

14.5.2. 起こり得る利害の衝突

この他に、特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供などは受けていないため、研究組織全体に関して起こりうる利益相反はない。

14.5.3. 臨床研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

本研究における利益相反の管理は、参加施設それぞれが自施設の研究者に関して行う。

14.6. 補償について

本臨床研究に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

14.7. 知的財産権の帰属

本研究から生じる知的財産権は研究者に帰し、試料及び資料提供者には属さない。

14.8. 遺伝子多型解析に関わる事項

14.8.1. 遺伝子多型解析結果の開示

本研究で、個々の患者の遺伝子解析結果は、患者本人から開示の請求がなければ開示しない。ただし、遺伝子解析結果が生命に重大な影響を与えることが判明し、かつそれに対する有効な対処方法がある場合は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、遺伝子解析研究倫理審査委員会の意見に基づき、患者に情報の開示への同意に関する照会をする場合がある。血縁者への開示は、患者本人の同意がない場合は原則として行わない。ただし、患者の遺伝情報が、血縁者の生命に重大な影響を与える可能性が高く、かつ、有効な対処方法がある場合には、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、遺伝子解析研究倫理審査委員会の意見に基づき、可能な限り患者本人の同意を得るよう努力した上で、血縁者にその情報の開示への同意に関する照会をすることがある。

14.8.2. 遺伝カウンセリングの担当者とその役割

患者や家族などから求めが合った場合には、社会的または精神心理的諸問題の解消または緩和を目指して支援や援助をするための遺伝カウンセリングを、遺伝相談外来で対応する。

15. 研究結果の帰属と結果の公表

15.1. 結果の公表

試験終了後、その結果をまとめ、国内外の学会および英文誌に発表する。研究事務局が論文作成をおこない、学会発表については ASCO、ESMO、世界肺癌学会、日本臨床腫瘍学会、日本肺癌学会などから、登録症例の多い施設順に希望する公表を行う。

15.2. 最終総括報告

最終総括報告は英文誌に発表した論文をもってこれにかえるものとする。

15.3. データの提供

試験終了後、規制当局の指示・指導もしくは関係企業などの希望により、個人情報を除いた本試験データを有償または無償で提供することがある。

15.4. 知的財産権

本試験の実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、試験実行の結果作成したデータベースファイルなどは研究事務局に帰属する。

16. 試験計画の事前登録

本試験の実施にあたっては国立大学附属病院長会議が設置した公的なデータベースである大学病院医療情報ネットワーク (University Hospital Medical Information Network = UMIN) に事前に登録する

- 1) UMIN 試験 ID : UMIN000000XXXX
- 2) 受付番号 : XXXXXXXXXX
- 3) 試験名 : 高齢者 (75 歳以上) EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者に対するアファチニブの有効性と安全性の検討 (薬物動態および毒性と遺伝子多型の多施設共同研究)
- 4) 登録日 : 2015 年 XX 月 XX 日
- 5) 利用者名 : 水柿秀紀

17. 試験実施体制

17.1. 研究責任者

大泉 聡史

北海道大学大学院医学研究科 准教授

〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

TEL: 011-706-5911

FAX: 011-706-7899

E-mail: soizumi@med.hokudai.ac.jp

17.2. 共同研究者

濱田 哲暢

国立がん研究センター早期探索臨床研究センター

トランスレーショナルリサーチ分野 ユニット長

国立がん研究センター研究所

基盤的臨床開発コアセンター 臨床薬理部門 部門長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3547-5201 (4260)

FAX : 03-3545-3567

E-mail: akhamad@ncc.go.jp

17.3. 研究事務局 / プロトコール作成

水柿 秀紀

北海道大学病院内科 I 医員

〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

TEL: 011-706-5911

FAX: 011-706-7899

E-mail: mhide@med.hokudai.ac.jp

17.4. 効果・安全性評価委員

山本 昇

国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 病棟医長

東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: nbryamam@ncc.go.jp

岩佐 悟

国立がん研究センター中央病院 消化管内科 医員

東京都中央区築地5-1-1

TEL: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: siwasa@ncc.go.jp

17.5. 試験参加施設

附記1 参照

18. 参考文献

1. 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター：がん情報サービス. <http://ganjoho.jp/professional/index.html>
2. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, et al: First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. *J Thorac Oncol* 7:1417-22, 2012
3. Horiike M, Nishio K, Goto K: A PHASE II STUDY OF ERLOTINIB AS FIRST LINE TREATMENT IN JAPANESE ADVANCED NSCLC PATIENTS HARBORING EGFR MUTATIONS. *Ann Oncol* 23, 2012
4. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al: Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 31:3327-34, 2013
5. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, et al: Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *The Lancet Oncology* 16:141-151, 2015
6. 山本信之: EGFR 変異肺癌患者一次治療に対するアファチニブと化学療法を比較した第 3 相試験 (LUX-Lung3) . 第 53 回日本肺癌学会学術総会, 2012
7. 加藤晃史: LUX-Lung 3 の日本人サブグループ解析. 第 55 回日本肺癌学会学術総会, 2014
8. ジオトリフ錠 添付文書. 2014 年 9 月改訂 (第 2 版)
9. 医薬品医療機器総合機構、医薬食品局審査管理課: ジオトリフ錠 審議結果報告書. 平成 25 年 11 月 26 日
10. Kimchi-Sarfaty C, Marple AH, Shinar S, et al: Ethnicity-related polymorphisms and haplotypes in the human ABCB1 gene. *Pharmacogenomics* 8:29-39, 2007
11. Hamada A, Sasaki J, Saeki S, et al: Association of ABCB1 polymorphisms with erlotinib pharmacokinetics and toxicity in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Pharmacogenomics* 13:615-24, 2012
12. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, et al: Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer* 12:199-220, 1995
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228-47, 2009

