

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

堀池 篤より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第616号

学位申請者 : ほり いけ あつし
堀 池 篤

学位審査論文 : Sorafenib treatment for patients with RET fusion-positive non-small cell lung cancer

(RET 融合遺伝子変異陽性肺癌に対するソラフェニブの前向き臨床試験)

著 者 : Atsushi Horiike, Kengo Takeuchi, Takeshi Uenami, Yuko Kawano, Azusa Tanimoto, Kyohei Kaburaki, Yuichi Tambo, Keita Kudo, Noriko Yanagitani, Fumiyoishi Ohyanagi, Noriko Motoi, Yuichi Ishikawa, Takeshi Horai, Makoto Nishio

公表誌 : Lung Cancer 93 (3) : 43-46, 2016

論文内容の要旨 :

【背景】近年、非小細胞肺癌においては、いくつものドライバー変異が同定され、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子に対しては、その特異的キナーゼ阻害薬が標準治療として使用されている。RET (rearranged during transfection) は、グリア細胞由来神経栄養因子ファミリーの成長因子の受容体として機能する膜貫通型チロシンキナーゼである。2012年、がん研究会の Takeuchi らは、肺癌切除術を受けた1,529例の切除標本から、ALK、ROS1、KIF5B、RET 遺伝子再構成を検索したところ、ALK 融合遺伝子陽性例 (44例、3.0%) の他に、新たな融合遺伝子として RET 融合遺伝子 (13例、0.9%) を同定し、nature medicine 誌2012年3月号に報告した。同号ではわが国の国立がん研究センターや米国の Foundation Medicine から同様の報告があった。RET は KIF5B や CCDC6 といったパートナー遺伝子と融合遺伝子を形成すると、coiled-coil ドメインを介して二量体化することで恒常的に活性化され、過剰な細胞増殖シグナルを呈して癌化に寄与すると考えられている。RET は、EGFR、ALK と同様に肺癌における有望な治療標的になる可能性がある。現に既存のマルチキナーゼ阻害薬で RET を阻害する薬剤として、Sorafenib、Sunitinib、Vandetanib があり、なかでも Sorafenib は強力な RET 阻害作用を有し、進行腎癌、肝細胞癌に対する治療薬として既に承認されている。しかしながら、EGFR、ALK に比べ、RET 融合遺伝子陽性 (RET 陽性) 肺癌は症例数が少なく、大規模な臨床試験にて

有効性を検証することは現実的には困難である。わが国で既に臨床導入され、臨床的な安全性が担保された薬剤である Sorafenib を用いて、少数例の *RET* 陽性肺癌に対する有効性、安全性を検証する前向き試験を行うことは意義があると考え、本試験を計画した。

【目的】*RET* 陽性肺癌に対する Sorafenib の有効性、忍容性について検討する。【対象】*RET* 陽性と診断された既治療進行非小細胞肺癌で、年齢 20 歳以上、PS0-2、適当な臓器機能を有する症例。【方法】Sorafenib 400mg を 1 日 2 回、経口投与した。治療は病勢進行または治療中止基準に該当する有害事象の発現がみられるまで継続した。抗腫瘍効果は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) - 改訂版 version 1.1-日本語訳 JCOG 版 ver. 1.0 に基づいて行った。有害事象の評価は、NCI-CTC ver. 4.0 日本語訳 JCOG 版に従って行った。本試験は、UMIN 臨床試験登録システムに試験の事前登録を行った (登録番号: UMIN 00007515)。【結果】3 例が登録され (62 歳女性、38 歳男性、75 歳女性)、全例、PS は 1 で、非喫煙者であった。組織型は 2 例が腺癌、1 例が分類不能非小細胞肺癌であった。*RET* のパートナー遺伝子は *KIF5B1* 例、*CCDC61* 例、不明 1 例で、いずれの症例も *EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子を認めなかった。抗腫瘍効果は 1 例が SD、2 例が PD で、1 例は約 12 か月間、治療を継続することができた。2 例以上に認めた有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧、悪心、下痢、白血球減少、AST 上昇で、grade 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群、感染を 1 例ずつ認めた。

