



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 ：効果・安全性

○田村 洋輔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

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

日本肺癌学会 COI開示

発表者名：◎田村 洋輔・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（以下EGFRm + NSCLC）の初回化学療法はFLAURA試験¹⁾の結果よりオシメルチニブが汎用されている。
- オシメルチニブは市販後の全例調査が行われておらず、日本の実臨床におけるEGFRm + NSCLCの初回治療としての有効性・安全性データは乏しい。

1) Soria JC, Ohe Y, Zhou K, et al. N Engl J Med 2018; 378: 113-125

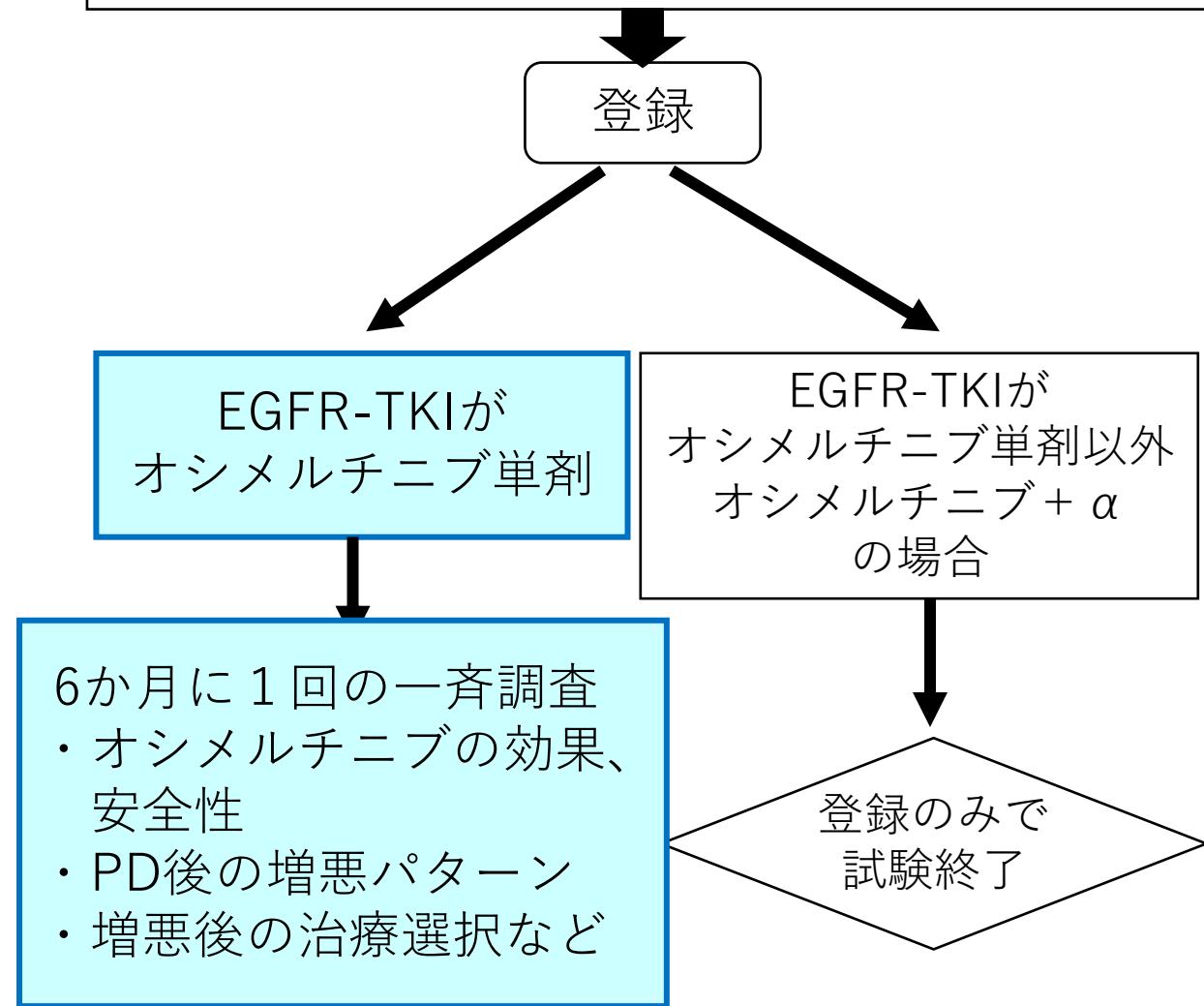
Reiwa試験概要・方法

- 多施設共同・前向きコホート研究
- 2018年9月～2020年8月の間にEGFRm+NSCLCの初回治療を開始した患者を登録。
- オシメルチニブ単剤治療を行った症例を解析対象集団として
 - ・ オシメルチニブの有効性・安全性
 - ・ 実際の治療実施期間
 - ・ PD時の増悪パターン
 - ・ PD後の治療選択などを調査。

