

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Development of combined modality therapy for ALK fusion-positive stage III non-small cell lung cancer

研究開発担当者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 科長 後藤功一
所属 役職 氏名： (英語) Koichi Goto, Chief, Department of Thoracic Oncology, National Cancer center Hospital East

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日

(1) 分担研究開発課題名：

(日本語) 臨床試験の研究事務局と施設代表者として臨床試験の実施
(英語) Clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 医長 葉清隆
所属 役職 氏名： (英語) Kiyotaka Yoh, Assistant Chief, Department of Thoracic Oncology, National Cancer center Hospital East

(2) 分担研究開発課題名：

(日本語) 遺伝子診断の管理、臨床試験の実施
(英語) Clinical trial and clinical genome sequencing

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター 先端医療開発センターゲノム TR 分野 医員 松本 慎吾
所属 役職 氏名： (英語) Shingo Matsumoto, Staff physician, Division of Translational Genomics, Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center

(3) 分担研究開発課題名 :

(日本語) 臨床試験の研究事務局

(英語) Clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 東京都立駒込病院 呼吸器内科 医員 善家 義貴

所属 役職 氏名 : (英語) Yoshitaka Zenke, Staff, Department of Thoracic Oncology and Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center Komagome Hospital

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 部門長 佐藤 暁洋

所属 役職 氏名 : (英語) Akihiro Sato, Chief, Research Management Division, Clinical Research Support Office, National Cancer Center Hospital East

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 科長 坪井 正博

所属 役職 氏名 : (英語) Masahiro Tsuboi, Director, Thoracic Surgery, National Cancer center Hospital East

(4) 分担研究開発課題名 :

(日本語) 施設代表者として臨床試験の実施

(英語) Clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学病院 内科I 講師 榊原 純

所属 役職 氏名 : (英語) Jun Sakakibara, Lecturer, Hokkaido University Hospital

研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 呼吸器内科 第二病棟部長 野上 尚之

所属 役職 氏名 : (英語) Naoyuki Nogami, Director of Second ward, (National Hospital Organization) Shikoku Cancer Center

研究開発分担者 (日本語) 地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター 腫瘍内科 部長 武田 晃司

所属 役職 氏名 : (英語) Koji Takeda, MD, Chief, Department of Medical Oncology, Osaka City General Hospital

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人九州大学 九州大学病院呼吸器科 診療准教授 岡本 勇

所属 役職 氏名 : (英語) Isamu Okamoto, Associate Professor, Research Institute for Diseases of the Chest Graduate School of Medical Sciences Kyushu University

研究開発分担者 (日本語) 東京都立駒込病院 呼吸器内科 医長 細見 幸生

所属 役職 氏名 : (英語) Yukio Hosomi, Chief, Department of Thoracic Oncology and Respiratory

(5) 分担研究開発課題名：

(日本語) 生物統計に関するコンサルテーションの実施、データ解析・結果報告に関わる業務の遂行

(英語) Statistical analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター 研究支援センター生物統計部 研究員／東病院
臨床研究支援部門 主任 野村 尚吾

所属 役職 氏名： (英語) Shogo Nomura, Researcher, Biostatistics Division, Center for Research
Administration and Support, National Cancer Center / Chief,
Biostatistics Section, Research Management Division, Clinical
Research Support Office, National Cancer Center Hospital East

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

【研究背景】局所進行非小細胞肺癌の標準治療は、化学療法と手術や放射線治療の併用による集学的治療である。しかし、非小細胞肺癌は化学療法の感受性が低く、5年生存率は約30～50%と予後不良で、治療成績の向上のためには、より有効性の高い治療を組み入れた集学的治療の開発が不可欠である。近年、進行非小細胞肺癌においては、EGFRやALKなどのドライバー遺伝子を標的とした分子標的治療で、従来の化学療法と比較して極めて高い治療効果が確認されている。本研究の目的はALK融合遺伝子陽性の局所進行非小細胞肺癌に対する新たな集学的治療を開発することであった。

【研究方法】ALK融合遺伝子陽性の局所進行Ⅱ/Ⅲ期非小細胞肺癌に対するALK阻害薬セリチニブの術前・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)を実施した。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、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。予定登録数は19例、登録期間2年半で、治験参加施設は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、東京都立駒込病院の6施設であった。本研究の対象となるⅡ/Ⅲ期ALK陽性肺癌が肺癌全体の約5%と希少頻度であるため、対象患者のスクリーニングは治験参加施設と全国規模の遺伝子スクリーニングネットワーク(LC-SCRUM-Japan)も利用して実施した。

【研究結果】平成26年度に医師主導治験実施体制の構築を行い、プロトコル・説明同意文書・SOPの作成、治験薬・治験薬概要書の入手、IRB審査を完了し、平成27年3月に治験計画届を提出した。平成27年度は7月から医師主導治験の症例登録を開始し、同時にLC-SCRUM-Japanを利用した対象患者のスクリーニングも開始した。平成28年2月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。平成28年度は5月に国立がん研究センター東病院より第2例目、9月に北海道大学より第3例目が登録された。その後は登録が進まず、平成28年度までの症例登録は計3例であった。これまでの治験治療の状況は、3例全例が術前の導入療法後の手術をうけたが、2例は

