

201438037A

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

ALK融合遺伝子陽性のⅢ期非小細胞肺癌に対する
集学的治療法の開発に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 後藤 功一

平成27（2015）年 3月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、独立行政法人国立がん研究センター理事長 堀田知光が実施した平成26年度「ALK融合遺伝子陽性のⅢ期非小細胞肺癌に対する集学的治療法の開発に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

ALK融合遺伝子陽性のⅢ期非小細胞肺癌に対する
集学的治療法の開発に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 後藤 功一

平成27（2015）年 3月

目 次

I. 委託業務成果報告	1
ALK融合遺伝子陽性のⅢ期非小細胞肺癌に対する集学的治療法の開発に関する研究 後藤功一	
II. 学会等発表実績	9
III. 研究成果の刊行物・別刷	15

I. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

ALK融合遺伝子陽性のⅢ期非小細胞肺癌に対する集学的治療法の開発に関する研究

業務主任者 後藤 功一
独立行政法人国立がん研究センター
呼吸器内科長

研究要旨

ALK融合遺伝子陽性の局所進行非小細胞肺癌に対する新規治療法の開発を目指した研究を実施した。国内未承認の新規ALK阻害薬（LDK378）と手術の併用による集学的治療の医師主導治験を実施するため、国際基準を満たす質の高い医師主導治験の実施が可能な5施設（国立がん研究センター東病院、北海道大学、大阪市立総合医療センター、四国がんセンター、九州大学）で治験実施組織を構築した。平成27年2月に治験実施計画書が完成し、3月の倫理審査で承認後に治験計画届を提出して、平成27年7月から医師主導治験を開始する予定である。

研究分担者

後藤功一	国立がん研究センター	科長
葉 清隆	国立がん研究センター	医長
松本慎吾	国立がん研究センター	医員
大津 敦	国立がん研究センター	
	早期・探索臨床研究センター長	
善家義貴	国立がん研究センター	がん専門修練医
佐藤暁洋	国立がん研究センター	部長
菱田智之	国立がん研究センター	医員
大泉聡史	北海道大学大学院	准教授
野上尚之	四国がんセンター	医長
武田晃司	大阪市立総合医療センター	部長
岡本 勇	九州大学病院	特任准教授

A. 研究目的

ALK融合遺伝子陽性の局所進行非小細胞肺癌に対する新規治療法の開発のため、国内未承認のALK阻害薬（LDK378）の術前・術後併用と手術による集学的治療の有効性を検討する多施設共同第Ⅱ相試験（医師主導治験）を実施する。

B. 研究方法

分子標的薬で国内未承認のALK阻害薬（LDK378）と手術の併用による集学的治療の臨床試験は世界初の試みであり、国際基準を満たす質の高い医師主導治験の実施が重要となる。このため、がん診療連携拠点病院である5施設（国立がん研究センター東病院、北海道大学、大阪市立総合医療センター、四国がんセンター、九州大学）において治験を実施することとし、以下の臨床試験を計画した。

「ALK融合遺伝子陽性のⅡ/Ⅲ期非小細胞肺癌に対するLDK378の導入療法と手術による集学的治療の多施設共同第Ⅱ相臨床試験」のプライマリーエンドポイントは、病理学的奏効割合。セカンダリーエンドポイントは、有害事象発生割合、無再発生存期間、全生存期間、奏効割合、病理学的完全奏効割合、手術施行割合、完全切除割合とした。予定登録数19例、登録期間1年半、追跡期間1年であり、主な適格規準は、1)年齢20歳以上、2)未治療のⅡ期もしくはⅢ期非小細胞肺癌、3) ALK融合遺伝子陽性、4) PS=0-1、5) 腫瘍の完全切除が可能、6)測定可能

病変あり、9)主要臓器機能が保持、10) 患者本人から文書による同意が必要とした。治療方法は、①術前導入療法：LDK378 750mgを1日1回経口投与し、28日間を1コースとして計3コース行う、②手術：ND2a以上の縦隔リンパ節郭清を伴う肺葉切除以上の切除、③術後療法：LDK378 750mgを1日1回経口投与し、1年間行うこととした。治験薬LDK378は、治験薬提供者であるノバルティスファーマ株式会社から無償提供され、治験薬提供者からは併せて出荷承認連絡書が提供される。医師主導治験への登録、モニタリング、安全性情報の管理、データセンター、統計解析については、国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター研究支援センターにおいて行うこととした。

倫理面への配慮としては、患者の人権保護のため、本医師主導治験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言、ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生省令第28号) およびその改正、関連通知を遵守して本治験を実施する。医師主導治験を実施するにあたり、治験実施計画書、説明同意文書等の関連文書は事前に、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生省令第28号)に規定する治験審査委員会の承認を取得することとした。患者への説明は、治験審査委員会で承認が得られた研究の内容、費用及び補償の有無、利益相反の有無等について記載された説明文書を用いて行い、登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得ると規定した。また、本医師主導治験が適正に行われていることを確保するため、中央モニタリングに加えて原資料との照合を行う施設訪問モニタリングをサンプリングにて実施することとし、監査は、国立がん研究センター 研究支援センター 研究管理部が行うことに規定した。データマネージメントはデータセンターで行い、データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報

保護を厳守することとした。効果安全性評価委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努め、また本治験は、試験実施前に大学病院医療情報ネットワーク (UMIN)「臨床試験登録システム」に試験計画を登録することとした。

