

日本肺癌学会バイオマーカー委員会編
肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き

4. バイオマーカー検査の対象となる遺伝子とその異常

4-3. ROS1

(2025年10月改訂版 v2.1)

目 次

(1) ROS1 融合遺伝子の種類	3
(2) ROS1 融合遺伝子陽性肺癌の臨床病理学的特徴	4
(3) ROS1 阻害薬の臨床試験	4
1. クリゾチニブ (Crizotinib)	4
2. セリチニブ (Ceritinib)	4
3. エヌトレクチニブ (Entrectinib)	4
4. ロルラチニブ (Lorlatinib)	5
5. タレトレクチニブ (Taletrectinib)	5
6. レポトレクチニブ (Repotrectinib)	5
(4) ROS1 融合遺伝子陽性進行肺癌の治療	5
(5) ROS1 融合遺伝子の診断	6
1. ROS1 融合遺伝子の検出法	6
2. マルチ遺伝子検査 (PCR 法/NGS 法)	6
3. RT-PCR 法 (AmoyDx 社)	6
4. FISH 法	7
5. IHC 法	7
(6) ROS1 融合遺伝子検査のアルゴリズム	8
参考文献	9

日本肺癌学会バイオマーカー委員会

～2024年11月

松本 慎吾, 荒金 尚子, 後藤 功一, 阪本 智宏, 里内 美弥子, 枝園 和彦, 須田 健一, 宗淳一, 朝重 耕一, 畑中 豊, 三窪 将史, 谷田部 恒, 横内 浩, 清水 淳市, 豊岡 伸一

2024年11月～

荒金 尚子, 國政 啓, 久山 彰一, 阪本 智宏, 清水 淳市, 須田 健一, 善家 義貴, 畑中 豊, 林 大久生, 古屋 直樹, 三浦 理, 三窪 将史, 宮内 栄作, 横内 浩, 豊岡伸一, 谷田部恭

ROS1 はインスリン受容体サブファミリーに属し、細胞の増殖および分化に関与する癌原遺伝子受容体型チロシンキナーゼである。ROS1 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、全長 127kb, 44 エクソンから成る¹。2003 年に Charest ら^{1,2}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。その後、肺癌細胞株や非小細胞肺癌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発現させると細胞増殖能や腫瘍形成能を獲得すること、またそれらは ROS1 キナーゼの阻害によって抑制されることが報告された^{3,4}。さらに、*EZR-ROS1* 融合遺伝子を肺胞上皮細胞に発現させたトランジェニックマウスでは肺腺癌が形成されることも報告されている⁵。これらのことから、*ROS1* 融合遺伝子は *EGFR* 遺伝子変異や *ALK* 融合遺伝子と同じように、非小細胞肺癌の治療標的として注目されるようになった。また、少数例ではあるが、胃癌、大腸癌、胆管癌、卵巣癌、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、血管肉腫などでも *ROS1* 融合遺伝子の存在が報告されている^{6,7}。

(1) *ROS1* 融合遺伝子の種類

ROS1 融合遺伝子は、*ALK* 融合遺伝子等と同様に、染色体の転座や部分的欠失などによって遺伝子再構成が起こり、*ROS1* 遺伝子と種々のパートナー遺伝子が融合することで生じる⁶。*ROS1* 側の融合点は、RNA レベルでエクソン 32, 34, 35, 36 であり、いずれもキナーゼ領域の上流であるためキナーゼ領域が保持されたまま融合する。*ALK* 融合遺伝子と比較して、*ROS1* と融合するパートナー遺伝子は多く、これまでに様々なパートナー遺伝子が報告されている（図 1）^{8,9,10}。中でも肺癌で高頻度に検出される *ROS1* のパートナー遺伝子は、*CD74*, *EZR*, *SLC34A2*, *SDC4* であり、この 4 種類で約 7 割を占める（図 2）^{10,11}。*ALK* 融合遺伝子と同様に、coiled-coil 領域を有するパートナーとの融合では、この領域による *ROS1* 融合タンパク質の恒常的な二量体化が *ROS1* キナーゼの活性化をもたらすと考えられるが、coiled-coil 領域を有さないパートナーとの *ROS1* 融合バリアントも多く、これらのキナーゼ活性化の機序は明らかにされていないものもある⁷。また、*ROS1* キナーゼの活性化による細胞の形質転換は、MAP-ERK kinase, SHP-2, STAT3, AKT などの下流の細胞内シグナルの活性化によってもたらされるが^{12,13,14}、興味深いことに、*ROS1* キナーゼの下流で活性化される分子は、*ROS1* が融合するパートナー遺伝子の種類によって異なる可能性も示唆されている¹⁴。

