

EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する 初回オシメルチニブ治療の観察研究 (Reiwa) 最終解析：増悪後の治療

○鶴岡 健二郎¹・藤阪 保仁¹・渡邊 景明²・細見 幸生²・猶木 克彦³・加藤 晃史⁴・突田 容子⁵・
松本 啓孝⁶・葉 清隆⁷・高橋 聡⁸・高田 佐織⁹・臼井 一裕¹⁰・岸 一馬¹¹・仲 剛¹²・
玉野 史結¹³・上村 鋼平¹³・國頭 英夫¹⁴

大阪医科薬科大学病院¹； がん感染症センター都立駒込病院²； 北里大学病院³；
神奈川県立がんセンター⁴； 東北大学病院⁵； 兵庫県立尼崎総合医療センター⁶；
国立がん研究センター東病院⁷； 東京医科大学病院⁸； 杏林大学医学部附属病院⁹；
NTT東日本関東病院¹⁰； 東邦大学医療センター大森病院¹¹； 国立国際医療研究センター¹²；
東京大学大学院¹³； 日本赤十字社医療センター¹⁴

日本肺癌学会 COI開示

発表者名: 鶴岡 健二郎・藤阪 保仁・渡邊 景明・細見 幸生・猶木 克彦・加藤 晃史・突田 容子・松本 啓孝・
葉 清隆・高橋 聡・高田 佐織・臼井 一裕・岸 一馬・仲 剛・玉野 史結・上村 鋼平・◎國頭 英夫(◎ 代表者)

演題発表内容に関連し、筆頭および共同発表者が開示すべきCOI関係にある企業などとし、

- ①顧問:なし
- ②株保有・利益:なし
- ③特許使用料:なし
- ④講演料:アストラゼネカ、中外製薬、イーライリリー、第一三共、メルクバイオファーマ、武田薬品
- ⑤原稿料:なし
- ⑥受託研究・共同研究費・治験:MSD、小野薬品、Regeneron Pharmaceuticals、アストラゼネカ、アッヴィ、アムジェン、イーライリリー、第一三共、武田薬品、中外製薬、ノバルティス、ファイザー、メルクバイオファーマ、BeiGene、Haihe Biopharma、Blueprint Medicines、Turning Point、大鵬薬品、ベーリンガー
- ⑦奨学寄付金:なし
- ⑧寄付講座所属:なし
- ⑨贈答品などの報酬:なし
- ⑩その他:なし

背景

- EGFR遺伝子変異陽性進行・再発非小細胞肺癌の初回治療はFLAURA試験の結果より、オシメルチニブが汎用されている
- オシメルチニブのRECIST評価でのPD判定時の増悪パターン、その後の臨床的な経過および治療実態は明らかでない

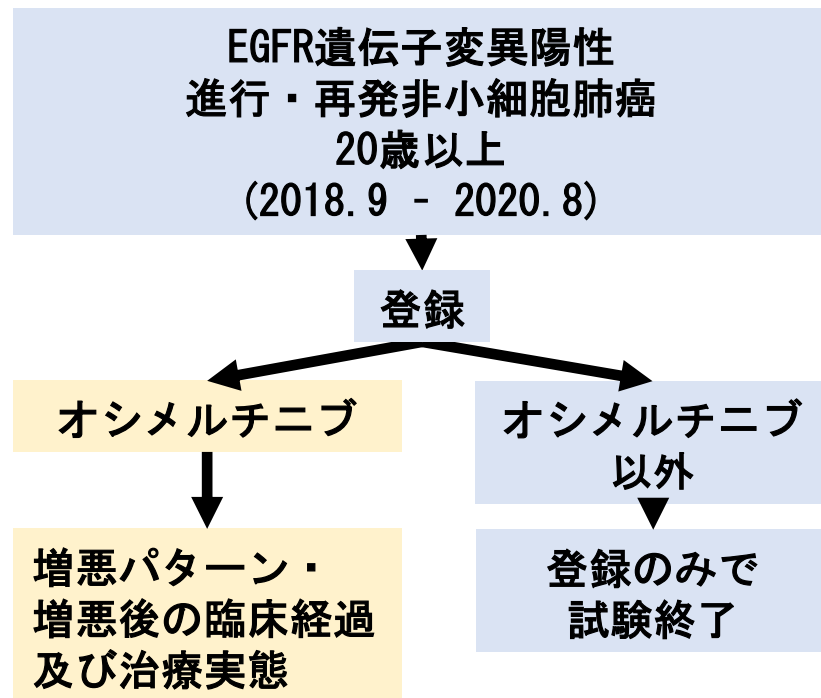
Soria JC, et al. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):113-125

