

ORIGINAL ARTICLE

# セリチニブの ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者におけるアレクチニブ治療後の有効性検討 —国内及び海外第 I 相試験—

豊川剛二<sup>1</sup>・村上晴泰<sup>2</sup>・徳茂広太<sup>3</sup>・  
波多野弁<sup>3</sup>・西尾誠人<sup>4</sup>

## The Efficacy of Ceritinib for ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer Previously Treated with Alectinib —an Analysis of Japanese and Global Phase I Studies—

Gouji Toyokawa<sup>1</sup>; Haruyasu Murakami<sup>2</sup>; Kota Tokushige<sup>3</sup>;  
Ben Hatano<sup>3</sup>; Makoto Nishio<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery and Science, Kyushu University, Japan; <sup>2</sup>Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, Japan; <sup>3</sup>Oncology Development and Medical Affairs Division, Novartis Pharma K.K., Japan; <sup>4</sup>Thoracic Center, the Cancer Institute Hospital of JFCR, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** We analyzed the efficacy of ceritinib in patients with ALK-rearrangement non-small cell lung cancer (ALK + NSCLC) who had a history of ALK inhibitor (ALKi) therapy including alectinib. **Methods.** The efficacy and safety of ceritinib in patients with ALK + NSCLC was analyzed in a Japanese phase I study. The efficacy of ceritinib was also analyzed in patients with a history of alectinib therapy in a Japanese phase I study and ASCEND-1. **Results.** In the Japanese phase I study, the rate of major serious adverse events was increased with ALT. The overall response rate (ORR) and disease control rate (DCR) in patients administered ceritinib 750 mg/day, the maximum tolerated and recommended dose, were 37.5% (3/8) and 75.0% (6/8), respectively. The ORR in patients who had a history of ALKi therapy was 52.9% (9/17, all patients showed a partial response [PR]), and the progression-free survival was longer than 4.2 months in these responders. An ALK secondary mutation (L1196M, I1171, I1171T) was reported in three of the nine patients who showed PR. In the Japanese phase I study and ASCEND-1, PR was confirmed in 41.7% (5/12) of patients who had a history of alectinib therapy. **Conclusion.** Ceritinib may be a new treatment option for ALK+NSCLC patients with a history of alectinib therapy.

(JJLC. 2017;57:175-183)

**KEY WORDS** — Ceritinib, ALK fusion gene, Non-small cell lung cancer, ALK secondary mutation, Patients previously treated with alectinib

Corresponding author: Ben Hatano.

Received January 16, 2017; accepted March 24, 2017.

**要旨** — **目的.** アレクチニブを含む ALK 阻害剤 (ALKi) 前治療歴のある ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌 (ALK + NSCLC) 患者の、セリチニブでの有効性検討。**研究計画.** 国内第 I 相試験で ALK + NSCLC 患者のセリチニブの安全性と有効性、及び国内第 I 相試験と海外第 I 相試験 (ASCEND-1) におけるアレクチニブ既治療例の

セリチニブの有効性を検討した。**結果.** 国内第 I 相試験でのセリチニブの主な重篤な有害事象は ALT 増加で、最大耐容量/推奨用量である 750 mg/日の奏効率は 37.5% (3/8 例)、病勢コントロール率は 75.0% (6/8 例) であった。全用量の ALKi 既治療例における奏効率は 52.9% (9/17 例、すべて PR) で、奏効例の PFS は 4.2 ヶ

<sup>1</sup>九州大学大学院消化器・総合外科；<sup>2</sup>静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科；<sup>3</sup>ノバルティスファーマ株式会社オンコロジー開発・メディカルアフェアーズ統括部；<sup>4</sup>がん研究会有明病院呼吸器

センター。

論文責任者：波多野弁。

受付日：2017 年 1 月 16 日、採択日：2017 年 3 月 24 日。

月以上であった。PRを確認した9例中3例でセリチニブ投与前のALK二次変異が特定された(L1196M, I1171, I1171T)。国内第I相試験とASCEND-1でアレクチニブ既治療例の41.7% (5/12例)がPRであった。結論。セリチニブはアレクチニブ前治療歴のあるALK+NSCLC患

者でも有効性を示し、新たな治療選択肢となる可能性がある。

**索引用語**——セリチニブ, ALK融合遺伝子, 非小細胞肺癌, ALK二次変異, アレクチニブ既治療例

## 緒言

未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) は受容体型チロシンキナーゼ (RTK) であり、その融合遺伝子は未分化大細胞型リンパ腫の原因遺伝子として発見され、<sup>1</sup> 同様の融合遺伝子が様々なヒト悪性腫瘍で見出されている。<sup>2</sup> 非小細胞肺癌 (NSCLC) においても染色体転座による微小管会合タンパク質4 (EML4)-ALK融合遺伝子をはじめとして<sup>3</sup>多種のALK融合遺伝子が発見されている。<sup>4</sup> 2~7%のNSCLC患者においてALK融合遺伝子がみとめられ、非喫煙若年性腺癌で罹患率が高い傾向があるとされている。<sup>4,5</sup>