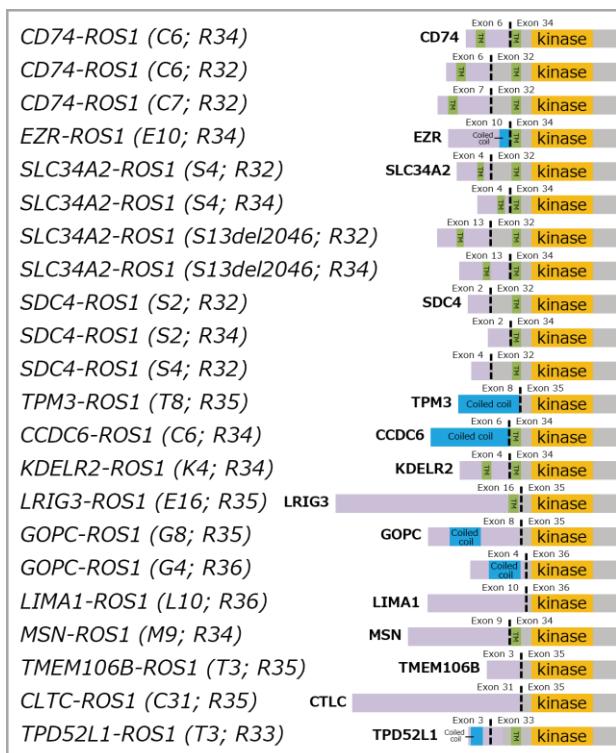


図 1. 肺癌における *ROS1* 融合遺伝子の種類
(文献 8 より引用、改変)

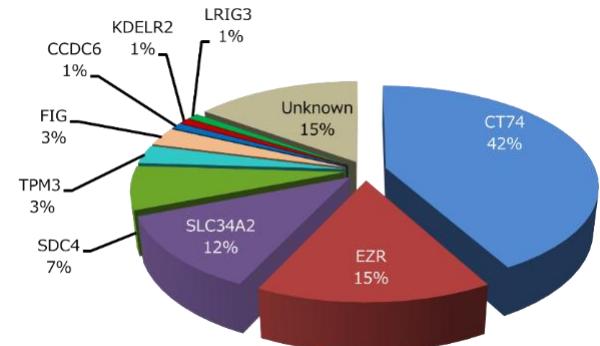


図 2. 肺癌における *ROS1* 融合遺伝子のパートナー別頻度

たらすと考えられるが、coiled-coil 領域を有さないパートナーとの *ROS1* 融合バリアントも多く、これらのキナーゼ活性化の機序は明らかにされていないものもある⁷。また、*ROS1* キナーゼの活性化による細胞の形質転換は、MAP-ERK kinase, SHP-2, STAT3, AKT などの下流の細胞内シグナルの活性化によってもたらされるが^{12,13,14}、興味深いことに、*ROS1* キナーゼの下流で活性化される分子は、*ROS1* が融合するパートナー遺伝子の種類によって異なる可能性も示唆されている¹⁴。

