

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
(英語) ALL-RET trial: Alectinib in lung cancer with RET fusion
- 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 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) LC-SCRUM における RET 肺がん患者のスクリーニングと RET 肺がんに対する
アレクチニブの医師主導治験(ALL-RET)の実施および耐性検体の解析
- 開発課題名： (英語) Screening of RET-positive lung cancer by LC-SCRUM and investigator
initiated trial by alectinib (ALL-RET), Analysis of resistant specimens
- 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) 耐性検体の解析
- 開発課題名： (英語) Analysis of resistant specimens
- 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) 医師主導治験(ALL-RET)におけるスタディマネージメント
開発課題名: (英語) Study management by investigator initiated trial
研究開発分担者 (日本語) 金沢大学附属病院 臨床開発部
教授 村山 敏典
所属 役職 氏名: (英語) Kanazawa University Hospital, Innovative Clinical Research Center,
Professor, Toshinori Murayama

分担研究 (日本語) 医師主導治験におけるデータマネージメント
開発課題名: (英語) Data management by investigator initiated trial
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
特任教授 今井 康人
所属 役職 氏名: (英語) Kanazawa University Hospital, Innovative Clinical Research Center,
Designated Professor, Yasuhito Imai

分担研究 (日本語) 医師主導治験(ALL-RET)における統計解析
開発課題名: (英語) Statistical analysis by investigator initiated trial
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
特任教授 吉村 健一
所属 役職 氏名: (英語) Kanazawa University Hospital, Innovative Clinical Research Center,
Designated Professor, Kenichi Yoshimura

分担研究 (日本語) 医師主導治験(ALL-RET)におけるモニタリングと薬剤管理
開発課題名: (英語) Monitoring and drug management by investigator initiated trial
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) LC-SCRUMにおけるRET肺がん患者のスクリーニングとRET肺がんに対する
アレクチニブの医師主導治験(ALL-RET)の実施
開発課題名: (英語) Screening of RET-positive lung cancer by LC-SCRUM and investigator
initiated trial by alectinib (ALL-RET)
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) LC-SCRUMにおけるRET肺がん患者のスクリーニングとRET肺がんに対するアレクチニブの医師主導治験(ALL-RET)の実施
開発課題名: (英語) Screening of RET-positive lung cancer by LC-SCRUM and investigator initiated trial by alectinib (ALL-RET)
研究開発分担者 (日本語) 兵庫県立がんセンター 診療部 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) Hyogo Cancer Center, Head, Department of Thoracic Oncology, Director of Chemotherapy, Miyako Satouchi, M.D, Ph.D

分担研究 (日本語) LC-SCRUMにおけるRET肺がん患者のスクリーニングとRET肺がんに対するアレクチニブの医師主導治験(ALL-RET)の実施
開発課題名: (英語) Screening of RET-positive lung cancer by LC-SCRUM and investigator initiated trial by alectinib (ALL-RET)
研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構九州がんセンター 呼吸器腫瘍科部 医師 瀬戸 貴司
所属 役職 氏名: (英語) National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Physician, Takashi Seto

分担研究 (日本語) LC-SCRUMにおけるRET肺がん患者のスクリーニングとRET肺がんに対するアレクチニブの医師主導治験の実施、ALL-RETにおける臨床検体の採取
開発課題名: (英語) Screening of RET-positive lung cancer by LC-SCRUM and investigator initiated trial by alectinib (ALL-RET), Collected Clinical specimen by ALL-RET
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) Respiratory Medicine, The Cancer Institute Hospital of JFCR, Japanese Foundation For Cancer Research, Manager, Makoto Nishio

分担研究 (日本語) 耐性検体の解析
開発課題名: (英語) Analysis of resistant specimens
研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター基礎研究部 研究員 片山 量平
所属 役職 氏名: (英語) Japanese Foundation For Cancer Research, Cancer Chemotherapy Center, Researcher, Ryohei Katayama

分担研究 (日本語) LC-SCRUMにおけるRET肺がん患者のスクリーニングとRET肺がんに対するアレクチニブの医師主導治験(ALL-RET)の実施

開発課題名: (英語) Screening of RET-positive lung cancer by LC-SCRUM and investigator initiated trial by alectinib (ALL-RET)

研究開発分担者 (日本語) 岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科
教授 木浦 勝行

所属 役職 氏名: (英語) Allergy and Respiratory Medicine, Okayama University Hospital,
Professor, Katsuyuki Kiura

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究は、肺がんの1%程度に存在するRET融合遺伝子を有する肺がん(以下RET肺がん)に対しアレクチニブの適応拡大を目指す医師主導治験(第I/II相試験:ALL-RET)の実施を主たる目標としている。平成28年1月14日に治験届を提出し、2月1日より本試験の第I相部分に該当するステップ1、コホート1(600mgを1日2回投与:600mg bid)への登録を開始した。治験実施計画書の規定に従いコホート1に合計9例を登録して治療を行った。効果安全性評価委員会による審議を経て、450mg bidを最大耐用量(MTD)及び本試験の第II相部分に該当するステップ2の推奨用量(RD)と判定した。