クリゾチニブ (ザーコリ®; Pfizer) は経口投与可能なALK阻害剤 (ALKi) でALK融合遺伝子陽性 (ALK+) NSCLCに対する有効性が示された最初の分子標的薬剤である。<sup>5</sup> 化学療法前治療歴を有する進行性ALK+NSCLC患者を対象とした第III相試験において、クリゾチニブ群対標準化学療法群の奏効率 (ORR) は65%対20%、無増悪生存期間 (PFS) の中央値 (median PFS: mPFS) は7.7ヵ月対3.0ヵ月であった。クリゾチニブ群で発現頻度が30%以上の有害事象は視覚障害、下痢、悪心、嘔吐、便秘、アミノトランスフェラーゼ上昇などであった。<sup>6</sup> クリゾチニブ治療後の増悪の原因として、耐性獲得が報告されている。<sup>7,8</sup> また、クリゾチニブでは中枢神経系の再発が多くを占め、<sup>9,10</sup> クリゾチニブ投与後の脳転移が治療上の課題とされている。<sup>11-13</sup>

アレクチニブ (アレセンサ®; Chugai/Roche) は経口投与可能な第二世代のALKiである。ALK+NSCLC日本人患者を対象とした第I/II相試験において、300 mg/日の1日2回投与でALKi未治療患者に対して93.5%のORRが報告され、<sup>14</sup> 当該試験成績に基づき国内で承認を取得している。ALKi未治療のALK+NSCLC日本人患者を対象とした第III相試験 (J-ALEX) では、mPFSはアレクチニブ (300 mg/日, 1日2回投与) で未達 (95%信頼区間 [CI]: 20.3~not estimated)、クリゾチニブ (250 mg/日, 1日2回投与) で10.2ヵ月 (8.2~12.0) であった。<sup>15</sup> 米国での第I/II相試験ではアレクチニブはクリゾチニブ抵抗性のALK+NSCLC患者に投与され、全コホートで55%のORRが示された。<sup>16</sup>

セリチニブ (ジカディア®; Novartis Pharma) も強力なALK阻害活性と高い選択性を示す、経口投与可能な第二世代ALKiである。*in vitro* では、セリチニブはクリゾチニブの1/20の濃度でALK RTKを阻害することが報告されている。<sup>17,18</sup> ALK遺伝子変異陽性腫瘍患者を対象とした海外第I相試験 (ASCEND-1: NCT 01283516) では、セリチニブの最大耐容量 (MTD) は750 mg/日, 1日1回投与で、<sup>19</sup> 同用量でのALKi未治療ALK+NSCLC患者におけるmPFSは18.4ヵ月、ORRは72.3%であった。<sup>20</sup> 日本人ALK融合遺伝子変異陽性腫瘍患者を対象とした国内第I相試験 (NCT 01634763) においてもMTD/推奨用量 (RD) は750 mg/日, 1日1回投与とされ、頻度の高かった有害事象は消化器毒性 (悪心, 下痢, 嘔吐) であった。全患者のORRは55%で、ALKi前治療歴によらず抗腫瘍効果がみとめられた。<sup>21</sup>

本稿は、既報のセリチニブ国内第I相試験とASCEND-1からアレクチニブ前治療歴を有する患者を抽出し、セリチニブの有効性を探索的に検討した。また、国内第I相試験からALKi前治療歴を有する症例を抽出し、同じくセリチニブの有効性を探索的に検討した。

## 対象と方法

### 対象

ASCEND-1及び国内第I相試験の対象及び方法は既に公表されており、<sup>19,21</sup> 簡略に示す。18歳以上のALK融合遺伝子陽性の局所進行性または転移性の腫瘍を有し、標準治療無効または標準治療のない患者を対象とした。NSCLCではFISH検査で腫瘍細胞の15%以上にALK転座が検出された患者をALK変異陽性とした。Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) が0~2の患者を適格とした。

### 方法

ASCEND-1, 国内第I相試験ともにALK変異を有する患者を対象とした用量漸増・第I相試験で、安全性、有効性、薬物動態を評価した。両試験ともに用量漸増パートと拡大パートから構成され、用量漸増パートでMTD/RDを決定し、拡大パートでMTD/RD投与における有効性及び安全性を検討した。国内第I相試験の拡大パー

