



## Upfront Use of First-/Second-Generation EGFR-TKI Followed by Osimertinib Shows Better Prognosis than Upfront Osimertinib Therapy in Japanese Patients with Non-small-cell Lung...

堀, 智貴

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8774号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100489999>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

## 学位論文の内容要旨

Upfront Use of First-/Second-Generation EGFR-TKI Followed by Osimertinib

Shows Better Prognosis than Upfront Osimertinib Therapy in Japanese Patients

with Non-small-cell Lung Cancer with Exon 19 Deletion:

A Single-Center Retrospective Study

日本人 Exon 19 欠失非小細胞肺がん患者におけるオシメルチニブの先行治療と

第一世代/第二世代 EGFR-TKI に続く逐次治療の予後に関する

後方視的研究

(指導教員： 神戸大学大学院医学研究科医科学専攻 薬剤学 矢野 育子 教授)

堀 智貴

## 【背景・目的】

上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) は、*EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺がん (NSCLC) 患者における一次治療の標準治療である。第 III 相無作為化二重盲検多施設共同国際試験 (FLAURA 試験) において、第三世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブの先行治療は第一世代 EGFR-TKI であるゲフィチニブやエルロチニブ先行治療と比較して無増悪生存期間 (PFS) を有意に改善したことから、Performance Status (PS) 0 および 1 の NSCLC 患者に対する第一選択薬として一般的に使用されるようになった。しかし、FLAURA 試験のアジア人サブ解析において、第一世代 EGFR-TKI 先行治療群はオシメルチニブ先行治療群よりも全生存期間 (OS) が延長する傾向があった。つまり、アジア人においてはオシメルチニブ先行治療よりも第一世代 EGFR-TKI 先行治療がもたらす OS への有益性が高い可能性がある。これは、第一世代 EGFR-TKI 先行治療群の多くが後治療としてオシメルチニブを投与する逐次治療を受けたことに起因すると考えられる。アファチニブとオシメルチニブの逐次治療を検討した後方視的研究 (Gio-Tag 試験) では、*EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の中でも特に exon 19 欠失変異患者が、逐次治療において良好な転帰を示すことが示唆された。exon 19 欠失変異と exon 21 L858R 変異は、日本人 NSCLC 患者における主要な *EGFR* 遺伝子変異として知られている。また、exon 19 欠失変異は、第一世代/第二世代 EGFR-TKI 治療の増悪時にオシメルチニブの標的マーカーである獲得耐性遺伝子変異 T790M のリスク因子の一つであることから、exon 19 欠失変異はアジア人において逐次治療の有益性が高い要因となりうる。しかし、個別の遺伝子変異に応じた EGFR-TKI の逐次治療の有効性は未だ評価されていない。

本研究では、日本人 NSCLC 患者を対象に、主要な *EGFR* 遺伝子変異である exon 19 欠失変異および exon 21 L858R 変異に焦点を当て、オシメルチニブによる先行治療と第一世代/第二世代 EGFR-TKI とオシメルチニブによる逐次治療の有効性を評価した。

## 【方法】

2016 年 5 月から 2020 年 8 月に奈良県総合医療センターにおいて一次治療として EGFR-TKI による治療が開始された *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象に、診療録を用いた後方視的解析を行った。第一世代/第二世代 TKI による治療後にオシメルチニブ治療を受けた逐次治療群とオシメルチニブ先行治療群に分類した。主要評価項目は、TKI 治療を合算した治療継続期間 (TTF) とし、副次評価項目は、無増悪生存期間 (PFS)、および全生存期間 (OS) とし、全体集団に加え *EGFR* 遺伝子変異種 (exon 19 欠失変異および exon 21 L858R 変異) ごとに比較した。

## 【結果】

対象患者 74 名の逐次治療群 (n= 17) とオシメルチニブ先行治療群 (n= 57) における患者背景には有意差を認めなかった。EGFR 遺伝子変異の内訳は exon 19 欠失変異 (n= 38)、exon 21 L858R 変異 (n= 34)、および希少変異 (n= 2) であった。

