

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者：後藤 功一（国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 呼吸器内科）
3. 研究開発の成果

【A. 研究目的】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 (PF 05212384) 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。

【B. 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で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、先行研究で確立した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で承認され、遺伝子スクリーニングを開始した。平成 28 年 3 月 31 日現在、スクリーニングの参加施設は 97 施設で、そのうち 67 施設で倫理審査委員会での承認が得られている。3 月 31 日までに 88 例が登録され、そのうち 65 例で遺伝子解析の結果が得られ、PI3K/AKT/mTOR 経路に遺伝子変異を有する小細胞肺癌が 8 例 (12%) スクリーニングされた。3 月 31 日までに LC-SCRUM-Japan に登録され遺伝子変異プロファイルが得られた小細胞肺癌 65 例に関して、遺伝子解析情報・臨床情報が登録されたデータベースを構築している。

【C. 考察】平成 27 年度内に医師主導治験の実施体制の整備が完了し、医師主導治験が開始できたため、研究は順調に進展している。LC-SCRUM-Japan による小細胞肺癌のスクリーニングも順調に進行し、予測された頻度 (約 10%) とほぼ同頻度で PI3K/AKT/mTOR 経路に遺伝子変異を有する小細胞肺癌がスクリーニングされた。平成 29 年度末までに 400 例の小細胞肺癌の遺伝子スクリーニングを実施し、得られた遺伝子解析の結果や臨床情報を登録した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。

【D. 結論】今年度、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未承認薬 gedatolisib の医師主導治験を開始した。小細胞肺癌の遺伝子スクリーニング体制も確立し、PI3K/AKT/mTOR 経路に遺伝子変異を有する小細胞肺癌を 8 例スクリーニングした。