**Table 1.** Baseline Characteristics in ALK+NSCLC Patients (Japanese Phase I)

Demographic variable	Dose of ceritinib (mg) once daily				All patients N=21
	300 mg N=3	450 mg N=6	600 mg N=4	750 mg N=8	
Age, years					
Median (range)	51.0 (45-56)	37.0 (29-67)	39.0 (34-61)	43.0 (38-68)	43.0 (29-68)
<65, n (%)	3 (100)	5 (83.3)	4 (100)	7 (87.5)	19 (90.5)
≥65, n (%)	0	1 (16.7)	0	1 (12.5)	2 (9.5)
Sex, n (%)					
Male	0	1 (16.7)	2 (50.0)	7 (87.5)	10 (47.6)
Female	3 (100)	5 (83.3)	2 (50.0)	1 (12.5)	11 (52.4)
ECOG PS, n (%)					
0	2 (66.7)	2 (33.3)	1 (25.0)	5 (62.5)	10 (47.6)
1	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (75.0)	3 (37.5)	9 (42.9)
2	0	2 (33.3)	0	0	2 (9.5)
Baseline brain metastases, n (%)	1 (33.3)	4 (66.7)	3 (75.0)	0	8 (38.1)
Prior ALKi, n (%)					
ALKi naïve	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (25.0)	4 (19.0)
Crizotinib	1 (33.3)	5 (83.3)	3 (75.0)	2 (25.0)	11 (52.4)
Alectinib	1 (33.3)	0	2 (50.0)	4 (50.0)	7 (33.3)
ASP3026	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.8)
Median time since last dose of last prior ALKi to start of treatment, days (range)	80.0 (20-140)	73.0 (16-110)	16.0 (16-17)	15.5 (13-20)	16.0 (13-140)
Prior ALKi as last therapy, n (%)	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (100)	6 (75.0)	14 (66.7)

ALK, anaplastic lymphoma kinase; ALKi, ALK inhibitor; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC, non-small cell lung cancer; PS, performance status.

トでは、アレクチニブによる前治療後に進行がみとめられ、かつアレクチニブが登録前に受けた唯一の ALKi である NSCLC 患者を対象とした。抗腫瘍効果は ASCEND-1 では RECIST ver. 1.0, 国内第 I 相試験では RECIST ver. 1.1 に基づいて評価した。本稿に示す有効性 (最良総合効果 [BOR], ORR, 病勢コントロール率 [DCR], PFS) は、ASCEND-1 では盲検化された独立画像判定機関及び治験責任医師による効果判定、国内第 I 相試験では治験責任医師による効果判定に基づく成績を採用した。なお、ASCEND-1 で事後解析として実施した脳転移病変の評価は、2 名の独立した神経放射線科医が RECIST ver. 1.1 に基づき中央評価を行った。

両試験とも、ヘルシンキ宣言を遵守し、ICH-GCP に準拠して実施した。各施設の治験審査委員会の承認を取得し、全患者より書面同意を得た。

#### ALK 遺伝子の二次変異測定

国内第 I 相試験では、ALK 変異は Foundation Medicine による Foundation Medicine panel targeting 295 genes 解析結果を用いた。試験実施施設にて変異が測定され、既に公表されたデータを一部引用した。

#### 統計解析

国内第 I 相試験の有効性及び安全性の解析は、セリチニブを 1 回以上投与したすべての NSCLC 患者を対象と

した。拡大パートの患者から得られたデータは用量漸増パートで同一用量を投与した患者から得られたデータと併合した。記述統計量及び分割表を用いてデータを要約し、ORR と DCR の 95% CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。ALKi 前治療歴を有する NSCLC 患者の ALK 二次変異と有効性を一覧表に示した (Table 3)。さらに、国内第 I 相試験と ASCEND-1 のアレクチニブ前治療歴を有する NSCLC 患者の個別データを一覧表に示した (Table 5)。本稿では、国内第 I 相試験の試験終了時の最終データ及び ASCEND-1 の 2014 年 4 月 14 日時点のデータを使用した。

## 結 果

本項には国内第 I 相試験の最終結果を示し、ASCEND-1 からは一部の有効性の結果を示した。

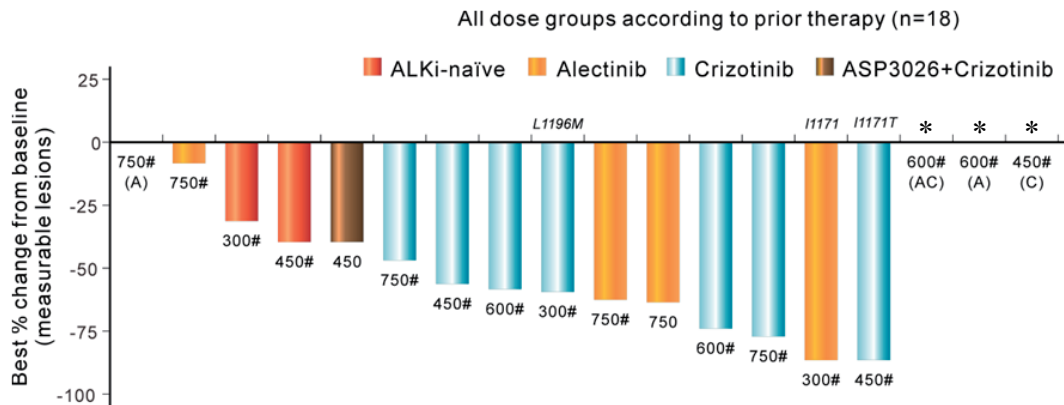
#### 患者背景とセリチニブ投与

国内第 I 相試験では、用量漸増パートに 18 例、拡大パートに 3 例、合計 21 例の ALK+NSCLC 患者がセリチニブ 300~750 mg/日、1 日 1 回の投与を受けた。Table 1 に用量別患者背景を示す。21 例のうち 17 例が ALKi による前治療歴を有し、内訳はクリゾチニブ 11 例、アレクチニブ 7 例、ASP3026 1 例であり、そのうち 2 例は ALKi 2 剤による前治療歴があった (アレクチニブとクリ

