

論文紹介



ROS1再構成を有する非小細胞肺癌に対するクリゾチニブの効果

Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al :

Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer.

The New England Journal of Medicine 371 : 1963-1971, 2014



松本 慎吾

国立研究開発法人国立がん研究センター先端医療開発センタートランスレーショナルリサーチ分野

はじめに

本論文は、ROS1再構成(ROS1融合遺伝子)を有する非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer ; NSCLC)に対してクリゾチニブの効果を示した最初の論文である。臨床試験は、米国、韓国、豪州などで行われた。すでに承認済みのALK融合遺伝子陽性NSCLCに対する効果と同様に高い奏効割合が示され、今後、クリゾチニブはROS1融合遺伝子陽性NSCLCに対する治療薬として適応拡大されるものと予想される。まずは論文の内容を紹介する。

論文要旨

クリゾチニブは、ALK, ROS1, およびMETに対する低分子チロシンキナーゼ阻害薬であり、第I相臨床試験の拡大コホートにおいて、ROS1再構成を有する進行NSCLC患者50例が登録された。クリゾチニブは250mg 1日2回経口投与で、安全性、薬物動態、治療効果が評価された。ROS1が融合するパートナー遺伝子は次世代シーケンスまたはRT-PCR法を用いて同定された。

治療効果は、完全寛解(CR)3例、部分寛解(PR)33例で、客観的奏効割合(ORR)は72%(95%信頼区間(CI):58~84)であった。奏効期間中央値は17.6ヵ月(95%CI:14.5~未到達)、無増悪生存期間中央値(mPFS)は19.2ヵ月(95%CI:14.4~未到達)であった。30例でROS1融合パートナー遺伝子の検索が可能であり、既知のパートナー遺伝子が5種類、新規のパートナー遺伝子が2種類同定された。ROS1再構成の種類とクリゾチニブの治療効果との間に相関はなかった。クリゾチニブの安全性プロファイルは、ALK再構成NSCLC患者を対象とした先行試験で報告されたものと同様であった。

以上より、進行ROS1再構成NSCLC患者に対してクリゾチニブの顕著な抗腫瘍効果が示され、ROS1再構成NSCLCは、クリゾチニブが奏効するNSCLCの第2の分子的サブグループであることが明らかになった(本試験はPfizer社などからの研究助成あり。ClinicalTrials.gov登録番号NCT00585195)。

背景

ROS1はインスリン受容体ファミリーの受容体型チロシンキナーゼであり、ALKとよく類似した構造をもつ。ALK同様、さまざまながんでROS1の再構成が起こっており、再構成によりパートナー遺伝子と融合することで恒常的に活性化し、細胞の悪性形質転換をもたらす。

NSCLCの約1%でROS1再構成が存在し、全世界で年間15,000例の肺癌がROS1融合によって起こると推測される。これまでの基礎研究から、ROS1とALKの構造上の類似性に裏付けられるように、クリゾチニブは、ALK同様ROS1にも高い親和性をもつこと、ROS1キナーゼのリン酸化を阻害すること、ROS1融合遺伝子発現細胞の増殖を阻害することが明らかにされており、さらにはROS1再構成を有するNSCLC患者にクリゾチニブを投与したところ著明な腫瘍縮小を得た症例も報告されている。これらの知見から、ROS1再構成NSCLCに対する効果、安全性を評価する本試験が計画された。

方法

本試験は、クリゾチニブの第I相臨床試験で推奨用量決定後、ROS1再構成NSCLC患者を対象に行われた拡大コホート試験である。主な患者登録適格基準は、病理学的に確認された進行NSCLCであること、各施設で行われたbreak-apart FISH法でROS1再構成が確認できること(1例はRT-PCR法でROS1再構成を確認)、年齢18歳以上、ECOG PSが0~2、RECIST ver.1.0で標的病変があることである。クリゾチニブは250mgを1日2回、28日を1サイクルとして経口投与され、病勢進行(PD)または許容できない毒性出現まで継続された。腫瘍評価は、14サイクルまでは8週ごと、それ以降は16週ごとに試験担当医師によって行われた。有害事象評価はCTCAE ver.3.0を用いて行われた。

主要評価項目を奏効割合とし、当初、期待奏効割合30%、閾値奏効割合10%、 $\alpha=0.05$ (片側)、検出力85%で、30例の患者登録を予定して開始されたが、2012年4月までに14例中帰無仮説棄却に必要な6例を上回る8例に奏効がみら