方法・Reiwa試験概要

• **研究デザイン：**
多施設共同、前向きコホート研究

• **目的：**
初回治療としてのオシメルチニブの
・ RECISTでPDとなった時の増悪パターン
・ 増悪後の臨床経過及び治療実態
を調査する

• **主な適格基準：**
・ EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者
・ 初回EGFR-TKI治療を2018年9月から
2020年8月に開始した患者



• **主要評価項目：**

オシメルチニブによる治療がRECISTでPDとなった時の
下記に挙げた増悪パターンを有する患者の割合。

増悪パターンは、進行部位及び患者の状態に関する
以下の基準に従って9つのカテゴリー(3x3)に分類する



	B1	B2	B3
A1			
A2			
A3			

A. 増悪部位についての増悪パターン

- (A1) 脳転移など中枢神経のみ(癌性髄膜炎を含む)
- (A2) オリゴ転移(脳以外の1臓器、1~3病変)
- (A3) 複数臓器での増悪(A1、A2以外)

B. 増悪時の症状および患者の全身状態に応じた増悪パターン

- (B1) 無症状、B3で定義される臨床的増悪がない
- (B2) 有症状、B3で定義される臨床的増悪がない
- (B3) PSの低下および/または主要臓器を脅かすもの

(癌性リンパ管症、骨髄転移、癌性髄膜炎、肝障害を有する肝転移など)を伴う状態

結果

EGFR遺伝子変異陽性
進行・再発非小細胞肺癌
20歳以上
(2018.9 - 2020.8)

同意が得られた症例 (n = 660)

→ 不適格 (n = 1)

オシメルチニブ
(n = 583)

オシメルチニブ以外
(n = 76)

RECIST PDとなった症例
(n = 345)

→ データ欠損 (n = 1)

Beyond PDでの
オシメルチニブ継続
(n = 163, 47.4%)

患者背景

		n=583 (%)
年齢 (範囲)		72 (30-95)
性別	男性	224 (38.4%)
	女性	359 (61.6%)
変異タイプ	Exon19 del	285 (51.1%)
	Exon21 L858R	266 (45.6%)
	Other	33 (5.7%)
組織型	腺癌	571 (97.9%)
	扁平上皮癌	9 (1.5%)
	分類不能	2 (0.3%)
	大細胞神経内分泌癌	1 (0.1%)
PS	0	216 (37.0%)
	1	281 (48.2%)
	2	60 (10.2%)
	3	20 (3.4%)
	4	2 (0.3%)
	不明	4 (0.7%)

		n=583 (%)
喫煙歴	非喫煙者	325 (55.8%)
	前喫煙者	224 (38.4%)
	現喫煙者	34 (5.8%)
Stage	進行	393 (67.4%)
	術後(など)再発	190 (32.5%)
脳転移	あり	169 (29.0%)
	なし	414 (71.0%)
髄膜播種	あり	7 (1.2%)
	なし	576 (98.8%)
間質性肺炎 (合併症)	あり	3 (0.5%)
	なし	580 (99.4%)

