

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。稀少頻度の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

1. (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/R05424802) 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、薦幸治、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、薦幸治、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、薦幸治、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. 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 - アカデミアの立場から - ． 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

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.

