

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) 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  
(英語) Development of a new treatment strategy for advanced RET fusion-positive non-small cell lung cancer

研究開発担当者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 科長 後藤功一  
所属 役職 氏名： (英語) Koichi Goto, Chief, Department of Thoracic Oncology, National Cancer center Hospital East

実施期間： 平成28年4月1日 ~ 平成29年3月31日

(1) 分担研究開発課題名：  
(日本語) 臨床試験の研究事務局と検体の収集、管理  
(英語) Clinical trial and clinical genome sequencing

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 医長 葉清隆  
所属 役職 氏名： (英語) Kiyotaka Yoh, Assistant Chief, Department of Thoracic Oncology, National Cancer center Hospital East

(2) 分担研究開発課題名：  
(日本語) 検体の収集、管理と、遺伝子解析による診断  
(英語) Clinical genome sequencing

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野 分野長 河野 隆志  
所属 役職 氏名： (英語) Takashi Kohno, Chief, Division of Genome Biology, National Cancer Center Research Institute

(3) 分担研究開発課題名 :

(日本語) 遺伝子解析による診断の構築

(英語) Clinical genome sequencing

研究開発分担者 (日本語) 関西医科大学 病態検査学講座 教授 蔦 幸治

所属 役職 氏名 : (英語) Koji Tsuta, professor, Department of Pathology and Laboratory,  
Medicine Kansai Medical University

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター先端医療開発センターゲノム TR 分野 分野長  
土原 一哉

所属 役職 氏名 : (英語) Katsuya Tsuchihara, Chief, Division of Translational Genomics,  
Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National  
Cancer Center

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター先端医療開発センターゲノム TR 分野 医員  
松本 慎吾

所属 役職 氏名 : (英語) Shingo Matsumoto, Staff physician, Division of Translational  
Genomics, Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center,  
National Cancer Center

(4) 分担研究開発課題名 :

(日本語) 病理診断

(英語) Pathological analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター  
臨床腫瘍病理分野 分野長 石井 源一郎

所属 役職 氏名 : (英語) Genichiro Ishii, Chief, Division of Pathology Exploratory Oncology  
Research & Clinical Trial Center (EPOC), National Cancer Center

(5) 分担研究開発課題名 :

(日本語) 生物統計に関するコンサルテーションの実施、データ解析・結果報告に関わる業務の遂行

(英語) Statistical analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター 研究支援センター生物統計部 研究員 / 東病院  
臨床研究支援部門 主任 野村 尚吾

所属 役職 氏名 : (英語) Shogo Nomura, Researcher, Biostatistics Division, Center for  
Research Administration and Support, National Cancer Center/ Chief,  
Biostatistics Section, Research Management Division, Clinical  
Research Support Office, National Cancer Center Hospital East

(6) 分担研究開発課題名：

(日本語) 臨床試験の研究事務局の運営

(英語) Clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院臨床研究支援部門 部門長 佐藤暁洋  
所属 役職 氏名： (英語) Akihiro Sato, Chief, Research Management Division, Clinical  
Research Support Office, National Cancer Center Hospital East

(7) 分担研究開発課題名：

(日本語) 臨床試験への症例登録と治療の実施

(英語) Clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科外来医長 軒原 浩  
所属 役職 氏名： (英語) Hiroshi Nokihara, Assistant Chief, Department of Thoracic Oncology,  
National Cancer Center Hospital

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 先端医療科医長  
藤原 豊  
所属 役職 氏名： (英語) Yutaka Fujiwara, Assistant Chief, Department of Experimental  
Therapeutics, National Cancer Center Hospital

(8) 分担研究開発課題名：

(日本語) 施設代表者として臨床試験への症例登録と治療の実施

(英語) Clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立病院機構九州がんセンター 呼吸器腫瘍科  
医師 瀬戸貴司  
所属 役職 氏名： (英語) Takashi Seto, Department of Thoracic Oncology, National Kyushu  
Cancer Center

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人がん研究会有明病院 呼吸器内科部長  
西尾 誠人  
所属 役職 氏名： (英語) Makoto Nishio, Director, Department of Thoracic Medical Oncology,  
JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH Cancer Institute Hospital

研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター呼吸器内科 第二病棟部長  
野上 尚之  
所属 役職 氏名： (英語) Naoyuki Nogami, Director of Second ward,  
(National Hospital Organization) Shikoku Cancer Center