(2) ROS1 融合遺伝子陽性肺癌の臨床病理学的特徴

ROS1 融合遺伝子の頻度は非小細胞肺癌の約 1~2% であり、この頻度は、日本を含む東アジアと欧米でほぼ同程度であり、EGFR 遺伝子変異に見られるような人種間差はないと考えられている。また、ALK 融合遺伝子陽性肺癌 (ALK 肺癌) と同様に、若年、女性、非喫煙者に多い¹⁰。脳転移がやや多く、ROS1 融合遺伝子陽性の進行肺癌の約 3 割で診断時に脳転移を認める報告されている¹⁰。病理組織型としては TTF-1 陽性の腺癌が多く^{10,15}、ALK 肺癌と同様に病理亜型として signet-ring cell や mucinous cribriform パターンを有する solid タイプに多いとする報告もあるが^{4,16}、これらの特徴を有さない腺癌や、扁平上皮癌、多形癌、大細胞癌等、腺癌以外の非小細胞肺癌でも ROS1 融合遺伝子は検出されることがあり¹⁰、臨床病理学的特徴のみで ROS1 融合遺伝子陽性肺癌 (ROS1 肺癌) を推定することは困難である。さらに、ROS1 融合遺伝子は、EGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子等と同様に、他のドライバー遺伝子異常と相互に排他的な関係にある¹⁰。

(3) ROS1 阻害薬の臨床試験

1. クリゾチニブ (Crizotinib)

ROS1 は蛋白質の構造上、ALK のチロシンキナーゼ領域と高い相同意を有しており¹⁷、ALK のチロシンキナーゼを阻害するクリゾチニブは ROS1 チロシンキナーゼの阻害活性も有する。海外で行われたクリゾチニブの臨床第 I 相試験 (PROFILE1001 試験) の拡大コホートでは、ROS1 肺癌 50 例のうち、完全奏効が 3 例、部分奏効が 33 例で、奏効割合 (ORR) は 72% (95% 信頼区間 [CI] 58~84%)、奏効期間中央値 (DCR) は 17.6 ヶ月 (95% CI 14.5 ヶ月~未到達)、無増悪生存期間中央値 (mPFS) は 19.2 ヶ月 (95% CI 14.4 ヶ月~未到達) であった¹⁸。この結果をもとに、ROS1 肺癌に対するクリゾチニブ (ザーコリ[®]) の適応拡大が、2016 年 3 月に米国 FDA で、同 8 月には欧州 EMA で承認された。

一方、我が国を含む東アジア 4 か国 (日本、中国、韓国、台湾) においては、ROS1 肺癌に対するクリゾチニブの臨

床第 II 相試験 (OO12-01 試験) が行われた。国内 26 例を含む計 127 例の患者が登録され、完全奏効が 17 例、部分奏効が 74 例で、ORR は 71.7% (95% CI 63.0~79.3%)、mPFS は 15.9 ヶ月 (95% CI 12.9~24.0 ヶ月) となり、クリゾチニブの高い有効性が示された¹⁹。この結果より、我が国では、クリゾチニブの ROS1 融合遺伝子陽性切除不能進行・再発非小細胞肺癌への適応拡大が承認された。

2. セリチニブ (Ceritinib)

第二世代の ALK 阻害薬であるセリチニブも ROS1 阻害作用があり、韓国で ROS1 肺癌に対するセリチニブの臨床第 II 相試験が行われた²⁰。その結果、ORR は 67% (95% CI 48~81%)、mPFS は 19.3 ヶ月 (95% CI 1~37 ヶ月) で、クリゾチニブとほぼ同等の効果が認められたが、ALK 肺癌に対するセリチニブ治療と同様に消化器毒性が多く見られた (下痢 78%、嘔気 59%、食思不振 56%、嘔吐 53% 等)。その後セリチニブは、適応追加の承認申請が行われなかつたため、ROS1 肺癌に対する治療薬としては承認されていない。

3. エヌトレクチニブ (Entrectinib)

エヌトレクチニブは、ROS1、ALK、TRK のキナーゼ阻害薬である。ROS1 肺癌に対するエヌトレクチニブの有効性は、ROS1 融合遺伝子陽性固形癌を対象に行われた 2 つの臨床第 I 相試験 (ALK-372-001, STARTRK-1) と 1 つの臨床第 II 相試験 (STARTRK-2) の統合解析で評価されており、ORR は 67.1% (95% CI 59.3~74.3%)、mPFS は 15.7 ヶ月 (95% CI 13.9~28.6 ヶ月)、mPFS は 15.7 ヶ月 (95% CI 11.0~21.1 ヶ月) であった²¹。また、エヌトレクチニブは脳脊髄液への移行が良い薬剤として知られており、この統合解析では、脳転移巣における ORR が 79.2% (95% CI 57.9~92.9%)、mPFS が 12.0 ヶ月 (95% CI 6.2~19.3 ヶ月) と報告されている²¹。頻度の高い有害事象としては、味覚障害 (43%)、浮動性めまい (35%)、便秘 (31%)、疲労 (30%)、下痢 (27%) 等が報告されている²¹。これらの臨床試験の結果、2020 年 2 月に、エヌトレクチニブは ROS1 融合遺伝子陽性の切

