



# TAP0 in first-line osimertinib therapy and continuation of osimertinib

三村, 千尋

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8864号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490089>

※ 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

### TAPO in first-line osimertinib therapy and continuation of osimertinib

1次治療でのオシメルチニブによるTAPOとオシメルチニブの投与継続

(指導教員: 神戸大学大学院医学研究科医科学専攻 平田 健一教授)

三村 千尋

## 【背景】

第3世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)であるオシメルチニブは EGFR 変異陽性の進行期非小細胞肺癌(Non-small lung cancer: NSCLC)と診断された患者に対する第一選択薬である。オシメルチニブは、第1世代 EGFR-TKI と比較して無増悪生存期間(progression free survival: PFS)、全生存期間(overall survival: OS)を有意に延長することが示されているが、一方で薬剤性間質性肺疾患(drug - induced interstitial lung disease: D-ILD)の発症頻度が比較的高い。EGFR-TKI を投与する際に注意すべき有害事象の1つであり、日本人では約12%に発症すると報告されている。既報ではオシメルチニブを中止した症例のうち25.6%がD-ILDによるものであったとされている。

オシメルチニブ投与中に出現する肺陰影の中には、一過性無症候性肺陰影(transient asymptomatic pulmonary opacities: TAPO)が報告されている。TAPOの発症頻度は35%であったと報告されており、そのほとんどは自然軽快する限局する肺陰影である。Grade1と診断されたD-ILD症例の中にTAPOが含まれる可能性はあるが、TAPOが出現した際のオシメルチニブの投与継続の是非については十分な見解はない。

我々は、EGFR 遺伝子変異陽性・進行期再発非小細胞肺癌と診断され、1次治療でオシメルチニブを使用した患者においてTAPOの発症頻度を調べ、オシメルチニブの投与継続について評価することを目的に本研究を行った。

## 【方法】

多施設共同後ろ向きに、2018年8月21日から2020年12月31日までの期間で、EGFR 遺伝子変異陽性・進行期再発非小細胞肺癌と診断され、1次治療でオシメルチニブを使用した患者を登録した。年齢、性別、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)、喫煙歴、臨床病期、脳転移の有無、EGFR 遺伝子変異の種類、KL-6、PD-L1の発現率等の情報をカルテから収集した。オシメルチニブ投与前・投与期間中のCT画像を収集した。TAPOは無症候性、一過性の肺陰影と定義し、画像所見を2名の呼吸器科医によって中央判定し、TAPO発症から消失までの時間も調べた。TAPOはD-ILDのGrade1の中に含むと定めた。主要評価項目はTAPOの発症頻度とオシメルチニブ投与の継続、副次評価項目はECOG PS、性別、喫煙歴、EGFR 遺伝子変異種類のサブグループ分析を含むPFS、OS、治療中止までの時間(time to treatment failure: TTF)とした。

## 【結果】

全133例を登録した(Table1)。年齢中央値は73.5歳(40-90歳)、女性が64.0%を占めた。患者の3分の2以上(69.0%)が非喫煙者であった。患者の77.4%はECOG PS0または1であった。EGFR 遺伝子変異の種類は67人(50.4%)がエクソン19の欠失、59人(44.4%)がエクソン21の点変異であるL858Rを有した。観察期間中央値は23.2カ月(0.3-48.3カ月)であった。

D-ILDを発症した症例は30例(22.6%)であり、そのうちGrade1は16例(12.1%)、Grade2は5例(3.8%)、Grade3以上は9例(6.7%)であった。主要評価項目であるTAPOの発症頻

度は 8.3%であり、グレード 1 の D-ILD 患者 16 例のうち 11 例であった(Figure1)。TAPO と考えられた全例がオシメルチニブの投与を継続できた。TAPO 以外の D-ILD と判断した症例では患者希望でオシメルチニブの投与を再開した 1 例を除き、オシメルチニブの投与を中止した。

TAPO で多く認められた画像所見は、限局性の斑状影(73.0%)であった。一部の症例はすりガラス影を呈していた(Figure2)。TAPO 発症時にはすべての患者は無症状であった。TAPO 以外の Grade1 の D-ILD を発症した患者も無症状であったが、画像所見ではびまん性すりガラス影を呈した。TAPO の発症までの期間の中央値は 27.0 週(5.7-115.9 週)、TAPO の消失までの期間の中央値は 17.0 週間(8.0-36.4 週)であった(Figure3)。全例において TAPO の再発は認められなかった。TAPO と、TAPO 以外の D-ILD を発症した患者の特徴については Table2 に示す。

