

主論文の要旨

Clinical efficacy of osimertinib in *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer with distant metastasis

遠隔転移を有する *EGFR*変異陽性非小細胞肺癌に対する
オシメルチニブの臨床における有効性

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：石井 誠 教授)

玄 崇永

【緒言】

進行期の非小細胞肺癌(NSCLC)において、遠隔転移の頻度が高い臓器に脳・骨・肺・肝臓が挙げられるが、一般的に、脳・骨・肝臓に遠隔転移を有する症例では、予後不良であることが知られている。

NSCLC の約 40-50%に認められる epidermal growth factor receptor (*EGFR*) 遺伝子変異は、治療標的となるドライバー遺伝子変異の一つであり、現在は複数のチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)が同遺伝子変異を有する進行期の症例に対し、治療の第一選択薬として確立されている。しかし、ゲフィチニブやエルロチニブといった第1世代のEGFR-TKIは、脳・骨・肝転移を有する症例に対して、それらを有しない症例と比較すると、効果が不良であると報告されている。近年、第3世代のEGFR-TKIとして開発されたオシメルチニブは、*EGFR* を不可逆的に阻害し、第1・2世代のEGFR-TKIに対して耐性を示す T790M 耐性変異に対しても抗腫瘍効果を有する。第1世代のEGFR-TKIと治療効果を比較した、第Ⅲ相のFLAURA試験において、より良好な無増悪生存期間(PFS)・全生存期間(OS)を示したことから、オシメルチニブは*EGFR* 遺伝子変異を有する症例に対して最も有力な治療薬の1つとして位置づけられた。しかし、サブグループ解析において、中枢神経転移を有する患者への有効性は示されたものの、その他の遠隔転移を有する患者に対しての有効性は不明である。そこで我々は、複数施設のリアルワールドデータにおいて、遠隔転移を有する*EGFR* 遺伝子変異を有するNSCLC患者へのオシメルチニブの有効性を後ろ向きに解析し、第1・2世代のEGFR-TKIと比較検討を行った。

【対象及び方法】

2015年から2020年に、NSCLCのうちstage III/IVまたは術後再発と診断された*EGFR* 遺伝子変異陽性の症例で、第1世代EGFR-TKI(ゲフィチニブまたはエルロチニブ)、第2世代EGFR-TKI(アファチニブ)または第3世代EGFR-TKI(オシメルチニブ)のいずれかを1stライン治療として受けた患者の臨床情報を5施設から収集し、後ろ向きに解析した。臨床情報として、年齢・性別・喫煙歴・病理分類・臨床病期・パフォーマンスステータス(PS)・治療効果・転移部位・*EGFR* 遺伝子変異の種類を収集した。

【結果】

合計388人の患者の臨床情報を収集し、比較検討を行った。平均年齢は72歳、61.6%が女性、62.1%が非喫煙者、PS0が59.3%、臨床病期IV期が69.6%、Exon19欠失変異が48.6%、L858R変異が51.4%という結果であった。また、転移部位に関しては、骨・脳・肝転移が、それぞれ41.2%・30.4%・8.8%の割合で認められた。本コホートでは、ゲフィチニブまたはエルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブの治療を受けた患者がそれぞれ、183人・55人・150人であった。性別・喫煙歴・PS・臨床病期・転移臓器に関しては、3郡間で有意な差を認めなかったが、アファチニブ群ではExon19欠失変異の割合が高く、また年齢が若い傾向がみられた。

最初に、各治療群における PFS・OS の単変量・多変量解析を施行し、オシメルチニブ群において、男性・PS 不良・L858R 変異・肝転移が独立した予後不良因子であることを発見した。それらの中で、肝転移症例が、最も有意に PFS 不良であった (median PFS 肝転移有り 7.4 vs 肝転移無し 19.7 ヶ月 $P<0.0001$;Figure.1A)。加えて、OS においても肝転移を有する症例は、極めて予後不良であった (median OS 12.1 ヶ月 vs 未到達 $P<0.0001$;Figure.1B)。一方、ゲフィチニブ/エルロチニブ群とアファチニブ群では、遠隔転移は独立した予後不良因子とならなかった。

