CASE REPORT

オシメルチニブ投与中に重篤な好中球減少をきたし、減量投与にて治療継続が可能であった進行期 EGFR T790M 遺伝子陽性肺腺癌の 2 例

中村祐基¹・畑地 治¹・鈴木勇太¹・
坂口 直¹・伊藤健太郎¹・西井洋一¹

Successful Dose-reduction Therapy for Osimertinib-induced Neutropenia in EGFR-mutant Lung Adenocarcinoma: a Report of Two Cases

Yuki Nakamura¹; Osamu Hataji¹; Yuta Suzuki¹;
Tadashi Sakaguchi¹; Kentaro Ito¹; Yoichi Nishii¹

¹Respiratory Center, Matsusaka Municipal Hospital, Japan.

ABSTRACT — Introduction. Osimertinib, a 3rd-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), has good efficacy in the treatment of lung adenocarcinoma harboring EGFR T790M mutation in patients who have previously received TKI treatment. Some cases present severe neutropenia and require dose reduction or discontinuation. **Cases.** We experienced two cases of advanced lung adenocarcinoma harboring EGFR T790M mutations in patients who had received several chemotherapies and EGFR-TKIs. Case 1 was a 72-year-old man who was a former smoker. Case 2 was an 82-year-old woman who was a non-smoker. The two patients received osimertinib treatment at the standard initial dose as 6th line and 7th line treatments, respectively. In both cases, severe neutropenia occurred as an adverse drug reaction. After several periods of short-term cessation, good clinical efficacy and sustained disease control with reduced-dose osimertinib treatment, without a recurrence of neutropenia. **Conclusion.** This report indicates that the neutropenia caused by osimertinib may be dose-dependent and that a reduced dose of osimertinib may be clinically effective and show good tolerability, while avoiding the recurrence of severe neutropenia.

(JJLC. 2019;59:46-52)

KEY WORDS — Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), EGFR T790M, Osimertinib, Neutropenia

Corresponding author: Yuki Nakamura.

Received February 20, 2018; accepted October 28, 2018.

要旨 — 背景. オシメルチニブは、EGFR T790M 遺伝子陽性肺腺癌に対して高い奏効率、全生存率の延長効果が示されている第3世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であるが、有害事象として重篤な好中球減少が散見される。**症例.** 症例①: 72歳男性、既喫煙者で、EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌と診断された。5次治療後に腫瘍が増大し、気管支鏡での再生検にて T790M 耐性遺伝子が検出された。症例②: 82歳女性、非喫煙者の EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌で、6次治療後に気管支鏡による生検検体にて T790M 耐性遺伝子が検出された。症例①、②においてそれぞれ6次、7次治療としてオシメ

ルチニブを開始した。投与開始後に重篤な好中球減少を呈したが、休薬にて好中球数の改善を認め、再開したものの再度好中球減少を呈したため、さらに減量し投与再開としたが、好中球減少は増悪することなく、現在も病勢制御が可能となっている。**結論.** オシメルチニブによる好中球減少の発症は用量依存性である可能性があり、減量投与にて好中球減少の再発を認めず、治療継続が可能であった。

索引用語 — EGFR-TKI, EGFR T790M, オシメルチニブ, 好中球減少

¹松阪市民病院呼吸器センター。
論文責任者: 中村祐基。

受付日: 2018年2月20日, 採択日: 2018年10月28日。

はじめに

オシメルチニブは EGFR T790M 遺伝子陽性肺癌に対して、高い奏効率、全生存率の延長効果が示されている第3世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) である。従来の細胞障害性抗癌化学療法と比較して、有害事象としての血液毒性は少なく、重篤な好中球減少を呈することは稀であるが、EGFR-TKI での治療継続に難渋する例もある。今回、我々は EGFR T790M 遺伝子陽性肺癌に対してのオシメルチニブ投与中に重篤な好中球減少を呈し、減量にて好中球数の改善を認め、オシメルチニブでの治療継続が可能であった2例について報告する。

症 例

症例①：72歳、男性。

主訴：胸部異常陰影（自覚症状なし）。

既往歴：COPD。

現病歴：20XX-5年X-5月、肺炎およびCOPD増悪にて近医を受診された際に施行された胸部CT検査にて左下葉腫瘤影を指摘され、20XX-5年X-2月に当科紹介となった。

