

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) アレクチニブの未治療 ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫 common type に対する第 II 相医師主導治験

(英語) A phase II study of alectinib for newly diagnosed ALK-positive anaplastic large cell lymphoma common type

研究開発実施期間: 令和3年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 森 鉄也

(英語) Tetsuya Mori

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 学校法人 聖マリアンナ医科大学・小児科学・教授

(英語) Professor, Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文: 2 ページ以上

英文: 1 ページ程度

ALK（未分化リンパ腫キナーゼ, anaplastic lymphoma kinase）陽性 ALCL（未分化大細胞型リンパ腫, anaplastic large cell lymphoma）は若年期に発症年齢のピークを示す非ホジキンリンパ腫であり、国内における年間新規発症数 100 例程度の稀な疾患である。初発未治療の ALK 陽性 ALCL に対する標準治療は多剤併用化学療法であり、約 70%の無イベント生存（event-free survival, EFS）率が報告されている。現在の標準治療の主な問題点として、(1) 約 30%に生じる再発、(2) 1-4%程度に及ぶ治療関連死亡を含む急性毒性、(3) 2次がん、心血管毒性などの晩期合併症のリスク、(4) 入院・通院などにより 6 か月程度の期間の休職・休学を要するなど生存の質（quality of life, QOL）の低下が挙げられる。ALK 阻害剤は ALK のチロシンキナーゼ活性を阻害し効果を発揮する分子標的治療薬である。再発・治療抵抗 ALK 陽性 ALCL に対する ALK 阻害剤の忍容性、安全性、高い奏効割合が報告されている。第 2 世代 ALK 阻害剤であるアレクチニブは、当研究班の研究者らによる医師主導治験の成果により、再発または難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL に対する適応追加の承認を 2020 年 2 月 21 日に取得した。

本研究開発の目標は、未治療の ALK 陽性 ALCL に対する ALK 阻害剤アレクチニブの開発であり、当研究課題の目的は、「アレクチニブの未治療 ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫に対する第 II 相医師主導治験」のプロトコルを作成である。

医師主導治験の目的は、未治療の ALK 陽性 ALCL の患者に対する ALK 阻害剤アレクチニブ単剤治療の有効性、および安全性の評価である。期待される効果が確認されれば、未治療の ALK 陽性 ALCL に対する新たな治療選択肢が開発される。

当研究班の研究者、および中外製薬株式会社の担当者などによる協議を重ね、プロトコル草案の作成を進め、2021 年 10 月 8 日に、医薬品医療機器総合機構（PMDA）による事前面談に対応するためのプロトコル骨子を完成した。

試験計画の概要は以下。

試験名	アレクチニブの未治療 ALK 陽性 ALCL に対する第 II 相医師主導治験
目的	未治療の ALK 陽性 ALCL 患者に対するアレクチニブの有効性、および安全性の評価
試験デザイン	無対照、非盲検、多施設共同試験
治験薬	治験成分記号：CH5424802 1 カプセル中にアレクチニブ塩酸塩を 150mg 含有
主な選択基準	同意取得時 6 歳以上、カプセル製剤を服用可能、組織学的に診断された ALK 陽性 ALCL、中央診断に組織を提出可能、測定可能あるいは評価可能病変を有するなど
主要評価項目	2 年無増悪生存（progression-free survival, PFS）率
目標症例数	32 例
予定研究期間	登録期間 3 年、観察期間 2 年

2021年11月9日にPMDAによるRS（レギュラトリーサイエンス）事前面談、2022年1月20日にPMDAによる医薬品事前面談に臨んだ。PMDAによるコメントの概要は以下であった（相談者による記載）。

「本薬は再発、および難治性のALK陽性ALCLに対する効能効果、用法・用量が承認されていることから、POC（proof of concept）はすでに取得していると考えられる。そのためRS相談の対象外であり、審査部が行う通常の治験相談、具体的には後期第II相開始前相談に申し込むこと。」

「治療体系が異なる小児と成人をまとめて評価すること、検証的試験により評価された治療（成人）がありながら探索的試験のみで有効性を示すこと、非対照試験においてPFSをエンドポイントとして用いることは重大な論点であり、開発計画の再検討を要すると思う。」

国内におけるALK陽性ALCLの発症数は年間100例（小児は20-25例）程度であり、小児患者のみを対象とする医師主導治験による比較試験、検証的試験は現実的でない（不可能と考えられる）。経口の分子標的治療薬であるアレクチニブの開発により、ALK陽性ALCL患者に対する従来の細胞障害性の抗がん剤併用治療の課題である、PFSの改善、治療関連死亡を含む毒性の軽減、QOLの改善を期待し、試験計画を作成したものの、医師主導治験による開発を断念せざるを得ない結果に至った。

Alectinib (Chugai Pharmaceutical Co.) is a second-generation ALK (anaplastic lymphoma kinase) inhibitor, given orally; its efficacy and safety have been initially reported in adult patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). We previously reported that alectinib showed favorable clinical activity and was well tolerated in patients with ALK-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL) who had progressed or relapsed on standard chemotherapy. At this time, we will plan an investigator-initiated phase 2 study to assess the activity of single agent alectinib in patients with newly diagnosed ALK-positive ALCL.

The objective of this project is to develop a protocol of “A phase II study of alectinib for newly diagnosed ALK-positive anaplastic large cell lymphoma”.

The outline of the trial draft is as follows.

Title	A phase II study of alectinib for newly diagnosed ALK-positive anaplastic large cell lymphoma.
Objectives	To assess the safety and efficacy of single agent alectinib in patients with newly diagnosed ALK-positive ALCL.
Study design	Phase II, multicenter, single arm study.
Investigational drug / Intervention	CH5424802 (alectinib) The investigational product is administered orally at 300 mg BID for 21 days, which is regarded as 1 cycle. In subjects weighing less than 35 kg, the investigational product is administered at 150 mg BID.
Key inclusion criteria	Patients aged 6 years or older and are able to take capsules with untreated histologically proven ALK-positive ALCL. Patients having measurable lesions defined by the Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. And so on.
Primary endpoint	2 year progression-free survival (PFS) rate
Number of patients	32
Duration of study	Inclusion period: 3 years, Follow-up period: 2 years

On 9th November 2021 and 20th January 2022, we had received the PMDA pre-consultation opinion for this trial draft. They said, to include adult patients into this trial, to evaluate efficacy only in this exploratory trial, and to use the PFS as an endpoint in this single arm trial were crucial issues. And they concluded this developmental project needs to be reexamined.

The number of children newly diagnosed as ALK-positive ALCL was 20 to 25 per year. We think it is not realistic to evaluate the efficacy of alectinib by randomized trial, thus we had abandoned this an investigator-initiated trial.