

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) BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌の EGFR 阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究  
(英語) Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer (VICTORY-J)
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍内科  
教授 矢野 聖二
- 所属 役職 氏名： (英語) Division of Medical Oncology, Cancer Research Institute,  
Kanazawa University, Professor, Seiji Yano
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 30 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌の EGFR 阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究
- 開発課題名： (英語) Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer (VICTORY-J)
- 研究開発分担者 (日本語) 金沢大学附属病院 がんセンター  
講師 竹内 伸司
- 所属 役職 氏名： (英語) Kanazawa University Hospital Cancer Center,  
Lecturer, Shinji Takeuchi
- 分担研究 (日本語) BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌の EGFR 阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究
- 開発課題名： (英語) Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer (VICTORY-J)
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍内科  
助教 山田 忠明

所属 役職 氏名： (英 語) Division of Medical Oncology, Cancer Research Institute,  
Kanazawa University, Assistant Professor, Tadaaki Yamada

分担研究 (日本語) BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌の EGFR 阻害薬耐性をボリノスタ  
ット併用で克服する研究

開発課題名： (英 語) Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim  
in EGFR Mutant Lung Cancer (VICTORY-J)

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学附属病院 先端医療開発センター  
准教授 長瀬 克彦

所属 役職 氏名： (英 語) Kanazawa University Hospital, Innovative Clinical Research Center,  
Associate Professor, Katsuhiko Nagase

分担研究 (日本語) BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌の EGFR 阻害薬耐性をボリノスタ  
ット併用で克服する研究

開発課題名： (英 語) Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim  
in EGFR Mutant Lung Cancer (VICTORY-J)

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野  
教授 長谷川 好規

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

分担研究 (日本語) BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌の EGFR 阻害薬耐性をボリノスタ  
ット併用で克服する研究

開発課題名： (英 語) Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim  
in EGFR Mutant Lung Cancer (VICTORY-J)

研究開発分担者 (日本語) 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  
准教授 安藤昌彦

所属 役職 氏名： (英 語) Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University  
Hospital, Associate Professor, Masahiko Ando

分担研究 (日本語) BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌の EGFR 阻害薬耐性をボリノスタ  
ット併用で克服する研究

開発課題名： (英 語) Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim  
in EGFR Mutant Lung Cancer (VICTORY-J)

研究開発分担者 (日本語) 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  
特任教授 藤原忠美

所属 役職 氏名： (英 語) Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Designated Professor, Tadami Fujiwara

分担研究 (日本語) BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌の EGFR 阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究

開発課題名： (英 語) Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer (VICTORY-J)

研究開発分担者 (日本語) 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 講師 平川晃弘

所属 役職 氏名： (英 語) Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Lecturer, Akihiro Hirakawa

分担研究 (日本語) BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌の EGFR 阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究

開発課題名： (英 語) Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer (VICTORY-J)

研究開発分担者 (日本語) 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 病院講師 清水忍

所属 役職 氏名： (英 語) Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Clinical Lecturer, Shinobu Shimizu

分担研究 (日本語) BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌の EGFR 阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究

開発課題名： (英 語) Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer (VICTORY-J)

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター 副院長 片上 信之

所属 役職 氏名： (英 語) Instisute of Biomedical Research and Innovation Hospital, Deputy Chief of Medical Clinic, Nobuyuki Katakami

分担研究 (日本語) BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌の EGFR 阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究

開発課題名： (英 語) Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer (VICTORY-J)

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科緩和医療学分野 教授 井上 彰

所属 役職 氏名： (英 語) Department of Palliative Medicine, Tohoku University school of Medicine,  
Professor, Akira Inoue

分担研究 (日本語) BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌の EGFR 阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究

開発課題名： (英 語) Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer (VICTORY-J)

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) Shizuoka Cancer Center, Respiratory Medicine,  
Manager, Toshiaki Takahashi