**ALK 融合遺伝子陽性、PS 不良の進行再発非小細胞肺癌症例に対する
アレクチニブの第Ⅱ相試験**

岡本 勇 九州大学病院 ARO 次世代医療センター 准教授

研究要旨：ALK 融合遺伝子陽性、PS 不良の非小細胞肺癌に対するアレクチニブ (ALK 阻害剤) の有効性と安全性を評価するとともに、PK/PD 試験によって適正な投与量について評価する。

担当者（研究協力者）

岩間映二 九州大学 九州連携臨床腫瘍学講座
助教

A. 目的

平成 26 年に世界に先駆けて本邦にて承認されたアレクチニブは ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対して高い有効性と安全性を示すが、PS 不良例における臨床データは十分ではない。ALK 融合遺伝子陽性例は非小細胞肺癌患者の 3-5%と稀少ではあるが、PS 不良例におけるエビデンス構築の臨床的ニーズは極めて高い。そこで、日本国内 8 つの臨床試験グループが共同するインターグループスタディ（現在 65 施設参加）にて速やかに症例集積（17 例）を行う。既に、症例登録は開始され現在までに 4 症例が登録されている。アレクチニブは PS 不良例や臓器機能不良例に対するデータが無いため、PK/PD 解析を行うことで適正な投与量と安全性について評価する。

B. 研究方法

ALK 融合遺伝子陽性、PS 不良（PS:2-4）の症例に対してアレクチニブ 300mg、1 日 2 回の経口投与を行い、病勢増悪まで継続する。プライマリー

エンドポイントを奏効率とし、有害事象についての評価も行う。

アレクチニブの血中濃度が定常状態となる内服開始後 14 日目に採血を行い、速やかに遠心分離、血漿を-80℃に凍結保存、国立がん研究センターにて血中濃度の測定を行う。

<倫理面への配慮>

本試験は倫理審査委員会での承認を得たうえで 2014 年 9 月より開始している。PK/PD 解析に関しては、本試験の附随研究として行う。附随研究についての倫理審査委員会への申請等は現在準備中であり、次年度に申請する。

C. 結果

<本研究の立案にいたるまでの調査結果>

PS 不良（PS3, 4）の症例に対し、プラチナ併用化学療法をはじめとした細胞障害性抗がん剤の適応は無く、緩和治療が優先され、予後は数ヶ月と考えられている。一方、EGFR 阻害剤や ALK 阻害剤などの分子標的薬は細胞障害性抗がん剤とは異なり、PS 不良の症例に対しても有効に使用できる可能性がある。Inoueらは殺細胞性化学療法の適応の無い EGFR 遺伝子変異陽性の PS 不良例

を対象としてゲフィチニブ単剤の投与を行い、79%でPSが改善し、ORR 66%・OS 17.8 カ月・PFS 6.5 カ月と極めて良好な治療効果を報告している。一方、これまで行われたALK阻害剤（クリゾチニブ、アレクチニブ）に関する臨床試験は、PSが良好（PS;0-1）な集団が主体であり、PS不良の集団に特化してALK阻害剤の有効性と安全性を前向きに検討した臨床試験は存在せず、PK/PD解析を伴ったエビデンスの構築は急務である。

現在、本体研究である第Ⅱ相試験に関しては倫理審査委員会の承認を得たうえで実行中である。PK/PD解析に関しては、本試験の附随研究として、倫理審査委員会への申請を準備中である。

D. 考察

来年度は、PK/PD 解析について倫理審査委員会の承認を得、実際に解析を開始する。

E. 結論

本第Ⅱ相試験は日本全国の施設の協力によって開始され、現在までに 65 施設の参加申し込

みが得られている。症例集積は現在 4 例（予定登録症例 17 例）と進んでおり、今後は PK/PD 解析も併せて進めていく。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表等