全対象患者および exon 19 欠失変異患者において、逐次治療群の TTF はオシメルチニブ先行治療群の TTF よりも有意に延長していた(全対象患者: 33.2 カ月 vs. 11.2 カ月、 $p=0.007$ 、exon 19 欠失変異患者: 36.7 カ月 vs. 10.0 カ月、 $p=0.004$ )。一方、exon 21 L858R 変異患者では両群の TTF に有意差は認められなかった (22.6 カ月 vs. 15.6 カ月、 $p=0.37$ )。PFS についても同様の傾向が認められた。また、全対象患者、exon 19 欠失変異および exon 21 L858R 変異患者において、逐次治療群の OS はオシメルチニブ先行治療群の OS と比較して有意に延長した。逐次治療群 (n= 17) のうち、T790M 変異検査は 10 名に施行され、exon 19 欠失変異患者の 85.7% (6/7 名)、exon 21 L858R 変異患者の 33.3% (1/3 名) が T790M 変異陽性であった。

### 【考察】

本研究により、日本人 EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者においてはオシメルチニブ先行治療と比較して、第一世代/第二世代 TKI による治療後にオシメルチニブ治療を行う逐次治療の生命予後に関する優位性が確認された。さらに、EGFR 遺伝子変異のうち exon 19 欠失変異患者に優位性が認められたものの、L858R 変異患者での優位性は認められなかった。

exon 19 欠失変異患者では、第一世代/第二世代 TKI 治療中に獲得する耐性遺伝子変異 T790M を生じやすいことが知られている。本研究では、T790M 変異検査の情報がない 7 名を除いた集団における T790M 変異陽性率は、exon 19 欠失変異患者では 85.7%、exon 21 L858R 変異患者では 33.3% であり、既報を支持する結果となった。T790M 変異検査の実施率は限られていたものの、exon 19 欠失変異患者における逐次治療群の TTF が延長したことは、第一世代/第二世代 TKI 治療から T790M 変異に基づくオシメルチニブ治療を段階的に行う逐次治療の有効性が高い患者の割合が exon 19 欠失変異患者に多かったことを示唆するものである。現時点では、TKI 治療の開始時に T790M 変異の発生を精度良く予測することは困難であり、exon 19 欠失変異変異が第一世代/第二世代 EGFR-TKI 治療中の T790M 変異の有効な予測因子であるかを評価するには、さらなる検討が必要である。

本研究では、exon 19 欠失変異患者における逐次治療の PFS および OS は、TTF と同様に、オシメルチニブ先行治療よりも延長する傾向を示した。一方、exon 21 L858R 変異患者では、PFS において両群に有意差は認めなかったものの、OS においては逐次治療群がオシメルチニブ先行治療よりも有意に延長した。exon 21 L858R 変異患者の生命予後に対する逐次療法の優位性を評価するためには、さらなる詳細な検討が必要である。

一般に脳転移がある場合、治療選択においてオシメルチニブの優先度は高い。オシメルチニブは、第一世代/第二世代 EGFR-TKI と比較して血液脳関門の透過性が高く、中枢神経系の腫瘍増殖リスクを低減させるためである。本研究において逐次治療群とオシメルチニブ先行治療群の治療開始前の脳転移率は同等であったにも関わらず、全対象患者および exon 19 欠失変異患者において、逐次治療群の予後は先行オシメルチニブ群よりも良好であった。逐次治療群でも二次治療以降にオシメルチニブは投与されており、中枢神経系の腫瘍増殖に対するオシメルチニブの効果は使用時期の影響を受けないと考えられる。したがって、脳転移の存在は逐次治療の有効性を低減させないと考えられるが、今後の更なる検証が必要である。

