

# EGFR T790M変異検査：リキッドバイオプシーとしての保険承認から今後の必要性まで

The future of plasma genotyping for EGFR T790M mutation in lung cancer

高濱 隆幸

Takayuki Takahama

近畿大学奈良病院腫瘍内科助教

## はじめに

EGFR変異陽性肺がんは、ほかの転移・再発を伴う固形がんの先陣を切って、固形がんの分子標的治療、遺伝子診断の分野で多くのエビデンスを創出してきた。なかでも、他がん種に先駆けて、遺伝子診断の検体として従来の腫瘍組織を用いる手法から、腫瘍由来の血中循環腫瘍DNA (circulating tumor DNA ; ctDNA)を用いるリキッドバイオプシーの実用化に向けて大きな期待が集まり、種々の臨床研究を経て臨床応用が進んだ。一方で、肺がん診療は新規薬剤の登場によって標準治療の更新が非常に早いこと、また、リキッドバイオプシーの限界も明らかになるなど、T790M変異検査の立ち位置は大きく変化している。

本稿では、EGFR T790M変異検査におけるリキッドバイオプシーのデータを要約し、保険承認の状況から今後の必要性まで考察を加えたい。

## EGFR T790M変異陽性肺がんの 治療戦略：AURA3試験、サブグループ解析

AURA3試験は、第1・2世代EGFR-TKIによる前治療歴を有し、病勢進行が確認された患者を対象に、EGFR T790M変異陽性症例をオシメルチニブ群と化学療法(シスプラチンまたはカルボプラチン+ペメトレキセド)群に2:1にランダムに割り付けし、無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目としていた。試験全体の結果は、オシメルチニブ群が化学療法群に比べて有意にPFSを延長し(ハザード比(HR)0.30, 95%信頼区間(CI):0.23~0.41,  $p<0.001$ ) (図1), オシメルチニブはT790M変異陽性非小細胞肺がんの標準治療として位置づけられた<sup>1)2)</sup>。

この試験は「組織検体を用いてT790M変異陽性が確認されていること」が適格基準の1つであったが、同時に血液検体も収集されており、副次的評価項目の1つとしてctDNAを用いたT790M変異検査の有用性が検討された。組織T790M変異陽性患者におけるPFSが10.1ヵ月(95%CI:8.3~12.3)であった一方、組織と血漿からともにT790M変異が確認された患者ではPFSが8.2ヵ月(95%CI:

6.8~9.7)とやや短い傾向が認められた(図1)。「Shedder」と呼ばれる、血中でctDNAの循環量が多い、つまり腫瘍量の多い集団で、血漿T790M変異の検出割合が高いため、予後が若干悪いのではないかと考察されている。結論としては、血漿T790M変異陽性患者においても化学療法と比較すると長いPFSが達成されたことから<sup>3)</sup>、血漿T790M変異陽性患者に対してもオシメルチニブは標準治療として認識された。

## 血漿T790M変異検査承認の背景と課題

EGFR-TKI耐性症例では組織検体の採取が困難な対象が少なくないことや、血液検査は侵襲が少なく結果返却までの時間が短いなどのメリットがあることから、臨床現場における血漿T790M変異検査のニーズは高かった。そこで、リアルタイムPCR法であるコバス®EGFR検出キット v2.0を用いた血漿中ctDNA検査が2016年に第I・II相試験<sup>4)</sup>の後ろ向き検討のデータを用いて承認された。しかし、感度が58.7%であるだけでなく、特異度が80.2%と、偽陰性となる例が避けられないことから、組織検査が優先される状況は変わっていない。したがって、現状でもT790M検索を目的とした血漿検査は組織検査の代替にはなりえず、依然として補助的な方法である。

同時に、保険償還の制限上、T790M検索を目的とする場合は「患者1人につき1回」に限られており、低侵襲で繰り返し検討ができるというリキッドバイオプシー本来のメリットが損なわれている。

## そもそもT790M変異陽性肺がん症例は どれくらい存在するのか？：REMEDY試験

一方で、当初第1・2世代EGFR-TKIの耐性機序のうち約半数を占めるとされてきたT790M変異そのものについて、実臨床でどの程度検出されているのか、日本における現状が検討された<sup>5)</sup>。第1・2世代EGFR-TKIに耐性をきたした236例の検討において、組織検体、血漿検体のいずれかを用いたT790M検索の結果、陽性が確認されたのは