除不能な進行・再発非小細胞肺癌の治療薬として承認された(2019年6月にNTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の治療薬としても承認されている)。

4. ロルラチニブ (Lorlatinib)

ALK 阻害薬であるロルラチニブも ROS1 キナーゼ阻害作用を有している。ROS1 肺癌に対するロルラチニブの臨床第 I/II 相試験では、ROS1 阻害薬未治療例 (N=21)において ORR は 62% (95% CI 38~82%)、mDOR は 25.3 ヶ月 (95% CI 7.5~31.9 ヶ月)、mPFS は 21.0 ヶ月 (95% CI 4.2~31.9 ヶ月) であり、クリゾチニブ既治療例 (N=40)において ORR は 35% (95% CI 21~52%)、mDOR は 13.8 ヶ月 (95% CI 9.7 ヶ月~未到達)、mPFS は 8.5 ヶ月 (95% CI 4.7~15.2 ヶ月) であった²²。ROS1 阻害薬未治療例 (N=32) に対する臨床第 II 相試験では、ORR は 80% (95% CI 63~91%)、mPFS は 53.7 ヶ月 (95% CI 27.7~79.7 ヶ月) であった²³。主な有害事象は、高コレステロール血症 (78~80%)、高 TG 血症 (61~78%)、浮腫 (13~40%)、末梢神経障害 (19~36%)、認知機能への影響 (13~27%)、体重増加 (6~23%) 等が報告されている²²。

ロルラチニブは、ALK 肺癌に対しては承認されているが、ROS1 肺癌に対する治療薬としては承認されていない。

5. タレトレクチニブ (Taletrectinib)

タレトレクチニブは選択的 ROS1 キナーゼ阻害薬であり、前臨床試験では ROS1 G2032R 等の ROS1 阻害薬耐性変異にも感受性が高いことが示されている²⁴。ROS1 肺癌に対するタレトレクチニブの第 I/II 相試験 (TRUST-I/II) の統合解析 (データカットオフ: 2024 年 6 月 7 日)²⁵ では、効能評価可能例 273 例のうち TKI 未治療 (n=160) で ORR 88.8% (95%CI 82.8~93.2)、mDOR 44.2 か月 (95%CI 30.4~NR)、mPFS 45.6 か月 (95%CI 29.0~NR)。TKI 既治療 (n=113) では ORR 55.8% (95%CI 46.1~65.1)、mDOR 16.6 か月 (95%CI 10.6~27.3)、mPFS 9.7 か月 (95%CI 7.4~12.0)。G2032R 変異例 (n=13) の ORR は 61.5% (95%CI 31.6~86.1)。安全性は概ね良好で、治療中止は 6.5% にとどまり、主な神経

学的事象はめまい (21%)、味覚異常 (15%)、頭痛 (11%) で、多くは Grade 1 であった。これらの成績 (TRUST-II および中国第 II 相 TRUST-I) に基づき、2025 年 6 月 11 日にタレトレクチニブが ROS1 陽性進行/転移性 NSCLC で FDA 承認を取得した。TRUST-II 単独の最新報告 (WCLC 2025) でも、未治療/既治療で高い奏効と持続性、良好な安全性が示され、上記統合解析と整合している。

6. レポトレクチニブ (Repotrectinib)