C. 研究成果

平成25年11月に医師主導治験のプロトコールコンセプトがノバルティスファーマ株式会社で承認され、治験薬：LDK378の無償提供が決定し、医師主導治験の実施体制の整備を開始した。平成26年4月に英文プロトコールを作成し、11月10日にPMDAの薬事戦略相談事前面談を受けた後、12月に日本語プロトコールを作成した。治験実施組織は、がん診療連携拠点病院である5施設（国立がん研究センター東病院、北海道大学、大阪市立総合医療センター、四国がんセンター、九州大学）で構築した。集学的治療を実施する医師主導治験は国内初の試みであるため、この間、参加施設は、内科・外科が共同して、院内の治験実施体制の整備を行った。平成27年1月に医師主導治験参加施設およびノバルティス社でプロトコールが承認され、2月に「ALK融合遺伝子陽性のⅡ/Ⅲ期非小細胞肺癌に対するLDK378の導入療法と手術による集学的治療の多施設共同第Ⅱ相臨床試験」の治験実施計画書が完成した。平成27年3月に国立がん研究センターの治験審査委員会で治験実施計画書の倫理審査を受ける予定であり、承認後の3月中には治験計画届を厚生労働省へ提出する予定である。4月～6月に各参加施設の倫理審査委員会において承認を受けた後、7月より医師主導治験を開始する予定である。

本研究の対象となるALK融合遺伝子陽性の局所進行Ⅱ/Ⅲ期非小細胞肺癌は希少頻度であるため、全国から対象患者をスクリーニングする必要があり、我々が先行研究で確立した全国規模の遺伝子スクリーニングネットワーク (LC-SCRUM-Japan：平成27年2月現在、47都道府県190施設が参加) を

活用して、平成27年3月よりスクリーニングを開始する予定である。LC-SCRUM-Japanでスクリーニングされた患者を平成27年7月開始予定の医師主導治験へ効率良く登録していく予定である。

D. 考察

肺癌はがん死亡原因第一位の難治性がんであり、2012年の年間死亡者数は約7万人で、がん死亡の約2割を占めている。肺癌全体の約85%を占める非小細胞肺癌の約2/3は発見時にすでに進行癌であり、そのうち局所進行癌であるⅡおよびⅢ期が約半数を占める。Ⅱ/Ⅲ期非小細胞肺癌の標準治療は、全身治療である化学療法と、局所治療である手術や放射線治療との併用による集学的治療であるが、化学療法や放射線治療の感受性が低いこともあり、現在の治療成績は5年生存率が約30～50%と不良である。Ⅱ/Ⅲ期非小細胞肺癌の治療成績の改善のためには、より有効性の高い治療を組み入れた新しい集学的治療の開発が不可欠である。

近年、ALK融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌に対して、分子標的薬のALK阻害薬が従来の化学療法と比較して約2倍以上の抗腫瘍効果を示すことが報告され、我が国ではクリゾチニブ、アレクチニブの2種類のALK阻害薬が既に臨床応用されている。したがって、今後はALK融合遺伝子陽性の局所進行非小細胞肺癌に対しても、ALK阻害薬を組み入れた新しい集学的治療の開発が期待される。

LDK378は新規のALK阻害薬で、ノバルティスファーマ株式会社が開発中の国内未承認薬である。基礎研究において、ALKに対するIC50はLDK378 0.2nmol/l、クリゾチニブ 24nmol/l、アレクチニブ 1.9nmol/lであり、LDK378はALKの阻害作用がより強い薬剤である。国内の第Ⅰ相試験の結果で、LDK378の推奨用量は海外と同じ750mg/日と設定され、現在はALK融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験が進行中である。

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌は肺癌全体

の約5%と稀少頻度であり、更にその中の局所進行Ⅱ/Ⅲ期例を対象としたLDK378と手術の併用による集学的治療の開発は医師主導治験以外では実施困難である。希少頻度のALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌のスクリーニングは、我々が先行研究で確立した全国規模の遺伝子スクリーニングネットワーク（LC-SCRUM-Japan）を活用して実施する。ALK融合遺伝子陽性のⅡ/Ⅲ期非小細胞肺癌に対して、LDK378と手術の併用による新しい集学的治療を開発することで、対象患者の5年生存率を約20%改善することが見込まれる。ALK阻害薬と手術の併用による集学的治療の臨床試験は世界初の試みであり、今後の遺伝子解析に基づいた分子標的薬の選択（個別化治療）と手術の組み合わせによる治療開発を行う上で、非常に重要な意味を持つと考えられる。

E. 結論

本研究では、ALK融合遺伝子陽性の局所進行非小細胞肺癌に対する新規治療法の開発を目指した研究を行った。今年度は、国内未承認のALK阻害薬（LDK378）と手術の併用による集学的治療の医師主導治験を実施するための研究組織の構築、体制整備を行った。医師主導治験のプロトコールが完成し、平成27年3月に国立がん研究センター治験審査委員会の倫理審査で承認された後、平成27年7月から医師主導治験を開始予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

- （口頭）Matsumoto S, Tsuchihara K, Yoh K, Zenke Y, Kohno T, Ishii G, Tsuta K, Umemura S, Niho S, Ohmatsu H, Ohe Y, Yamanaka T, Goto K. A new nationwide genomic screening system in Japan for the

