

REVIEW ARTICLE

アレクチニブ (CH5424802/RO5424802) の ALK 融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌患者に対する第 I/II 相臨床試験の追跡データ (AF-001JP)

吉岡弘鎮¹・西尾誠人²・木浦勝行³・瀬戸貴司⁴・中川和彦⁵・
前門戸任⁶・井上 彰⁷・樋田豊明⁸・田中智宏⁹・田村友秀¹⁰

Phase I/II Study of Alectinib (CH5424802/RO5424802) in Patients with ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): Updated Results from the AF-001JP Trial

Hiroshige Yoshioka¹; Makoto Nishio²; Katsuyuki Kiura³; Takashi Seto⁴; Kazuhiko Nakagawa⁵;
Makoto Maemondo⁶; Akira Inoue⁷; Toyoaki Hida⁸; Tomohiro Tanaka⁹; Tomohide Tamura¹⁰

¹Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital, Japan; ²Thoracic Medical Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Japan; ³Allergy and Respiratory Medicine, Okayama University Hospital, Japan; ⁴Department of Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer Center, Japan; ⁵Department of Medical Oncology, Kinki University Faculty of Medicine, Japan; ⁶Department of Respiratory Medicine, Miyagi Cancer Center, Japan; ⁷Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Hospital, Japan; ⁸Department of Thoracic Oncology, Aichi Cancer Center, Japan; ⁹Clinical Research Planning Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Japan; ¹⁰Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Purpose.** We investigated the efficacy and safety of the long-term administration of a highly selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor with a novel scaffold, alectinib, in Japanese patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods.** ALK-rearranged NSCLC patients (Pts) naïve to ALK inhibitors were treated with alectinib at a dose of 300 mg b.i.d until on the onset of progressive disease. We herein report the efficacy and safety of this treatment according to an independent review at the one-year time point after enrollment of the last patient (as of April 18, 2013). **Results.** Among the 46 pts in assessed in the phase II portion of this study, the overall response rate was 93.5% (95% CI: 82.1-98.6). The one-year progression free rate was 83% (95% CI: 68-92), although the median progression free survival (PFS) had not been reached at the time of cut-off date. Among the 58 pts treated with alectinib at a dose of 300 mg b.i.d in the phase I and II portions of the AF-001JP study, 42 (72%) remained on the study regimen, with a median treatment duration of 15.8 months. Major treatment-related adverse events included dysgeusia, rashes and increased AST and blood bilirubin levels, mostly of grade 1-2. **Conclusions.** Alectinib demonstrates long-term efficacy and a favorable benefit-risk profile in ALK inhibitor-naïve patients with ALK-rearranged NSCLC.

(JLCC. 2014;54:892-897)

KEY WORDS — Alectinib, Non-small cell lung cancer (NSCLC), Anaplastic lymphoma kinase (ALK)

Reprints: Hiroshige Yoshioka, Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital, 1-1-1 Miwa, Kurashiki City, Okayama 710-8602, Japan (e-mail: hirotin@kchnet.or.jp).

¹公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科; ²公益財団法人がん研究会有明病院呼吸器内科; ³岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科; ⁴独立行政法人国立病院機構九州がんセンター呼吸器腫瘍科; ⁵近畿大学医学部附属病院腫瘍内科; ⁶地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター呼吸器内科; ⁷国立大学法人東北大学東北大学病院呼吸器内科; ⁸愛知県がんセンター中央病院呼吸器内科; ⁹中外製薬株式会社臨床企画推

進部; ¹⁰国立がん研究センター中央病院呼吸器内科。
別刷請求先: 吉岡弘鎮, 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科, 〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1 (e-mail: hirotin@kchnet.or.jp).