レポトレクチニブは、耐性変異克服可能な構造有する ROS1 阻害薬であり、脳脊髄液の移行も良好である。ROS1 肺癌に対する臨床第 I/II 相試験 (TRIDENT-1) の第 II 相推奨用量の結果は、ROS1 阻害薬未治療例 (N=71) において ORR 79% (95% CI 68~88%)、mDOR 34.1 ヶ月 (95% CI 25.6 ヶ月~未到達)、mPFS 35.7 ヶ月 (95% CI 27.4 ヶ月~未到達) であり、ROS1 阻害薬既治療例 (N=56) において ORR 38% (95% CI 25~52%)、mDOR 14.8 ヶ月 (95% CI 7.6 ヶ月~未到達)、mPFS 9.0 ヶ月 (95% CI 6.8~19..6 ヶ月) であった²⁶。ROS1 G2032R 陽性例においては、17 例中 10 例 (59%) で奏効が得られた。主な治療関連有害事象は、浮動性めまい (58%)、味覚障害 (50%)、感覚異常 (30%)、便秘 (26%)、貧血 (26%)、等が報告されている²⁷。

この臨床試験の結果に基づき、2024 年 9 月 24 日、レポトレクチニブは ROS1 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌の治療薬として製造販売承認されている。

(4) ROS1 融合遺伝子陽性進行肺癌の治療

前述の臨床試験の結果に基づいて、本邦では ROS1 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌の治療薬としてクリゾチニブ、エヌトレクチニブとレポトレクチニブが承認されている。また、日本肺癌学会による肺癌診療ガイドライン (2024 年版) では、ROS1 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌の初回治療において、クリゾチニブ単剤療法、エヌトレクチニブ単剤療法、レポトレクチニブ単剤療法のいずれかを行うように推奨されている (推奨の強さ: 1, エビデンスの強さ: C, 合意率: 100%)。加えて、クリゾチニブ耐性後のエヌトレクチニブ単剤療法の効果は明らか

表1. クリゾチニブ, エヌトレクチニブ, レポトレクチニブ, タレトレクチニブのコンパニオン診断 (CDx)

検査法	検査名	クリゾチニブ のCDx	エヌトレクチニブ のCDx	レポトレクチニブ のCDx	タレトレクチニブ のCDx
マルチ遺伝子 PCR	AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル	●	●	●	●
NGS (tissue)	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム	●	●		
	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル		●		
	肺がんコンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム	●			
NGS (plasma)	FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル		●		
RT-PCR	OncoGuide AmoyDx ROS1 融合遺伝子検出キット	●	●		

ではないことが言及されている。また, *ROS1* 肺癌を対象とした細胞傷害性抗癌薬治療の前向き臨床試験は行われていないが, 少数例の後ろ向き解析でペメトレキセドを含む治療が良好な成績が示されている²⁹。肺癌診療ガイドラインでは, *ROS1* 肺癌を含めてドライバー遺伝子陽性進行非小細胞肺癌 (*KRAS*, *HER2*, *NTRK* を除く) に対する細胞傷害性抗癌薬治療は, 各々の標的療法後の 2 次治療として位置づけられている。

(5) *ROS1* 融合遺伝子の診断

1. *ROS1* 融合遺伝子の検出法

ROS1 融合遺伝子の検出には, 単一遺伝子検査として RT-PCR 法 (reverse transcription polymerase chain reaction), 免疫組織化学染色 (immunohistochemistry: IHC) 法, 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (Fluorescence *in situ* hybridization: FISH) 法があり, マルチ遺伝子検査としてマルチ遺伝子 PCR 法, 次世代シーケンス法 (Next generation sequencing: NGS) がある。これらのうち, クリゾチニブ, エヌトレクチニブとレポトレクチニブのコンパニオン診断 (CDx) をそれぞれ表 1 に示す。現在はマルチ遺伝子検査が主流となってきている。十分な検体採取が困難な場合などに単一遺伝子検査としての RT-PCR 法 (OncoGuide AmoyDx *ROS1* 融合遺伝子検出キット) を使用する場合がある。また FISH 法や IHC 法を活用することで *ROS1* 融合遺伝子の存在にあたりをつけることもマルチ検査に十分な組織検体が採取で

きない状況では検討されうる。

2. マルチ遺伝子検査 (PCR 法/NGS 法)

マルチ遺伝子検査としては, PCR 法を用いた AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネルと, NGS 法を用いたオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム, FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル, 肺がんコンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システムがあるが, これらについては各々の検査の手引きを参照されたい。マルチ遺伝子検査ではそれぞれの検査でカバーしている報告対象 *ROS1* 融合遺伝子のバリエントが異なっており, 詳細については各コンパニオン診断法における報告対象バリエント (2024 年 4 月作成) を参照されたい。