全体の PFS 中央値は 22.6 カ月(17.8-28.7 カ月)であった(Figure4)。TAPO を発症した症例の PFS は、TAPO 以外の D-ILD を発症した症例よりも有意に長かった (34.2 対 13 カ月、ハザード比 6.27, 95% CI: 1.7-23.1,  $p < 0.01$ )。一方、D-ILD を発症していない症例と TAPO を発症した症例、または D-ILD を発症していない症例と TAPO 以外の D-ILD を発症した症例の間には有意差は認めなかった。

Cox 比例ハザード回帰分析を用いて PFS に関与する因子を調べた。単変量・多変量解析ともに、TAPO 発症例は TAPO 以外の D-ILD 症例と比較すると PFS に対する独立した因子であると考えられた(Table3)。また良好な PS も同様の因子と考えられた。OS は中央値に到達せず、TTF は 18.6 カ月(13.1-22.6 カ月)であった。

#### 【考察】

オシメルチニブは D-ILD の発症率が比較的高い。本研究の D-ILD の発症率は 22.6%であり既報の 18%とほぼ同様であった。一方 TAPO は既報では約 35%と報告されているが、本研究では全症例の 8.3%と少なかった。TAPO は一過性の無症候性の肺陰影であるため、TAPO 発症時に胸部 CT 検査を施行していない限り、特定することは困難である。本研究は後ろ向き観察研究であり、胸部 CT 検査を施行する時期が定まっていなかったため、TAPO の発症率が過小評価されていた可能性がある。

TAPO の発症原因は不明であるが、他の EGFR-TKI による TAPO のこれまでの報告はない。D-ILD を発症しうる分子標的薬は様々であるが、各々の薬剤によって引き起こされる可能性のある D-ILD の特徴を知るとは非常に重要である。

TAPO の画像所見は、特発性器質化肺炎や好酸球性肺炎のパターンが主な特徴であることが多いと報告されている。本研究では、限局性の斑状影を認めた症例が 73%を占めたが、すりガラス状影や浸潤影を認めた症例もあった。我々は、限局性の斑状影は、以前に報告された単純性好酸球性肺炎(simple eosinophilic pneumonia: SEP)のものと類似していたと考えている。本研究では、好酸球数の評価と気管支鏡検査を行うことができなかったため、以前に報告されているように SEP を診断することは困難であった。しかしある症例では、肺

陰影が出現したときに血液中の好酸球が上昇し、肺陰影が消失した後に減少しており、本症例は SEP であった可能性がある。

本研究では、TAPO は同一肺葉内に認めていることが多かったが、出現しやすい肺葉の部位や左右差は認めなかった。一部の患者は、肺陰影の出現時に無症状であっても、TAPO 以外の D-ILD または原疾患の増悪と判断され、オシメルチニブの投与が中止された可能性がある。既報では D-ILD 発症後にオシメルチニブを再投与したところ、17.9%の患者が再び D-ILD を発症したとされている。一方、TAPO を発症した患者に対してオシメルチニブの投与を継続できる可能性があるとの報告もある。我々は、TAPO と考えられる無症候性の限局性肺陰影を有する患者に対してオシメルチニブの投与を注意深く継続した。症例によっては、肺陰影が非常に軽微であったため、主治医が肺陰影の出現に気づかず、オシメルチニブの投与を継続していた。TAPO を発症した 11 人の患者のうち、2 人は D-ILD 以外の有害事象により中止されたが、残りの 9 人の患者はオシメルチニブの投与を継続していた。慎重な判断が必要だが、肺陰影が出現した際は TAPO の可能性も考慮してオシメルチニブ投与を一旦中止した場合も再開することを検討できる可能性がある。

PFS のサブグループ解析は、TAPO 以外の D-ILD 症例よりも TAPO 症例の方が有意に長かった。この理由の 1 つは、D-ILD 症例におけるオシメルチニブの中止によるものと考えられる。以前の報告では、TAPO 症例と D-ILD 症例との間で PFS に有意な差は見出されなかった。この研究は、症例数は少ないものの、TAPO は D-ILD を発症していない患者よりも良好な PFS を示す傾向があることを示した。TAPO の発症が良好な PFS に寄与している可能性がある。

