

免疫療法時代のドセタキセル・ラムシルマブ併用療法は 非小細胞肺癌に対する有望な二次治療の治療選択肢 ～多施設共同第 II 相臨床試験の研究成果～

【ポイント】

- 転移を認める進行した非小細胞肺癌に対して、免疫チェックポイント阻害剤*¹ と殺細胞性抗がん剤*² の併用療法は初回標準治療の一つとして確立されていますが、がんの再増悪により、ほとんどの患者さんで二次治療が必要となります。
- ドセタキセル・ラムシルマブ併用療法は、免疫療法が初回治療として確立される以前の臨床試験の結果に基づいて、初回治療後の二次治療の選択肢の一つとして国内で保険承認されている治療です。このため、初回治療として免疫チェックポイント阻害剤と殺細胞性抗がん剤の併用療法を選択し、その治療が無効となった後のドセタキセル・ラムシルマブ併用療法の有効性と安全性についてはさらなる評価が必要とされていました。
- 本研究で実施した多施設共同第 II 相臨床試験*³ で、免疫チェックポイント阻害剤と殺細胞性抗がん剤の併用療法後のドセタキセル・ラムシルマブ療法の奏効割合*⁴は34.4%で、今後さらに検証していく必要はありますが、転移を認める進行期非小細胞肺癌に対する二次治療として有望な結果が得られました。
- 今後、新規抗がん剤による二次治療が現在進行中の臨床試験結果によって新たに実用化され、二次治療の選択肢が増える可能性があることから、本研究の成果として、研究で得られた結果が
 - 1) 日常診療で非小細胞肺癌に対する二次治療の選択を決定する際の参考となること
 - 2) 非小細胞肺癌に対する二次治療の進歩をめざし、次なる研究を計画・実施する際の科学的根拠となることが期待されます。

研究の概要

- ステージⅣまたは術後再発の非小細胞肺癌患者
- 殺細胞性抗がん剤＋免疫チェックポイント阻害剤併用療法による初回治療が無効となった
- 全身状態良好

ドセタキセル 60mg/m² 1日目
ラムシルマブ 10mg/kg 1日目

ペグフィルグラスチム3.6mg
2日目[†]

3週間毎

病勢進行または許容できない有害事象が認められるまで継続

多施設非盲検単アーム第Ⅱ相臨床試験

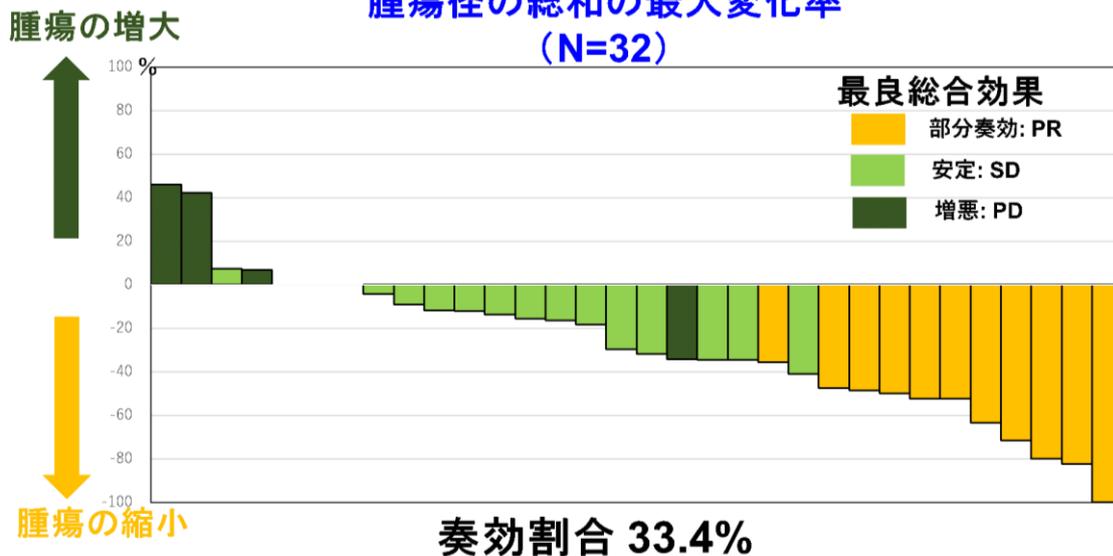
主要評価項目: 奏効割合

副次評価項目: 全生存期間、無増悪生存期間、安全性

Clinical trial information: jCRTs041190077.