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究は「BIM 遺伝子多型を有する 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」によって、EGFR 変異肺がんの約 13%に存在する BIM 遺伝子多型陽性例を同定し、医師主導治験である「BIM 遺伝子多型を有し EGFR-TKI 耐性を示す EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対するボリノスタットとゲフィチニブ併用の多施設共同臨床第 I 相試験：VICTORY-J, UMIN000015193」によって治療を行い、DLT の発現症例数によってゲフィチニブ併用におけるボリノスタットの最大耐用量 (MTD) を決定し、さらに次相以降の臨床試験における推奨用量を判断することを主たる目的として実施している。

昨年度までにレベル 1 (ボリノスタット：200mg/日)、レベル 2 (300mg/日) においてそれぞれ 3 例の安全性評価を完了し、DLT の発現を認めなかったことから、治験実施計画書の規定に従い最終レベルであるレベル 3 (400mg/日：ボリノスタット単剤での成人における海外及び本邦の承認用量) に移行した。2016 年 2 月の平成 28 年度研究開発計画書作成時点では残り 5 例であったが 2016 年 3 月末までにレベル 3 に 3 例が登録され、残り 3 例の登録を残す状況であった。

今年度は、2017 年 2 月 21 日までに残りの 3 例 (名古屋大学 2 例、静岡県立がんセンター 1 例) を登録した。いずれの症例もゲフィチニブ (250mg/日、連日内服) とボリノスタット (400mg/日、1 週間服用、1 週間休薬) の治療を 4 週間行った時点で DLT 発現を認めなかったことから、ゲフィチニブ併用におけるボリノスタットの MTD を 400mg/日に決定し、症例登録を完了した。うち 2 例については、2017 年 4 月 24 日現在も治療を継続中である。

さらに、モニタリングやデータ管理を実施し、現在は経過観察期間での観察を行っている。また今年度登録した 3 症例の血中薬物濃度測定を完了し、現在活性化 BIM 蛋白質発現量の測定と共に解析中である。統計解析報告書作成にも着手した。VICTORY-J の症例登録完了に伴い、全国 21 施設で実施していた BIM 遺伝子多型陽性例を検出する PEOPLE-J 試験の症例登録を平成 29 年 2 月 28 日で終了した。527 例の EGFR 変異肺がん患者を登録し、76 例 (14.6%) の多型陽性例を同定した。うち 74 例 (14.2%) はヘテロ接合型で、2 例 (0.4%) はホモ接合型で

あった。今年度の登録数は、静岡県立静岡がんセンター16例、金沢大学6例、先端医療センター5例、東北大学4例、名古屋大学3例であった。現在多型陽性例の臨床的解析を継続して行っている。

BIM 遺伝子多型測定キットに関して、PEOPLE-J で採取した検体を利用することの倫理審査を金沢大学で実施し、承認を得た。

以上のように、平成 28 年度の計画を全て実施しえた。

The Project for Elucidating Characteristics of BIM Polymorphism-positive EGFR Mutant Lung Cancer: Japan (PEOPLE-J) study has found a BIM deletion polymorphism in about 13% of EGFR-mutant lung cancers, and the Phase I of Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphism in EGFR Mutant Lung Cancer (VICTORY-J) study (UMIN000015193) is a physician-led clinical study that has treated EGFR-mutant lung cancer with a BIM deletion polymorphism. The principal goals of the current work are to determine the maximum tolerated dose (MTD) of vorinostat in patients who are receiving gefitinib after developing a dose-limiting toxicity (DLT) to vorinostat and to determine the recommended dose of vorinostat for subsequent phases of this clinical study.

Prior to last year, the safety of vorinostat was assessed in 3 patients receiving a Level 1 dose (200 mg/d) and 3 receiving a Level 2 dose (300 mg/d), and none of the patients developed a DLT. In accordance with the protocol, patients transitioned to Level 3 (400 mg/d: the dose of vorinostat alone approved for adults overseas and in Japan), i.e. the final level. When the 2016 research and development plan was formulated in February 2016, there were 5 patients remaining. Three patients were enrolled to receive a Level 3 dose prior to the end of March 2016, so there were 3 remaining patients to enroll.