研究開発分担者 (日本語) 兵庫県立がんセンター 化学療法担当部長 兼 呼吸器内科 部長  
里内 美弥子

所属 役職 氏名: (英 語) Miyako Satouchi, Head, Department of Thoracic Oncology, Director  
of Chemotherapy, Hyogo Cancer Center

研究開発分担者 (日本語) 静岡県立がんセンター 呼吸器内科医長 村上 晴泰

所属 役職 氏名: (英 語) Haruyasu Murakami, Senior Staff, Division of Thoracic Oncology,  
Shizuoka Cancer Center

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 和文

【研究背景】近年、非小細胞肺癌においては、EGFR や ALK などのドライバー遺伝子を標的とした分子標的薬による個別化治療で従来の化学療法と比較して、著しい治療成績の改善が認められている。RET 融合遺伝子は、2012 年に報告された非小細胞肺癌の新しいドライバー遺伝子であり、新規の治療標的となることが期待される。RET 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌 (以下、RET 陽性肺癌) は、肺癌全体の 1-2%と頻度は低いが、基礎研究において RET 阻害薬であるバンデタニブの有効性が確認されている。RET 陽性肺癌に対する新規治療法の確立のため、バンデタニブの薬事承認を目指した医師主導治験を計画した。

【研究方法】RET 陽性肺癌患者を対象として、バンデタニブの有効性と安全性を評価するための多施設共同第 II 相試験 (医師主導治験) を実施した。治験参加施設は国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院、九州がんセンター、兵庫県立がんセンター、がん研究会有明病院、静岡県立がんセンター、四国がんセンターの 7 施設である。平成 25 年 2 月～平成 27 年 5 月に症例集積を完了し、平成 28 年 2 月に主たる解析を実施した。肺癌全体の 1-2%と希少な RET 陽性肺癌のスクリーニングは、全国規模の遺伝子スクリーニングネットワーク (LC-SCRUM-Japan) で実施した。LC-SCRUM-Japan には、平成 29 年 3 月 31 日現在、47 都道府県 244 施設が参加している。

【研究結果】主たる解析の有効性解析対象集団 17 例において、主要評価項目である奏効割合は 52.9% (90%信頼区間: 31.1-74.0%) で統計学的に有意な結果を示した。無増悪生存期間中央値は 4.7 ヶ月 (95%信頼区間: 2.8-8.5 ヶ月)、奏効期間中央値は 5.6 ヶ月 (範囲: 2.1-9.1 ヶ月) であった。RET 融合遺伝子タイプ別の解析では、KIF5B-RET 陽性患者 10 例での奏効割合: 20%、無増悪生存期間中央値: 2.9 ヶ月、一方、CCDC6-RET 陽性患者 6 例での奏効割合: 83%、無増悪生存期間中央値: 8.3 ヶ月と、CCDC6-RET 陽性患者で良好な成績であった。主なグレード 3 以上の有害事象は高血圧 (58%)、ざ瘡様皮疹 (16%)、下痢 (11%)、QTc 延長 (11%) であった。この結果を平成 28 年 6 月に米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で発表し、11 月に論文で公表した (Yoh K, et al. Lancet Respir Med 2017)。今年度の RET 陽性肺癌のスクリーニングでは、非扁平上皮非小細胞肺癌 1103 例が登録され、遺伝子スクリーニングを実施した。非扁平上皮非小細胞肺癌 1103 例のうち 32 例 (3%) の RET 陽性肺癌が同定された。

【考察・結論】医師主導治験の結果、RET 陽性肺癌患者に対してバンデタニブが有効な治療となることが示された。これらの結果は RET 融合遺伝子を標的とした治療が進行非小細胞肺癌の新たな個別

化治療となることを示唆する。平成 29 年 1 月より、治験薬提供者（サノフィ株式会社）と協議の上、薬事承認申請に向けた準備を開始している。大規模な遺伝子スクリーニングにより、希少な RET 陽性肺癌のスクリーニングに成功し、予定通り本治験を完遂できたことは、今後、国内で Precision Medicine の確立を目指す上で試金石となる。

## 英文

**Background:** Specific molecularly targeted therapies for non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients harboring sensitizing EGFR mutations or ALK rearrangements have demonstrated durable responses compared with chemotherapy. In 2012, the in-frame fusion transcript of the kinesin family 5B gene (KIF5B) and RET was identified as a new oncogenic alteration in NSCLC. RET rearrangement is very rare, occurring in 1% to 2% of NSCLC. Oncogene addiction of tumors harboring RET fusion and the therapeutic utility of vandetanib have been indicated in preclinical studies. The aim of this study was to develop a new treatment strategy for advanced RET-rearranged NSCLC through investigator initiated trial for the regulatory approval of vandetanib.