生活歴：喫煙歴：45 pack-year、既喫煙者。

入院時現症：身長152 cm、体重45.1 kg、BMI：19.5。

入院時検査所見：腫瘍マーカーはSCCが1.9 mg/dlと軽度の上昇を認めたが、CEAは正常範囲内であり、その他も特記すべき異常所見はなかった。胸部単純X線検査にて左下肺野に腫瘤影を認め、胸部CT検査では気腫を背景に左下葉に7 cm大の腫瘤影、左胸水を呈しており、癌性胸膜炎を認めた。CTガイド下経皮的肺生検を施行し、病理学的に肺腺癌の診断を得た。遺伝子検査はEGFR 遺伝子変異陽性 (Exon19 欠失)、ALK 遺伝子転座陰性であり、上記よりEGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌、cT2bN0M1a、stage IV (肺癌取り扱い規約第6版) と診断した。

治療経過：20XX-5年X-2月より1次治療としてシスプラチン+ペメトレキセド (PEM)+ベバシズマブ (BEV) の投与を開始した。治療効果は認めたものの、CTCAE ver 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grade 3 以上の好中球減少を認め、肺炎を合併したため終了とした。2次治療としてエルロチニブ (ERL) を開始したが、腫瘍は増大した。3次治療として、1次治療で治療効果を認めた PEM+BEV を再投与した。4次治療として、新規に承認されたニボルマブ (NIVO) を投与するも、腫瘍は増大し、その後5次治療としてドセタキセル+ラムシルマブを開始したが、投与1サイクル後に左下葉肺炎を発症したため中止した。増

大する原発巣に対して経気管支肺生検を施行し、EGFR T790M 遺伝子変異陽性と判明したため、オシメルチニブの承認後に6次治療として20XX年X月よりオシメルチニブ80 mg/日を投与した。オシメルチニブ投与開始後第8病日にGrade 3の好中球減少を認めたため、休薬とした。その後好中球数が改善したため、第24病日にオシメルチニブを40 mg/日に減量し再開したものの、第31病日に再び好中球数の減少を認めたため、再度休薬とした。第67病日に週3回40 mg/日に減量して再開としたが、好中球数が減少傾向となったため、第74病日に週2回40 mg/日へ減量したところ、再び好中球数は改善した。ここまでの治療経過として、腫瘍は縮小し、治療効果として部分奏効 (partial response ; PR) であった (Figure 1)。第133病日には週3回40 mg/日へ増量としたが、以後は好中球減少を認めなかった。病勢はオシメルチニブ投与開始から腫瘍の増大を認めず、最良効果としてPRを得られ、以後は病勢制御が可能であり、腫瘍マーカーも正常範囲内であった。現在も同用量のまま重大な有害事象なく、治療継続中である (Figure 2)。

症例②：82歳、女性。

主訴：胸部異常陰影（自覚症状なし）。

現病歴：甲状腺右葉の腫瘤影精査目的に当院内科を受診された。胸部CT検査にて左上葉に腫瘤陰影を認めたため、201Y-2年Y-11月に当院呼吸器内科へ紹介された。

既往歴：心房中隔欠損、子宮筋腫。

生活歴：喫煙歴、粉塵曝露歴なし。

血液検査：腫瘍マーカーはCEA：15.7 ng/ml、CA19-9：192 U/mlと軽度上昇を認めた。その他は特記すべき異常所見は認めなかった。

入院時現症：身長154.8 cm、体重43.1 kg (BMI：17.9) であった。胸部X線検査では、左上肺野に腫瘤影を認め、胸部単純CTにて左上葉S3領域に2.5×3.5 cm大のspiculaを伴う不整腫瘤影と左胸水、#4Rのリンパ節腫脹を認めた。PET-CT検査では左上葉腫瘤影と一致する部位にSUV max 7.9のFDG集積を認めた。また胸骨、胸椎、腰椎、腸骨に多発する骨透亮像と同部位にFDG集積を認め、骨転移が疑われた。CTガイド下経皮的肺生検にて肺腺癌と病理学的診断を得た。遺伝子検査にてEGFR 遺伝子変異陽性 (Exon19 欠失)、ALK 融合遺伝子転座は陰性が判明した。上記よりEGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌、stage IV、cT3N1M1b (肺癌取り扱い規約第7版) と診断した。