論文発表等

該当なし

学会発表等

該当なし

報道発表等

該当なし

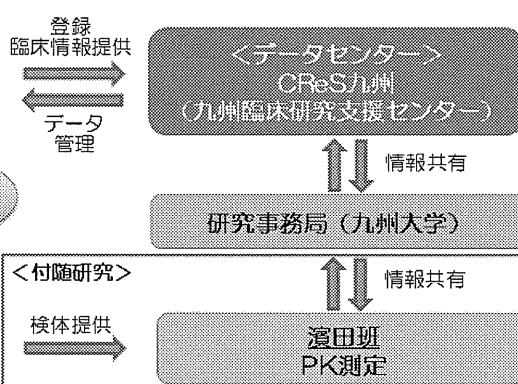
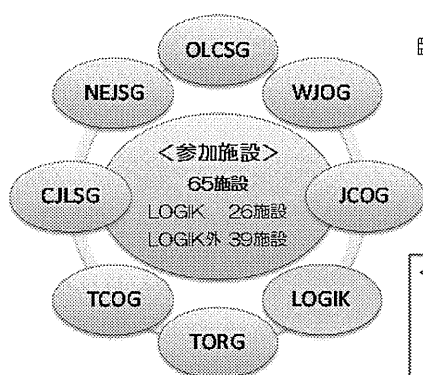
H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

ALK融合遺伝子陽性、PS不良の進行再発非小細胞肺癌に対するアレクチニブの第Ⅱ相試験 (LOGIK1401 / 日本国内8グループにおけるインターグループスタディ)

2014年9月 試験開始 (UMIN000015094)、現在登録受付中

- 目的** ALK融合遺伝子陽性、PS不良の進行再発非小細胞肺癌症例に対するアレクチニブの有効性と安全性を検討する
- 現状**
- 対象集団に対する従来の化学療法の適応は無い
 - ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対してアレクチニブは著効を示し、PSが不良であっても効果が期待できるが、安全性と有効性は示されていない



予定登録数：17例
(現在4例の登録)

研究事務局：
九州大学病院 呼吸器科
岩間 映二

研究代表者：
九州大学病院
ARO次世代医療センター
岡本 勇

- 期待される成果**
- 従来の化学療法の適応が無い症例に対して有効な治療選択の提供が出来る
 - PK測定を行うことで、アレクチニブの適正な投与量についての裏付けが得られる

ALK融合遺伝子陽性、PS不良の進行再発非小細胞肺癌に対するアレクチニブの第Ⅱ相試験

LOGIK1401

実施計画書

研究代表者：岡本 勇

九州大学病院 ARO 次世代医療センター

九州大学病院呼吸器科

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL : 092-642-5378

FAX : 092-642-5390

E-mail : okamotoi@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp

研究事務局：岩間 映二

九州大学九州連携臨床腫瘍学講座

九州大学病院呼吸器科

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL : 092-642-5378

FAX : 092-642-5390

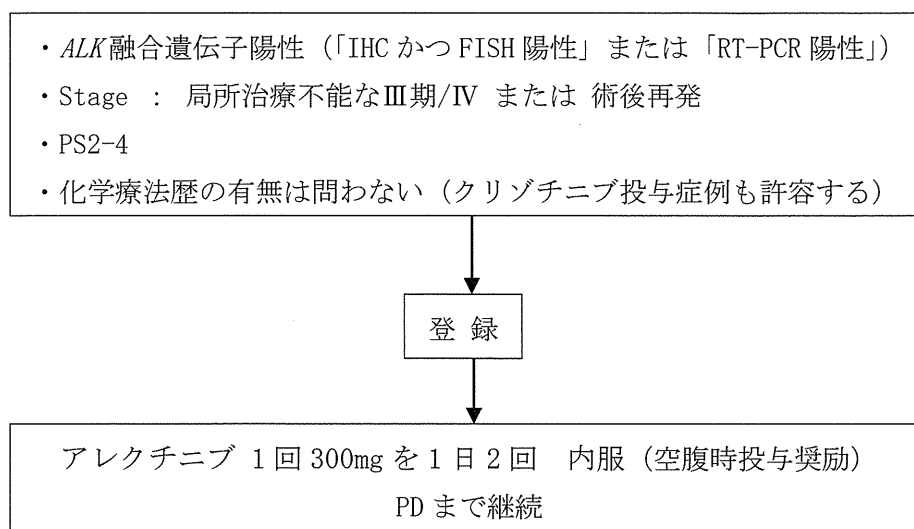
E-mail : iwama@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp

2014年9月2日 実施計画書

第1.0版

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

ALK 融合遺伝子陽性、PS 不良の進行再発非小細胞肺癌症例に対するアレクチニブの第Ⅱ相試験

- ・ Primary endpoint : 奏効率 (ORR)
- ・ Secondary endpoints : PS 改善率
 - 安全性
 - 無増悪生存期間 (PFS)
 - 全生存期間 (OS)