※第 54 回日本肺癌学会総会シンポジウム 2 「IV 期非小細胞癌に対する治療戦略」。

要旨——目的. 新規骨格を有する高選択性 ALK 阻害剤であるアレクチニブについて、ALK 融合遺伝子陽性の日本人非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者に対する長期投与の有効性及び安全性を検討する。**方法.** ALK 阻害剤未治療の ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対し、アレクチニブ (1 回 300 mg 1 日 2 回経口) を病勢増悪まで反復投与し、第 II 相部分の最終症例の登録より 1 年経過 (2013 年 4 月 18 日) 時点での有効性 (独立評価委員会評価) 及び安全性を評価した。**結果.** 第 II 相部分 (46 例) の奏効率は 93.5% (95% 信頼区間 (CI) : 82.1~98.6) であった。1 年無増悪生存割合は 83% (95% CI : 68~92) であり、

無増悪生存期間 (中央値) は推定不能 (未到達) であった。第 I 相部分でアレクチニブ (1 回 300 mg 1 日 2 回経口) が投与された 12 例を含む 58 例中 42 例 (72%) が投与継続中であった (投与期間中央値 : 15.8 カ月)。主な副作用は、味覚異常、皮疹、AST 増加、血中ビリルビン増加で、ほとんどが Grade 1~2 であった。**結論.** ALK 阻害剤未治療の ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して、アレクチニブの長期の有効性と良好な忍容性が確認された。**索引用語——**アレクチニブ、非小細胞肺癌 (NSCLC)、未分化リンパ腫キナーゼ (ALK)

はじめに

未分化リンパ腫キナーゼ (anaplastic lymphoma kinase : ALK) はインスリン受容体スーパーファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼである。ALK は、ある種のリンパ腫において遺伝子転座の結果生じる nucleophosmin (NPM)-ALK を構成するタンパクとして同定され、¹ その後も各癌腫にて融合遺伝子や活性型点変異が報告されている。² 非小細胞肺癌 (NSCLC) においては echinoderm microtubule-associated protein-like-4 (EML4)-ALK 融合遺伝子が、2007 年に日本の研究グループにより同定され、³ 肺癌治療の新たな標的として注目されている。

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する治療薬として、クリゾチニブがアメリカ、EU、日本など各国で承認されている。有効性については投与初期に奏効は認められるが、耐性となることが知られており、その理由の一つに ALK 融合遺伝子の二次変異が挙げられる。また安全性については概ね Grade 1~2 であるが、消化器障害や視覚障害が高頻度で認められており、さらなる薬剤の開発が望まれている。

アレクチニブ (CH5424802/RO5424802) は新規に創製されたベンゾ [b] カルバゾール骨格を有する選択的経口 ALK 阻害剤であり、*in vitro* の酵素阻害試験において ALK の選択的な阻害、及び *in vivo* において ALK の遺伝子転座を有する非小細胞肺癌に対して高い抗腫瘍活性を示した。クリゾチニブ耐性に関与する ALK 変異に対しても同様な阻害活性を示すことが確認されている。⁴ また ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者に対し高い有効性と初期の忍容性が確認されている。⁵

高選択性 ALK 阻害剤であるアレクチニブについて、ALK 融合遺伝子陽性の日本人非小細胞肺癌患者に対する長期投与時の有効性及び安全性を検討した。

方法

AF-001JP 試験は、ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者を対象に日本国内で実施中の多施設共同第 I/II 相試験 (JapicCTI-101264) であり、用量漸増パートの第 I 相部分には 24 例、第 I 相部分で決定した推奨用量 (300 mg 1 日 2 回) を用いてアレクチニブの有効性と安全性を確認する第 II 相部分には 46 例の患者が登録されている。第 II 相部分の最終症例の登録より 1 年経過した 2013 年 4 月 18 日カットオフ時点の臨床データに基づき、抗腫瘍効果 (独立評価委員会評価) については第 II 相部分に登録された 46 例を対象に評価した。また治療継続期間及び安全性については第 I 相部分で第 II 相部分の推奨用量である 300 mg を 1 日 2 回投与された 12 例を含む 58 例を対象に、探索的に評価した。