This year, 3 remaining patients (2 from Nagoya University Hospital and 1 from the Shizuoka Cancer Center) were enrolled prior to February 21, 2017. When the patients were treated with gefitinib (250 mg/d, daily oral admin.) and vorinostat (400 mg/d for 1 week with 1 week of respite) for 4 weeks, none developed a DLT. Thus, 400 mg/d served as the MTD of vorinostat when administered with gefitinib, and patient enrollment concluded. As of April 24, 2017, 2 of the patients are still being treated.

In addition, monitoring has been performed and data are being managed. Follow-up is currently underway. Drug concentrations in the blood were measured in 3 patients who were enrolled this year, and the level of active BIM protein expression is currently being measured and analyzed. Work to draft a report on statistical analyses has begun. Patient enrollment in the PEOPLE-J study to detect a BIM deletion polymorphism in patients at 21 facilities nationwide concluded on February 28, 2017 as patient enrollment in VICTORY-J also concluded. Five hundred and twenty-seven patients with EGFR-mutant lung cancer were enrolled, and a BIM deletion polymorphism was found in 76 (14.6%). Of those, 74 (14.2%) were heterozygous for the deletion polymorphism and 2 (0.4%) were homozygous for the deletion polymorphism. This year, 16 patients were enrolled at Shizuoka Cancer Center, 6 were enrolled at Kanazawa University Hospital, 5 were enrolled at the

Institute of Biomedical Research and Innovation Hospital, 4 were enrolled at Tohoku University, and 3 were enrolled at Nagoya University Hospital. Patients with a BIM deletion polymorphism are now being clinically analyzed.

An ethics review on the use of specimens collected during PEOPLE-J was conducted at Kanazawa University, and approval has been granted to use those specimens to develop a kit for detection of BIM deletion polymorphisms.

As indicated above, the plan for 2016 has fully concluded.

### 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 0 件、国際誌 2 件）

1. Takeuchi S, Yoshimura K, Fujiwara T, Ando M, Shimizu S, Hirakawa A, Nagase K, Hasegawa Y, Takahashi T, Katakami N, Inoue A, Yano S. Phase I study of combined therapy with vorinostat and gefitinib to treat *BIM* deletion polymorphism-associated resistance in *EGFR*-mutant lung cancer (VICTROY-J). *J Med Inverst*, in press.
2. Tanimoto A, Takeuchi S, Arai S, Fukuda K, Yamada T, Roca X, S Tiong O, Yano S. Histone deacetylase 3 inhibition overcomes BIM deletion polymorphism-mediated osimertinib-resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Clin Cancer Res* 2016 Dec 16; [Epub ahead of print]

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. EGFR-TKI 耐性, 矢野聖二, 第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2016 年 5 月, 別府
2. BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌における EGFR-TKI 耐性の克服を目指す医師主導治験, 谷本梓, 竹内伸司, 山田忠明, 矢野聖二, 第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2016 年 5 月, 別府
3. Mechanism of Acquired Resistance to EGFR-TKI, and its Conquest EGFR-TKI の耐性メカニズムとその克服, 矢野聖二, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2016 年 7 月, 神戸
4. EGFR 肺がんにおける EGFR 阻害薬耐性の機構解明とその克服, 山田忠明, 矢野聖二, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016 年 10 月, 横浜

5. HDAC3 を標的とした BIM 遺伝子多型に起因する Osimertinib 抵抗性の克服, 谷本梓, 竹内伸司, 山田忠明, 矢野聖二, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016 年 12 月, 福岡
6. Novel strategy for overcoming EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer. Yano S.Tenth AACR-JCA Joint Conference. 2016 年 2 月 Maui, Hawaii
7. Novel strategy for overcoming EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer. Yano S. Kanazawa University /Duke-NUS Joint Cancer Symposium. 2016 年 2 月 Singapore
8. Circumvention of EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer. Yano S.European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 Congress. 2016 年 10 月 Copenhagen, Denmark
9. Novel Treatment Strategy Based on Gene Profiling of Lung Cancer. Yano S.The 21st Japan – Korea Cancer Research Workshop. 2016 年 12 月 goyang, Korea

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. SSP 基礎講座・もっと知りたい分子標的薬, 矢野聖二, 第 75 回日本癌学会学術総会 2016 年 10 月, 横浜

(4) 特許出願

該当なし