

2020年11月16日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

特定非営利活動法人日本肺癌学会

理事長 弦間昭彦

日本肺がん患者連絡会

理事長 長谷川一男

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤 「オシメルチニブ」の
EGFR 遺伝子変異陽性早期非扁平上皮非小細胞肺癌の術後補助療法に対する
早期審査に係る要望書

平素は一方ならぬご指導を賜り心より感謝申し上げます。以下を要望申し上げたくお願い申し上げます。

完全切除された非小細胞肺癌において再発は稀ではなく、手術例の30%近くが残念ながら再発を生じます。このことから術後に再発予防、さらには生存期間の延長、治癒率の向上を目指して病期に応じた術後補助療法が実施されています。しかしながらその成績は限定されたものであり、5年生存率で5~15%程度の改善にすぎず新たな術後の補助療法が待ち望まれています。このような中、本邦にて「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」への治療薬として承認されている「オシメルチニブメシル酸塩錠(タグリッソ®)」の術後補助療法としての有用性を評価した ADAURA 試験の結果が本年の米国臨床腫瘍学会の Plenary Session にて報告、その後論文としても発表され、術後補助療法としての有用性が示されました。この結果を受けて本年7月30日に米国食品医薬品局(FDA)は画期的治療薬指定(BTD)し、米国では早期承認に向けて規制当局が動きだしています。このことから、本邦においても未だアンメットメディカルニーズが高い術後補助療法の新たな治療オプションとしてオシメルチニブが実臨床にて使用することについて早急に審査することが必要と考え、本要望書を提出します。

術後補助療法は術後再発を抑制することを目的として行われるものであり、従ってその評価は長期観察において全生存期間(OS)の延長効果を確認することが重要であると一般的に認識されています。実際、これまで非小細胞肺癌に対する術後補助療法についての主な大規模なランダム化比較試験がOSを主要評価項目として行われてきており、術後補助療法がOSの改善につながることを示されています¹⁻⁴⁾。

一方、進行・再発非小細胞肺癌においては、近年はバイオマーカーに基づいた治療選択が実施されており、日本人進行非小細胞肺癌の約1/3に認められる上皮成長因子受容体

(Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR) の遺伝子変異を有する患者には EGFR 阻害剤 (EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor: EGFR-TKI) が第一選択となっており国内外のガイドラインで推奨されています⁵⁻⁷⁾。

オシメルチニブは EGFR 遺伝子の活性化変異や T790M 変異を有する EGFR に対して不可逆的な阻害活性を有しますが、EGFR 遺伝子野生型に対しては阻害作用が弱い特徴を有する第三世代の EGFR-TKI です⁸⁻⁹⁾。他の EGFR-TKI による治療歴を有し T790M 変異を有する進行非小細胞肺癌を対象にプラチナ製剤とペメトレキセドの併用療法とオシメルチニブを比較した AURA3試験において、オシメルチニブは主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) の有意な延長を示しました【PFS 中央値 オシメルチニブ: 10.1ヶ月 vs プラチナ+ペメトレキセド: 4.4ヶ月、ハザード比: 0.30; 95%信頼区間 (CI): 0.23-0.41, $p < 0.001$ 】¹⁰⁾。引き続き実施された EGFR 活性化変異を有する非小細胞肺癌の初回治療として第1世代 EGFR-TKI であるゲフィチニブ又はエルロチニブとオシメルチニブを比較した FLAURA 試験において、オシメルチニブは主要評価項目である PFS を有意に延長【PFS 中央値 オシメルチニブ: 18.9ヶ月、ゲフィチニブ/エルロチニブ: 10.2ヶ月、ハザード比: 0.46; 95%CI: 0.37-0.57, $p < 0.001$ 】¹¹⁾ することが示されました。OS についても有意な延長を示しました【OS 中央値 オシメルチニブ: 38.6ヶ月、ゲフィチニブ/エルロチニブ: 31.8ヶ月、ハザード比: 0.80; 95%CI: 0.64-1.00, $p = 0.046$ 】¹¹⁾。しかしながら、サブセット解析ではありますが日本人集団のみの解析においては OS の延長効果は認められませんでした。

EGFR 活性化遺伝子変異を有する非小細胞肺癌の完全切除例を対象としたゲフィチニブ、エルロチニブの術後補助療法の無作為化試験が今までに複数実施されてきましたが¹²⁻¹⁴⁾、残念ながら臨床的に意義のある有用性は示されていませんでした。そこで、オシメルチニブの術後補助療法の有用性を評価することを目的に ADAURA 試験が実施されました。完全切除された病理病期 IB-III A (日本人の IB 患者は試験に組み入れられておりません) の非扁平上皮非小細胞肺癌で exon19 deletion 又は exon21 L858R point mutation を有する患者を対象に、現在の標準治療であるプラチナダブレットによる術後補助療法の実施の有無は問わずプラセボ投与群とオシメルチニブ投与群を比較しました。主要評価項目は病理病期 II-III A における無病生存期間 (DFS) です。本試験は中間解析においてオシメルチニブが顕著な有効性を示したことから、本年4月に独立データモニタリング委員会 (IDMC) の勧告に基づき早期に非盲検化されることが決定され¹⁵⁾、この勧告の根拠となったデータが本年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) ¹⁶⁾、さらに論文¹⁷⁾として発表されました。論文によれば、主要評価項目である II 期-III A 期の DFS はプラセボ群に比し有意に延長し【DFS 中央値 オシメルチニブ群: 未到達、プラセボ群: 19.6ヶ月、ハザード比: 0.17; 95%信頼区間: 0.11-0.26, $p < 0.0001$ 】、オシメルチニブ群で再発又は死亡のリスクを83%抑制するという顕著な有効性が確認されました。副次的評価項目である IB 期-III A 期の DFS においてもオシメルチニブ群で延長が確認され【DFS 中央値 オシメルチニブ群: 未到達、プラセボ群: 27.5ヶ月、ハザード比: 0.20, 95%CI: 0.14-0.30, $p < 0.0001$ 】、また患者背景に因らず IB 期-III A 期において、オシ