主な登録基準は、細胞学的または組織学的に確認された非小細胞肺癌であること、performance status (PS) (Eastern Cooperative Oncology Group : ECOG) 0~1、ALK 融合遺伝子陽性 (組織検体は IHC⁶ かつ FISH で陽性、細胞検体は RT-PCR⁷ で陽性)、前治療歴は第 I 相部分 : ALK 阻害剤未治療例、2 レジメン以上かつ標準化学療法で効果不十分であること、第 II 相部分 : ALK 阻害剤未治療例、1 レジメン以上、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 に基づく測定可能病変を有すること (第 II 相部分)、であった。脳転移は無症候性かつ治療を要さない場合は登録可とした。

アレクチニブは病勢の増悪まで反復投与を行った。腫瘍評価はサイクル 4 までは 1 サイクル毎、それ以降は 2 サイクル毎に行った (1 サイクル = 21 日)。

結果

患者背景

第 I 相部分でアレクチニブを 300 mg 1 日 2 回投与さ

Table 1. Patient Demographics and Baseline Characteristics

	300 mg b.i.d (N=58)	Phase II (N=46)
Age*	49.5 (26-75)	48.0 (26-75)
Gender		
Men	25 (43%)	22 (48%)
Women	33 (57%)	24 (52%)
ECOG performance status		
0	24 (41%)	20 (43%)
1	34 (59%)	26 (57%)
Smoking status		
Never	35 (60%)	27 (59%)
Present	1 (2%)	1 (2%)
Former	22 (38%)	18 (39%)
Histological findings		
Adenocarcinoma	58 (100%)	46 (100%)
ALK diagnosis		
IHC and FISH	49 (84%)	39 (85%)
RT-PCR	9 (16%)	7 (15%)
Number of previous chemotherapy regimens for metastatic disease		
1	22* (38%)	22* (48%)
2	18 (31%)	9 (20%)
≥3	18 (31%)	15 (33%)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IHC, immunohistochemistry; FISH, fluorescence *in situ* hybridization; RT-PCR, reverse transcription-polymerase chain reaction.

*One patient was enrolled in this study after experiencing relapse within six months after the completion of adjuvant therapy.

れた12例と、第II相部分に登録された46例を合わせた58例(300 mg 1日2回投与例)及び第II相部分の46例について、患者背景をTable 1に示す。300 mg 1日2回投与例及び第II相部分で各々、年齢(中央値)は49.5歳(26~75)、48.0歳(26~75)、性別は女性が33(57%)、24(52%)、ECOG PS 1は34(59%)、26(57%)、喫煙状況は喫煙なしが35(60%)、27(59%)、組織型は全例腺癌、ALK診断はIHCかつFISH陽性が49(84%)、39(85%)、前治療歴は3レジメン以上18(31%)、15(33%)であった。

有効性

第II相部分に登録された46例全例で30%以上の腫瘍縮小が認められた(Figure 1)。46例中著効(CR)が7例(15.2%)、部分奏効(PR)が36例(78.3%)、安定(SD)が1例に認められ、進行(PD)は1例も認められなかった。早期中止による評価不能(NE)が2例認められた。客観的奏効率は93.5%(95%信頼区間(CI):82.1~98.6)であった。また、奏効までの期間(中央値)は3.0週(範囲:2.6~30.9)であった(Table 2)。

無増悪生存期間のカプランマイヤー曲線をFigure 2に示す。1年無増悪生存割合は83%(95%CI:68~92)であり、無増悪生存期間(中央値)は推定不能(未到達)であった。

