

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 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
2. 研究開発代表者：後藤 功一（国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 呼吸器内科）
3. 研究開発の成果

【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法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・研究成果】平成 26 年度までに、「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、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承認を得て、同月に厚生労働省へ治験計画届を提出した。平成 27 年 4 月から各治験参加施設の医師主導治験開始に向けた体制整備が開始され、6 月に全ての参加施設（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）において医師主導治験の倫理審査が完了し、ノバルティス社からの治験薬と治験薬概要書の入手も完了した。7 月 3 日に本治験のキックオフミーティングを開催し、医師主導治験の内容の再確認と、治験薬の取扱い、EDC トレーニング、各施設での試験運用方法について情報を共有した後、7 月 27 日から登録センターをオープンして症例登録を開始した。本研究の対象となる希少頻度の局所進行 II/III 期 ALK 陽性肺癌のスクリーニングは、治験参加施設および LC-SCRUM-Japan を活用して全国の施設で実施した。今年度は治験参加 5 施設で II/III 期肺癌 40 例の ALK スクリーニングを行い、5 例（13%）の II/III 期 ALK 陽性肺癌が同定された。また、LC-SCRUM-Japan には全国から 1050 例が登録され、そのうち II/III 期肺癌は 35 例であった。LC-SCRUM-Japan で 35 例の ALK スクリーニングを行った結果、2 例（6%）の II/III 期 ALK 陽性肺癌が同定された。平成 28 年 2 月 2 日に北海道大学より第 1 例目が登録され、FPI（First patient in）を達成した。現在、治験薬による治療が順調に進んでおり、5 月に導入療法後の手術が予定されている。また、国立がん研究センター東病院において、III 期 ALK 陽性肺癌 2 例で本治験参加の同意を取得したが、登録前のスクリーニング検査で不適格（遠隔転移あり：1 例、血清リパーゼ基準値外：1 例）となり、登録には至らなかった。治験調整委員会では、医師主導治験を適正に遂行するため、治験調整委員会業務と安全性情報のハンドリングを行い、研究の品質管理、品質向上に努めた。その結果、GCP 違反につながるような本治験の運営上の問題は発生しなかった。

【C. 考察】ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌は肺癌全体の約 5%であり、更にその中の局所進行例は 10-20%と希少頻度であるため、II/III 期を対象とした分子標的薬 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と考えられる。本研究の成功のためには、対象となる局所進行 ALK 陽性肺癌のスクリーニングが非常に重要であり、治験参加施設以外に全国から対象患者を広くスクリーニングする必要がある。そのため、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である LC-SCRUM-Japan（平成 28 年 3 月 21 日現在、47 都道府県 202 施設が参加）を活用して、引き続き全国の施設から対象患者をスクリーニングすることとしている。

【D. 結論】今年度より ALK 融合遺伝子陽性の局所進行非小細胞肺癌を対象に、医師主導治験として分子標的薬の ALK 阻害薬（LDK378）と手術の併用による集学的治療の臨床試験を世界で初めて開始した。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て、さらに対象患者のスクリーニングを行い、医師主導治験への登録を進める予定である。