



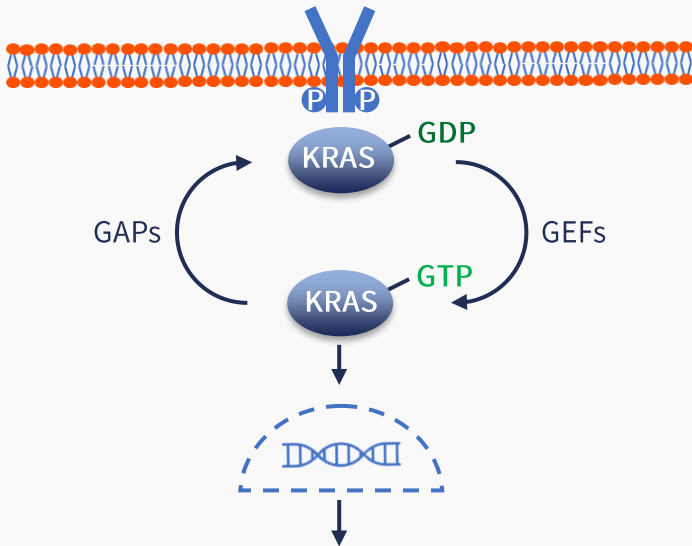
**KRAS^{G12C}阻害剤の検討：固形がん患者の
転帰をどのように改善し得るか。**

touchTALKS®からの演習資料

詳細は以下を参照、www.touchoncology.com/education/

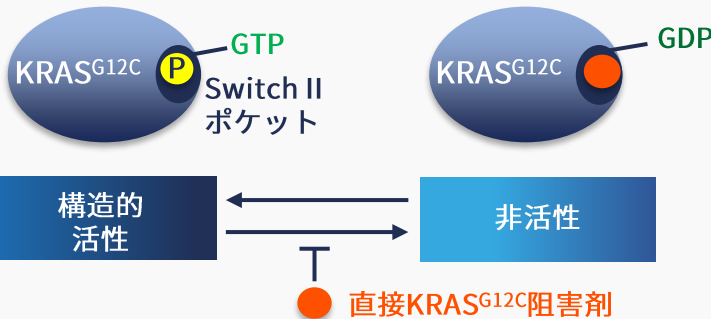
なぜ固形がんでKRASを標的とするのか。

KRASシグナルは細胞の生存と増殖を制御する^{1,2}



- 細胞生存
- 細胞極性と移動
- 小胞輸送と核輸送
- 細胞周期の進行
- アクチン細胞骨格の構成

KRASのSwitch II ポケットはGAPとGEFの結合界面を形成し、実用的な標的となる⁶



NSCLCおよびCRCにおけるKRAS変異

- 変異発生率：30%より大きい³
- KRAS^{G12C}変異は、NSCLCにおけるKRAS変化の41%、CRCでは7%を占める²
- KRAS^{wt}と比較してOSが有意に悪い^{4,5}

分子サブタイプ化ガイドライン⁷⁻¹²

- NSCLCとCRCでは分子サブタイプ分類が推奨され、治療方針の決定に必要な情報を得られる
- 現時点ではNCCNのみ、進行性NSCLCおよび転移性CRCでのKRAS変異検査を推奨している
- JSMO-ESMOガイドラインでは、セツキシマブとパニツムマブによる治療前にRAS検査を行い、RAS^{wt}状態を確認することが必須である
- 新しいKRAS標的治療が利用可能になるにつれ、推奨内容は進化する可能性がある
- KRAS変異はPCRおよびNGSで検出可能である

| 鍵となるKRAS ^{G12C} 阻害剤 ⁶ | 進行中の臨床試験 | 承認状況 |
|--|--|---|
| ソトラシブ | CodeBreak K 100、101、105、200、201、Lung-MAP | EU ¹³ および日本 ¹⁴ でKRAS ^{G12C} 変異型NSCLCの2L以上の治療薬として承認済み、第III相 |
| アダグラシブ | KRYSTAL-1、-2、-7、-10、-12、-14 | 治験中、第III相 |
| JDQ443 | KontRASt-01、-02、-03 | 治験中、第III相 |
| D-1553、GDC-6036、LY3537982、BI 1823911およびJAB-21822 | | 治験中、第I/II相 |

直接KRAS^{G12C}阻害剤を用いた臨床試験

ソトラシブ単剤治療の有効性および安全性データ(CodeBreak K 100)¹⁵⁻¹⁷



進行性NSCLC：2年データ(N=174)¹⁵

- ORR、40.7%
- mPFS、6.3か月
- mOS、12.5か月



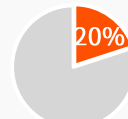
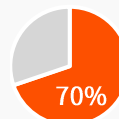
進行性CRC：第II相データ(N=62)¹⁶

- ORR、9.7%
- mPFS、4.0か月
- mOS、10.6か月

NSCLC安全性データ¹⁷

TRAE

グレード3/4のAE



最も一般的なAE：
下痢、悪心、ALTおよびASTの上昇

アダグラシブ単剤治療の有効性および安全性データ(KRYSTAL-1)^{18,19}



進行性NSCLC：第I/II相データ (N=116)¹⁸

- ORR、43%
- mPFS、6.5か月
- mOS、12.6ヶ月



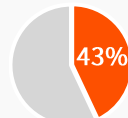
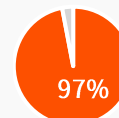
進行性CRC：第I/II相データ(N=45)¹⁹