**Methods:** We performed a multicenter single-arm phase 2 trial (investigator initiated trial) of vandetanib to assess its efficacy and safety in patients with advanced RET-rearranged NSCLC. Study centers included National Cancer Center Hospital East, National Cancer Center Hospital, National Kyushu Cancer Center, Hyogo Cancer Center, The Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research, Shizuoka Cancer Center, and Shikoku Cancer Center. Patient accrual completed between February 2013 and May 2015, and the primary analysis was done. The RET fusion analysis was linked to a nationwide genomic screening network, LC-SCRUM-Japan; as of March 2017, the network contained 244 participating institutions from the all over Japan.

**Results:** Among 17 eligible patients included in primary analysis, the objective response rate was 52.9% (90% confidence interval [CI], 31.1-74.0); this result met the primary endpoint. The median progression-free survival was 4.7 months (95% CI, 2.8-8.5) and the median response duration was 5.6 months (range, 1.5-9.1 months). In the subgroup efficacy analysis according to the type of RET fusion, the objective response rate in six patients with CCDC6-RET was 83%, as opposed to 20% in ten patients with KIF5B-RET. The median progression-free survival was 8.3 months for patients with CCDC6-RET, compared with 2.9 months for patients with KIF5B-RET. The common grade 3 or 4 adverse events were hypertension (58%), rash (16%), diarrhea (11%), and QT prolongation (11%). The results of this primary analysis were presented in the ASCO Annual Meeting on June, 2016, and were published at The Lancet Respiratory Medicine on November, 2016. This year, after screening 1103 EGFR mutations-negative non-squamous NSCLC patients, we identified 32 RET-positive patients (3%).

**Conclusions:** The results of our study suggest that vandetanib show a clinical antitumor activity in patients with advanced RET-rearranged NSCLC. Our results define RET rearrangement as a new molecular subgroup of NSCLC suitable for targeted therapy. Thus far, we have discussed the regulatory approval of vandetanib with a pharmaceutical company as investigational drug

provider. A nationwide screening such as LC-SCRUM-Japan would be clearly needed to make a successful of targeted therapy trials for NSCLC patients with rare driver mutations.

### 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 7 件、国際誌 1 件)

1. Yoh K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, Nogami N, Matsumoto S, Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Ishii G, Nomura S, Sato A, Ohtsu A, Ohe Y, Goto K. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(1):42-50.
2. 後藤功一, 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. *医学のあゆみ がん標的分子と治療開発・現状と将来* 2016 ; 258 (5) : 411-417
3. 後藤功一, わが国の医師主導治験の実績をアジアにも広げたい. *日経メディカル Cancer Review* 2016 ; (44) 6-9
4. 後藤功一, LC-SCRUM-Japan における希少遺伝子異常陽性肺がんの遺伝子スクリーニングと治療開発—Development of a Nationwide Genomic Screening Network (LC-SCRUM-Japan) and Clinical Trial for Lung Cancer with Rare Driver Oncogenes. *臨床腫瘍プラクティス* 2017 ; 13 (1) :54-66
5. 土原一哉, NGS パネル開発とクリニカルシークエンス. *医学のあゆみ*. 2016, 258, 403-410.
6. 土原一哉, SCRUM-Japan がん治療開発を指向した産学連携臨床ゲノムデータシェアリングの取り組み. *最新医学*. 2017, 72, 374-380.
7. 土原一哉, SCRUM-Japan : 進行肺がん、消化器がんの治療開発を目的としたゲノムスクリーニング. *BioClinica*. 2017, 32, 118-122.
8. 土原一哉, 新薬創出に向けたプラットフォーム構築 1. データベース がん創薬を中心に. *医薬ジャーナル*. 2017, 53 S-1, 217-224