治療経過：201Y-2年Y-10月より1次治療としてカルボプラチン (CBDCA)+PEMを開始したが、投与1コース終了後に腫瘍は縮小したものの、ERLが承認されたため、2次治療としてERLを開始した。3次治療とし

Figure 1. The imaging findings of Case 1. (a and b) Chest CT from five years after the 1st line therapy, before the introduction of osimertinib (yellow and red arrowheads). Sequential CT shows good responses to osimertinib treatment at three (c and d), seven (e and f) and ten (g and h) months. These CT scans show the shrinkage of all tumor lesions.

Figure 2. Changes in the neutrophil count over time after the administration of osimertinib. The neutrophil count decreased after the introduction of osimertinib. After dose-reduction, the neutrophil count increased and there was no recurrence of severe neutropenia due to osimertinib.

てアファチニブ（AFA）を投与し、原発巣は縮小を得たものの、右下葉に新規に転移巣が出現したため、4次治療として、1次治療で治療効果を認めたCBDCA+PEM

を再投与した。5次治療としてERL+BEVによるEGFR-TKIの再投与を行ったが、有害事象と思われる高ビリルビン血症を認めたため、6次治療としてゲフィチ

Figure 3. The imaging findings of Case 2. (a) Chest CT shows the tumor at the right middle lobe three years after the 1st line therapy, before the introduction of osimertinib. Sequential CT shows the anti-tumor efficacy of osimertinib treatment at three (b), five (c) and at ten (d) months.

ニブ（GEF）を開始した。右肺下葉腫瘍に対して経気管支肺生検での再生検を施行したところ、T790M 耐性遺伝子が検出された。オシメルチニブが承認された 201Y 年 Y 月より 7 次治療としてオシメルチニブ 80 mg/日での投与を開始した。投与開始 2 ヶ月後での初回評価での病勢は PR であった。オシメルチニブ導入後第 105 病日に Grade 3 の好中球減少を呈したため休薬し、その後同用量で再開としたが、第 216 病日に再度 Grade 3 の好中球減少を呈したため休薬し、第 237 病日に 40 mg/日での減量投与を行った。その後は Grade 3 以上の好中球減少をきたすことはなかった（Figure 3）。減量投与後は転移巣の増大を認めず、治療効果を維持したままでの病勢制御が可能であった。オシメルチニブの投与開始 10 ヶ月が経過した現在も、外来にて同用量にて治療継続中である（Figure 4）。

考 察

オシメルチニブは EGFR-TKI 既治療の EGFR T790M 変異陽性肺癌に対して有効性が示されている第 3 世代 EGFR-TKI である。^{1,3} 報告された有害事象としての血液毒性の発症頻度は低く、AURA2 試験においても、全

Grade での有害事象としての血小板減少が 12.7%、好中球減少が 8.0%、貧血が 5.0% と報告されているが、その中でも Grade 3 以上の重篤な血小板減少、好中球減少、貧血の発症頻度は 1% 程度であったと報告されており、実臨床において遭遇する頻度は少ない。¹ EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌における EGFR-TKI 投与による血液毒性は非血液毒性と比較して少なく、第 III 相臨床試験での報告では Grade 3 以上の好中球減少は稀であると思われる（Table 1）。

既存の細胞障害性抗癌剤による骨髓抑制の機序と異なり、EGFR-TKI 投与による好中球減少および血液毒性は EGFR 経路の血管新生作用により生じる可能性が示唆されているが、⁴ 第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブは第 1 世代、第 2 世代 EGFR-TKI とは有害事象のプロファイルが異なり、オシメルチニブによって生じた血液毒性の分子細胞学的な機序については解明されていない。また EGFR-TKI で好発する非血液毒性の有害事象としての皮疹、下痢については、用量依存性に発症率が増加することが報告されており、AFA の血中濃度と有害事象についての相関が示唆されているが、⁵ 好中球減少をはじめとする骨髓抑制に関して、オシメルチニブの減

Figure 4. Changes in the neutrophil count over time after the introduction of osimertinib in Case 2. The neutrophil count gradually decreased after the administration of osimertinib at the standard dose. Severe neutropenia improved after the discontinuation of osimertinib. However, when it was restarted, severe neutropenia recurred. After dose-reduction, the neutrophil count increased and there was no recurrence of severe neutropenia due to osimertinib.

