Theme●新世代の分子標的治療

新世代の分子標的治療 肺がん

New molecular targeted therapy in lung cancer

林 秀敏
Hidetoshi Hayashi
近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門講師

KEY WORDS
◆RET
RET
◆ROS1
ROS1
◆BRAF
BRAF
◆*MET* skipping
MET skipping
◆分子標的治療
molecular targeted therapy
◆バイオマーカー
biomarker
◆非小細胞肺がん
non-small-cell lung cancer

SUMMARY 上皮成長因子受容体(*EGFR*)遺伝子変異や*ALK*融合遺伝子などの遺伝子異常を有する非小細胞肺がん(NSCLC)に対する特異的な分子標的薬はその治療効果として高い有効性が示されている一方で，その他のoncogenic driver mutationに対する治療戦略も開発が広がっている。本稿では，肺がんに対する現在開発中の分子標的治療戦略について概説する。

Specific molecular targeted agents for non-small-cell lung cancer with genetic alterations, such as *EGFR* gene mutations and *ALK* fusion genes, have been shown to be highly efficacious. In addition, treatment strategies for other oncogenic driver mutations, including *ROS1* fusion, *RET* fusion, *MET* exon 14 skipping mutations, and *BRAF* mutations, are currently being developed. In this review, the molecular targeted therapeutic strategy for lung cancer that is currently under development is discussed.

はじめに

進行／再発非小細胞肺がん(non-small-cell lung cancer；NSCLC)の薬物療法のなかで，分子標的薬は有効な治療手段として大きな発展をみせている。上皮成長因子受容体(*EGFR*)遺伝子変異に対してはEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)であるゲフィチニブやエルロチニブ，アファチニブが，*ALK*融合遺伝子に対してはクリゾチニブ，アレクチニブ，そして2016年になり保険承認されたセリチニブが実臨床で使用可能となっている。一方で，その他の頻度の少ない遺伝子異常についてもその治療戦略の開発が進んでおり(**図1**)，日本でも*ROS1*融合遺伝子に対してクリゾチニブが2017年5月に適応拡大を得ている。

本稿では，進行NSCLCにおいて開発中の新規分子標的薬を中心に概説する。

*ROS1*融合遺伝子[1)]

ROS1蛋白質はインスリン受容体サブファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼである。この蛋白質をコードする*ROS1*遺伝子は染色体6番長腕(6q21)に位置し，44exonからなる[2)]。2003年にCharestらが，神経膠芽腫の細胞株U118MGにおいて*ROS1*遺伝子が*FIG*遺伝子と融合していることを発見し，この*FIG-ROS1*遺伝子融合によってROS1キナーゼが恒常的に活性化され，悪性細胞への形質転換をもたらすことが報告された[2)3)]。その後，肺がん細胞株やNSCLC患者において種々の*ROS1*融合遺伝子が同定され，この融合遺伝子を線維芽細胞に強制発現させると細胞増殖能や腫瘍形成能を獲得することが報告されている[4)5)]。

*ROS1*融合遺伝子陽性NSCLCに対する治療として，クリゾチニブの有効性を検討した臨床試験の治療成績が2014年にはじめて報告されている[6)]。*MET*増幅陽性や*ALK*融合遺伝子陽性のNSCLCに対して行われたクリゾチニブの第Ⅰ相臨床試験の拡大コホートとして行われた本試験では，50例の*ROS1*融合遺伝子陽性NSCLCが登録された。ROS1の検出法としては49例でFISH法，1例でRT-PCR法が用いられている。結果として，72%の奏効率と19.2ヵ月の無増悪生存期間(PFS)中央値という非常に良好な治療効果が報告されている。また，安全性に関しても*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCに対するものと違いは報告されていない。加えて，東アジア地域においても同様に127例を対象とした第Ⅱ相臨床試験が実施され[7)]，奏効率が69.3%，PFS中央値が13.4ヵ月と同様の結果が報告されている。これらの結果をもって，2017年5月に日本では米国に次いで*ROS1*融合遺伝

SAMPLE
Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.