一般演題（口演）26
「セカンドライン以降の
治療2」のsessionで
発表済

(主な適格基準)

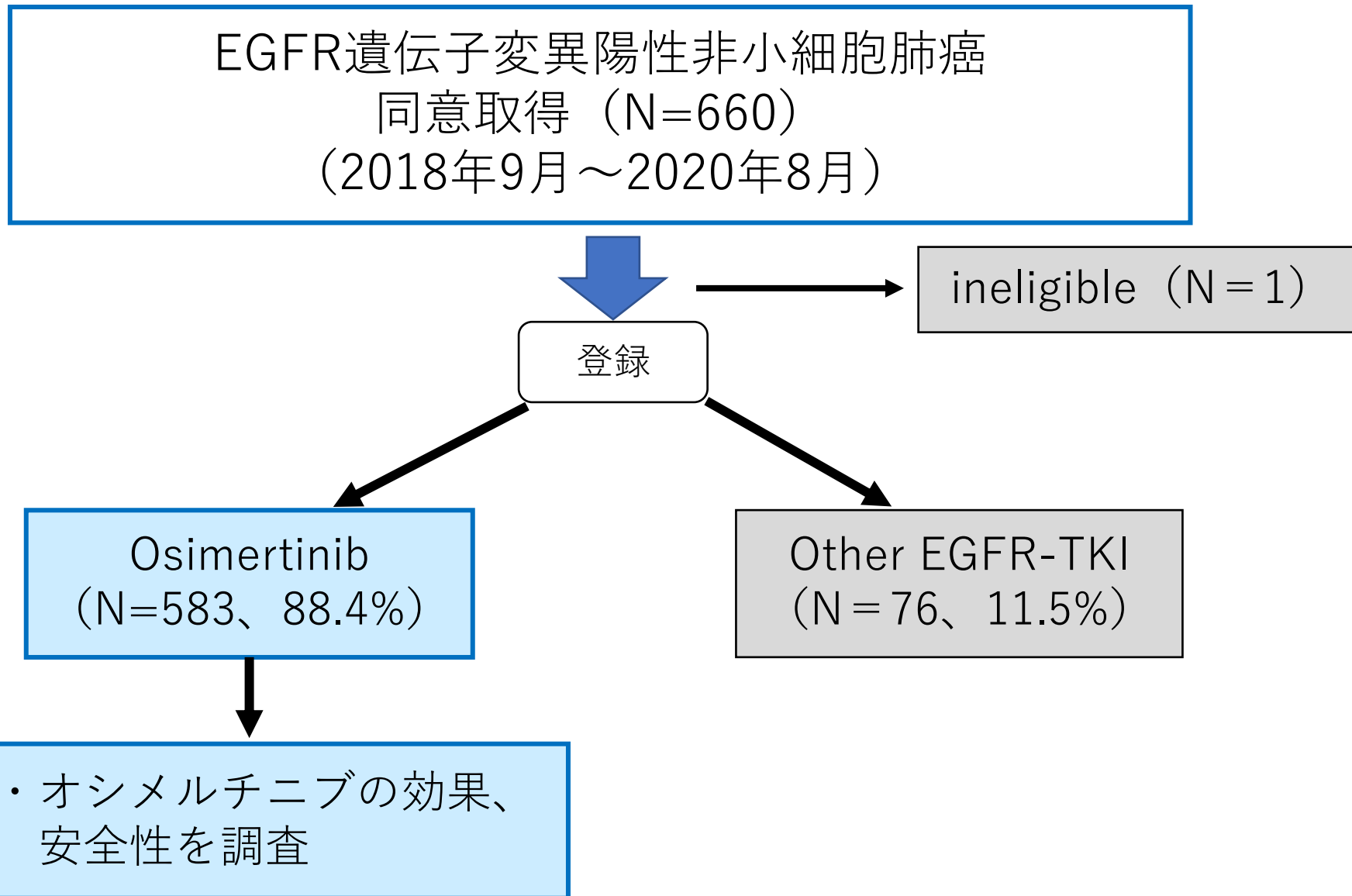
- ・ EGFRm+NSCLC（変異タイプは問わない）
- ・ 20歳以上
- ・ 2018年9月1日以降に初回EGFR-TKI治療を開始した患者。