**Table 2.** Best Overall Response with Ceritinib in ALK+NSCLC Patients, as Per RECIST Version 1.1 (Japanese Phase I)

Best overall response, n (%)	Ceritinib 300 mg N=3	Ceritinib 450 mg N=6	Ceritinib 600 mg N=4	Ceritinib 750 mg N=8
CR	0	0	0	0
PR	3 (100)	3 (50.0)	2 (50.0)	3 (37.5)
SD	0	1 (16.7)	0	3 (37.5)
PD	0	1 (16.7)	2 (50.0)	0
Unknown	0	1 (16.7)	0	2 (25.0)
ORR (CR or PR)	3 (100)	3 (50.0)	2 (50.0)	3 (37.5)
Exact 95%CI	(29.2-100.0)	(11.8-88.2)	(6.8-93.2)	(8.5-75.5)
DCR (CR or PR or SD)	3 (100)	4 (66.7)	2 (50.0)	6 (75.0)
Exact 95%CI	(29.2-100.0)	(22.3-95.7)	(6.8-93.2)	(34.9-96.8)

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; ORR, overall response rate; DCR, disease control rate; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CI confidence interval.



**Figure 1.** The best percentage change from baseline with ceritinib, by dose group (Japanese phase I). The ceritinib treatment dose (mg) is shown for each patient. Only NSCLC patients with measurable disease at baseline and at least one valid post-baseline assessment were included. Best percentage change from baseline >0 (n=0); best percentage change from baseline <0 (n=14); best percentage change from baseline =0 (n=1). \*The percentage change in the target lesion was available but was contradicted by the overall lesion response =PD (contradicting assessment represents the only valid post-baseline assessment) (n=3). # Progression-free survival event. ALKi, ALK tyrosine kinase inhibitor; (A), Alectinib; (C), Crizotinib; (AC), Alectinib + Crizotinib.

ゾチニブ 1 例, ASP3026 とクリゾチニブ 1 例).

**有害事象**

発現頻度の高かった有害事象は, 悪心 (19/21 例, 90.5%), 下痢 (16/21 例, 76.2%), 嘔吐 (15/21 例, 71.4%) などの消化器毒性で, ほとんどがグレード 2 以下であった. 発現頻度の高かったグレード 3 以上の有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 (4/21 例, 19.0%), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加, 高尿酸血症, 腫瘍疼痛 (各 2/21 例, 9.5%) であった.

**抗腫瘍効果 (国内第 I 相試験)**

国内第 I 相試験の ALK+NSCLC 患者 21 例の BOR を Table 2 に示す. 750 mg 群の ORR, DCR は 37.5% (3/8 例, 95%CI : 8.5~75.5) 及び 75.0% (6/8 例, 95%CI : 34.9~96.8) であった.

ALK+NSCLC 患者 21 例のうち, ベースライン時に測定可能な病変を有し, ベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた患者 18 例における, ベースラインからの最大変化を Figure 1 に示す. ALKi 前治療の種類 (クリゾチニブ, アレクチニブ, ASP3026) また

**Table 3.** Outcomes in ALK+NSCLC Patients Previously Treated with ALKi (Japanese Phase I)

Patient No.	Ceritinib dose (mg)	Prior ALKi	ALK mutation	BOR	PFS (months)	Events
2001	300	CRZ	L1196M	PR	5.7	PD
2002	300	ALE	I1171	PR	5.6	PD
1001	450	CRZ	UNK	PD	1.5	PD
1002	450	ASP3026/CRZ	UNK	PR	5.6*	Discontinued w/o event
2004	450	CRZ	I1171T	PR	4.2	PD
2005	450	CRZ	UNK	SD	2.9	PD
3001	450	CRZ	UNK	UNK	0.1	Death <sup>†</sup>
1003	600	ALE	UNK	PD	1.5	PD
1004	600	CRZ	UNK	PR	9.8	PD
3003	600	CRZ	UNK	PR	11.4	PD
3004	600	ALE/CRZ	UNK	PD	1.7	PD
1006	750	CRZ	UNK	SD	2.9	PD
2008	750	CRZ	UNK	PR	24.2	PD
2011	750	ALE	UNK	PR	13.9*	Discontinued w/o event
2012	750	ALE	UNK	SD	7	PD
3008	750	ALE	UNK	PR	11.3	PD
3009	750	ALE	UNK	SD	3	PD

Biopsies were collected after or close to the end of the prior ALKi treatment. ALK mutation search; RT-PCR, direct sequence of PCR product.