本研究の限界として、サンプルサイズが小さい单一施設の後方視的研究であることが挙げられる。また、逐次治療とオシメルチニブ先行治療は異なる時期に実施され、2 つの治療に含まれる患者数が異なっていた。本研究の結果を検証するために大規模な前向きランダム化試験が必要である。また、電子カルテを用いた後方視的調査では、EGFR-TKI の選択や予後に大きく影響する PS が入手不可能であり、様々な予後因子を考慮した多変量解析を実施することが出来なかつた。しかし、PS に関連する可能性のある年齢、病期、転移の観点で患者背景に有意な差はなかつたため、PS データの欠如が結論に及ぼす影響は限定的であると考えられる。また、逐次治療群 17 名のうち 41.2% は、T790M 変異検査のための再生検が実施されておらず、多くの患者で T790M 変異が不明であった。再生検を受けなかつた理由としては、病勢悪化、第一世代/第二世代 TKI による間質性肺疾患 (ILD) 発症のためオシメルチニブへの変更不可、ILD 以外の有害事象による治療中止が挙げられた。T790M 変異検査の実施率が低いことは、第一世代/第二世代 TKI とオシメルチニブの逐次治療を受ける患者の割合を低下させる要因となり、重要な限界として考慮する必要がある。

## 【結論】

日本人 EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の特に exon 19 欠失変異患者において、第一世代/第二世代 EGFR-TKI に続くオシメルチニブの逐次治療は、オシメルチニブ先行治療を行う場合と比較して、TTF が有意に延長することが示された。本知見は、T790M 変異の出現を予測した第一世代/第二世代 TKI の先行治療が、EGFR exon 19 欠失変異陽性 NSCLC 患者における実現可能かつ効果的な治療戦略となることを示すものであり、EGFR-TKI の治療最適化と個別化につながると考える。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第3345号	氏名	堀智貴
論文題目 Title of Dissertation	<p>日本人Exon 19欠失非小細胞肺癌患者におけるオシメルチニブの先行治療と第一世代/第二世代EGFR-TKIに続く逐次治療の予後に関する後方視的研究</p> <p>Upfront Use of First-/Second-Generation EGFR-TKI Followed by Osimertinib Shows Better Prognosis than Upfront Osimertinib Therapy in Japanese Patients with Non-small-cell Lung Cancer with Exon 19 Deletion: A Single-Center Retrospective Study</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 Chief Examiner</p> <p>副査 Vice-examiner</p> <p>副査 Vice-examiner</p> <p>南博之 福原巧 見玉裕之</p>		
	<p>(要旨は1,000字~2,000字程度)</p>		

## 【背景・目的】

上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) は、*EGFR* 変異陽性非小細胞肺がん (NSCLC) 患者における一次治療の標準治療である。第三世代 EGFR-TKI のオシメルチニブは第一世代 EGFR-TKI のゲフィチニブやエルロチニブと比較し無増悪生存期間 (PFS) を延長したため第一選択薬として使用されている。しかし、この試験のアジア人サブ解析で第一世代 EGFR-TKI 先行治療はオシメルチニブ先行治療よりも全生存期間 (OS) が延長する傾向があり、第一世代 EGFR-TKI 先行治療群の多くが後治療としてオシメルチニブの逐次治療を受けたことによると考えられる。*EGFR* の獲得耐性変異 T790M が出現するとオシメルチニブ以外は有効性が期待できない。アファチニブとオシメルチニブの逐次治療を検討した後方視的研究では、*EGFR* 変異陽性 NSCLC 患者の中でも exon 19 欠失変異患者が逐次治療で良好な転帰が示唆されたが、exon 19 欠失変異は日本人の主要な *EGFR* 変異であり獲得耐性変異 T790M のリスク因子の一つであるため、exon 19 欠失変異はアジア人において逐次治療が有益であるとの要因となりうる。

