

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting:

<https://reachmd.com/programs/cme/therapy-gaps-identifying-new-targets-management-nsclc-japanese/12584/>

Released: 05/25/2021

Valid until: 05/25/2022

Time needed to complete: 15 分

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

セラピーギャップ：NSCLCの管理における新たなターゲットの発見

第1章

パイク博士：

METシグナルの制御異常は、様々な種類の腫瘍の発がん過程で広く知られています。注目すべきは、3種類のMET制御異常のすべてが非小細胞肺癌（NSCLC）で報告されていることであり、MET遺伝子異常は新たな治療薬を開発するための優れた知見となります。

これはReachMDの医学生涯教育（CME）プログラムで、私はポール・パイクです。今日はヴィオラ・チュウ博士と、c-MET遺伝子の異常と、NSCLCの管理におけるその関連性、特にMETエクソン14スキップ変異を持つ患者について話します。この第1章では、NSCLCにおけるMETプロトオンコジーンについて説明します。

チュウ先生、ようこそお越しくださいました。

チュウ博士：

今日はお招きいただきありがとうございます。

パイク博士：

チュウ先生、METプロトオンコジーンは、NSCLCを含む多くのがんに関与しています。NSCLCでは、様々なタイプのMET制御異常が見られますが、その特徴を教えてください。それらの発見は、予後が非常に悪いNSCLC患者のサブセットに対する治療アプローチにどのようにつながったのでしょうか？

チュウ博士：

はい。METは、M-E-Tと呼ばれるプロトオンコジーンで、HGF（肝細胞増殖因子）をリガンドとする受容体チロシンキナーゼをコードしています。METがそのリガンドに結合すると、RAS、RAF、PI3K経路を介した下流のシグナル伝達が誘導されます。METシグナルの異常は、細胞増殖、生存、浸潤、転移を促進し、腫瘍の成長を促します。さて、非小細胞肺癌では、METやHGFタンパク質の過剰発現、MET遺伝子の増幅、エクソン14スキップ変異などのMET遺伝子の変異、MET遺伝子の融合・再配列など、さまざまなメカニズムでMETシグナルの異常が起こります。特に、METエクソン14スキップ変異は、非小細胞肺癌の患者の約3~4%に見られる主要な発がん因子です。現在では、これらの変異は、組織または液体生検のサンプルから検出することができます。

METエクソン14スキップ変異について言えば、これらのゲノムの変異は、METエクソン14に隣接するアクセプターサイトまたはドナーサイトの異なるスプライス部位を空間的に途絶えさせます。その結果、METの膜貫通部が欠失し、METのユビキチン化が阻害され、METのターンオーバーが低下し、シグナル伝達が増加する可能性があるというわけです。

第2章

パイク博士：

チュウ先生、さっそくですが、MET遺伝子異常を有するNSCLC患者の予後を改善する可能性のある、最近承認された治療法と新しい治療法について詳しく見ていきましょう。

チュウ博士：

わかりました。非小細胞肺がんのMETエクソン14スキップ変異に有効な2種類のTKI [チロシンキナーゼ阻害剤] について説明する前に、MET制御異常をブロックしようとするさまざまな治療法について簡単に触れておきたいと思います。これには、抗MET受容体モノクローナル抗体、抗HGF (リガンド)、フィクラズマブなどのモノクローナル抗体、あるいは、セルメチニブ、カプマチニブ、テボチニブなどの選択的チロシン阻害剤、最後に、クリゾチニブ、カボザチニブ、メレスチニブ、グレスチニブ、シトラバチニブなどの様々なマルチキナーゼ阻害剤が含まれます。また、MET阻害剤を見ると、METチロシンキナーゼにどのように結合するかによって、タイプ1とタイプ2のMET阻害剤の2つのカテゴリーに分けられることを指摘したいと思います。タイプ1には、タイプ1aとbもあります。一般的に言って、おそらくタイプ2のMET阻害剤は、一部の溶媒を突然変異から救う可能性があります。

ここでは、METエクソン14スキップ変異を有する非小細胞肺がんの患者に対して承認された2つのMET TKIに焦点を当てたいと思います。最初のTKIはカプマチニブです。この薬は、2020年5月にFDAの迅速承認を受けましたが、この承認は、2020年9月に *The New England Journal of Medicine* に掲載された画期的なGEOMETRY研究に基づいています。GEOMETRYですが、これはマルチコホートの第2相試験で、MET制御異常のある非小細胞肺がんの患者を対象に、カプマチニブ400mgを1日2回投与することを評価しています。本試験の主要評価項目は、独立審査委員会による客観的奏効率です。副次評価項目には奏効期間が含まれ、再度、独立審査委員会により評価されました。1~2種類の治療しか受けていない169人の患者では、ORRは41%、DORは9.7か月でした。一方、前治療を受けていない28人の患者では、ORRは68%と高く、DORは12.6か月と長期でした。また、この試験では、他のMET調節異常の非小細胞肺がんの患者も参加できたことを指摘したいと思います。例えば、遺伝子コピー数が10以上と定義されるMET増幅では、ORRは、治療歴のある患者では29%、治療歴のない患者では40%となりました。

