

What's
New

1 次治療の EGFR-TKI 耐性後の T790M 変異陽性進行非小細胞肺癌に対するオシメルチニブの有効性

Efficacy of osimertinib in patients with T790M-positive non-small-cell lung cancer after first-line EGFR-TKI therapy

仁保 誠治

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院呼吸器内科医長

はじめに

上皮成長因子受容体 (*EGFR*) 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌 (non-small-cell lung cancer ; NSCLC) に対する標準治療は EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) である。日本では EGFR-TKI として第 1 世代のゲフィチニブとエルロチニブ、第 2 世代のアファチニブが承認されている。1 次治療の第 1 / 2 世代 EGFR-TKI の奏効割合は 56~74%、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 9.2~13.1 ヶ月と報告されている¹⁾⁻⁶⁾。プラチナ製剤併用化学療法より長い PFS が得られるが、ほぼ全例で耐性をきたす。耐性機序の半分程度は耐性変異である T790M 変異が関与していると報告されている⁷⁾。オシメルチニブは第 3 世代の EGFR-TKI であり、*EGFR* 遺伝子の感受性変異のほか、T790M 変異を有する NSCLC にも感受性を示し、*EGFR* 遺伝子変異のない細胞に対する作用が少ないという特徴を有する。

EGFR-TKI 耐性後の進行 NSCLC を対象としたオシメルチニブの第 I 相臨床試験 (AURA 試験) では、中央判定で T790M 変異陽性であった患者における奏効割合が 61% (95% 信頼区間 (CI) : 52~70%) であったのに対し、T790M 変異陰性の患者における奏効割合は 21% (95% CI : 12~34%) であった。PFS 中央値はそれぞれ 9.6 ヶ月 (95% CI : 8.3 ヶ月~未到達)、2.8 ヶ月 (95% CI : 2.1~4.3 ヶ月) であった⁸⁾。AURA 試験の結果、オシメルチニブの推奨用量は 80mg の 1 日 1 回投与とされた。

EGFR-TKI 耐性後の T790M 変異陽性進行 NSCLC に対するオシメルチニブの第 II 相臨床試験 (AURA2 試験) では、オシメルチニブ 80mg を連日投与し、奏効割合は 70% (95% CI : 64~77%)、病勢コントロール割合は 92% (95% CI : 87~95%)、PFS 中央値は 9.9 ヶ月 (95% CI : 8.5~12.3 ヶ月) であった⁹⁾。

これらの結果を受けて行われた第 III 相臨床試験が AURA3 試験である。

AURA3 試験の概要

AURA3 試験は、1 次治療として投与された EGFR-TKI に耐性となり、T790M 変異陽性と判明した *EGFR* 遺伝子変異

陽性進行 NSCLC 患者を対象とした、オシメルチニブ 80mg/日とプラチナ製剤 (シスプラチン 75mg/m² またはカルボプラチン AUC 5) + ペメトレキセド 500mg/m² の併用化学療法 (3 週ごと、最大 6 サイクル) を比較した第 III 相臨床試験である¹⁰⁾。*EGFR* 遺伝子の感受性変異と T790M 変異は中央測定で確認された。主要評価項目は PFS、副次的評価項目は奏効割合、奏効期間、病勢コントロール割合、腫瘍縮小、全生存期間 (OS)、患者報告アウトカム (patient-reported outcome : PRO)、安全性であった。サブグループ解析として、血漿 T790M 変異、中枢神経転移の有無別の PFS、奏効割合が事前に予定された。

1,036 例の患者がスクリーニングを受け、419 例がランダム化され、オシメルチニブ群に 279 例、プラチナ製剤 + ペメトレキセド群に 140 例が割り付けられた (2 : 1 のランダム化割り付け)。年齢中央値は 62~63 歳、女性が 62~69%、アジア人が 65~66%、白人が 32% を占めた。前治療の EGFR-TKI として、ゲフィチニブが 59~62% と最も多く、エルロチニブが 34~35%、アファチニブが 3~7% であった。

PFS 中央値は 10.1 ヶ月 (95% CI : 8.3~12.3 ヶ月) vs. 4.4 ヶ月 (95% CI : 4.2~5.6 ヶ月)、ハザード比 (HR) 0.30 (95% CI : 0.23~0.41)、 $p < 0.001$ と統計学的有意にオシメルチニブ群が優れていた (図 1 A)。中枢神経転移を有する 144 例のサブグループ解析においても、PFS 中央値は 8.5 ヶ月 (95% CI : 6.8~12.3 ヶ月) vs. 4.2 ヶ月 (95% CI : 4.1~5.4 ヶ月)、HR 0.32 (95% CI : 0.21~0.49) であり、オシメルチニブ群が優れていた (図 1 B)。腫瘍組織検体と血漿検体の両方で T790M 変異陽性であった 172 例のサブグループ解析では、PFS 中央値は 8.2 ヶ月 (95% CI : 6.8~9.7 ヶ月) vs. 4.2 ヶ月 (95% CI : 4.1~5.1 ヶ月)、HR 0.42 (95% CI : 0.29~0.61) とオシメルチニブ群が優れていた (図 1 C)。

奏効割合も 71% (95% CI : 65~76%) vs. 31% (95% CI : 24~40%)、オッズ比 5.39 (95% CI : 3.47~8.48)、 $p < 0.001$ と有意にオシメルチニブ群が優れていた。観察期間が短く、OS の結果は報告されていない。PRO では、あらかじめ規定された食欲低下、咳嗽、胸痛、呼吸困難、倦怠感の 5 つの症状の改善がオシメルチニブ群で優れていた。

Grade 3 以上の有害事象の発生割合は 23% vs. 47% とオシメルチニブ群が低かった。オシメルチニブ群で多く認め