\*flags-censored observations, <sup>†</sup>death from PD.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; ALKi, ALK tyrosine kinase inhibitor; BOR, best overall response; PFS, progression-free survival; ALE, Alectinib; CRZ, Crizotinib; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; UNK, unknown.

は前治療歴の有無にかかわらず、大部分 (14/18 例) の患者で腫瘍が縮小した。ベースライン時に脳に標的病変がある患者はいなかった。

#### 抗腫瘍効果 (ASCEND-1)

ASCEND-1 の ALKi 前治療歴を有する患者 163 例では、ORR は 56.4% (92/163 例, 95%CI : 48.5~64.2), mPFS は 6.93 ヶ月 (95%CI : 5.55~8.67) であった。また、レトロスペクティブな解析であるものの、ASCEND-1 では脳転移にもセリチニブの効果がみとめられた。ALKi 前治療歴を有する患者では、ベースライン時点で脳転移 (測定可能・測定不能な病変を含む) のあった 75 例中 49 例 (65%, 95%CI : 54~76) で病勢コントロールが得られ、脳転移病変の奏効期間は 6.9 ヶ月 (95%CI : 2.9~NE) であった。また、そのうち、ベースライン時点で測定可能な脳転移病変のあった 28 例中 17 例 (61%, 95%CI : 41~79) で病勢コントロールが得られ、脳転移病変の奏効期間は 11.1 ヶ月 (95%CI : 2.8~NE) であった。<sup>20</sup>

#### ALKi 前治療歴を有する患者の有効性 (国内第 I 相試験)

国内第 I 相試験での ALKi 前治療歴を有する NSCLC 患者の有効性を Table 3 に示す。ALKi による前治療別には、クリゾチニブのみによる治療歴のある 9 例中 5 例、アレクチニブのみによる治療歴のある 6 例中 3 例、クリゾチニブ及びその他の ALKi (アレクチニブまたは ASP3026) のいずれの治療歴もある 2 例中 1 例 (クリゾチニブ + ASP3026) で部分奏効 (PR) が得られた。なお、ALKi

前治療歴のない 4 例中 2 例で PR がみとめられた。セリチニブ投与前の ALK 二次変異が特定された患者は 3 例であった。検出された ALK 二次変異は、L1196M, I1171, I1171T が各 1 例ずつで、3 例ともセリチニブの BOR は PR であり、PFS は 4.2 ヶ月以上であった。

#### ALKi 前治療歴を有する患者の奏効率及びアレクチニブ前治療歴を有する患者の奏効率 (国内第 I 相試験及び ASCEND-1)

国内第 I 相試験及び ASCEND-1 試験における ALKi 前治療歴及びアレクチニブ前治療歴を有する患者の奏効率を Table 4 に示す。国内第 I 相試験 (300~750 mg/日の全用量) では ALKi 既治療例及びアレクチニブ既治療例は 17 例及び 7 例であり、奏効率はそれぞれ 52.9% 及び 42.9% であった。同様に、ASCEND-1 (750 mg/日) においては各前治療歴を有する症例は 163 例及び 5 例であり、奏効率はそれぞれ 56.4% 及び 40.0% であった。

#### アレクチニブ前治療歴を有する患者の有効性 (国内第 I 相試験及び ASCEND-1)

国内第 I 相試験でアレクチニブ前治療歴を有する患者 7 例 (1 例はクリゾチニブ治療歴もあり)、ASCEND-1 でアレクチニブ前治療歴を有する患者 5 例 (5 例全員にクリゾチニブ治療歴あり) の有効性を Table 5 に示す。国内第 I 相試験では 7 例中 3 例、ASCEND-1 では 5 例中 2 例でセリチニブ投与により PR が得られた (41.7%, 5/12 例)。国内第 I 相試験の患者 2002 はセリチニブ 300 mg/

**Table 4.** The Overall Response Rate in ALK+NSCLC Patients Previously Treated with Any ALKi Or Alectinib (Japanese Phase I and ASCEND-1)

	Overall response rate, n/N (%)	
	Japanese phase I Ceritinib 300-750 mg/day	ASCEND-1 Ceritinib 750 mg/day
Any ALKi-pretreated patients	9/17 (52.9)	92/163 (56.4)
Alectinib-pretreated patients*	3/7 (42.9)	2/5 (40.0)

N is the number of patients included in the calculation; n is the number of responders (CR or PR).

Responses were assessed by the investigator as per RECIST 1.1 (Japanese phase I) and RECIST 1.0 (ASCEND-1).

\*Patients previously treated with both alectinib and crizotinib were included (see Table 5).

