

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： RET 融合遺伝子陽性肺癌に対するアレクチニブの有効性を明らかにする研究

2. 研究開発代表者： 矢野聖二（金沢大学がん進展制御研究所）

3. 研究開発の成果

（1）RET肺癌患者のスクリーニング

分担研究者後藤功一が代表を務めるLC-SCRUMにおいて、平成27年4月から平成28年3月末までに、820例の非小細胞肺癌患者の組織をスクリーニングし、22例のRET肺癌を同定した。

（2）RET肺癌患者に対するアレクチニブの多施設共同第I/II相試験（医師主導治験）

1）RET肺癌に対する抗腫瘍効果を高める目的で、アレクチニブの投与量を600mg bid（ALK肺癌における国内承認量は300mg bid）に変更した。

2）デザインを第I/II相試験に変更した。

3）PMDAの対面助言を受け、上記変更は可能との見解を得た。（平成27年9月17日）

4）治験事務局を金沢大学先端医療開発センターにおき、プロジェクトマネジメント、統計解析、モニタリング、データマネジメントを含む治験実施体制の構築を行った。

5）治験薬提供者から、治験薬の無償提供や治験薬の製造の記録、品質保証の記録、副作用情報等の提供を受ける協力体制を得た。

6）コンパニオン診断薬は、LU-RET試験で開発中のコンパニオン診断薬と同じ手法で進めることに決定した。（PMDAにも相談済）

7）PMDAに治験届を提出した（平成28年1月14日）。

8）UMINに治験登録（UMIN000020628）を行った（平成28年1月19日）。

9）治験の症例登録を開始した（平成28年2月1日）。

10）平成28年3月31日までに、ステップ1に2例の症例を登録し、治療を開始した。

（3）耐性組織の解析

1）RET肺癌株LC-2/adよりアレクチニブ耐性のLC-2/ad ARを樹立した。LC-2/ad ARはin vitroにおいて、他のRETチロシンキナーゼ阻害薬にも交叉耐性を示した。

2）RET融合遺伝子陽性の肺癌患者の腫瘍から新たに細胞株を樹立した。RET融合遺伝子を有し、アレクチニブに感受性を示すことを確認した。この細胞株を用いてin vitroにおいてアレクチニブ耐性細胞株の樹立を試みている。

3）医師主導治験ALL-RETにおけるアレクチニブ耐性症例の検体採取し解析を行う研究について、金沢大学の医学倫理審査委員会で承認を得た（審査番号2082-1）。

4. その他

特記事項なし。