3. RT-PCR 法 (AmoyDx 社)

RT-PCR 法は, 解析する検体から RNA を抽出し, 逆転写反応を行ったあと, 目的とする遺伝子領域に設定されたプライマーを用いて增幅する方法である。*ROS1* 融合遺伝子を検出するためには, 融合点をはさんで *ROS1* 側と融合パートナー側にそれぞれプライマーを設定する。手技は比較的容易であり汎用性が高い。また検査に要する時間が短く, 進行肺癌の治療選択のための臨床検査として適用可能である。しかしながら, 解析試料である RNA は分解されやすいため, 取扱いや保存に細心の注意が必要である。また, 予め目的とする遺伝子領域にプライマーを設定する必要があるため, 既知の融合バリエントのみ検出可能であり, 未知の融合バリエントは検出不可能である。本邦では,

AmoyDx 社の ROS1 RT-PCR キット「OncoGuide AmoyDx ROS1 融合遺伝子検出キット」が、ROS1 肺癌に対するクリゾチニブ、エヌトレクチニブのコンパニオン診断薬として承認されている。本キットは、逆転写反応、及び蛍光標識加水分解プローブ法を用いたリアルタイム PCR を連続して行うステップ RT-PCR を原理としており、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織、新鮮凍結組織、細胞診検体から抽出した RNA を用いて、14 種類の ROS1 融合遺伝子を検出することが可能である。標的配列の両端に蛍光物質 (FAM) と消光物質 (BHQ1) で標識されたプローブが PCR の伸長反応に伴い加水分解され、蛍光を発する。その蛍光強度を PCR のサイクルごとに検出し、蛍光強度が一定量に達した際のサイクル数 (Cycle threshold (Ct) 値) に応じて結果を判定する。

4. FISH 法

蛍光色素でラベルした DNA プローブを標本上でターゲット遺伝子とハイブリダイズさせ、そのシグナルを蛍光顕微鏡で観察する方法である。ROS1 融合遺伝子について体外診断薬 (IVD) 化された FISH 法は現時点では存在せず、Abbott Molecular や Zytovision、アジレント・テクノロジーのプローブキットが研究用試薬 (RUO) として販売されている。FISH 法には、融合を起こす 2 つの遺伝子それぞれにプローブを置いて、2 つのプローブが融合するのを検出する方法 (fusionFISH 法) と、ROS1 などキナーゼ遺伝子の切断点を隔てて 2 つのプローブを置き、他の遺伝子と融合する際に、切断点を境に二つの遺伝子領域が離断されることを検出する方法 (break apart FISH 法) が存在する。ROS1 融合遺伝子では、パートナー遺伝子の種

類が多いことやパートナー遺伝子が ROS1 の位置する染色体 6 番長腕の近くに存在する場合も多いことから、break apart FISH 法を用いることが多い。図 3 に break apart FISH 法を用いた ROS1 融合遺伝子の検出例を示す¹⁵。

Break apart FISH 法の利点は、FFPE 切片で DNA を標的として解析試料として比較的安定性が高いことや、パートナー遺伝子の情報がなくても検出できること、すなわち未知の融合バリエントも検出可能であることである (ただしパートナー遺伝子は同定不可能)。一方、問題点としては、まず、検査手技や判定に熟練を要すため、検査実施施設や判定医が限定されることである。さらに、立体での現象を一断面で評価するため、異なる切片で判定結果が一致しない可能性があること、検体の品質によって蛍光シグナルを検出できない場合があること、また特に進行肺癌からの微量な検体は評価可能な細胞数が少なく判定困難な場合があることなどが、問題点としてあげられる。米国 FDA におけるクリゾチニブの適応拡大の承認は、PROFILE1001 試験の ROS1 肺癌拡大コホートの成績¹⁸をもとに行われたが、この試験での ROS1 肺癌の診断は主に break apart FISH 法が用いられ、その診断基準は、「50 個以上の評価可能な腫瘍細胞のうち陽性細胞 $\geq 15\%$ 」であった。