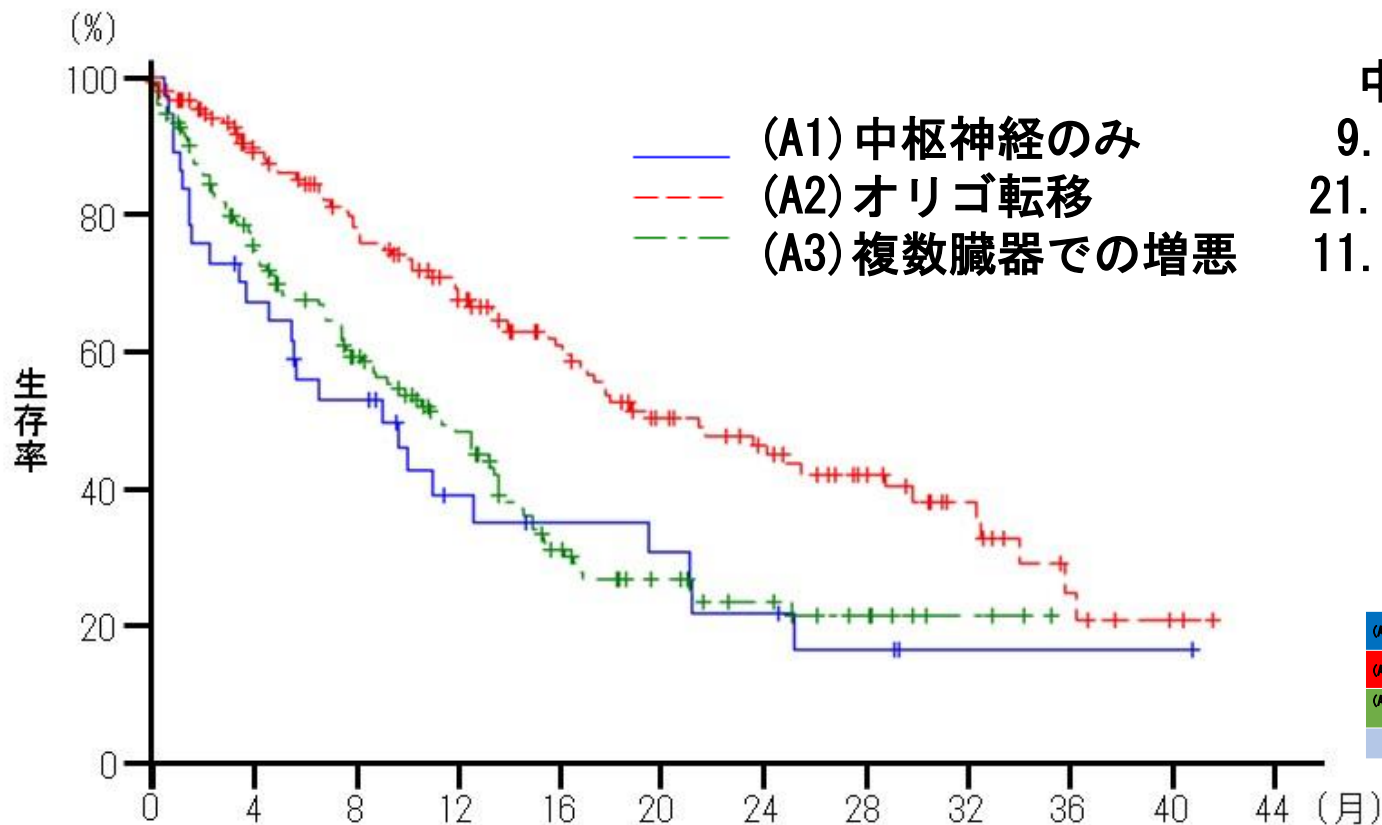
増悪パターン

	(B1) 無症状	(B2) 有症状 臨床的増悪 なし	(B3) 臨床的 増悪あり	合計
(A1) 中枢神経 のみ	16 (4.65%)	4 (1.16%)	17 (4.94%)	37 (10.76%)
(A2) オリゴ転移	109 (31.69%)	30 (8.72%)	17 (4.94%)	156 (45.35%)
(A3) 複数臓器 での増悪	70 (20.35%)	39 (11.34%)	42 (12.21%)	151 (43.90%)
合計	195 (56.69%)	73 (21.22%)	76 (22.09%)	344 (100%)

RECIST PD後もオシメルチニブが 継続となった症例の割合

	(B1) 無症状	(B2) 有症状 臨床的増悪 なし	(B3) 臨床的 増悪あり	合計
(A1) 中枢神経 のみ	14/16 (87.5%)	3/4 (75.0%)	8/17 (47.1%)	25/37 (67.6%)
(A2) オリゴ転移	54/109 (49.5%)	17/30 (56.7%)	6/17 (35.3%)	77/156 (49.4%)
(A3) 複数臓器 での増悪	39/70 (55.7%)	14/39 (35.9%)	8/42 (19.0%)	61/151 (40.4%)
合計	107/195 (54.9%)	34/73 (46.6%)	22/76 (28.9%)	163/344 (47.4%)

