

# KRAS遺伝子変異陽性の 進行非小細胞肺癌に対する 有望な治療方法を発表

- ✓ 赤松弘朗 (和歌山県立医科大学 内科学第3講座 准教授)
- ✓ 山本信之 (同 教授)
- ✓ 洪 泰浩 (同 バイオメディカルサイエンスセンター 病院教授)



和歌山県立医科大学附属病院  
呼吸器内科・腫瘍内科

# 米国臨床腫瘍学会(ASCO)にて口演発表



158 Countries



42350+ Attendees



5 Days Event



1800+ Exhibitors

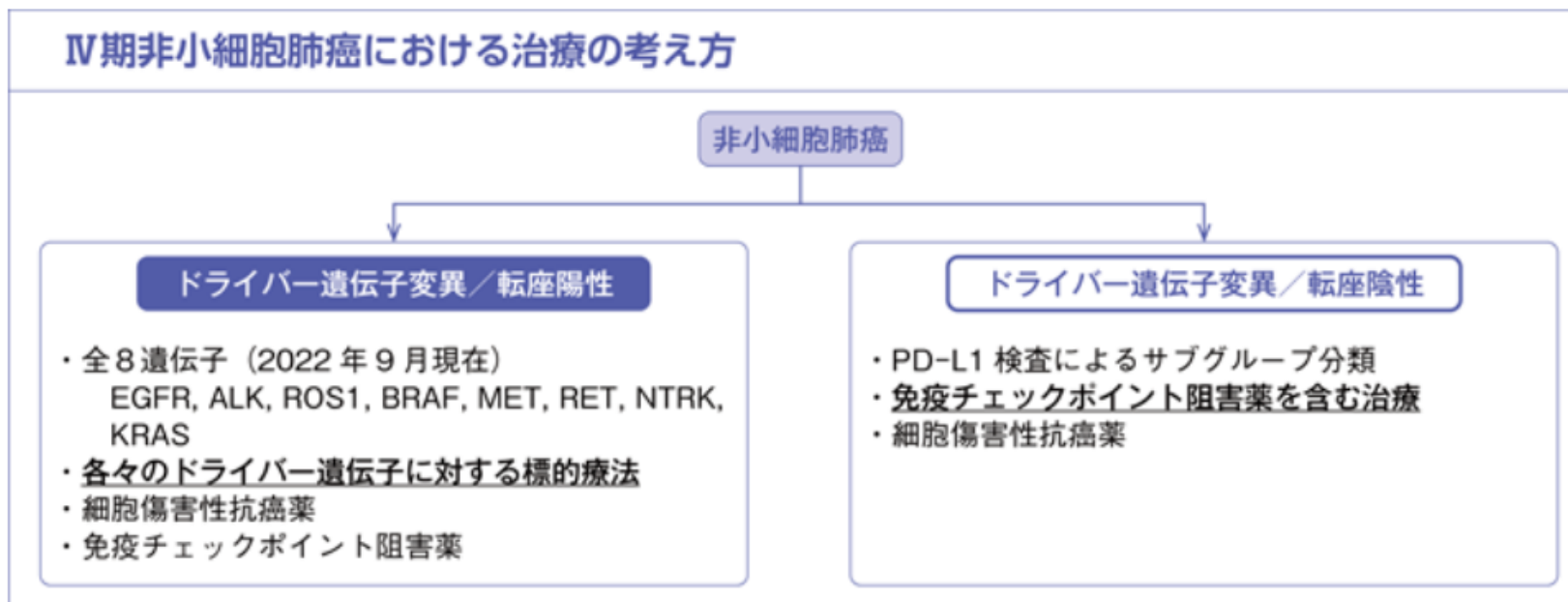


550 Speakers

- 米国臨床腫瘍学会(ASCO)
  - ✓ 40,000人以上が参加する, 世界最大のがんに関する学会
  - ✓ 2023年6月2-6日にかけて, アメリカ合衆国シカゴにて開催
  - ✓ 口演に選ばれる事は非常に名誉な事である
    - 今年, 進行期肺癌に関する口演は9題