5. IHC 法

IHC 法は、安価かつ比較的簡便で汎用性が高い方法である。IHC 法では、FFPE 切片における細胞の ROS1 タンパク質に対して特異的な抗体を反応させ、二次抗体と発色基

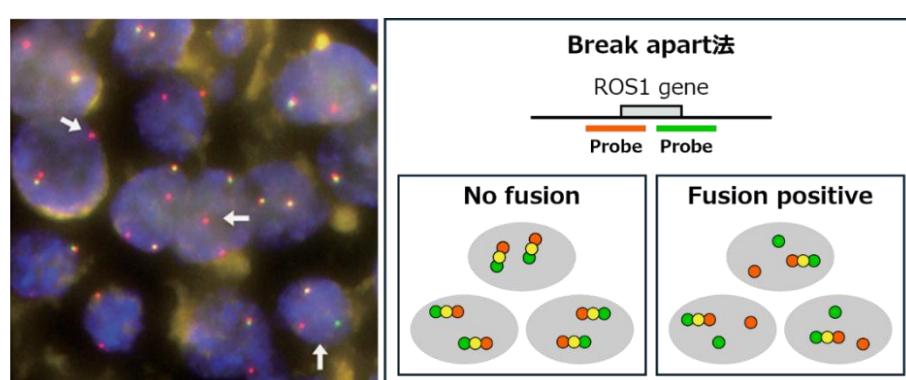


図3. break apart FISH 法による ROS1 融合遺伝子の検出 (文献 15 より引用)
緑: 5'ROS1 プローブ、赤: 3'ROS1 プローブ

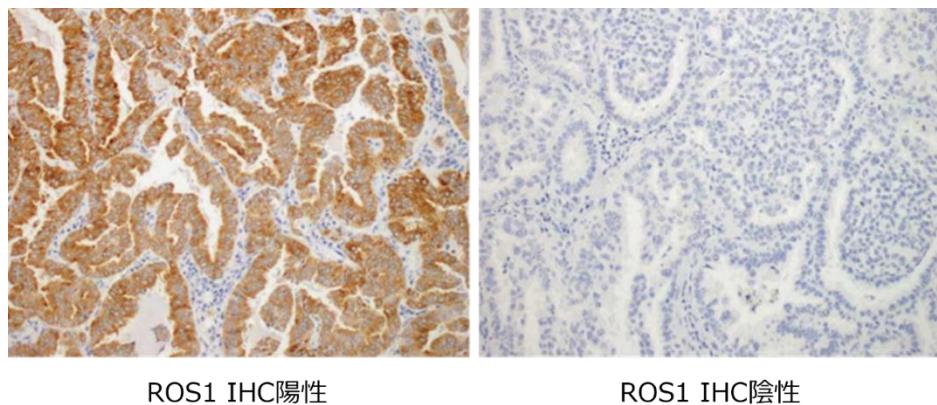


図4. IHC法によるROS1タンパク質の検出例（文献15より引用）

質を用いて発現タンパク質を可視化する。一般的に、発現強度や発現細胞割合に応じてスコア化し、タンパク質発現の程度を評価する。図4にIHC法を用いたROS1タンパク質発現解析の例を示す¹⁵。

ROS1のIHC法には、Cell Signaling Technology社の抗ROS1抗体(D4D6クローニー、ウサギモノクローナル抗体)などがRUOとして市販されているが、現時点でIVD化された抗体試薬はない。これまでに、肺癌におけるROS1融合タンパク質の発現をIHC法で検討した報告もあり^{15,28}、ROS1融合遺伝子陽性例でROS1高発現の傾向はあるものの、これらの検討は主に外科的切除標本で行われており生検標本での検討は少なく、また正常細胞においてもROS1の発現が高頻度に認められる。ROS1IHC法には陽性／陰性カットオフ値の設定の仕方によって偽陽性や偽陰性の可能性がある。世界肺癌学会が作成したガイド（IASLC ATLAS of ALK and ROS1 Testing in