安全性

第I相部分の12例を含む58例の300 mg 1日2回投

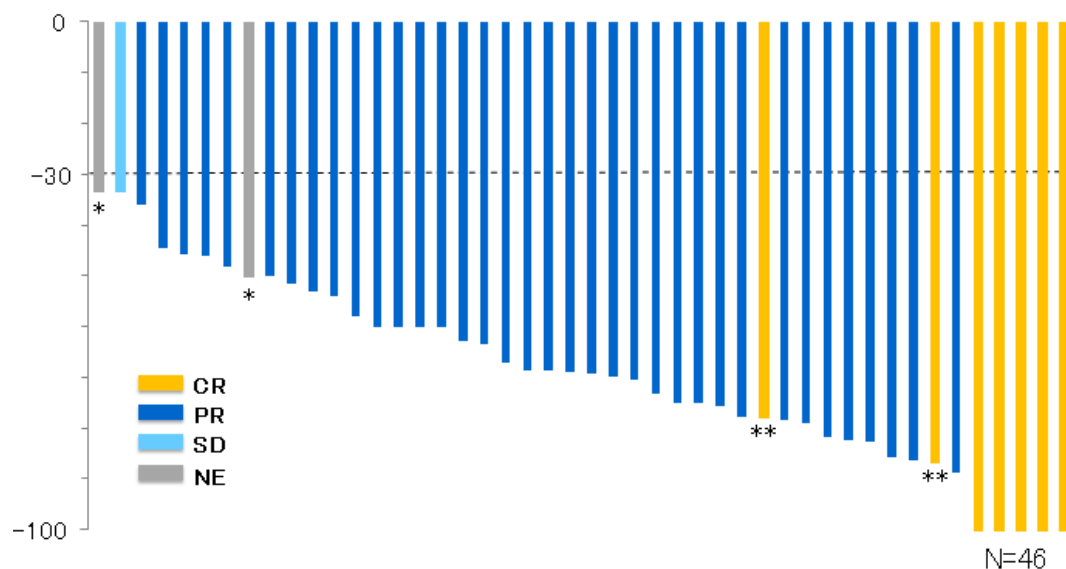


Figure 1. Waterfall plot of the best percentage change in the target lesions from baseline based on an Independent Review Facility assessment (N=46). *Indeterminate response due to early discontinuation for safety reasons. **Categorized as CR according to the definition of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) ver.1.1 criteria for patients with lymph nodes identified as target lesions that decreased to <10 mm. CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; NE, not evaluable.

与例におけるアレクチニブの投与期間を Figure 3 に示す。治療継続期間(中央値)は 15.8 カ月(範囲: 0.6~23.6)であり, 58 例中 42 例(72%)は病勢の進行なくアレクチ

ニブの投与が継続されていた。

1 回 300 mg 1 日 2 回投与例で 10% 以上認められた治療に関連した有害事象を Table 3 に示す。58 例中 56 例(97%)で治療に関連した有害事象が認められた。

発現頻度の高い事象は味覚異常 21 例(36%), 皮疹(斑状丘疹状皮疹を含む)20 例(34%), アスバラギン酸トランスフェラーゼ増加 19 (33%), 血中ビリルビン増 19 (33%), 血中クレアチニン増 17 (29%), 便秘 17 例(29%), アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 15 例 (26%), 好中球数減少 15 例 (26%), 血中クレ

Table 2. Objective Response Rate

N = 46	
CR	7 (15.2%)
PR	36 (78.3%)
SD	1
PD	0
NE	2
Responder	43
ORR [95% CI]	93.5% [82.1-98.6]

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluable; ORR, overall response rate.

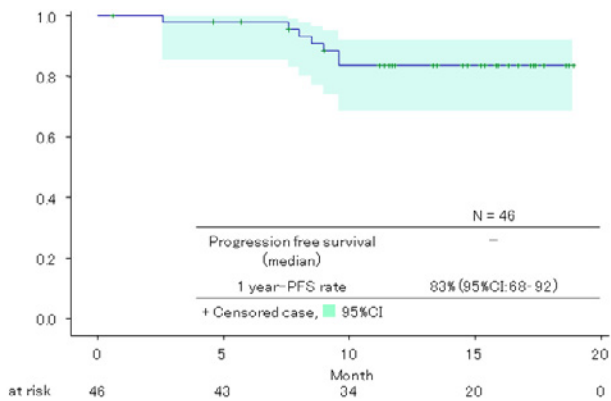


Figure 2. Kaplan-Meier plots of progression free survival.