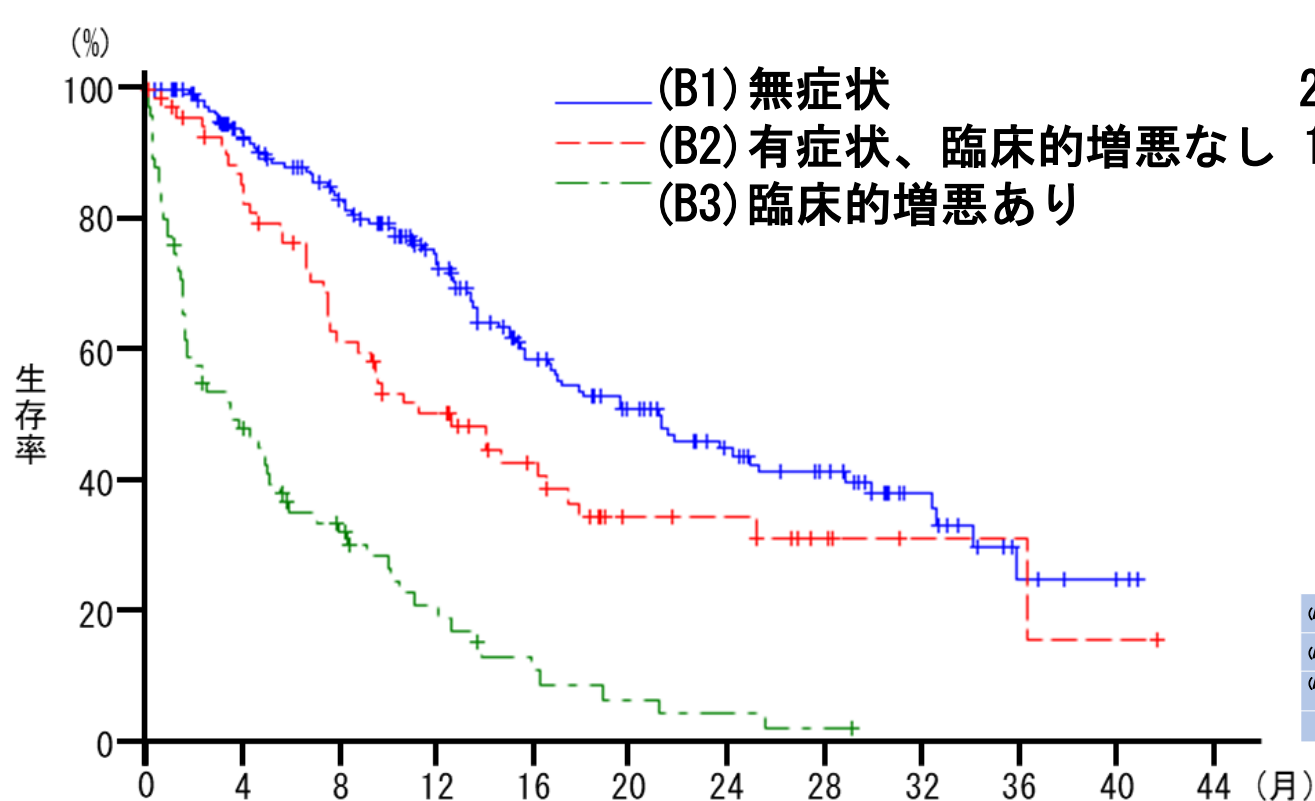
増悪部位についての増悪パターン毎の RECIST PD後の生存期間



中央値 (95%CI)
 9.0ヶ月 (3.7-19.4)
 21.4ヶ月 (16.4-29.7)
 11.3ヶ月 (8.3-13.5)

	(B1) 無症状	(B2) 有症状 臨床的増悪 なし	(B3) 臨床的 増悪あり	合計
(A1) 中枢神経のみ	16 (4.65%)	4 (1.16%)	17 (4.94%)	37 (10.76%)
(A2) オリゴ転移	109 (31.69%)	30 (8.72%)	17 (4.94%)	156 (45.35%)
(A3) 複数臓器での 増悪	70 (20.35%)	39 (11.34%)	42 (12.21%)	151 (43.90%)
合計	195 (56.69%)	73 (21.22%)	76 (22.09%)	344 (100%)

症状・全身状態に応じた増悪パターン毎の RECIST PD後の生存期間



中央値 (95%CI)

21.1ヶ月 (16.5-28.7)

