopsy 新技術など) に対しても当研究班の基盤を利用した開発を行っている。(土井)。

#### 2) 早期開発試験支援体制の基盤整備に関する研究 (支援体制)

#### 3) 未承認薬を用いた医師主導治験および TR 体制の確立及び実施に関する研究 (実施体制)

##### TR 体制の確立について

新規 PI3K 阻害剤 ZSTK474 は、日米で第 1 相臨床試験が進行していたが毒性により開発が中止している。しかし、複数の肉腫患者に有効性を示し、リバース TR として非臨床試験をおこなった。ZSTK474 が in vitro で 14 種のヒト肉腫細胞株すべてに 1 μM 以下で増殖抑制を起こし、ヌードマウス皮下移植 in vivo 肉腫モデルを用いて、ドキソルビシン同等以上の抗がん効果を一部で検証した。in vitro においても一部の細胞株 (横紋筋肉腫・ユーイング肉腫・骨肉腫) で顕著なアポトーシスを起こすことがわかった。本剤が、PI3K δ 阻害の選択性が高いことから抑制性 T 細胞阻害活性を有する可能性が示され、がん研究センター東病院の西川と連携を始めた (旦)。臨床検体を用いた新規抗がん薬の効果予測因子の探索および両性機序の解明を目的とし TR、リバース TR 実施体制の整備も行った (SCRUMJAPAN、吉野小班とも連携)。今年度、オキサリプラチン、トラスツズマブ投与患者において経時的に集積した腫瘍生検検体を用いて、エクソームシーケンシスによる網羅的遺伝子変異解析を施行した。また、昨今の免疫領域での新薬開発を支援、加速させるため、国立がん研究センター先端医療開発センター TR 分野 西川らと免疫モニタリングシステムを構築した。国立がん研究センター東病院において稼働、消化器がんを中心に運用を開始するとともに、企業、アカデミア研究者との共同研究を複数実施した。このシステムと上記臓器別研究グループ、SCRUM-Japan と基礎的検討を中心に連携を開始した。

##### 未承認薬を用いた医師主導治験実施体制について

本研究班で整備、運用した、実施支援/薬事コンサルティング/臨床試験コンサルティングの基盤を用いて、平成 26 年度は 12/1 段階までで、4 試験の医師主導治験を開始し、年度内に更に 1 試験の開始を予定して

いる。合計5試験の内、2試験は治験薬提供企業からの資金提供を得て実施した契約型の医師主導治験であり、医師主導治験のモデル構築の実例となっている。また、他の3試験は公的資金を獲得しての医師主導治験であり、本研究班で構築した支援体制が基盤として、外部資金を獲得するためのモデルとして運用されている(佐藤、土井)。

**消化器(吉野)**；胃癌に対するスルファサラジン単剤の臨床研究の結果を受け、シスプラチンとスルファサラジン併用試験を完遂した。現在論文作成中である。胃癌に対するTAS102も、CSRを作成し、論文を作成し、計画されている企業治験の参考資料にする予定である。食道癌に対するBKM120を用いた医師主導治験は、遺伝子解析結果をうけ、第2ステージを継続中である。国立がん研究センター 中面らによって開発されたHSP105由来ペプチドワクチンをもちいた食道癌・大腸癌を対象とした第I相試験をあらたに開始した。大腸癌に対しては医師主導治験TAS102+bevacizumab (BV)療法の主解析が終了し、あらたに大腸癌TAS102+Nintedanib療法の登録が開始された(TAS102+BVの結果を受け、医師主導治験が計画)。全国規模の消化器癌スクリーニング基盤整備として消化器癌に対する複数の遺伝子変異スクリーニング(SCRUM-Japan GI-SCREEN)にCRC:1246名、Non-CRC:348名(胃癌:240名、食道癌:85名、その他:23名)を登録し(2015年10月30日現在)、希少であるBRAF遺伝子変異大腸癌症例40例中10例を新薬治験へ登録した。また、胃癌に対する免疫染色スクリーニングが進行中であり、あわせて消化管がんに対する免疫モニタリング体制を構築、登録を開始した。今後、GISTへの展開も検討している。