導入療法の悪心や下痢の有害事象のため 2 段階の治験薬の減量を必要とした。術前療法の効果は 3 例とも PR の腫瘍縮小を認め、3 例中 2 例で手術による完全切除が行われた。対象患者のスクリーニングは、治験参加施設で 133 例、LC-SCRUM-Japan で 105 例の計 238 例で実施し、10 例 (4%) の II/III 期 ALK 陽性肺癌が同定された。

【考察・結論】ALK 融合遺伝子陽性の局所進行非小細胞肺癌に対する分子標的薬を用いた集学的治療は、世界的にもまだ開発されていない。本研究では、平成 26 年度の最初の 1 年間で医師主導治験実施体制の構築を行い、平成 27 年度の 2 年目から予定通りに医師主導治験の症例登録を開始した。ここまでは順調であったが、本研究の対象となる希少な局所進行 ALK 陽性肺癌のスクリーニング・同定が思うように進まず、最終的に医師主導治験には約 2 年間で計 3 例のみしか登録できなかった。しかしながら、遺伝子解析に基づいた分子標的薬による個別化治療と手術の組み合わせによる集学的治療の開発は重要な研究テーマであり、引き続き医師主導治験を継続する予定である。

英文

Background: Combined modality therapy including chemotherapy, surgery or radiotherapy is the standard treatment for patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). However, NSCLC show a lesser response to chemotherapy, and the 5-year overall survival rate of patients with locally advanced NSCLC is 30-50%, and its prognosis are not satisfactory. It is essential to develop a combined modality therapy including more effective treatment for these patients. Recently, molecularly targeted therapies for NSCLC patients harboring EGFR mutations or ALK rearrangements have demonstrated dramatic responses compared with chemotherapy. The objective of this study was to develop a new combined modality therapy for patients with ALK fusion-positive locally advanced NSCLC. Methods: This study was a single-arm, multicenter, phase II study (investigator-initiated trial) aimed at evaluating the efficacy and safety of induction- and adjuvant-therapy with new ALK inhibitor, ceritinib followed by surgery in patients with ALK fusion-positive locally advanced (stage II/III) NSCLC. Primary endpoint was major pathological response rate, and secondary endpoints included adverse events, recurrence-free survival, overall survival, response rate, pathological complete response rate, proportion of patients undergoing surgery, proportion of patients undergoing complete resection. Expected sample size was 19, and the registration period was 2.5 years. Study centers included National Cancer Center Hospital East, Hokkaido University Hospital, Osaka City General Hospital, Shikoku Cancer Center, Kyushu University Hospital, and Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital. The screening for ALK fusion-positive locally advanced NSCLC was also linked to a nationwide genomic screening network, LC-SCRUM-Japan in addition to study centers. Results: In first year, we established investigator-initiated trial implementation system with study protocol, informed consent form, standard operating procedures, investigational new drug, investigator's brochure, and approval of institutional review board. The clinical trial notification was submitted on March, 2015. Study entry and screening started from July, 2015. First patient in was achieved by Hokkaido University Hospital in February, 2016. Second from National Cancer Center Hospital East (May, 2016) and third from Hokkaido University Hospital (September, 2016) were enrolled. However,

additional patients were not enrolled, and total of enrolled patients were 3. All 3 patients received ceritinib therapy followed by surgery. Two patients needed 2 dose reductions for adverse events of nausea or diarrhea. All 3 patients had partial responses to ceritinib, and 2 of 3 patients underwent complete resection. Totally, after screening 238 patients with stage II/III NSCLC including 133 in study centers and 105 in LC-SCRUM-Japan, we identified 10 ALK-positive patients (4%). Conclusions: The utility of a combined modality therapy including ALK inhibitor for patients with ALK fusion-positive locally advanced NSCLC is unclear over the world. At first, we succeeded in starting investigator-initiated trial. However, only a few patients with ALK fusion-positive stage II/III NSCLC could find despite of screening in LC-SCRUM-Japan in addition to study centers. The development of a new combined modality therapy for patients with ALK fusion-positive locally advanced NSCLC is important and therefore our study is ongoing.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 4件、国際誌 0件）

