

RET 肺がんに対する臨床試験

Clinical trial for RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer

葉 清隆

Kiyotaka Yoh

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医長

はじめに

近年、進行非小細胞肺がんの治療において、上皮成長因子受容体(*EGFR*)や*ALK*、*ROSI*などのドライバー変異に基づく分子標的薬による個別化医療(precision medicine)が実現している。その後も、非小細胞肺がんの治療標的となりうる新たなドライバー変異は次々に同定され、2012年には*RET*融合遺伝子が国内外の4つの研究チームより同時期に報告された。本稿では、*RET*融合遺伝子陽性の非小細胞肺がん(RET肺がん)に対する個別化医療の開発状況について、これまでに行われたRET阻害薬の臨床試験の結果を中心に解説する。

RET 肺がんとは

*RET*はヒト10番染色体長腕に存在し、RET受容体型チロシンキナーゼをコードしており、1990年代に一部の甲状腺がんの原因遺伝子であることが判明した。肺がんにおいては、2012年に*KIF5B-RET*融合遺伝子が非小細胞肺がんの新たなドライバー変異として報告された¹⁾⁻⁴⁾。*EGFR*、*ALK*、*ROSI*と同様に、*RET*融合遺伝子は主に肺腺がん認められ、頻度は非小細胞肺がんの約1~2%と*ROSI*よりもさらに希少である。*RET*融合遺伝子の主な融合パートナーは*KIF5B*であるが、それ以外にも*CCDC6*、*NCO4*、*TRIM33*、*CLIP1*、*MYO5C*などが融合パートナーとして同定されている。基礎研究の結果では、RET肺がんはRET阻害薬に感受性を示すことも報告され、RET阻害活性を有するマルチターゲットチロシンキナーゼ阻害薬のバンデタニブ、スニチニブ、ソラフェニブなどを使用した実験で抗腫瘍効果が示された。また症例報告では、RET肺がん患者に対してcabozantinibやバンデタニブによる治療を行ったところ、それぞれ腫瘍縮小を認めたことも報告された⁵⁾⁻⁷⁾。以上より、RET肺がんに対してRET阻害薬による個別化医療が実現できる可能性が考えられ、国内外でRET阻害薬の臨床試験が開始された。

RET 肺がんに対する治療開発

進行RET肺がんに対するRET阻害薬の臨床試験は、主

に第II相臨床試験あるいは第I相臨床試験として進行中である。最初にRET阻害活性を有するマルチターゲットチロシンキナーゼ阻害薬を用いた複数の第II相臨床試験が開始され、すでにcabozantinibとバンデタニブを用いた3つの臨床試験の結果が論文で発表されている⁸⁾⁻¹⁰⁾。

米国では、進行RET肺がんに対するcabozantinibの第II相臨床試験が行われた⁸⁾。2012年7月~2016年4月までに進行RET肺がん患者26例が登録され、25例で有効性が評価された。患者背景は女性や非喫煙者の割合が多く、RET肺がんの診断は主にFISH法または次世代シーケンサー(next generation sequencer; NGS)解析のいずれかで行われた。*RET*融合遺伝子の融合パートナーは*KIF5B*が約60%と最多で、*CCDC6*、*ERCI*、*TRIM33*、*CLIP1*をそれぞれ1例に認め、6例は不明であった。25例での奏効割合は28%(95%信頼区間(CI): 12~49%)(**図1A**)、奏効期間中央値は7ヵ月、無増悪生存期間中央値は5.5ヵ月であった。

われわれは、国内で2013年2月より医師主導治験として進行RET肺がんに対するバンデタニブの第II相臨床試験(LURET試験)を実施した⁹⁾。2013年2月~2015年3月にLC-SCRUM-Japanで同定されたRET肺がん患者34例のうち19例がLURET試験に登録された。患者背景は女性74%、非喫煙者68%で、すべて肺腺がんであった。RET肺がんの診断の堅牢性を保つために、RT-PCR法とFISH法の両方の検査で陽性であることを登録基準とした。*RET*融合遺伝子の融合パートナーは*KIF5B*が10例、*CCDC6*が6例で、3例は不明であった。有効性解析対象集団の17例における奏効割合は53%(95%CI: 28~77%)と統計学的に有意な結果が示された。全登録例19例の奏効割合は47%(95%CI: 24~71%)(**図1B**)、奏効期間中央値は5.6ヵ月、無増悪生存期間中央値は4.7ヵ月であった。

韓国でも、進行RET肺がんに対するバンデタニブの第II相臨床試験が行われた¹⁰⁾。2013年7月~2015年10月までに進行RET肺がん患者18例が登録され、17例で有効性が評価された。患者背景は男性や非喫煙者が多く、RET肺がんの診断はFISH法で行われた。*RET*融合遺伝子の融合パートナーは*KIF5B*が5例、*CCDC6*が2例、*MYO5C*が1例で、10例は不明であった。17例での奏効割合は18%(**図1C**)、無増悪生存期間中央値は4.5ヵ月であった。

以上の3つの第II相臨床試験の結果概要を表1に示す。背