- development of targeted therapies against advanced non-small lung cancers with rare driver mutations. 2014 ASCO Annual Meeting, 2014.5
2. (ポスター) Nakagawa K, Hida T, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Hotta K, Murakami H, Ohe Y, Takeda K, Tatsuno M, Yoshikawa N, Tanaka T, Tamura T. Antitumor activity of alectinib (CH5424802/RO5424802) for ALK- rearranged NSCLC with or without prior crizotinib treatment in bioequivalence study. 2014 ASCO Annual Meeting, 2014.5
 3. (ポスター) Yoh K, Matsumoto S, Tsuchihara K, Kohno T, Ishii G, Tsuta K, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, Satouchi M, Nogami N, Seto T, Umemura S, Niho S, Ohmatsu H, Ohe Y, Yamanaka T, Goto K. The Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan (LC-SCRUM-Japan): Screening for RET and ROS1 fusions in advanced EGFR mutation- negative nonsquamous lung cancer and development of molecular targeted therapy. 2014 ASCO Annual Meeting, 2014.5
 4. (口頭) Hishida T, Yoshida J, Aokage K, Nagai K. Post-operative oligo-recurrence of non-small cell lung cancer: clinical features and survival. The 22nd European Conference on General Thoracic Surgery, 2014.6
 5. (口頭) Seto T, Hida T, Nakagawa K, Satouchi M, Nishio M, Hotta K, Murakami H, Ohe Y, Takeda K, Tatsuno M, Shimada T, Tanaka T, Tamura T. Anti-tumor activity of alectinib in crizotinib pre-treated ALK- rearranged NSCLC in JP28927 study. 2014 ESMO annual Congress, 2014.9
 6. (ポスター) Matsumoto S, Tsuchihara K, Yoh K, Zenke Y, Kohno T, Ishii G, Tsuta K, Umemura S, Niho S, Ohmatsu H, Ohe Y, Yamanaka T, Goto K. A nationwide genomic screening system in Japan for the development of molecular targeted therapies against non-small cell lung cancers with rare driver mutations. 2014 ESMO annual Congress, 2014.9
 7. (ポスター) 石橋昌幸、後藤功一、松本慎吾、梅村茂樹、葉清隆、仁保誠治、大松広伸、大江裕一郎. ALK肺癌に対するクリゾチニブの投与終了のタイミングに関する検討. 第54回日本呼吸器学会学術講演会, 2014.4
 8. (口頭) 菱田智之、吉田純司、青景圭樹、永井完治、坪井正博. Clinical single N2非小細胞肺癌に対する 初回手術成績: 画像上single N2は病理学的にもsingle N2か? 第31回日本呼吸器外科学会総会, 2014.5
 9. (口頭) 武田晃司. 分子標的薬と個別化医療. 第27回呼吸器疾患研究会, 2014.7
 10. (口頭) 後藤功一. Development of a Nationwide Genomic Screening Network and Clinical Trial for Lung Cancer with Rare Driver Mutations. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2014.7
 11. (口頭) 松本慎吾、土原一哉、葉清隆、善家義貴、河野隆志、石井源一郎、蔦幸治、大江裕一郎、山中竹春、後藤功一. A new nationwide genomic screening system for the development of targeted therapies in NSCLC with rare driver mutations / 希少ドライバー変異陽性肺癌の治療開発を目指した全国規模の遺伝子変異スクリーニングシステム. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2014.7
 12. (口頭) 葉清隆、松本慎吾、土原一哉、河野隆志、石井源一郎、蔦幸治、大江裕一郎、山中竹春、後藤功一. Screening for RET and ROS1

fusions in advanced EGFR mutation-negative non-squamous lung cancer (LC-SCRUM-Japan). 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2014.7

13. (口頭) 後藤功一. 全国規模の遺伝子診断ネットワークによる希少肺癌のスクリーニングシステムの構築と新薬開発への挑戦. 第73回日本癌学会学術総会, 2014.9
14. (口頭) 松本慎吾、葉清隆、土原一哉、善家義貴、河野隆志、石井源一郎、蔦幸治、大江裕一郎、大松広伸、仁保誠治、梅村茂樹、山中竹春、後藤功一. 希少肺癌の治療開発を目指した遺伝子診断ネットワーク (LC-SCRUM-Japan) におけるmultiplex 遺伝子変異解析. 第55回日本肺癌学会学術集会, 2014.11
15. (口頭) 杉山栄里、松本慎吾、葉清隆、土原一哉、河野隆志、石井源一郎、蔦幸治、善家義貴、梅村茂樹、仁保誠治、大松広伸、大江裕一郎、山中竹春、後藤功一. LC-SCRUM-Japan : ROS1 融合遺伝子陽性進行肺癌の臨床病理学的検討. 第55回日本肺癌学会学術集会, 2014.11
16. (口頭) 葉清隆、松本慎吾、土原一哉、河野隆志、石井源一郎、蔦幸治、大江裕一郎、大松広伸、仁保誠治、梅村茂樹、西尾誠人、山本昇、村上晴泰、里内美弥子、野上尚之、瀬戸貴司、山中竹春、後藤功一. 遺伝子診断ネットワーク (LC-SCRUM-Japan) によるRET 融合遺伝子陽性肺癌のスクリーニングと治療開発. 第55回日本肺癌学会学術集会, 2014.11

