

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL に対するアレクチニブ塩酸塩の開発
2. 研究開発代表者： 永井宏和（国立病院機構名古屋医療センター）
3. 研究開発の成果

ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)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、極めて稀な悪性腫瘍である。一般的に化学療法に対する感受性は高いが、再発・難治例に対しての治療法は未確立であり、化学療法抵抗難治症例の予後は極めて不良である。

ALK 阻害剤は ALK 陽性 ALCL に極めて効果が高いことが、第 1 世代の ALK 阻害剤であるクリゾチニブの臨床試験で示唆されている。肺がんでは第 2 世代の ALK 阻害剤であるアレクチニブ塩酸塩はクリゾチニブと比べて効果が高いことが示唆されており、再発・難治性 ALK 陽性 ALCL においてもアレクチニブ塩酸塩が有望な薬剤であることが期待される。しかし、クリゾチニブは ALK 陽性 ALCL に対する開発は行われたものの、上市に至っておらず、他の ALK 阻害剤も当疾患での開発はない。本研究ではアレクチニブ塩酸塩の再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL を対象とした医師主導第 II 相試験（UMIN000016991）を実施する。治験実施は、聖マリアンナ医科大学、九州がんセンター、名古屋医療センターの 3 施設である。世界に先駆けて、本邦で、再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL に対するアレクチニブ塩酸塩の製造販売承認事項一部変更承認を取得することを目的とする。小児と若年成人に好発する疾患であり、小児、成人の同時開発を行う。

平成 27 年度開発研究の進捗状況

患者登録：当医師主導治験は平成 27 年 4 月に登録開始となった。2 年間で 10 症例を予定とするが、今年度 3 例の登録であった。平成 28 年度に 7 例の登録を完了する予定である。

試験の安全性管理：有害事象情報の速やかな収集、管理、参加施設への周知等の対応が出来るシステムを整備し、運用している。平成 27 年度は研究開発に影響がある重大な問題の発生はなかった。

病理中央診断：当治験参加 3 症例の中央診断を行い、すべて ALK 陽性 ALCL の診断を得た。また、ALK 遺伝子変異について転座相手の同定を行った。

PET 中央判定：当治験の効果判定は PET 診断による。各試験実施施設の PET 撮像機器の QA/QC を行い、診断の精度を均一化した。登録症例の効果判定を行った。

当研究開発の課題と展開

研究開発の進捗は概ね良好であるが、患者登録に若干の遅れがある。希少疾患であるため、広く全国から該当患者の登録が必要となる。関連臨床研究組織（日本小児がん研究グループ；JCCG、東京小児がん研究グループ；TCCSG）での本試験の周知、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)参加施設への情報提供、関連学会（日本血液学会総会、日本癌学会総会、日本小児学会総会、日本小児血液・がん学会総会）で試験紹介を行った。メディアに働きかけ取材を受けた。また、再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL に対するアレクチニブ塩酸塩開発の国際展開として、シンガポール、台湾、韓国などアジアを中心とした国際共同治験の検討を始めた。

4. その他

ALK陽性ALCLの体外診断薬開発：現在ALK陽性肺がんのALK検出体外診断薬は保険収載されているが、ALK陽性ALCLの体外診断薬は開発されていない。アレクチニブがALK陽性ALCLに適応拡大される場合に、ALK陽性ALCLにおける保険収載されているALK検出体外診断薬が必要となる。当体外診断薬は企業開発予定であり、当開発研究として協力することとした。