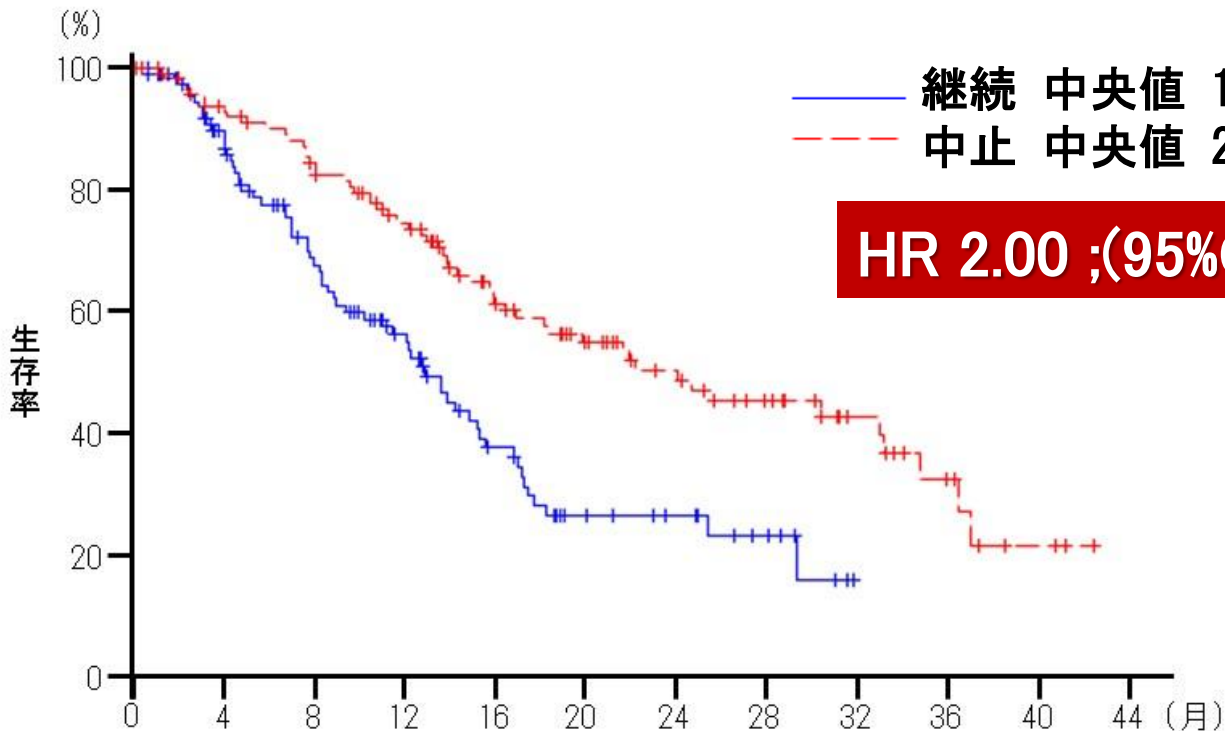
12.5ヶ月 (7.8-17.2)

3.4ヶ月 (1.5-5.4)

	(B1) 無症状	(B2) 有症状 臨床的増悪 なし	(B3) 臨床的 増悪あり	合計
(A1) 中枢神経のみ	16 (4.65%)	4 (1.16%)	17 (4.94%)	37 (10.76%)
(A2) オリゴ転移	109 (31.69%)	30 (8.72%)	17 (4.94%)	156 (45.35%)
(A3) 複数臓器での 増悪	70 (20.35%)	39 (11.34%)	42 (12.21%)	151 (43.90%)
合計	195 (56.69%)	73 (21.22%)	76 (22.09%)	344 (100%)

臨床的に安定した症例※における PD後のオシメルチニブ継続群と中止群の比較

RECIST PD後のオシメルチニブ継続群は、中止群と比べてPD後の生存期間が短かった



※ (B1+B2) かつ (A2+A3) の集団

	(B1) 無症状のみ	(B2) 有症状臨床的増悪なし	(B3) 臨床的増悪あり	合計
(A1) 中枢神経のみ	14/16 (87.5%)	3/4 (75.0%)	8/17 (47.1%)	25/37 (67.6%)
(A2) オリゴ転移	54/109 (49.5%)	17/30 (56.7%)	6/17 (35.3%)	77/156 (49.4%)
(A3) 複数臓器での増悪	39/70 (55.7%)	14/39 (35.9%)	8/42 (19.0%)	61/151 (40.4%)
合計	107/195 (54.9%)	34/73 (46.6%)	22/76 (28.9%)	163/344 (47.4%)

オシメルチニブ中止後に化学療法が行えた症例の割合

- RECIST PD後にオシメルチニブを継続した症例では、2次治療以降に化学療法が行えた割合が少なかった

	RECIST PD後も オシメルチニブを継続 (n = 163)	RECIST PD時に オシメルチニブを中止 (n = 180)
2次治療	73 (44.8%)	131 (72.8%)
3次治療	42 (25.8%)	90 (50.0%)