目的・評価項目

- ◆目的：進行・再発EGFRm + NSCLCの患者に対する1次治療としてのEGFR-TKIの使用実態分布とその中でオシメルチニブ治療の実臨床での効果及び安全性を評価する。
- ◆主要評価項目：PFS（無増悪生存期間）
- ◆副次評価項目：
 - ・奏効率
 - ・OS（全生存期間）
 - ・EGFR-TKI未治療のNSCLCの患者に対するオシメルチニブの本邦での承認後（2018年9月）の進行・再発EGFRm + NSCLCの患者に対する初回治療におけるオシメルチニブの使用割合
 - ・オシメルチニブ治療でのCTCAE Grade 3以上の有害事象出現率
 - ・オシメルチニブに起因する肺障害の出現率
- ◆症例数設定：500例（登録期間2年、全体で700例の患者登録を見込み、うち70%がオシメルチニブを選択すると推定）。追跡期間は最終患者登録より2年間。PFS中央値19ヶ月と考え、60%以上のPFSのイベント発生があると推定。

結果



患者背景 (N=583)

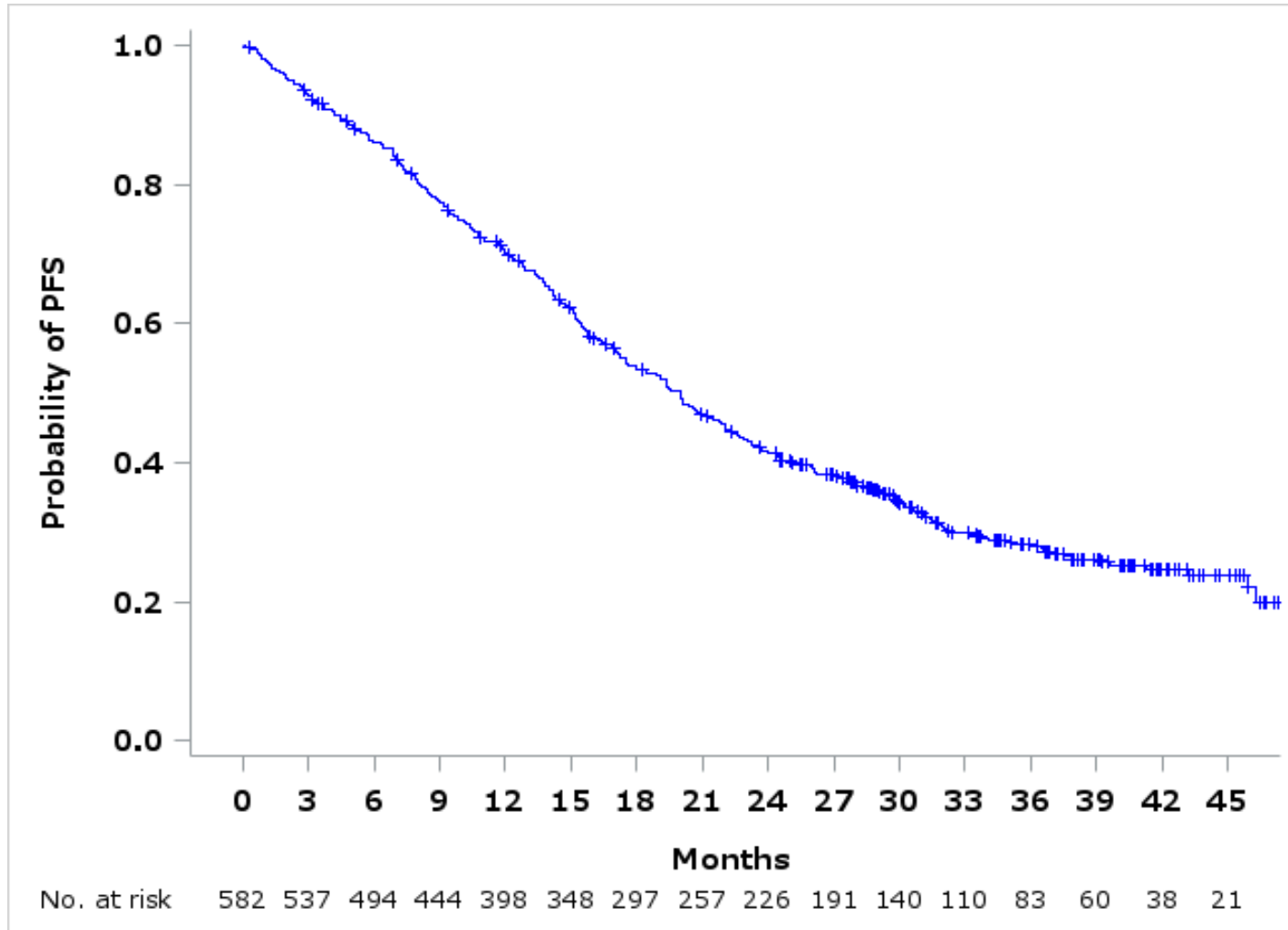
| | | N (%) |
|---------|------------------|-------------|
| 年齢 (範囲) | | 72 (30-95) |
| 性別 | 男性 | 224 (38.4%) |
| | 女性 | 359 (61.6%) |
| 変異タイプ | Exon 19 deletion | 285 (51.1%) |
| | Exon21 L858R | 266 (45.6%) |
| | その他 | 32 (5.4%) |
| 組織型 | 腺癌 | 571 (97.9%) |
| | 扁平上皮癌 | 9 (1.5%) |
| | 分類不能 | 2 (0.3%) |
| | 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 (%) |
|-------------|----------|-------------|
| 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%) |