Table 3. Treatment-related Adverse Events Reported in ≥10% of Patients (N = 58)

	All grades [n, (%)]	Grade 3/4 [n, (%)]
Total	56 (97%)	15 (26%)
Dysgeusia	21 (36%)	0
Rash	20 (34%)	1 (2%)
Increased AST	19 (33%)	0
Increased blood bilirubin	19 (33%)	2 (3%)
Increased blood creatinine	17 (29%)	0
Constipation	17 (29%)	0
Increased ALT	15 (26%)	2 (3%)
Decreased neutrophil counts	15 (26%)	4 (7%)
Increased blood CPK	12 (21%)	2 (3%)
Decreased white blood cell counts	12 (21%)	1 (2%)
Stomatitis	10 (17%)	0
Nausea	9 (16%)	0
Increased blood ALP	8 (14%)	0
Myalgia	8 (14%)	0
Fatigue	7 (12%)	0

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CPK, creatine phosphokinase; ALP, alkaline phosphatase.

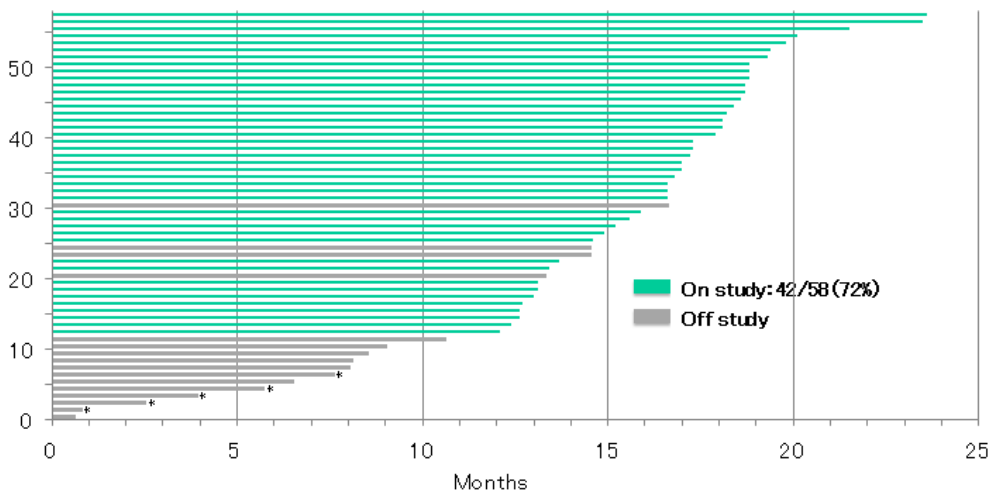


Figure 3. Treatment duration of alectinib (N = 58). *Early discontinuation for safety reasons.

Table 4. Visual Disorders and Digestive Symptoms

		Total, n (%)	Grade 1, n	Grade 2, n	Grade ≥ 3, n
Visual disorders	Vision blurred	1 (2%)	1	0	0
	Visual impairment	1 (2%)	1	0	0
	Vitreous hemorrhage	1 (2%)	1	0	0
Digestive symptoms	Nausea	9 (16%)	9	0	0
	Diarrhea	5 (9%)	4	1	0
	Vomiting	1 (2%)	1	0	0

アチニンホスホキナーゼ (CPK) 増加 12 例 (21%), 白血球数減少 12 例 (21%) であった。これらの事象の多くは Grade 1 もしくは 2 であった。