2. 論文発表

1. Iwama E, Okamoto I, Harada T, Takayama K, Nakanishi Y. Development of ALK inhibitors and molecular diagnosis in ALK rearrangement-positive lung cancer. Onco Targets and Therapy, 2014, 7: 375-385.
2. 佐藤暁洋. 記録 第3回 がん新薬開発合同シ

ンポジウム 研究者主導未承認薬開発試験の実施および規制上の諸問題ーアカデミアの立場からー. 腫瘍内科, 2014. 第13巻第3号: 427-431.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅱ. 学会等発表実績

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「ALK融合遺伝子陽性のⅢ期非小細胞肺癌に対する集学的治療法の開発に関する研究」

機関名 独立行政法人国立がん研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した 時期	国内・ 外の別
A new nationwide genomic screening system in Japan for the development of targeted therapies against advanced non-small lung cancers with rare driver mutations. (口頭)	<u>Matsumoto S</u> , Tsuchihara K, <u>Yoh K</u> , <u>Zenke Y</u> , Kohno T, Ishii G, Tsuta K, Umemura S, Niho S, Ohmatsu H, Ohe Y, Yamanaka T, <u>Goto K</u>	2014 ASCO Annual Meeting	2014.5.30 -6.3	国外
Antitumor activity of alectinib (CH5424802/RO5424802) for ALK-rearranged NSCLC with or without prior crizotinib treatment in bioequivalence study. (ポスター)	Nakagawa K, Hida T, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Hotta K, Murakami H, Ohe Y, <u>Takeda K</u> , Tatsuno M, Yoshikawa N, Tanaka T, Tamura T	2014 ASCO Annual Meeting	2014.5.30 -6.3	国外
The Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan (LC-SCRUM-Japan): Screening for RET and ROS1 fusions in advanced EGFR mutation-negative nonsquamous lung cancer and development of molecular targeted therapy. (ポスター)	<u>Yoh K</u> , <u>Matsumoto S</u> , Tsuchihara K, Kohno T, Ishii G, Tsuta K, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, Satouchi M, <u>Nogami N</u> , Seto T, Umemura S, Niho S, Ohmatsu H, Ohe Y, Yamanaka T, <u>Goto K</u>	2014 ASCO Annual Meeting	2014.5.30 -6.3	国外
Post-operative oligo-recurrence of non-small cell lung cancer: clinical features and survival. (口頭)	<u>Hishida T</u> , Yoshida J, Aokage K, Nagai K	The 22nd European Conference on General Thoracic Surgery	2014.6.15 -18	国外

Anti-tumor activity of alectinib in crizotinib pre-treated ALK-rearranged NSCLC in JP28927 study. (口頭)	Seto T, Hida T, Nakagawa K, Satouchi M, Nishio M, Hotta K, Murakami H, Ohe Y, <u>Takeda K</u> , Tatsuno M, Shimada T, Tanaka T, Tamura T	2014 ESMO annual Congress	2014.9.26 -30	国外
A nationwide genomic screening system in Japan for the development of molecular targeted therapies against non-small cell lung cancers with rare driver mutations. (ポスター)	<u>Matsumoto S</u> , Tsuchihara K, <u>Yoh K</u> , <u>Zenke Y</u> , Kohno T, Ishii G, Tsuta K, Umemura S, Niho S, Ohmatsu H, Ohe Y, Yamanaka T, <u>Goto K</u>	2014 ESMO annual Congress	2014.9.26 -30	国外
ALK肺癌に対するクリゾチニブの投与終了のタイミングに関する検討。 (ポスター)	石橋昌幸、 <u>後藤功一</u> 、 <u>松本慎吾</u> 、梅村茂樹、 <u>葉清隆</u> 、仁保誠治、大松広伸、大江裕一郎	第54回日本呼吸器学会学術講演会	2014.4.25 -27	国内
Clinical single N2非小細胞肺癌に対する 初回手術成績: 画像上single N2は病理学的にもsingle N2か? (口頭)	<u>菱田智之</u> 、吉田純司、青景圭樹、永井完治、坪井正博	第31回日本呼吸器外科学会総会	2014.5.29 -30	国内
分子標的薬と個別化医療 (口頭)	<u>武田晃司</u>	第27回呼吸器疾患研究会	2014.7.9	国内
Development of a Nationwide Genomic Screening Network and Clinical Trial for Lung Cancer with Rare Driver Mutations. (口頭)	<u>後藤功一</u>	第12回日本臨床腫瘍学会学術集会	2014.7.17 -19	国内
A new nationwide genomic screening system for the development of targeted therapies in NSCLC with rare driver mutations / 希少ドライバー変異陽性肺癌の治療開発を目指した全国規模の遺伝子変異スクリーニングシステム。(口頭)	<u>松本慎吾</u> 、土原一哉、 <u>葉清隆</u> 、 <u>善家義貴</u> 、河野隆志、石井源一郎、 <u>蔦幸治</u> 、大江裕一郎、山中竹春、 <u>後藤功一</u>	第12回日本臨床腫瘍学会学術集会	2014.7.17 -19	国内