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Development of a nationwide genomic screening network for squamous cell lung cancer in Japan (LC-SCRUM-Japan). ポスター. Shimokawaji T, Sugiyama E, Matsumoto S, Yoh K, Shingyoji M, Ohashi K, Kato T, Aono H, Ohe Y, Sugawara S, Furuya N, Nakazaki H, Taima K, Watanabe H, Harada T, Sakamoto T, Ikemura S, Tsuchihara K, Goto K. 52nd ASCO. 2016/6/3-7. 国外
2. Development of nationwide genomic screening project (LC-SCRUM-Japan) contributing to the establishment of precision medicine in Japan. ポスター. Yokoyama T, Matsumoto S, Yoh K, Seto T, Murakami H, Iwama E, Ohe Y, Shingyoji M, Ohashi K, Takeda K, Hattori Y,

- Sugawara S, Saeki S, Fukui T, Nishio M, Kodani M, Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Goto K. 52nd ASCO. 2016/6/3-7.国外
3. A phase II open-label single-arm study of vandetanib in patients with advanced RET-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): Luret study. ポスター. Seto T, Yoh K, Satouchi M, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, Nogami N, Nosaki K, Urata Y, Niho S, Horiike A, Kohno T, Matsumoto S, Nomura S, Kuroda S, Sato A, Ohe Y, Yamanaka T, Ohtsu A, Goto K. 52nd ASCO. 2016/6/3-7.国外
  4. SCRUM-Japan, a Nation-wide Genome Screening Program Directing Novel Cancer Therapies, 口頭, Katsuya Tsuchihara, International Symposium on Genomic Medicine 2016, 2016/6/24, 国外
  5. LURET study: Phase 2 study of vandetanib in patients with advanced RET-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC).ポスター.Horiike A, Yoh K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, Nogami N, Nomura S, Sato A, Ohtsu A, Goto K, ESMO 2016 Congress. 2016/10/7-11.国外
  6. Detectability of druggable gene fusions by amplicon-based next generation sequencing in nationwide lung cancer genomic screening project (LC-SCRUM-Japan).ポスター. Matsumoto S, Yoh K, Kodani M, Ohashi K, Saeki S, Furuya N, Nishioka Y, Ohe Y, Seto T, Hayashi R, Kataoka Y, Fukui T, Sakamoto T, Ikemura S, Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Goto K. ESMO 2016 Congress. 2016/10/7-11.国外
  7. Data storage and sharing in SCRUM-Japan; a nation-wide cancer genome screening project for drug development, 口頭, Katsuya Tsuchihara, the 6th Annual Translational Bioinformatics Conference, 2016/10/16, 国外
  8. Big Data and NGS in Oncology Practice, 口頭, Katsuya Tsuchihara, The 9th Annual Autumn Meeting of Korean Association for Clinical Oncology, 2016/11/4, 国外
  9. Future perspective of SCRUM-Japan and investigating new drugs for cancer precision medicine, 口頭, Katsuya Tsuchihara, CMC & Thermo Fischer Scientific Precision Medicine Forum, 2017/2/22, 国外
  10. Sharing Data and Occasions to Progress Cancer Precision Medicine Based on SCRUM-Japan, 口頭, Katsuya Tsuchihara, Korea-Japan Collaboration Initiative for the Precision Medicine in Colorectal Cancer, 2017/3/16, 国外
  11. 遺伝子異常を有する希少肺癌の遺伝子スクリーニングネットワークの構築と個別化医療の確立への挑戦. 口頭, 後藤功一, 第56回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/8-10, 国内
  12. A phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). 口頭, 瀬戸貴司, James CH Yang, Yi-Long Wu, Dong-Wan Kim, Noboru Yamamoto, 高橋利明, Takeharu Yamanaka, Allison Kemner, Jolanda Paolini, 後藤功一, 第14回日本臨床腫瘍学会学術総会, 2016/7/28-30, 国内
  13. Detectability of druggable gene fusions by amplicon-based next generation sequencing in LC-SCRUM-Japan. 口頭, 阪本智宏, 松本慎吾, 池村辰之介, 井谷英敏, 新行内雅斗, 小嶋徹, 新海正晴, 河野隆志, 葛幸治, 後藤功一, 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/28-30, 国内