# どのような研究か？

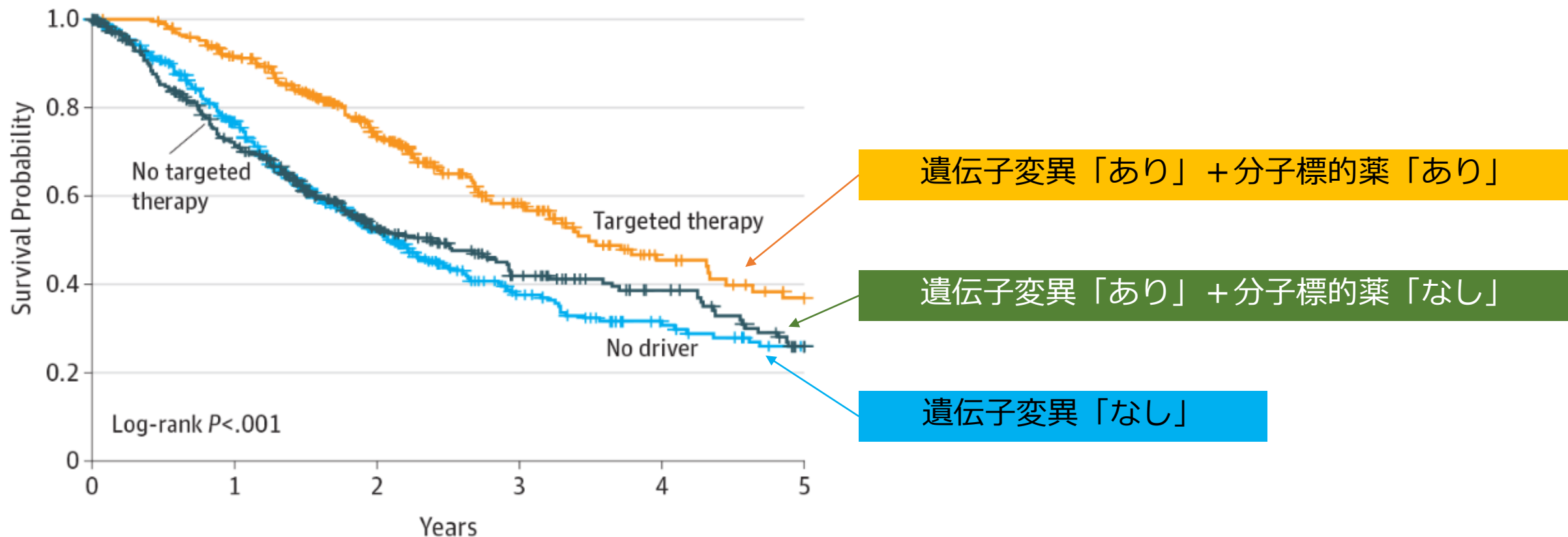
## まずは進行肺癌に対する治療の現状について



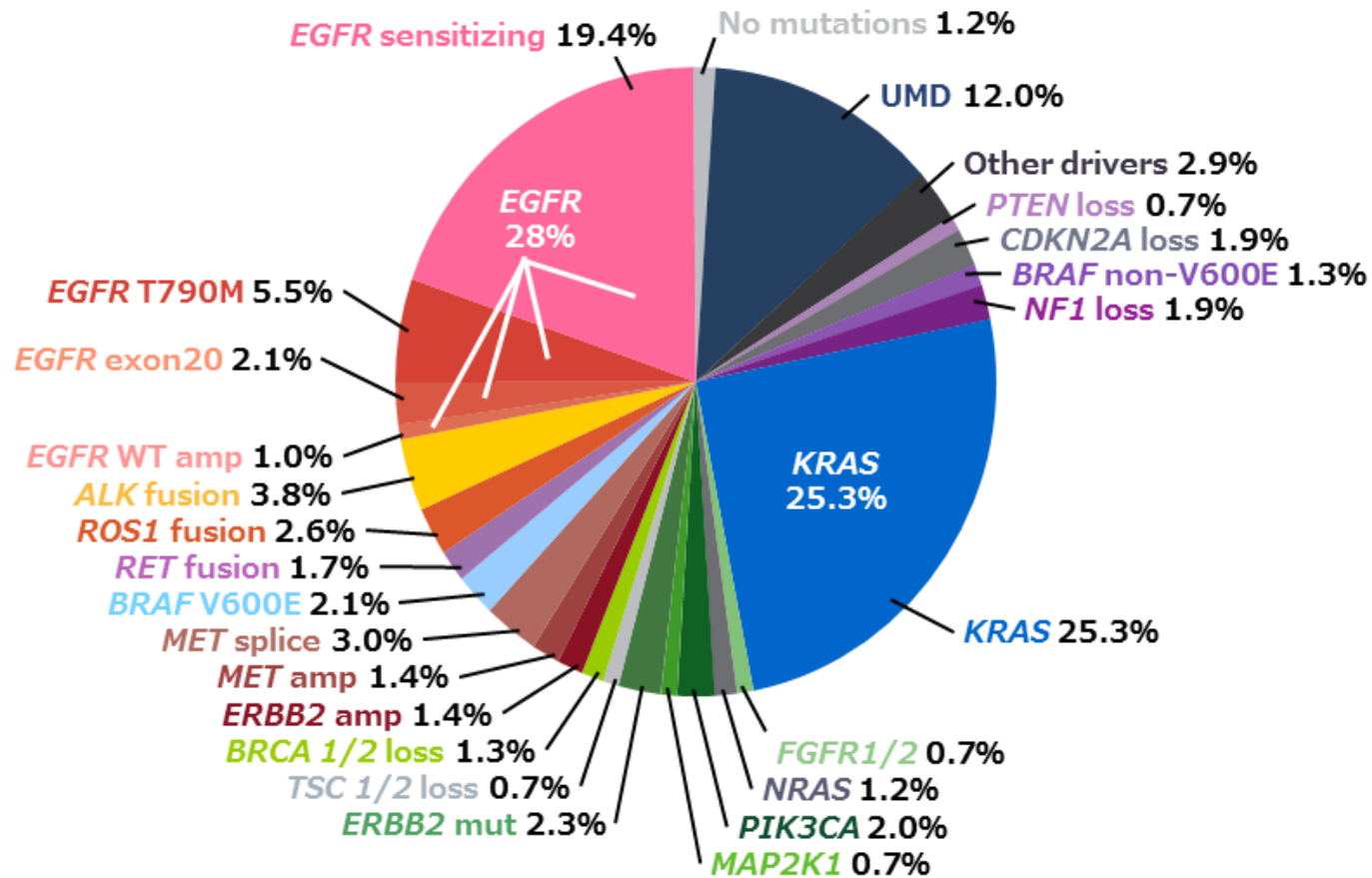
日本肺癌学会ガイドライン2022年度版