**肺(後藤)**；肺がんの遺伝子スクリーニングネットワーク(LC-SCRUM-Japan)には、全国から2029例の登録があり(2015/9/30現在)、1701例の遺伝子解析が終了した結果、RET肺癌3%がスクリーニングされ、このうち19例のRET肺癌がバンデタニブの医師主導治験へ登録され、症例登録が完了した。更に、局所進行ALK肺がんに対するLDK378の医師主導治験を7月に開始、PI3K/AKT/mTOR経路に遺伝子異常を有する小細胞肺がんに対するPF-05212384の医師主導治験の準備を開始した。

**肝胆膵(池田)**；医師主導治験「膵癌患者を対象としたGBS-01の前期第II相試験」2015年1月に、拡大コホートの最終登録が終了した(治療前後で腫瘍生検が採れた症例16例)。現在、アルクチゲニンのがん幹細胞様細胞に対する効果をTR研究にて確認中である。同時に、前期第II相部分の最終解析も施行中である。FGFR2融合遺伝子の観察研究も計200例の登録が終了した。今後、GI screenのNon-Colorectal partへの参加も承認され、肝胆膵領域がんすべてのGenome sequenceを開始する予定である。これらのGenome sequenceの結果を用いて企業主導治験への登録とともに、医師主導治験の立案、計画を検討中である。

**乳腺(田村)**；国内10施設のがん専門医療施設による2つの多施設共同医師主導治験を行った。進行トリプルネガティブ乳がんを対象としたエリブリンメシル酸とオラパリブ(未承認薬:PARP阻害剤)の第I/II相試験(E0試験)については、I相試験(N=28)は昨年度終了、II相試験(N=24)について今年度完遂した。早期トリプルネガティブ乳がんを対象としたエリブリンメシル酸(早期乳がんに未適応)を用いた術前化学療法(N=43)(Neo-E試験)の第II相試験についても登録を完遂した。国立がん研究センター研究所で発見した標的分子RPN2に対するsiRNA製剤を用いた、乳がんを対象としたFirst in Human試験(RPN2試験)を開始した。Level 1(N=3)の安全性を確認し、現在、Level 2の1例目を登録した。

## 研究成果と考察

### 第2年次評価時点

早期臨床開発の研究体制確立が本研究班の主たる目的である。昨年の時点で、医師主導治験による早期臨床試験支援体制/実施施設グループとして、4つの領域(消化器、肺、肝胆膵、乳腺)での構築を行った。アカデミアシーズについては、初年度、臨床へ導入できる段階ではなかったため、企業シーズが主であり、未承認および既承認薬剤を用いてPOCおよび適応拡大を目指した医師主導治験が主であった。今年度は、研究班に属している研究者が進めてきた国立がん研究センター内の新規シーズに対して2シーズの医師主導治験が実施された。特に、標的分子RPN2に対するsiRNA製剤については、FIC/FIH試験であった。これらの、研究班内部の新規シーズに対しては、進捗管理評価をおこない、臨床グループとの調整を行いながら、がん研究センターからのシーズ導出を早期に目指すとともにがん研究センター以外のシーズも調整を進めた。

昨年より、臨床開発の計画されていた国立がん研究センター内部シーズは、以下の3品目である。

- 1) TNIK阻害剤を用いたFIH試験(山田)
- 2) RdRP活性を有するエリブリンメシル酸塩(増富)
- 3) 標的分子RPN2に対するsiRNA製剤(田村)

1)-3)に対し、進捗管理を適切に行いシーズ導出をめざした。現在の各シーズの進捗は以下の通り  
1)創薬支援ネットワーク支援により前臨床試験を行うためのGMP準拠薬剤の製造が行われ、前臨床試験を進