0.3. 対象

以下の適格基準を全て満たし、除外基準のいずれも該当しない患者を対象とする。

0.3.1. 適格基準

- 1) 組織診又は細胞診により非小細胞肺癌であることが確認されている患者
- 2) ALK 融合遺伝子陽性 (「IHC かつ FISH 陽性」または「RT-PCR 陽性」) が証明されている患者
(クリゾチニブにより奏効が得られたことが確認できている患者 (RECIST による最良総合効果で PR 以上) に関しては IHC, FISH, RT-PCR のいずれかが陽性であれば登録可とする)
- 3) クリゾチニブ以外の ALK 阻害剤の使用歴がない患者
- 4) 下記①②のいずれかを満たす患者。ただし化学療法歴の有無は問わない。クリゾチニブ投与症例も許容する
 - ①根治的放射線照射不能Ⅲ期、Ⅳ期の患者
 - ②術後再発患者
- 5) 全身化学療法が施行されている場合は抗癌剤の最終投与から 2 週間が経過している患者 (2 週間後の同一曜日より登録可能)
- 6) 細胞障害性抗がん剤を併用せず、分子標的薬剤 (クリゾチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アフェチニブ、ベバシズマブ) のみによる治療が施行されている場合は、同薬剤使用中に PD が確認されている患者 (この場合は最終投与翌日より登録可とする)
- 7) 経口内服が可能な患者
- 8) RECIST v. 1.1 の規定で測定可能病変を有する患者

- 9) 登録時年齢が 20 歳以上の患者
- 10) Performance status (PS) は ECOG の基準で 2~4 の患者
- 11) 登録前 14 日以内の最新の検査値が、以下のすべてを満たす患者（登録日の 2 週間前の同一曜日の検査は許容する。）
 - ①好中球数 $\geq 1000/\text{mm}^3$
 - ②ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ③血小板数 $\geq 5 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④AST, ALT \leq 施設基準値上限の 3 倍（肝転移による上昇と考えられる場合は 5 倍）
 - ⑤総ビリルビン \leq 施設基準値上限の 1.5 倍（肝転移による上昇と考えられる場合は 3 倍）
 - ⑥クレアチニン $\leq 2.0\text{mg/dL}$
 - ⑦SpO₂ $\geq 90\%$ （酸素療法の有無は問わない）（ただし陽圧換気を要する症例は除く）
- 12) 本試験の参加について被験者から文書による同意が得られた症例

0.3.2. 除外基準

- 1) 重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 2) 活動性の重複癌を有する患者（現在治療が行われていない重複癌で、肺癌が予後を規定すると判断した場合は登録可能とする）
- 3) 胸部 CT で明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する患者
- 4) 意識障害を伴う又は進行性の症状を有する脳転移患者（症状コントロールが得られているような脳転移患者は登録可とする。その際にステロイド等の抗浮腫薬の使用は可とする。抗癌薬の併用も可とするが相互作用の可能性があるため注意して用いること。）
- 5) Grade 3 以上の上大静脈症候群、心嚢液貯留、胸水、腹水のいずれかを有する患者。ただし胸膜癒着術を施行後に Grade 3 以上の胸水がみられない場合は登録可能とする（癒着剤の種類は問わない）。胸膜癒着術を行わなくても胸腔穿刺による排液や胸腔ドレナージを施行後に Grade 3 以上の胸水が認められず、アレクチニブによる効果により胸水貯留が抑制できると期待される場合は登録可能とする。
- 6) 重篤な感染症及びその他重篤な合併症（消化管出血、心疾患）を有する患者
- 7) 下痢（水様便）を持続的に有する患者
- 8) 腸管麻痺、腸閉塞を有する患者
- 9) 肺野を含む緩和的放射線治療中の患者 [照射終了後 1 週間経過した患者（同一曜日から登録可能）]
（骨病変等、肺野を含まない場合の緩和的放射線治療は併用可とする）
- 10) コントロール困難な糖尿病を有する患者
- 11) 臨床上問題となる精神疾患により本試験への登録が困難と判断された患者
- 12) 妊娠中、授乳中または妊娠の可能性のある女性、または避妊する意思のない患者
- 13) その他、担当医師などが本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者

0.4. 治療

アレクチニブ 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与する。（空腹時投与が望ましい）

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数 : 17例

登録期間 : 1例目の登録受付月から1.5年。

追跡期間 : 登録終了後1.5年。

研究期間 : 3年

0.6. 問い合わせ先

試験内容に関する連絡先、有害事象報告先

研究事務局 : 岩間 映二

九州大学九州連携臨床腫瘍学講座

九州大学病院呼吸器科

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-642-5378 FAX: 092-642-5390

E-mail: iwama@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp

登録先と登録に関する連絡先、受付時間、症例報告書 (CRF) 記入等

登録・データセンター :

一般社団法人九州臨床研究支援センター (CReS 九州)

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-631-2920 FAX: 092-631-2929

E-mail: info1@cres-kyushu.or.jp

受付時間 : 月～金 9時～17時 (祝祭日, 年末年始 12/29-1/3 を除く)