1. 「ドライバー」と呼ばれる遺伝子変異が癌組織に有るか否かで治療体系が大きく異なる
2. ドライバー陽性の場合、分子標的治療薬が有効である

# 遺伝子変異「あり」 + 分子標的薬「あり」 が最も生存期間が長い



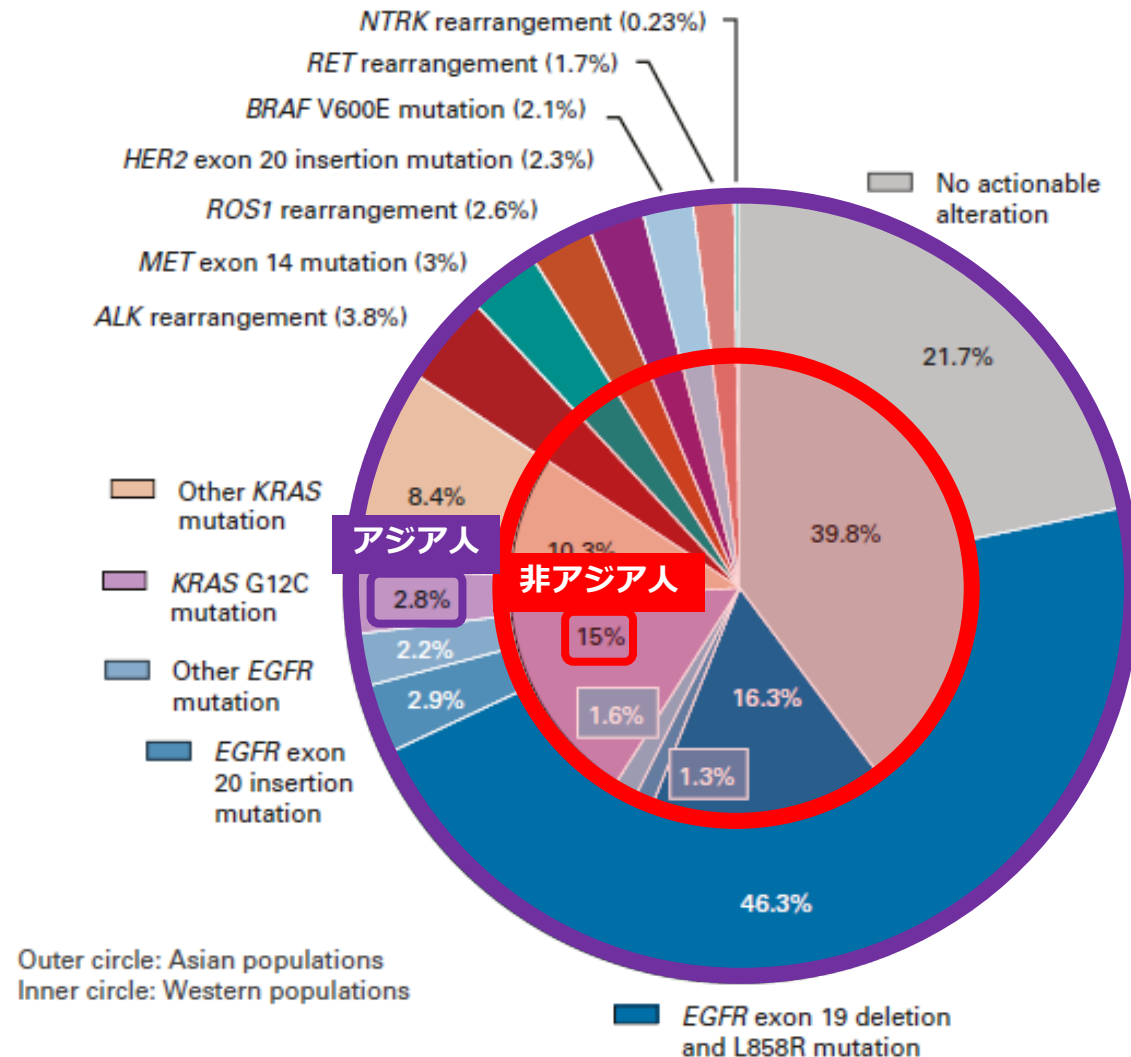
# 肺癌における遺伝子変異 (欧米人データ)