めた。

2) RdRP 活性の高い肝臓癌での開発を進めることとし、基礎検討が終了したことから、ドラッグリポジショニングの POC 試験として医師主導治験の検討を開始

3) RPN2 に対する siRNA 製剤については、FIH 治験が開始した。

上記とともに、当研究班以外の研究者よりシーズ開発の相談を受け、医師主導治験の実施を目指して開発支援を行った。他施設シーズに対しても、佐藤らの支援部門、土井らの臨床実施グループとともに早期から、医薬品・医療機器総合機構との薬事戦略相談、創薬支援戦略室との連携をおこなっている。開発資金については、COI に留意しながら企業および公的研究費を積極的に獲得し、自立化を視野に入れて管理を行っている。実際、今年度、がん研究センター内部のシーズだけでなく多くの他施設のシーズ、企業シーズでの POC 試験を立案、実施を行っている（下記 4）参照）。

4) 抗 CD4 抗体（東京大学）、腫瘍溶解ウイルス治療（大阪大学、岡山大学）、癌幹細胞標的治療（九州大学、岡山大学、熊本大学）、遺伝子改変細胞治療（山口大学・がん研究センターの共同研究、三重大学など）、新規小分子化合物（京都府立医大）（他施設のシーズ）などについて、POC 試験開始に向け相談を開始した（佐藤 土井）

さらに、企業シーズに対しても複数の医師主導治験を実施し、班研究全体の実施体制は、今年度さらに成熟した基盤となっている

5) がん幹細胞を標的とするシスチントランスポーターの阻害剤およびドーパミンシグナルの阻害剤を 2 種の薬剤をリポジショニングスクリーニングで抽出。前者については、我々の POC 試験を基に DDS 化、注射薬開発を行い MOA 試験を計画（佐谷）

6) PI3K 阻害剤 ZSTK474 の肉腫での開発可能性をリバース TR にて検証し、同時に PI3K  $\delta$  の選択性から免疫への関与が示され、これらの機序に基づき新しいコンセプトに基づいて、試験を計画予定（巨）

7) 企業開発品 PI3K 阻害剤 BKM120 の食道癌での開発可能性を企業資金での医師主導治験の企画・導出（吉野）

8) TAS102 を用いた胃癌に対する医師主導治験は、企業へ導出（国際共同第Ⅲ相試験が計画）

9) TAS102+Bevacizumab の併用試験についても早期に良好な成績を示し、導出予定（国際共同医師主導研究グループにおける臨床試験）（吉野）

10) TAS102+Nintedanib の併用試験での POC 試験を開始

11) GBS-01 を用いた医師主導治験でリバース TR を行い癌幹細胞への効果を検討し試験の継続性を検討（池田）

12) SCRUM-JAPAN の基盤を元に、RET 遺伝子異常に基づくバンダテニブを用いた医師主導治験に加え、同一インフラにて、前臨床結果から、局所進行 ALK 肺がんに対する LDK378 の医師主導治験を開始、PI3K/AKT/mTOR 経路に遺伝子異常を有する小細胞肺がんに対する PF-05212384 の医師主導治験の準備開始（後藤）。

13) 進行トリプルネガティブ乳がんを対象としたエリブリンメシル酸とオラパリブ（未承認薬:PARP 阻害剤）の第 I/II 相試験（EO 試験）については、II 相試験（N=24）について今年度完遂。早期トリプルネガティブ乳がんを対象としたエリブリンメシル酸（早期乳がんに未適応）用いた術前化学療法（N=43）（Neo-E 試験）の第 II 相試験についても登録を完遂、企業と次期試験を検討中（田村）

