

INVITED REVIEW ARTICLE

ALK 融合遺伝子陽性肺癌の治療戦略

豊澤 亮¹・野崎 要¹・瀬戸貴司¹

The Treatment Strategy for ALK-positive Non-small-cell Lung Carcinoma

Ryo Toyozawa¹; Kaname Nosaki¹; Takashi Seto¹

¹Department of Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — ALK-positive lung cancer accounts for approximately 4% of all lung cancer. Tyrosine kinase inhibitors targeting the ALK domain (ALK-TKI) are being rapidly developed. We can use crizotinib as a 1st generation ALK-TKI, and alectinib and ceritinib as 2nd generation ALK-TKIs. Third generation ALK-TKIs (lorlatinib and brigatinib) are also expected to have therapeutic effects. We mainly discuss these ALK-TKIs based on the results of study, and we explain the position of ALK-TKIs in the practice guidelines for lung cancer, as well as the methods for choosing the 1st and 2nd line drugs.

(JJLC. 2018;58:258-261)

KEY WORDS — ALK-positive lung carcinoma, Crizotinib resistant, Alectinib, Lorlatinib, Brigatinib

Corresponding author: Ryo Toyozawa.

要旨 — ALK 陽性肺癌は肺癌全体の約 4% にみられる。ALK 陽性肺癌に対する分子標的薬 (ALK 阻害薬) も開発が進み、第 1 世代である crizotinib、第 2 世代である alectinib と ceritinib が現在本邦でも使用可能である。さらに、まだ未承認の薬ではあるが、第 3 世代の lorlatinib と brigatinib の効果も期待されている。これら ALK 阻

害薬について、キーとなる試験結果を中心に解説する。また、現在の肺癌診療ガイドラインでのそれぞれの位置づけや、1 次治療、2 次治療をどう選択するかについて解説する。

索引用語 — ALK 陽性肺癌, Crizotinib 耐性, Alectinib, Lorlatinib, Brigatinib

背景

2007 年に東京大学の間野教授らは、肺癌の原因となる遺伝子異常の 1 つとして EML4-ALK 融合遺伝子の存在を報告した。これは、2 番染色体内に存在するチロシンキナーゼの一種である ALK 領域が EML4 領域と融合することにより活性化され、直接発癌を誘導する driver gene mutation の 1 つであり、肺癌症例の約 4% に認められる。¹

Crizotinib

EML4-ALK 融合遺伝子陽性肺癌 (ALK 陽性肺癌) に対する分子標的薬として、2012 年に crizotinib が最初に承認された。2012 年の欧州臨床腫瘍学会 (ESMO2012) で

報告された PROFILE1007 試験が、その根拠となっている。PROFILE1007 試験は治療歴のある ALK 陽性進行非小細胞肺癌を対象に、標準化学療法と crizotinib を head to head で比較した無作為ランダム化第 III 相試験である。本試験では crizotinib 群 (173 症例)、化学療法群 (174 症例; pemetrexed 群 58%, docetaxel 群 42%) に割り付けられ、1 次評価項目である PFS 中央値は crizotinib 群で 7.7 ヶ月、化学療法群で 3.0 ヶ月 (HR 0.49 95%CI: 0.37~0.64, $p < 0.0001$) と有意に crizotinib 群で延長が認められた。また、pemetrexed 群で 4.2 ヶ月 (HR 0.59, 95% CI: 0.43~0.80, $p = 0.0004$), docetaxel 群で 2.6 ヶ月 (HR 0.3, 95%CI: 0.21~0.43, $p < 0.0001$) といずれの化学療法と比較しても crizotinib が優れているという結果であった。² また、2014 年に報告された 1 次治療におけるプラ

¹九州がんセンター呼吸器腫瘍科。

論文責任者: 豊澤 亮。

チナ併用療法との比較試験 (PROFILE1014 試験) においては、PFS の中央値がプラチナ併用療法群の 7.0 ヶ月に対し、crizotinib 群では 10.9 ヶ月 (HR 0.45, 95%CI : 0.35~0.6, $p < 0.0001$) と有意な改善が認められた。³ その結果から ALK 陽性肺癌の 1 次治療からの使用が承認された。Crizotinib はその治療効果から多くの ALK 陽性症例に恩恵をもたらしたが、視野障害 (71%) や下痢 (61%)、嘔吐 (46%)、肝障害 (36%) といった消化器症状がプラチナ併用療法と比較して多くみられ、有害事象のコントロールに難渋するケースもあった。