- 多くの遺伝子変異が確認されている
- それぞれの変異に対して効果の高い分子標的治療薬が承認されつつある

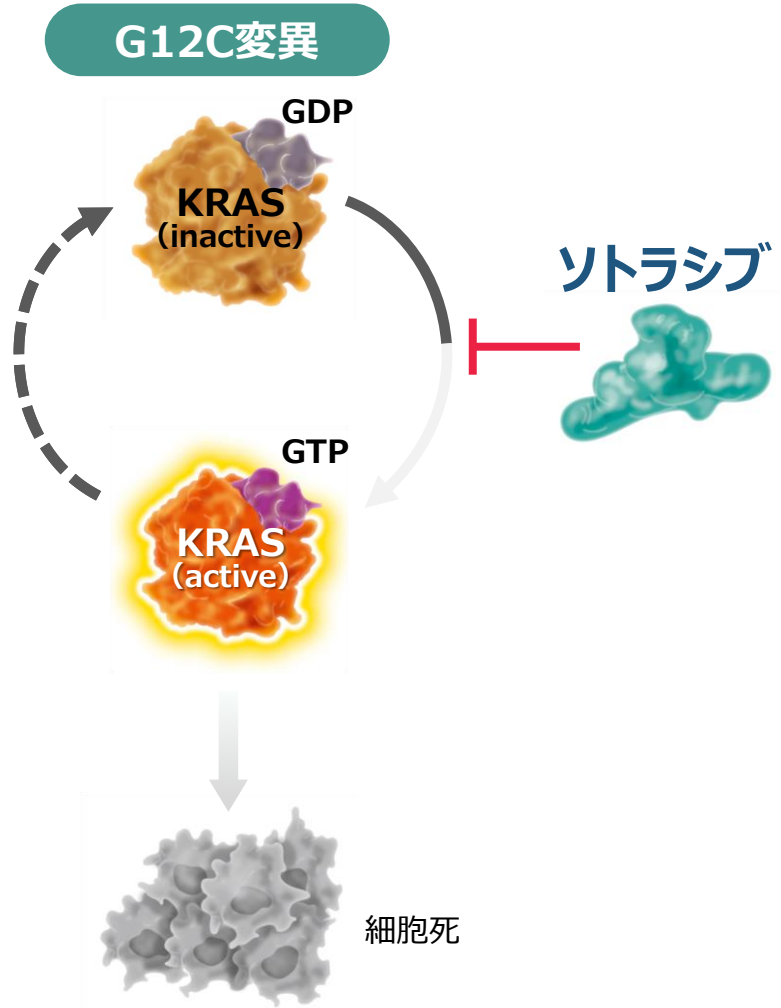


# KRAS G<sub>12</sub>C変異の状況

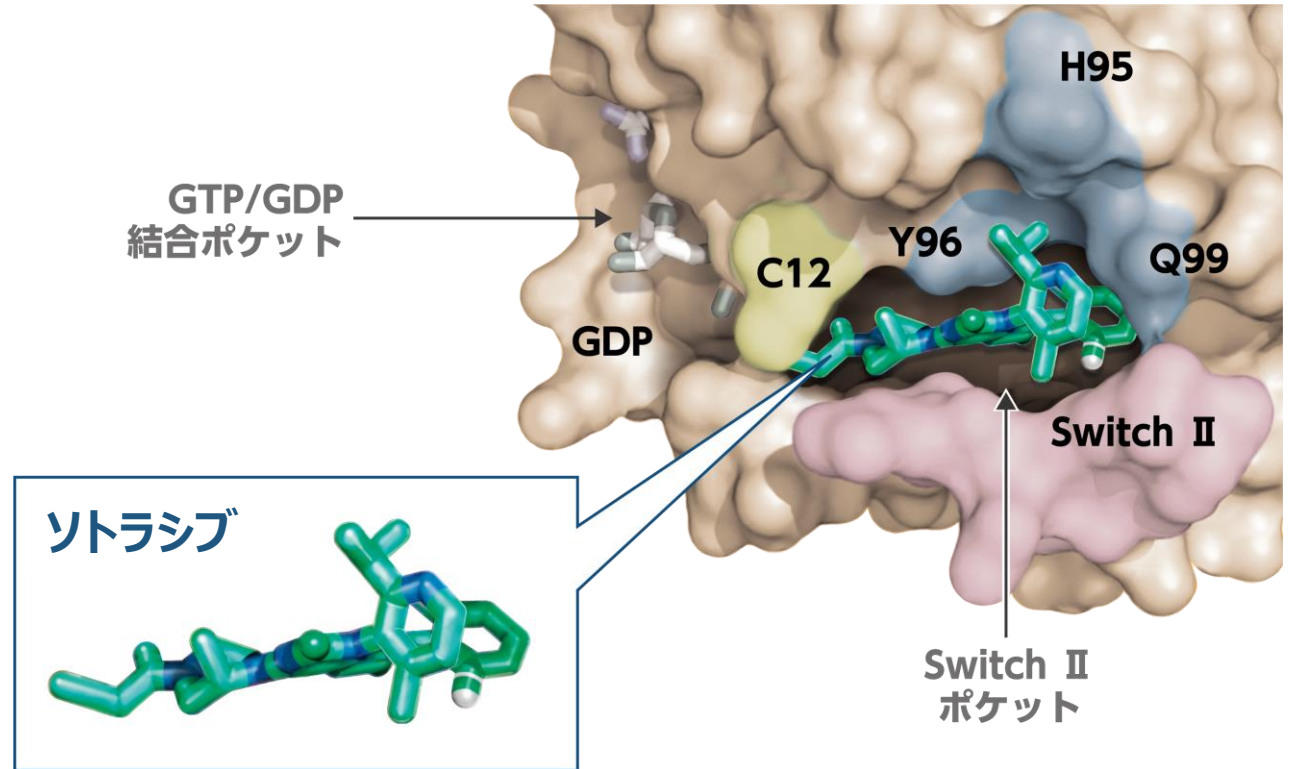


- アジア人では2.8%と希少な遺伝子変異
- 阻害剤として
  - ✓ソトラシブ
  - ✓アダグラシブ (米国のみ)
 が承認されている

# KRAS阻害剤ソトラシブ：作用機序



## ソトラシブのKRAS G12Cへの結合



# KRAS阻害剤ソトラシブ：臨床成績

- 奏効率\* 約30%

(\*癌の体積が約半分になった患者さんの割合)

- 有害事象 下痢、悪心、食欲不振、肝機能障害など

Langen AJ, Lancet 2023

## 従来の標準治療

### 1次治療

免疫チェックポイント阻害剤 + 抗癌剤2種類

- 奏効率：30-50%

### ソトラシブ（新規2次治療）

- 奏効率：30%

### 2次治療

抗癌剤 1種類

- 奏効率：10%

十分とは言えない!!