奏効率 (Response)

| Response | N = 583 |
|-----------------------------|--------------------------|
| CR | 20 (3.4%) |
| PR | 378 (64.8%) |
| SD | 109 (18.7%) |
| PD | 47 (8.0%) |
| NE | 29 (4.9%) |
| Overall Response Rate (ORR) | 68.3% (95%CI: 54.3-72.0) |
| Disease Control Rate (DCR) | 86.9% (95%CI: 83.9-89.5) |

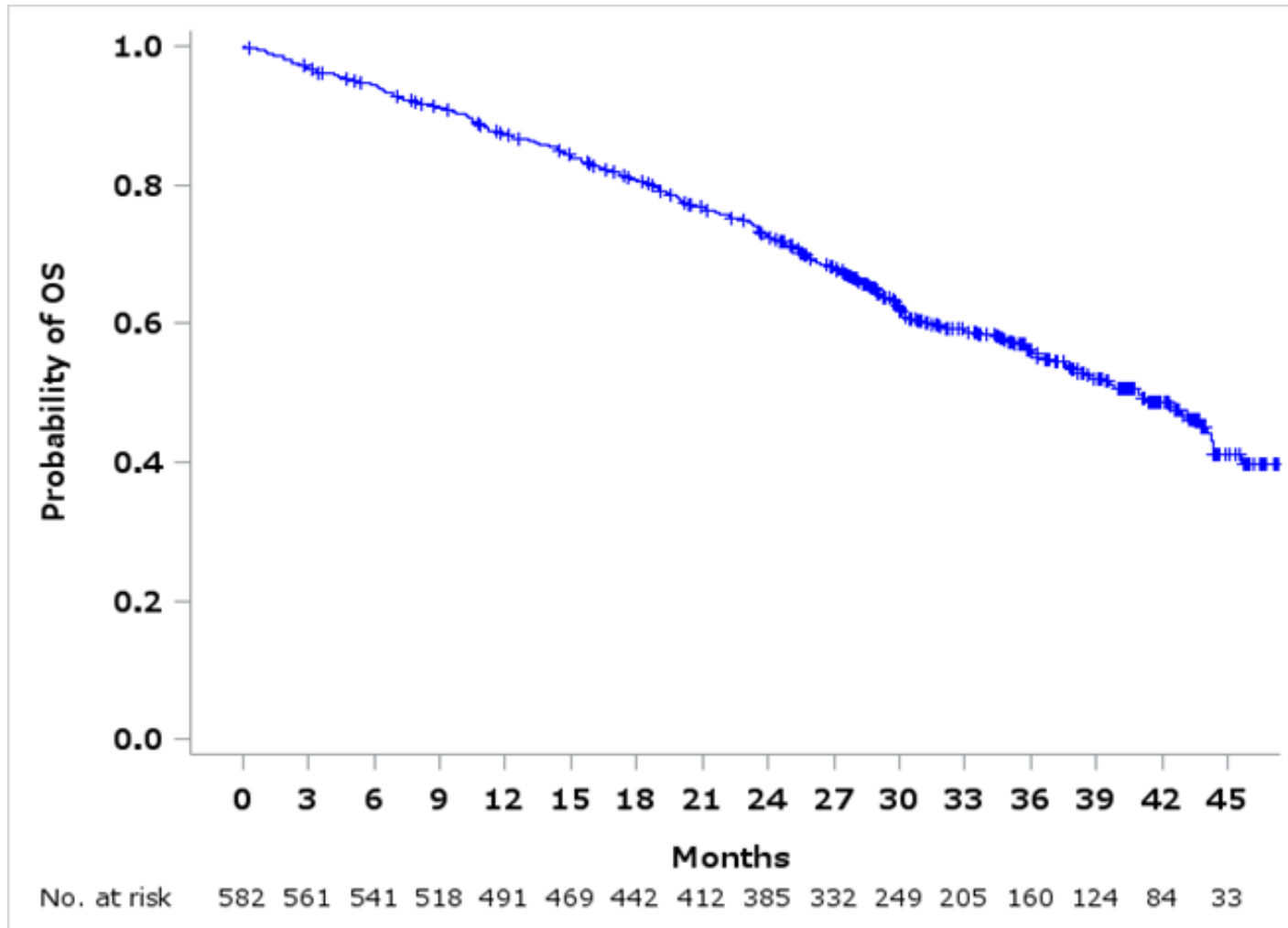
主要評価項目：PFS（無増悪生存期間）



PFS中央値 19.9ヶ月
(95%CI: 17.5-21.7)
であった。

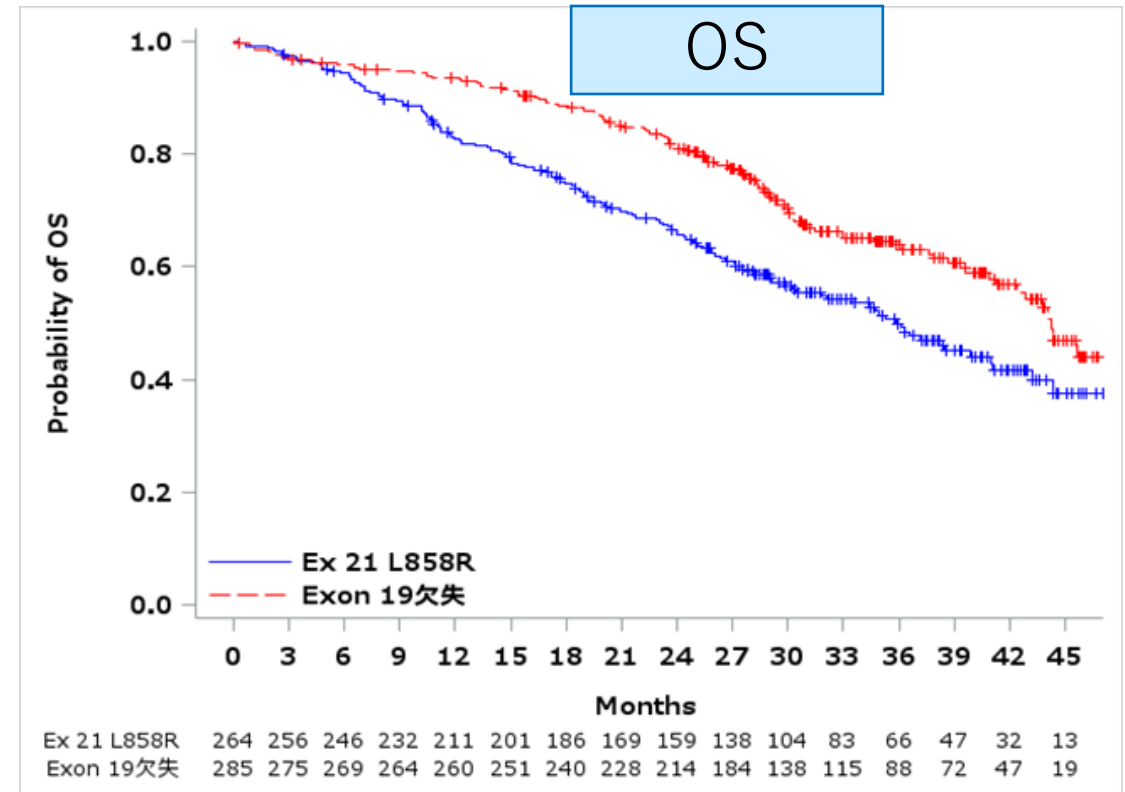
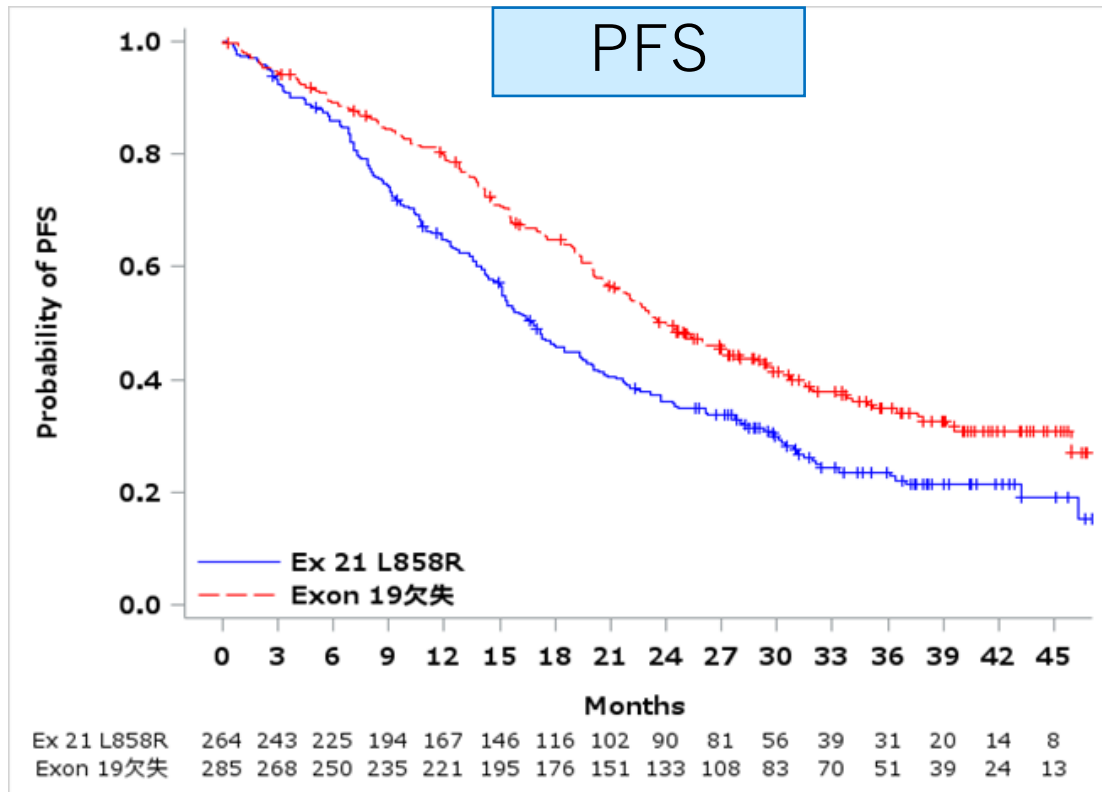
観察期間中央値28.5ヶ月
(range : 0.1-48ヶ月)