- 奏効率、22%
- mPFS、5.6か月

NSCLC安全データ¹⁸

TRAE

グレード3/4のAE



最も一般的なAE：
下痢、悪心、嘔吐、疲労感

JDQ443単剤治療の有効性および安全性データ(KontrAST-01)²⁰



進行性NSCLC (n=20) および進行性CRC (n=16) における用量漸増試験

- RP2D：200mgを1日2回
- NSCLCにおけるORRはRP2Dで57%

最も一般的なAE：
疲労感、悪心、浮腫、下痢、嘔吐

KRAS^{G12C}阻害剤への耐性



ソトラシブ／アダグラシブの臨床試験において、約**50%**の患者では腫瘍の有意な縮小が認められない²¹



KRAS^{G12C}阻害剤に、当初は客観的奏功や病勢安定を示した患者も**皆**、いずれは進行する²¹



直接KRAS^{G12C}阻害剤への耐性は、**共存変異**、**後天性KRAS変異**および**バイパス機構**によって引き起こされている可能性がある²²

直接KRAS^{G12C}阻害剤と上流、下流、細胞周期、免疫チェックポイント阻害剤を用いた併用療法が、耐性の克服を目指して研究されている^{6,23-25}

略語と参考文献

| | |
|------|---------------------|
| 2L | 二次治療 |
| AE | 有害事象 |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| CRC | 大腸がん |
| ESMO | 欧州臨床腫瘍学会 |
| GAP | GTPアーゼ活性化タンパク質 |
| GDP | グアノシン二リン酸 |
| GEF | グアニンヌクレオチド交換因子 |
| GTP | グアノシン三リン酸 |
| JSMO | 日本臨床腫瘍学会 |

| | |
|-------|--------------|
| m | 中央値 |
| NCCN | 全米総合がんネットワーク |
| NGS | 次世代シーケンシング |
| NSCLC | 非小細胞肺がん |
| ORR | 客観的奏効率 |
| OS | 全生存期間 |
| PCR | ポリメラーゼ連鎖反応 |
| PFS | 無増悪生存期間 |
| RP2D | 第II相推奨用量 |
| TRAE | 治療関連のAE |
| wt | 野生型 |

1. Burns TF, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:4208–18.
2. Huang L, et al. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:386.
3. Timar J, Kashofer K. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39:1029–38.
4. Marabese M, et al. *Oncotarget*. 2015;6:34014–22.
5. Jones RP, et al. *Br J Cancer*. 2017;116:923–9.
6. Kwan AK, et al. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41:27.
7. NCCN. NCCN Guidelines: Non-small cell lung cancer. Version 2.2022. 以下で入手可能：<https://bit.ly/3apBSW0> (2022年5月10日アクセス).
8. Planchard D, et al. *Ann Oncol*. 2018;29:iv192–237.
9. Akamatsu H, et al. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:731–70.
10. NCCN. NCCN Guidelines: Colon cancer. Version 1.2022. 以下で入手可能：<https://bit.ly/3apBSW0> (2022年5月10日アクセス).
11. Yoshino T, et al. *Ann Oncol*. 2018;29:44–70.
12. Veluswamy R, et al. *J Mol Diagn*. 2021;23:507–20.
13. Sotorasib SmPC. 以下で入手可能：<https://bit.ly/3R6XG98> (2022年5月1日アクセス).
14. PMDA. 以下で入手可能：<https://bit.ly/3Avkv0z> (2022年5月1日アクセス).
15. Dy GK, et al. AACR Annual Meeting. April 2022. Abstract CT008.
16. Fakhri MG, et al. *Lancet Oncol*. 2022;23:115–24.
17. Skoulidis F, et al. *N Engl J Med*. 2021;384:2371–81.
18. Spira A, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 16):9002.
19. Weiss J, et al. *Ann Oncol*. 2021;32(Suppl. 5):S1283–346. LBA6.
20. Tan DS, et al. AACR Annual Meeting. April 2022. Abstract CT033.
21. Blaquier JB, et al. *Front Oncol*. 2021;11:787585.
22. Awad MM, et al. *N Engl J Med*. 2021;384:2382–93.
23. Palma G, et al. *NPJ Precis Oncol*. 2021;5:98.
24. Dunnett-Kane V, et al. *Cancers*. 2021;13:151.
25. Negri F, et al. *Int J Mol Sci*. 2022;23:4120.

この演習資料に提供されているガイドランスは、患者のケアに直接影響を及ぼすことを意図していません。臨床医は常に患者の状態と潜在的な禁忌を評価し、関連するメーカーの製品情報または他の当局の推奨事項を見直した上で、ここに記載されている治療や投薬、その他の診断や治療のコースを検討する必要があります。

弊社の演習資料の内容は、製品や使用を黙示的に推奨するものではありません。touchONCOLOGYは、情報の正確性、妥当性、完全性を保証することはできず、誤りや不作為について責任を負うことはできません。