Table 1. The Incidence of Neutropenia and Leukopenia as Adverse Drug Reactions in Phase III Trials of EGFR-TKIs

Clinical Trials with EGFR-TKI	Neutropenia			Leukopenia	
	All Grade	CTCAE Grade ≥ 3	Febrile Neutropenia	All Grade	CTCAE Grade ≥ 3
IPASS Mok TS. N Engl J Med. 2009	N/A	3.7	0.2	1.5	0.2
NEJ002 Maemond M. N Engl J Med. 2010	5.2	0.9	0	11.4	0
WJTOG3405 Mitsudomi T. Lancet Oncol. 2010	1.4	0	N/A	8.0	0
EURTAC Rosell R. Lancet Oncol. 2012	0	0	0	N/A	N/A
OPTIMAL Zhou C. Lancet Oncol. 2011	6.0	0	N/A	6.4	N/A
ENSURE Wu YL. Ann Oncol. 2015	4.5	0.9	N/A	6.4	0.9
LUX-Lung 3 Lecia VS. J Clin Oncol. 2013	0.9	0.4	N/A	1.7	0.4
LUX-Lung 6 Wu YL. Lancet Oncol. 2014	2.1	0.4	N/A	3.3	0.4
AURA3 Mok TS. N Engl J Med. 2017	8.0	1.0	N/A	N/A	N/A
FLAURA Soria JC. N Engl J Med. 2018	1.0*	<1.0*	N/A*	N/A*	N/A*

The number in the table indicates the percentage.

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0; N/A, not available; *, referred from supplemental appendix.

量にて同様に制御可能であるのか、または骨髓抑制が用量依存性に生じるのかは明らかではない。

当院では2018年5月までにEGFR T790M 遺伝子変異陽性肺腺癌22例に対してオシメルチニブが投与されているが、Grade 3以上の好中球減少は今回報告した2症例のみであり、約9%程度の発症率であった。既知の文献と比して発症頻度が高い印象があり、実臨床では注意を要するものと考え、日本人のみに限定したAURA3試験のサブグループ解析では、最も多く認められたGrade 3以上の有害事象は好中球減少症であり、その発症率は7%と、全集団を合わせた結果と比しても発症頻度は高かった。² またFLAURA試験においても、全集団での好中球減少症の報告はなかったが、³ 第57回日本肺癌学会学術集会において報告された日本人患者におけるFLAURA試験におけるサブグループ解析では、日本人群に最も高頻度にみられたGrade 3以上の有害事象は、オシメルチニブ群でリンパ球減少(6%)であり、特に血液毒性については日本人群で多いと思われた。⁶ また、同じEGFR-TKIであるGEF投与に際しても同様に日本人で発生頻度が高い有害事象が示されていることから、⁷ 人種による影響も関与している可能性がある。

オシメルチニブ投与中にGrade 3以上の重篤な好中球減少を認める場合には減量もしくは休薬、あるいは薬剤変更を考慮する必要があると思われる。症例①では半量の40 mg/日に減量しても好中球減少をきたしていた。T790M 変異陽性例に対するオシメルチニブの高い奏効率、細胞障害性抗癌剤と比較して高齢者に対する治療忍容性の高さを考慮し、週3回40 mg/日と減量投与した。その結果、好中球減少は改善し、再度低下することなく同用量のまま治療効果を得られた。一方症例②では、好中球減少による休薬の後に、半量の40 mg/日にて投与を再開したところ、好中球減少は改善し、同用量での継続投与にて病勢の制御が可能であった。このことから、オシメルチニブによる好中球減少は用量依存性に発現することが示唆され、減量投与下にて病勢制御が可能であると考えられる。