私たちの研究には 2 つの限界があった。1 つはサンプルサイズが小さかったことである。D-ILD は 30 例あり、そのうち TAPO を発症したのは 8 例のみであった。どの患者が TAPO を発症するかを特定するには、さらなる研究が必要である。第 2 に、この研究は後ろ向き観察研究である。胸部 CT 検査の施行間隔は様々であり、TAPO の過小評価につながった可能性がある。

#### 【結論】

本研究からオシメルチニブによるグレード 1 の D-ILD には TAPO が含まれる可能性があり、TAPO の場合はオシメルチニブの継続が可能なが示唆された。また私たちは TAPO を発症した患者の PFS が良好である可能性を示した。オシメルチニブによる治療中に肺陰影が出現した場合は、TAPO の可能性を考慮しオシメルチニブを継続投与が可能であるか検討する必要がある。

神戸大学大学院医学(系)研究科(博士課程)

| 論文審査の結果の要旨                       |                                                                                                                                                                                                   |     |      |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|
| 受付番号                             | 甲 第 3359 号                                                                                                                                                                                        | 氏 名 | 三村千尋 |
| 論文題目<br>Title of<br>Dissertation | TAPO in first-line osimertinib therapy and continuation of<br>osimertinib<br><br>1 次治療でのオシメルチニブによる TAPO とオシメルチニブの投与継続                                                                             |     |      |
| 審査委員<br>Examiner                 | <div> <div>主 査<br/>Chief Examiner</div> <div>依 小 比 平</div> </div> <div> <div>副 査<br/>Vice-examiner</div> <div>真 庭 謙 昌</div> </div> <div> <div>副 査<br/>Vice-examiner</div> <div>南 博 信</div> </div> |     |      |

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

## 【背景】

第3世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)であるオシメルチニブは EGFR 変異陽性の進行期非小細胞肺癌(Non-small lung cancer: NSCLC)と診断された患者に対する第一選択薬である。一方で薬剤性間質性肺疾患(drug - induced interstitial lung disease: D-ILD)の発症頻度は比較的高く、日本人では約 12%と報告されている。

オシメルチニブ投与中に出現する肺陰影の中には、一過性無症候性肺陰影(transient asymptomatic pulmonary opacities: TAPO)が報告されている。TAPO の発症頻度は 35%とされており、そのほとんどは自然軽快する限局する肺陰影である。Grade1 と診断された D-ILD 症例の中に TAPO が含まれる可能性はあるが、TAPO が出現した際のオシメルチニブの投与継続の是非については十分な見解はない。

我々は、1 次治療でオシメルチニブを使用した患者において TAPO の発症頻度を調べ、オシメルチニブの投与継続について評価することを目的に本研究を行った。

## 【方法】

多施設共同後ろ向きに、2018 年 8 月 21 日から 2020 年 12 月 31 日に、EGFR 遺伝子変異陽性・進行期再発非小細胞肺癌と診断され、1 次治療でオシメルチニブを使用した患者を登録した。オシメルチニブ投与前・投与期間中の CT 画像を収集した。TAPO は無症候性、一過性の肺陰影と定義し、画像所見を 2 名の呼吸器科医によって中央判定し、TAPO 発症から消失までの時間も調べた。TAPO は D-ILD の Grade1 の中に含むと定めた。主要評価項目は TAPO の発症頻度とオシメルチニブ投与の継続、副次評価項目はサブグループ分析を含む PFS, OS, 治療中止までの時間(time to treatment failure: TTF)とした。

## 【結果】

全 133 例を登録した (Table1)。観察期間中央値は 23.2 カ月(0.3-48.3 カ月)であった。D-ILD を発症した症例は 30 例(22.6%)であり、そのうち Grade1 は 16 例(12.1%)、Grade2 は 5 例(3.8%)、Grade3 以上は 9 例(6.7%)であった。TAPO の発症頻度は 8.3%であり、Grade1 の D-ILD 患者 16 例のうち 11 例であり、全例がオシメルチニブの投与を継続できた(Figure1)。