Alectinib

2014 年 9 月には第 2 世代 ALK 阻害薬の 1 つである alectinib が発売された。Alectinib は、1 レジメン以上の化学療法歴を有する ALK 陽性肺癌症例を対象とした第 II 相試験 (AF-001 試験) において、ORR 93.5%、PFS 中央値 27.7 ヶ月、2 年無増悪生存率 79% と非常に高い有効性が認められた。⁴ その後国内で行われた ALK 阻害薬未投与症例を対象とした crizotinib との第 III 相比較試験 (J-ALEX 試験) でも、PFS 中央値が alectinib 群で未到達であったのに対し crizotinib 群 10.2 ヶ月 (HR 0.34, 95%CI : 0.17~0.71, $p < 0.0001$) と、有意差をもってその治療効果の高さが証明された。また、重篤な有害事象 (Grade 3/4) においても、crizotinib 52% に対し alectinib 26% と、alectinib の方が認容性が高いという結果であった。⁵ その後、国際共同第 III 相試験として同様の内容で行われた ALEX 試験の結果も発表された。ALEX 試験における 1 年無増悪生存率は alectinib 群 68.4%、crizotinib 群 48.7% (HR 0.47, 95%CI : 0.34~0.65, $p < 0.001$)、PFS 中央値は alectinib 群未到達、crizotinib 群 11.1 ヶ月 (HR 0.47, 95%CI : 0.34~0.65, $p < 0.001$) と、海外でも 1 次治療での alectinib の有効性の高さが示された。⁶

Ceritinib

2016 年 3 月には、alectinib と同じ第 2 世代の ALK 阻害薬である ceritinib が承認された。Crizotinib 抵抗性の ALK 陽性肺癌症例を対象とした ASCEND-2 試験において、ORR 38.6%、PFS の中央値が 5.7 ヶ月という良好な結果であったことから、crizotinib 抵抗性もしくは不応例に対しての承認となった。⁷ その後、治療歴のない ALK 陽性非扁平上皮癌を対象とした化学療法 (cisplatin or carboplatin + pemetrexed) との比較試験 (ASCEND-4 試験) において、PFS の中央値 16.6 ヶ月 vs 8.1 ヶ月 (HR 0.55, 95%CI : 0.42~0.73, $p < 0.0001$) と有意差をもって有効性が示され、2017 年 9 月には 1 次治療からの使用が承認された。⁸ また、alectinib 治療歴がある ALK 陽性肺

癌患者 20 症例を対象とした ASCEND-9 試験では、奏効率 25% (CR 1 例, PR 4 例, 95%CI : 8.7~49.1)、病勢制御率 70% (95%CI : 45.7~88.1)、PFS 中央値 3.7 ヶ月 (95%CI : 1.9~5.3) と良好な結果を示し、2017 年の日本肺癌学会で発表された (まだ論文化されておらず、日本肺癌学会の診療ガイドラインには反映されていない)。⁹ 一方、ceritinib は下痢 (85%) や悪心 (69%)、嘔吐 (66%) といった消化器毒性が強く、副作用のコントロールが必要となることが多い。

第 3 世代 ALK 阻害薬

まだ本邦では承認されていないが、第 3 世代の ALK 阻害薬として lorlatinib と brigatinib がある。Lorlatinib は国際共同第 I/II 相試験で、ALK 融合遺伝子陽性の既治療症例を前治療によって EXP2 : crizotinib のみ、EXP3 : ALK 阻害薬 1 剤 ± 化学療法、EXP4 : ALK 阻害薬 2 剤 ± 化学療法、EXP5 : ALK 阻害薬 3 剤 ± 化学療法、に分けて評価された。それぞれの ORR は EXP2 32.9%、EXP3 44.4%、EXP4 25%、EXP5 30.8% と、どの群においても有効性が認められた。また、同試験内の 52 症例で頭蓋内病変の評価が行われており、ORR 48.1% と頭蓋内病変への効果も認められた。この結果をもって、2018 年 1 月に国内承認申請が行われた。¹⁰