ALKi, ALK tyrosine kinase inhibitor; CR, complete response; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

日、1日1回投与で、PRが4.2ヵ月持続した。Figure 2にセリチニブ投与前及び投与5ヵ月後の病変画像を示す。セリチニブの投与期間は6.1ヵ月であり、非標的病変(骨転移)の悪化及び胸水のため投与中止となった。本患者は、セリチニブ投与前の生検でI1171のALK二次変異がみとめられた。国内第I相試験の患者3008はセリチニブ750 mg/日、1日1回投与で、PRが9.5ヵ月持続した。Figure 2にセリチニブ投与前及び投与8週間後の病変画像を示す。セリチニブの投与期間は18.1ヵ月であり、病勢進行(PD)のため投与中止となった。ASCEND-1の患者Aはセリチニブ750 mg/日の1日1回投与で、PRが5.4ヵ月持続した。セリチニブの投与期間は8.8ヵ月であり、PDのため投与中止となった。

## 考 察

セリチニブは第二世代ALKiであり、日本人における有効性・安全性に関して、国内第I相試験の中間結果が報告されている。今回、拡大パートにアレクチニブ前治療歴を有する患者を追加し、最終結果を報告した。安全性は、既報と同様に消化器毒性の頻度が高かったが、ほとんどがグレード2以下であった。グレード3以上の主な有害事象は肝機能検査値異常(AST・ALT増加)、高尿酸血症、腫瘍疼痛で、休薬・減量により本剤の治療継続は可能と考えられた。有効性は、前治療のALKiの種類、及びALKi前治療歴の有無にかかわらず、セリチニブ投与によりPRがみとめられた。また、アレクチニブ前治療歴のあるALK+NSCLC患者においても有効性を示したことから、今後、セリチニブはアレクチニブ前治療歴を有するALK+NSCLC患者に対する新たな治療選択肢となる可能性が考えられた。また、レトロスペクティブな解析であるものの、ASCEND-1では脳転移に対してもセリチニブの効果がみとめられた。放射性標識したセリ

チニブをラットに経口投与した試験では、血中から脳へのセリチニブの移行がみとめられており、<sup>22</sup> セリチニブは脳転移患者に対する有用な治療選択肢と考えられる。

ALKi治療はALK+NSCLCの標準治療とされているが、耐性獲得は解決すべき重要な課題である。耐性機序にはALKドミナントと非ドミナント機序があり、前者には、ALKチロシンキナーゼドメイン(TKD)の変異とALKコピー数の増加が知られている。<sup>23,24</sup> 直接的なALK変異以外の耐性機序としてはEGFR, KRAS, KIT, MET, IGF-1Rなどの癌関連遺伝子産物を介したALKをバイパスするシグナル経路の活性化が報告されている。<sup>24</sup> ALK変異による耐性機序として、ALK TKDの様々な変異(L1196M, C1156Y, G1269A, F1174L, I1151Tins, L1152R, S1206Y, I1171T, V1180L, D1230N, G1202R)がクリゾチニブ耐性変異とされている。このうち、G1202R, I1171N/S/T, V1180Lの3種はアレクチニブの耐性変異としても報告されている。<sup>24,25</sup> セリチニブに関しても、C1156Y, F1174C/V, I1151Tins, L1152R, G1202R, G1123Sが耐性変異とされている。