Screening for RET and ROS1 fusions in advanced EGFR mutation-negative non-squamous lung cancer (LC-SCRUM-Japan) . (口頭)	<u>葉清隆</u> 、 <u>松本慎吾</u> 、 <u>土原一哉</u> 、 <u>河野隆志</u> 、 <u>石井源一郎</u> 、 <u>蔦幸治</u> 、 <u>大江裕一郎</u> 、 <u>山中竹春</u> 、 <u>後藤功一</u>	第12回日本臨床腫瘍学会学術集会	2014.7.17 -19	国内
全国規模の遺伝子診断ネットワークによる希少肺癌のスクリーニングシステムの構築と新薬開発への挑戦.(口頭)	<u>後藤功一</u>	第73回日本癌学会学術総会	2014.9.25 -27	国内
希少肺癌の治療開発を目指した遺伝子診断ネットワーク (LC-SCRUM-Japan) におけるmultiplex 遺伝子変異解析. (口頭)	<u>松本慎吾</u> 、 <u>葉清隆</u> 、 <u>土原一哉</u> 、 <u>善家義貴</u> 、 <u>河野隆志</u> 、 <u>石井源一郎</u> 、 <u>蔦幸治</u> 、 <u>大江裕一郎</u> 、 <u>大松広伸</u> 、 <u>仁保誠治</u> 、 <u>梅村茂樹</u> 、 <u>山中竹春</u> 、 <u>後藤功一</u>	第55回日本肺癌学会学術集会	2014.11.14 -16	国内
LC-SCRUM-Japan : ROS1 融合遺伝子陽性進行肺癌の臨床病理学的検討. (口頭)	<u>杉山栄里</u> 、 <u>松本慎吾</u> 、 <u>葉清隆</u> 、 <u>土原一哉</u> 、 <u>河野隆志</u> 、 <u>石井源一郎</u> 、 <u>蔦幸治</u> 、 <u>善家義貴</u> 、 <u>梅村茂樹</u> 、 <u>仁保誠治</u> 、 <u>大松広伸</u> 、 <u>大江裕一郎</u> 、 <u>山中竹春</u> 、 <u>後藤功一</u>	第55回日本肺癌学会学術集会	2014.11.14 -16	国内
遺伝子診断ネットワーク (LC-SCRUM-Japan) によるRET 融合遺伝子陽性肺癌のスクリーニングと治療開発. (口頭)	<u>葉清隆</u> 、 <u>松本慎吾</u> 、 <u>土原一哉</u> 、 <u>河野隆志</u> 、 <u>石井源一郎</u> 、 <u>蔦幸治</u> 、 <u>大江裕一郎</u> 、 <u>大松広伸</u> 、 <u>仁保誠治</u> 、 <u>梅村茂樹</u> 、 <u>西尾誠人</u> 、 <u>山本昇</u> 、 <u>村上晴泰</u> 、 <u>里内美弥子</u> 、 <u>野上尚之</u> 、 <u>瀬戸貴司</u> 、 <u>山中竹春</u> 、 <u>後藤功一</u>	第55回日本肺癌学会学術集会	2014.11.14 -16	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

発表した成果	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Development of ALK inhibitors and molecular diagnosis in ALK rearrangement-positive lung cancer.	Iwama E, <u>Okamoto I</u> , Harada T, Takayama K, Nakanishi Y	Onco Targets and Therapy,7:375-385.	2014	国外
第3回 がん新薬開発合同シンポジウム 研究者主導未承認薬開発試験の実施および規制上の諸問題－アカデミアの立場から－	<u>佐藤暁洋</u>	腫瘍内科,第13巻第3号:427-431.	2014	国内

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

Development of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors and molecular diagnosis in *ALK* rearrangement-positive lung cancer

Eiji Iwama^{1,2}
Isamu Okamoto³
Taishi Harada²
Koichi Takayama²
Yoichi Nakanishi^{2,3}

¹Department of Comprehensive Clinical Oncology, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, ²Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ³Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

Abstract: The fusion of echinoderm microtubule-associated protein-like 4 with anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) was identified as a transforming gene for lung cancer in 2007. This genetic rearrangement accounts for 2%–5% of non-small-cell lung cancer (NSCLC) cases, occurring predominantly in younger individuals with adenocarcinoma who are never- or light smokers. A small-molecule tyrosine-kinase inhibitor of *ALK*, crizotinib, was rapidly approved by the US Food and Drug Administration on the basis of its pronounced clinical activity in patients with *ALK* rearrangement-positive NSCLC. Next-generation *ALK* inhibitors, such as alectinib, LDK378, and AP26113, are also being developed in ongoing clinical trials. In addition, the improvement and validation of methods for the detection of *ALK* rearrangement in NSCLC patients will be key to the optimal clinical use of *ALK* inhibitors. We here summarize recent progress in the development of new *ALK* inhibitors and in the molecular diagnosis of *ALK* rearrangement-positive NSCLC.

Keywords: *ALK*, rearrangement, NSCLC, *ALK* inhibitor, targeted therapy, diagnosis

Background

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths worldwide. Non-small-cell lung cancer (NSCLC) accounts for 85% of lung cancer cases, and has usually achieved an advanced stage by the time of diagnosis.¹ Cytotoxic chemotherapy has been the mainstay of treatment for metastatic NSCLC, but its efficacy has plateaued in recent years. Further improvement in the clinical outcome of individuals with NSCLC will thus depend on the development of new treatment strategies, such as molecularly targeted therapies. In 2004, the identification of activating mutations of the epidermal growth-factor receptor (*EGFR*) gene in a subset of NSCLC patients led to a change in treatment of the disease.^{2,3} Treatment of patients with NSCLC positive for *EGFR* mutations with such *EGFR* tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) as gefitinib and erlotinib was found to have a high response rate and to result in both prolonged progression-free survival (PFS) and improved quality of life compared with cytotoxic chemotherapy.^{4,5} The discovery of *EGFR* mutations and the efficacy of *EGFR* TKIs in selected patients thus opened a new era of personalized treatment for NSCLC.

Anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) is a receptor tyrosine kinase whose gene was initially identified in a subset of individuals with anaplastic large-cell lymphoma. A reciprocal translocation between chromosomes 2 and 5 apparent in such patients⁶ was found to result in the formation of a fusion gene comprising the 5' portion of the nucleophosmin gene and the 3' portion of *ALK* encoding the kinase domain.⁷ In 2007, a fusion gene formed by *ALK* and the echinoderm microtubule-associated

Correspondence: Isamu Okamoto
Center for Clinical and Translational
Research, Kyushu University Hospital,
3-1-1 Maidashi, Higashi ku,
Fukuoka 812-8582, Japan
Tel +81 92 642 5378
Fax +81 92 642 5389
Email okamotoi@kokyu.med.kyushu-u.
ac.jp

protein-like 4 (*EML4*) gene was identified in the tumor of a 62-year-old Japanese man with adenocarcinoma of the lung, and was shown to possess pronounced oncogenic activity.⁸ This genetic rearrangement has since been found to occur in 2%–5% of NSCLC patients, predominantly in those with adenocarcinoma who are of younger age and never- or light smokers.^{9,10}

The *EML4*–*ALK* fusion oncogene arises from a small inversion within the short arm of chromosome 2 that joins the 5' region of *EML4* (encoding the NH₂-terminal portion of *EML4*, including its coiled-coil domain) to the 3' region of *ALK* (encoding the COOH-terminal portion of *ALK*, including the tyrosine-kinase domain). It exists in multiple variants that encode the same intracellular tyrosine-kinase domain of *ALK* but different truncations of *EML4*.^{11,12} The most common variants are variant 1 (detected in 33% of patients), in which exon 13 of *EML4* is fused to exon 20 of *ALK* (E13;A20), and variant 3a/b (detected in 29% of patients), in which exon 6 of *EML4* is fused to exon 20 of *ALK* (E6a/b;A20).¹² Two other rare fusion partners of *ALK* (tyrosine-kinase receptor-fused gene and kinesin family member 5B) in addition to *EML4* have also been identified in individuals with NSCLC.

All of these *ALK* fusion proteins undergo ligand-independent dimerization mediated by the coiled-coil domain of the fusion partner, resulting in constitutive activation of the *ALK* tyrosine kinase.^{13,14} Such phosphorylation-mediated activation of the *ALK* fusion proteins results in activation of downstream signaling pathways – including the JAK–STAT, MEK–ERK, and PI3K–AKT pathways – that contribute to oncogenicity.^{15–17} TKIs that target the kinase activity of *ALK* (*ALK* TKIs) have been found to have pronounced antiproliferative and proapoptotic effects in *EML4*–*ALK*-positive lung cancer cells.^{14,18}

Crizotinib

The first clinically available *ALK* TKI

The structure of crizotinib is shown in Figure 1. Crizotinib is an oral and potent small-molecule *ALK* TKI that was initially designed as an inhibitor of the tyrosine kinase MET. Crizotinib competes with adenosine triphosphate for binding to the tyrosine kinase pocket of *ALK* and thereby inhibits its tyrosine-kinase activity, leading to inhibition of downstream signaling and to anticancer effects. Crizotinib exerts proapoptotic activity, with a median effective concentration

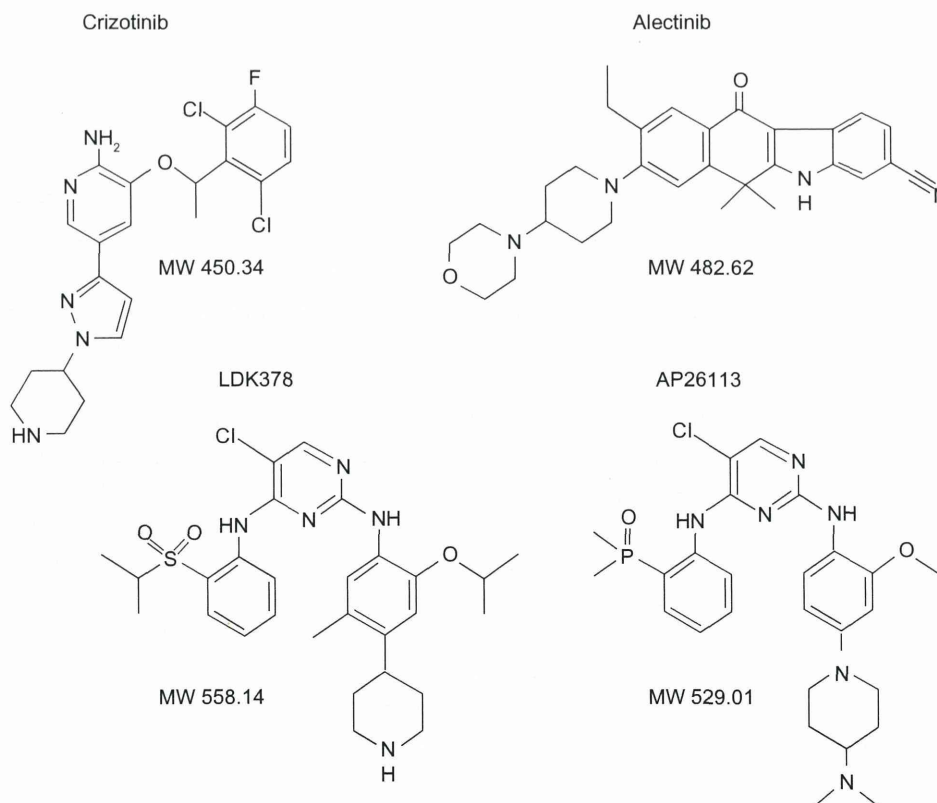


Figure 1 Chemical structures and molecular weight (MW) of crizotinib, alectinib, LDK378, and AP26113.