Lung Cancer, Second Edition, 2016）²⁹には、IHC法を用いたROS1肺癌のスクリーニングに関する記述が見られるが、IHC法でスクリーニングを行ったとしてもROS1肺癌の診断にはその他の検査法による確認が必要と記載されている。

(6) ROS1融合遺伝子検査のアルゴリズム

ROS1融合遺伝子の診断は、他のドライバー遺伝子の診断と同様に、コンパニオン診断機能を有するマルチ遺伝子検査で行なうことが推奨される。コンパニオン診断ではない検査法でROS1融合遺伝子が検出された場合は、単一遺伝子検査のコンパニオン診断であるOncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キットでROS1融合遺伝子の存在を確認する必要がある。表2に示すように、薬剤により承認されているコンパニオン診断薬が異なるので、薬剤を選択する時にはどのコンパニオン診断薬で検出されたかに注意を要する。

参考文献

- Charest A, Lane K, McMahon K, et al. Fusion of FIG to the receptor tyrosine kinase ROS in a glioblastoma with an interstitial del(6)(q21q21). *Genes Chromosomes Cancer* 2003;37:58-71.
- Charest A, Kheifets V, Park J, et al. Oncogenic targeting of an activated tyrosine kinase to the Golgi apparatus in a glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:916-21.
- Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007;131:1190-203.
- Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012;18:378-81.
- Arai Y, Totoki Y, Takahashi H, et al. Mouse model for ROS1-rearranged lung cancer. *PLoS one* 2013;8:e56010.
- Shaw AT, Hsu PP, Awad MM, Engelman JA. Tyrosine kinase gene rearrangements in epithelial malignancies. *Nat Rev Cancer* 2013;13:772-87.
- Davies KD, Doebele RC. Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:4040-5.
- Kohno T, Nakaoku T, Tsuta K, et al. Beyond ALK-RET, ROS1 and other oncogene fusions in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4:156-64.
- Hirsch FR, Suda K, Wiens J, Bunn PA. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *The Lancet* 2016;388:1012-24.
- Gendarme S, Bylicki O, Chouaid C, et al. ROS-1 Fusions in Non-Small-Cell Lung Cancer: Evidence to Date. *Curr Oncol*. 2022;29:641-58.
- Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *The oncologist* 2013;18:865-75.
- Charest A, Wilker EW, McLaughlin ME, et al. ROS fusion tyrosine kinase activates a SH2 domain-containing phosphatase-2/phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin signaling axis to form glioblastoma in mice. *Cancer Res* 2006;66:7473-81.
- Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:4570-9.
- Jun HJ, Johnson H, Bronson RT, de Feraudy S, White F, Charest A. The oncogenic lung cancer fusion kinase CD74-ROS activates a novel invasiveness pathway through E-Syt1 phosphorylation. *Cancer Res* 2012;72:3764-74.
- Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-70.
- Yoshida A, Tsuta K, Wakai S, et al. Immunohistochemical detection of ROS1 is useful for identifying ROS1 rearrangements in lung cancers. *Mod Pathol* 2014;27:711-20.
- Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene* 2000;19:5548-57.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-71.
- Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:1405-11.
- Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol* 2017;35:2613-18.
- Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39:1253-63.
- Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1691-1701
- Ahn BC, Kim YJ, Kim DW, et al. Lorlatinib in TKI naïve, advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: A multicenter, open-label, single-arm, phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2024; 42: Issue 16_suppl
- Katayama R, Gong B, Togashi N et al. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. *Nat. Commun* 2019;10:3604.
- Perol M, Li W, Pennell N, et al. Taletrectinib in ROS1+ Non-Small Cell Lung Cancer: TRUST. *J Clin Oncol*. 2025 Jun;43(16):1920-1929.
- Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2024;390:118-131.
- Drilon A, Bergagnini I, Delasos L, et al. Clinical outcomes with pemetrexed-based systemic therapies in RET-rearranged lung cancers. *Ann Oncol* 2016;27:1286-91.
- Viola P, Maurya M, Croud J, et al. A Validation Study for the Use of ROS1 Immunohistochemical Staining in Screening for ROS1 Translocations in Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:1029-39.
- IASLC ATLAS of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer. Second Edition ed. Aurora, CO, USA: International Association for the Study of Lung Cancer; 2016.