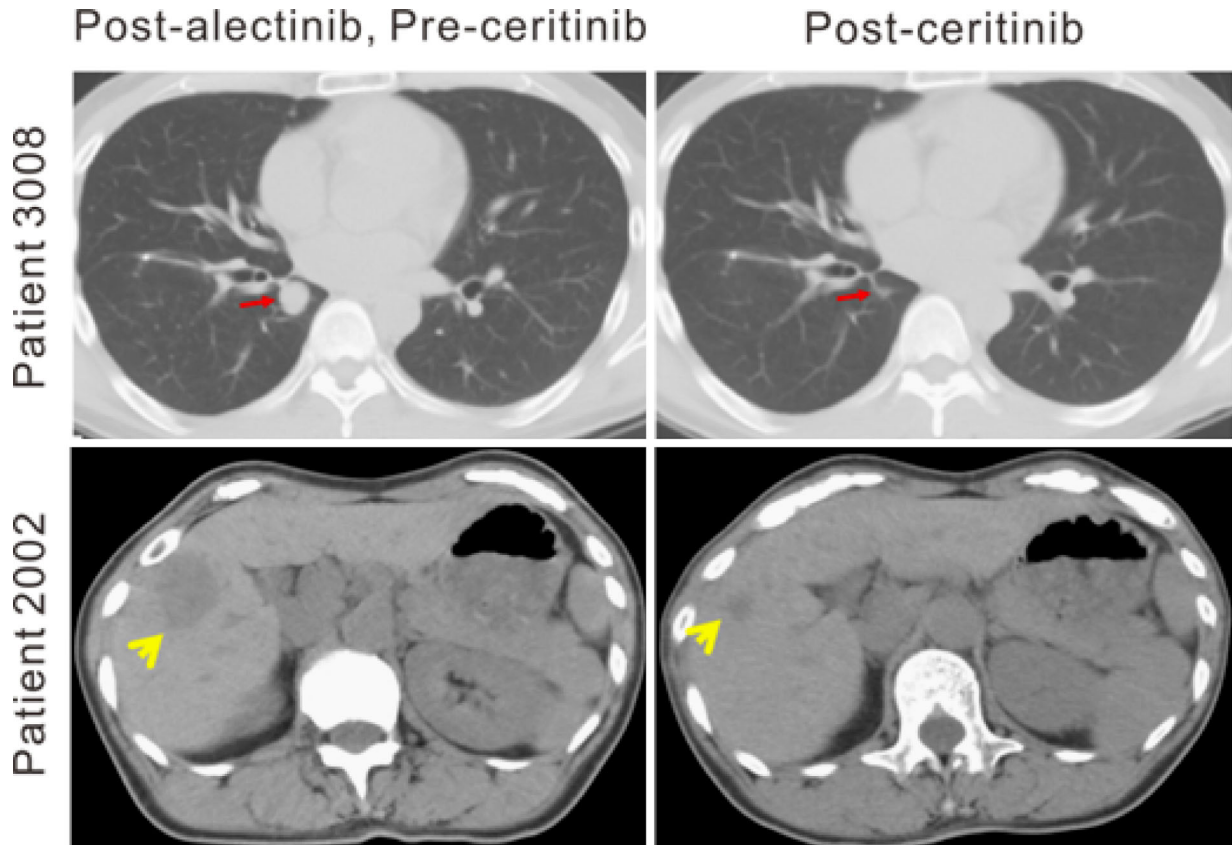
国内第I相試験の遺伝子変異解析の結果、3例のALK二次変異が確認された。L1196Mは代表的なクリゾチニブ耐性変異でアレクチニブやセリチニブのような第二世代ALKiには感受性を示すとされている。国内第I相試験のクリゾチニブ既治療例の1例においてセリチニブによりPRをみとめ、5.7ヵ月のPFSが得られた。また、I1171N/S/Tはクリゾチニブ、アレクチニブの耐性変異であるが、セリチニブには感受性を示すとされている。<sup>18,26-28</sup> 国内第I相試験のI1171変異例もアレクチニブのPD例であり、セリチニブに感受性を示した。既述の通り、現在、本邦の医療現場において使用可能なALKiにはそれぞれ克服可能な耐性変異があり、使用したALKiに耐性となった際、再生検を行って耐性機序を検

**Table 5.** Demographics, Disposition and Efficacy Results in Patients Previously Treated with Alectinib (Japanese Phase I and ASCEND-1)

Patient No.	2002	1003	3004	2011	2012	3008	3009	A	B	C	D	E
Age (years)/Sex/Race	51/F/AS	61/F/AS	34/M/AS	43/M/AS	43/M/AS	38/M/AS	39/M/AS	58/M/CA	58/M/CA	60/F/CA	53/M/CA	49/F/AS
Total line of prior therapy (n)	3	3	4	3	1	3	2	6	5	4	6	4
Prior ALKi (other than ALE)	None	None	CRZ	None	None	None	None	CRZ	CRZ	CRZ	CRZ	CRZ
ALE Duration of ALE treatment (months)	6.5	14.5	14.4	38.2	19.2	13.3	28.4	4.1	6.9	2.7	1.5	2.9
Best response to ALE	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	SD	SD	PR	PD	PR
Duration of response to ALE (months)	6	14	14	37	18	12	23	NA	NA	1	NA	3
Reason for ALE discontinuation	PD	PD	PD	PD	PD	PD	PD	PD	PD	PD	PD	PD
ALK mutation after or close to the end of prior ALE treatment	I1171	UNK	UNK	UNK	UNK	UNK	UNK	I1171T F1174V	UNK	UNK	UNK	UNK
Time from last dose of ALE (days)	19	15	54*	14	12	14	19	32	26	59	48	62
CER CER dose (mg)	300	600	600	750	750	750	750	750	750	750	750	750
Duration of CER treatment (months)	6.1	1.4	8.5	13.9	8.0	18.1	3.9	8.8	11.4	0.6	2.2	2.6
Relative dose intensity (%)	100.0	69.1	68.2	49.8	78.1	77.2	54.7	79.9	62.0	100.0	93.9	100.0
Best response to CER	PR	PD	PD	PR	SD	PR	SD	PR	PR	UNK	UNK	PD
Duration of response to CER (months)	4.2	NA	NA	12.4 <sup>†</sup>	NA	9.5	NA	5.4	9.9	NA	NA	NA
Reason for CER discontinuation	PD	PD	AE	Study terminated by sponsor	PD	PD	PD	PD	Withdraw consent	PD	Withdraw consent	PD

\*, 15 days after last dose of crizotinib; †, flags-censored observations; Patients No.; 2002, 1003, 3004, 2011, 2012, 3008 and 3009 are from Japan phase I, A-E are from ASCEND-1.