in the 5–25 nM range in vitro for cells with activated ALK or MET receptor tyrosine kinases.^{19,20}

Crizotinib was the first ALK TKI introduced into clinical trials. A dose-escalation component of a Phase I trial (Profile 1001, NCT00585195) identified 250 mg twice daily (bid) as the recommended Phase II dose for crizotinib.²¹ Fatigue was the dose-limiting toxicity (DLT), occurring at grade 3 in two of the six patients treated with crizotinib at 300 mg bid. On the basis of promising results apparent in two patients with *ALK* rearrangement-positive NSCLC enrolled during the dose-escalation component, the protocol was amended to expand the cohort of such patients in the second part of this Phase I trial. A total of 149 *ALK* rearrangement-positive patients was thus enrolled, and 143 of these individuals were evaluated. The patients received crizotinib orally at 250 mg bid. The objective response rate (ORR) was 61%, independent of age, sex, performance status, or number of prior treatment regimens, and the median PFS was 9.7 months.²² On the basis of its pronounced clinical activity, crizotinib was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in August 2011.

In a subsequent randomized Phase III trial (Profile 1007, NCT00932893), 347 patients with *ALK* rearrangement-positive advanced NSCLC who had previously undergone platinum-based chemotherapy were randomly assigned to receive crizotinib (250 mg bid) or standard chemotherapy with either pemetrexed or docetaxel.²³ Crizotinib treatment yielded a significantly better ORR (65% versus 20%, $P < 0.001$) and longer PFS (hazard ratio 0.49, 95% confidence interval 0.37–0.64; $P < 0.001$) compared with pemetrexed or docetaxel, whereas there was no significant difference in overall survival between the two treatment groups (hazard ratio 1.02, 95% confidence interval 0.68–1.54), as a result of crossover to the comparator treatment.^{23,24} Another randomized Phase III trial (Profile 1014, NCT01154140), designed to test the efficacy of crizotinib versus standard chemotherapy (pemetrexed–cisplatin or pemetrexed–carboplatin) as a first-line treatment for patients with *ALK*-rearranged NSCLC, is ongoing (Figure 2).²⁵

Profile 1014 (first line, crizotinib versus chemotherapy)

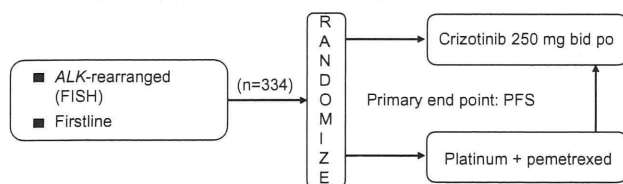


Figure 2 Ongoing Phase III study (Profile 1014) of crizotinib for the treatment of *ALK* rearrangement-positive non-small-cell lung cancer.

Abbreviations: ALK, anaplastic lymphoma kinase; FISH, fluorescence in situ hybridization; bid, twice daily; po, oral administration; PFS, progression-free survival.

Most adverse events of crizotinib treatment appear to be mild (grade 1 or 2), with those that occur most frequently being visual effects, nausea, diarrhea, constipation, vomiting, and peripheral edema. Three warning adverse events – interstitial lung disease (ILD), hepatotoxicity, and prolongation of the QT interval – have been identified. Life-threatening or fatal treatment-related ILD was found to occur in 1.6% of patients.²⁶ It remains unclear whether the risk factors for EGFR TKI-associated ILD, such as male sex, a history of smoking, and coincidence of interstitial pneumonia, also apply to crizotinib-associated ILD. It is thus important that patients treated with crizotinib be monitored for pulmonary symptoms and radiographic findings indicative of ILD, and the drug should be discontinued immediately on such a diagnosis. Elevated serum aminotransferase levels of grade 3 or 4 were detected in ~7% of crizotinib-treated patients, with such elevation usually being asymptomatic and reversible on discontinuation of crizotinib. Although crizotinib-induced hepatotoxicity with a fatal outcome has been reported in <1% of treated patients, routine evaluation of liver function, including measurement of aminotransferase and bilirubin levels, should be performed.