本研究では、日本人 NSCLC 患者を対象に、exon 19 欠失変異に注目しオシメルチニブ先行治療と第一世代/第二世代 EGFR-TKI とオシメルチニブの逐次治療を比較した。

## 【方法】

2016 年 5 月から 2020 年 8 月に奈良県総合医療センターにおいて一次治療として EGFR-TKI による治療が開始された *EGFR* 変異陽性 NSCLC 患者の診療情報を後方視的に解析し、第一世代/第二世代 TKI による治療後にオシメルチニブ治療を受けた逐次治療群とオシメルチニブ先行治療群を比較した。主要評価項目は TKI 治療を合算した治療継続期間 (TTF)、副次評価項目は無増悪生存期間 (PFS) および全生存期間 (OS) とし、全体集団に加え *EGFR* 変異種 (exon 19 欠失変異、exon 21 L858R 変異) 別に比較した。

## 【結果】

対象は exon 19 欠失変異 (n= 38)、exon 21 L858R 変異 (n= 34)、および希少変異 (n= 2) の 74 名で、逐次治療群 (n= 17) とオシメルチニブ先行治療群 (n= 57) で患者背景には明らかな差はみられなかった。

逐次治療群の TTF はオシメルチニブ先行治療群の TTF よりも全対象集団 (33.2 カ月 vs. 11.2 カ月、 $p=0.007$ ) および exon 19 欠失変異集団 (36.7 カ月 vs. 10.0 カ月、 $p=0.004$ ) で有意に長かった。一方、exon 21 L858R 変異では両群の TTF の差は有意ではなかった (22.6 カ月 vs. 15.6 カ月、 $p=0.37$ )。PFS も同様の傾向であった。また、OS は全対象集団、exon 19 欠失変異および exon 21 L858R 変異集団において、逐次治療群はオシメルチニブ先行治療群よりも有意に延長していた。逐次治療群 (n= 17) のうち、T790M 変異は 10 名で、exon 19 欠失変異の 85.7% (6/7 名)、exon 21 L858R 変異の 33.3% (1/3 名) が T790M 変異陽性であった。

### 【考察】

日本人 *EGFR* 変異陽性 NSCLC 患者ではオシメルチニブ先行治療と比較して、第一世代あるいは第二世代 TKI による治療後にオシメルチニブ治療を行う逐次治療の有用性が、特に exon 19 欠失変異において示唆された。exon 19 欠失変異では第一世代・第二世代 TKI 治療中に獲得耐性変異 T790M が生じやすいことが知られ、本研究でも T790M 変異が不明の 7 名を除いた集団における T790M 変異陽性率は、exon 19 欠失変異では 85.7%、exon 21 L858R 変異では 33.3% であった。症例数は限定的であるものの exon 19 欠失変異者において逐次治療群の TTF が長かったことは、T790M 変異に基づいてオシメルチニブ治療を逐次的に導入する有用性が期待できる患者の割合が exon 19 欠失変異集団に多いことを示唆する。

本研究はサンプルサイズが小さい単一施設の後方視的研究である。そのため、*performance status* などの予後因子の欠損が多く多変量解析を実施しておらず、逐次治療群 17 名のうち 41.2% は T790M 変異が検索されていないなど限界も多い。断定的な結論を出すことは困難であり、大規模な前向きランダム化試験で検証する必要がある。

### 【結論】

日本人 *EGFR* 変異陽性 NSCLC 患者の特に exon 19 欠失変異患者において、第一世代あるいは第二世代 *EGFR-TKI* に続くオシメルチニブの逐次治療は、オシメルチニブ先行治療よりも TTF が延長することが示唆された。本知見は、T790M 変異の出現を予測した第一世代あるいは第二世代 TKI の先行治療が、*EGFR* exon 19 欠失変異陽性 NSCLC 患者における新たな治療戦略となる可能性を示したものであり、*EGFR-TKI* の治療最適化と個別化につながりうると考える。よって、本研究者は、博士（医学）の学位をえる資格があると認める。