[†]推奨される支持療法

ドセタキセル・ラムシルマブ療法による腫瘍径の総和の最大変化率 (N=32)



【要旨】

名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学の松澤令子 研究員、森瀬昌宏 講師、石井誠 教授らのグループは、免疫チェックポイント阻害剤と殺細胞性抗がん剤の併用療法が無効となった非小細胞肺癌患者さんの二次治療として、ドセタキセル・ラムシルマブ併用療法が有望な治療選択肢の一つであることを多施設共同第Ⅱ相臨床試験の研究結果として報告しました。本研究は名古屋大学医学部附属病院をふくめ、全国の医療機関 8 施設の協力をえて行われました。

現在、進行期非小細胞肺がんの初回治療では免疫チェックポイント阻害剤と殺細胞性抗がん剤の併用療法が広く使用されていますが、8割以上の患者さんでがんの病勢進行を認め、二次治療が必要となります。

ドセタキセル・ラムシルマブ併用療法は、免疫療法が日常診療で使用可能となる前から国内で保険承認されていた二次治療の一つですが、免疫チェックポイント阻害剤と殺細胞性抗がん剤の併用療法が無効となった後のドセタキセル＋ラムシルマブ併用療法の有効性と安全性はさらなる検討が必要とされています。これは、先行して使用された免疫チェックポイント阻害剤の薬効が投与終了後も持続し、ドセタキセル・ラムシルマブ併用療法の効果が高まる期待がある一方で、副作用が増える懸念があるためです。

本研究では、免疫チェックポイント阻害剤と殺細胞性抗がん剤の併用療法が無効となった非小細胞肺癌に対するドセタキセル・ラムシルマブ併用療法の多施設共同第 II 相臨床試験を実施し、奏効割合は 34.4%で、転移を認める進行期非小細胞肺がんに対する二次治療として有望な結果が得られました。本研究は探索的な臨床試験であるため、さらに大規模な臨床試験で本研究の結果を検証する必要がありますが、本研究の成果として、研究で得られた結果が、1)日常診療で非小細胞肺がんに対する二次治療の選択を決定する際の参考となること、2)非小細胞肺がんに対する二次治療の進歩をめざし、さらなる研究を実施するための科学的根拠となることが期待されます。本研究成果は、The Lancet Group の医学誌「eClinicalMedicine」の電子版（2023年11月9日付）に掲載されました。

1. 背景

肺がんは、国内で年間約 7 万 5 千人が亡くなるがん死亡第一位の疾患で、さらなる治療の進歩が必要とされています。非小細胞肺がんは肺がんの 8 割以上を占めており、現在転移を認める進行期非小細胞肺がんに対する初回治療には免疫チェックポイント阻害剤と殺細胞性抗がん剤の併用療法が有用な選択肢の一つです。しかし、80%以上の患者さんで治療中または治療後にがんの病勢進行を認め、二次治療が必要となります。

ドセタキセルはがん細胞が分裂・増殖するために重要な過程である微小管の脱重合を阻害することで、抗がん作用をしめす薬剤です。このドセタキセルと腫瘍血管の新生を抑える効果のあるラムシルマブの併用療法は、免疫療法が初回治療として確立される以前の大規模な臨床試験の結果に基づいて、初回治療後の二次治療の選択肢の一つとして国内で保険承認されている治療です。このため、初回治療として免疫チェックポイント阻害剤と殺細胞性抗がん剤の併用療法を選択し、その治療が無効となった後のドセタキセル・ラムシルマブ併用療法の有効性と安全性についてはさらなる評価が必要とされ、肺がん治療に関連する課題の一つとされていました。これは、先行して使用された免疫チェックポイント阻害剤の薬効が、投与終了後も持続し、ドセタキセル・ラムシルマブ併用療法の効果が高まる期待がある一方で、副作用が重篤になる懸念があるためです。特にラムシルマブは VEGF-R2 という血管内皮細胞に発現している受容体の働きを阻害し、腫瘍の血管新生を抑制することで抗腫瘍効果を示す抗体ですが、これに加え、VEGF-R2 受容体を

阻害して VEGF 経路の活性化を抑制することで、がんの微小免疫環境で腫瘍に対する免疫を活性化する可能性が示唆されています。このため、初回治療で免疫チェックポイント阻害剤を使用した患者さんでは、二次治療のドセタキセル・ラムシルマブ併用療法の効果が、従前の免疫チェックポイント阻害剤を使用しない初回治療後のドセタキセル・ラムシルマブ併用療法でえられる効果と比較して、より良くなるかもしれない可能性も示唆されていました。