副次評価項目：OS（全生存期間）



OS中央値 40.9ヶ月
(95%CI: 37.1-44.0)
1年生存率 87.2%
2年生存率 72.6%
であった。

PFS, OS (変異タイプ別)

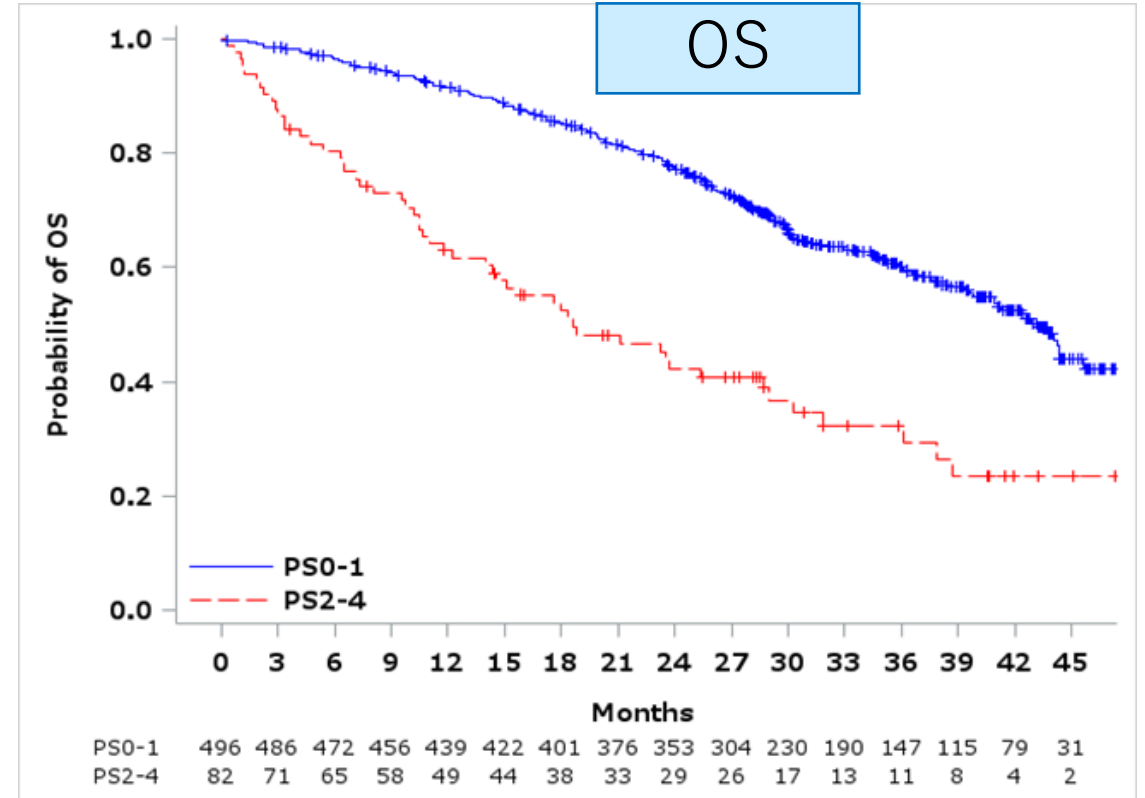
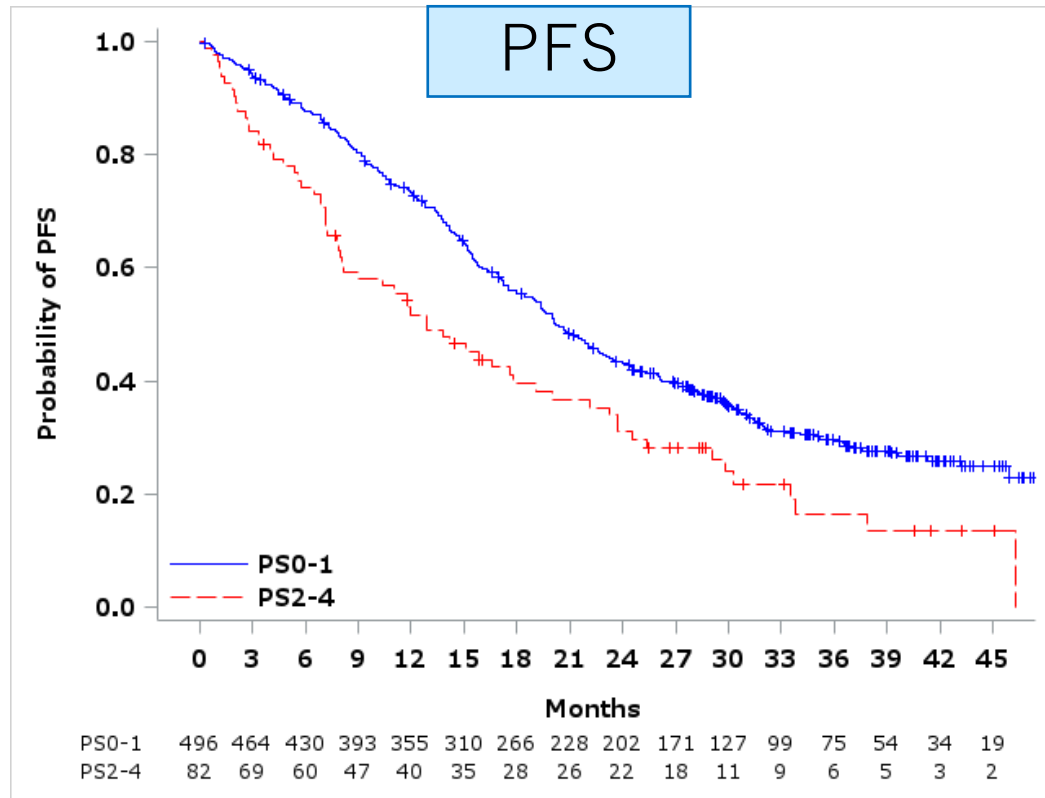


| 変異タイプ | PFS中央値 |
|--------------|---------------------------|
| Exon19 DEL | 23.4ヶ月 (95%CI: 21.2-27.9) |
| Exon21 L858R | 16.8ヶ月 (95%CI: 15.1-19.3) |
| | HR 0.68 log-rank p=0.0002 |

| 変異タイプ | OS中央値 |
|--------------|---------------------------|
| Exon19 DEL | 44.2ヶ月 (95%CI: 41.2-N.A) |
| Exon21 L858R | 36.1ヶ月 (95%CI: 30.2-41.0) |
| | HR 0.62 log-rank p=0.0004 |

EGFR変異タイプにより有効性に差が認められた

PFS, OS (PS別)



| PS | PFS中央値 |
|--------|---------------------------|
| PS 0-1 | 20.1ヶ月 (95%CI: 18.8-22.6) |
| PS 2-4 | 12.8ヶ月 (95%CI: 8.0-19.0) |

| 変異タイプ | OS中央値 |
|--------|---------------------------|
| PS 0-1 | 43.2ヶ月 (95%CI: 39.8-45.6) |
| PS 2-4 | 18.6ヶ月 (95%CI: 13.9-28.6) |