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	3
0.5. 予定登録数と研究期間	4
0.6. 問い合わせ先	4
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	7
2.1. 対象	7
2.2. 対象に対する標準治療	7
2.3. 治療計画設定の根拠	9
2.4. 試験デザイン	10
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	10
2.6. 本試験の意義	11
3. 本試験で用いる基準・定義	11
3.1. 病期分類基準	11
3.2. Performance Status (ECOG)	12
4. 患者選択基準	12
4.1. 適格基準	12
4.2. 除外基準	13
5. 登録・割付	14
5.1. 登録の手順	14
5.2. ランダム割付と割付調整因子	15
5.3. 多段階登録	15
6. 治療計画と治療変更基準	15
6.1. プロトコール治療	15
6.2. プロトコール治療完了・中止基準	15
6.3. プロトコール治療休薬基準、再開基準、投与量変更基準	16
6.4. 併用療法	16
6.5. 後治療	17
7. 予期される有害事象	17
7.1. 有害事象の評価	17
7.2. 予期される有害事象	17
8. 薬剤情報	18
8.1. アレクチニブ	18
9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	19
9.1. 登録前評価項目	19
9.2. 治療期間中の検査と評価	20
9.3. 治療終了後の検査と評価項目	21
9.4. スタディカレンダー	22

10.	データ収集	23
10.1.	症例報告書 (Case Report Form: CRF) の種類と提出期限	23
10.2.	CRF の送付方法	23
11.	有害事象の報告	23
11.1.	報告義務のある有害事象	24
11.2.	施設研究責任者への報告義務と報告手順	24
11.3.	研究代表者/研究事務局の責務	25
12.	効果判定とエンドポイントの定義	25
12.1.	効果判定	25
12.2.	解析対象集団の定義	28
12.3.	エンドポイントの定義	28
13.	統計的事項	29
13.1.	主たる解析と判断基準	29
13.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	29
13.3.	中間解析と試験の早期中止	30
13.4.	Secondary endpoints の解析	30
13.5.	最終解析	30
14.	倫理的事項	30
14.1.	患者の保護	30
14.2.	インフォームド・コンセント	30
14.3.	プライバシーの保護と患者識別	31
14.4.	プロトコルの遵守	31
14.5.	施設の倫理審査委員会または機関審査委員会 (IRB) の承認	31
14.6.	プロトコル内容の変更について	32
14.7.	利益相反について	32
14.8.	試料の保存	33
14.9.	試料及びデータの二次利用について	33
15.	モニタリングと監査	33
15.1.	モニタリング	33
15.2.	プロトコル逸脱・違反	34
15.3.	監査	34
16.	費用と補償	35
17.	研究組織	35
17.1.	研究代表者	35
17.2.	研究事務局	35
17.3.	登録・データセンター	35
17.4.	統計解析	35
17.5.	参加施設と施設代表者	35
17.6.	効果・安全性評価委員会 (順不同、敬称略)	36
18.	研究結果の発表	36
18.1.	試験計画の事前登録	36
18.2.	研究結果の発表	36
19.	参考文献	37

1. 目的

*ALK*融合遺伝子陽性、PS不良の進行再発非小細胞肺癌に対するアレクチニブの有効性と安全性を検討することを目的とする。

- ・Primary endpoint : 奏効率 (ORR)
- ・Secondary endpoints : PS改善率
安全性
無増悪生存期間 (PFS)
全生存期間 (OS)

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

*ALK*融合遺伝子陽性、PS不良の進行再発非小細胞肺癌症例

本邦における肺がんの死亡率は、1950年以降男女とも一貫して増加しており、2011年の年間肺がん死亡数は約70,000人であり、男女ともがん死亡の第1位となっている。肺癌は非小細胞肺癌と小細胞肺癌の二つに大別され、前者が全肺癌のうち、80-85%を占める。非小細胞肺癌はその組織型により腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌等に分類される。このうち腺癌は最も多く、男性では肺癌全体の約40%、女性では約70%を占めている。非小細胞肺癌の3分の2は発見時すでに遠隔転移を有するもしくは根治的放射線照射不能の進行癌であり、化学療法を主体とした治療が行われているが予後不良の疾患である。

対象となる*ALK* (Anaplastic Lymphoma Kinase)融合遺伝子陽性は非小細胞肺癌の4-5%を占めると考えられ、我が国における新規*ALK*融合遺伝子陽性患者は年間3000人から4000人程度存在するものと思われる。患者背景としては50歳以下、腺癌、非喫煙から軽喫煙者に多い傾向がある。^{1,2} 本試験は*ALK*融合遺伝子陽性症例のうち、PS不良症例を対象とする。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. PS良好な*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対する治療

① プラチナ併用化学療法

プラチナ製剤を含む2剤併用療法が数レジメン用いられているが、各レジメンの有効性はほぼ同等であり、大きな差はない。最近、非小細胞肺癌患者に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法は、標準的なレジメンであるシスプラチン+ゲムシタビン併用療法と比較して、有効性は同等で、忍容性は優れているデータが示された。³ 同試験で肺腺癌患者に限定すると、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法群での全生存期間 (OS: overall survival) はシスプラチン+ゲムシタビン併用療法群に比して統計学的に有意な延長がみられた (12.6 カ月対10.9 カ月)。このレジメンは我が国において広く用いられており、進行肺腺癌に対する標準的治療の一つと考えられている。