ALK 阻害剤として本邦で既に承認されているクリゾチニブで高頻度に認められる視覚障害及び消化器症状について発現頻度は低く、視覚障害については霧視、視力障害及び硝子体出血が各 1 例 (2%)、消化器症状については悪心が 9 例 (16%)、下痢が 5 例 (9%)、嘔吐が 1 例 (2%) に認められた。下痢の 1 例を除き、いずれの事象も Grade 1 であり症状は軽度であった (Table 4)。

Grade 3 以上の治療に関連した有害事象は 15 例 (26%) に認められた。投与中止に至った治療に関連した有害事象は 4 例 (硬化性胆管炎、間質性肺疾患、腫瘍出血、ALT 増加) に認められ、いずれも治療との因果関係は否定されなかった。うち 1 例で認められた間質性肺疾患 (Grade 1) はアレクチニブ投与開始 105 日後に認められて投与中止に至ったが、関連する臨床症状はなく、ステロイドなどの治療を要せず回復が認められた。

減量を要した有害事象は皮疹の 1 例であった。休薬を要した副作用は 26 例に認められ、好中球数減少 (7 例)、血中ビリルビン増加 (6 例)、血中クレアチニン増加・CPK 増加・ALT 増加 (各 2 例) などが発現した。多くの場合、アレクチニブ投与再開後、症状の増悪なく投与継続が可能であった。重篤な副作用は 4 例で報告され、各々好中球数減少、腫瘍出血、硬化性胆管炎、黄斑症であった。

結 論

AF-001JP 試験におけるアレクチニブの奏効率 (独立評価委員会評価) は 93.5% (95%CI : 82.1~98.6)、1 年無増悪生存割合 (独立評価委員会評価) は 83% (95%CI : 68~92) であり、高い有効性が示された。またアレクチニブ治療に関連する有害事象は概ね Grade 1 または 2 であり、視覚障害や消化器症状の発現頻度も低く症状は軽度であったことから、アレクチニブの良好な忍容性が示された。以上、ALK 阻害剤未治療の ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対するアレクチニブの長期の有効性と

良好な忍容性が確認された。アレクチニブは次世代の ALK 阻害剤として、ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対する有望な治療であると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：吉岡弘鎮 [講演料など] 中外製薬株式会社 [委受託研究 (治験等)] 中外製薬株式会社、西尾誠人 [講演料など] 中外製薬株式会社、ファイザー株式会社 [委受託研究 (治験等)] 中外製薬株式会社、ファイザー株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、木浦勝行 [講演料など] 中外製薬株式会社、ファイザー株式会社 [委受託研究 (治験等)] 中外製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、瀬戸貴司 [講演料など] 中外製薬株式会社 [委受託研究 (治験等)] 中外製薬株式会社、ファイザー株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、アステラス製薬株式会社、中川和彦 [講演料など] 中外製薬株式会社、ファイザー株式会社 [寄付金] 中外製薬株式会社、前門戸任 [講演料など] 中外製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社 [寄付金] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 [委受託研究 (治験等)] 中外製薬株式会社、井上 彰 [講演料など] 中外製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、日本イーライリリー株式会社、大鵬薬品工業株式会社、樋田豊明 [委受託研究 (治験等)] 中外製薬株式会社、ファイザー株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、田中智弘 [企業の職員・法人の代表] 中外製薬株式会社、田村友秀 [講演料など] 中外製薬株式会社 [委受託研究 (治験等)] 中外製薬株式会社、アッヴィ合同会社

REFERENCES

1. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263:1281-1284.
2. Webb TR, Slavish J, George RE, Look AT, Xue L, Jiang Q, et al. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9:331-356.
3. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448:561-566.

4. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami TA, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gate-keeper mutant. *Cancer Cell*. 2011;19:679-690.
5. Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:590-598.
6. Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:3143-3149.
7. Takeuchi K, Choi YL, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res*. 2008;14:6618-6624.