

Oncology News

[selpercatinib、RET融合遺伝子陽性 NSCLC に有望 / NEJM](#)

RET融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（NSCLC）の治療では、selpercatinibは、プラチナ製剤ベースの化学療法歴のある患者と未治療の患者の双方において、頭蓋内の効果を含む持続的な有効性をもたらす、主な毒性作用は軽度であることが、米国・スローン・ケタリング記念がんセンターのAlexander Drilon氏らが実施した「LIBRETT0-001試験」で示された。研究の成果は、NEJM誌2020年8月27日号に掲載された。RET融合遺伝子は、NSCLCの1~2%にみられるがんドライバー遺伝子で、RET融合遺伝子陽性NSCLC患者は脳転移のリスクが高いとされる。selpercatinibは、新規のATP競合的で高選択性の低分子RETキナーゼ阻害薬であり、中枢神経系にも到達するように設計されており、前臨床モデルでは脳内での抗腫瘍活性が確認されている。

日本を含む12カ国65施設が参加した第I/II相試験

本研究は、RET融合遺伝子陽性NSCLCの治療におけるselpercatinibの安全性と有効性を評価する第I/II相試験であり、日本を含む12カ国65施設が参加した（Loxo Oncologyなどの助成による）。

対象は、年齢12歳以上（規制当局や施設内倫理委員会の許諾が得られない場合は18歳以上）のRET融合遺伝子陽性進行NSCLCで、プラチナ製剤ベースの化学療法歴のある患者、または未治療の患者であった。

第I相用量漸増試験では、20mg（1日1回）～240mg（1日2回）の範囲で経口投与（カプセルまたは液剤）された。第II相試験では、推奨用量（160mg、1日2回）が投与された。治療は、28日を1サイクルとし、病勢進行、死亡、許容できない毒性作用、同意の撤回のいずれかが起きるまで継続された。

主要評価項目は、独立判定委員会の判定による客観的奏効（完全奏効[CR]または部分奏効[PR]）とした。副次評価項目には、奏効期間、無増悪生存、安全性などが含まれた。

奏効割合は既治療例64%、未治療例85%、投与中止は2%

2017年5月～2018年12月の期間に、プラチナ製剤ベースの化学療法歴のあるRET融合遺伝子陽性進行NSCLC患者105例（年齢中央値61歳、女性59%、前治療レジメン数中央値3〔範囲1～15〕、脳転移あり38例〔36%〕）が登録された。また、2017年12月～2019年6月の期間に、未治療のRET融合遺伝子陽性進行NSCLC患者39例（年齢中央値61歳、女性56%、脳転移あり7例〔18%〕）が登録された。プラチナ製剤ベースレジメンによる既治療例の奏効割合は64%（95%信頼区間[CI]：54～73）であり、このうちCRが2%、PRは62%であった。奏効期間中央値は17.5ヵ月（12.0～評価不能）であり、フォローアップ期間中央値12.1ヵ月の時点で、奏効例の63%で奏効が持続していた。また、フォローアップ期間中央値13.9ヵ月の時点で、無増悪生存期間中央値は16.5ヵ月（13.7～評価不能）であり、1年無増悪生存率は66%（55～74）だった。

当コンテンツは、株式会社ケアネットの監修により、がんに関連する重要論文を選別し、それらを簡潔に要約したニュースレターです。当社の見解を述べるものではなく、承認外使用を推奨するものではありません。内容の詳細については元文献・元ニュースを、製品に関する情報は各製品の最新の添付文書をご確認いただきますようお願いいたします。

尚、当コンテンツに掲載されている記事等に係る所有権、著作権その他一切の権利は、ニプロ株式会社、株式会社ケアネット、コンテンツ制作者等の著作権者が保有しています。

Oncology News

また、既治療例のベースライン時に脳転移を認めた 38 例のうち、11 例が測定可能病変を有しており、このうち 91% (10/11 例) が客観的頭蓋内奏効 (CR : 3 例 [27%] PR : 7 例 [64%]) を達成し、中枢神経系の奏効期間中央値は 10.1 カ月だった。

一方、未治療の 39 例では、奏効割合は 85% (95%CI : 70~94) であり、CR はなく、PR が 85% であった。6 カ月の時点で、奏効例の 90% で奏効が持続していた。また、奏効期間中央値 (フォローアップ期間中央値 7.4 カ月) および無増悪生存期間中央値 (同 9.2 カ月) には未到達で、1 年無増悪生存率は 75% だった。

全体で最も頻度の高い Grade3/4 の有害事象は、高血圧症 (14%)、ALT 値上昇 (12%)、AST 値上昇 (10%)、低ナトリウム血症 (6%)、リンパ球減少症 (6%) であった。Grade5 の有害事象が 6 件 (4%) (敗血症が 2 例、心停止、多臓器不全症候群、肺炎、呼吸器不全が 1 例ずつ) 認められた。これらのイベントは、担当医により selpercatinib とは関連がないと判定された。

selpercatinib の投与を受けた 531 例のうち、薬剤関連有害事象により 160 例 (30%) が減量し、12 例 (2%) が投与を中止した。

著者は、「selpercatinib は、*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に迅速で持続的な抗腫瘍効果をもたらし、以前にマルチキナーゼ阻害薬で達成されたアウトカムよりも優れたことから、*RET* 融合遺伝子は肺がんにおいて実質的かつ臨床的に使用可能なドライバー遺伝子として確立された」と指摘している。

< 関連文献 >

Drilon A, et al. N Engl J Med. 2020;383:813-824.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846060/>

当コンテンツは、株式会社ケアネットの監修により、がんに関連する重要論文を選別し、それらを簡潔に要約したニュースレターです。当社の見解を述べるものではなく、承認外使用を推奨するものではありません。内容の詳細については元文献・元ニュースを、製品に関する情報は各製品の最新の添付文書をご確認いただきますようお願いいたします。

尚、当コンテンツに掲載されている記事等に係る所有権、著作権その他一切の権利は、ニプロ株式会社、株式会社ケアネット、コンテンツ制作者等の著作権者が保有しています。