企業シーズでの開発も、市販後臨床研究に相当するものはなく、国内外未承認の段階から、医師主導治験を計画実施し、早期臨床開発グループとしては、他に追従されない基盤となった。また、各臨床グループにおいて共通の支援体制であることは、企業にとっても大きなメリットとなっている。これらの臨床試験実施を適切に運用するため、新規試験計画段階から、プロジェクト評価および進捗管理を実施している。同時に、支援部門の機能強化がさらにはかられ、国立がん研究センター内部シーズにおいても、センター・研究所および EPOC でのシーズ管理と連携をおこなっている。エキスパートによる早期臨床開発支援を行うコンサルテーション、プロジェクトの中間・事後評価を定期的におこなっている。支援体制として、研究者の負担となる医師主導治験等に必要な公的資金を含む外部資金の獲得、契約、申請書の作成支援、試験における薬剤の輸入に際する手続き等を支援し、早期臨床開発研究支援の自立継続を進めている（佐藤）が人的リソースのさらなる確保が今後の課題と考えている。我が国の早期のオリジナルシーズを探索していくため、他の公的研究班、独立行政法人 医薬基盤研究所 創薬支援戦略室との連携を強化、複数の拠点アカデミア（東京、京都、大阪、九州、熊本、山口、岡山、京都府立、慶応）に加え、企業との保有シーズ情報公開契約も行き、シーズの探索強化を進めた。結果、新規アカデミアシーズとして複数関与するに至っている。（佐藤・土井）。中核拠点の整備に伴い、センター外部の有望なシーズ探索をいかに行うかが今後の課題と考えている。

前臨床、臨床試験、リバース TR などの実施体制については、あらたに、肉腫における前臨床感受性モデルでの評価系を作成したものを導入するとともに、次世代シーケンサー (NGS) を用いた遺伝子変化評価法モデルの構築もスクリーニングパネルの改変などを継続して行い成果を見ている。同時に、国立がん研究センター先端医療開発分野 免疫 TR 分野長西川らの協力による免疫モニタリングシステムと連動し、がん幹細胞、ゲノム解析などに加え、TR の拡充を図った。結果、多くの企業治験における開始前の基礎検討、臨床検体を用いたモニタリング共同研究が臨床グループと連携して行われ、遅延していた免疫新薬について FIH へ参加、また次年度に向けて本モニタリング下で未承認免疫治療薬剤での併用試験での医師主導治験を計画するに至っている。(佐藤、佐谷、旦、山田、増富、岡本、土井ほか)。

本研究班の目的は、アカデミア・企業シーズに対して、特に未承認薬の医師主導治験での早期開発を推進することである。

昨年より、消化器がん、肺がん、肝胆膵がん、乳がん領域の 4 領域において、早期臨床開発を中心とした医師主導治験実施グループの設立を行い、佐藤らの試験実施支援のもと複数の医師主導治験を同時進行で継続した。結果、TAS102 は、胃癌における企業主導の国際共同第Ⅲ相治験、大腸がんでの TAS102+BV 併用試験は、欧州を中心とする研究者主導治験の導出に至った。スルファサラジンについては、医師主導研究の結果を基に、肺がん領域における併用での医師主導治験治験 (九州大学) だけでなく、PK、安全性のデータより薬剤剤形変更を行うことになり、新たな形での新薬開発のモデルケースに至っている。肺がん領域で構築された biomarker-guided の臨床試験実施のためのスクリーニング体制 (後藤) は、その基盤が SCRUM-Japan に移管され、RET 肺癌 3%、ROS1 肺癌 5%、ALK 肺癌 2%がなどの希少フラクションに対して医師主導治験の立案のみだけでなく、国内における企業治験登録も推進することになっている。同様に、消化器がん (吉野) においても、SCRUM-Japan を基盤にした BRAF 遺伝子スクリーニングに加え、MSI、HER2 などの希少フラクションを解析し、企業治験への登録を加速している。肝胆膵グループも SCRUM-Japan へ参画し、FGFR 遺伝子変異に基づく治療体系を目指す事としている。現在、免疫スクリーニングについても集積された検体の 2 次利用として SCRUM-Japan で計画されており、消化器、肺がん、肝胆膵領域での疫学的データの取得後、早期開発臨床試験を立案する予定である。