F, female; M, male; AS, Asian; CA, Caucasian; OT, other; ALKi, ALK tyrosine kinase inhibitor; ALE, Alectinib; CER, Ceritinib; CRZ, Crizotinib; PR, complete response; PD, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NA, not applicable; UNK, unknown.



**Figure 2.** Pre- and post ceritinib treatment scan images in two patients previously treated with alectinib (Japanese phase I). An ALK I1171 mutation was detected in patient 2002. The images in the patient were previously published.<sup>21</sup>

索することは、次治療として他の ALKi を検討する上で非常に有用な情報を得ることとなる。セリチニブの国内第 I 相試験からも、ALK 二次変異がみられ、それらに対するセリチニブの有効性が示唆された。今後、十分な症例数での検討結果が待たれるが、耐性が問題となる ALK+NSCLC 患者の ALKi 治療に、セリチニブは新たな治療選択肢になると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：波多野弁・徳茂広太 [企業の職員・法人代表] ノバルティスファーマ (株)、西尾誠人 [委受託研究 (治験等)] ノバルティスファーマ (株)

謝辞：本稿の作成には、ノバルティスファーマの資金提供により Springer Healthcare ならびにメディカルライター横山哲彦が関与した。

#### 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. Barreca A, Lasorsa E, Riera L, Machiorlatti R, Piva R, Ponzoni M, et al. European T-Cell Lymphoma Study Group. Anaplastic lymphoma kinase in human cancer. *J Mol Endocrinol*. 2011;47:R11-R23.
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. Ou SH, Bartlett CH, Mino-Kenudson M, Cui J, Iafrate AJ. Crizotinib for the treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a success story to usher in the second decade of molecular targeted therapy in oncology. *Oncologist*. 2012;17:1351-1375.
5. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1693-1703.
6. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-2394.
7. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci*



- Transl Med.* 2012;4:120ra17.
8. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18:1472-1482.
  9. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2015;33:1881-1888.
  10. Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, Engstrom LD, Li Q, West M, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 Inhibitor, Overcomes Resistance to First and Second Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Cancer Cell.* 2015;28:70-81.
  11. Yang P, Kulig K, Boland JM, Erickson-Johnson MR, Oliveira AM, Wampfler J, et al. Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2012;7:90-97.
  12. Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer - early successes and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:268-277.
  13. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase I study. *Lancet Oncol.* 2012;13:1011-1019.
  14. 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.
  15. Nokihara H, Hida T, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. *J Clin Oncol.* 2016;34(Suppl):abstr 9008.
  16. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase I/2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15:1119-1128.
  17. Marsilje TH, Pei W, Chen B, Lu W, Uno T, Jin Y, et al. Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials. *J Med Chem.* 2013;56:5675-5690.
  18. Friboulet L, Li N, Katayama R, Lee CC, Gainor JF, Crystal AS, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2014;4:662-673.
  19. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:1189-1197.
  20. Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase I trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:452-463.
  21. Nishio M, Murakami H, Horiike A, Takahashi T, Hirai F, Suenaga N, et al. Phase I Study of Ceritinib (LDK378) in Japanese Patients with Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer or Other Tumors. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1058-1066.
  22. ノバルティスファーマ株式会社. ジカディア® 医薬品インタビューフォーム. 2016.
  23. Isozaki H, Takigawa N, Kiura K. Mechanisms of Acquired Resistance to ALK Inhibitors and the Rationale for Treating ALK-positive Lung Cancer. *Cancers.* 2015;7:763-783.
  24. Toyokawa G, Seto T. Updated Evidence on the Mechanisms of Resistance to ALK Inhibitors and Strategies to Overcome Such Resistance: Clinical and Preclinical Data. *Oncol Res Treat.* 2015;38:291-298.
  25. Katayama R, Friboulet L, Koike S, Lockerman EL, Khan TM, Gainor JF, et al. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5686-5696.
  26. Ou SH, Klempner SJ, Greenbowe JR, Azada M, Schrock AB, Ali SM, et al. Identification of a novel HIP1-ALK fusion variant in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) and discovery of ALK I1171 (I1171N/S) mutations in two ALK-rearranged NSCLC patients with resistance to Alectinib. *J Thorac Oncol.* 2014;9:1821-1825.
  27. Toyokawa G, Hirai F, Inamasu E, Yoshida T, Nosaki K, Takenaka T, et al. Secondary mutations at I1171 in the ALK gene confer resistance to both Crizotinib and Alectinib. *J Thorac Oncol.* 2014;9:e86-e87.
  28. Ou SH, Greenbowe J, Khan ZU, Azada MC, Ross JS, Stevens PJ, et al. I1171 missense mutation (particularly I1171N) is a common resistance mutation in ALK-positive NSCLC patients who have progressive disease while on alectinib and is sensitive to ceritinib. *Lung Cancer.* 2015;88:231-234.