

## TOPICS



## 変異特異的に作用する新たなEGFR-TKIの効果

## The efficacy of osimertinib, the 3rd generation EGFR-TKI, for EGFR-NSCLC

森 俊太<sup>1</sup> / 野上 尚之<sup>2</sup>独立行政法人国立病院機構四国がんセンター呼吸器内科医師<sup>1</sup>独立行政法人国立病院機構四国がんセンター外来部長 / 呼吸器内科医長<sup>2</sup>

## はじめに

非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer; NSCLC)では、上皮成長因子受容体(*EGFR*)遺伝子変異, *ALK*遺伝子転座, *ROS1*遺伝子転座, *BRAF*遺伝子変異などドライバー遺伝子変異の検索・同定を行い, それぞれの遺伝子に対する適切なチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)を投与することが日本肺癌学会による『肺癌診療ガイドライン 2017年版 IV期非小細胞肺癌薬物療法』においても推奨されている。

第1・2世代EGFR-TKI(ゲフィチニブ, エルロチニブ, アファチニブ)に加え, 日本では2016年3月に第3世代EGFR-TKI(オシメルチニブ)が承認され, 日常臨床で使用されている。第1・2世代EGFR-TKIによる治療では, 多くの場合, 治療開始から1年~1年半で耐性が生じ, 病勢が進行する。耐性機序に関してはMETや肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor; HGF)の過剰発現, 小細胞肺癌への形質転化などさまざまな機序が報告されているが, 耐性獲得例の約50~60%でT790M変異が起こるとされている<sup>1)</sup>。オシメルチニブは活性型*EGFR*遺伝子変異と耐性遺伝子変異であるT790M変異の両方を阻害するEGFR-TKIであり, AURA3試験<sup>2)</sup>では1次治療のEGFR-TKIによる治療後に病勢進行(PD)となり, その後耐性遺伝子変異であるT790M変異陽性と判明したNSCLC患者を対象としてオシメルチニブ群と細胞障害性抗がん剤群(シスプラチンまたはカルボプラチン+ベメトレキセド)を比較し, オシメルチニブ群の無増悪生存期間(PFS)中央値が有意に延長した(10.1ヵ月 vs. 4.4ヵ月, ハザード比(HR) 0.30, 95%信頼区間(CI): 0.23~0.41,  $p < 0.001$ )。これをふまえ, 現在, 1次治療EGFR-TKI耐性・増悪後にT790M変異陽性となった症例にはオシメルチニブが推奨されている。

さらに, FLAURA試験<sup>3)</sup>では*EGFR*遺伝子変異陽性(exon 19欠失変異またはL858R変異)で未治療の進行NSCLC患者を対象としてオシメルチニブ群と標準治療群(ゲフィチニブまたはエルロチニブ)を比較し, オシメルチニブ群のPFS中央値が有意に延長した。この結果から, オシメルチニブはT790M変異陽性例だけでなく, *EGFR*遺伝子変異陽性NSCLCの初回治療としての有用性が証明された。

本稿では, *EGFR*遺伝子変異陽性NSCLCに対するオシメルチニブの位置づけと今後の可能性について概説する。

## FLAURA試験の概要

FLAURA試験は, 30ヵ国556例の*EGFR*遺伝子変異陽性(exon 19欠失変異またはL858R変異)で未治療の18歳以上の進行NSCLC患者を対象として, オシメルチニブ群(279例, 1日1回80mg)と標準治療群(277例, ゲフィチニブ1日1回250mgまたはエルロチニブ1日1回150mg)を比較した無作為化二重盲検比較第Ⅲ相臨床試験である。主要評価項目であるPFS中央値に関しては, オシメルチニブ群が18.9ヵ月(95%CI: 15.2~21.4), 標準治療群が10.2ヵ月(95%CI: 9.6~11.1)であり, HRが0.46,  $p < 0.001$ とオシメルチニブ群で有意に延長した(図1)。副次的評価項目である奏効率に関しては, オシメルチニブ群が80%(95%CI: 75~85), 標準治療群が76%(95%CI: 70~81)であり, 両群に有意な差は認めなかった。一方で奏効期間中央値に関しては, オシメルチニブ群が17.2ヵ月(95%CI: 13.8~22.0), 標準治療群が8.5ヵ月(95%CI: 7.3~9.8)でありオシメルチニブ群のほうが長く, PFSに一致して長期的に効果が高い結果となった。日本人サブグループ解析のPFS中央値や奏効率においてもFLAURA試験全体例と同様の結果が得られた。PFS中央値, 奏効率, 奏効期間中央値だけをみても, オシメルチニブは*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLCに対して効果が高いことが示されている。

また, *EGFR*遺伝子変異陽性進行NSCLCにおいて脳転移を含む中枢神経系(central nervous system; CNS)転移は頻度が高く, 第1・2世代のEGFR-TKIを使用していても1年で約40%の症例に認められ<sup>4)</sup>, 予後不良で非常に重篤な合併症である。FLAURA試験におけるCNS転移を有する症例のオシメルチニブ群と標準治療群の比較でも, オシメルチニブ群でCNS PFS中央値が有意に延長した(15.2ヵ月 vs. 9.6ヵ月, HR 0.47, 95%CI: 0.30~0.74,  $p < 0.001$ ) (図2)。この結果から, オシメルチニブはCNS転移にも有効であることが示唆された。

また副作用の観点からいえば, FLAURA試験ではオシメルチニブ群と標準治療群では有害事象の発現率は同等であったが, grade 3以上の有害事象に関してはオシメルチニブ群が34%, 標準治療群が45%と, オシメルチニブ群のほうが頻度は低かった。オシメルチニブ群の内訳(全grade)としては皮疹58%, 下痢58%, 皮膚乾燥36%, 爪周囲炎35%などであった。副作用のマネジメントについてもオシメルチ