考 察

- RECIST PD後もオシメルチニブを継続した症例群のPD後の生存期間が短かった理由として、中止した症例群と比べて、2次治療以降に化学療法が行えた割合が少なかったことが、考えられる
- 臨床的に安定した症例であっても、RECIST PD後のオシメルチニブの継続は、化学療法の機会喪失や、PD後の生存期間延長に寄与しないことが考えられるため、PD後のオシメルチニブの継続は慎重であるべきである

結 語

- 増悪パターンは、中枢神経のみでの増悪が10.8%、オリゴ転移が45.4%、複数臓器での増悪が43.9%であった
- RECIST PD時に無症状であったのは、56.7%であった
- RECIST PD後もオシメルチニブが、47.4%で継続された
- 臨床的に安定した症例においてRECIST PD後もオシメルチニブを継続した症例は、中止した症例と比べてPD後の生存期間が短かった。(13.2ヶ月 vs 24.0ヶ月)
- RECIST PD後にオシメルチニブを継続した症例では、2次治療以降に化学療法が行えた割合が少なかった

謝辞

・本試験はアストラゼネカより支援を受け実施されました

・共同研究機関の先生方

・運営事務局：公益財団法人パブリックヘルスリサーチ
センター 臨床研究支援事業 (CSPOR)
山尾 彰 様 秋田 美穂 様



・データセンター：国立国際医療研究センター
臨床研究センター データサイエンス部
JCRACデータセンター
大津 洋 先生 安原 明美 先生

・ご参加頂いた多くの患者さん・御家族

施設名	診療科	責任医師名
KKR札幌医療センター	腫瘍内科	小島 哲弥
北海道大学病院	腫瘍内科	秋田 弘俊
岩手県立中央病院	呼吸器内科	守 義明
東北大学病院	呼吸器内科	齋藤 良太
秋田赤十字病院	呼吸器内科	黒川 博一
坪井病院	呼吸器内科	森 清志
茨城県立中央病院	呼吸器内科	鏡木 孝之
群馬県立がんセンター	呼吸器内科	湊 浩一
国立病院機構 波川医療センター	呼吸器内科	桑子 智人
さいたま赤十字病院	呼吸器内科	松島 秀和
春日部市立医療センター	呼吸器内科	木曾原 朗
国立がん研究センター東病院	呼吸器内科	葉 清隆
NTT東日本関東病院	呼吸器内科	臼井 一裕
がん・感染症センター都立駒込病院	呼吸器内科	細見 幸生
杏林大学医学部付属病院	呼吸器内科	高田 佐織
日本赤十字社医療センター	呼吸器内科	刀禰 麻里
国立国際医療研究センター	呼吸器内科	竹田 雄一郎
昭和大学病院	呼吸器アレルギー内科	橋本 壮二郎
帝京大学医学部附属病院	腫瘍内科	関 順彦
東京医科大学病院	呼吸器・甲状腺外科	池田 徳彦
日本医科大学付属病院	呼吸器内科	久保田 馨
虎の門病院	呼吸器センター 内科	高谷 久史
東京都済生会中央病院	呼吸器内科	笹田 真滋
東邦大学医療センター大森病院	呼吸器内科	岸 一馬
三井記念病院	呼吸器内科	藤原 豊
北里大学病院	呼吸器内科	猶木 克彦
横浜州市市民病院	呼吸器内科	下川 恒生
藤沢市民病院	外来化学療法室/呼吸器内科	草野 暢子
神奈川県立がんセンター	呼吸器内科	加藤 晃史
新潟県立がんセンター新潟病院	内科	田中 洋史
金沢大学附属病院	呼吸器内科	笠原 寿郎
信州大学医学部附属病院	呼吸器・感染症・アレルギー内科	立石 一成
浜松医科大学医学部附属病院	呼吸器内科	須田 隆文
名古屋大学医学部附属病院	呼吸器内科	森瀬 昌宏
大阪医科大学附属病院	呼吸器内科・呼吸器腫瘍内科	藤阪 保仁
兵庫県立尼崎総合医療センター	呼吸器内科	平野 勝也
県立広島病院	臨床腫瘍科	土井 美帆子
久留米大学病院	呼吸器・神経・膠原病内科	時任 高章
新古賀病院	呼吸器内科	山田 一彦
長崎大学病院	呼吸器内科	山口 博之
熊本中央病院	腫瘍内科/呼吸器内科	牛島 淳
国立病院機構 沖縄病院	呼吸器内科	知花 賢治