9月15日よりステップ2の登録を開始し、平成29年3月31日までに13例を登録した。ステップ1において、DLT発現により症例の追加登録が必要となったが、ステップ2の目標症例数27例のうち13例まで登録を完了し、ステップ1からの総登録数は23症例に達した。今年度計画開始時の想定よりも多くの症例が登録されたが、全症例に対し、施設訪問モニタリングによる原資料の直接閲覧(SDV)を実施することで、速やかなDLT評価及びコホート移行、ステップ2への移行判断が可能となった。モニタリングにより、これまで治験における評価に重大な影響を及ぼす逸脱事項がないことを確認している。RET肺がんは稀少ながんであるが、研究分担者らにより実施されているLC-SCRUM-JapanによるRET肺がんのスクリーニングが順調に進捗しており、本治験調整医師及び事務局とLC-SCRUM-Japan事務局が緊密に連携することで、これまでのALL-RET登録症例の半数以上は治験実施施設以外でRET肺がんを同定し、円滑にALL-RET実施施設へ紹介することで登録が進んでいる。アレクチニブは米国FDAにおいて600mg bidの用量で承認されているが、本試験のステップ1によって、日本人における安全性が評価され、MTDを初めて規定できたことは、本研究における今年度の主たる成果である。

ステップ2に登録された最初の3例まで、計12例で薬物動態検査用の採血を完了した。ステップ1の登録症例数増加に伴い、検体数も増加したが、12月までに測定は完了し、現在解析を行っている。薬物動態の解析結果から、日本人においてアレクチニブのMTDが異なる原因についても検討する。

RET肺がんにおけるアレクチニブ耐性化機構の解明を目的とした臨床研究においては、4施設においてIRBの承認を受けた。2例で同意を取得し、治療開始前の検体を採取した。RET肺がん株を用いた検討では、培養細胞にアレクチニブを曝露することで耐性を

獲得した細胞株を樹立することに成功した。MTA 契約を締結の上、相互に耐性株を共有し、耐性機序の解析を共同で進めている。

A RET mutation (a RET fusion gene mutation) is found in about 1% of lung cancers. The principal goal of the current work was to conduct a physician-led clinical trial (phase I and II trial: ALL-RET) to expand the indications for alectinib to include the treatment of lung cancer with a RET mutation (denoted here as RET-mutant lung cancer). Clinical trial notification was submitted on January 14, 2016, and enrollment in Cohort 1, Step 1 (600 mg b.i.d.) began on February 1. This marked the phase I portion of this trial. In accordance with the protocol, a total of 9 patients were enrolled in Cohort 1 and treated. Pursuant to a review by the Efficacy and Safety Assessment Committee, the maximum tolerated dose (MTD) was determined to be 450 mg b.i.d. and the recommended dose (RD) for Step 2 was determined. This marked the phase II portion of this trial.

Enrollment in Step 2 began on September 15, and 13 patients were enrolled prior to March 31, 2017. Additional patients had to be enrolled due to the development of dose-limiting toxicities (DLT) in Step 1. Out of a target number of 27 subjects for Step 2, 13 patients were enrolled, resulting in 23 patients in total enrolled since Step 1. More patients were enrolled than was envisioned when this year's plan began. Source data on all patients were verified through facility inspections and monitoring, allowing rapid assessment of DLTs and cohort transition and determination of which patients would transition to Step 2. Monitoring revealed that there were no deviations as would seriously impact the assessment of this clinical trial. RET-mutant lung cancer is a rare form of cancer, but investigators have successfully screened for RET-mutant lung cancer through LC-SCRUM-Japan. Coordinating investigators and the trial office are working in close concert with the Offices of LC-SCRUM-Japan, so over half of the patients already enrolled in ALL-RET were identified as having RET-mutant lung cancer at a facility other than a trial site. Patients are being successfully referred to ALL-RET sites, so enrollment is proceeding. The alectinib dose approved by the US FDA is 600 mg b.i.d. The safety of the drug was assessed in Japanese in Step 1 of this trial, and the fact that an MTD was determined for the first time is a principal finding of the trial this year.

Blood was sampled from 9 patients and the first 3 patients enrolled in Step 2, resulting in a total of 12 patients, to examine pharmacokinetics. The number of specimens that will be collected has increased with an increase in the size of enrollment in Step 1. Sample testing finished prior to December, and results are now being analyzed. Factors for a different MTD of alectinib in Japanese will be examined based on the results of analysis of pharmacokinetics.

A clinical study to ascertain the mechanism of resistance to alectinib in RET-mutant lung cancer has been approved by IRBs at 4 facilities. Consent has been obtained from 2 patients, and specimens were collected prior to the start of treatment. Exposing cultured cells to alectinib resulted in successful establishment of an alectinib-resistant RET-mutant lung cancer cell line. A material transfer agreement has been concluded, so this resistant cell line is being shared and the mechanism of that resistance is being jointly analyzed.

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, Murayama T, Yoshimura K, Kawakami T, Takahara S, Imai Y, Kuribayashi Y, Nagase K, Goto K, Nishio M, Hasegawa Y, Satouchi M, Kiura K, Seto T, Yano S. Phase I/II study of alectinib in lung cancer with *RET* fusion gene: study protocol. J Med Inverst, in press.
2. Arai S*, Kita K*, Tanimoto A, Takeuchi S, Fukuda K, Sato H, Yano S. *In vitro* and *in vivo* anti-tumor activity of alectinib in tumor cells with NCOA4-RET. Oncotarget, in press.

(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. 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

(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

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
(英語) ALL-RET trial: Alectinib in lung cancer with RET fusion
- 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 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 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
- 開発課題名： (英語) ALL-RET trial: Alectinib in lung cancer with RET fusion
- 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 科長 後藤功一
- 所属 役職 氏名： (英語) National Cancer center Hospital East, Department of Thoracic Oncology,
Chief, Koichi Goto

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：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 総括研究報告を参照。

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 3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

(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. 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

5. 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
6. 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
7. 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
8. 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、蔦幸治、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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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、蔦幸治、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
15. 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
16. 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、蔦幸治、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

17. 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
18. 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
19. 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

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 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
2. 「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

（4）特許出願