Brigatinib は、crizotinib 耐性の ALK 融合遺伝子陽性症例を対象とした第 II 相試験 (ALTA 試験) において、90 mg 群では ORR 45% (95%CI : 34~56)、PFS 9.2 ヶ月 (95%CI : 7.4~15.6)、180 mg 群では ORR 54% (95%CI : 43~65)、PFS 12.9 ヶ月 (95%CI : 11.1~not reached) と良好な治療効果が認められた。また、この試験に参加した症例 222 症例中 154 症例 (69%) が頭蓋内病変を有していたが、測定可能な脳病変をもつ症例について抽出してみても、90 mg 群で ORR 42% (95%CI : 23~63)、180 mg 群で 67% (95%CI : 41~87) と頭蓋内病変に対しての有効性も認められた。これをもって 2017 年 5 月に FDA から承認を受けており、本邦でも現在試験が進行中である。¹¹

ALK 陽性肺癌の 1 次治療

ALK 陽性肺癌の初回治療について、現在使用可能である crizotinib、alectinib、ceritinib のどれを使うかが問題となる。先に述べた通り、J-ALEX 試験、ALEX 試験において alectinib と crizotinib の直接比較試験が行われており、2 剤の間では alectinib に軍配が上がる。その結果から肺癌診療ガイドラインでは alectinib の evidence level を A、推奨度を 1 (強く推奨) と判断されている。Crizotinib については、crizotinib に対する耐性獲得後の alectinib の効果が複数報告されていることや、alectinib との

直接比較試験で十分なOSの評価がされていないことからevidence levelをA、推奨度を2(弱く推奨)とされている。Ceritinibは現時点で他のALK阻害薬との比較試験がなされておらず、evidence levelはB、推奨度は2(弱く推奨)とされている。¹²

ALK陽性肺癌の2次治療以降

ALK陽性肺癌に対する2次治療は、1次治療で使用されたALK阻害薬により検討する必要がある。Alectinibに関してcrizotinib耐性症例に対する有効性の評価が2つのphase II試験で検討されており、1つはORR 48% (95%CI: 36~60)、PFS中央値8.1ヶ月 (95%CI: 6.2~12.6)、¹³ もう1つはORR 50% (95%CI: 41~59)、PFS中央値8.9ヶ月 (95%CI: 5.6~11.3)¹⁴ と、いずれもその有効性が示されている。Ceritinibは先に述べたASCEND-2試験においてcrizotinib耐性後の効果が認められており、1次治療がcrizotinibであった場合、2剤とも2次治療の候補として挙げられることとなる。しかし、両薬剤ともcrizotinib耐性症例に対するプラチナ併用療法と直接比較した試験はなく、ガイドラインではevidence levelは両薬剤ともC、推奨度はalectinibが1(強く推奨)、ceritinibが2(弱く推奨)とされている。また、1次治療がalectinibやceritinibであった場合、他のalectinibを進めるだけの根拠が明確ではなく、遺伝子変異陰性症例に対する標準的化学療法に準じて治療を行うのがよいとされている。蛇足ではあるが、ALK陽性肺癌にpemetrexedが有効とする報告もされていたが、アメリカで行われた121症例のALK陽性症例と266症例のALK陰性症例を対象にpemetrexedの有効性を比較した試験では、その効果は同等であるとの結果であり、ALK陽性症例に特に効果が高い殺細胞性抗癌剤の報告は現時点ではまだない。¹⁵ また、免疫チェックポイント阻害薬に関しては、EGFR陽性またはALK陽性症例を対象としたPD-1阻害薬の治療効果の検討が、単施設の後向き研究だが報告があり、EGFR陽性/ALK陽性群ではORR 3.6%、EGFR野生型でALK陰性群ではORR 23.3%と、ALK陽性症例では効果が低いという結果であった。¹⁶ 肺癌診療ガイドラインでもALK陽性肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬は「推奨なし」とされている。免疫チェックポイント阻害薬投与後に分子標的薬を投与すると間質性肺炎を発症するリスクが高いことも知られており、早い段階での免疫チェックポイント阻害薬の投与は避けるべきであると考えられる。