② *ALK*阻害剤

プラチナ併用化学療法は進行肺腺癌 に対して有効な治療法であるが、生存期間中央値は約10-12ヶ月と治療成績は十分ではなく、肺癌に特異的な分子および生物学的特性に基づく新規標的療法が新たな治療法として開発されてきた。

2007年にSodaらによって*EML4-ALK*融合遺伝子が非常に強力な癌遺伝子であることが報告された。⁴*ALK* 遺伝子と*EML4* (Echinoderm Microtubule associated protein Like 4) 遺伝子は、同じ2番染色体短腕上に

反対向きに存在する。この両遺伝子を含む領域が微小な逆位を起こし、*EML4-ALK*融合遺伝子が形成される。*EML4-ALK*タンパク質は*EML4*のcoiled-coilドメインを介してホモ二量体を形成し、恒常的に活性化することで、下流にある多数のシグナル伝達因子を活性化し、細胞周期、増殖、生存を促進する。また、*EML4*側の切断点、融合点によって*EML4-ALK*には複数のバリエーションが同定されており、稀ではあるが、*EML4*ではなく*KIF5B*や*TFG*と*ALK*との融合遺伝子も報告されている。^{5, 6}

これらの*ALK*融合遺伝子を標的とした*ALK*阻害薬が開発され、*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対して著明な効果を示すことが示されている。

1) クリゾチニブ

クリゾチニブは*ALK*のチロシンキナーゼ活性を阻害するATP競合型のチロシンキナーゼ阻害剤である。本来は、HGF (Hepatocyte Growth Factor; 肝細胞増殖因子)の受容体であるc-METに対する阻害薬として開発されていたが、*ALK*に対して強力な阻害活性を持つことが見出され、以後、非小細胞肺癌に対する経口*ALK*阻害剤として開発されてきた。

クリゾチニブの効果を検討した臨床試験がいくつか行われ、いずれの試験においても奏効率が約60%と著明な抗腫瘍効果を有することが報告されている。⁷⁻⁹ 既治療（1レジメン）の*ALK*融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象としたPROFILE1007試験ではPFSは7.7ヶ月、全体の奏効率は65.3%であり、化学療法群（PEM, DOC）と比較して有意に良好であった。⁹ また、未治療の*ALK*融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象としたPROFILE1014試験ではPFSは10.9ヶ月、全体の奏効率は74%であり、化学療法群（CDDP+PEM）と比較して有意に良好であったことが米国臨床腫瘍学会2014で報告された。これにより、*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する1次治療、2次治療においてクリゾチニブは標準治療の一つとして考えられている。

さらに、*ALK*融合遺伝子陽性でクリゾチニブが投与されなかった患者をヒストリカルコントロール群として、クリゾチニブ投与群と比較したところ、1年生存率が70% vs. 44%、2年生存率が55% vs. 12%であり、全生存のハザード比は0.36 (p=0.004) であることも報告されている。¹⁰ 本邦においては2012年に承認され、*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して日常臨床において使用されている。

2) アレクチニブ

アレクチニブは本邦において2014年7月に承認された新規*ALK*阻害剤である。アレクチニブはクリゾチニブと比較して*ALK*に対する選択性が高く、クリゾチニブで高頻度に出現する悪心、嘔吐、下痢、視覚障害などの副作用は稀であることが報告されている。本邦における第I-II相試験（AF-001JP）において*ALK*融合遺伝子陽性の既治療進行非小細胞肺癌46名にアレクチニブ600mg/日が投与され、奏効率は93.5%と非常に良好な成績であったことが報告されている。¹¹ また、米国においてもアレクチニブの安全性と効果が検討されており、第I相試験であるAF-002JGではアレクチニブの安全性が示されるとともに、*ALK*融合遺伝子陽性、クリゾチニブ耐性症例に対しても奏効率が54.5%であったことが報告されている。¹² クリゾチニブ耐性症例においてもその効果が期待されており、アレクチニブはFDAにBreakthrough therapyとして指定されている。

現在、米国において*ALK*融合遺伝子陽性、クリゾチニブ耐性症例に対する第II相試験（NCT01801111）が実施中である。本邦においては*ALK*融合遺伝子陽性症例に対するアレクチニブとクリゾチニブの第III相比較試験（JapicCTI-132316）が実施中である。

2.2.2. PS 不良の *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対する治療

PS 不良 (PS3, 4) の症例に対し、プラチナ併用化学療法をはじめとした細胞障害性抗がん剤の適応は無く、緩和治療が優先され、予後は数ヶ月と考えられている。一方、EGFR 阻害剤や ALK 阻害剤などの分子標的薬は細胞障害性抗がん剤とは異なり、PS 不良の症例に対しても有効に使用できる可能性がある。Inoue らは殺細胞性化学療法の適応の無い *EGFR* 遺伝子変異陽性の PS 不良例を対象としてゲフィチニブ単剤の投与を行い、79% で PS が改善し、ORR 66%・OS 17.8 カ月・PFS 6.5 カ月と極めて良好な治療効果を報告している。¹³ 本試験結果をもとに肺癌診療ガイドライン 2014 年版 (日本肺癌学会) では、EGFR 遺伝子変異陽性、PS3-4 の場合はゲフィチニブ単剤投与を考慮してもよい (グレード C1 ; 科学的根拠は十分ではないが、行うことを考慮してもよい) としている。