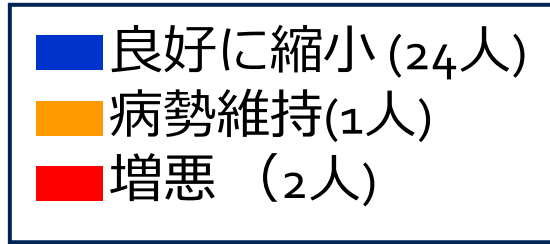
# 今回の研究：SCARLET試験

- 研究の種類： 医師主導試験（第II相試験）
- 実施体制： 和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科が中心となり、西日本がん研究機構(WJOG)に所属する全国29施設が参加
- 期間： 2021年10月から2022年7月
- 対象： 進行期非小細胞肺癌でKRAS G12C変異を有する患者さん30例（うち27例で有効性を評価）
- 試験治療： ソトラシブ＋化学療法2剤（カルボプラチン＋ペメトレキセド）を受けた

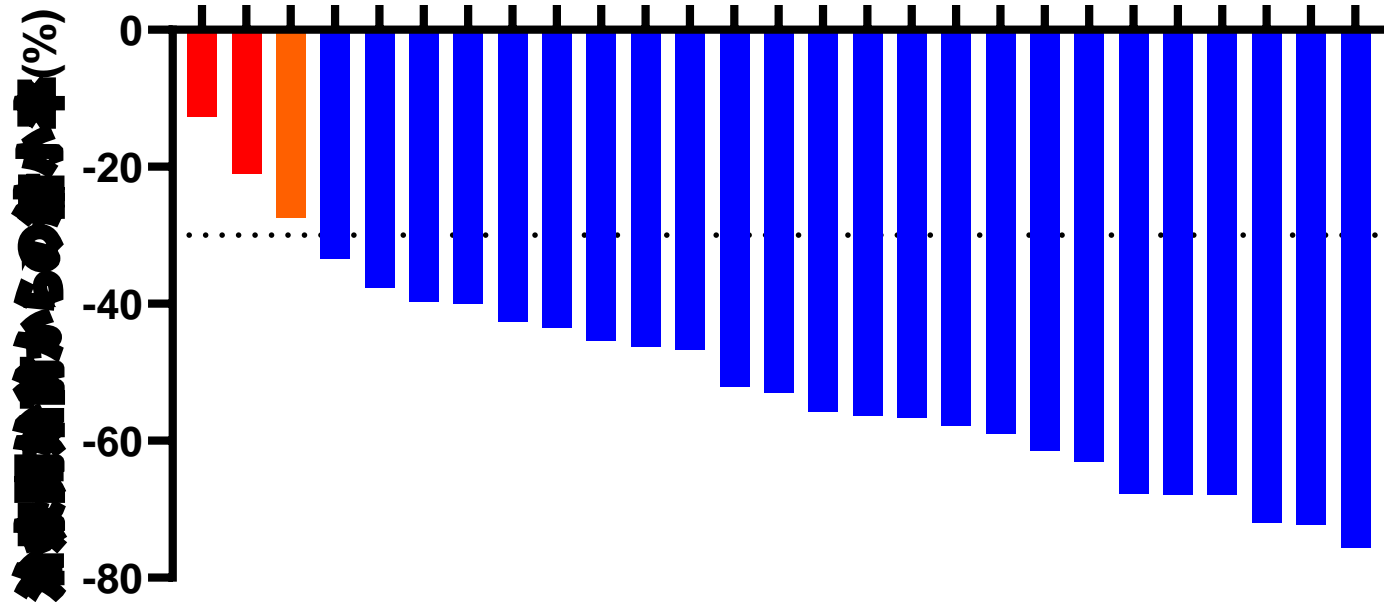
# 参加した患者さんの背景

年齢	
中央値 (範囲)	70 (49-79)
性別	
男性 / 女性	25 / 5
喫煙歴	
非喫煙者 / 喫煙者	1 / 29
組織型	
腺癌 / その他	27 / 3
PD-L1 発現率	
≥50% / 1-49% / 陰性	15 / 10 / 5
ステージ	
4A / 4B / 再発	9 / 16 / 5
脳転移	
あり / なし	7 / 23