メルチニブ群で一貫した DFS の延長が確認されました。副次的評価項目であるⅡ期—ⅢA 期の OS については、見かけ上の生存曲線はほぼ一致しているものの、未だ評価に十分なイベント数が確保できていないため現時点で結論づけることは出来ません【OS 中央値 両群とも未到達、ハザード比：0.40、95%CI：0.09-1.83】。本試験で認められたオシメルチニブの有害事象は、これまでの進行・再発非小細胞肺癌でのオシメルチニブのものと同様でした。ILD の発現については、オシメルチニブ群で grade 1-2が10例（3%）に認められましたが grade 3以上のものは認められませんでした。

一方で、本試験結果の解釈において以下の懸念も生じます。本試験には殺細胞薬による補助療法を受けた患者410名と受けていない患者272名が含まれました。サブセット解析ではいずれにおいてもオシメルチニブによる DFS 延長効果が示されています。しかし殺細胞薬による補助療法の有無は層別因子ではありません。またこのサブセット解析の結果は当然ながら殺細胞薬による補助化学療法の必要性についてなんら新たな情報を与えるものではありません。従って、本治療法を承認する場合、オシメルチニブのみの補助療法として承認するのか、殺細胞薬による補助療法後にオシメルチニブを投与することを承認するのか、両方を承認するのか検討する必要があります。本試験における ILD の発生頻度は3%でありいずれも grade 2以下でした。しかし、EGFR-TKI による ILD については日本人では非日本人に比べ高リスクであることが示されています【全発生（HR=5.54, 95%CI;3.52-8.73）、重症発生（HR=5.01, 95%CI;2.85-8.82）、死亡（HR=5.41, 95%CI;2.62-11.17）¹⁸⁾。本来、手術のみで治癒する可能性のある集団に対し死亡リスクのある治療を追加することの問題点は補助療法に共通するものですが、特に日本人においてリスクの高い ILD を副作用として有する EGFR-TKI を追加する不利益は慎重に検討する必要があります。さらに OS に差が認められていない現状では、オシメルチニブを補助療法として使わなくても、再発を確認してから使用することにより DFS における不利益を挽回する可能性も考慮する必要があります。

しかしながら、上記の懸念事項を踏まえても、本剤の高い有効性を考慮した場合、難治性である非扁平上皮非小細胞肺癌において、手術後の一定期間、脳転移再発を含め¹⁹⁾無再発で享受できる患者の利益は計り知れません。このようなことから本年7月30日に FDA は術後補助療法としてのオシメルチニブを BTD としました²⁰⁾。今後米国での審査が加速されると考えられます。本邦においても未だアンメットメディカルニーズが高い術後補助療法の新たな治療オプションとして、実臨床において早期に使用でき、かつ安全性を担保する体制を整えることは患者の切実な要望に応えると共に、本邦における医療の向上の面からも重要なことと考えます。

については、本邦においても「オシメルチニブ」が早期に完全切除非扁平上皮非小細胞肺癌患者の術後補助療法として投与可能となるよう、日々、肺癌患者の治療に当たる医療従事者の立場から、ここに早期審査を要望いたします。

引用文献:

- 1) Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350:351-360, 2004
- 2) Winton T, Livingston R, Johnson D, et al: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 352:2589-2597, 2005
- 3) Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7:719-727, 2006
- 4) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al: Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26:3552-3559, 2008
- 5) 肺癌診療ガイドライン2019年版. 特定非営利活動法人 日本肺癌学会
- 6) National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology™ Non-small cell lung cancer v.6.2020. 2020.
- 7) Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 35: 3484-3515, 2017.
- 8) Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 4: 1046-61, 2014.
- 9) Mok T, Ahn M-J, Han J-Y, et al. CNS response to osimertinib in patients (pts) with T790M-positive advanced NSCLC: data from a randomized phase III trial (AURA3). *J Clin Oncol* 35: Suppl: Abstract 9005, 2017.
- 10) Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 376: 629-40, 2017.
- 11) Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 378: 113-25, 2018.
- 12) Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 33: 4007-14, 2015.
- 13) Pennell NA, Neal JW, Chaff JE et al. SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 10:97-104, 2019.
- 14) Wen-Zhao Zhong, Qun Wang, Wei-Min Mao, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 19: 139-48, 2018.

- 15) アストラゼネカ株式会社 プレスリリース (4月17日付け)
- 16) Roy S. Herbst, Masahiro Tsuboi, Thomas John, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB–IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. *J Clin Oncol* 38: Suppl: Abstract LBA5, 2020.
- 17) Yi-Long Wu, Masahiro Tsuboi, Jie He, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020 ahead of print. DOI: 10.1056/NEJMoa2027071
- 18) Chong Hyun Suh, Hye Sun Park, Kyung Won Kim, et al. Pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitor: meta-analysis of 153 cohorts with 15,713 patients. *Lung Cancer* 123: 60-69, 2018.
- 19) Masahiro Tsuboi, Yi-Long Wu, Thomas John, et al. Osimertinib adjuvant therapy in patients with resected EGFR mutated NSCLC (ADAURA): CNS disease recurrence. *Ann Oncol* 31 Suppl_4: S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325, 2020
- 20) アストラゼネカ株式会社 プレスリリース (8月6日付け)