Mechanisms of crizotinib resistance

Although treatment with crizotinib has a pronounced clinical benefit for patients with *ALK* rearrangement-positive NSCLC, such individuals inevitably develop drug resistance. Several mechanisms of crizotinib resistance have been described to date, including secondary mutation or copy-number gain of *ALK*,^{27,28} inadequate drug delivery, and activation of alternative signaling pathways, such as those mediated by EGFR or KIT (Figure 3).^{29–31}

Two secondary mutations of *ALK* associated with crizotinib resistance – L1196M and C1156Y – were first detected in the same patient, who relapsed after achieving a partial response to the drug.³² The L1196M substitution occurs at the gatekeeper position of ALK (a position that controls the binding of nucleotides and TKIs), and corresponds to the T790M substitution in EGFR and the T315I substitution in the Bcr–Abl fusion protein, both of which confer resistance to corresponding TKIs. Multiple additional mutations in the ALK kinase domain have since been identified in patients who develop resistance to crizotinib.^{28,33} In contrast, T790M accounts for the vast majority of secondary mutations of EGFR that confer resistance to EGFR TKIs (Figure 3).^{34,35}

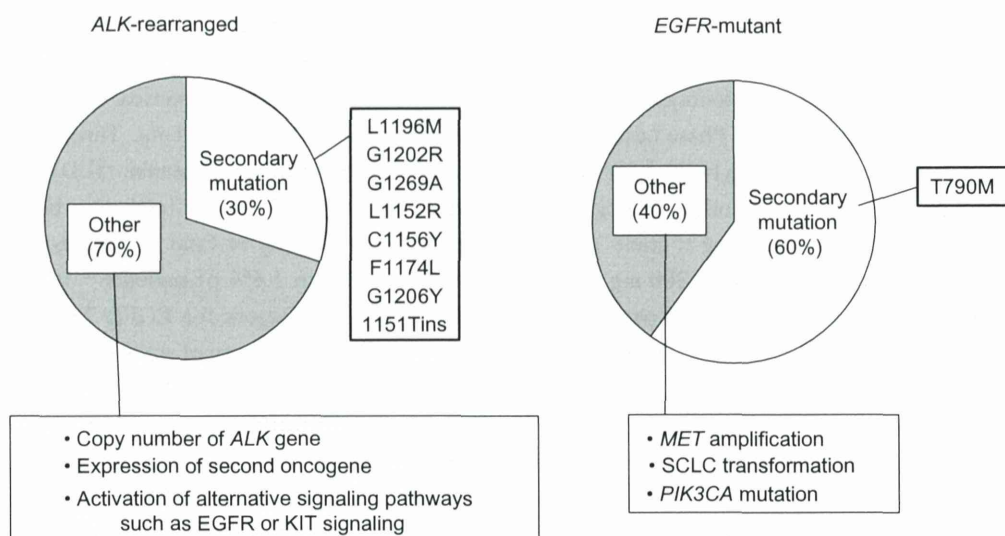


Figure 3 Comparison of tyrosine-kinase inhibitor resistance mechanisms for ALK rearrangement-positive and EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). Only 30% of cases of acquired crizotinib resistance in patients with ALK-rearranged NSCLC are attributable to various secondary mutations of ALK, with the remaining 70% of such cases being due to other mechanisms. In contrast, 60% of cases of acquired resistance to EGFR-tyrosine-kinase inhibitors in patients with EGFR mutation-positive NSCLC are caused by secondary mutation of EGFR, almost exclusively T790M, whereas only 40% of such cases are due to other resistance mechanisms.

Abbreviations: ALK, anaplastic lymphoma kinase; EGFR, epidermal growth-factor receptor; SCLC, small-cell lung cancer.

Although the relative contributions of the different mechanisms to crizotinib resistance remain unclear because of the small numbers of patients examined, biopsy of tumors performed after the onset of acquired resistance has suggested that secondary mutations in the ALK kinase domain account for only ~30% of such cases of resistance.^{27,30} This situation also differs from that for EGFR mutation-positive NSCLC, for which the T790M substitution has been detected in up to 60% of tumors with acquired resistance to EGFR TKIs (Figure 3).³⁶ Repeated biopsy and molecular analysis of relapsed tumors will be required in clinical trials of treatment strategies designed to overcome acquired resistance.

Clinical development of other ALK TKIs

Several new ALK TKIs are currently under development (Table 1).

Alectinib (CH5424802)

Alectinib (Chugai Pharmaceutical, Tokyo, Japan) is a potent and selective ALK inhibitor with a median inhibitory concentration for ALK activity of 1.9 nM, and with little or no inhibitory activity for other protein kinases examined (Figure 1).³⁷ The specific potency of alectinib for ALK inhibition appears to be related to its one-hinge hydrogen bond, whereas other ALK inhibitors, including crizotinib,

Table 1 Selected clinical trials of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors for the treatment of ALK rearrangement-positive non-small-cell lung cancer

Drug	Phase	Compared drug	Treatment setting	Status	Clinical trial number
Crizotinib	III	PEM or DOC	Second line	Published ²³	NCT00932893
	III	Platinum + PEM	First line	Ongoing ^{*,25}	NCT01154140
Alectinib	I/II		ALK inhibitor-naive	Published ³⁸	AF-001JP
	III	Crizotinib	ALK inhibitor-naive	Ongoing ³⁹	JapicCTI-132316
LDK378	III	Platinum + PEM	First line	Ongoing ⁴⁵	NCT01828099
	III	PEM or DOC	Both platinum and crizotinib failure, third line	Ongoing ⁴⁴	NCT01828112
AP26113	I/II		ALK inhibitor-naive or failure	Ongoing ⁴⁷	NCT01449461
ASP-3026	I		ALK inhibitor-naive or failure	Ongoing ⁶⁴	NCT01401504
X-396	I		ALK inhibitor-naive or failure	Ongoing ⁶⁵	NCT01625234
CEP-37440	I		ALK inhibitor-naive or failure	Ongoing ⁶⁶	NCT01922752

Note: *Patient accrual completed.

Abbreviations: PEM, pemetrexed; DOC, docetaxel.