# 奏効率 (第3者による判定)



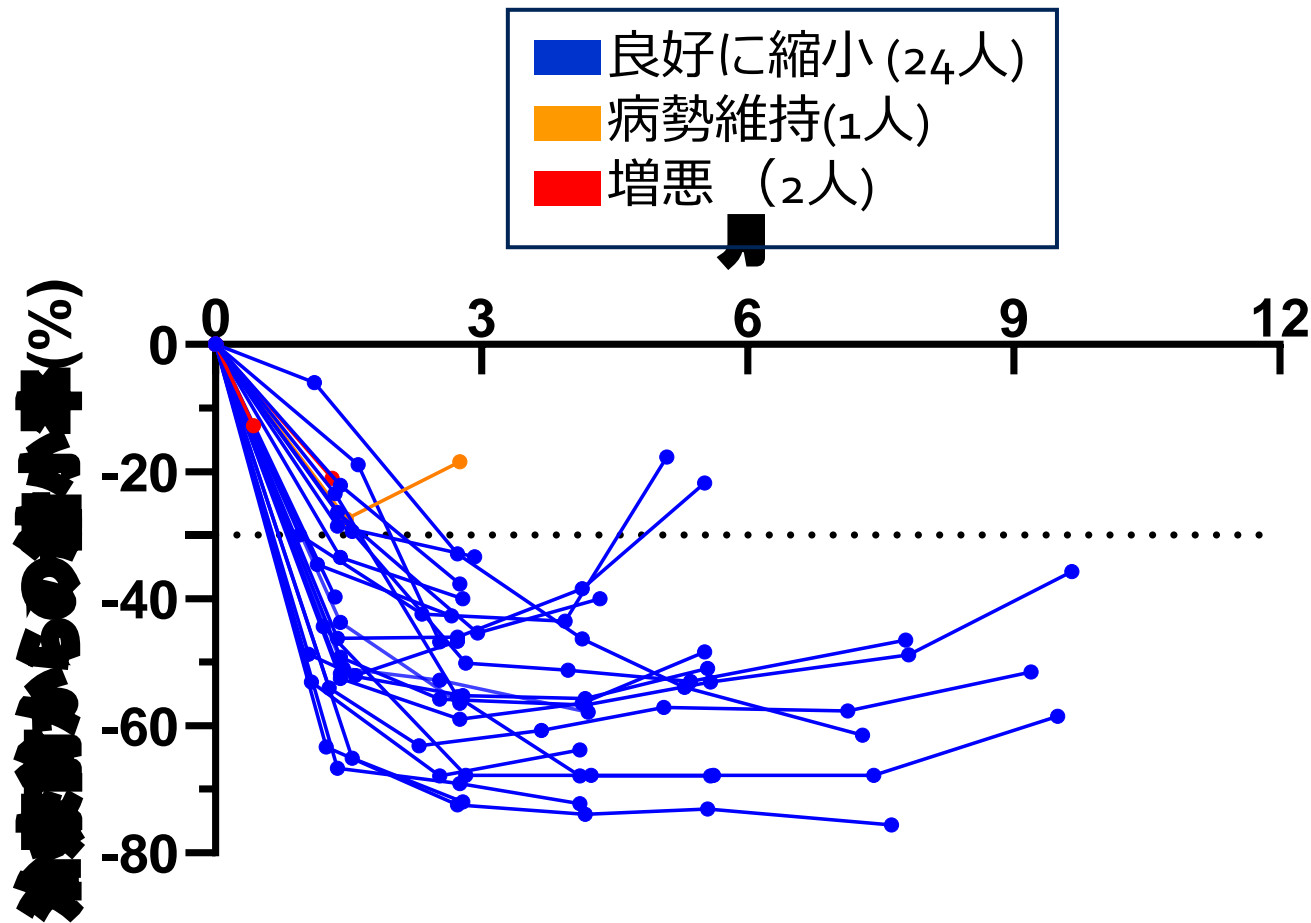
- 奏効率は88.9%と非常に高かった



参考:

標準治療における奏効率 (10-50%)

# 各患者さんにおける腫瘍縮小の経過



- 多くの患者さんにおいて、治療早期に腫瘍が縮小していた
- 腫瘍はその後も縮小維持されていた

# 有害事象

- 多くの有害事象が血球関連の事象であった（貧血72%, 血小板低下45%, 好中球減少41%など）
- 次に多かったのが消化器関連の有害事象であり（食欲不振35%, 悪心35%, 便秘24%など）, 程度は概ね軽かった
- ソトラシブ単独でよくみられる肝障害は今回の治療において13-17%の患者さんに確認されたが, 化学療法の併用で明らかな増加は認めなかった
- 治療関連死が1名（肺炎）で確認された