1. 後藤 功一：治験を進めるための Brain Storming 治験実施は Company-Funded Company-Lead Trial だけではない？ 企業との協力体制に基づいた新薬開発 アカデミアからの提案および要望. 臨床医薬 2016 ; 32 (3) : 153-157
2. 後藤 功一：LC-SCRUM-Japan による希少遺伝子異常陽性肺癌の遺伝子スクリーニングと治療開発. 医学のあゆみ がん標的分子と治療開発・現状と将来 2016 ; 258 (5) : 411-417
3. 後藤 功一：わが国の医師主導治験の実績をアジアにも広げたい. 日経メディカル Cancer Review 2016 ; (44) 6-9
4. 後藤 功一：LC-SCRUM-Japan における希少遺伝子異常陽性肺がんの遺伝子スクリーニングと治療開発—Development of a Nationwide Genomic Screening Network (LC-SCRUM-Japan) and Clinical Trial for Lung Cancer with Rare Driver Oncogenes. 臨床腫瘍プラクティス 2017 ; 13 (1) :54-66

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Development of nationwide genomic screening project (LC-SCRUM-Japan) contributing to the establishment of precision medicine in Japan. ポスター, Takuma Yokoyama, Shingo Matsumoto, Kiyotaka Yoh, Takashi Seto, Haruyasu Murakami, Eiji Iwama, Yuichiro Ohe, Masato Shingyoji, Kadoaki Ohashi, Koji Takeda, Yoshihiro Hattori, Shunichi Sugawara, Sho Saeki, Tomoya Fukui, Makoto Nishio, Masahiro Kodani, Takashi Kohno, Koji Tsuta, Katsuya Tsuchihara, Koichi Goto. 52nd ASCO. Chicago IL USA Jun.3-7. 2016 国外

2. Detectability of druggable gene fusions by amplicon-based next generation sequencing in nationwide lung cancer genomic screening project (LC-SCRUM-Japan). ポスター, S. Matsumoto, K. Yoh, M. Kodani, K. Ohashi, S. Saeki, N. Furuya, Y. Nishioka, Y. Ohe, T. Seto, R. Hayashi, Y. Kataoka, T. Fukui, T. Sakamoto, S. Ikemura, T. Kohno, K. Tsuta, K. Tsuchihara, K. Goto. ESMO 2016 Congress. Copenhagen Denmark 7-11 Oct. 2016. 国外
3. 遺伝子異常を有する希少肺癌の遺伝子スクリーニングネットワークの構築と個別化医療の確立への挑戦. 口頭, 後藤功一, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/8-10, 国内
4. SAKULA trial: A phase II study of neoadjuvant ALK inhibitor followed by surgery for ALK-positive locally advanced NSCLC. ポスター, 善家義貴, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/28-30, 国内
5. Detectability of druggable gene fusions by amplicon-based next generation sequencing in LC-SCRUM-Japan. 口頭, 阪本智宏, 松本慎吾, 池村辰之介, 井谷英敏, 新行内雅斗, 小嶋徹, 新海正晴, 河野隆志, 蔦幸治, 後藤功一, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/28-30, 国内
6. LC-SCRUM-Japan による希少肺癌の遺伝子スクリーニングと個別化医療の確立への挑戦. 口頭, 後藤功一, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (モーニングセミナー), 2016/7/28-30, 国内
7. Development of a Nationwide Genomic Screening Network and Clinical Trial for Lung Cancer with Rare Driver Oncogenes. 口頭, 後藤功一, 第 14 回日本臨床腫瘍学会, 2016/7/28-30, 国内
8. 希少肺癌の遺伝子スクリーニングネットワークの構築と個別化医療の確立への挑戦. 後藤功一, 口頭, 第 25 回日本がん転移学会学術集会・総会 2016/7/21-22, 国内
9. Precision medicine の確立を目指した全国規模の肺がん遺伝子スクリーニングプロジェクト. 口頭, 豊澤亮, 松本慎吾, 西野和美, 齋藤恵美子, 柳下薫寛, 野上尚之, 新海正晴, 岡本紀雄, 富井啓介, 後藤功一, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2016/7/28-30, 国内
10. 希少肺癌の遺伝子スクリーニングネットワークの構築と個別化医療の確立への挑戦. 口頭, 後藤功一, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6-8, 国内
11. 次世代シーケンス技術を用いた multiplex 遺伝子解析による肺癌融合遺伝子の検出精度. 口頭, 池村辰之介, 松本慎吾, 葉清隆, 津田岳志, 加藤晃史, 横山琢磨, 里内美弥子, 渡辺恭孝, 金丸良太, 金永学, 蔦幸治, 河野隆志, 後藤功一, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19-21, 国内
12. 全国規模の遺伝子スクリーニングネットワーク (LC-SCRUM-Japan) による肺癌 precision medicine 確立への貢献. 口頭, 藤原豊, 松本慎吾, 葉清隆, 岡田守人, 古屋直樹, 加藤晃史, 山田一彦, 細見幸生, 高柳昇, 津田岳志, 久山彰一, 後藤功一, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19-21, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 肺がんの薬物療法, 後藤功一, もっと知ってほしい肺癌のこと in Tokyo, 2016/11/27, 国内
2. 「くすり誕生に欠かせない、治験、臨床研究って？」パネルディスカッション, 後藤功一, AMED
主催 臨床研究フォーラム「くすりができるまで」, 2017/1/28, 国内

(4) 特許出願