

分子標的薬の最前線—ALK 阻害剤を中心として

中外製薬株式会社 臨床開発本部

青木裕子

近年の分子遺伝学的研究から、がんにおける様々な遺伝子異常ががん化のプロセスや腫瘍細胞の増殖に寄与していることが明らかとなっている。抗がん剤の創薬や開発においても、個々の患者の分子や遺伝子情報に基づいて、患者一人ひとりにあわせた最適な治療薬剤を選択する個別化医療の概念が広がりつつあり、このような分子標的薬剤は、最小限の副作用で最大限の効果が期待されている。

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) は 1994 年に未分化大細胞型リンパ腫において染色体転座の結果生じる *NPM-ALK* を構成する融合遺伝子として最初に同定された。その後、炎症性筋線維芽細胞腫瘍やびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫でも *ALK* 融合遺伝子が発見されたのに続き、2007 年に Soda らにより非小細胞肺癌における新規融合型がん遺伝子として *EML4-ALK* が同定された。*EML4-ALK* 融合遺伝子の腫瘍形成能は、この融合遺伝子を導入した 3T3 線維芽細胞を用いた形質転換活性²⁾やこの融合遺伝子を肺胞の上皮に特異的に産生するトランスジェニックマウスにおける肺腺がんの発症により確認された。また *EML4-ALK* 融合遺伝子には融合点の異なる複数のバリエーションや *KIF5B-ALK* 融合遺伝子のように融合相手の異なる融合遺伝子も同定された。*ALK* 融合遺伝子をもつ患者は非小細胞肺癌患者に約 2~7% の頻度で認められており、一部の例外を除き *EGFR* や *KRAS* 遺伝子の変異とは相互に排他的な関係にあることが確認されている。

クリゾチニブは *ALK* を標的として最初に臨床開発を開始した *MET* 及び *ALK* のチロシンキナーゼ阻害剤である。クリゾチニブは *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象にした 2 つの単一群試験において、61% (1001 試験, n=119) 及び 50% (PROFILE 1005, n=136) の高い奏功率を示した。クリゾチニブ投与により高頻度で認められる副作用として、視覚障害 (62%), 悪心 (53%), 下痢 (43%), 嘔吐 (40%), 浮腫 (28%) 及び便秘 (27%) が挙げられた。これらの結果に基づき、クリゾチニブは 2011 年 8 月に米国で、2012 年 3 月には日本でも新医薬品としての承認を受けた。しかしながら、高い有効性を示す一方で、*ALK* の遺伝子変化や *ALK* 以外のシグナル経路の活性化に伴いクリゾチニブ治療に対して抵抗性を示す患者も報告されてきた³⁾。したがって、この耐性を克服できる新たな薬剤の開発も必要とされている。

本発表では、我々が新規に同定した選択的 *ALK* 阻害剤 CH5424802 (Alectinib) の創製、

薬理作用及び臨床試験の現状について言及し、今後の創薬の方向性について議論する。

文献

- 1) Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, et al.: CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell* 2011; 19:679-90.
- 2) Seto T, Kiura K, Nishio M, et al.: CH5424802 (R05424802) 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; 14:590-8.

略歴

- 1982年 金沢大学修士課程卒業
- 1982年 日本ロシュ鎌倉研究所入社
(High throughput screening、抗真菌剤/抗癌剤創薬に従事)
- 1982年 薬剤師登録
- 1998年 薬学博士 (東京大学)
- 2000年 化学療法部長
- 2002年 中外製薬 (株) と日本ロシュ (株) の戦略的統合
- 2002年 中外 (株) 鎌倉研究所創薬部長 (抗癌剤創薬及び個別化治療戦略に従事)
- 2011年- 臨床開発本部部長 (中外オリジン project の初期開発に従事)

所属学会

日本がん分子標的治療学会 (幹事)、日本がん転移学会 (理事)、JFCR-ISCC (プログラム委員)、臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会、AACR、ASCO、EORTC