AURA試験での報告においても、オシメルチニブの標準投与量である80 mg/日での奏効率は70%であったが、20 mg/日と40 mg/日まで減量した群においても、それぞれ50%、59%と比較的高い奏効率を得られたことが示されている。⁸ またNEJ002試験において、GEFの標準投与量である250 mg/日から125 mg/日で2日おきに投与された減量投与群では、標準投与量群と比べて全生存率、奏効率に有意差を認めなかったこと、⁹ LUX-Lung 3とLUX-Lung 6試験におけるAFAの標準投与群と比して、投与6ヶ月以内に減量投与した群における無増悪生存期間が近似した値となったことが報告されてお

り、¹⁰ オシメルチニブを含め、減量投与例でも、EGFR-TKI投与によって、ある程度の治療効果が保持されることが示唆される。その上、自験例のように体重または体表面積の比較的小さい症例では、有害事象が従来の報告より高頻度に出現する可能性があり、減量下でも治療効果が期待できる可能性があると推察する。上記のように血液毒性についての明確な機序は不明ではあるが、自験例では減量にて改善したことから濃度依存性に発現しているものと推察され、重度の好中球減少を認めた際には、減量投与による病勢制御の可能性が示唆された。

まとめ

今回我々は、オシメルチニブ投与中に重篤な好中減少をきたし、減量投与にて治療継続が可能であった進行期EGFR T790M 遺伝子変異陽性肺腺癌の2例を経験した。EGFR-TKIは適応症例に対して非常に高い奏効率をもつため、自験例のように血液毒性が発症した場合でも、薬剤変更をすることなく減量投与にて有害事象が改善し、かつ病勢制御が可能のまま治療継続できたことは、今後の実臨床における治療方針の検討において有用であると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：中村祐基〔委受託研究（治験等）〕NOVARTIS ファーマ、グラクソスミスクライン、杏林製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、バイエル薬品、第一三共、小野薬品工業、アストラゼネカ、畑地 治〔講演料など〕NOVARTIS ファーマ、日本ベーリンガーインゲルハイム〔委受託研究（治験等）〕NOVARTIS ファーマ、グラクソスミスクライン、杏林製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、バイエル薬品、第一三共、小野薬品工業、アストラゼネカ、鈴木勇太〔委受託研究（治験等）〕NOVARTIS ファーマ、グラクソスミスクライン、杏林製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、バイエル薬品、第一三共、小野薬品工業、アストラゼネカ、坂口 直〔委受託研究（治験等）〕NOVARTIS ファーマ、グラクソスミスクライン、杏林製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、バイエル薬品、第一三共、小野薬品工業、アストラゼネカ、伊藤健太郎〔委受託研究（治験等）〕NOVARTIS ファーマ、グラクソスミスクライン、杏林製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、バイエル薬品、第一三共、小野薬品工業、アストラゼネカ、西井洋一〔委受託研究（治験等）〕NOVARTIS ファーマ、グラクソスミスクライン、杏林製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、バイエル薬品、第一三共、小野薬品工業、アストラゼネカ

REFERENCES

1. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC, et al. Osimertinib for pretreated EGFR

- Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:1643-1652.
2. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:629-640.
 3. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:113-125.
 4. Alexandrescu DT, McClure R, Farzanmehr H, Dasanu CA. Secondary erythrocytosis produced by the tyrosine kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. *J Clin Oncol.* 2008;26:4047-4048.
 5. Sato J, Morikawa N, Chiba R, Nihei S, Moriguchi S, Saito H, et al. Case series on the association between blood levels and side effects of afatinib maleate. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80:545-553.
 6. Hida T, Kin E, Imamura F, Fukino K, Akamatsu H. PS-2 Osimertinib vs platinum-based chemotherapy in patients with EGFRm T790M-positive NSCLC (AURA3). 肺癌. 2016;57:430.
 7. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol.* 2003;21:2237-2246.
 8. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1689-1699.
 9. Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isobe H, et al. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1413-1417.
 10. Yang JC, Sequist LV, Zhou C, Schuler M, Geater SL, Mok T, et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Ann Oncol.* 2016;27:2103-2110.