ALK阻害薬への耐性機序

ALK阻害薬に対する耐性機序として、①ALK領域の2次変異(耐性遺伝子)の獲得、②ALK領域の増幅、③

KRASやEGFRなど別の遺伝子変異を含むバイパス経路の出現、が報告されている。¹⁷ 耐性遺伝子については各ALK阻害薬においてその発現頻度が報告されており、¹⁸ それぞれの耐性遺伝子に対する各ALK阻害薬の効果もわかってきた。第1世代であるcrizotinibは耐性遺伝子のほとんどに対し効果は認められず、第2世代であるalectinibやceritinibはcrizotinibより多くの耐性遺伝子に対し効果が認められている。同じ第2世代でもL1152RやC1156Yに対してはceritinibの効果は認められないが、alectinibの効果は認められている。逆に、I1171N/S/TやV1180Lに対してはalectinibの効果は認められないが、ceritinibは有効であると報告されている。耐性遺伝子の1つであるG1202Rは第1世代、第2世代のいずれのALK阻害薬においても効果は認められないが、第3世代ALK阻害薬であるlorlatinibやbrigatinibにおいては効果が認められている。¹⁹ 先に述べたASCEND-2試験やALTA試験でcrizotinib耐性症例に対して第2、第3世代ALK阻害薬の有効性が認められた理由の1つであると考えられる。

結語

ALK陽性肺癌を治療するうえでkey-drugとなるのは、やはりALK阻害薬である。本来であればALK阻害薬に対して耐性獲得後、再生検を行い、耐性遺伝子を含む遺伝子ステータスを再検索することで他の有効なALK阻害薬を選択することが可能となるが、耐性遺伝子の測定が保険承認されていないのが現状である。今後ALK陽性肺癌においても、EGFR遺伝子変異陽性肺癌同様、ALK阻害薬耐性後の再生検が必須となる時代がくると予想される。また、耐性遺伝子が認められない症例に対しては、ALK阻害薬にとらわれずしっかりと殺細胞性抗癌剤を使用していくことも重要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：瀬戸貴司 [講演料など]大鵬薬品工業(株)、アストラゼネカ(株)、中外製薬(株)、日本イーライリリー(株)[委受託研究(治験等)]アストラゼネカ(株)、キッセイ薬品工業(株)、第一三共(株)、日本ペーリンガーインゲルハイム(株)、MSD(株)、中外製薬(株)、ノバルティスファーマ(株)、日本イーライリリー(株)、ファイザー(株)

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:2167-2177.
 4. Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. CH5424802 (RO5424802) for patient 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.
 5. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:29-39.
 6. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:829-838.
 7. Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F, Groen HJ, Wakelee H, Hida T, et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *J Clin Oncol.* 2016;34:2866-2873.
 8. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389:917-929.
 9. Horinouchi H, Maemondo M, Hida T, Takeda M, Hotta K, Hirai F, et al. Japan phase 2 study of ceritinib in patient with ALK + NSCLC pre-treated with alectinib: ASCEND-9. The 58th Annual Meeting of The Japan Lung Cancer Society. 2017.
 10. Alice TS, Sai-Hong IO, Enriqueta F, Todd MB, Benjamin B, Shivish M, et al. Phase 2 Design and Patient Population of an Ongoing Phase 1/2 Study in ALK/ROS1+ NSCLC. 2017 ASCO Annual Meeting. 2017.
 11. Sullivan I, Planchard D. Editorial on the article entitled “brigatinib efficacy and safety in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer in a phase I/II trial”. *J Thorac Dis.* 2016;8:E1287-E1292.
 12. 日本肺癌学会. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2017 年版. 2017.
 13. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:234-242.
 14. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2016;34:661-668.
 15. Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ, Costa DB, Novello S, Mino-Kenudson M, et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2013;24:59-66.
 16. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res.* 2016;22:4585-4593.
 17. 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.
 18. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6:1118-1133.
 19. Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. W'ALK' Into the Next Stage. *Clin Lung Cancer.* 2017;18:122-126.