

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) 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
(英語) Phase II study of alectinib hydrochloride for recurrent or refractory ALK-positive anaplastic large cell lymphoma

研究開発担当者 (日本語) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 部長 永井宏和
所属 役職 氏名： (英語) Hirokazu Nagai, Director, Clinical Research Center, Nagoya Medical Center, National Hospital Organization

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 医師主導治験の実施
開発課題名： (英語) Conducting the clinical study

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構名古屋医療センター 小児科 医長 前田尚子
所属 役職 氏名： (英語) Naoko Maeda, Chief physician, Department of Pediatrics, Nagoya Medical Center, National Hospital Organization

分担研究 (日本語) 医師主導治験の実施
開発課題名： (英語) Principle investigator at St. Marianna University Hospital

研究開発分担者 (日本語) 聖マリアンナ医科大学 小児科 准教授 森鉄也
所属 役職 氏名： (英語) Tetsuya Mori, Associate professor, Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine

分担研究 (日本語) 医師主導治験の実施
開発課題名 : (英語) Principle investigator at National Hospital Organization Kyushu
Cancer Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構九州がんセンター 小児科 医員 深野玲司
所属 役職 氏名 : (英語) Reiji Fukno, Staff physician, Department of Pediatrics, National
Hospital Organization Kyushu Cancer Center,

分担研究 (日本語) 病理中央診断、診断法の標準化
開発課題名 : (英語) Central pathological reviews, Standardization of pathological diagnosis

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人がん研究会がん研究所 病理学 プロジェクトリーダー
竹内賢吾
所属 役職 氏名 : (英語) Kengo Takeuchi, Project Leader, Pathology Project for Molecular
Targets of The Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer
Research

分担研究 (日本語) 効果判定、PET の QA/QC
開発課題名 : (英語) Response evaluation, standardization of PET/CT (QA and QC)

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科画像診断・核医学分野・教
授・立石宇貴秀
所属 役職 氏名 : (英語) Ukihide Tateishi , Professor, Department of Diagnostic Radiology,
Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and
Dental Sciences

分担研究 (日本語) 効果判定、PET の QA/QC
開発課題名 : (英語) Response evaluation, standardization of PET/CT (QA and QC)

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人がん研究会がん研究所 放射線医学 副部長 寺内隆司
所属 役職 氏名 : (英語) Takashi Terauchi, Department Vice Director, Nuclear Medicine
Department, The Cancer Institute Hospital of JFCR,

分担研究 (日本語) 生物統計
開発課題名 : (英語) Design and analysis of clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 臨床試験研究部生物統計研究室 室長 嘉田晃子

所属 役職 氏名 : (英語) Akiko Kada, Chief, Clinical Research Center, Department of Clinical Trials and Research, Laboratory of Biostatistics, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

分担研究 (日本語) データマネジメント業務、施設モニタリング、安全性情報管理

開発課題名 : (英語) Research on quality control and safety management

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 臨床試験研究部臨床疫学研究室 室長 齋藤明子

所属 役職 氏名 : (英語) Akiko Saito, Chief, Laboratory of Clinical, Epidemiological and Health Services Research, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

分担研究 (日本語) 規制対応、治験調整業務

開発課題名 : (英語) Response to regulations and coordinating clinical trials

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 薬剤師 浅田隆太

所属 役職 氏名 : (英語) Ryuta Asada, Pharmacist, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

II. 成果の概要（総括研究報告）

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。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示唆されている。第 2 世代の ALK 阻害剤であるアレクチニブ塩酸塩は ALK 陽性肺がんの高い奏功が示唆されており、再発・難治性 ALK 陽性 ALCL においても有望であることが期待される。本研究開発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 相試験を実施する。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、本試験の対象年齢を 6 歳以上と設定し小児、成人の同時開発を行う。

本研究は予定症例数 10 例の臨床第 II 相試験であるが、平成 28 年度に 7 例の患者登録があり、予定試験期間内に予定症例の登録が完了した。有害事象情報の速やかな収集、管理、参加施設への周知等を行った。本年度未知重篤有害事象が 1 件発生したため、PMDA に報告した。本試験は小児での安全性を検討するため 6 歳以上 15 歳未満の被験者において、3 例目の 1 サイクル投与が終了した段階で効果完全性評価委員会にて小児における初期安全性の評価を行った。小児症例の安全性に問題ないとの審査結果を得た。本試験では小児症例は計 4 名が治験治療を受けた。施設体制・文書や記録の管理及び得られたデータと原資料との照合などを行う施設モニタリングを実施した。研究開発に影響がある重大な問題の発生はなかった。

当治験参加 10 症例の中央診断を行い、すべて ALK 陽性 ALCL の診断を得た。効果判定では PET/CT を用いるが、判定に用いる PET/CT 画像の画質を一定の水準を担保している必要がある。参加予定の 3 施設の PET/CT 画像の quality assurance (QA) は「がん FDG-PET/CT 撮像ガイドライン」に準拠して完了した。また、本年度中において新たに QA 作業を追加する項目も発生しなかった。

初発例に対するアレクチニブ塩酸塩を用いた国際共同研究をシンガポール、台湾に提案し、現在協議を進めた。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。