一方、これまで行われた ALK 阻害剤 (クリゾチニブ、アレクチニブ) に関する臨床試験は、PS が良好 (PS; 0-1) な集団が主体であり、PS 不良の集団に特化して ALK 阻害剤の有効性と安全性を前向きに検討した臨床試験は存在しない。このため、ALK 陽性、PS 不良症例に対する治療として肺癌診療ガイドライン 2014 年版 (日本肺癌学会) は、PS3-4 の場合は 1 次治療、2 次治療ともに化学療法は勧められないとしている。(グレード C2 ; 行うよう勧められるだけの科学的根拠が明確でない)

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 対象を PS 2~4 とした根拠

これまで行われた ALK 阻害剤に関する臨床試験は、PS が良好 (PS; 0-1) な集団が主体である。PS2 や 3 が若干含まれているものの、いずれも臓器機能が良好な集団である。本試験は従来の化学療法の適応とならないような症例を対象として計画を行ったものであり、肺癌診療ガイドライン (2014 年版) で化学療法が推奨されていない PS3, PS4 の症例に加え、臓器機能が不良な PS2 の症例も含めた集団を対象とした。

2.3.2. アレクチニブを選択した根拠

ALK 阻害剤であるアレクチニブとクリゾチニブを直接比較した臨床試験の結果は報告されていないが、これまでの臨床試験の結果から、アレクチニブはクリゾチニブと比較して効果が同等以上であることが予想されること、またアレクチニブはクリゾチニブと比較して毒性が軽度であることが予想されることから、PS 不良な症例を対象とする本臨床試験の薬剤としてアレクチニブを選択した。

2.3.3. 「IHC かつ FISH 陽性」または「RT-PCR 陽性」を *ALK* 融合遺伝子陽性症例とした根拠

これまで行われたクリゾチニブに関する臨床試験は全て FISH 陽性症例を対象としたものであり、その奏効率は概ね 60% と報告されている。一方、レトロスペクティブな解析ではあるが、FISH (Fluorescence in situ hybridization) だけでなく免疫染色 (IHC; Immunohistochemistry) や RT-PCR (Reverse-transcription-PCR) を組み合わせて評価した場合は、奏効率が 80% を超えることが報告されている。¹⁴ また、本邦で行われたアレクチニブの第 I-II 相試験 (AF-001JP) においては「FISH 陽性かつ IHC 陽性の症例」または「RT-PCR 陽性」の症例を *ALK* 融合遺伝子陽性として試験が行われ、奏効率は 93.5% と非常に良好であった。¹¹ 本結果と添付文書に基づき、「IHC かつ FISH 陽性」または「RT-PCR 陽性」を *ALK* 融合遺伝子陽性症例とした。

2.4. 試験デザイン

本試験は*ALK*融合遺伝子陽性、PS不良の進行再発非小細胞肺癌に対するアレクチニブの安全性と有効性を検討する単腕 1 段階第 II 相試験である。

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験の対象であるPS不良な症例においては、腫瘍縮小が症状改善効果をもたらすのに重要と考え、有効性の指標として奏効率（奏効割合）をprimary endpointとした。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本邦で行われたAF-001JP試験における*ALK* 融合遺伝子陽性（FISHかつIHC陽性 or RT-PCR陽性）、PS良好な症例に対するアレクチニブの奏効率は93.5%と報告されている。また、米国におけるアレクチニブの第I相試験であるAF-002JG試験では、*ALK* 融合遺伝子陽性（FISH陽性）、クリゾチニブ耐性後、PS良好な症例を対象として試験が行われ、奏効率が54.5%であったことが報告されている。ALK陽性、PS不良例を対象とした臨床試験データが未だ存在しないが、クリゾチニブ耐性の如何に関わらずアレクチニブによる奏効率は50%以上あることが期待できると判断し、本試験の計画を行った。PS不良例に対するアレクチニブの閾値奏効率を20%、期待奏効率を50%、片側 α エラーを5%で1標本スコア法により検定する事を想定し、 β エラーを20%未満とする。必要症例数を算出したところ13例であった。脱落例や登録後の不適格判明例も考慮し予定登録数を17例とした。

2.4.3. LOGIK 以外の施設との多施設共同試験

対象となる*ALK* 融合遺伝子陽性は非小細胞肺癌の4-5%を占めると考えられ、我が国における新規*ALK* 融合遺伝子陽性患者は年間3000人から4000人程度存在するものと思われる。本試験はLOGiKを中心として進めていくが、希少疾患であり、PS不良症例に限定するとさらに希少となるため、LOGiK以外の施設とも協力して試験を遂行していく。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