次に各世代の EGFR-TKI の抗腫瘍効果について比較検討を行った。オシメルチニブで治療された患者の PFS は、ゲフィチニブ/エルロチニブ群またはアファチニブ群の患者よりも有意に良好であった (median PFS 17.1 vs 10.1 ヶ月 $P<0.0001$, 17.1 vs 13.4 ヶ月 $P=0.0250$;Figure.2A)。また OS に関しては、統計学的な有意差はつかないもののオシメルチニブ群がゲフィチニブ/エルロチニブ群よりも良好な傾向にあった (median PFS 未到達 vs 34.1 ヶ月 $P=0.1818$;Figure.2B)、しかし、アファチニブ群との比較では有意差を認めなかった。

PFS におけるオシメルチニブ群とゲフィチニブ/エルロチニブ群の比較においては、脳転移・骨転移・胸膜転移を有する症例に対して、オシメルチニブ群がより有効な治療効果を示していた。一方、肝転移を有する場合は、オシメルチニブ群の優位性が認められなかった (HR1.40; 95%CI 0.63-3.11; $P=0.4054$;Figure.3A)。また、オシメルチニブ群とアファチニブ群との比較においても、脳転移・骨転移を有する患者ではオシメルチニブ群が良好な治療効果を示す傾向にあるものの、肝転移を有する患者では有意差が確認されなかった (HR1.83; 95%CI 0.41-8.30; $P=0.4309$;Figure.3B)。また、遺伝子変異のタイプに関しては、Exon19 欠失変異患者でオシメルチニブ群が第 1・2 世代の EGFR-TKI より有意な臨床効果を示すのに対し、L858R 変異患者では有効性が減弱する傾向にあった。

続いて、遠隔転移の部位別に、カプランマイヤー曲線を用いて各世代の EGFR-TKI の有効性を解析した。脳転移を有する症例において、オシメルチニブ群の PFS は、ゲフィチニブ/エルロチニブ群・アファチニブ群よりも有意に良好であった (median PFS 16.3 vs 7.9 ヶ月; $P=0.0075$ 、16.3 vs 8.3 ヶ月; $P=0.0347$;Figure.4A)。また、骨転移を有する症例についても同様に、オシメルチニブ群の PFS が、ゲフィチニブ/エルロチニブ群よりも有意に長く、アファチニブ群よりも良好な傾向を示した (median PFS 17.0 vs 8.6 ヶ月; $P<0.0001$ 、17.0 vs 12.9 ヶ月; $P=0.1144$;Figure.4C)。しかしながら、肝転移を有する症例においては、オシメルチニブ群の PFS は、ゲフィチニブ群・アファチニブ群と比較し有意差を認めなかった (median PFS 7.4 vs 7.1 ヶ月; $P=0.7406$ 、7.4 vs 5.6 ヶ月; $P=0.8674$;Figure.4E)。

また、Exon19 欠失変異を有する患者において、オシメルチニブ群の PFS はゲフィチニブ群 (median PFS 未到達 vs 9.8 ヶ月; $P=0.0001$;Figure.5C)・アファチニブ群 (median PFS 未到達 vs 13.2 ヶ月; $P=0.0085$;Figure.5C) よりも有意に良好であった。一方、L858R を有する患者においては、オシメルチニブ群の PFS はゲフィチニブ/エルロチニブ群

より優位性を示したが (median PFS 13.6 vs 10.2 ヶ月;P=0.0176;Figure.5D)、アファチニブ群とは有意差を認めなかった (median PFS 13.6 vs 14.9 ヶ月;P=0.6038;Figure.5D)。

【考察】

本研究は、第3世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブと第1・2世代の EGFR-TKI を、リアルワールドデータを使用して有効性を比較検討した最初の報告である。オシメルチニブで治療した群は、脳・骨転移または exon19 欠失変異を有する患者に対して、より有意な治療効果を示す結果であったが、肝転移と L858R 変異を有する患者では PFS・OS とともに優位性が減弱していた。これらの患者で、オシメルチニブの治療効果が減弱する原因については不明であり、今後さらなる研究が必要と考えられる。本研究のリミテーションとして、後ろ向きの解析であること、症例数に限りがあること、OS の解析に関して更なるフォローアップ期間が必要なことが挙げられる。

【結語】

第1・第2世代の EGFR-TKI と比較して、第3世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブは、脳・骨転移を有する症例・exon19 の欠失変異を有する症例で良好なアウトカムを認めた。しかし、肝転移を有する症例に対しては、オシメルチニブで治療を行った場合でも PFS は極めて不良であり、第1・第2世代 EGFR-TKI との比較において統計学的に有意な治療効果を認めなかった。肝転移を有する EGFR 遺伝子変異 NSCLC 患者に対しては、新たな治療開発が必要と考えられる。