2. 研究成果

本研究では、背景で示した肺がん治療の課題にアプローチするため、免疫チェックポイント阻害剤と殺細胞性抗がん剤の併用療法後にがんの病勢が進行した患者さんを対象として、ドセタキセル・ラムシルマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同の第 II 相臨床試験を実施しました。33 名の患者さんが本臨床試験に参加し、安全性は 33 名、有効性は 32 名の患者さんで評価されました。事前の計画で最も重要と位置付けていた主要評価項目の奏効割合は 34.4%で、転移を認める進行期非小細胞肺がんに対する二次治療として有望な結果が得られました。その他、別の有効性の指標である病勢制御割合※5 は 83.1%でした。臨床試験へ登録した日から癌の増悪を認めるまでの無増悪生存期間の中央値は 6.5 か月でした。安全性に関しては、自覚的な有害事象として、倦怠感 (64%)、脱毛 (58%) の頻度が多く、注意すべき重篤な副作用としては肺臓炎 (9%)、抗がん剤治療により血液中の好中球が減少することで感染を併発する発熱性好中球減少症 (9%)、出血 (6%) 等が認められました。本研究結果を解析したところ、免疫チェックポイント阻害剤が使用できなかった時代に行われたドセタキセル・ラムシルマブ併用療法の副作用の特徴とおおむね同様な結果が得られました。本研究により、免疫療法が非小細胞肺がんに対する重要な治療選択肢となった現在においても、ドセタキセル・ラムシルマブ併用療法は、免疫チェックポイント阻害剤と殺細胞性抗がん剤の併用療法が無効となった患者さんに対して、副作用に対する注意やケアは必要ですが、有望な治療選択肢の一つであることが示唆されました。

3. 今後の展開

本研究は探索的な臨床試験であるため、さらに大規模な臨床試験で本研究の結果を検証する必要がありますが、本研究の結果は、日常診療で非小細胞肺がんに対する二次治療の選択を決定する際に参考となることが期待されます。

また、現在ドセタキセル単剤療法に対して有効性が優っていることを期待して開発が行われている新規の抗がん剤が、将来日常診療で使用できるようになる可能性があり、二次治療の選択肢がこれまで以上に増えることも予想されます。このため、本研究の結果は、非小細胞肺がんに対する二次治療の進歩をめざし、次なる研究を計画・実施する際の科学的根拠となることが期待されます。

本研究は、ラムシルマブの製造販売元であるイーライリリー社による研究費支援のもとで行われ、特定臨床研究として実施されました。

4. 用語説明

※1 免疫チェックポイント阻害剤:免疫細胞はがん細胞を攻撃する働きを有しています。この働きにブレーキをかける仕組みが存在し、「免疫チェックポイント」と呼ばれています。免疫チェックポイント阻害剤は、免疫チェックポイントの機能を抑えることで、免疫細胞ががん細胞を攻撃しやすくする薬剤です。

※2 殺細胞性抗がん剤:がん細胞の DNA 合成や細胞分裂に関わる分子に作用して、がん細胞の増殖を抑えることでがんに対する効果を発揮する薬剤です。

※3 第 II 相臨床試験:抗がん剤など特定の治療の有効性と安全性を探索的に調べることが主な目的であることから、がんの組織型、がんの遺伝子異常のタイプ、治療のタイミングなどを限定して行われます。第 II 相臨床試験の結果によりある特定の治療が有望であるかを評価します。一方で、第 II 相臨床試験の結果だけでは、特定の治療が他の標準的な治療と比較して優れていると結論づけることはできず、第 II 相臨床試験の結果を検証するためには、より多くの患者さんの協力をえて行う第 III 相臨床試験が必要になります。

※4 奏効割合:ある特定のがん治療を受けた患者さんのなかで、腫瘍の明らかな縮小(部分奏効, PR)もしくは消失(完全奏効, CR)が認められた患者さんの割合。

※5 病勢制御割合:奏効割合に、腫瘍の大きさが変化しない状態(安定, SD)を保った患者さんの割合を加えた割合。

【論文情報】

雑誌名:eClinicalMedicine

論文タイトル:Efficacy and safety of second-line therapy of docetaxel plus ramucirumab after first-line platinum-based chemotherapy plus immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (SCORPION): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 trial

著者名・所属名:

Reiko Matsuzawa Ph.D.^{1,2#}, Masahiro Morise Ph.D.^{1#}, Kentaro Ito M.D.³, Osamu Hataji Ph.D.³, Kosuke Takahashi Ph.D.⁴, Junji Koyama¹, Yachiyo Kuwatsuka Ph.D.⁵, Yasuhiro Goto Ph.D.⁶, Kazuyoshi Imaizumi Ph.D.⁶, Hidetoshi Itani M.D.⁷, Teppei Yamaguchi Ph.D.², Yoshitaka Zenke Ph.D.⁸, Masahide Oki Ph.D.⁹, Makoto Ishii Ph.D.¹

1 Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

2 Department of Thoracic Oncology, Aichi Cancer Center Hospital,

Nagoya, Japan

3 Department of Respiratory Medicine, Matsusaka Municipal Hospital, Matsusaka, Japan

4 Department of Respiratory Medicine, Anjo Kosei Hospital, Anjo, Japan

5 Department of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

6 Department of Respiratory Medicine, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan

7 Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Ise Hospital, Ise, Japan

8 Department of Respiratory Medicine, National Cancer Center East, Kashiwa, Japan

9 Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

#These authors contributed equally to this work

DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102303

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medicalE/research/pdf/eCl_231110en.pdf