本研究班は、上記に記載した多くの成果のための基盤整備維持に大きく寄与していると考えられる。この基盤を他の疾患領域へもトランスファーし、国内における早期臨床試験体制のさらなる向上を目指す。免疫メカニズムに基づく開発、再生医療、遺伝子導入などの新技術に基づく治療についても基礎検討が終了したシーズについて、アカデミアシーズをも含み臨床試験を実施するためにも本基盤は重要であると考えられる。

## 倫理面への配慮

国立がん研究センターにて運用している受託研究審査委員会および倫理審査委員会を構成する。また、これらの委員会には施設外部からの委員も含む。これらの体制によってヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、GCP などの臨床研究に関する各指針に従って臨床研究・治験を実施する。また、倫理審査委員会委員に対しては臨床試験の方法論や倫理に関する教育を行い委員の質の均一化を図る。院内の臨床研究に関わるスタッフに対しても同様の教育を行い人財の育成を図る。多施設臨床試験における参加施設においても上記と同様の体制を取る。患者の個人情報に関しては各施設の個人情報管理規定なども考慮しつつ最大限の保護を行う。

必要に応じて、「ヒト (自己) 由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」、「ヒト (同種) 由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「カルタヘナ法」を遵守する。

動物を用いる実験においては「動物愛護管理法」、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛軽減に関する基準」、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」、「厚生労働省の所轄する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」を踏まえ、各施設における動物取扱の取り決めを遵守して行う。また、遺伝子改変動物の取り扱いについては「カルタヘナ法」を順守し、各施設における動物倫理委員会および遺伝子組換え実験安全委員会の審査を受けて実施する。

治験責任医師に対する GCP 教育の義務化と、治験責任医師の認定制度を立ち上げ、より適切に治験/医師主導治験が実施される体制を整備した。

## 本研究に関連する、本研究期間中の主な論文・学会発表等

### **第 2 年次**

・国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの

1. Isoyama S, Kajiwara G, Tamaki N, Okamura M, Yoshimi H, Nakamura N, Kawamura K, Nishimura Y, Namatame N, Yamori T, Dan S. Basal expression of insulin-like growth factor 1 receptor determines intrinsic resistance of cancer cells to a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor ZSTK474. *Cancer Sci.* 2015;106(2):171-178.
2. Miyanaga A, Masuda M, Tsuta K, Kawasaki K, Nakamura Y, Sakuma T, Asamura H, Gemma A, Yamada T. Hippo Pathway Gene Mutations in Malignant Mesothelioma Revealed by RNA and Targeted Exon Sequencing. *J Thoracic Oncol.* 2015 May;10(5):844-51.
3. Sawa M, Masuda M, Yamada T. Targeting the Wnt signaling pathway in colorectal cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2015 Oct 6:1-11.
4. Masuda M, Sawa M, Yamada T. Therapeutic targets in the Wnt signaling pathway: feasibility of targeting TNIK in colorectal cancer. *Pharmacology & Therapeutics.* in press.