【考察】本試験は *RET* 陽性肺癌に対する Sorafenib の有効性を検証する最初の前向き臨床試験である。抗腫瘍効果は、2 例は PD であったが、1 例は SD で約 12 か月の腫瘍制御が得られ、Sorafenib は *RET* 陽性肺癌に対し何らかの抗腫瘍活性を有する可能性はあると考えられた。*RET* 遺伝子変異を認める甲状腺髄様癌においては、Sorafenib の第 III 相試験が実施されているが、Sorafenib の奏効率は 12% と *EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌や *ALK* 融合遺伝子陽性肺癌に対するキナーゼ阻害薬のような劇的な効果は得られていない。その理由として、Sorafenib の *RET* に対する 50% 阻害濃度は *VEGFR* 等の他の標的より高く、そのため、強い阻害効果が得られなかった可能性がある。現在、*RET* 陽性肺癌に対する *RET* 阻害薬の臨床試験が複数進行中で、これらの結果も合わせ、*RET* 陽性肺癌に対する *RET* 阻害薬の有用性はより明らかになると考える。

【結論】Sorafenib は *RET* 陽性肺癌に対し、抗腫瘍活性を有する可能性はあるが、劇的な効果は示されなかった。Sorafenib 以外の *RET* 阻害薬を用いた *RET* 陽性肺癌の治療の検証は行われるべきと思われる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 616 号	氏 名	堀 池 篤
学位審査担当者	主 査	伊 豫 田 明
	副 査	海 老 原 覚
	副 査	松 瀬 厚 人
	副 査	澁 谷 和 俊
	副 査	三 上 哲 夫

学位審査論文の審査結果の要旨 :

研究概要: *RET* 融合遺伝子陽性肺癌は、2012 年に初めて報告され、頻度は少ないものの、他の *EGFR* 遺伝子や *ALK* 遺伝子のようなドライバー遺伝子変異を伴った肺癌と同様、チロシンキナーゼ阻害剤が有効な可能性がある。本研究は、世界で初めて前向き研究として *RET* 融合遺伝子陽性肺癌を対象にマルチキナーゼ阻害薬として強力な *RET* 阻害作用を有する Sorafenib を投与し、その有効性を検討した。

本研究は、*RET* 融合遺伝子陽性肺癌を対象とし、Sorafenib を投与して、Sorafenib の有効性、忍容性について検討した。Sorafenib 400mg を 1 日 2 回、経口投与した。治療は病勢進行または治療中止基準に該当する有害事象の発現がみられるまで継続した。抗腫瘍効果は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) - 改訂版 version 1.1- 日本語訳 JCOG 版 ver. 1.0 に基づいて行った。有害事象の評価は、NCI-CTC ver. 4.0 日本語訳 JCOG 版に従って行った。2012-2013 年の間にかん研究会有明病院にて治療を行った肺癌患者のうち 3 例が登録され (62 歳女性、38 歳男性、75 歳女性)、全例、PS は 1 で、非喫煙者であった。組織型は 2 例が腺癌、1 例が分類不能非小細胞肺癌であった。*RET* のパートナー遺伝子は *KIF5B* 1 例、*CCDC6* 1 例、不明 1 例で、いずれの症例も *EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子を認めなかった。抗腫瘍効果は 1 例が SD、2 例が PD で、1 例は約 12 か月間、治療を継続することができた。2 例以上に認めた有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧、悪心、下痢、白血球減少、AST 上昇で、grade 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群、感染を 1 例ずつ認めた。Sorafenib は *RET* 陽性肺癌に対し、抗腫瘍活性を有する可能性はあるが、劇的な効果は示されなかった。

学位審査会は平成 30 年 12 月 25 日、15:00-16:00 に医学部第 2 セミナー室にて、5 名の審査者の出席の下 (書面による事前審査者含む) に開催された。研究要旨の発表の後、質疑応答がなされた。主に、研究デザイン、Sorafenib を治療薬として選択した理由・有効でなかった理由・至適用量、他の治療が有効な可能性に関してなど多数の質問が主査、副査からなされ、それらすべての質問に対して申請者は適切に返答した。以上より、本論文は *RET* 融合遺伝子陽性肺癌に対して、Sorafenib が劇的な効果を示さなかったため、新たなアプローチが必要であることを明らかにし、今後多くの論文に引用される可能性がある世界初の前向き研究であるため、審査委員全員一致で学位授与に相当すると判断し、学位審査会を終了した。