本開発研究は、概ね予定通りのスケジュールで進行し、来年度中には最終データ解析が可能となった。

Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large-cell lymphoma (ALCL) is a lymphoma showing a peak age of onset at a young age and is an extremely rare malignant tumor. Although it is highly sensitive to chemotherapy, treatment for relapsed/refractory cases has not yet been established, and the prognosis of chemotherapy-refractory cases is very poor. It has been suggested that ALK inhibitors are highly effective for ALK-positive ALCL. A second-generation ALK inhibitor, alectinib hydrochloride, has been suggested to have a high response in ALK-positive lung cancer and is expected promising for recurrent/refractory ALK-positive ALCL too. In this research and development, we are conducting a Phase II trial on alectinib hydrochloride in treatment of recurrent and refractory ALK-positive ALCL. We aim to obtain approval of

alectinib hydrochloride for relapsed and refractory ALK-positive ALCL in Japan, which would be the first time it was approved for this purpose in the world. ALK-positive ALCL is a disease that shows a predilection to occur in children and young adults. The target patient age in this study is set at 6 years or older, and this development of alectinib hydrochloride will be carried out simultaneously for children and adults.

This is a clinical Phase II trial with a target number of cases of 10. Seven patients were registered in the fiscal year 2016, and patient enrollment was completed within the planned study period. We collected adverse event information, managed it, and publicized the information to the participating institutions, etc. Since one previously unknown serious adverse event occurred, it was reported to the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). In order to examine the safety of alectinib hydrochloride in children, the Efficacy and Safety Evaluation Committee performed an initial safety evaluation at the stage of completion of administration of 1 cycle to the 3rd patient of aged 6 to <15 years old. The results indicated no serious problem with the safety in child cases. A total of four children underwent treatment in this trial. Institutional monitoring was carried out by the review of documents and records. No serious problems had developed.

Central diagnosis was performed for the 10 patients participating in this trial, and all were diagnosed as ALK-positive ALCL. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is used to assess efficacy, but it is necessary to ensure a certain level of image quality for the PET/CT images that are assessed. The quality assurance (QA) for the PET/CT images at the three institutions in the study was conducted in accordance with "Cancer FDG-PET/CT Imaging Guidelines". Also, during this fiscal year there was no occurrence of items requiring additional, new QA work.

We have proposed an international collaborative study of the use of alectinib hydrochloride for new-onset cases of ALK-positive ALCL to Singapore and Taiwan, and discussions are currently in progress. In-vitro diagnostic drugs for ALK detection in ALK-positive lung cancer are currently covered by insurance, but in vitro diagnostic agents for ALK-positive ALCL have not been developed. If the indications for use of alectinib can be expanded to ALK-positive ALCL, an ALK detection test covered by insurance will be required for it. A company plans to develop this in-vitro diagnostic drug, and we decided to cooperate with them.

This developmental research is proceeding on schedule, and final data analysis will be possible within the next fiscal year.

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 1件、国際誌 0件)

1. 森 鉄也. 小児リンパ腫. 臨床血液. 2016, 57, 2285-2293.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. International symposium, Malignant lymphoma. Year in review: in Asia or Japan, 口頭, 永井宏和, 第 54 回日本癌治療学会, 2016/10/22, 国内
2. AYA 世代造血器腫瘍患者における治療による就労状況の変化, ポスター, 宮田泰彦, 永井宏和, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/29, 国内
3. Effect of a novel ALK inhibitor alectinib on growth inhibition of neuroblastoma cell lines harboring mutated ALK., ポスター, 萩原和美, 宮田泰彦, 永井宏和, 第 57 回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内
4. 小児リンパ腫の皮膚病変, 口頭, 森 鉄也, 第 40 回日本小児皮膚科学会学術大会, 2016/07/02, 国内.
5. 小児リンパ腫, 口頭, 森 鉄也, 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016/10/15, 国内.
6. 小児非ホジキンリンパ腫に対する治療, 口頭, 森 鉄也, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2016/12/17, 国内.
7. 臨床研究と規制: 臨床試験における品質保証及び品質管理について, 口頭, 齋藤 明子. 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/29, 国内.
8. 重篤な有害事象報告一覧作成のための共通プログラム開発, ポスター, 米島 麻三子, 鳥 居薫, 伊藤 典子, 西岡 絵美子, 坂口 ゆう子, 長崎 智代香, 渡邊 莉紗, 安藤 沙帆子, 永井 かおり, 三和 郁子, 佐藤 則子, 生越 由枝, 竹内 一美, 岡野 美江, 今井 優子, 高村 圭, 堀部 敬三, 齋藤 明子, 日本臨床試験学会第 8 回学術集会総会 2017/1/2, 国内.
9. 小児基準値をも考慮した臨床検査値の CTCAE 重症度自動計算アプリケーションの開発, ポスター, 齋藤 俊樹, 山本 松雄, 坂口 ゆう子, 齋藤 明子, 堀部 敬三, 日本臨床試験学会第 8 回学術集会総, 2017/1/27, 国内.
10. Molecular classification of PTCL, 口頭, 竹内賢吾, The 57th Spring Meeting of the Korean Society of Hematology, 2016/5/28, 国外
11. 遺伝子病理学研究開発の現状, 口頭, 竹内賢吾, 第 54 回日本癌治療学会学術集会, 2016/10/21, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当事項なし

(4) 特許出願

該当特許なし