従来では化学療法の適応が無い症例に対し、アレクチニブを投与することにより抗腫瘍効果が得られる可能性がある。

2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験はPS不良症例に対して行われる試験であり、通常の臨床試験よりも有害事象が強く発生する危険性がある。化学療法に伴う薬物有害反応のリスクを最小化するために「4. 患者選択基準」、「6. 治療変更基準」などがグループ内で慎重に検討されている。また、LOGiKの臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務付けられており、有害事象が予期された範囲内かどうかを研究事務局がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には「11. 有害事象の報告」に従い、効果安全性評価委員会等において慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制がとられている。

また、本試験で対象とするPS不良症例は従来の化学療法の適応がないため、アレクチニブのALK選択的な阻害作用を考慮すると、本試験への参加の有無を問わず日常診療でアレクチニブが用いられる可能性は高いと考えられる。さらに、本試験で規定された検査などは通常の日常診療の範囲を超えるものではないため、特別な不利益は受けないと考えられる。

2.6. 本試験の意義

これまでに PS 不良の集団に特化して ALK 阻害剤の有効性と安全性を前向きに検討した臨床試験は存在しない。しかしながら、*ALK* 融合遺伝子陽性症例に対して ALK 阻害剤は key drug であり、PS 不良症例に対する有効性と安全性を検証することは重要であると考えられる。

3. 本試験で用いる基準・定義

3.1. 病期分類基準

病期分類はUICCによるTNM分類第7版に従う。

T-原発腫瘍

- TX 原発腫瘍評価不能、または喀痰、気管支洗浄液中に悪性細胞が存在する
- T0 原発腫瘍を認めない
- Tis 上皮内癌
- T1 腫瘍の最大径が3.0cm以下(注1)かつ肺が臓側胸膜に覆われているかつ葉気管支より中枢への浸潤が気管支鏡上認めない
- ・ T1a 腫瘍の最大径が2.0cm以下
 - ・ T1b 腫瘍の最大径が2.0cmを越え、3cm以下
- T2 腫瘍の最大径が3.0cmを越え、7.0cm以下 あるいは
腫瘍の最大径が3.0cm以下で、以下のいずれかであるもの
- 1) 臓側胸膜に浸潤
 - 2) 主気管支に浸潤が及ぶが、気管分岐部より2cm以上離れている
 - 3) 肺門まで連続する無気肺あるいは閉塞性肺炎があるが、一側肺全体に及んでいない
- ・ T2a 腫瘍の最大径が3.0cmを越え、5.0cm以下 あるいは
腫瘍の最大径が3.0cm以下で、上記の1)・2)・3)いずれかを満たすもの
 - ・ T2b 腫瘍の最大径が5.0cmを越え、7.0cm以下
- T3 腫瘍の最大径が7.0cmをこえる あるいは
胸壁、横隔膜、横隔神経、縦隔胸膜、壁側心膜のいずれかに直接浸潤する あるいは
腫瘍が分岐部より2.0cm未満の主気管支に浸潤しているが、分岐部には及ばない あるいは
無気肺、閉塞性肺炎が片肺全体に及ぶ あるいは
原発巣と同一の肺葉の副腫瘍結節
- T4 大きさを問わず縦隔、心臓、大血管、気管、反回神経、食道、椎体、気管分岐部に浸潤 あるいは
原発巣と同側の異なる肺葉の副腫瘍結節

N-所属リンパ節

- NX 所属リンパ節転移の評価が不可能
- N0 所属リンパ節転移なし
- N1 同側気管支周囲および/または同側肺門リンパ節転移、同側肺内リンパ節転移
(腫瘍の直接浸潤を含む)
- N2 同側縦隔リンパ節転移および/または気管分岐部リンパ節転移
- N3 対側縦隔、対側肺門、同側・対側斜角筋前、同側・対側鎖骨上リンパ節転移

M-遠隔転移

MX 遠隔転移が判定できない

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移がある。ただし、(同側あるいは対側の)他肺葉に存在する腫瘍結節も含まれる

M1a 対側肺内の副腫瘍結節、胸膜結節、悪性胸水(同側・対側いずれも)、悪性心嚢水

M1b 他臓器への遠隔転移

病期分類

潜伏癌	TX	N0	M0
0期	Tis	N0	M0
I A期	T1a, b	N0	M0
I B期	T2a	N0	M0
II A期	T1a-T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
II B期	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
III A期	T1a-T3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0-N1	M0
III B期	T4	N2	M0
	T1a-T4	N3	M0
IV期	Tは関係なし	Nは関係なし	M1a or M1b

3.2. Performance Status (ECOG)

Scale	内容
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に厳しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない、自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

4. 患者選択基準

以下の適格基準を全て満たし、除外基準のいずれも該当しない患者を対象患者とする。

4.1. 適格基準

- 1) 組織診又は細胞診により非小細胞肺癌であることが確認されている患者
- 2) ALK融合遺伝子陽性(「IHCかつFISH陽性」または「RT-PCR陽性」)が証明されている患者