もう一つのTKIであるテボチニブは、日本では2020年3月に承認され、続いて今年2021年2月にFDAからMETエクソン14スキップ変異を有する非小細胞肺がんの患者に対する迅速承認を取得しました。今回の承認は、2020年5月に *The New England Journal of Medicine* に掲載された画期的なVISION試験に基づいています。本試験は、METのエクソン14スキップ変異を有する患者を対象に、テボチニブを1日1回500mg投与で評価する非盲検の第2相試験です。主要評価項目は、9か月以上の追跡調査を受けた患者のうち、独立審査委員会によるORRとしました。このカテゴリーに当てはまる患者は全部で99人でした。ORRは46%、奏効期間 (DOR) は11.1か月でした。

この試験では、液体生検または組織生検のいずれかでこの分子変異が検出された患者も対象としています。66人の患者のうち、リキッドバイオプシー群のORRは48%でした。組織生検群では、60人の患者のうち、ORRは50%とほぼ同等でした。ここでも末梢性浮腫が最も多い毒性でした。治療関連の末梢性浮腫全体の7%を占めていました。このAE [有害事象] による継続率は、おおよそ11%前後でした。

テボチニブについては、WCLC 2020で最新のデータが発表されました。今回の発表では、治療を受けていない169人の患者において、ORRは45%、DORは10.8%でした。前に治療を受けた83人の患者を見ると、データは非常によく似ていました。ORRは45%、奏効期間は11.1か月でした。以上が、私のまとめです。

第3章

バイク博士：

デュウ先生、NSCLCの発がんドライバーとしてc-METの機能不全が非常に注目される一方、MET活性化経路の状況は新たな重要性を帯びています。特に興味深いのは、L858Rのようなエクソン19の欠失変異やエクソン21の点変異などのEGFR活性化変異を発現しているNSCLC患者のEGFR TKIに対する獲得抵抗性におけるこの経路の役割です。その点を踏まえて教えてください。

デュウ博士：

EGFR TKI療法が奏功しなかったEGFR陽性の非小細胞肺がんの患者でも、MET制御異常が抵抗性のメカニズムとして見られることがあります。ですから、EGFR TKIで病勢が進行した患者を診察する際には、繰り返し生検を行って抵抗性のメカニズムを調べるのが非常に重要です。組織生検でも、液体生検を繰り返ししても構いません。例えば、METの増幅を検出した場合、元々の創始者変異 (この場合はEGFR変異) と後天的な抵抗性変異 (この場合はMET増幅) をブロックするために、TKIを併用したアプローチを試みるのが重要になるかもしれません。

このようなコンセプトは、実際に臨床試験が行われています。アジア6カ国で実施されたINSIGHT試験と呼ばれる非盲検、第1b/2相、多施設共同、無作為化試験があります。この試験では、後天的なT790M変異はないが、後天的にMETの過剰発現または増幅が認められるEGFR陽性患者を対象にしました。これらの患者は、ゲフィチニブ+テボチニブか、プラチナ併用化学療法のいずれかに無作為に割り当てられました。本試験の主要評価項目は、治験責任医師による評価によるPFSでした。副次評価項目は、全生存期間と安全性でした。この試験では、TKI併用群に組み入れられたのは31人で、PFSは4.9か月でした。また、化学療法群に組み入れられた患者のPFSは4.4か月でした。化学療法のグループには24人ほどの患者がいました。全生存率についても、ほぼ同様のデータが得られました。OSは、TKI併用群が17.3か月、化学療法群が18.7か月でした。

この試験の結果は本質的には否定的でした。しかしIHCで3+と定義されたMETの過剰発現が認められた34名の患者に焦点を当てると、PFSとOSのデータはTKI併用群に有利な結果と言えます。PFSは化学療法群の4.4か月に対し、ゲフィチニブ+テボチニブ併用群では

8.3か月、OSは化学療法群の17.9か月に対し、37.3か月でした。また、遺伝子のコピー数が5以上、または比率が2以上と定義されるMET増幅を有する19人の患者に注目すると、やはりPFS、OSともにTKI併用療法が有利でした。PFSは化学療法群の4.2か月に対して16.6か月、OSは化学療法群の13.1か月に対して37.3か月でした。この試験がきっかけとなり、EGFR TKI治療で病勢が進行したEGFR陽性非小細胞肺がんの患者を対象に、MET増幅やMET過剰発現などの抵抗性メカニズムを救済するために、この併用療法を検討する現在進行中の多くの試験が行われることになりました。

簡単に言うと、現在進行中の試験がいくつかあります。1つ目はINSIGHT 2試験で、オシメルチニブとテボチニブの併用です。2つ目の試験は、オシメルチニブ + サボリチニブ試験です。サボリチニブは別のMET TKIです。3つ目は、オシメルチニブ + TPX-0022で、これはMET変異に対する次世代TKIです。そして最後に、アムバチニブとして知られるJNJ-372の試験について触れておきたいと思います。この抗体は、ヒト型バイスペシフィックEGFR c-MET抗体であり、メカニズム的には、EGFR陽性の非小細胞肺がんにおけるMET変異のオプションとして、この治療法を考えることができる可能性があります。

バイク博士：

この意味で、EGFR変異肺がんにおけるMET経路の変異を標的とした研究は、比較的短期間で有望なシグナルを示すいくつかの試験を行うことができ、この分野での追加試験につながっているのも、心強いと思います。また、EGFR変異肺がんやオシメルチニブのような薬剤に対する後天的な抵抗性を考慮して、他の経路を標的にすることも考えられます。

これは素晴らしいことです。

残念ながら、今日はもう時間がありません。また、ヴィオラ・チュウ博士には、貴重なご意見をお寄せいただきありがとうございます。素晴らしいお話しでした。

チュウ博士：

今日はお招きいただきありがとうございました。さようなら。