TAPO で多く認められた画像所見は、限局性の斑状影(73.0%)であった。(Figure2)。TAPO の発症までの期間の中央値は 27.0 週(5.7 -115.9 週)、TAPO の消失までの期間の中央値は 17.0 週間(8.0 -36.4 週)であった(Figure3)。全例において TAPO の再発は認められなかった。TAPO と、TAPO 以外の D-ILD を発症した患者の特徴については Table2 に示す。

全体の PFS 中央値は 22.6 カ月(17.8-28.7 カ月)であった(Figure4)。TAPO 発症例の PFS は、TAPO 以外の D-ILD を発症例よりも有意に長かった (34.2 対 13 カ月、ハザード比 6.27, 95% CI: 1.7 -23.1,  $p < 0.01$ )。一方、D-ILD を発症していない症例と TAPO 発症例、または D-ILD を発症していない症例と TAPO 以外の D-ILD を発症例の間には有意差は認めなかった。

Cox 比例ハザード回帰分析による単変量・多変量解析では、TAPO 発症例は TAPO 以外の D-ILD 症例と比較すると PFS に対する独立した因子であると考えられた(Table3)。OS は中央値に到達せず、TTF は 18.6 カ月(13.1-22.6 カ月)であった。

## 【考察】



オシメルチニブは D-ILD の発症率が比較的高い。本研究の D-ILD の発症率は 22.6%であり既報の 18%とほぼ同様であった。一方 TAPO は本研究では全症例の 8.3%と少なかった。TAPO は一過性の無症候性の肺陰影であるため、TAPO 発症時に胸部 CT 検査を施行していない限り、特定することは困難である。本研究は胸部 CT 検査を施行する時期が定まっていなかったため、TAPO の発症率が過小評価されていた可能性がある。

TAPO の画像所見は、特発性器質化肺炎や好酸球性肺炎のパターンが主な特徴であることが多いと報告されている。本研究では、限局性の斑状影を認めた症例が 73%を占めたが、すりガラス状影や浸潤影を認めた症例もあった。我々は、限局性の斑状影は、以前に報告された単純性好酸球性肺炎(simple eosinophilic pneumonia: SEP)のものと類似していたと考えている。

一部の患者は、肺陰影の出現時に無症状であっても、TAPO 以外の D-ILD または原疾患の増悪と判断され、オシメルチニブの投与が中止された可能性がある。我々は、TAPO と考えられる無症候性の限局性肺陰影を有する患者に対してオシメルチニブの投与を注意深く継続した。症例によっては、肺陰影が非常に軽微であったため、主治医が肺陰影の出現に気づかず、オシメルチニブの投与を継続していた。TAPO を発症した 11 人の患者のうち、2 人は D-ILD 以外の有害事象により中止されたが、残りの 9 人の患者はオシメルチニブの投与を継続していた。慎重な判断が必要だが、肺陰影が出現した際は TAPO の可能性も考慮してオシメルチニブ投与を一旦中止した場合も再開することを検討できる可能性がある。

PFS のサブグループ解析は、TAPO 以外の D-ILD 症例よりも TAPO 症例の方が有意に長かった。この理由の 1 つは、D-ILD 症例におけるオシメルチニブの中止によるものと考えられる。この研究は、症例数は少ないものの、TAPO は D-ILD を発症していない患者よりも良好な PFS を示す傾向があることを示した。

私たちの研究には 2 つの限界があった。第 1 はサンプルサイズが小さかったこと、第 2 に、この研究は後ろ向き観察研究であるため、胸部 CT 検査の施行間隔は様々であり TAPO の過小評価につながった可能性がある。

#### 【結論】

本研究からオシメルチニブによるグレード 1 の D-ILD には TAPO が含まれる可能性があり、TAPO の場合はオシメルチニブの継続が可能なが示唆された。また私たちは TAPO を発症した患者の PFS が良好である可能性を示した。オシメルチニブによる治療中に肺陰影が出現した場合は、TAPO の可能性を考慮しオシメルチニブを継続投与が可能であるか検討する必要がある。

本研究は、TAPO の診断の有用性を証明した報告である。肺がん治療の新たな診断、治療法に繋がる可能性があり、価値のある業績であることを認める。本研究、及び、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。