

EGFR 遺伝子変異に基づいた治療選択： NEJ002試験と WJTOG3405試験

Treatment decision based on EGFR mutation status : NEJ002 trial and WJTOG3405 trial

金 永学

Young Hak Kim

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学助教

はじめに

ゲフィチニブが上皮成長因子受容体(EGFR)のチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)として世界に先駆けて日本で承認されたのが、2002年7月のことである。承認後の早い段階で、女性・腺がん・非喫煙者・東アジア人といった臨床因子とゲフィチニブの治療効果に関連があるという報告が相次いだ。生物学的な背景は不明なままであった。そのようななか飛び込んできたのがEGFR遺伝子変異に関するポストンからの報告¹⁾²⁾であり、それからの約10年間にわかれわれが経験したパラダイムチェンジについては周知のとおりである。

ここで取り上げる「NEJ002試験」, 「WJTOG3405試験」はいずれも、遺伝子変異に基づいた患者選択が行われた肺がんの臨床試験の先駆けとして、これまでに繰り返し参照されてきた。本稿では、改めてこれら2つの試験結果を振り返るとともに、現在のわれわれに残されたプラクティカルな課題についても言及する。

NEJ002試験³⁾

①手術や根治照射の適応とならないstageⅢB/Ⅳの進行非小細胞肺がん, ②EGFR遺伝子変異を有する(T790M変異を除く), ③年齢20~75歳, ④全身状態(PS)(ECOG PS) 0/1, ⑤化学療法未施行例などの条件に適切であった患者が, EGFR-TKI群(ゲフィチニブ250mg/日, 連日投与)と化学療法群(カルボプラチンAUC 6, day 1 + パクリタキセル200mg/m², day 1, 3週ごと)に1:1に無作為に割り付けられた。EGFR遺伝子変異の検出には高感度のPNA-LNA PCR clamp法が用いられ, 主要評価項目は無増悪生存期間(PFS), 副次的評価項目は全生存期間(OS), 奏効率(RR), PSが3以上に悪化するまでの期間, そして有害事象であった。

本試験では当初320例の集積を予定していたが, 中間解析の結果EGFR-TKI群の有効中止となり, 最終的にそれぞれの群に115例ずつの計230例が登録された。データカッ

トオフ時点におけるゲフィチニブの投与期間中央値は308日(14~1,219日), カルボプラチン+パクリタキセルの投与サイクル中央値は4サイクル(1~7サイクル)であった。主要評価項目であるPFSは, EGFR-TKI群が10.8ヵ月, 化学療法群が5.4ヵ月とEGFR-TKI群が有意に優れていた(ハザード比(HR)0.30, 95%信頼区間(CI): 0.22~0.41, p<0.001)。また, RRもEGFR-TKI群が73.7%, 化学療法群が30.7%とEGFR-TKI群が有意に良好であった(p<0.001)。一方で生存期間中央値(MST)はEGFR-TKI群が27.7ヵ月, 化学療法群が26.6ヵ月と有意差を認めなかったが(p=0.483), これは両群とも高率にクロスオーバーが行われていたことが原因と考えられた⁴⁾。有害事象は各群に特徴的で, 頻度の高いものとして, 化学療法群では食欲低下(56.6%), 末梢神経障害(54.9%)のほか, 好中球減少(77.0%), 貧血(64.6%)などの血液毒性が, EGFR-TKI群では皮疹(71.1%), 肝機能障害(55.3%), 下痢(34.2%)などが認められた。間質性肺炎はEGFR-TKI群のうち6例(5.3%)に認められ, うち1例では致死性であった。以上の結果から著者らは, EGFR遺伝子変異陽性の場合にはEGFR-TKIが有効性・毒性の両面から優れており, EGFR遺伝子変異に基づいた治療選択が強く推奨されると結論づけた。

WJTOG3405試験⁵⁾

177例の患者が, EGFR-TKI群(ゲフィチニブ250mg/日, 連日投与)と化学療法群(シスプラチン80mg/m², day 1 + ドセタキセル60mg/m², day 1, 3週ごと)に1:1に無作為に割り付けられた。適格条件はNEJ002試験とほぼ同様であったが, 以下の点で異なる。第1に, 当初はEGFR遺伝子変異測定確かさを担保する目的で検体が豊富な術後再発例のみを適格としていたが, これが症例集積の遅れにつながったため, 途中からstageⅢB/Ⅳ症例も適格としたことである(このため, 術後再発例が全体の約40%と多くなっている)。第2に, EGFR遺伝子変異に関して exon 19欠失変異とL858R点突然変異のいわゆる common mutationのみを適格としたことである。さらに, EGFR遺