・国立がん研究センター研究開発費による成果としての記載はないが、関連するもの

1. 後藤功一、葉清隆、松本慎吾：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。 *THE LUNG perspectives* 2015 ; 23 (1) : 35-39.
2. 善家義貴、松本慎吾、後藤功一：肺がん希少変異に対する全国他施設スクリーニング-LC-SCRUM-Japan. *腫瘍内科* 2015 ; 15 (6) : 598-602
3. 松本慎吾、善家義貴、葉清隆、後藤功一：ドライバー遺伝子変異の治療戦略 Nationwide Genomic Screening Network. *日本胸部臨床* 2015 ; 74 (6) : 620-626
4. 後藤功一：LC-SCRUM-Japanによる遺伝子スクリーニングと治療開発。 *カレントセラピー* 2015 ; 33 (11) : 22-26
5. 後藤功一：LC-SCRUM-Japanにおける遺伝子スクリーニングと治療開発。 *臨床病理レビュー* 2015 ; 154 : 49-54
6. Kuboki Y, Yamashita S, Niwa T, Ushijima T, Nagatsuma A, Kuwata T, Yoshino T, Doi T, Ochiai A, Ohtsu A. Comprehensive analyses using next-generation sequencing and immunohistochemistry enable precise treatment in advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 2015. Epub 2015/10/23.
7. Nagatsuma AK, Aizawa M, Kuwata T, Doi T, Ohtsu A, Fujii H, Ochiai A. Expression profiles of HER2, EGFR, MET and FGFR2 in a large cohort of patients with gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer.* 2015;18(2):227-38. Epub 2014/03/15.
8. Ueda S, Satoh T, Gotoh M, Gao L, Doi T. A phase Ib study of safety and pharmacokinetics of ramucirumab in combination with Paclitaxel in patients with advanced gastric adenocarcinomas. *The oncologist.* 2015;20(5):493-4. Epub 2015/04/19.
9. Iwasaki A, Ohno O, Katsuyama S, Morita M, Sasazawa Y, Dan S, Simizu S, Yamori T, Suenaga K. Identification of a molecular target of kurahyne, an apoptosis-inducing lipopeptide from marine cyanobacterial assemblages. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015; in press
10. Mashima T, Ushijima M, Matsuura M, Tsukahara S, Kunimasa K, Furuno A, Saito S, Kitamura M, Soma-Nagae T, Seimiya H, Dan S, Yamori T, Tomida A. Comprehensive transcriptomic analysis of molecularly targeted drugs in cancer for target pathway evaluation. *Cancer Sci.* 2015;106(7):909-920.
11. Kojima N, Suga Y, Matsumoto T, Tanaka T, Akatsuka A, Yamori T, Dan S, Iwasaki H, Yamashita M. Synthesis of dansyl-labeled probe of thiophene analogue of annonaceous acetogenins for visualization of cell distribution and growth inhibitory activity toward human cancer cell lines. *Bioorg Med Chem.* 2015;23(6):1276-1283.
12. Ikeda K, Kamisuki S, Uetake S, Mizusawa A, Ota N, Sasaki T, Tsukuda S, Kusayanagi T, Takakusagi Y, Morohashi K, Yamori T, Dan S, Shiina I, Sugawara F. Ridaifen G, tamoxifen analog, is a potent anticancer drug working through a combinatorial association with multiple cellular factors. *Bioorg Med Chem.* 2015;23(18):6118-6124.
13. Horii R, Matsuura M, Dan S, Ushijima M, Uehiro N, Ogiya A, Honma N, Ito Y, Iwase T, Yamori T, Akiyama F. Extensive analysis of signaling pathway molecules in breast cancer: association with clinicopathological characteristics. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(3):490-498.
14. Chen X, Tang SA, Lee E, Qiu Y, Wang R, Duan HQ, Dan S, Jin M, Kong D. IVSE, isolated from Inula



japonica, suppresses LPS-induced NO production via NF- $\kappa$ B and MAPK inactivation in RAW264.7 cells. Life Sci. 2015;124:8-15.