安全性：CTCAE Grade 3以上の有害事象（AE）

| | All (N=583) | | PS 0-1 (N=497) | | PS 2-4 (N=82) | |
|------------|-------------|--------|----------------|--------|---------------|--------|
| All events | 139 | 23.8 % | 112 | 22.5 % | 27 | 32.9 % |
| 間質性肺炎 | 18 | 3.0 % | 14 | 2.8 % | 4 | 4.8 % |
| 下痢 | 6 | 1.0 % | 4 | 0.8 % | 2 | 2.4 % |
| 食思不振 | 11 | 1.8 % | 8 | 1.6 % | 3 | 3.6 % |
| 爪囲炎 | 9 | 1.5 % | 9 | 1.8 % | 0 | 0 % |
| QTc延長 | 4 | 0.6 % | 2 | 0.4 % | 2 | 2.4 % |
| 肝機能異常 | 15 | 2.5 % | 11 | 2.2 % | 4 | 4.8 % |
| 好中球減少 | 11 | 1.8 % | 10 | 2.0 % | 1 | 1.2 % |
| 血小板減少 | 5 | 0.8 % | 4 | 0.8 % | 1 | 1.2 % |
| 貧血 | 13 | 2.2 % | 10 | 2.0 % | 3 | 3.6 % |
| 心不全、EF低下 | 4 | 0.6 % | 3 | 0.6 % | 1 | 1.2 % |

Grade3以上のAEはPS良好例に比しPS不良例で増加する傾向はなかった。
 (AEによる治療中止 全体：20.0%、PS 0-1/2-4=19.3/23.1%)

安全性：薬剤性肺障害

| CTCAE grade | 例数 (N=583) | 割合 |
|-------------|------------|--------|
| All grade | 75 | 12.8 % |
| ≧ Grade 3 | 18 | 3.0 % |

| | 例数 (N=75) (%) |
|---------|---------------|
| Grade 1 | 21 (28%) |
| Grade 2 | 36 (48%) |
| Grade 3 | 12 (16%) |
| Grade 4 | 6 (8%) |

薬剤性肺障害は12.8%、Grade 3-4が24%（全体 3.0%）を占めたが、治療関連死亡は認めなかった。

考察：他試験との比較

| | | N | ORR | DCR | PFS (month) | OS (month) | ≥G3 AE | ILD (All grade) |
|------------------------|-------------------------------------|------------|---------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---|
| FLAURA ¹⁻²⁾ | Phase 3 trial (Global) | 279 | 80 % | 97 % | 18.9 | 38.6 | 42 % | 4 % (12.3 % in Japanese subgroup ⁴⁾) |
| Osi-FACT ³⁾ | Retrospective Cohort study | 538 | 76.2 % | 94.1 % | 20.5 | NR | NA | 12.8 % |
| REIWA | Prospective Cohort study | 583 | 68.3 % | 86.9 % | 19.9 | 40.9 | 23.8 % | 12.8 % |

本研究では、1次治療のオシメルチニブの有効性・安全性は従来の報告と概ね一致していた。

- 1) Soria JC, Ohe Y, Zhou K, et al. N Engl J Med 2018; 378: 113-125
- 2) Ramalingam SS, et al. N Engl J Med 2020; 382: 41-50
- 3) Sakata Y, et al. Eur J Cancer 2021; 159: 144-153
- 4) Ohe Y, et al. Jap J Clin Oncol 2019; 49(1): 29-36

結語

- ◆日本の実臨床下における1次治療のオシメルチニブはPFS中央値19.9ヶ月、OS中央値40.9ヶ月と既報通り良好な成績であった。
- ◆EGFRの変異タイプ別で見ると、従来の報告と一致しExon19欠失変異とExon21 L858R変異とでは有効性の上で差が認められた。
(PFS中央値 23.4 vs 16.8ヶ月、OS中央値 44.2 vs 36.1ヶ月)
- ◆PS良好例・不良例でのPFS中央値 20.1 vs 12.8ヶ月、OS中央値 43.2 vs 18.6ヶ月であった。
- ◆薬剤性肺障害は12.8%で認められ、Grade 3-4が24% (全体 3.0%) を占めたが治療関連死亡はなかった。

謝辞

- 本試験はアストラゼネカより支援を受け実施されております。
- 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 明美様
- 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 | 鎗木 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 渋川医療センター | 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 | 楠本 壮二郎 |
| 帝京大学医学部付属病院 | 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 |
| 横浜国立市民病院 | 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 |