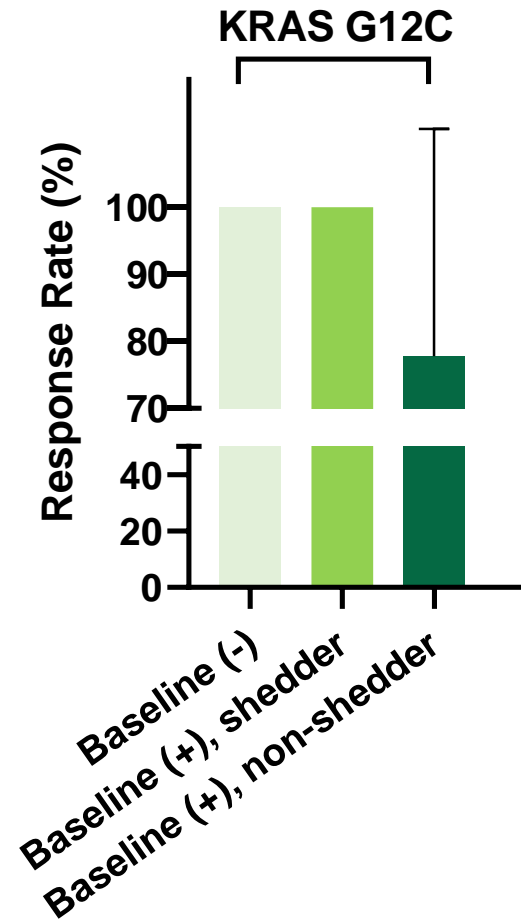
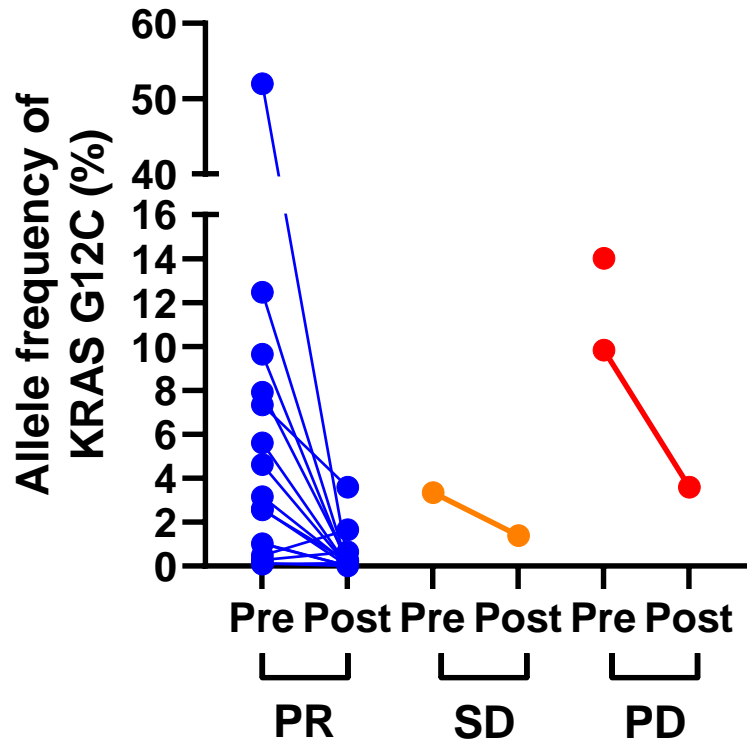


# 血液検体を用いた遺伝子変異解析①



- 70%の患者さんにおいて、末梢血からKRAS G<sub>12</sub>C変異が確認された
- 次に多かった変異はTP53であった
- その他にSTK<sub>11</sub>\*<sup>1</sup>, CDKN<sub>2A</sub>\*<sup>2</sup>, KEAP<sub>1</sub>\*<sup>3</sup>, BRAF\*<sup>4</sup>, EGFR amp\*<sup>5</sup>, MET amp\*<sup>6</sup>などの変異が確認された

# 血液検体を用いた遺伝子変異解析②



- 多くの患者さんにおいて、治療前後で末梢血中のKRAS G12C変異は減少していた
- しかし、約半数において検出感度以下にはならなかった
- こうした患者さんでは、奏効率が低い傾向にあった

# まとめと今後の方向性

- ソトラシブと化学療法の併用によって高い奏効率と忍容性が示された
- 長期の有効性解析を年内に予定している
- 本研究は単群第2相試験であり、本研究の結果を元に今後大規模な国際共同研究が行われる可能性がある

# 謝辞

- 本研究に参加された患者さん、またそのご家族
- 西日本がん研究機構（WJOG）の研究者の皆様
- 試験サポートに関わったメンバー
  - ✓WJOG（澤氏、下村氏）
  - ✓シミックシフトゼロ（舟戸氏）
  - ✓和歌山県立医科大学バイオメディカルサイエンスセンター（阪上氏）