

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：RET 融合遺伝子陽性の進行非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】RET 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌を対象にして、国内未承認の医薬品である vandetanib の薬事承認を目指した多施設共同非無作為化非盲検第 II 相試験（医師主導治験）を実施する。遺伝子スクリーニングネットワーク（LC-SCRUM-Japan）を利用して、本医師主導治験の対象患者となる、RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌のスクリーニングを行う。併せて臨床ゲノムデータベースを構築し、臨床ゲノム診断を実施可能な専門家の養成と解析を行う医師やバイオインフォマティシヤンの負荷を軽減するコンピュータープログラムの開発を行う。

【B. 研究方法・研究成果】本研究は、平成 24～26 年度の厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業に基づいて開始したプロジェクトであり、全国規模の遺伝子スクリーニングネットワーク（LC-SCRUM-Japan）を組織して、肺癌全体の 1-2%と希少な RET 陽性肺癌を初めとした、希少頻度の肺癌のスクリーニングを実施した。LC-SCRUM-Japan には、平成 28 年 3 月 31 日現在、47 都道府県 205 施設が参加しており、平成 27 年度は 784 例の遺伝子スクリーニングを実施した。これまで 2170 例の遺伝子解析を行った結果、55 例（3%）の RET 陽性肺癌が発見されている。更に、平成 25 年 2 月より RET チロシンキナーゼ阻害薬である vandetanib の医師主導治験を世界で初めて開始し、平成 27 年 5 月 22 日に予定登録数である適格例 17 例の症例集積を完了した。RET 陽性肺癌が肺癌全体の 1-2%と希少頻度で、当初の予定集積期間を 2 年間と見込んでおり、概ね予定通りであった。その後追跡調査を実施し、12 月に主たる解析のための画像中央判定を実施し、平成 28 年 2 月には主たる解析の統計解析を実施した。平成 28 年 6 月に米国で開催される国際学会（ASCO）で主たる解析の結果を公表する予定である。また、医師主導治験を適正に遂行するため、治験調整委員会業務、モニタリング、データマネージメント、安全性情報のハンドリング、監査を適時行いながら、研究の品質管理、品質向上にも努めている。平成 27 年 11 月からは、臨床情報、治療情報、予後に関するデータをインターネット経由で EDC を通して登録するシステムが LC-SCRUM-Japan に導入された。収集された情報及び遺伝子解析結果は共に国立がん研究センター先端医療開発に設置されたデータベースに登録され、ビッグデータを構築中である。このデータベースには、患者から同意を得て二次利用が可能な残余検体も連結しており、アカデミア、製薬企業が利用可能な国家的データベースの構築を目指している。その結果、将来的にこのデータベースは、医師主導治験、企業治験を含めた新薬の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ている。

【C. 考察】本研究で構築した全国規模の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は順調に進行している。現在、AMED 革新的がん医療実用化研究事業の中の「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」（平成 28 年 2 月より医師主導治験開始）の対象となる RET 陽性肺癌のスクリーニングも LC-SCRUM-Japan で実施しており、平成 28 年 3 月に 2 例が alectinib の医師主導治験に登録された。今後、LC-SCRUM-Japan は他の希少肺癌の治療開発にも更に貢献することが予想される。

【D. 結論】今年度、RET 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌を対象にした国内未承認薬の vandetanib の医師主導治験の主たる解析が完了した。現在、薬事承認申請に向けて治験薬提供者との協議を開始している。