

RET阻害薬pralsetinib, selpercatinibの成功とバンデタニブの失敗

Success of RET inhibitors pralsetinib, selpercatinib and failure of vandetanib

高森 信吉 / 瀬戸 貴司

Shinkichi Takamori / Takashi Seto

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター呼吸器腫瘍科

RET融合遺伝子

近年、進行・再発非小細胞肺がんのドライバー遺伝子を標的とした分子標的薬が開発され、標準治療の1つとなっている。2012年、新規ドライバー遺伝子としてRET融合遺伝子が発見された¹⁾²⁾。RETはヒト10番染色体長腕に存在し、RET受容体型チロシンキナーゼをコードする遺伝子である。RET融合遺伝子陽性の肺がんは1~2%の頻度で認められ、RET阻害活性を有するマルチキナーゼ阻害薬であるバンデタニブ、カボザンチニブなどを使用した実験で抗腫瘍効果を示された。RET融合遺伝子陽性の肺がんにおけるRET阻害薬によるprecision medicineが期待され、RET阻害薬の臨床試験が国内外で行われた。また、RETキナーゼに標的を特化したpralsetinibやselpercatinibなどの選択的RET阻害薬が開発され、さまざまな臨床試験において、その効果が検討されるようになった。

バンデタニブ

バンデタニブは、RET阻害活性を有するマルチキナーゼ阻害薬の1つである。日本国内において、第II相の医師主導試験(LURET試験)にて、RET融合遺伝子陽性の転移性非小細胞肺がんに対するバンデタニブの有効性が検討された³⁾。19例の患者が登録され、奏効率は53%と統計学的に有意な治療効果が示された。無増悪生存期間(progression-free survival; PFS)の中央値は4.7ヵ月であった。また、Global Multicenter RET Registry (GLORY)が行った11例の後方視的検討では、奏効率は18%、PFS中央値は2.9ヵ月であった⁴⁾。韓国でも同様な第II相臨床試験が行われ、17例の検討で奏効率は18%、PFS中央値は4.5ヵ月と報告され⁵⁾、この結果を受けて米国のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン2020年版version.3では、RET融合遺伝子陽性の転移性非小細胞肺がんの治療としてバンデタニブがカテゴリ-2Aで推奨されている⁶⁾。ただし、日本国内においてバンデタニブは根治切除不能な甲状腺髄様がんのみの承認であり、RET融合遺伝子陽性の非小細胞肺がんにおいては承認されていない。日本肺癌学

会はこの理由に関して、RET融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺がんは希少頻度であり、製薬企業による開発が行われなかったためとの見解を示している(「未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解」より)。

Pralsetinib

Pralsetinib (BLU-667) は、高い選択性を有するRETキナーゼ阻害薬である。ARROW試験(第I/II相臨床試験)において、未治療のRET融合遺伝子陽性の非小細胞肺がん患者に対するpralsetinibの奏効率は未治療患者で73%、既治療患者で61%であった⁷⁾。PFSに関しては、いずれも未到達である。RET融合遺伝子陽性の非小細胞肺がん患者のうち、約50%に脳転移を認めるとされるが、脳転移を有する患者集団において、pralsetinibによる頭蓋内病変に対する奏効率は56%と良好であった。Pralsetinibは、2020年9月に米国食品医薬品局(FDA)に承認され、breakthrough therapy(画期的新薬)に指定された。

Selpercatinib

Selpercatinib (LOXO-292) は、pralsetinibと同様に高い選択性を有するRETキナーゼ阻害薬である。LIBRETTO-001試験(第I/II相臨床試験)において、39例の未治療患者と105例のプラチナ製剤ベースの化学療法による既治療患者が登録された⁸⁾。本試験では、未治療患者におけるselpercatinibの奏効率は85%、PFSは未到達であった。また、既治療患者における奏効率は64%、PFS中央値は16.5ヵ月であった。この既治療患者の集団は、複数の前治療(治療ライン数の中央値は3、55%は抗programmed death-1 (PD-1)/PD-ligand 1 (PD-L1)抗体、48%は少なくとも1つのマルチキナーゼ阻害薬)を受けていたが、前治療にかかわらず同等の奏効率が得られた。Selpercatinibによる頭蓋内病変に対する奏効率は91%と良好であった。Selpercatinibは、2020年5月にFDAの承認を得ており、pralsetinibと同様にbreakthrough therapyに指定されている。2021年に開催された世界肺癌学会(WCLC 2020)では、