15. Watanabe T, Ueno H, Watabe Y, Hiraoka N, Morizane C, Itami J, Okusaka T, Miura N, Kakizaki T, Kakuya T, Kamita M, Tsuchida A, Wilber H, Yamada T, Honda K. ACTN4 copy number as a predictive biomarker for chemoradiotherapy of locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer. 2015 Feb 17;112(4):704-13.
16. Okamoto N, Suzuki H, Kawahara K, Honda K, Miura N, Hirashima T, Tamiya M, Morishita N, Shiroyama T, Tanaka A, Tani E, Hamaguchi M, Kitani M, Yamada T, Kawase I. The alternatively spliced actinin-4 variant as a prognostic marker for metastasis in small-cell lung cancer. Anticancer Res. 2015 Mar;35(3):1663-7.
17. Fukumoto M, Kurisu S, Yamada T, Takenawa T.  $\alpha$ -Actinin 4 Enhances Cell Invasion by Suppressing Maturation of Focal Adhesions. PLoS One. 2015 Apr 10;10(4):e0120616.
18. Kamita M, Mori T, Sakai Y, Ito S, Gomi M, Miyamoto Y, Harada A, Niida S, Yamada T, Watanabe K, Ono M. Proteomic analysis of ligamentum flavum from patients with lumbar spinal stenosis. Proteomics. 2015 May;15(9):1622-30.
19. Honda K, Kobayashi M, Okusaka T, Rinaudo JA, Huang Y, Marsh T, Sasajima Y, Nakamori S, Sanada M, Shimahara M, Ueno T, Tsuchida A, Sata N, Ioka T, Yasunami Y, Kosuge T, Miura N, Kamita M, Sakamoto T, Shouji H, Jung G, Srivastava S, Yamada T. Plasma biomarker for detection of early stage pancreatic cancer and risk factors for pancreatic malignancy using antibodies for apolipoprotein-AII isoforms. Sci. Rep. 2015 Nov 9;5:15921.
20. Arai E, Gotoh M, Tian Y, Sakamoto H, Ono M, Matsuda A, Takahashi Y, Miyata S, Totsuka H, Chiku S, Komiyama M, Fujimoto H, Matsumoto K, Yamada T, Yoshida T, Kanai Y. Alterations of the spindle checkpoint pathway in clinicopathologically aggressive CpG island methylator phenotype clear cell renal cell carcinomas. Int J Cancer. 2015 Dec 1;137(11):2589-606.
21. Yoshida GJ and Saya H: Therapeutic strategies targeting cancer stem cells. Cancer Sci 2015 (in press)
22. Kohno T, Nakaoku T, Tsuta K, Tsuchihara K, Matsumoto S, Yoh K, Goto K. Beyond ALK-RET, ROS1 and other oncogene fusions in lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2015, 4(2):156-64.
23. Umemura S, Tsuchihara K, Goto K. Genomic profiling of small-cell lung cancer: the era of targeted therapies. Jpn J Clin Oncol. 2015, 45(6):513-9.

#### (書籍)

1. 増田万里、山田哲司「創薬標的キナーゼとコンパニオン診断」 病理と臨床 33巻2号 191-197 2015
2. 山田哲司「肺がんの予後予測バイオマーカー」 遺伝子MOOK 29号 オミックスで加速するがんバイオマーカー研究の最新動向 株式会社メディカル ドゥ 2015年 印刷中
3. 増田万里、山田哲司「がんの個別化医療におけるチロシンキナーゼ阻害薬とコンパニオンバイオマーカー」 遺伝子MOOK 29号 オミックスで加速するがんバイオマーカー研究の最新動向 株式会社メディカル ドゥ 2015年 印刷中
4. 後藤功一、葉清隆、松本慎吾. 遺伝子診断ネットワーク LC-SCRUM-JAPANによる希少肺癌のスクリーニング. :永井厚志 巽浩一郎 桑野和善 高橋和久. Annual Review呼吸器 2015. 東京:中外医学社, 2015:162-167.

#### (知的財産権)

##### 1. NOVEL BICYCLIC THIAZOLE COMPOUNDS

発明者: 澤匡明、山田哲司、下重美紀、他

出願日: 2011年2月22日(米国)、2012年5月24日(米国再出願)

2013年5月22日(PCT)

出願番号: 13/151,726(米国)、13/479396(米国再出願)、PCT/JP2013/064960

出願人: カルナバイオサイエンス株式会社、国立がん研究センター

出願番号: USSN 14/403,071

登録番号：9102637（米国）  
登録日：2015年08月11日（米国）