14. LC-SCRUM-Japan による希少肺癌の遺伝子スクリーニングと個別化医療の確立への挑戦. 口頭, 後藤功一, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (モーニングセミナー), 2016/7/28-30, 国内
15. Development of a Nationwide Genomic Screening Network and Clinical Trial for Lung Cancer with Rare Driver Oncogenes. 口頭, 後藤功一, 第 14 回日本臨床腫瘍学会, 2016/7/28-30, 国内
16. A phase II study of vandetanib in patients with advanced RET-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): LURET study, 口頭, Urata Y, Yoh K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, Nogami N, Nomura S, Goto K, 第 14 回臨床腫瘍学会, 2016/07/29, 国内
17. 希少肺癌の遺伝子スクリーニングネットワークの構築と個別化医療の確立への挑戦. 口頭, 後藤功一, 第 25 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2016/7/21-22, 国内
18. Precision medicine の確立を目指した全国規模の肺がん遺伝子スクリーニングプロジェクト. 口頭, 豊澤亮, 松本慎吾, 西野和美, 齋藤恵美子, 柳下薫寛, 野上尚之, 新海正晴, 岡本紀雄, 富井啓介, 後藤功一, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2016/7/28-30, 国内
19. LC-SCRUM-Japan による希少肺癌の遺伝子スクリーニングと個別化医療の確立への挑戦. 口頭, 後藤功一, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6-8, 国内
20. SCRUM-Japan data commons sharing clinico-genomic information for development of novel cancer therapies, 口頭, 土原一哉, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内
21. がんのプレジジョンメディシンに向けて, 口頭, 土原一哉, 第 54 回日本がん治療学会学術集会, 2016/10/20, 国内
22. 次世代シーケンス技術を用いた multiplex 遺伝子解析による肺癌融合遺伝子の検出精度. 口頭, 池村辰之介, 松本慎吾, 葉清隆, 津田岳志, 加藤晃史, 横山琢磨, 里内美弥子, 渡辺恭孝, 金丸良太, 金永学, 葛幸治, 河野隆志, 後藤功一, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19-21, 国内
23. 分子標的治療開発を目指した肺扁平上皮癌の遺伝子スクリーニング (LC-SCRUM-Japan). 口頭, 大橋圭明, 杉山栄里, 松本慎吾, 葉清隆, 富井啓介, 中川拓, 吉田達哉, 原聡志, 本庄統, 杉本啓介, 久山彰一, 津田岳志, 後藤功一, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19-21, 国内
24. Amoy RT-PCR キットによる ROS1 融合遺伝子の診断精度. ポスター, 松本慎吾, 葉清隆, 瀬戸貴司, 大江裕一郎, 佐伯祥, 山田一彦, 岩間映二, 村上晴泰, 菅原俊一, 武田晃司, 葛幸治, 河野隆志, 後藤功一, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19-21, 国内
25. RET 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌 (RET 陽性 NSCLC) に対するバンデタニブの第 II 相試験: LURET 試験. 口頭, 後藤功一, 瀬戸貴司, 里内美弥子, 西尾誠人, 山本昇, 村上晴泰, 野上尚之, 松本慎吾, 河野隆志, 黒田咲子, 野村尚吾, 葉清隆, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19-21, 国内
26. 全国規模の遺伝子スクリーニングネットワーク (LC-SCRUM-Japan) による肺癌 precision medicine 確立への貢献. 口頭, 藤原豊, 松本慎吾, 葉清隆, 岡田守人, 古屋直樹, 加藤晃史, 山田一彦, 細見幸生, 高柳昇, 津田岳志, 久山彰一, 後藤功一, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19-21, 国内

27. 個別化医療の確立を目指した multiplex 遺伝子解析の重要性. 口頭, 後藤功一, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19-21, 国内
28. 我が国における臨床試験実施体制の新たな展望/肺癌に対する医師主導治験の実際. 口頭, 葉清隆, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19-21, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がんの遺伝子診断と治療開発, 土原一哉, 東葛飾高校医歯薬部就業体験, 2016/8/16, 国内
2. 基礎研究からプレジジョンメディスンへ, 河野隆志, 第 75 回日本癌学会学術総会 市民公開講座, 2016/10/08, 国内
3. 肺がんの薬物療法, 後藤功一, もっと知ってほしい肺癌のこと in Tokyo, 2016/11/27, 国内
4. SCRUM-Japan の進捗と今後の展望, 土原一哉, 日本遺伝子診療学会公開シンポジウム, 2016/12/9, 国内
5. 「くすり誕生に欠かせない、治験、臨床研究って？」パネルディスカッション, 後藤功一, AMED 主催 臨床研究フォーラム「くすりができるまで」, 2017/1/28, 国内
6. がんプレジジョンメディスンの最前線, 土原一哉, オリックス生命社員研修会, 2017/2/24, 国内

(4) 特許出願